

薬事・食品衛生審議会  
平成22年度 第3回 血液事業部会運営委員会

議事次第

日時：平成22年11月24日（水）  
16：00～18：00  
場所：中央合同庁舎5号館 厚生労働省  
専用第12会議室（12階）  
東京都千代田区霞が関1-2-2

議題：

1. 議事要旨の確認
2. 感染症定期報告について
3. 血液製剤に関する報告事項について
4. 日本赤十字社からの報告事項について
5. その他

配付資料：

座席表

委員名簿

- 資料 1 平成22年度第2回血液事業部会運営委員会議事要旨（案）
- 資料 2 感染症定期報告について
- 資料3-1 供血者からの遡及調査の進捗状況について
- 資料3-2 血液製剤に関する報告事項について
- 資料3-3 献血件数及びHIV抗体・核酸増幅検査陽性件数
- 資料4-1 XMRVに関する文献報告（続報）
- 資料4-2 諸外国における慢性疲労症候群罹患者に対する献血制限について
- 資料4-3 日本における慢性疲労症候群について
- 資料 5 研究開発等における血液製剤の使用に関する指針の策定について
- 資料6-1 血小板製剤に対する感染性因子低減化（不活化）技術の導入準備について（日本赤十字社提出資料）
- 資料6-2 血小板製剤に対する感染症因子低減化血小板の臨床試験の概要（日本赤十字社提出資料）
- 資料6-3 感染因子低減化技術導入に係る費用対効果分析の報告
- 資料6-4 FDAプレゼンテーション
- 資料 7 改定問診票（日本赤十字社提出資料）

- 資料8-1 フィブリノゲン製剤納入先医療機関の追加調査について（平成22年11月12日公表）
- 資料8-2 C型肝炎訴訟の和解について（平成22年10月25日公表）
- 資料8-3 平成22年度フィブリノゲン製剤納入先医療機関訪問調査について（平成22年10月27日公表）

平成22年度第3回  
薬事・食品衛生審議会薬事分科会  
血液事業部会運営委員会  
座

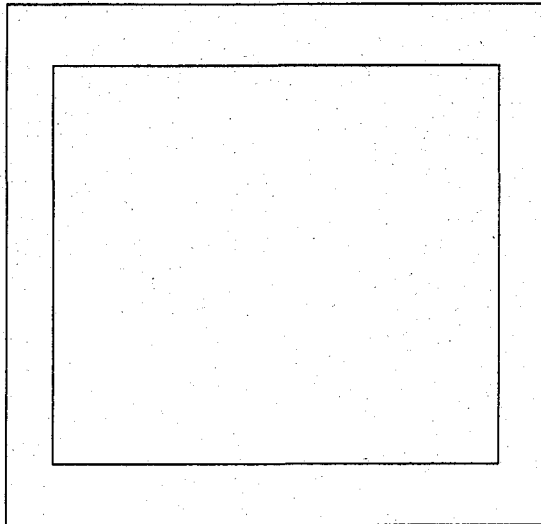
平成22年11月24日(水)  
厚生労働省  
専用第12会議室  
16:00~18:00

薬事・食品衛生審議会薬事分科会  
血液事業部会運営委員会 委員名簿

佐川委員長

速記

大平委員  
岡田委員  
半田委員  
花井委員  
山口委員



倉恒参考人

(日本赤十字社)

血液対策企画官  
血液対策課長  
血液課長対策補佐課

	(事務局席)	
--	--------	--

欠席委員  
花井委員

- 大平 勝美 (おおひら かつみ)  
はばたき福祉事業団理事長
- 岡田 義昭 (おかだ よしあき)  
国立感染症研究所血液・安全性研究部第一室長
- 佐川 公矯 (さがわ きみたか)  
久留米大学医学部付属病院臨床検査部教授
- 花井 十伍 (はない じゅうご)  
ネットワーク医療と人権理事
- 半田 誠 (はんだ まこと)  
慶應義塾大学医学部輸血・細胞療法部教授
- 山口 照英 (やまぐち てるひで)  
(独)医薬品医療機器総合機構 生物系審査第一部  
テクニカルエキスパート

2

傍聴席

(50音順、敬称略)

## 平成22年度第2回血液事業部会運営委員会議事要旨

日時：平成22年8月11日(水) 15:00～17:00

場所：航空会館 501+502会議室

出席者：佐川委員長、大平、岡田、半田、山口各委員  
(事務局)

三宅血液対策課長、安田血液対策企画官、難波江課長補佐  
(採血事業者)

日本赤十字社血液事業本部 田所経営会議委員、俵総括副本部長、石川  
副本部長、日野副本部長

- 議題： 1. 委員長の選出及び委員長代理の指名  
2. 議事要旨の確認  
3. 感染症定期報告について  
4. 血液製剤に関する報告事項について  
5. 日本赤十字社からの報告事項について  
6. その他

(審議概要)

## 議題1について

議事要旨に関する意見等については、事務局まで連絡することとされた。

## 議題2について

感染症定期報告について、事務局から説明後、質疑応答がなされた。

## 議題3について

事務局及び日赤から、供血者からの遡及調査の進捗状況、血液製剤に関する報告事項、献血件数及びHIV抗体・核酸増幅検査陽性件数について説明後、下記のような意見が出された。

(献血件数及びHIV抗体・核酸増幅検査陽性件数関係)

- HIV 検査について、検査機関できちんと検査されることと、検査目的献血をやめていただくようにすることが大事だと思う。

また、事務局より、島根県における献血でのHIV検査陽性件数が過去24年間で2件だったにもかかわらず、本年の1月～6月で3件報告されたことについて、エイズ動向委員会にも報告し、ご審議いただくことが報告された。

## 議題4及び議題5について

## 議題5について

(第63回 WHO 総会決議関係)

事務局から、「第63回 WHO 総会決議について」説明後、下記のような意見が出された。

- WHO の議決の中で、「もし特殊な事情がないのであれば、国内自給を達成することを目的として、資源の入手可能性に基づき、国家的に調整され、効率的に管理された、持続可能な血液及び血漿プログラムを実施するためのすべての必要な措置をとること」ということが記載されたことは、日本で血液法に盛り込まれた内容が世界的に見ても正しい方向であったということで、国として毅然たる姿勢を示し、この決議の内容も踏まえて、血液事業の推進の努力をしていただきたい。

(血液事業本部のこの一年(平成21年度)の取組及び血液事業の広域運営体制関係)

日赤から、「血液事業本部のこの一年(平成21年度)の取組」及び「血液事業の広域運営体制」について報告があり、下記のような意見が出された。

- 将来的に日本の血漿分画製剤の製造のあり方をよく考えて、国内自給としての安定した供給ができるように日赤としても是非検討していただきたい。
- 医療機関によっては、輸血検査や輸血に関して、もう少しきちんとした体制を取らなくてはいけないところもあるかもしれないが、国としても、指導体制などをもう少ししっかりしていただいて、日赤の広域化に対して、地域における医療機関が独自できちんとした体制を整えることができるようになる方策を取っていただきたい。

(フィブリノゲン関係)

事務局から、フィブリノゲン製剤及び血液凝固因子製剤に関する公表等について報告がなされた。

以上

資料2

感染症定期報告に関する今後の対応について

平成16年度第5回  
運営委員会確認事項  
(平成16年9月17日)

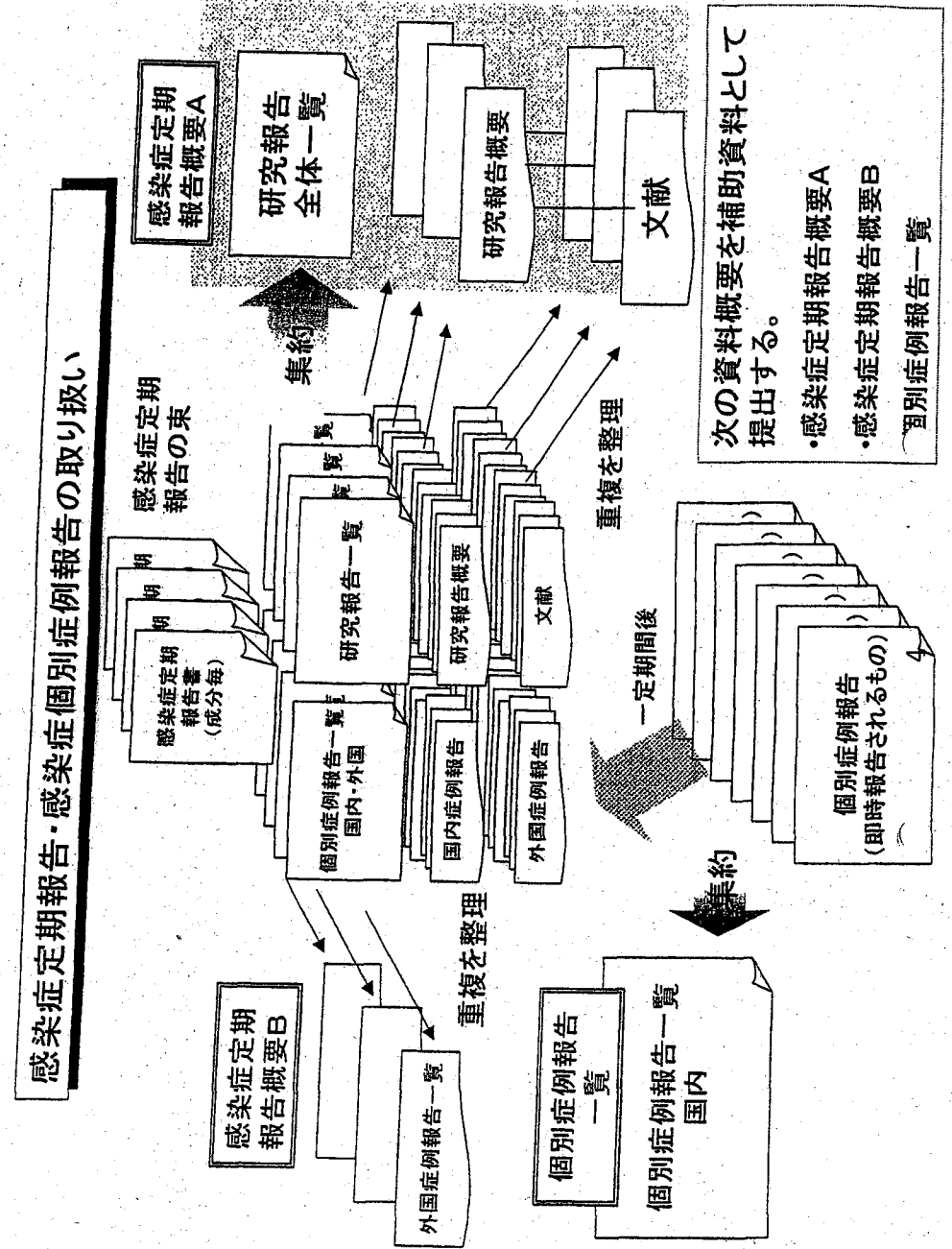
1 基本的な方針

運営委員会に報告する資料においては、

- (1) 文献報告は、同一報告に由来するものの重複を廃した一覧表を作成すること。
- (2) 8月の運営委員会において、国内の輸血及び血漿分画製剤の使用した個別症例の感染症発生報告は、定期的にまとめた「感染症報告事例のまとめ」を運営委員会に提出する取り扱いとされた。これにより、感染症定期報告に添付される過去の感染症発生症例報告よりも、直近の「感染症報告事例のまとめ」を主として利用することとする。

2 具体的な方法

- (1) 感染症定期報告の内容は、原則、すべて運営委員会委員に送付することとするが、次の資料概要を作成し、委員の資料の確認を効率的かつ効果的に行うことができるようにする。
  - ① 研究報告は、同一文献による重複を廃した別紙のような形式の一覧表を作成し、当該一覧表に代表的なものの報告様式(別紙様式第2)及び該当文献を添付した「資料概要A」を事務局が作成し、送付する。
  - ② 感染症発生症例報告のうち、発現国が「外国」の血漿分画製剤の使用による症例は、同一製品毎に報告期間を代表する感染症発生症例一覧(別紙様式第4)をまとめた「資料概要B」を事務局が作成し、送付する。
  - ③ 感染症発生症例報告のうち、発現国が「国内」の輸血による症例及び血漿分画製剤の使用による感染症症例については、「感染症報告事例のまとめ」を提出することから、当該症例にかかる「資料概要」は作成しないこととする。ただし、運営委員会委員から特段の議論が必要との指摘がなされたものについては、別途事務局が資料を作成する。
- (2) 発現国が「外国」の感染症発生症例報告については、国内で使用しているロットと関係がないもの、使用時期が相当程度古いもの、因果関係についての詳細情報の入手が困難であるものが多く、必ずしも緊急性が高くないと考えられるものも少なくない。また、国内症例に比べて個別症例を分析・評価することが難しいものが多いため、緊急性があると考えられるものを除き、その安全対策への利用については、引き続き、検討を行う。
- (3) 資料概要A及びBについては、平成16年9月の運営委員会から試験的に作成し、以後「感染症的報告について(目次)」資料は廃止することとする。



## 感染症定期報告概要

(平成22年11月24日)

平成22年6月1日受理分以降

- A 研究報告概要
- B 個別症例報告概要

### A 研究報告概要

- 一覧表（感染症種類毎）
- 感染症毎の主要研究報告概要
- 研究報告写

#### 研究報告のまとめ方について

- 1 平成22年6月1日以降に報告された感染症定期報告に含まれる研究報告（論文等）について、重複している分を除いた報告概要一覧表を作成した。
- 2 一覧表においては、前回の運営委員会において報告したもので以降の研究報告について、一覧表の後に当該感染症の主要研究報告の内容を添付した。

感染症定期報告の報告状況 (2010/6/1~2010/8/31)

血対 ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献 No.
100184	2010/7/27	100316	B型肝炎	FDA/CBER Guidance for Industry 2010 May	2010年5月、FDAは抗HBc抗体の検査の結果、供血延期となった供血者の再登録に関する再検証方法について、ガイダンスを発表した。 A. 抗HBc抗体が2回以上繰り返し陽性のため、供血が無期限に延期となった供血者については、1) 繰り返し陽性反応の最後の検査から最短8週間後の当該供血者の追跡検体において、FDA承認の検査で、HBs抗原、抗HBc抗体及びHBV NATが陰性である場合、及び2) 当該供血者の献血前の血液検体において、FDA承認の検査で、HBs抗原、抗HBc抗体及びNATが陰性であり、当該供血者が全血及び血液成分の供血者として適合基準に全て適合している場合、ドナープールに再登録される。 B. 抗HBc抗体が2回以上繰り返し陽性のため、供血延期となった供血者の検体もしくは献血検査が 1) HBs抗原検査で繰り返し陽性である 2) 抗HBc抗体検査で繰り返し陽性結果である。又は 3) HBV NATで陽性である場合には、その供血者の供血を無期限に延期しなければいけない。 C. 抗HBc検査結果によって供血延期となった供血者に追跡検査の実施を希望する場合、8週間の待機期間が終了する前に、追跡検査を実施してよい。HBs抗原、抗HBc抗体及びHBV NATのすべてが陰性結果である場合のみ、再登録の資格を得る。8週間の待機期間中に、HBs抗原、抗HBc抗体及びHBV NATのいずれかの結果が陽性の場合には、再登録は不適合であり、供血を無期限に延期することを推奨する。	1
100172	2010/6/16	100231	ウイルス感染 (XMRV)	BMJ 340 2010 April 17 (e1974)	カナダでは、CFS (Chronic fatigue syndrome: 慢性疲労症候群) の既往歴のあるヒトからの供血を予防措置として2010年5月から禁止することが公表され、この措置を執るのはカナダが世界で初めてである。この決定には、2009年10月に発表されたCFSとレトロウイルス (XMRV: xenotropic murine leukemia virus related virus) との存在に関連性を示唆した報告 (Science 2009; 326:585-9) が引用され、この試験ではCFSの患者から血中単核細胞を調査した結果、患者群では101例中68例(67%)にXMRV由来DNAを検出し (健康者対照群では218例中8例(3.7%))、また、患者由来のXMRVは感染性があり、ウイルスを介した感染および細胞性感染の両方の可能性が示された。更には、CFS患者由来の活性化PBMC、B細胞、T細胞もしくは血液に曝露された後、非感染初代培養リンパ球および指標細胞培養系には二次感染が認められたことが、XMRVがCFSの一病原因子である可能性を示唆する根拠となっている。しかし、このウイルスが実際に患者においてCFSの原因となっているか、ウイルスは正常 (intact) で感染能力があるのかは不明であり、特に供血システムへのリスクについては不明のままである。XMRVが更に解明され、CFSや関連疾病におけるウイルスの関与についてより理解されるまで、今回の供血延期を介した血液供給の安全措置を行うが、更なる知見が集まった時点で、この無期限の供血延期の正当性をもう一度判断する。	2
100178	2010/6/24	100258	レトロウイルス (XMRV)	ProMED-mail 20100408.1100	米国では、XMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus) に関連した血液供給の保全措置の必要性につき、早急に決断しようとしている。XMRV とCFS (chronic fatigue syndrome) との関連については、健康人の血中に測定可能なレベルでXMRVが検出されている一方で、他の研究ではCFS患者の血中からXMRVは検出されず、いかにウイルスが伝播するか、XMRVが病気の原因であるかは不明である。ウイルスを検出する有効な検査を見つけ、有病率を決定するために努力がなされ、(FDAやCDCなどの政府機関と共に) HIN (National Institutes of Health) のワーキンググループによって調査中である。現在、12の検査が血液供給への感染因子混入を防ぐために行われているが、XMRVを検出するためのFDAに承認された検査はなく、診断基準を設定中である。	3

血対 ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献 No.
100197	2010/8/26	100383	チクングニヤウイルス感染	CDC/Traveler's Health 2010 April 7	2010年4月7日現在のアジアおよびインド洋におけるチクングニヤ熱のアウトブレイクについてCDCが報告した。当該地域における最近のチクングニヤ活動の高い地域は、インドネシア、タイおよびマレーシアであり、各国のアウトブレイク状況が示された。患者へのアドバイスとして、チクングニヤはマリアアヤチンクと発熱・悪寒・全身筋肉痛などの症状が似ているが、チクングニヤにおいては、急性期後に関節痛や関節炎が長引き、リウマチの検査が必要かと思われることがある。また、当該疾病が報告されている地域への渡航者向け、露出している肌への虫除けの使用など、アドバイスも掲載されている。	
100194	2010/8/3	100352	黄熱	CDC/MMWR 2010; 59(5): 130-132 (February 12)	2009年4月、ブラジルにおいて母親が分娩後に黄熱ワクチンを接種し、黄熱ワクチンウイルスが母乳を介して乳児へ伝播したとの報告がなされた。乳児はほぼ母乳のみで育ち、生後23日に抗痙攣薬に治療を要する発作で入院し、髄膜炎の治療のため抗菌・ウイルス剤が投与された。乳児のCSF (脳脊髄液) からは17DD黄熱ワクチンウイルスが検出され、血清およびCSFに黄熱特異的なIgM抗体も検出された。調査の結果、乳児は母乳を介した黄熱ワクチンウイルス感染と特定され、黄熱ウイルスの曝露が避けられないもしくは延期できない場合を除き、授乳中の女性への黄熱ワクチン接種は行うべきではない。	
100169	2010/6/2	100215	デング熱	CDC Traveler's Health (2010 April 19)	米国CDC (Centers for Disease Control and Prevention) による海外渡航者向けアウトブレイク情報が更新され、熱帯および亜熱帯地域でのデング熱について情報提供された。2009年初頭以降、デング熱症例数の増加が世界の数地域から報告されており、アフリカ・南太平洋・中央/南アメリカ、カリブ海、及び中東におけるデング熱の状況が報告されている。旅行者へのアドバイスとして、蚊にさされないように防虫剤の使用を薦めており、幼児・新生児への対応および服装について等アドバイスしている。また、症状は発熱・激しい頭痛・目の奥/関節/筋肉痛・紅斑・吐気/嘔吐・出血症状などであり、予防のためのワクチンや治療のための特別な治療薬はないため、解熱などの処置が行われ、出血の可能性があるためアスピリンや非ステロイド性抗炎症薬の使用をさけること、また、早期発見・早期治療が死亡のリスクを下げることに繋がる。	4
100200	2010/8/27	100400	バルボウイルス	2009 ASH Annual Meeting Abstracts 114(22) Abstract 3152 (2009 November 22)	B19V (parvovirus B19) は通常、呼吸器系ルードを介して拡散するが、非経口感染は血液・血液成分および血漿分画製剤を介して感染することがある。B19に関して血漿分画製剤の安全性を確認するために、通常B19モデルウイルスとして動物のバルボウイルスを使用してウイルスバリテーション試験を実施するが、このウイルスは一般に加熱などの不活化に強い抵抗力を有している。GSLベレーリングのウイルス研究所で開発されたB19細胞培養感受性試験により、B19は動物バルボウイルスCPVと比較してpasteurization (液体中で60°C10時間加熱処理) に比較的高い感受性を示すことが分かった。	5
100169	2010/6/2	100215	バルボウイルス	Emerging Infectious Diseases 16(3):561-564 March 2010	PARV4 (parvovirus 4) は2005年にB型肝炎関連性のIDU (injection drug user) から検出され、また、古い血漿製剤から調製されたヒト凝固因子濃縮製剤にも頻りに検出された。健康ブタの血漿試料および血友病患者に使用されたブタ血漿由来第8因子濃縮製剤 (1994-2001年製) からPARV4様ウイルスをスクリーニングした。その結果、血漿試料におけるPARV4様ウイルスの保有率は比較的低かったが、ウイルスはブタ血漿由来第8因子の製造中に濃縮されることで検出されたことが報告されている。	6
100181	2010/7/20	100294	新型インフルエンザ (H1N1)	CDC FluView 2009-2010 Influenza Season Week 1 ending January 9, 2010	米国CDCはWeek 1 (2010年1月3-9日) における国内インフルエンザ活動は減少し続けている事を報告した。検査の後、インフルエンザ部門に報告された検体139(3.8%) がインフルエンザ陽性であり、CDCに報告されたインフルエンザAウイルスのすべてが2009インフルエンザA(H1N1)ウイルスであった。また、肺炎およびインフルエンザに起因する死亡の割合はepidemic thresholdを下回った。インフルエンザに関連した7例の小児の死亡のうち、6例は2009インフルエンザA(H1N1)ウイルス感染に由来し、1例はサブタイプ不明のインフルエンザA型と関連があった。インフルエンザ様症状で来院した患者の割合は1.9%であり、国家基準の2.3%を下回った。	

血対 ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献 No.
100177	2010/6/18	100244	新型インフルエンザ(H1N1)	Eurosurveillance 2010;15(16): pii=19548	スコットランド西部におけるパンデミックインフルエンザA(H1N1)に感染した、コミュニティ患者および重症患者につき、HA (haemagglutinin)遺伝子のD222G(222番目のアミノ酸がアスパラギン酸からグリニンへ変異している)について解析を行い、更に、重症患者のうち死亡例と回復例について検討した。その結果、D222Gの発現率は、死亡例では8.7%(2/23例)に対し、コミュニティ患者および回復例では0%(0/35例)であった。また、D222N(アスパラギン酸→アスパラギン)の発現率は、死亡例および回復例では8.2%(2/32)であったが、この変異の重要性は不明である。D222G変異を持つ死亡患者のうち1例は、D222(変異なし)およびD222Gが混在していたが、この同一患者から再び採取した他の2サンプルからは、D222Gのみ及びD222が検出され、当該患者は混在した変異を持つウイルスに罹患した事を再確認した。	7
100169	2010/6/2	100215	細菌感染	FDA CBER Transfusion/Donation Fatalities Annual Summary 2009	2009年度(2008年10月1日~2009年9月30日)にFDAが報告を受けた供血後および受血後の死亡例の年報の概要が公表され、全80死亡例のうち、74例が受血者、6例が供血者に関する報告であった。前者につき、a)44例は輸血に関連した死亡 b)22例は輸血を死因から除くことが出来ない死亡 c)8例は輸血との因果関係がない死亡、と結論が成され、輸血に関連した死亡の第一の原因はTRALI(Transfusion Related Acute Lung Injury)で13例(30%)あり、過去5年間で減少を続けている。2009年度ではHTR(Hemolytic Transfusion Reaction)およびTACO(Transfusion Associated Circulatory Overload)が第二の原因であるが、HTRについては2008年度より減少を示した。なお、ABO不適合によるHTR死亡4例は人為的ミスによるものであった。また、細菌感染による死亡5例中2例は黄色ブドウ球菌(過去5年間の累積では1位のバベシアに次いで2位)が原因であった。2008年度に5例報告のあった赤血球に関連した細菌感染の報告はなかったが、この5例はすべてバベシア感染であった。apheresis血小板に関連した感染は微増を示したが、2001年度以降減少傾向にある。	8
100169	2010/6/2	100215	Q熱	AAAB Weekly Report 2010 March 19	オランダの血液バンクはオランダ国内で予想されるQ熱の2010年アウトブレイクの準備を行っている。疾病対策センターからの声明によると、11月25日現在、2009年のオランダでは6死亡例を含む2,293症例が確認された。オランダ国内で血液バンク業務を担当しているSanquinは、Q熱流行の期間、高リスク地域からの供血血液をスクリーニングするNAT(nucleic acid amplification testing)検査を実施予定である。2009年8月にTransfusion誌のsupplementにQ熱、Coxiella burnetiiを含めた病原菌のファクトシートが掲載されたが、AAAB's Transfusion Transmitted Diseases Committeeはファクトシート更新のためにオランダからのデータを使用する予定である。	9
100169	2010/6/2	100215	マラリア	CDC/MMWR 2010 March 5	2010年1月12日にマグニチュード7.0の大地震がハイチを襲い、20万人が亡くなり、50万人が家を失った。Plasmodium falciparumによるマラリアがハイチでは流行しており、屋外でマラリアに感染するリスクが広がっている。米国CDC(Centers for Disease Control and Prevention)は11例のP.falciparumによるマラリア確定症例の報告を受け、このうち7例は米国籍であった。本報告では、この11症例の概要およびハイチへ旅行するヒトへの適切な化学療法によるマラリア予防についての推奨が報告されている。	10
100177	2010/6/18	100244	クロイツフェルト・ヤコブ病	Neuropathology 2010; 30(2): 159- 164	PRNP(prion protein gene)のコードン180番目に点変異のあるCJD(Creutzfeldt-Jakob disease)の死亡例の報告である。77歳女性は不安定な歩行、続いて認知症・手足/体幹の運動失調となり、発病から28ヵ月後に肺炎で亡くなった。剖検の結果、大脳皮質には顕著な海綿状態・神経細胞消失・星状細胞のグリオシスを認め、多くの老人斑(stage C)および神経原線維変化(stage IV)を認めた。PrP(prion protein)の免疫染色の結果、大脳皮質、特に海馬に粒状および斑点状のPrPが検出され、殆どの斑点状PrP沈着はアミロイドβプラークと一緒に存在し、本症例では、比較的強いPrP沈着とアルツハイマー型病変の同時発現が顕著であった。アミロイドβプラークがPrP沈着を促進する要因として作用しているかもしれない。	11

血対 ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献 No.
100184	2010/7/27	100316	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Transfusion 50(5): 980-988	プリオン除去フィルターを用いた赤血球からのプリオン感染性の評価に、新しい高感度細胞培養を用いた研究報告である。1-2日培養のABO適合性ヒト赤血球にスクレイビー感染マウスの脳ホモジネートが添加され、標準の白血球除去フィルターもしくはプリオン除去フィルターにより濾過を行った。フィルター除去前後におけるプリオン感染性のレベルが、細胞培養を用いたSSCA(standard scrapie cell assay)によって測定された。その結果、全ての22層プリオン除去フィルターはSSCAの検出限界を下回り(≧2.0log <sup>10</sup> LD <sub>50</sub> )、一方、10層の改良型では濾過後に感染性が残存していた。本in vitro感染性アッセイは、輸血を介した異型クロイツフェルト・ヤコブ病感染リスクを減じるための装置のスクリーニングや発見に貢献するであろう。	12

識別番号・報告回数		報告日		第一報入手日 2010年5月7日	新医薬品等の区分 該当なし	厚生労働省処理欄
一般的名称	人ハプトグロビン			研究報告の 公表状況	公表国 アメリカ	
販売名 (企業名)	ハプトグロビン静注 2000 単位「ベネシス」 (ベネシス)			FDA/2010/05		
研究報告の概要	<p>抗 HBe 抗体が繰り返し反応したという以前の検査が偽陽性であり、また B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の証拠がないとの決定に基づき、ドナー延期されていたドナーのドナー集団への再資格化の方法と再登録のための手順についての推奨事項を提示するため、輸血用の全血または血液成分の採取業者に対し FDA はこのガイダンスを発行する。 このガイダンスは、2008 年 5 月付けの同タイトルのドラフトガイダンスの最終版である。 推奨</p> <p>A. 抗 HBe 抗体が 2 回以上繰り返し陽性反応の検査結果のためだけに無期限にドナー延期されてきたドナーは、以下の場合、ドナー集団に再登録することができる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>繰り返し陽性反応の抗 HBe 抗体検査の最後の検査から最短 8 週間後の当該ドナーの追跡検体で FDA が承認した HBs 抗原、抗 HBe 抗体、及び NAT (&lt;2IU/mL が 95% の検出率の感度) による HBV DNA 検査で陰性および</li> <li>その新しい献血前の血液検体が FDA が承認した HBs 抗原、抗 HBe 抗体、及び NAT による HBV DNA 検査で陰性後、そのドナーが全血および血液成分のドナーとしての適格基準にすべて適合している。</li> </ol> <p>B. 抗 HBe 抗体が 2 回以上繰り返し陽性反応検査でドナー延期されたドナーで、そのドナーの検体または献血検査が以下の場合、無期限に延期を続けなければならない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>HBs 抗原検査で繰り返し陽性 (中和検査陽性であるか否かにかかわらず)</li> <li>抗 HBe 抗体検査で繰り返し陽性</li> <li>HBV NAT 陽性</li> </ol> <p>HBs 抗原、抗 HBe 抗体、または NAT による HBV DNA の陽性結果はドナーカウンセリングに役立つかもしれない。</p> <p>C. 抗 HBe 抗体検査結果のため延期されたドナーの追跡検査の実施を希望する場合、ドナーへの通知目的または医学的理由のための 8 週間の待機期間が終わる前にそれを実施してよい。追跡検査の HBs 抗原、抗 HBe 抗体および NAT による HBV DNA の陰性結果は、ドナーカウンセリングに役立つかもしれない。3 項目 (HBs 抗原、抗 HBe 抗体、NAT による HBV DNA) すべての結果が陰性の場合のみ、再登録の資格を得る。もし、8 週間の待機期間で HBV NAT で陽性、あるいは HBs 抗原または抗 HBe 抗体が陽性となれば再登録にふさわしくなく、無期限に延期することを推奨する。</p>					<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体、抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分から人ハプトグロビンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。</p>
	報告企業の意見				今後の対応	
<p>B 型肝炎コア抗原抗体 (Anti-HBc) の検査で反応がみられたことから献血が延期された血液ドナーの再登録に関する検証方法の推奨で、2008 年 5 月の草案ガイダンスの最終版である。 万一、原料血漿に HBV が混入したとしても、BVD 及び BHV をモデルウイルスとしたウイルスバリデーション試験成績から、本剤の製造工程において十分に不活化・除去されると考えている。</p>				<p>本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えるので、特段の措置はとらない。</p>		

ハプトグロビン

# Guidance for Industry

## Regualification Method for Reentry of Blood Donors Deferred Because of Reactive Test Results for Antibody to Hepatitis B Core Antigen (Anti-HBc)

BENESIS 2010-010

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD) (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, or by calling 1-800-835-4709 or 301-827-1800, or email [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov), or from the Internet at <http://www.fda.gov/Biologics/BloodVaccines/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers listed above.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Biologics Evaluation and Research  
[May 2010]



### Guidance for Industry

## Requalification Method for Reentry of Blood Donors Deferred Because of Reactive Test Results for Antibody to Hepatitis B Core Antigen (Anti-HBc)

### Table of Contents

I. INTRODUCTION.....	1
II. BACKGROUND.....	2
III. RECOMMENDATIONS.....	5
IV. IMPLEMENTATION.....	6
V. REFERENCES.....	7
APPENDIX.....	9

*This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the appropriate FDA staff. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.*

### I. INTRODUCTION

We, FDA, are issuing this guidance to provide you, establishments that collect Whole Blood or blood components intended for transfusion, with recommendations for a requalification method or process for the reentry of deferred donors into the donor pool based on a determination that previous tests that were repeatedly reactive for antibodies to hepatitis B core antigen (anti-HBc) were falsely positive and that there is no evidence of infection with hepatitis B virus (HBV). Currently, donors who are repeatedly reactive on more than one occasion for anti-HBc (samples from more than one collection from the same donor are repeatedly reactive for anti-HBc) must be indefinitely deferred in accordance with Title 21 Code of Federal Regulations, section 610.41(a) (21 CFR 610.41(a)). Although it may seem unlikely that two anti-HBc tests would be falsely positive, such situations have occurred with some frequency because of the relative non-specificity of these tests. The result is that many otherwise suitable donors are indefinitely deferred because of their anti-HBc test results, even though medical follow-up of such donors indicates that they are not infected with HBV.

The availability of FDA-licensed hepatitis B virus nucleic acid tests (HBV NAT), which are particularly sensitive when single samples are tested, provides an additional, powerful method of determining whether a donor who has been deferred because of anti-HBc reactivity is truly infected with HBV. Due to the availability of FDA-licensed HBV NAT and the improved specificity of anti-HBc assays, we are recommending in this guidance a reentry algorithm for donors deferred due to falsely positive repeatedly reactive tests for anti-HBc. This guidance finalizes the draft guidance of the same title dated May 2008.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the FDA's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in FDA's guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

## II. BACKGROUND

### A. Clinical Significance of Donor Screening for Hepatitis B Virus Infection

HBV is an enveloped virus with a partially duplex circular deoxyribonucleic acid (DNA) genome of approximately 3,200 bases. It is a major human pathogen that causes acute and chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (Ref. 1). The mortality of acute HBV infection is about 1%. Most primary infections in adults are self-limited. The virus is cleared from the blood and liver, and individuals develop a lasting immunity. However, 2% to 6% of persons above the age of 5 years, and 30% to 90% of infected children under the age of 5 years (Ref. 2) develop chronic infections that generally are asymptomatic (i.e., a carrier state), but may not be benign. About 20% of chronically infected individuals develop cirrhosis, and chronically infected subjects have 100 times higher risk of developing hepatocellular carcinoma than non-carriers. In the United States, deaths from chronic HBV infection are estimated to range from 3,000 to 5,000 individuals per year (Ref. 2).

Currently, HBV is transmitted by blood transfusions more frequently than hepatitis C virus or human immunodeficiency virus. The residual risk of post-transfusion HBV infection from donations screened for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and anti-HBc has been estimated as 1 in 205,000 (Ref. 3) to 1 in 269,000 (Ref. 4) per donated unit. The major cause of HBV transmission by blood is attributable to donations from asymptomatic donors with acute HBV infections who have not yet developed HBsAg or anti-HBc (i.e., donors in the seronegative window period) and, in some cases, from donors with chronic infections in which serological markers are not detected (occult hepatitis B). Seronegative blood donations from infected individuals can transmit hepatitis B. In such cases, lookback studies using polymerase chain reaction have shown that HBV DNA can be detected at low levels in the donor's blood (Ref. 5).

HBsAg becomes detectable in blood 30 to 60 days after infection followed by the emergence of anti-HBc. Viremia develops several weeks before HBsAg is detected, and can reach  $10^9$ - $10^{10}$  virions/ml in acute infections (Ref. 1). Upon clearance of the HBV infection by the immune response, the HBsAg disappears from the blood of individuals, while detectable anti-HBc and antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) usually persist indefinitely. However, there is evidence that anti-HBc can decrease and even disappear over a period of decades in resolved infections (Ref. 6). Nonetheless, in chronically infected individuals, tests for HBsAg and anti-HBc usually remain positive for life and lower viral titers can be detected in blood for a long period although they tend to decline over time.

HBV NAT assays for detection of HBV DNA have been developed, and have been licensed for screening blood donations using a minipool sample format. These assays are also indicated for testing samples from individual donations, thus increasing test

sensitivity. In a meeting of the Blood Products Advisory Committee (Committee or BPAC) on October 21, 2004 (Ref. 7), we requested scientific comment on a reentry algorithm for donors deferred for repeatedly reactive anti-HBc test results on more than one occasion. The algorithm was based on follow-up testing of the donor for HBsAg, anti-HBc, and HBV DNA by sensitive HBV NAT. Under this plan, HBV DNA testing using an FDA-licensed NAT would replace a previously considered recommendation for donor reentry that included antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) testing. We no longer propose additional testing for anti-HBs as part of donor reentry because extensive hepatitis B vaccination programs have been in place for a number of years, resulting in many individuals having anti-HBs from vaccination. As a result, anti-HBs now has questionable value as a marker of hepatitis B infection. While the Committee did not take a formal vote on the algorithm, the Committee discussed this approach and did not express concerns about the adequacy of this plan as a reentry algorithm.

Since the 2004 BPAC meeting referred to above, we have licensed qualitative tests for the direct detection of HBV DNA in human plasma from donors, including donors of Whole Blood and blood components, Source Plasma and other living donors, that have sensitivities of  $<2$  International Units (IU)/mL (about 10 copies HBV DNA/mL) at 95% detection for HBV DNA when specific procedures are used.<sup>1</sup> The availability of sensitive, FDA-licensed, HBV NAT assays provides an additional, powerful method of determining whether a donor, who has been deferred because of anti-HBc reactivity, is truly infected by HBV. Due to the availability of FDA-licensed HBV NAT assays and the improved specificity of anti-HBc assays, we are recommending a reentry algorithm for anti-HBc in this guidance. Empirical studies support utility of this algorithm (Ref. 8).

### B. Rationale and Procedure for the Requalification Method for Reentry

Under 21 CFR 610.40(a), you must test each donation of human blood or blood component intended for use in preparing a product, including donations intended as a component of, or used to prepare, a medical device, for evidence of infection due to HBV, among other communicable disease agents. Testing for evidence of infection of HBV includes testing for the presence of HBsAg and anti-HBc. In addition, some blood establishments also test blood donations for HBV DNA by HBV NAT.

Under 21 CFR 610.41(a), as a general matter, you must defer donors who test reactive<sup>2</sup> with respect to the battery of screening tests required under 21 CFR 610.40. However, donors who test repeatedly reactive for anti-HBc on only one occasion do not need to be

<sup>1</sup> COBAS AmpliScreen HBV Test (Roche Molecular Systems, Inc., Pleasanton, California): Triplicate testing using the multiprep specimen processing procedure.

Procleix<sup>®</sup> ULTRIO<sup>®</sup> Assay (Gen-Probe, Inc., San Diego, California): Testing 6 replicates.

<sup>2</sup> In 21 CFR 610.41(a), FDA requires that blood establishments defer donors who test reactive by a screening test for evidence of infection due to a communicable disease agent(s) listed in section 610.40(a). In section 610.41(a)(1), however, a donor who tests reactive for anti-HBc on only one occasion is not required to be deferred. In this guidance, we refer to reactive test results for HBsAg and anti-HBc as "repeatedly reactive" to accurately describe the testing algorithms for HBsAg and anti-HBc.

## Contains Nonbinding Recommendations

deferred (21 CFR 610.41(a)(1)). Donations collected from these donors are not suitable for allogeneic transfusions (21 CFR 610.40(h)(1) and (2)) (Ref. 9), but such donations, if otherwise nonreactive when tested for communicable disease agents as required under 21 CFR 610.40, may be used for further manufacturing into plasma derivatives without FDA prior approval. (21 CFR 610.40 (h)(2)(v)). Donors who test reactive on more than one occasion do not fall within this exception and must be deferred (21 CFR 610.41(a)).

Under 21 CFR 610.41(b), "a deferred donor subsequently may be found to be suitable as a donor of blood or blood components by a requalification method or process found acceptable for such purposes by FDA."<sup>3</sup>

Until now, we have not recommended a requalification method for reentry of donors deferred due to repeatedly reactive test results for anti-HBc because there was no supplemental (additional, more specific) test available. Although donor screening for anti-HBc has contributed to blood safety, a large proportion of donors with anti-HBc reactivity who fulfill all other donor suitability criteria have been indefinitely deferred on the basis of potentially false positive anti-HBc test results (Refs. 10, 11). It is estimated that as many as 21,500 potentially eligible donors were deferred annually in the late 1980s and 1990s because of false positive anti-HBc results, and that over 200,000 donors could be eligible for reentry (Ref. 10).

For purposes of reentering into the donor pool, a donor who has been indefinitely deferred because of having tested repeatedly reactive for anti-HBc on more than one occasion, we recommend in Section III of this guidance that, after a minimum of 8 weeks following the last repeatedly reactive anti-HBc test, you obtain from the donor a new, pre-donation blood sample (i.e., a blood sample that is obtained before the next donation) for follow-up testing, using FDA-licensed tests for HBsAg, anti-HBc and HBV DNA by NAT. If the new, pre-donation blood sample test results are negative for HBsAg, anti-HBc and HBV DNA, the donor may return to donate blood. When the donor returns to donate, after the tests for HBsAg, anti-HBc, and HBV DNA on the pre-donation sample have been determined to be negative, we recommend that you reenter the donor as eligible to donate Whole Blood and blood components, provided that the donor meets all eligibility criteria. Note that the reentry of a donor permits prospective donations from a reentered donor who meets donor suitability criteria. It does not affect the status of previous collections from that donor.

For donor retesting, we recommend that a minimum 8-week (56 days) period elapse following the last repeatedly reactive anti-HBc test, because this time period provides sufficient confidence that at least one of the three HBV markers (HBsAg, anti-HBc, and HBV DNA) will be detectable if the donor had been truly infected with HBV at the time of the last anti-HBc reactive donation (Ref. 1). In addition, eight weeks is the minimum time period permitted between donations of Whole Blood, with limited exceptions (21

<sup>3</sup> A deferred donor may serve as an autologous donor in accordance with 21 CFR 610.40 and 21 CFR 610.41. Note that a deferred donor that donates for autologous use is not deemed to be reentered and remains deferred, until the criteria for reentry are met.

## Contains Nonbinding Recommendations

CFR 640.3(b)).

For purposes of reentry, we recommend that you use an FDA-licensed HBV NAT labeled as having a sensitivity of  $\leq 2$  IU/mL at 95% detection rate [1 IU = ~5 copies]. Donors with negative results for HBV DNA at this level of sensitivity are highly unlikely to be infected with HBV (Ref. 12). Depending upon the assay and the platform used, this sensitivity may only be achieved when testing individual donor samples.

### III. RECOMMENDATIONS

A. You may reenter into the donor pool, a donor who has been indefinitely deferred solely because of repeatedly reactive tests for anti-HBc on more than one occasion if (see flow chart in the Appendix):

1. After a minimum of 8 weeks following the last repeatedly reactive anti-HBc test, you collect a follow-up sample from the donor, and this sample tests negative on FDA-licensed tests for HBsAg, anti-HBc, and HBV DNA by NAT (sensitivity at 95% detection rate of  $\leq 2$  IU/mL)

and

2. When the donor presents to donate, after the new, pre-donation blood sample tests negative on FDA-licensed tests for HBsAg, anti-HBc, and HBV DNA by NAT, you determine that the donor meets all eligibility criteria for donors of Whole Blood and blood components.

B. You should continue to indefinitely defer a donor who was deferred for anti-HBc reactivity on more than one occasion and whose sample or donation tests: 1) repeatedly reactive on the HBsAg test (whether or not the neutralization test is positive); 2) repeatedly reactive on the anti-HBc test; or 3) reactive on the HBV NAT. Positive results on tests for HBsAg, anti-HBc or HBV DNA by NAT may be useful in donor counseling.

C. If you wish to perform follow-up testing on a donor who is deferred because of anti-HBc test results, you may do so before the end of the 8-week waiting period for donor notification purposes or for medical reasons. Negative test results on follow-up for HBsAg, anti-HBc, and HBV DNA by NAT (sensitivity at 95% detection rate of  $\leq 2$  IU/mL), may be useful in donor counseling. However, only negative results for all three tests (HBsAg, anti-HBc, and HBV NAT), obtained at least 8 weeks after the last repeatedly reactive anti-HBc result, would qualify the donor for reentry. If you obtain a reactive HBV NAT, or repeatedly reactive HBsAg or anti-HBc, or positive HBsAg result on any of these tests during this 8-week waiting period, the donor would not be eligible for reentry, and we recommend that you defer the donor indefinitely.

A donor who has been requalified as described above in Section III. A. 1 and 2 may on subsequent occasions be indefinitely deferred solely because of repeatedly reactive tests for anti-HBc on more than one occasion. You may reenter such a donor into the donor pool by again following all procedures described in Section III. A.

#### IV. IMPLEMENTATION

We consider the recommendations in this guidance to be an acceptable requalification method for reentry of donors deferred due to falsely positive repeatedly reactive tests for anti-HBc. Licensed establishments implementing these recommendations must report this change to FDA as required under 21 CFR 601.12(a). We consider implementation of recommendations in this guidance in their entirety and without modification to be a minor change to an approved license application. Therefore, licensed establishments are not required to have FDA prior approval and may submit a statement of this change in an annual report under 21 CFR 601.12(d), indicating the date that the revised standard operating procedures were implemented. Unlicensed establishments implementing recommendations in this guidance in their entirety and without modification are not required to report this change.

We do not consider implementation of an alternative requalification method from that described in this guidance to be acceptable, unless approved by FDA for such purpose. In accordance with 21 CFR 610.41(b), you must not reenter a donor unless the requalification method or process is found acceptable for such purposes by FDA. Licensed establishments intending to use an alternative requalification method must submit a supplement for prior approval, as required under 21 CFR 601.12(b). Similarly, under 21 CFR 610.41(b), FDA must find an alternative requalification method proposed by an unlicensed establishment to be acceptable before it is implemented.

#### V. REFERENCES

1. Ganem, D., Prince, A.M., "Hepatitis B Virus Infection – Natural History and Clinical Consequences." *New England Journal of Medicine*, 350, 1118-1129 (2004).
2. Alter, M.J., Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology of HBV Infection and Prevention Programs*. Presentation to the Advisory Committee on Blood Safety and Availability, August 27, 2004. <http://www.hhs.gov/oph/bloodsafety/advisorycommittee/pastmeetings/pastmeetings.html#o>
3. Dodd, R., et al., "Current Prevalence and Incidence of Infectious Disease Markers and Estimated Window-Period Risk in the American Red Cross Blood Donor Population." *Transfusion*, 42, 975-979 (2002).
4. Busch, M.P., "Transfusion-Transmitted Viral Infections: Building Bridges to Transfusion Medicine to Reduce Risks and Understand Epidemiology and Pathogenesis." *Transfusion*, 46, 1624-1640 (2006).
5. Roth, W.K., Weber, M., Petersen, D., Drosten, C., Buhr, S., Sireis, W., Weichert, W., Hedges, D., Seifried, E., "NAT for HBV and Anti-HBc Testing Increase Blood Safety." *Transfusion*, 42, 869-875 (2002).
6. Seeff, L.B., Beebe, G.W., Hoofnagle, J.H., et al., "A Serologic Follow-Up of The 1942 Epidemic of Post-Vaccination Hepatitis in the United States Army." *New England Journal of Medicine*, 316(16), 965-970 (1987).
7. FDA's Current Thinking on Reentry of Donors Deferred for Repeated Detection of Antibody to Hepatitis B Core Antigen: Blood Products Advisory Committee 81st meeting; Transcript, October 21, 2004. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cber04.html#BloodProducts](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cber04.html#BloodProducts).
8. Katz, L., Strong, D.M., Tegtmeier, G., Stramer, S., "Performance of an Algorithm for Reentry of Volunteer Blood Donors Deferred Due to False-Positive Test Results for Antibody to Hepatitis B Core Antigen." *Transfusion*, 48, 2315-2322 (2008).
9. FDA Memorandum to All Registered Blood Establishments: "FDA Recommendations Concerning Testing for Antibody to Hepatitis B Core Antigen (Anti-HBc)," September 10, 1991. <http://www.fda.gov/cber/memo.htm>.
10. Kleinman, S.H., Kuhns, M.C., Todd, D.S., Glynn, S.A. McNamara, A., DiMarco, A., Busch, M.P., For the Retrovirus Epidemiology Donor Study. "Frequency of HBV DNA Detection in US Blood Donors Testing Positive for the Presence of Anti-HBc: Implications for Transfusion Transmission and Donor Screening." *Transfusion*, 43, 696-704 (2003).

11. Tegtmeier, G., Henderson, S., McNamara, A., Kuhns, M., "Contribution of Anti-HBc Screening to Blood Safety at a Regional Blood Center in the United States." *Transfusion*, 37, 110S (Abstr. S439) (1997).
12. Reesink, H.W., et al. "Occult Hepatitis B Infection in Blood Donors." *Vox Sanguinis*, 94, 153-166 (2008).

APPENDIX

REQUALIFICATION PROCESS FOR DONORS DEFERRED BECAUSE OF REPEATEDLY REACTIVE TEST RESULTS FOR ANTI-HBc

Donors previously deferred solely because of repeatedly reactive (RR) anti-HBc test on more than one occasion

↓

After a minimum of 8 weeks<sup>1</sup> following the last repeatedly reactive anti-HBc test result, test a follow-up sample using FDA-licensed HBsAg and anti-HBc tests, and HBV NAT<sup>2</sup>

↓

HBsAg RR<sup>3</sup> or Anti-HBc RR or HBV NAT Reactive

All tests negative

↓

Defer donor indefinitely

↓

Reenter donor  
(Donor eligible for future donations,  
provided donor meets eligibility criteria)

<sup>1</sup> If, for donor notification purposes or for medical reasons, you wish to perform follow-up testing on a donor who is deferred because of repeatedly reactive anti-HBc test results before the end of the 8-week waiting period and the blood sample tests HBsAg RR or anti-HBc RR or HBV NAT reactive, the donor should be indefinitely deferred. If, however, the sample tests negative on all three of these tests, the donor should be retested after a minimum of 8 weeks following the last repeatedly reactive anti-HBc test result using licensed HBsAg and anti-HBc tests, and HBV NAT. If, at that time, the sample tests negative on all three of these tests (HBsAg, anti-HBc, and HBV NAT), the donor may be eligible to donate.

<sup>2</sup> The sensitivity of the HBV NAT used should be  $\leq 2$  IU/mL, at 95% detection rate.

<sup>3</sup> Regardless of the neutralization test result.

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	総合機構処理欄
一般的名称	人赤血球濃厚液		2010. 4. 14	該当なし	
販売名(企業名)	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)	研究報告の公表状況	Kermode-Scott B. BMJ. 2010 Apr 9;340:c1974. doi: 10.1136/bmj.c1974.	公表国 カナダ	
研究報告の概要	○カナダは慢性疲労症候群(CFS)の既往歴を有する供血者からの供血を禁止した カナダの国内血液事業は、予防措置として、レトロウイルスXMRVとの関連が示唆される、CFSの既往歴を有する供血者からの供血を2010年5月から禁止することを発表した。この措置を行ったのは世界でカナダが初めてである。これは2009年10月に発表された、CFSとXMRVとの関連を示唆する報告を受けての決定である。当局は、XMRVがより理解され、CFSへの影響や関連した病気にについて明らかになるまで、既往歴のある患者からの献血を延期することで安全な血液供給を保護するとしている。				使用上の注意記載状況・その他参考事項等
					赤血球濃厚液-LR「日赤」 照射赤血球濃厚液-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
報告企業の意見		今後の対応			
カナダは世界で初めて慢性疲労症候群の既往歴を有する供血者からの供血を禁止したとの報告である。		日本赤十字社では、献血の問診時に献血者の健康状態を把握・確認している。平成22年5月18日に開催された平成22年度第1回血液事業部会運営委員会において、XMRVとCFSとの関連について、現時点で緊急的な対応をとる必要はないものの、引き続き情報収集を行い、新たな知見等が得られれば、本委員会において対応を検討することとした。今後引き続き、情報の収集に努める。			



MedDRA/J Ver.12.1J

Issue: 17 April 2001 VOL.006 340

commitment to improve health in the poorest countries, he said, but "we need to be able to see clearly where the money is going and then identify best practices where these financial commitments to health are making the greatest difference in saving lives."

The Lancet's editor, Richard Horton, said that the findings raised a red flag over the effectiveness of international aid. "It may be entirely rational for governments to move donor money around according to their priorities. But the risk is that redistributing health money to other sectors may diminish donor confidence in aid programmes [and] erode taxpayer commitment to government spending on international development," he said.

In an accompanying article Gorik Ooms of the Institute of Tropical Medicine in Belgium, gave three possible reasons for the "crowding out" effect: governments compensating for exceptional generosity to the health sector by diverting funds to other areas; governments preventing increases in recurrent health expenditure in anticipation of future unpredictability of international aid; and governments smoothing aid

### Debate still rages as medical abortion finally arrives in Italy

Michael Day, Milan  
Medical abortion became available in Italy last week after a 15 year battle between women's groups and the Catholic church.

But while the major regions of Tuscany, Emilia Romagna, and Lombardy finally made the procedure available, others, such as Piedmont, seemed to be dragging their heels.

And within hours of the first mifepristone pill (also known as RU486) being given on Thursday there was fresh controversy when the 29 year old recipient discharged herself from the clinic in the southern city of Bari, in contravention of guidelines stating that the patient must stay in hospital for the duration of medical abortion.

The health ministry says that the proviso is essential to reduce the risk of complications that have been linked to medical abortion and has advised regions not following the guidelines they will be committing a crime.

Some advocates of mifepristone, such as Silvio Viale, a consultant gynaecologist at the Sant'Anna hospital in Turin, criticised the regulations, which are at odds with those in other countries: "They make no sense, as demonstrated by the experience of other countries such as France," he said.

Issue: 17 April 2001 VOL.006 340

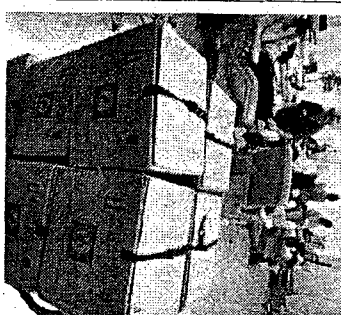
by spending it over several years (doi:10.1016/S0140-6736(10)6107-3).

In a commentary Dewi Sridhar and Ngarie Woods, of the University of Oxford, cautioned against concluding that international aid should be channelled through non-governmental organisations, as they would bypass domestic institu-

### Canada bans blood from people with history of CFS

Barbara Kermode-Scott, CALGARY, ALBERTA  
Canada's national blood service has announced that from next month it will ban blood donations from people with a medical history of chronic fatigue syndrome (CFS), as a precautionary measure. It is the first country in the world to do so.

"Canadian Blood Services takes the safety of the blood supply very seriously," said Dana



Studies conducted in early 2010 in the United Kingdom and in the Netherlands were used to confirm the findings of the Science study, she noted (BMJ 2010;0340:c1973).

Health officials in the United States are also investigating the association between XMRV and chronic fatigue syndrome and its potential significance for the blood supply.

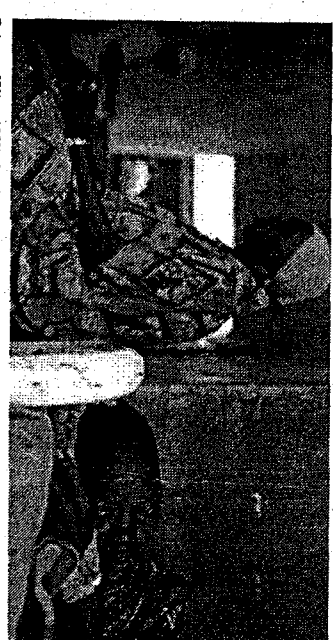
Devine, the agency's vice president of medical, scientific, and research affairs. "Until recently Canadian Blood Services has accepted blood donations from donors who report a history of [chronic fatigue syndrome] but are now well."

Dr Devine cited a report published in Science last October (2009;326:585-9, doi:10.1126/science.1179052) suggesting a link between the syndrome and the presence of a retrovirus, the xenotropic murine leukaemia virus related virus (XMRV).

The study, which looked at peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome, identified DNA from XMRV in 68 of 101 patients (67%) but in only eight of 218 (3.7%) healthy control patients. Cell culture experiments showed that patient derived XMRV is infectious and that both cell associated and cell free transmission of the virus are possible.

"Given the lack of clarity around XMRV we are changing the way we manage donors such that any donor who has a medical history of [the syndrome] will be indefinitely deferred from donating blood," Dr Devine said.

tions that improve governance and sustain aid in the long term. They added that collaborative negotiating between donors and recipients could result in governments following the priorities of donors rather than meeting their own needs (doi:10.1016/S0140-6736(10)60486-2).



## 医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称	1. 乾燥濃縮人血液凝固第8因子 (6343406) 2. ルリオクトコグアルファ (遺伝子組換え) (6343432) 3. 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 (6343414)		2010年04月28日	2010年04月12日	該当なし	
販売名 (企業名)	1. ヘモフィルM (634340612) (Baxter) 2. リコネイト (634343201) 3. ファイバ (634341401) 4. ガンマガード (634342002) 5. プラズマプロテインフラクション (634342204)		研究報告の公表状況	http://www.promedmail.org/pls/apex/f?p=2400:1001:2276257645645735::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1010,82111	公表国 アメリカ	
研究報告の概要	<p>(概要) : Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) と血液供給に関する調査</p> <p>異種指向性マウス白血病ウイルス関連ウイルス [xenotropic murine leukemia virus-related virus] (XMRV) として知られるそのウイルスは、マウス白血病ウイルスとの類似性からガンマレトロウイルス属に分類されるが、HIVはレンチウイルス属と分類される。危険の有無については明らかではなく、公衆衛生担当官によれば感染が広がっている証拠はないという。しかし、感染拡大の潜在的可能性と、XMRVはHIVと同様に感染することを示す初期データがあるため、これを懸念して担当官は備蓄血液を保護する対策をとる必要性について早く見極めようとしている。</p> <p>XMRV は2006年に、家族性前立腺癌のまれな形態として患者の腫瘍サンプル内に発見された。その後の研究により、このウイルスが慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome [CFS]) に関連しており、測定可能なレベルで健康な人の血液にも存在していることが発見された。しかし、他のいくつかの試験においてはCFS患者の血液中にXMRVを検出できなかったこともあり、上記の証拠が決定的とはいえ、このウイルスがどの程度蔓延しているのか、また病気の原因になるのか明らかになっていない。</p> <p>XMRVが注視されるのは、新種の感染症がここ数十年間に人類に増えており、潜在的脅威と考えられるものもあるため、監視方法を改善しようという努力増の一環である。Whittemore Peterson Institute for Neuro-Immune Disease (ホイットモアピーターソン神経免疫病研究所)、国立癌研究所、Cleveland Clinic (クリーブランド病院) に勤務する論文の共著者らは、その試験において対照群とされた健康被験者218人中約4%にもXMRVを検出した。この数字を外挿し、米国において1千万人、世界中で数億人以下がXMRVに感染していると公衆衛生課は推定している。</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	2006年に、家族性前立腺癌のまれな形態として発見された異種指向性マウス白血病ウイルス関連ウイルス (XMRV) は、マウス白血病ウイルスとの類似性からガンマレトロウイルス属に分類される。リコネイト、ファイバ、ガンマガード、プラズマプロテインフラクション及びブミネートは、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体等が陰性の血漿を原料として製造され、またHBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA及びHAV-RNAについてプールした試験血漿で核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合を確認している。また、プールした試験血漿で核酸増幅検査 (NAT) を実施し、 $10^5$ IU/ml以下であることを確認した健康人血漿を用い、さらに、製剤ごとウイルス不活化を実施している。					今後の対応
研究報告の概要	<p>ヘモフィルM はFDAで許可された方法にて供血者1人1人をHBs抗原陰性、HIV抗体陰性であることを確認した原料血漿を使用し、クリオプレシピデートをTNBP/Triton-X-100で処理することによってウイルスを不活</p>					使用上の注意記載状況・その他参考事項等

## 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	機構処理欄	
一般的名称	4. 乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン (6343420) 5. 加熱人血漿たん白 (6343422) 6. 人血清アルブミン (6343410)					
販売名 (企業名)	6. ブミネート (634341005)	研究報告の公表状況		公表国		
研究報告の概要	<p>いる。世界に推計1700万人患者がおり、特に治療法のないCFSとXMRVは関連があると考えられているが、この点について患者支援者らが注意深く調査を続けている。</p> <p>XMRVウイルスが備蓄血液に混入するのを防ぐために行われている検査に関しては、FDA許可の臨床検査はなく、公衆衛生課によればまだ診断基準を定めているところだという。</p> <p>国立衛生研究所の資金を受け、FDAや疾病予防管理センター (CDC) 等連邦政府機関も参加し対策班が立ち上げられた。また、米国の備蓄血液をほぼすべて収集する国内施設の協会であるAABB [American Association of Blood Banks] (米国血液銀行協会) もXMRV特別チームを編成した。</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	<p>化し、抗FVIIIモノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティークロマトグラフィーで夾雑たん白、ウイルス等を除去している。なお本邦にて1992年以降、輸入・販売の実績がない。</p> <p>XMRVはレトロウイルスであり、HIVと同様に処理工程で除去・不活化されると考えられ、現時点では使用上の注意の改訂、医師等への文書による情報伝達等の安全対策は特に必要ないと判断しているが、引き続き、当該生物由来製品等によるものと疑われる感染症並びに同一生物種等から人に感染すると認められる疾病に関する情報の収集に努める所存である。</p>					今後の対応



Navigation

Home

Subscribe/Unsubscribe

Search Archives

Announcements

Recalls/Alerts

Calendar of Events

Maps of Outbreaks

Submit Info

FAQs

Who's Who

Awards

Citing PromED-mail

Links

Donations

About PromED-mail

[Back]

Archive Number 20100406.1100

Published Date 06-APR-2010

Subject PRO/EDR: Xenotropic murine leukemia virus-related virus: blood supply probe

XENOTROPIC MURINE LEUKEMIA VIRUS-RELATED VIRUS: BLOOD SUPPLY PROBE

\*\*\*\*\*mail post\*\*\*\*\*

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: Sun 4 Apr 2010

Source: The Wall Street Journal, Health (edited)

<[http://online.wsj.com/article/SB10001424052702303450204575160091295986608.html?mod=WSJ\\_business\\_whatsNew](http://online.wsj.com/article/SB10001424052702303450204575160091295986608.html?mod=WSJ_business_whatsNew)>

An infectious virus linked to 2 diseases is drawing the attention of public-health officials, who are investigating the potential threat to the nation's blood supply. It isn't clear if the virus, known as XMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus), poses a danger, and public-health officials say there isn't evidence of spreading infection. But because of concern over the potential for widespread infection and preliminary evidence that XMRV is transmitted similarly to HIV (human immunodeficiency virus), officials are quickly trying to determine if action is needed to protect the blood supply.

XMRV was discovered in 2006 when it was found in tumor samples from men with a rare form of familial prostate cancer. Research has also linked the virus to chronic fatigue syndrome (CFS) and found it in measurable levels in the blood of healthy people (see PromED-mail Chronic fatigue syndrome: gammaretrovirus link 20091009.3499). But the evidence isn't conclusive, as several other studies failed to find XMRV in the blood of people with chronic fatigue syndrome, and it isn't known how prevalent the virus is or whether it causes disease (see PromED-mail Chronic fatigue syndrome: gamma retrovirus link disputed 20100107.0078). "These are early days trying to understand the public health significance of XMRV," said Jay Epstein, director of the Office of Blood Research and Review at the Food and Drug Administration. "Efforts are under way to find effective tests for the virus and determine its prevalence, led by a working group funded by the National Institutes of Health and including federal agencies such as the FDA and the Centers for Disease Control and Prevention. Blood banks, academic institutions, and at least one advocacy group are also involved.

The focus on XMRV is part of a growing effort to better monitor emerging infections -- disorders that have either increased in humans in recent decades or are deemed a potential threat. Currently there are 12 tests used to block infectious agents from entering the blood supply, such as HIV or hepatitis C (virus), and more screens are under study, including those for dengue, human variant Creutzfeldt-Jakob disease, and agents that cause malaria. There is no FDA-licensed lab test for XMRV, and officials say they are still setting standards for diagnosing it.

Public-health officials increasingly recognize that even infections not typically found in the US can quickly come here because of global travel. Many viruses also have long incubation periods, making it harder to recognize that the virus was transmitted by a blood transfusion. In an October 2009 report, a federal advisory committee on blood safety and availability concluded that biovigilance in the US is a "patchwork of activities, not a cohesive national program." The incidence of infectious diseases being transmitted through transfusions is small, typically only a handful each year, according to the American Red Cross and data reported to the FDA. About 16 million units of whole blood and red blood cells were donated in the US in 2006, the latest data available, according to the 2007 National Blood Collection and Utilization Report. The American Red Cross, Blood Collection and Utilization Report, the American Red Cross, which collects almost half of blood donations in the US, estimated that about 10 000 donors a year turn out to be infected with pathogens that officials screen for. Nearly half are hepatitis C virus [positive].

Michael P Busch, who runs the Blood Systems Research Institute in San Francisco and is a member of the XMRV working group, notes that everyone harbors benign viral infections. These viruses are transmitted in every blood transfusion, but aren't known to cause diseases in recipients, says Dr Busch. Even if XMRV is found to be present in large numbers of blood donors, Dr Busch notes, it is still necessary to determine if XMRV causes diseases.

The working group was established after a paper was published in October (2009) in the journal Science (abstract available at <<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1179552>>), where researchers reported finding the virus in a majority of 101 patients with chronic fatigue syndrome. The study's co-authors at the Whittemore Peterson Institute for Neuro-Immune Disease, the National Cancer Institute and the Cleveland Clinic, also found the virus in nearly 4 percent of 218 healthy people used as controls in the study. Extrapolating from those numbers, public-health officials estimated that up to 10 million people in the US and hundreds of millions of people globally could be infected with XMRV.

The apparent link to CFS, which affects an estimated 17 million people worldwide, and has no specific treatments, has been closely followed by the patient advocacy community. The Whittemore Peterson Institute, established by the family of a chronic fatigue patient, has started collecting blood from CFS patients who got their diagnosis following a blood transfusion and plan to launch their own study of the issue, says Annette Whittemore, founder and president of the institute.

The CFIDS (chronic fatigue and immune dysfunction syndrome) Association of America, an advocacy group for chronic fatigue syndrome, set up a bank to collect biospecimens to be used in potential studies about CFS, including XMRV-related ones. Researchers at Emory University and the University of Utah published a study last week (1 Apr 2010) showing that XMRV may be treatable with drugs that treat HIV. (see Singh JR, Gorzynski JE, Drobysheva D, Bassi L, Schinazi RF, 2010 Raltegravir Is a Potent Inhibitor of XMRV, a Virus Implicated in Prostate Cancer and Chronic Fatigue Syndrome. PLoS ONE 5(4): e9348. <<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.009348>>).

The AABB (American Association of Blood Banks), an association of facilities that collect virtually all of the US blood supply, has also set up an XMRV task force, although the virus doesn't appear on a list of infectious agents evaluated by a special AABB transfusion-risk committee, as concerns came out after the latest list was put together.

Labs in Europe reported earlier this year that they haven't been able to replicate the XMRV findings in patients with chronic fatigue syndrome or prostate cancer. And public-health experts say key issue in sorting out the disparate findings is to reach agreement on tests that are sensitive and reliable in identifying XMRV in the blood.

The federal working group's project has 3 phases. 1st, labs at 6 participants -- including the FDA, the National Cancer Institute, the CDC, and the Whittemore Peterson lab -- are using a panel of blood samples to try to establish which of the labs' tests are sensitive and reliable enough to find XMRV in the blood. Results are expected in a few weeks.

In the 2nd phase, also launched, a panel of around 350 different blood samples developed by Dr. Busch's team will be sent to four different labs. Some of the samples are from chronic fatigue patients known to have XMRV. Others from healthy donors have been spiked with the virus or have tested negative. All the samples are blinded, and the study will see whether the different labs can agree on XMRV positive status for chronic fatigue patients.

A 3rd phase may be launched later, using frozen specimens in federal repositories dating to the 1970s. These repositories link donors to recipients and will allow researchers to see if XMRV was transferred in transfusions and help determine prevalence in the past as well as today, as well as geographical clusters or associations with age and gender.

"There is a balance to what we are doing," says Simone A Glynn, branch chief of transfusion medicine and cellular therapies at the National Heart, Lung and Blood Institute and chairperson of the XMRV working group. "You do not want to transfuse an infectious agent that causes problems. But you do not want to take blood out of the system that is not causing any problems."

[Byline: Amy Dockser Marcus]

Communicated by: PromED-mail Rapporteur Brent Barrett

[Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) on account of its similarity to murine leukemia virus is classified as a member of the genus Gammaretrovirus, whereas human immunodeficiency virus is classified in the genus Lentivirus. While the link between XMRV and human disease, and chronic fatigue syndrome in particular, remains controversial, it is certainly prudent to further refine diagnostic procedures in order to determine the extent of the presence of XMRV in the human blood supply and any correlation with human disease. The outcome of the research in progress is a matter of general interest. - Mod.CP]

[see also: Chronic fatigue syndrome: gamma retrovirus link disputed 20100107.0078 2009

Chronic fatigue syndrome: gammaretrovirus link 20091009.3499] .....cp/sj/mpp

\*\*\*\*\* 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. \*\*\*\*\* Details available at: <<http://www.isid.org/PromEDmail/Donations.shtml>> Visit PromED-mail's web site at <<http://www.promedmail.org>>. Send all items for posting to: [promed@promedmail.org](mailto: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](mailto:majordomo@promedmail.org). For assistance from a



human being used shall be: <http://www.cdc.gov/od/oc/ohrt/ohrt.html>

About ISID Membership Program: [www.isid.org](http://www.isid.org)  
 ISID (International Society for Infectious Diseases)  
 © 2001-2009 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.

http://www.promedmail.org/bis/aexec?o=2400:1001::NO::F2400 P1001 BACK P... 2010/11/16

別紙様式第2-1

No. 16

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	総合機構処理欄
一般的名称	解凍人赤血球濃厚液	2010. 3. 30	該当なし	公  国 米  国
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	CDC, Outbreak Notice. 2010 Mar 16; Available from: <a href="http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/outbreak-notice/dengue-tropical-sub-tropical.aspx">http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/outbreak-notice/dengue-tropical-sub-tropical.aspx</a>	
研究報告の概要	<p>○米国疾病対策センター(CDC)によるアウトブレイク情報 熱帯・亜熱帯地域におけるデング熱          現状:デング熱は熱帯・亜熱帯地域への旅行者における発熱の最も一般的な原因の1つであり、ウイルスは蚊によって媒介される。感染は都市部で発生することが多い。          2009年から、デングの症例数の増加が世界各地で報告されている。アフリカのカーボベルデでは、2009年に21,000例の疑似症例と6例の死亡例が報告された。南太平洋地域では、マレーシア、インドネシア、スリランカなど広範囲で感染が起こっている。中南米では、ブラジル、コロンビア、グアテマラ、ホンジュラス、ニカラグア、プエルトリコ、サン・バルテルミー島、サン・マルタン島などでデング熱が報告されている。中東では、サウジアラビアのジッダやメッカなどの観光地でも感染が起こっている。          渡航者向け勧告:蚊に刺されないようにすることで、デング熱感染のリスクを減らすことができる。デング熱の媒介蚊は朝夕だけでなく日中を通して活動し、特に室内、日陰、曇りの日に刺すことが多い。蚊帳や虫除けを使用し、屋外では長袖を着用することで、蚊に刺されないようにすること。          症状と治療:デング熱の症状には、発熱、重い頭痛、目の奥の痛み、関節痛・筋肉痛、紅斑、嘔気・嘔吐、出血症状などがある。通常は軽症だが、重症となりデング出血熱(DHF)を発症することもある。デング熱にかかったことのある人は、DHFのリスクが高い。          デングのワクチンや治療薬はないため、治療としては発熱に対する対症療法と水分補給、重症例に対しては血圧を維持する治療が行われる。外国から帰国後に発熱した場合は医師の診察を受け、最近の渡航歴について伝えること。</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	<p>2009年からデングの症例数の増加が世界各地で報告され、米国疾病対策センター(CDC)が渡航者向けに蚊に刺されないよう注意喚起する情報を発表したとの報告である。日本においても、海外で感染して帰国される方の報告があることから、海外旅行者向けに情報提供が実施されている。</p>			今後の対応
		<p>日本赤十字社では、輸血感染症対策として問診時に海外渡航歴の有無を確認し、帰国(入国)後4週間は献血不適としている。また、発熱などの体調不良者を献血不適としている。今後も引き続き、新興・再興感染症の発生状況等に関する情報の収集に努める。</p>		





**Centers for Disease Control and Prevention**  
Your Online Source for Credible Health Information

**Outbreak Notice**  
**Update: Dengue, Tropical and Subtropical Regions**  
This information is current as of today,  
April 19, 2010 at 21:22 EDT

Updated: March 16, 2010

**Situation Information**

Dengue fever is the most common cause of fever in travelers returning from the Caribbean, Central America, and South Central Asia.<sup>1</sup> This disease is caused by four similar viruses (DENV-1, -2, -3, and -4) and is spread through the bites of infected mosquitoes.

Dengue infections are frequently reported from most tropical countries of the South Pacific, Asia, the Caribbean, the Americas, and Africa. Although dengue transmission often occurs in both rural and urban settings, dengue infections are most frequently reported from urban settings.

Since early 2009, an increased number of dengue cases have been reported from countries throughout several regions of the world.

**Africa**

**Cape Verde:** In 2009, more than 21,000 suspected cases and 6 deaths (as of December 6, 2009) were reported. Approximately 60 cases were reported in nearby Senegal, according to the UN Office for the Coordination of Humanitarian Affairs.

**South Pacific**

Dengue activity continues to circulate throughout this region. Examples of outbreaks include the following:

- **Malaysia:** In the first 6 weeks of 2010, more than 6200 cases and 23 deaths were reported throughout the country, especially in Selangor and Sarawak.
- **Indonesia:** Dengue activity is ongoing. From January–October 2009, more than 100 deaths were attributed to dengue hemorrhagic fever. In December 2009, the Ministry of Health issued an alert about heightened dengue hemorrhagic fever transmission during this rainy season.
- **Sri Lanka:** As of February 23, 2010, 7500 cases have been reported throughout the country, including in the Colombo capital district.

**Central and South America and the Caribbean**

Certain countries in Central and South America as well as in the Caribbean, are reporting dengue activity. These areas include Brazil, Colombia, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Puerto Rico, St. Barthelemy, and Saint Martin.

**Middle East**

Dengue activity has been reported in recent months in this region, including areas popular among travelers such as Jeddah and Mecca in Saudi Arabia.

To view areas where cases have been reported in previous years, see the [Distribution of Dengue maps](#). For more information on dengue and updates on worldwide activity, see CDC's [Dengue website](#) and WHO's [Dengue webpage](#).

**Advice for Travelers**

Travelers can reduce their risk of getting dengue fever by protecting themselves from mosquito bites. The mosquitoes that spread dengue usually bite at dusk and dawn but may bite at any time during the day, especially indoors, in shady areas, or when the weather is cloudy.

Travelers should follow the steps below to protect themselves from mosquito bites:

- Where possible, stay in hotels or resorts that are well screened or air conditioned and that take measures to reduce the mosquito population. If the hotel is not well screened, sleep under bed nets to prevent mosquito bites.
- When outdoors or in a building that is not well screened, use insect repellent on uncovered skin. If sunscreen is needed, apply before insect repellent.
  - Look for a repellent that contains one of the following active ingredients: DEET, picaridin (KBR 3023), Oil of Lemon Eucalyptus/PMD, or IR3535. Always follow the instructions on the label when you use the repellent.
  - In general, repellents protect longer against mosquito bites when they have a higher concentration (percentage) of any of these active ingredients. However, concentrations above 50% do not offer a marked increase in protection time. Products with less than 10% of an active ingredient may offer only limited protection, often no longer than 1-2 hours.
  - The [American Academy of Pediatrics](#) approves the use of repellents with up to 30% DEET on children over 2 months old.
  - Protect babies less than 2 months old by using a carrier draped with mosquito netting with an elastic edge for a tight fit. For more information about the use of repellent on infants and children, please see the "Insect and Other Arthropod Protection" section in [Traveling Safely with Infants and Children](#) and the "Children" section of CDC's [Frequently Asked Questions about Repellent Use](#).
  - For more information on the use of insect repellents, see the information on the [Mosquito and Tick Protection webpage](#).
- Wear loose, long-sleeved shirts and long pants when outdoors.
  - For greater protection, clothing may also be sprayed with repellent containing permethrin or another EPA-registered repellent. (Remember: don't use permethrin on skin.)

## Symptoms and Treatment

Symptoms of dengue include:

- fever
- severe headache
- pain behind the eyes
- joint and muscle pain
- rash
- nausea/vomiting
- hemorrhagic (bleeding) manifestations

Usually dengue fever causes a mild illness, but it can be severe and lead to dengue hemorrhagic fever (DHF), which can be fatal if not treated. People who have had dengue fever before are more at risk of getting DHF.

No vaccine is available to prevent dengue, and there is no specific medicine to cure illness caused by dengue. Those who become ill with dengue fever can be given medicine to reduce fever, such as acetaminophen, and may need oral rehydration or intravenous fluids and, in severe cases, treatment to support their blood pressure. Aspirin (acetylsalicylic acid), aspirin-containing drugs, and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (e.g., ibuprofen) should be avoided because of the possibility of bleeding. Early recognition and treatment of severe dengue (e.g., signs and symptoms consistent with impending blood pressure failure) can reduce the risk of death.

If you return from a trip abroad and get sick with a fever, you should seek medical care. Be sure to tell the doctor or other health-care provider about your recent travel.

## Information for Health-Care Providers

Proper diagnosis of dengue is important, as many other diseases may mimic dengue. Health-care providers should consider dengue, malaria, and (in south Asia and countries bordering the Indian Ocean) *chikungunya* in the differential diagnosis of patients who have fever and a history of travel to tropical areas during the 2 weeks before symptom onset.

See the [Clinical & Laboratory Guidance](#) on the CDC Dengue website for information regarding reporting dengue cases and instructions for specimen shipping. Serum samples obtained for viral identification and serologic diagnosis can be sent through state or territorial health departments to:

CDC Dengue Branch  
Division of Vector-Borne Infectious Diseases  
National Center for Zoonotic, Vector-Borne and Enteric Diseases  
1324 Calle Cañada  
San Juan, Puerto Rico 00920-3860  
Telephone: 787-706-2399; fax, 787-706-2496.

## More Information

For more information about dengue and protection measures, see the following links:

- [Dengue Fever](#) in *CDC Health Information for International Travel 2010*
- [Mosquito and Tick Protection](#)
- [Questions and Answers: Insect Repellent Use and Safety](#)
- [CDC Dengue website](#)

For more information about dengue in travelers, see

- [Travel-Associated Dengue—United States, 2005](#) [MMWR 2006, 55 (25)].
- [Travel-Associated Dengue Infections—United States, 2001-2004](#) [MMWR 2005, 54 (22)].

Greenwood ML, Reedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, et al., for the GeoSentinel Surveillance Network. [Spectrum of disease and location to place of exposure among ill returned travelers](#). N Engl J Med 2006;354:119-130.

- Page last reviewed: November 19, 2009
- Page last updated: March 16, 2010
- Page created: December 06, 2006
- Content source:  
Division of Global Migration and Quarantine



医薬品 研究報告 調査報告書

Table with 5 columns: 識別番号・報告回数, 一般的な名称, 販売名(企業名), 報告日, 第一報入手日, 新医薬品等の区分, 厚生労働省処理欄. Includes detailed text about Parvovirus B19 Is Inactivated by Pasteurization, a Dedicated Virus Inactivation Step in the Manufacturing Process of Plasma-Derived Products.



1224

BASIC SCIENCE AND CLINICAL PRACTICE IN BLOOD TRANSFUSION POSTER II

Methods: Forty-three patients were included in our study (MDS=16, chronic myeloid leukemia (CML)=12, AML=4, polycythemia vera (PV)=3, essential thrombocythemia (ET)=3, chronic myelomonocytic leukemia (CMML)=3, myelodysplasia (MDS)=1 and chronic neurotic leukemia (CNL)=1). Forty-one patients were evaluated according to their ABO group using serological immunohematological tests (Dianon Inc., Baxli). ABR restriction analysis (Agarose Gel Electrophoresis) was performed to confirm the ABO blood type. In addition, the expression of the A, B and H antigens was analyzed by flow cytometry in 26 patients (median age=63 yrs, QM/TF) and 81 healthy controls (median age=53 yrs, 35M/46F). Methylation of CpG islands was investigated in 45 bone marrow samples using methylation specific PCR (MSP) technique with methylated and unmethylated primer sets for region from -200 to +26 sequence of the ABO gene. Results: The investigation of the secreted antigens in saliva and the genotyping studies confirmed the results of the ABO serological tests in 40 patients, but we found that the RBCs of one patient were not agglutinated by anti-B while his genotype result was compatible with B0 indicating loss of the B antigen in his RBCs. Overall, loss of A, B or H antigen was detected by flow cytometry in 11/26 (42%) patients. Hypemethylation of the ABO promoter gene was detected in 51% (23/45) of the analyzed bone marrow samples. Among patients with hypemethylation in the ABO promoter gene, 46% had loss of A or B antigens confirmed by serological or flow cytometric tests compared with 28% in the group of patients with unmethylated ABO promoter gene (p=0.032). Conclusions: Epigenetic changes including methylation of cytosine residues are recognized as major contributors to gene silencing, disease progression and worse outcome in several cancer patients. Our data showed that the hypemethylation of the ABO gene is frequent in patients with myeloid malignancies corresponding to the pathogenesis already described for AML and MDS. However, not all patients showing loss of RBCs antigens had ABO methylation evidence, suggesting that other mechanisms may take place. Patients with myeloid malignancies often need blood transfusion support and loss of RBCs antigens can lead to changing in ABO blood group increasing the risk of serious blood transfusion reactions. The relatively high rate (42%) of loss of A/B antigens found in this study demonstrated that these patients have to be carefully managed to avoid such severe transfusion reactions. (Grants supported by CNPq, 478814/2006-2).

Abstract 3152
Parvovirus B19 Is Inactivated by Pasteurization, a Dedicated Virus Inactivation Step in the Manufacturing Process of Plasma-Derived Products.
Abstract 3153
Rate of Inhibition Development in Hemophilia A Patients Treated with Plasma Derived or Recombinant Factor VIII Concentrates: A Systematic Review of the Literature.

Table with 2 columns: Product, Mean Virus Reduction Factor (log10) due to Pasteurization. Rows include VWF/FVIII (Humanate-P), FVIII (Baxli-P), FVIII (Baxli-P), FVIII (Baxli-P), FVIII (Baxli-P), FVIII (Baxli-P), FVIII (Baxli-P), FVIII (Baxli-P), FVIII (Baxli-P), FVIII (Baxli-P).

Abstract 3154
Poster Board III-91
Rate of Inhibition Development in Hemophilia A Patients Treated with Plasma Derived or Recombinant Factor VIII Concentrates: A Systematic Review of the Literature.

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 2010. 3. 24	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般の名称	解冻人赤血球濃厚液	研究報告の公表状況	Szelei J, Liu K, Li Y, Fernandes S, Tijssen P. <i>Emerg Infect Dis.</i> 2010 Mar;16(3):561-4.	公表国 カナダ	
販売名(企業名)	解冻赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 照射解冻赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 解冻赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社) 照射解冻赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社)				
研究報告の概要	○血液製剤中のパルボウイルス4様ウイルス PARV4様ウイルスは中国のウシヤブタで見つかり、ヒトPARV4ウイルスと60-65%の相同性を持つ。英国でブタの血漿およびブタ血漿由来第VIII因子製剤のパルボウイルス(PARV)4様ウイルスをスクリーニングした。血漿検体中のPARV4様ウイルスの保有率は比較的低かったが、ウイルスはブタ血漿由来第VIII因子の製造時に濃縮されるとみられた。				使用上の注意記載状況・その他参考事項等
					解冻赤血球濃厚液「日赤」 照射解冻赤血球濃厚液「日赤」 解冻赤血球-LR「日赤」 照射解冻赤血球-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
報告企業の意見		今後の対応			
ブタの血漿およびブタ血漿由来第VIII因子製剤のパルボウイルス4様ウイルスをスクリーニングしたところ、血漿検体中のPARV4様ウイルスの保有率は比較的低かったが、ウイルスはブタ血漿由来第VIII因子の製造時に濃縮されると見られたとの報告である。		本報告のパルボウイルス4様ウイルスの病原性は不明であり、対策の必要性を検討するため、引き続き情報の収集に努める。			

6

MedDRA/J Ver.12.1J

## Parvovirus 4-like Virus in Blood Products

Jozsef Szelei, Kaiyu Liu, Yi Li, Sandra Fernandes, and Peter Tijssen

Porcine plasma and factor VIII preparations were screened for parvovirus 4 (PARV4)-like viruses. Although the prevalence of PARV4-like viruses in plasma samples was relatively low, viruses appeared to be concentrated during manufacture of factor VIII. PARV4-like viruses from human and porcine origins coevolved likewise with their hosts.

In 2005, a previously unknown virus, parvovirus 4 (PARV4), was detected in a plasma sample from a hepatitis B-positive injection drug user (IDU) (1). Although PARV4 was subsequently detected in plasma from healthy donors, its prevalence is higher in samples from IDUs, AIDS patients, and hepatitis C virus-infected persons (2,3). In recent serologic studies, 67% of HIV-infected IDUs had antibodies to PARV4, whereas non-IDU controls were seronegative (4). This increased prevalence in IDUs and persons with hemophilia most likely reflects parenteral transmission of the virus (4,5). Furthermore, PARV4 was frequently detected in human coagulation factor concentrates prepared from older plasma samples (6). The lower detection frequency in current concentrates may be due to exclusion of high-risk batches, e.g., from IDU or hepatitis C virus-infected persons during plasma collection, and to improved purification methods. The presence of PARV4 in plasma suggests a viremic phase enabling spread of the virus to different organs. Even though recent studies by Kleinman et al. indicate that parvovirus B19 is not readily transmitted to susceptible hosts by blood component transfusion, similar evaluation of PARV4 transmission will be invaluable in assessing the need to routinely screen for this emerging virus (7).

PARV4 contains a 5-kb single-stranded DNA genome with inverted terminal repeats and a large open reading frame (ORF) in each half of the genome coding for nonstructural (NS) protein and structural protein, respectively. PARV4-like viruses form a separate cluster among the parvoviruses (1,8). Three genotypes of human PARV4 parvoviruses with ≈93% nucleotide sequence

Author affiliations: Institut National de la Recherche Scientifique-Institut Armand-Frappier, Laval, Quebec, Canada (J. Szelei, K. Liu, Y. Li, S. Fernandes, P. Tijssen), and Central People's Republic of China Normal University, Wuhan, People's Republic of China (Y. Li).  
DOI: 10.3201/eid1603.090746

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 16, No. 3, March 2010

561

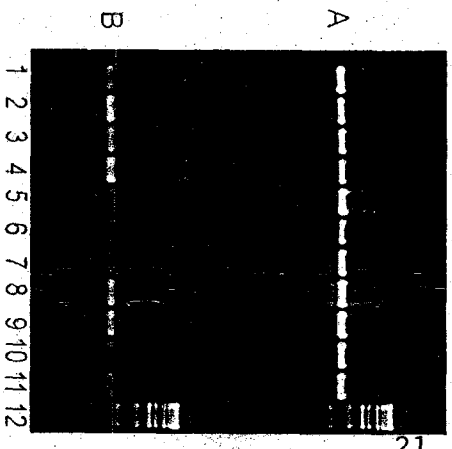


Figure 1. Parallel PCR amplification of PARV4-like (A) and PPV (B) by using purified DNA from cloning FvIII preparations. The results of this PCR usually suggested a higher PARV4 load despite the higher efficiency of the PPV PCR (J. Szelei and P. Tijssen, unpub. data). This finding was confirmed with the quantitative MIMIC PCR method for PPV (11). Numbers indicate different lots of FvIII prepared in 1:1994A, 2:1994B, 3:1996A, 4:1998B, 5:1999, 6:2000A, 7:2000B, 8:2001A, 9:2001B, 10:2001C, 11:2001D, and 12: DNA marker (1-kb ladder, Invitrogen, Carlsbad, CA USA). PARV4, parvovirus 4; PPV, porcine parvovirus; FvIII, factor VIII.

identity have been described. The sequence of genotype 1 (PARV4-g1) is highly conserved, whereas that of genotype 2 (PARV4-g2 [formerly PARV5]) is somewhat more diverse. PARV4-g2 is found mostly in older coagulation factor concentrates (1960s-1980s), suggesting that genotype 1 emerged recently (6,8). A third genotype (PARV4-g3) was isolated from persons in sub-Saharan Africa (9). Additionally, PARV4-like viruses with a 60%-65% nucleotide identity were recently identified at high frequencies in porcine and bovine tissue samples in People's Republic of China (10).

In this study, porcine plasma samples and factor VIII (FvIII) concentrates used by persons with hemophilia who have autoimmune antibodies against human FvIII were investigated for PARV4-like viruses. We then determined the degree of identity of these isolates with the human virus.

### The Study

Plasma samples from healthy pigs were collected in Great Britain in 2001. Initially, these samples were tested for PARV4-like viruses by using previously described degenerate PCR primers (10). DNA was extracted from samples by using the High Pure DNA Isolation

Table 1. Percentage diversity of genome sequences of PARV4-like viruses\*†

Genotype	PARV4-p	PHoV	BHoV	PARV4-g1	PARV4-g2
PARV4-p	98-99				
PHoV	97-98	98-99			
BHoV	62	62	99		
PARV4-g1	58	58	60	98-100	
PARV4-g2	58-59	58	59-60	91-92	96-99
PARV4-g3	58	58	60	92	91-92

\*PARV4, parvovirus type 4; PARV4-p, porcine PARV4; PHoV, porcine hokovirus; BHoV, bovine hokovirus; PARV4-g1, PARV4 genotype 1; PARV4-g2, PARV4 genotype 2; PARV4-g3, PARV4 genotype 3.

†Pairwise sequence comparisons were performed by using the ClustalW program (www.ebi.ac.uk/Tools/clustalw) as described in Figure 2 and percentages of sequence identities were calculated. Nucleotide sequences representing the equivalent regions (position 248-5088, numbered according to the PARV4 sequence NC\_007018) were used to align the DNA fragments.

Kit (Roche Applied Science, Roche Diagnostics Canada; Laval, Quebec, Canada). Only 3 of the 98 plasma samples contained detectable amounts of PARV4-like viruses. To further study these porcine viruses, we obtained nearly full-length genomes from overlapping PCR fragments. Primers designed for these PCRs were PrS1: 5'-CCACACCTACCTCGCCTATAAGAATCAG-3'; PrAS1: 5'-CTCCACTTGTTCAGCAGCGGATCC-3'; PrS2: 5'-CCACGAGCTGGAAGTCTTTA-3'; PrAS2: 5'-GGAGTCCGCATACCCATAACAGGCTG-3'; PrS3: 5'-GTGTACCGCAGTGGGAGCCATG-3'; and PrAS3: 5'-TTCTGGGCAACCTGATCAGAAGG-3'. The nearly full-length clones were sequenced by primer-walking. Ge-

nomics analysis confirmed that these viruses were related to the PARV4 viruses and were close relatives of the recently identified porcine hokoviruses (PHoVs) (10).

We also confirmed the moderate frequency of PARV4-like viremia in the previously tested pig plasma samples with a more sensitive PCR assay by using specific primers PrS4 (5'-AGTTACGGGGACCGCTACAGTG-3') and PrAS3. In contrast, examination of 11 commercial clotting FVIII preparations showed that all of these independent lots contained substantial amounts of PARV4-like parvovirus, whereas the level of porcine parvovirus DNA was generally lower in the corresponding samples (Figure 1). Similar to the plasma samples, long overlapping PCR frag-

Table 2. Analysis of relationships among the protein sequences of PARV4-like viruses\*†

Sequence	PARV4-p	PHoV	BHoV	PARV4-g1	PARV4-g2	PARV4-g3
PARV4-p						
NS	99-100	(99)	(80)	(68)	(68)	(68)
VP	99-100	(99)	(79)	(77)	(78)	(77)
SAT	100					
PHoV						
NS	97-98	98-99	(79)	(68)	(68)	(68)
VP	99	99	(79)	(77)	(77)	(77)
SAT	98-100	98-100				
BHoV						
NS	67-68	67	99	(70)	(70)	(70)
VP	66	66	NA	(78)	(78)	(78)
SAT	79	79	100			
PARV4-g1						
NS	53-55	53-54	56-57	96-99	(99)	(98)
VP	65	65	65	99	(99)	(98-99)
SAT	59	59	59	100		
PARV4-g2						
NS	54-55	53-54	56	96-97	98-99	(98)
VP	65	65	64-65	98	98-99	(98)
SAT	59	59	59	100	100	
PARV4-g3						
NS	54	53-54	56	96-97	96-97	NA
VP	65	65	64	98	97-98	NA
SAT	59	59	59	100	100	

\*PARV4, parvovirus type 4; PARV4-p, porcine PARV4; PHoV, porcine hokovirus; BHoV, bovine hokovirus; PARV4-g1, PARV4 genotype 1; PARV4-g2, PARV4 genotype 2; PARV4-g3, PARV4 genotype 3; NS, nonstructural protein; VP, viral protein; NA, no alignment; SAT, small alternatively translated proteins.

†Numbers indicate percentages of amino acid sequence identity; numbers in parentheses indicate percentages of amino acid similarity (preserved physicochemical properties). Sequence similarity was not calculated for the SAT proteins, because of their relatively smaller size. When only 1 sequence was available (e.g., VP of BHoV), no alignment was performed.

ments were amplified from the FVIII preparations to obtain nearly full-length sequences. Their analysis provided information about the evolution of PARV4-like viruses, during nearly a decade, in pigs. Sequence data were registered by GenBank (accession nos. CI2001A: FJ982246; CI2001B: FJ982247; CI2001C: FJ982248; F8-1994A: FJ982249; F8-1994B: FJ982250; F8-1996A: FJ982251; F8-1996B: FJ982252; F8-1999: FJ982253; F8-2000A: FJ982254; and F8-2000B: FJ982255). Phylogenetic and molecular evolutionary analyses were conducted by using MEGA version 4 (12).

The genomes of these newly isolated PARV4-like viruses were similar to the PHoVs previously identified in Hong Kong Special Administrative Region, People's

Republic of China. Although, these new isolates showed some diversity (98%-99% identity), they differed somewhat more from the PHoVs (97%-98% identity). The viral protein (VP)-ORF was highly conserved (99%), whereas the NS-ORF showed more diversity (97%-98%). Genomic and protein-coding sequences were also compared with other PARV4-like viruses (Tables 1, 2). Phylogenetic analysis using neighbor-joining and maximum parsimony methods demonstrated that PHoVs grouped together, whereas PARV4-like sequences from FVIII prepared at different times were less uniform (Figure 2). Older FVIII PARV4 contaminants (especially from 1994) were related more closely to the bovine hokoviruses (BHoVs) and to PARV4-g2. Finally, analysis of the newly identified virus genomes

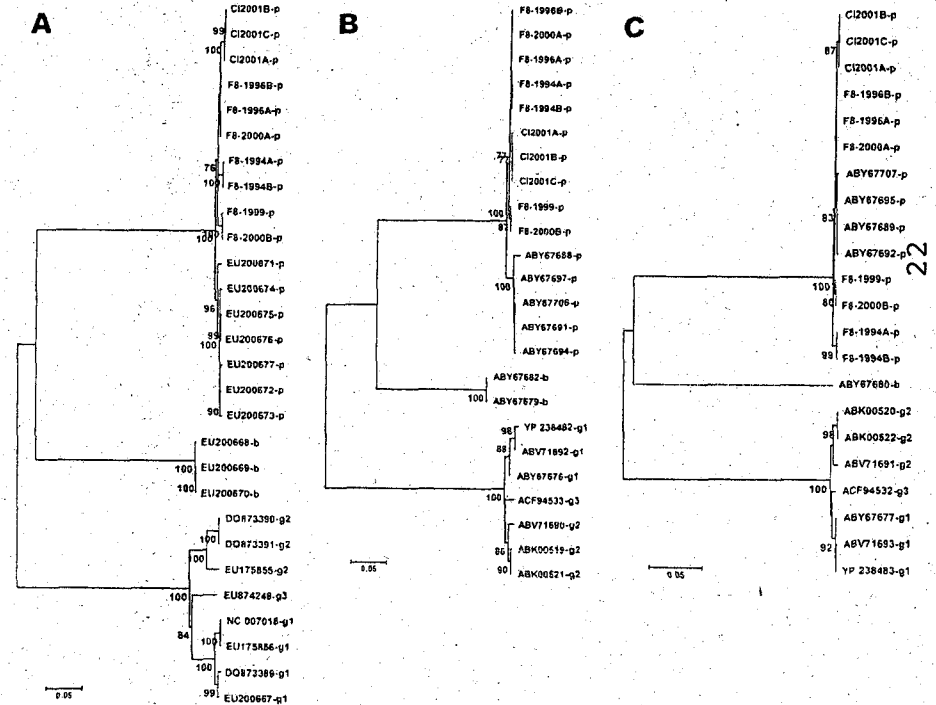


Figure 2. Construction of phylogenetic trees for newly identified porcine viruses and comparison with previously identified prototype parvovirus 4 (PARV4)-like sequences. Sequences of other PARV4-like viruses indicated by the accession numbers were obtained from GenBank, and their origins are marked by letters (p, porcine; b, bovine; PARV4-g1, g2, g3, human parvovirus 4 genotypes 1, 2, and 3). ClustalW-aligned genomes (A) and nonstructural (NS) protein (B) and viral protein (VP) (C) were all trimmed to obtain sequences with similar lengths. All computer analysis was performed by using the neighbor-joining method. Branches corresponding to partitions reproduced in <70% bootstrap replicates are collapsed. The tree is drawn to scale, and the percentage of replicate trees in which the associated taxa clustered together in the bootstrap test (1,000 replicates) are shown below the branches. F8-year, year of the factor VIII lot; CI-year, plasma samples and year of collection. Scale bar represents the number of nucleotide (A) or amino acid (B, C) substitutions per site.

showed an alternative coding sequence inside of the VP gene with a recognizable relationship to small alternatively translated proteins (SAT1) (3). In the porcine PARV4-like viruses, the start codon for the SAT protein was 3 nt downstream relative to the position of SAT-ATG in the human and bovine PARV4 viruses. Although the SAT protein was 67 aa in all the characterized human PARV4 viruses, porcine and bovine PARV4-like viruses contained SAT proteins with 84 aa. The amino acid sequences of the SAT proteins were highly conserved in each PARV4 virus group; however, they differed greatly between PARV4 viruses belonging to different host species (Table 2).

### Conclusions

Improved virus detection methods have facilitated the discovery of new viruses and have provided insight into the existence of a wide variety of potentially pathogenic strains in biopharmaceutical products. Plasma samples, collected from individual pigs in 2001–2002, and FVIII samples, prepared during 1994–2001, were tested for PARV4-like viruses.

Sequence analysis showed that PARV4-like viruses may have undergone some degree of selective pressure during this time because the genomes sequenced showed a greater variability than the porcine parvovirus NS sequences isolated from the same samples (1, Szecsei and P. Tjissen, unpub. data). In the current study, comparison of the genomic and NS protein coding sequences indicated that viruses in the older samples were more closely related to BHoV and PARV4-g2 (Figure 2). Fewer changes were observed in the VP coding sequence (Table 2). Because VPs are responsible for the entry of parvoviruses, they usually adapt to host-specific receptors (5). The presence of PARV4-g2-like isolates in older samples and the omnipresence of PARV4-like viruses in more recent samples suggested that the porcine PARV4-like virus and human PARV4 may have similarly evolved (9). These new parvovirus isolates from Great Britain would belong to a different cluster of porcine PARV4-like viruses than the hokoviruses from Hong Kong Special Administrative Region.

Although older isolates shared more identity with BHoV and PARV4-g2, the substantial differences in the DNA sequences of PARV4-like viruses from different species (human, bovine, pig) suggested that they would have diverged a long time ago. This hypothesis was also supported by the sequence stabilization of the SAT proteins, which may play important host-specific roles in the viral exit (3). Nevertheless, the existence of a wide variety of different PARV4 strains, most of which result in chronic infections, could provide a basis for an evolutionary jump and recombination and should raise major concerns about the dangers of parenteral transmission.

This research was supported by a grant to P.T. from the Natural Sciences and Engineering Council of Canada.

Dr Szecsei is senior research associate at the Institut National de la Recherche Scientifique—Institut Armand-Frappier. His work focuses on the molecular biology of parvoviruses.

### References

1. Jones MS, Kapoor A, Lukashov VV, Simmonds P, Heath F, Delwart E. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome. *J Virol*. 2005;79:8230–8236. DOI: 10.1128/JVI.79.13.8230-8236.2005
2. Fryer JF, Delwart E, Bernhardt F, Tuke PW, Lukashov VV, Baylis SA. Analysis of two human parvovirus PARV4 genotypes identified in human plasma for fractionation. *J Gen Virol*. 2007;88:2162–7. DOI: 10.1099/vir.0.82820-0
3. Longhi E, Rastoni G, Acquaviva V, Feschi A, Pedini R, Meroni L, et al. Human parvovirus 4 in the bone marrow of Italian patients with AIDS. *AIDS*. 2007;21:1481–3. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3181383538
4. Shup CP, Lail A, Donaldfield S, Simmonds R, Leen C, Klevenhan P, et al. High frequencies of exposure to the novel human parvovirus PARV4 in hemophiliacs and injection drug users as detected by a serological assay for PARV4 antibodies. *J Infect Dis*. 2009;200:1119–25. DOI: 10.1093/infdis/jin366
5. Simmonds P, Manning A, Kemelir R, Carme FW, Dell JE. Parenteral transmission of the novel human parvovirus PARV4. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1386–8
6. Schneider B, Fryer JF, Oltshenk I, Brackmann JH, Baylis SA, Eisinger AM. Frequency of contamination of coagulation factor concentrates with novel human parvovirus PARV4. *Hemophilia*. 2008;14:978–86. DOI: 10.1111/j.1365-2515.02068.0.1809.x
7. Klevenhan SH, Glynn SA, Lee TH, Huber LH, Schlumpf KS, Todd DS, et al. A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *Blood*. 2009;114:3677–83. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225706
8. Manning A, Whyte SJ, Bell JE, Simmonds R. Comparison of tissue distribution, persistence, and molecular epidemiology of parvovirus B19 and novel human parvovirus PARV4 and human bocavirus. *J Infect Dis*. 2007;195:345–52. Medline DOI: 10.1093/infdis/jin180-0
9. Lail A, Woo PC, Tse H, Fu CT, Au WK, Chen XC, et al. Identification of novel porcine and bovine parvoviruses closely related to human parvovirus 4. *J Gen Virol*. 2006;87:3849–50. DOI: 10.1099/vir.0/2006/000380-0
10. Zidov T, Szecsei J, Lucevic MG, Li Y, Garity S, Raymond P, et al. A viral phageolipase A2 is required for parvovirus infectivity. *Dev Cell*. 2001;1:291–302. DOI: 10.1016/S1534-5807(01)00603-4
11. Tamura K, Dudley J, Nei M, Kumar S. MECCA: Molecular evolutionary genetics analysis (MEGA) software version 4.0. *Biol Evol*. 2007;24:1596–9. DOI: 10.1093/molbev/msm092
12. Zidov T, Szecsei J, Tjissen P. SAT: a late NS protein of porcine parvovirus. *J Virol*. 2005;79:13129–38. DOI: 10.1128/JVI.79.20.13129-13138.2005

Address for correspondence: Peter Tjissen, Institut National de la Recherche Scientifique—Institut Armand-Frappier, Université du Québec, 531 Blvd des Prairies, Javel, Québec H7V 1B7, Canada, e-mail: peter.tjissen@inf.jrs.ca

医薬品  
医薬部外品  
化粧品  
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 2010年4月23日	新医薬品等の区分 該当なし	厚生労働省処理欄
①②③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 ④⑤乾燥抗破傷風人免疫グロブリン	研究報告の 公表状況	Eurosurveillance 2010; 15(16)	公表国 スコットラ ンド	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
①テタノブリン IH 静注 250 単位 (ベネシス) ②テタノブリン IH 静注 1500 単位 (ベネシス) ③テタノブリン-IH (ベネシス) ④テタノブリン筋注用 250 単位 (ベネシス) ⑤テタノブリン (ベネシス)				代表としてテタノブリン IH 静注 250 単位の記載を示す。 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の原材料となる血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体陰性であることを確認している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した高力価の破傷風抗毒素を含有する血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール 4000 処理、DEAE セファデックス処理等により抗破傷風人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜による過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
報告企業の意見 新型インフルエンザの重篤症例や死亡例で D222G 変異の検出が目立ち、非重篤症例では D222G 変異は見られなかったことについての報告である。 インフルエンザ A(H1N1) はオルトミクソウイルス科に属するビリオンは球形で、直径 80~120nm の脂質エンベロープを有する比較的大きな RNA ウイルスである。万一、インフルエンザ A(H1N1) が原料血漿に混入したとしても BVD をモデルウイルスとしたウイルスバリデーション試験成績から、製造工程にて十分に不活化・除去されると考えられている。			今後の対応 本報告は本剤の安全性に影響を与えないものと考えられるので、特段の措置はとらない。	



# Occurrence of haemagglutinin mutation D222G in pandemic influenza A(H1N1) infected patients in the West of Scotland, United Kingdom, 2009-10

R.S. Miller, A.R. Maclean (A.R. Maclean@scot.nhs.uk), R.N. Gimson, W.F. Garman  
 1. West of Scotland Specialist Virology Centre, Glasgow, United Kingdom

Classification for this article: Miller RS, Maclean AR, Gimson RN, Garman WF. Occurrence of haemagglutinin mutation D222G in pandemic influenza A(H1N1) infected patients in the West of Scotland, United Kingdom, 2009-10. Euro Surveill. 2010;15(3):pii=19548. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleid=19548>

This article has been published on 22 April 2010

To the editor: Kliander *et al.* (2010) [1] have previously reported that in some cases of patients with severe or fatal pandemic influenza A(H1N1), an amino acid substitution from aspartic acid to glycine occurs at position 222 (D222G) of the HA1 subunit of haemagglutinin (HA). In their study 11 (68%) of 61 patients with severe disease had the mutation, in contrast to 0 of 205 patients with mild disease.

Since the original report [1] several countries have detected this mutation [2]. This data has been summarised in a recent World Health Organization (WHO) review, which reported that the overall prevalence of D222G was 14.8% in contrast to a rate of 7.1% in fatal cases [2]. The WHO paper also reports on the occurrence of other mutations at this amino acid, D222E and D222N, although their significance is unclear. A group in Hong Kong have also analysed this amino acid in severe and non-severe cases of pandemic influenza A(H1N1) [3]. In this study nine (4.1%) of 219 severe or fatal cases of pandemic influenza A(H1N1) had the D222G mutation, in contrast to 0 of 239 non-severe cases.

We sequenced the HA1 subunit of the HA gene from a number of West of Scotland cases, both community cases and severely ill. Furthermore we subdivided the severely ill into those who had died and those who recovered after hospitalisation. We found an increased incidence of D222G in those patients who died (2/23

- 8.7%) compared to both community and hospitalised patients (0/35 - 0%). We also detected an increased incidence (2/32 - 6.2% of 0/26 - 0%) of D222N (aspartic acid to asparagine) in severely ill patients and those who had died. The significance of this mutation is unclear. There was a low level of D222E (aspartic acid to glutamic acid) present in both severely ill and community cases with no significant difference between the two. The results are summarised in the Table.

Interestingly, in one of the patients who died and had the D222G mutation, the original sequence had a mixed base in the D222 codon giving D222D/G. On resequencing two more samples from this patient, we obtained a pure D222G on one occasion and a pure wildtype D222 on the other, showing that this patient had a mixed population of virus. This confirms the finding in Kliander's paper [1] of the co-existence of mutant and wildtype virus.

References

1. Kliander A, Rikkuin R, Durdman S, Hungnes O. Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009-2010. Euro Surveill. 2010;15(9):pii=19498. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleid=19498>
2. World Health Organization. Preliminary review of D222G amino acid substitution in the haemagglutinin of pandemic influenza A(H1N1) 2009 viruses. Weekly Epidemiol Rec. 2010;85(A):21-2. Mak GC, Au KW, Tai LS, Chuang KC, Cheng KC, Shiu TC, Lim W. Association of D222G substitution in haemagglutinin of 2009 pandemic influenza A(H1N1) with severe disease. Euro Surveill. 2010;15(4):pii=19534. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleid=19534>

TABLE

Prevalence of mutations at amino acid D222 of haemagglutinin of influenza A(H1N1), Scotland, United Kingdom, 2009-2010

	Number of patients	D222G	D222N	D222E
All cases	58	2 (3.4%)	2 (3.4%)	4 (6.9%)
Patients who died	23	2 (8.7%)	0	1 (4.3%)
Seriously ill patients	9	0	2 (22%)	1 (11%)
Community patients	26	0	0	3 (11%)

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	総合機構処理欄
一般的名称	2010. 3. 30	2010. 3. 30	該当なし	
販売名(企業名)	解凍人赤血球濃厚液	FDA, CBER. Available from: <a href="http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM205620.pdf">http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM205620.pdf</a>	公表国 米国	
研究報告の公表状況	研究報告の公表状況			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	<p>OFDAに報告された供血後及び輸血後の死亡例 2009年度概要</p> <p>2005年度から2009年度にかけて米国食品医薬品局(FDA)に報告された供血後及び輸血後の死亡例の概要である。2009年度(2008年10月1日～2009年9月30日)に、FDAは受血者74件、供血者6件の死亡報告を受領した。受血者死亡例の内訳は、44件が輸血に関連したもの、22件が死亡原因として輸血を排除できないもの、8件が輸血と関連しないものであった。2005年度から2009年度の統合データ267件において、輸血関連急性肺障害(TRALI)による死亡報告がもっとも多く(48%)、次が溶血性反応(26%)だった。微生物感染、輸血関連循環過負荷(TACO)、アナフィラキシー様反応は少なかったが、TACOに関しては2008年の3件から2009年は12件に増加した。2008年度の微生物感染は細菌感染5件で、このうちStaphylococcus aureusが2件であった。2006年度から2008年度にバベシア感染10件が報告されたが、2009年度は1件も報告がなかった。製剤別ではアフェレーシス血小板が4件、プール血小板が1件で、赤血球製剤による死亡報告はなかった。また、供血後の死亡報告6件について、供血との因果関係は認められなかった。</p>			
報告企業の意見	2005年度から2009年度にかけて米国食品医薬品局(FDA)に報告された供血後及び輸血後の死亡例の概要である。			
今後の対応	日本赤十字社では、薬事法及び関連法令に従い輸血副作用・感染症情報を収集し、医薬品医療機器総合機構を通じて国に報告している。今後も引き続き輸血副作用・感染症に関する情報の収集に努める。			





## Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion

Annual Summary for Fiscal Year 2009

### I. Background

As previously mentioned in the annual summary of fatalities reported to the FDA in Fiscal Years (FY) 2005 through FY2008, the blood supply is safer today than at any time in history. Due to advances in donor screening, improved viral marker tests, automated data systems, and changes in transfusion medicine practices, the risks associated with blood transfusion continue to decrease. Overall, the number of transfusion related fatalities reported to the FDA remains small in comparison to the total number of transfusions. In 2006, for example, there were approximately 30 million components transfused.<sup>1</sup> During the proximate period of FY2006, there were 73 reported transfusion related and potentially transfusion related fatalities, with subsequent reports of 63 in FY2007, 54 in FY2008, and 66 in FY2009.

CBER is distributing this summary of transfusion fatality reports received by the FDA to make public the data received in FY2009, to provide the combined data received over the last five fiscal years, and to compare the FY2009 reports to the fatality reports received in the previous four fiscal years. We also include information on the infrequent reports of post-donation fatalities. Throughout this report we note changes over time, but the reader should interpret these changes cautiously, given the small numbers of reports and inherent variations in reporting accuracy. The significance of shifts in numbers derived from small populations may appear to be greater than they really are.

Refer to Sections 606.170(b) and 640.73 of Title 21, Code of Federal Regulations (21 CFR 606.170(b) and 21 CFR 640.73), for fatality reporting requirements. For information regarding the notification process, see our web page, Notification Process for Transfusion Related Fatalities and Donation Related Deaths, <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/reportaproblem/transfusiondonation/fatalities/default.htm>. For further information, see our *Guidance for Industry: Notifying FDA of Fatalities Related to Blood Collection or Transfusion*, September 2003.<sup>3</sup>

A team of CBER medical officers reviews the documentation submitted by the reporting facilities and obtained by FDA investigators, to assess the relationship, if any, between the blood donation or transfusion and the reported fatality.

<sup>1</sup> Whitaker BI, Green J, et al. The 2007 Nationwide Blood Collection and Utilization Survey Report. Washington (DC): Department of Health and Human Services; 2008.

<sup>2</sup> Transfusion could not be ruled out as the cause of the fatality.

<sup>3</sup> *Guidance for Industry: Notifying FDA of Fatalities Related to Blood Collection or Transfusion*, September, 2003. <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/blood/bum074947.htm>

If you have questions concerning this summary, you may contact us using any of the three following options.

1. Email us at [fatalities2@fda.hhs.gov](mailto:fatalities2@fda.hhs.gov),
2. Call us at 301-827-6220, or
3. Write us at:  
 FDA/Center for Biologics Evaluation and Research  
 Office of Compliance and Biologics Quality  
 Division of Inspections and Surveillance (HFM-650)  
 1401 Rockville Pike, Suite 200 North  
 Rockville, Maryland 20852-1448

### II. Results

During FY2009 (October 1, 2008, through September 30, 2009), we received a total of 80 fatality reports. Of these reports, 74 were transfusion recipient fatalities and 6 were post-donation fatalities.

Of the 74 transfusion recipient fatality reports, we concluded:

- a) 44 of the fatalities were transfusion-related,
- b) 22 of the fatalities were cases that transfusion could not be ruled out as the cause of the fatality,
- c) 8 of the fatalities were unrelated to the transfusion.

We summarize the results of our review in the following sections. Sections A through D of this document present the transfusion-related fatalities. Sections E and F and Table 5 present the fatality reports which were unrelated to the transfusion, or in which we could not rule out the transfusion as the cause of death. Section G presents the post-donation fatality reports.

- A. Overall Comparison of Transfusion-Related Fatalities Reported from FY2005 through FY2009
- B. Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)
- C. Hemolytic Transfusion Reactions (HTR)
- D. Microbial Infection
- E. Transfusion Not Ruled Out as Cause of Fatality
- F. Not Transfusion Related
- G. Post-Donation Fatalities

#### A. Overall Comparison of Transfusion-Related Fatalities Reported from FY2005 through FY2009

In combined Fiscal Years (FY) 2005 through 2009, Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) caused the highest number of reported fatalities (48%), followed by hemolytic transfusion reactions (26%) due to non-ABO (16%) and ABO (10%) incompatibilities.

Complications of microbial infection, Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO), and anaphylactic reactions each accounted for a smaller number of reported fatalities (Table 1 and Figure 1). Over the last five fiscal years, we have seen an overall increase in reports of transfusion related TACO fatalities – from three reports in FY2008 to 12 reports in FY2009.<sup>4</sup> The number of transfusion related deaths due to anaphylaxis has remained very small over the last 5 years.

Table 1: Transfusion-Related Fatalities by Complication, FY2005 through FY2009

Complication	FY05		FY06		FY07		FY08		FY09		Total	Total %
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
TRALI	29	47%	35	56%	34*	65%	16*	35%	13*	30%	127	48%
HTR (non-ABO)	16	26%	9	14%	2	4%	7	15%	8	18%	42	16%
HTR (ABO)	6	10%	3	5%	3	6%	10	22%	4	9%	26	10%
Microbial Infection	8	13%	7	11%	6	12%	7	15%	5	11%	33	12%
TACO	1	2%	8	13%	5	10%	3	7%	12	27%	29	11%
Anaphylaxis	0	0%	1	2%	2	4%	3	7%	1	2%	7	3%
Other	2**	3%	0	0%	0	0%	0	0%	1***	2%	3	1%
<b>Totals</b>	<b>62</b>	<b>100%</b>	<b>63</b>	<b>100%</b>	<b>52</b>	<b>100%</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>	<b>44</b>	<b>100%</b>	<b>267</b>	<b>100%</b>

\*In FY2007, our review committee began using the Canadian Consensus Conference criteria<sup>5,6</sup> for evaluating TRALI cases – these numbers includes both “TRALI” and “possible TRALI” cases

\*\*Other: Includes one case of Graft vs. Host Disease (GVHD) and one therapeutic plasma exchange (TPE) error (use of a treatment column contraindicated due to patient’s medical history)

\*\*\*Other: Hypotensive Reaction<sup>7</sup>

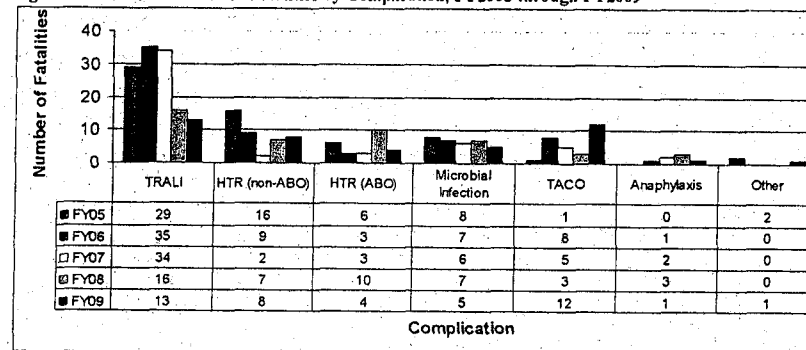
<sup>4</sup> Popovsky MA. Transfusion associated circulatory overload: the plot thickens. *Transfusion* 2009;49:2-4.

<sup>5</sup> Goldman M, Weibert KE, Arnold DM, et al. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev* 2005;19:2-31.

<sup>6</sup> Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44:1774-1789.

<sup>7</sup> Centers for Disease Control and Prevention. The National Healthcare Safety Network (NHSN) Biovigilance Component protocol. 2009:17.

Figure 1: Transfusion-Related Fatalities by Complication, FY2005 through FY2009



B. Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

While TRALI represented 48% of confirmed transfusion related fatalities reported to CBER over the last five fiscal years, fatalities due to TRALI have continued to decrease - to 30% of confirmed transfusion related fatalities in FY2009, compared to 35% in FY2008, and 65% in FY2007. The number of TRALI fatalities associated with receipt of Plasma products decreased from 12 (35% of TRALI cases) in FY2007, to 4 (25% of TRALI cases) in FY2008, to 3 in FY2009 (23% of TRALI cases) (Figure 2). TRALI fatalities associated with receipt of Apheresis Platelets decreased from 5 (31% of TRALI cases) in FY2008 to 2 (15% of TRALI cases) in FY2009.

In Calendar Year 2006, transfused plasma products accounted for approximately 13% of all transfused components, apheresis platelets (using platelet concentrate equivalent units) – approximately 30%, and red blood cell-containing products – approximately 49%.<sup>8</sup> In comparison, for the combined fiscal years 2005-2009, Fresh Frozen Plasma (FFP) and other plasma accounted for 46% (58/127) of reported TRALI fatalities, apheresis platelets accounted for 11% (14/127), and RBC’s accounted for 26% (33/127).

In FY2009, the 13 TRALI cases were temporally associated with products from 38 donors. Of the 38 implicated donors, 19 (50%) were tested for white blood cell (WBC) antibodies (Table 2). Antibody tests were negative in 42% of those tested. Of those tested, Human Leukocyte Antibodies (HLA) were present in 53% of donors. Human Neutrophil Antibodies (HNA) were present in 26% of donors (in two of these donors, no HNA specificity was determined). Some of the donors had multiple antibodies. Reporters who included patient testing data were able to match donor antibodies with recipient cognate antigens in 6 of the 13 cases, implicating 5 female donors and one male.

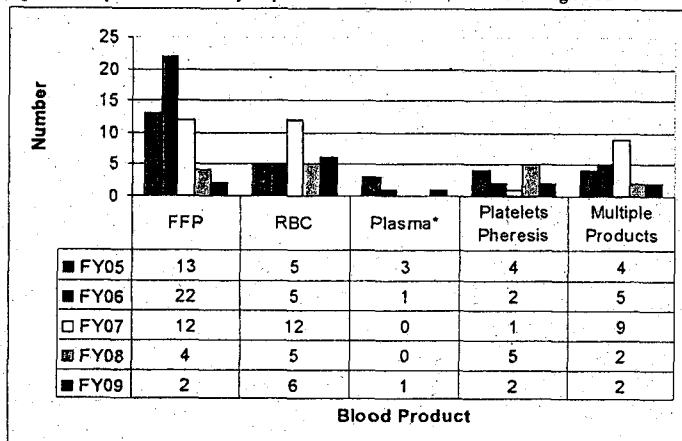
<sup>8</sup> Whittaker BI, op.cit. Tables 4-1 and 4-2.

26

Of the 38 implicated donors, reports identified 16 females (42%) and 22 males (58%). Of the 19 donors that were tested, 12 were females (10 with a history of pregnancy; 2 with unknown pregnancy history) and 7 were males (one with a history of transfusion; 6 with no reported history of transfusion or transplant). Nine of the 12 females tested positive for antibodies, implicating 6 RBC's, 1 FFP, and 2 Apheresis Platelets. Two of the 7 males tested positive for antibodies, implicating 1 FFP and 1 Plasma frozen within 24 hours after collection (FP24).

Although the transfusion community has taken voluntary measures to reduce the risk of TRALI, this complication of transfusion continues to be one of the leading causes of transfusion-related fatalities reported to the FDA. Current literature describes the results of continued international efforts to reduce the use of plasma for transfusion prepared from female donors.<sup>9,10,11,12,13</sup>

Figure 2: Reports of TRALI by Implicated Blood Product, FY2005 through FY2008



\*FY2005: Includes 2 FP24 (Plasma frozen within 24 hours after collection) and 1 Liquid Plasma  
 \*FY2006: Includes 1 FP24  
 \*FY2009: Includes 1 FP24

<sup>9</sup> Eder AF, Benjamin RJ. TRALI risk reduction: donor and component management strategies. J Clin Apher 2009;24(3):122-9.

<sup>10</sup> Murphy MF, Navarete C, Massey E. Donor screening as a TRALI risk reduction strategy. Transfusion 2009;49:1779-82.

<sup>11</sup> Stillman CC, Fung YL, et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Current concepts and misconceptions. Blood Reviews 2009;23:245-255.

<sup>12</sup> Chapman CE, Stainsby D, et al. Serious Hazards of Transfusion Steering Group. Ten years of hemovigilance reports of transfusion related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. Transfusion 2009;49:440-52.

<sup>13</sup> Keller-Stanislawski B, Riel A, et al. Frequency and severity of transfusion-related acute lung injury – German haemovigilance data [2006-2007]. Vox Sang 2010;98:70-77.

Table 2: Donor Antibodies Identified in Association with TRALI, FY2007 through FY2009

Donor Leukocyte Antibodies	FY07 No.	FY07%	FY08 No.	FY08%	FY09 No.	FY09 %
HLA Class I	18	17%	3	18%	1	5%
HLA Class II	6	6%	2	12%	0	0%
HLA Class I and II	15	14%	6	35%	5	26%
HNA	17	16%	2	12%	1	5%
HLA and HNA	6	6%	2	12%	4	21%
Negative	42	41%	2	12%	8	42%
Total Donors Tested	104	100%	17	100%	19	100%

This table does not include the 59 donors that were not tested for WBC antibodies in FY07, the 3 donors that were not tested in FY08, and the 19 donors that were not tested in FY09.

C. Hemolytic Transfusion Reactions

In FY2009, hemolytic transfusion reactions and TACO were the second leading causes of transfusion related fatalities reported to CBER, each representing 27% of confirmed transfusion related fatalities. The number of reported fatal hemolytic transfusion reactions decreased from 17 in FY2008 to 12 in FY2009, due to a decrease in reports of ABO hemolytic reactions, from 10 (59%) in FY2008, to 4 (33%) in FY2009 (Figure 1 and Table 3). We continue to see an overall decrease in the number of reported fatalities due to hemolytic transfusion reactions since FY2001 (Figure 3).

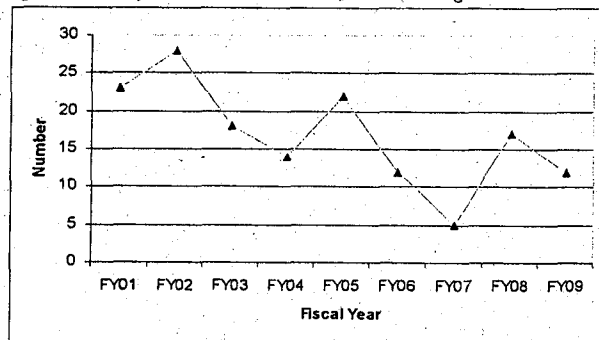
Table 3: Hemolytic Transfusion Reactions by Implicated Antibody, FY2005 through FY2009

Antibody	FY05	FY05	FY06	FY06	FY07	FY07	FY08	FY08	FY09	FY09	Total	Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
ABO	6	27%	3	25%	3	60%	10	59%	4	33%	26	38%
Multiple Antibodies*	6	27%	4	33%	1	20%	1	6%	2	17%	14	21%
Jk <sup>b</sup>	3	14%	0	0%	0	0%	2	12%	0	0%	5	7%
Other**	3	14%	0	0%	0	0%	0	0%	2	17%	5	7%
Kell	1	5%	1	8%	0	0%	2	12%	0	0%	4	6%
Jk <sup>a</sup>	1	5%	1	8%	1	20%	0	0%	2	17%	5	7%
Fy <sup>a</sup>	0	0%	1	8%	0	0%	2	12%	1	8%	4	6%
Fy <sup>b</sup>	0	0%	1	8%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%
E	1	5%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%
I	1	5%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%
Js <sup>a</sup>	0	0%	1	8%	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%
Js <sup>b</sup>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	8%	1	1%
Totals	22	100%	12	100%	5	100%	17	100%	12	100%	68	100%

27

- \*FY2005 antibody combinations included E+c, Fy<sup>a</sup>+K, Fy<sup>a</sup>+Jk<sup>b</sup>, E+I+A<sub>1</sub>, possible C+E+K, Wr<sup>a</sup>+warm autoantibody.
- \*FY2006 antibody combinations included E+c, S+K, Jk<sup>b</sup>+cold agglutinin, unidentified auto- and alloantibodies.
- \*FY2007: anti-M+C
- \*FY2008: anti-C+K+Fy<sup>b</sup>+S+N+V+Js<sup>a</sup>+Go<sup>a</sup>+warm autoantibody.
- \*FY2009: antibody combinations included E+Jkb, S+Jka+Jkb+K+Fya+Fyb+V+C+N+HTLA
- \*\*FY2005: Includes one report of non-immune hemolysis, one report of an unidentified antibody to a low incidence antigen, and one report of Cold Agglutinin Syndrome due to *Mycoplasma pneumoniae* or Lymphoma.
- \*\*FY2009: Includes one report of an unidentified warm autoantibody and one report of Hyperhemolysis Syndrome<sup>14</sup>.

Figure 3: Hemolytic Transfusion Reactions, FY2001 through FY2009



In FY2009, there were four reports of fatal hemolytic transfusion reactions due to ABO-incompatible blood transfusions:

- 1 case: recipient identification error at the time of transfusion (nursing error)
- 1 case: patient sample labels switched (phlebotomist error)
- 1 case: sample collected from incorrect patient (phlebotomist error)
- 1 case: patient sample mistyped (lab error)

<sup>14</sup> Win N, New H, et al. Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease: case report (recurrent episode) and literature review. *Transfusion* 2008;48:1231-1238

#### D. Microbial Infection

In FY2009, there were 5 reported fatalities attributed to microbial infection – similar to the numbers reported in the previous four fiscal years. Three different bacteria were implicated in three fatalities, and *Staphylococcus aureus* was implicated in two (40%) of the fatalities. Although *Babesia* accounted for 36% (10/28) of reported cases over the previous four fiscal years, there were no reported cases in FY2009. *Babesia* now accounts for 30% (10/33) of deaths due to microbial infection over the 5-year reporting period, followed by *Staphylococcus aureus*, which accounted for 21% (7/33) (Table 4).

After seven years with no reported deaths due to transfusion-transmitted Babesiosis, CBER received reports of 10 transfusion-transmitted Babesiosis deaths during fiscal years 2006 through 2008. Recent articles provide additional information about this topic.<sup>15,16</sup>

There was one strict anaerobe, *Eubacterium limosum*, implicated in a fatal bacterial infection during the 5-year reporting period; this fatality occurred in FY2005. The remaining bacteria are facultative anaerobes.

In FY2009, there were no reports of fatal microbial infections associated with Red Blood Cells, compared to 5 reports in FY2008, which were all due to *Babesia* infections. There was a small increase in the number of reports of fatal microbial infections associated with apheresis platelets<sup>17</sup> in FY2009 (Figure 4). However, this finding is still consistent with an overall decrease in the number of bacterial infections associated with apheresis platelets since FY2001 (Figure 5).

<sup>15</sup> Gubernot DM, Nakhasi HL, Mied PA, et al. Transfusion-transmitted babesiosis in the United States: summary of a workshop. *Transfusion* 2009;49:2759-2771.

<sup>16</sup> Tonetti L, Eder AE, Dy B, et al. Transfusion-transmitted *Babesia Microti* identified through hemovigilance. *Transfusion* 2009;49:2557-2563.

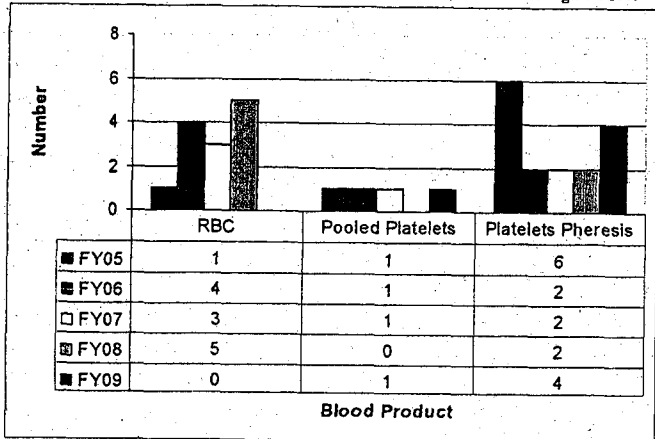
<sup>17</sup> Fuller AK, Uglich KM, et al. Bacterial culture reduces but does not eliminate the risk of septic transfusion reactions due to single-donor platelets. *Transfusion* 2009;49:2588-2593.

Table 4: Microbial Infection by Implicated Organism, FY2005 through FY2009

Organism	FY05		FY06		FY07		FY08		FY09		Total No.	Total %
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		
<i>Babesia*</i>	0	0%	2	29%	3	50%	5	71%	0	0%	10	30%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	37%	0	0%	1	17%	1	14%	2	40%	7	21%
<i>Escherichia coli</i>	0	0%	3	43%	0	0%	0	0%	0	0%	3	9%
<i>Serratia marcescens</i>	2	24%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	6%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	13%	0	0%	0	0%	1	14%	0	0%	2	6%
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	13%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	3%
<i>Eubacterium limosum</i>	1	13%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	3%
<i>Morganella morganii</i>	0	0%	1	14%	0	0%	0	0%	0	0%	1	3%
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0	0%	1	14%	0	0%	0	0%	0	0%	1	3%
<i>Streptococcus dysgalactiae (Group C)</i>	0	0%	0	0%	1	17%	0	0%	0	0%	1	3%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0%	0	0%	1	17%	0	0%	0	0%	1	3%
<i>Streptococcus viridans</i>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	20%	1	3%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	20%	1	3%
<i>Staphylococcus warneri</i>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	20%	1	3%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>	<b>33</b>	<b>100%</b>

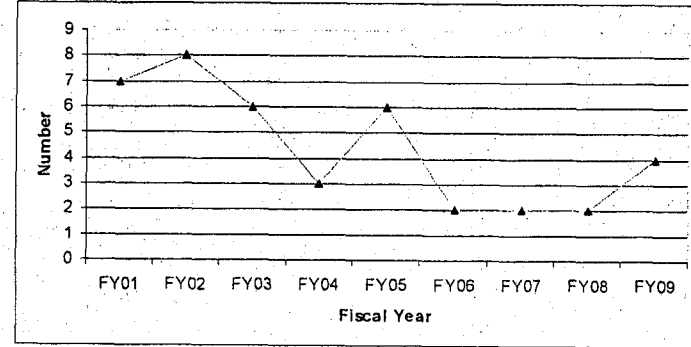
\*Nine *Babesia microti* and one probable *Babesia MO-I* species

Figure 4: Microbial Infection by Implicated Blood Product, FY2005 through FY2009



Red Blood Cells microorganisms: *S. marcescens* (1), *E. coli* (1), *Y. enterocolitica* (1), *B. microti* (9), *B. MOI* (1)  
 Pooled Platelets microorganisms: *S. aureus* (1), *E. coli* (1), *S. dysgalactiae* (1), *S. pneumoniae* (1)  
 Platelets Pheresis microorganisms: *S. aureus* (6), *S. marcescens* (1), *S. lugdunensis* (1), *S. epidermidis* (2), *E. limosum* (1), *E. coli* (1), *M. morganii* (1), *K. oxytoca* (1), *S. viridans* (1), *S. warneri* (1)

Figure 5: Bacterial Infection by Apheresis Platelets, FY2001 through FY2009



E. Transfusion Not Ruled Out as Cause of Fatality

In these reported fatalities, the reporting facilities were unable to identify a specific complication of transfusion as the cause of death. Often, these patients had multiple co-morbidities, and after review of the investigation documentation, our medical reviewers could neither confirm nor rule out the transfusion as the cause of the fatality (Table 5). We did not include these reported fatalities in the analysis in Sections II.A through II.D (transfusion-related fatalities), above. Combining the transfusion related fatalities with those that our medical officers could not rule out, there was a total of 66 reported fatalities in FY2009, as compared to 54 in FY2008 and 63 in FY2007.

F. Not Transfusion Related

After reviewing the initial fatality reports and the investigation documentation, we categorized a number of reported fatalities as "Not Transfusion Related." Our medical reviewers concluded that, while there was a temporal relationship between transfusion and subsequent death of the recipient, there was no evidence to support a causal relationship (Table 5). Thus, we did not include these reported fatalities in the analysis in Sections II.A through II.D (transfusion-related fatalities), above.

Table 5: Fatalities Not Related to Transfusion or Transfusion Not Ruled Out, FY2005 through FY2009

	FY05	FY06	FY07	FY08	FY09
Not Transfusion Related	21	8	13	18	8
Not Ruled Out	14	10	11	8	22
<b>Totals</b>	<b>35</b>	<b>18</b>	<b>24</b>	<b>26</b>	<b>30</b>

G. Post-Donation Fatalities

FY2009 showed a continued decrease since FY2007, in the number of reported fatalities following Source Plasma donation (Table 6). In all of these cases (FY2005 through FY2009), our medical reviewers concluded that while there was a temporal link between the donations and the fatalities, there was no evidence to support a causal relationship between the donations and the subsequent death of the donors.

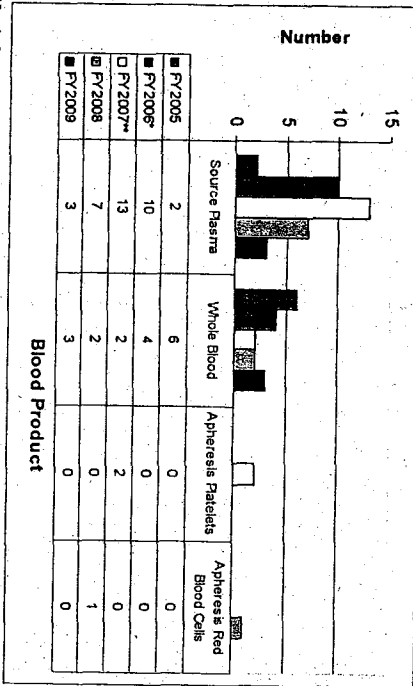
We received three FY2009 reports of fatalities following Whole Blood donation collected by manual methods. In two of these cases, our medical reviewers ruled out the donation as the cause of death due to evidence found in the donor's medical records. In the third case, although the donation could not be definitively ruled out as being implicated in the donor's death, our medical reviewers found no evidence to support a causal relationship between the donation and subsequent death of the donor.

Table 6: Post-Donation Fatality Reports by Donated Product, FY2005 through FY2009

Donated Product	FY05	FY06	FY07	FY08	FY09
Source Plasma	2	10	13	7	3
Whole Blood	6	4*	2**	2	3
Apheresis Platelets	0	0	2	0	0
Apheresis Red Blood Cells	0	0	0	1	0
Total	8	14	17	10	6

\*Includes 2 autologous donations

Figure 6: Post-Donation Fatality Reports, FY2005 through FY2009



\*Includes 2 autologous Whole Blood donations  
\*\*Both Whole Blood donations in FY07 were autologous

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	総合機構処理欄
一般的名称	解凍人赤血球濃厚液	2010. 3. 30	該当なし	公表国
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	AABB Weekly Report, 2010 March 19	米国
研究報告の概要	<p>○オランダのQ熱アウトブレイクに対する準備 オランダの血液銀行は、発生が予測される2010年のQ熱アウトブレイクに対する準備を行っている。疾病対策センターの声明によると、オランダでは、2009年11月25日時点で2,293名の症例(死亡例6例を含む)が確認されている。これらは2007年以降続いているQ熱のアウトブレイクの症例である(2007年190例、2008年1,000例)。同国で血液事業の業務を担っているSanquinは、Q熱流行期間に高リスク地域で採血された供血血液をスクリーニングするための核酸増幅検査をする予定である。Transfusion誌2009年8月のSupplementには、Q熱コクシエラのFact Sheetが掲載された。AABBの輸血伝播性疾患委員会は、Fact Sheetを更新するために、オランダのデータを使用する予定である。</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	<p>オランダの血液銀行は、2010年のQ熱アウトブレイクに対する準備を行っており、血液事業を行っているSanquinは、Q熱流行期間に高リスク地域で採血された供血血液をスクリーニングするための核酸増幅検査を行う予定であるとの報告である。</p>			
今後の対応	<p>日本赤十字社では、輸血感染症対策として問診時に海外渡航歴の有無を確認し、帰国(入国)後4週間は献血不適としている。また、発熱などの体調不良者を献血不適としている。今後も引き続き、新興・再興感染症の発生状況等に関する情報の収集に努める。</p>			

**CDC Notice Alerts Travelers to Possible Dengue Exposure**

A recent advisory from the Centers for Disease Control and Prevention has alerted travelers to avoid infection with the dengue virus, the causative agent of Dengue fever as well as one of the most common causes of fever in visitors to tropical and subtropical regions of the world. Although currently not a major threat in the U.S. — except in the commonwealth of Puerto Rico, where the virus is endemic — it has been listed by AABBS Transfusion Transmitted Diseases Committee as one of the top agents of concern to the blood banking and transfusion medicine communities, along with Babesia and the agent responsible for variant Creutzfeldt-Jakob disease. The August 2009 supplement of Transfusion included a fact sheet on the pathogen.

**Netherlands Prepares for Q Fever Outbreak**

Blood banking officials in the Netherlands are making preparations for the expected 2010 outbreak of Q fever in that country. According to a statement from the Centers for Disease Control and Prevention, as of Nov. 25, 2,293 human cases had been confirmed in the Netherlands in 2009, including six deaths. These cases represent an ongoing outbreak of Q fever in the Netherlands since 2007; 190 cases were reported in 2007 and 1,000 cases in 2008. Sanguin, an organization that provides blood banking technical assistance in the country, will be implementing a nucleic acid amplification testing procedure to screen selected donations from high-risk regions for the duration of the current Q fever epidemic. The August 2009 supplement of Transfusion included a fact sheet on the pathogen involved in Q fever, Coxiella burnetii. AABBS Transfusion Transmitted Diseases Committee will use the data from the Netherlands to update the fact sheet.

**Lawmakers, Health Experts Call for Increase in Funding for Hepatitis Efforts**

The National Viral Hepatitis Roundtable on Tuesday held a press conference on Capitol Hill urging support of a bipartisan bill, HR 3974, that would direct \$90 million to the Centers for Disease Control and Prevention to fund state-based screening, education and prevention efforts targeting chronic viral hepatitis. According to NVHR, an estimated 5 million U.S. residents are infected with viral hepatitis B or C, and the administrator's current budget proposal for 2011 would underfund the Division of Viral Hepatitis. Among the lawmakers participating at the media briefing were U.S. Reps. Hank Johnson (D-Ga.), who recently underwent treatment for hepatitis C; Mike Honda (D-Calif.), lead sponsor of the bill; and Bill Cassidy (R-La.), a practicing hepatologist.

**Task Force Looks to Improve Transparency Between FDA and Industry**

The Transparency Task Force of the Food and Drug Administration is collecting information on ways in which transparency can be improved between the agency and industry. According to a March 12 Federal Register notice, FDA is seeking comments on how improvements can be made in areas such as training and education on the agency's regulatory and guidance-development processes as well as communication, particularly in times of crisis. FDA is making available on the U.S. government regulations e-portal transcripts and summaries of three public listening sessions it held for background information; visitors to the site should use the keywords "transparency task force 2010." Comments must be received by April 12 and can be submitted through this Web site.

別紙様式第2-1

**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	総合機構処理欄
一般的名称	解凍人赤血球濃厚液	2010. 3. 16	該当なし	
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)	Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Mar 5;59(8):217-9.	公表国 米国	
研究報告の概要	○震災後のマリア(ハイチ) 2010年1月12日、イスパニョーラ島に位置し、ドミニカ共和国と国境を接するハイチにおいて、M7.0の大地震が発生した。震源地は首都ポルトープランスから西に10マイルの地点であった。ハイチ政府によると、約20万人が亡くなり50万人が家を失った。ハイチでは、熱帯熱マリアが流行しており、主要媒介蚊であるAnopheles albimanusはしばしば屋外でヒを刺すため、屋外生活者や一時避難所の収容者、何千名もの緊急対応スタッフは、マリアへの感染リスクが高い。1月12日～2月25日の期間、CDCは、ハイチで感染した熱帯熱マリアの検査確定症例の報告を受領した。患者は米国居住者である緊急対応スタッフ7名、ハイチの住民3名、米国人旅行者1名であった。		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
報告企業の意見	2010年1月12日に大地震が発生したハイチにおいて熱帯熱マリアが流行しているとの報告である。		今後の対応	日本赤十字社では、輸血感染症対策として問診時に海外渡航歴の有無を確認し、帰国(入国)後4週間は献血不適としている。また、マリア流行地への旅行者または居住経験者の献血を一定期間延期している(1～3年の延期を行うとともに、帰国(入国)後マリアを思わせる症状があった場合は、感染が否定されるまで、献血を見合わせる)。今後も引き続き、マリア感染に関する新たな知見及び情報の収集、対応に努める。





Centers for Disease Control and Prevention  
Your Online Source for Credible Health Information

## Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)

### Malaria Acquired in Haiti --- 2010

#### Weekly

March 5, 2010 / 59(08);217-219

On January 12, 2010, a 7.0 magnitude earthquake struck Haiti, which borders the Dominican Republic on the island of Hispaniola. The earthquake's epicenter was 10 miles west of the Haiti capital city of Port-au-Prince (estimated population: 2 million). According to the Haitian government, approximately 200,000 persons were killed, and 500,000 were left homeless (1). Malaria caused by *Plasmodium falciparum* infection is endemic in Haiti, and the principal mosquito vector is *Anopheles albimanus*, which frequently bites outdoors. Thus, displaced persons living outdoors or in temporary shelters and thousands of emergency responders in Haiti are at substantial risk for malaria. During January 12 -- February 25, CDC received reports of 11 laboratory-confirmed cases of *P. falciparum* malaria acquired in Haiti. Patients included seven U.S. residents who were emergency responders, three Haitian residents, and one U.S. traveler. This report summarizes the 11 cases and provides chemoprophylactic and additional preventive recommendations to minimize the risk for acquiring malaria for persons traveling to Haiti.

Of the seven emergency responders, six were U.S. military personnel. Among the six, four cases were uncomplicated and treated locally in Haiti. Two other patients were moderately to seriously ill and transferred to the United States for intensive care; one required intubation and mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. All are expected to make a full recovery.

All six military personnel had been provided oral chemoprophylaxis with doxycycline before departure from the United States and personal protective equipment (e.g., insect repellent and insecticide-treated netting and uniforms) after arrival in Haiti. Of the 11 total patients, chemoprophylaxis was indicated for the seven emergency responders and the lone U.S. traveler. Six of these eight patients (including the two hospitalized military personnel) reported nonadherence to the recommended malaria medication regimen. Adherence status was unknown for the remaining two patients.

Three cases occurred in Haitian residents who traveled to the United States, including one Haitian adoptee. The number of U.S. malaria cases imported from Haiti likely is underestimated because typically not all cases are reported to CDC.

#### Reported by

K Mung, MD, B Renamy, MSc, Pan American Health Organization. JF Vely, MD, R Magloire MD, Ministry of Public Health and Population, Haiti. N Wells, MD, US Navy Medical Corps, J Ferguson, DO, US Army Medical Corps. D Townes, MD, M McMorrow, MD, K Tan, MD, B Divine, L Slutsker, MD, Malaria Br, Div of Parasitic Diseases, Center for Global Health, CDC.

#### Editorial Note

In 2008, a total of 1,298 cases of malaria in the United States were reported provisionally to CDC, and 527 (40.6%) were caused by *P. falciparum*; all but two of the malaria cases were imported (CDC, unpublished data, 2009). Most imported cases are in travelers returning to the United States from areas in Africa, Asia, and the Americas where malaria transmission is known to occur (2). Of the four *Plasmodium* species that routinely infect humans (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, and *P. ovale*), *P. falciparum* causes the most severe disease and highest mortality and is the predominant species in Haiti (3,4). Information regarding the incidence of malaria in Haiti is limited. Historically, malaria transmission peaks in Haiti after the two rainy seasons, with a primary peak during November--January and a secondary peak during May--June. Although each year Haiti reports approximately 30,000 confirmed cases of malaria to the Pan American Health Organization, as many as 200,000 cases might occur annually. One population-based survey in 2006 in the Artibonite Valley, located 75 miles north of Port-au-Prince, found an overall prevalence of *P. falciparum* infection of 3.1% (14.2% in febrile and 2.1% in nonfebrile persons) (4).

Prompt diagnosis and treatment of malaria as well as chemoprophylaxis when appropriate are critical. Recommendations for antimalarials for treatment and prevention are based on information on parasite drug susceptibility for a specific geographic setting. In Haiti, the first-line treatment for malaria is chloroquine. No evidence exists of clinical failure of chloroquine treatment in persons with *P. falciparum* infection acquired in Hispaniola, nor has chloroquine prophylaxis failure been documented in travelers. However, one published study found five of 79 (6.3%) *P. falciparum* isolates collected in the Artibonite Valley in Haiti in 2006 and 2007 carried a mutation associated with parasite resistance to chloroquine (5). Although the findings do not serve as a basis for prophylaxis and treatment policy change, they do point out the need for heightened awareness of potential failure of chloroquine treatment or prophylaxis in persons in Haiti or returning from Haiti.

Persons traveling to Haiti should receive chemoprophylaxis with one of the following medications: atovaquone-proguanil, chloroquine, doxycycline, or mefloquine (6). If preventive medications are started <1 week before departure, or while already in Haiti, either atovaquone-proguanil or doxycycline are recommended. Use of weekly chloroquine requires receiving the initial dose 1 week before departure, and use of weekly mefloquine requires receiving the initial dose 2 weeks before departure. Mosquito avoidance measures should be taken, such as using mosquito repellent, wearing protective clothing, and sleeping under an insecticide-treated mosquito net. Chemoprophylaxis, although highly effective in preventing malaria, is not 100% effective. Therefore, if fever develops in persons taking chloroquine or other antimalarials for chemoprophylaxis, they still should be evaluated for malaria infection with a diagnostic test.

CDC currently recommends microscopic examination of blood smears for malaria diagnosis. Three negative malaria smears spaced 12--24 hours apart are needed to rule out malaria. However, microscopy capacity in Haiti is limited at this time. A diagnostic option frequently used in emergency settings in areas with high prevalence of malaria is a rapid diagnostic test based on antigen detection. However, if laboratory diagnosis of malaria is not possible, presumptive treatment based on clinical suspicion of malaria (e.g., unexplained fever) should be given. Rapid diagnostic tests for malaria can remain positive up to 3 weeks after treatment and should not be used to assess treatment failure in a patient with malaria.

Persons with laboratory-confirmed *P. falciparum* malaria acquired in Haiti and treated in the United States and emergency responders treated in the field should receive treatment according to CDC guidelines (7). Uncomplicated malaria can be treated with one of the following regimens: chloroquine, artemether-lumefantrine, atovaquone-proguanil, or the combination of quinine and doxycycline, tetracycline, or clindamycin. In patients with confirmed malaria who report adherence to chemoprophylaxis in Haiti, a change to a



different drug than that taken for chemoprophylaxis is recommended for treatment. Clinicians should consider switching patients with uncomplicated, laboratory-confirmed malaria from chloroquine treatment to other recommended drugs after any indication of poor response to chloroquine such as increasing parasite density 24 hours after starting treatment, persistent parasitemia 48 hours after starting treatment, or clinical deterioration. Severe malaria requires treatment with intravenous quinidine and one of the following: doxycycline, tetracycline, or clindamycin. Intravenous artesunate also is available from CDC for use in the United States as part of an investigational drug protocol. If treating severe malaria in a responder in the field, treatment should be initiated with available medications and consideration given to immediate medical evacuation.

In Haiti, residents with malaria should be treated in accordance with that country's national treatment guidelines. First-line treatment for uncomplicated malaria in Haiti is chloroquine. First-line treatment for severe malaria in Haiti is intravenous or intramuscular quinine.

CDC continues to monitor the malaria situation in Haiti, including any reports of possible chloroquine prophylaxis or treatment failures in those returning from Haiti. Medical providers should contact the CDC Malaria Branch clinician on call (770-488-7100) for clinical consultations and to discuss cases of apparent chloroquine treatment or prophylaxis failures and testing of parasites at CDC for resistance markers. Additional information on malaria is available at <http://www.cdc.gov/malaria>.

## References

1. Information Center of the Haitian Government [French]. February 23, 2010. Available at <http://www.haitiseisme2010.gouv.ht>. Accessed March 2, 2010.
2. CDC. Malaria surveillance United States, 2007. *MMWR* 2009;58(No. SS-2).
3. Pan American Health Organization. Roll back malaria in Meso America: report on the meeting held in the Dominican Republic with the participation of the Central American countries, Mexico, Haiti, and the Dominican Republic. San Pedro de Macoris; November 20--24, 2000. Available at <http://www.paho.org/common/display.asp?lang=e&recid=4921>. Accessed March 2, 2010.
4. Eisele TP, Keating J, Bennett A, et al. Prevalence of *Plasmodium falciparum* infection in rainy season, Artibonite Valley, Haiti, 2006. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1494--6.
5. Londono BL, Eisele TP, Keating J, et al. Chloroquine-resistant haplotype *Plasmodium falciparum* parasites, Haiti. *Emerg Infect Dis* 2009;15:735--40.
6. CDC. Health information for travelers to Haiti. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2010. Available at <http://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/haiti.aspx>. Accessed March 2, 2010.
7. CDC. Malaria treatment (United States). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. Available at [http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/treatment.html](http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/treatment.html). Accessed March 2, 2010.

What is already known on this topic?

Malaria caused by *Plasmodium falciparum* infection is endemic in Haiti, where the January 12 earthquake and resultant living conditions have placed many displaced residents and emergency responders at substantial risk for malaria.

What is added by this report?

This report summarizes 11 cases of malaria from Haiti reported to CDC and outlines

recommendations for appropriate malaria chemoprophylaxis for persons traveling to Haiti.

What are the implications for public health practice?

Adherence to preventive chemoprophylaxis recommendations and appropriate personal protective measures can lower malaria risk, and prompt diagnosis and treatment of malaria in travelers to Haiti and persons in Haiti can improve their outcomes.

Use of trade names and commercial sources is for identification only and does not imply endorsement by the U.S. Department of Health and Human Services.

References to non-CDC sites on the Internet are provided as a service to *MMWR* readers and do not constitute or imply endorsement of these organizations or their programs by CDC or the U.S. Department of Health and Human Services. CDC is not responsible for the content of pages found at these sites. URL addresses listed in *MMWR* were current as of the date of publication.

All *MMWR* HTML versions of articles are electronic conversions from typeset documents. This conversion might result in character translation or format errors in the HTML version. Users are referred to the electronic PDF version (<http://www.cdc.gov/mmwr>) and/or the original *MMWR* paper copy for printable versions of official text, figures, and tables. An original paper copy of this issue can be obtained from the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office (GPO), Washington, DC 20402-9371; telephone: (202) 512-1800. Contact GPO for current prices.

\*\*Questions or messages regarding errors in formatting should be addressed to [mmwrq@cdc.gov](mailto:mmwrq@cdc.gov).

Page last reviewed: March 05, 2010

Page last updated: March 05, 2010

Content source: Centers for Disease Control and Prevention

Centers for Disease Control and Prevention 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA  
800-CDC-INFO (800-232-4636) TTY: (888) 232-6348, 24 Hours/Every Day - [cdcinfo@cdc.gov](mailto:cdcinfo@cdc.gov)



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	厚生労働省処理欄
①②③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 ④⑤乾燥抗破傷風人免疫グロブリン	2010年4月12日	2010年4月12日	該当なし 新医薬品等	厚労省処理欄
一般的名称	報告内容	研究報告の公表状況	公表国	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
①テタナブリンIH 静注 250 単位 (ベネシス) ②テタナブリンIH 静注 1500 単位 (ベネシス) ③テタナブリンIH (ベネシス) ④テタナブリン筋注用 250 単位 (ベネシス) ⑤テタナブリン (ベネシス)	プリオン・タンパク質遺伝子 (PrNP) のコドン180の位置の点変異による Creutzfeldt-Jakob 病の剖検症例についての報告である。77歳の女性に不安定な歩行を呈し、痴呆および腕/体幹の失調が続いた。彼女は運動不能および18ヵ月間無言になり、発症から26ヵ月後に肺炎で死亡した。PrNP 遺伝子解析によりコドン180の点変異が明らかになった。解剖により著しい海綿状態、神経細胞の喪失、および大脳皮質における神経膠星状細胞腫が明らかになった。程度から中等度の海綿状態および神経細胞の喪失は大脳辺縁系と大脳基底核で観察された。海馬、脳幹または小脳での海綿状態変化は見られなかった。多くの老人斑と神経細胞変化が発見され、それぞれプラークターションはステーションCとIVであった。 プリオン蛋白 (PrP) の免疫染色では大脳皮質と特に海馬での粒状 (シナプス型) と斑点状の PrP 蓄積物が確認された。ほとんどの斑点状の蓄積物はアミロイドβプラークと共存していたが、一部は分離していた。相対的に強固な PrP 蓄積物とこの症例のアルツハイマー型病変の共存は顕著であった。アミロイドβプラークは PrP 蓄積の促進因子として作用している可能性がある。	Neuropathology 2010; 30(2): 159-164	日本	代表としてテタナブリンIH 静注 250 単位の記載を示す。 2. 重要な基本的注意 1) 略 2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるもの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
研究報告の概要	報告企業の意見	今後の対応		
プリオン・タンパク質遺伝子 (PrNP) のコドン180の位置の点変異による Creutzfeldt-Jakob 病の剖検症例で、PrNP 遺伝子解析によりコドン180の点変異が明らかになったことについての報告である。 血漿分画製剤は理論的なvCJD伝播リスクを完全に排除できないうえ、2009年2月17日、英国健康保護庁 (HPA) はvCJDに感染した供体からの血液が検出された原料から製造された第Ⅷ因子製剤の投与経験のある血友病患者一名から、vCJD異常プリオン蛋白が検出されたと発表したが、弊社の原料血漿採取国である日本及び米国では、欧州産在産のある献 (供) 血希望者を一一定の基準で除外し、また国内でのBSEの発生数も少数であるため、原料血漿中に異常型プリオン蛋白が混入するリスクは1999年以前の英国に比べて極めて低いと考えられる。また、製造工程においてプリオン蛋白が低減される可能性を検討するための実験を継続して進めているところである。	本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えられるので、特段の措置はとらない。			

抗破傷風人免疫グロブリン



Case Report

An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a V180I mutation of the PrP gene and Alzheimer-type pathology

Hidegori Yoshida,<sup>1</sup> Seishi Terada,<sup>1</sup> Hideki Ishizu,<sup>2</sup> Kenji Ikeda,<sup>3</sup> Toshiyuki Hayabara,<sup>3</sup> Kazuyo Ikeda,<sup>4</sup> Kazushi Deguchi,<sup>4</sup> Tetsuo Touge,<sup>5</sup> Tetsuyuki Kitamoto<sup>6</sup> and Shigetoshi Kuroda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, <sup>2</sup>Department of Laboratory and Medicine, Zikei Institute, Okayama, <sup>3</sup>Department of Neuropsychiatry, Iwaki Hospital, <sup>4</sup>Department of Gastroenterology and Neurology, Kagawa University School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Health Sciences, Kagawa University School of Medicine, Kagawa, and <sup>6</sup>Division of CJD Science and Technology, Department of Prion Research, Center for Translational and Advanced Animal Research on Human Diseases, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

We report an autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a codon 180 point mutation of the prion protein gene (PrNP). A 77-year-old woman developed gait instability, followed by dementia and limb/trunk ataxia. She became akinetic and mute 18 months and died of pneumonia 26 months after the disease onset. Analysis of the PrNP gene revealed a codon 180 point mutation. Post-mortem examination revealed marked spongiosis, neuronal loss, and astrocytic gliosis in the cerebral cortex. Mild to moderate spongiosis and neuronal loss were observed in the limbic cortex and basal ganglia. There was no spongiform change in the hippocampus, brain stem or cerebellum. Many senile plaques and neurofibrillary tangles were found, and the Braak stages were stage C and stage IV, respectively. Immunostaining for prion protein (PrP) revealed granular (synaptic-type) and patchy PrP deposition in the cerebral cortex and especially in the hippocampus. Most patchy PrP deposits were colocalized with amyloid β plaques, but some of them were isolated. The relatively strong PrP deposition and coexistence of Alzheimer-type pathology of this case are remarkable. We suppose that amyloid β plaques might act as a facilitating factor for PrP deposition.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, histopathology, prion proteins, senile plaques, V180I mutation.

Correspondence: Seishi Terada, MD, PhD, Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, 700-8558 Okayama, Japan. Email: terada@cc.okayama-u.ac.jp  
Received 24 February 2009; revised 5 July 2009; accepted 6 July 2009; published online 23 August 2009.

© 2009 Japanese Society of Neuropathology

INTRODUCTION

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a fatal neurodegenerative disease affecting humans and a wide variety of animals. Most cases are sporadic with an unknown mode of transmission; 10-15% of cases are inherited, and a small number have been caused by medical procedures.<sup>1</sup> The incidence of CJD is estimated to be stable at between 0.5 and 1.5 cases per million people per year.<sup>1-3</sup> The typical clinical picture of sporadic CJD is a rapidly progressive cognitive decline with ataxia and myoclonus, associated with periodic synchronous discharges (PSD) on electroencephalogram (EEG), and positive CSF 14-3-3 protein test.<sup>2,3</sup> The disease is neuropathologically characterized by spongiform degeneration, neuronal loss, gliosis, and the presence of altered forms of prion protein (scrapie form of prion protein, PrP<sup>Sc</sup>).<sup>1</sup>

Some cases of familial CJD are actually sporadic cases with no relevant family history due to incomplete genetic penetrance and the misdiagnosis of other affected family members. The clinical features depend on the genetic mutations. However, most patients demonstrate PSD on EEG, an accepted diagnostic marker for CJD.<sup>1,4</sup> CJD with a causative point mutation of valine to isoleucine at codon 180 (V180I) of the prion protein gene (PrNP) is a type of familial CJD with no relevant family history.<sup>4,5</sup> In case reports, the clinical features of CJD with V180I were different from those of sporadic CJD (sCJD). CJD with V180I is a late-onset disease, and the symptoms never start with visual or cerebellar involvement.<sup>4,5</sup> The patients show slower progression of the disease compared with sCJD.<sup>4</sup> They never show PSD on EEG.<sup>4</sup> MRI demonstrates

remarkable high-intensity areas with swelling in the cerebral cortex except for the medial occipital and cerebellar cortices. Therefore, the premortem clinical diagnosis is sometimes difficult, and the cases are misdiagnosed as neurodegenerative disorders with dementia.

As stated above, the clinical symptoms of CJD with V180I have previously been described in detail, but reports of autopsied cases of CJD with V180I have been limited. In this report, we document a rare autopsy case with coexisting CJD with V180I and Alzheimer disease (AD) pathology.

## CASE REPORT

### Clinical course

The patient was a Japanese woman who was 79 years old at the time of death. She had neither a family history of neurological disease nor dementing disorder anamnesis.

She developed gait instability in May 2004 at the age of 77. Four months later, she showed agraphia and right-left disorientation. Seven months after the onset, she could neither stand nor walk, even with help. She also showed dressing apraxia and acalculia. At admission, 8 months after the disease onset, she was obviously demented. The scores of the Mini Mental State Examination and Hasegawa Dementia Scale Revised were 14/30 and 8/30, respectively. Neurological examination revealed limb and truncal ataxia. Ideomotor apraxia and constructional disturbance were obvious, and urinary incontinence was observed. However, she showed neither myoclonus nor tremor. Deep tendon reflex was within normal limits without pathological reflex, and she showed no rigidity.

An EEG showed no PSD. Head MRI revealed diffuse cerebral cortical atrophy. Diffusion-weighted imaging showed high intensity, wide-ranging cortical lesions in the temporal, frontal and parietal lobes. A suspiciously slight elevation of 14-3-3 protein in her CSF was observed. Analysis of the *PRNP* revealed a point mutation of valine to isoleucine at codon 180, methionine/methionine homozygosity (Met/Met) at codon 129, and glutamate/glutamate homozygosity (Glu/Glu) at codon 219.

Her cognitive deterioration worsened gradually, and she developed akinetic mutism 18 months after the onset. She died of pneumonia 26 months after the disease onset. The autopsy was limited to the brain, and frozen tissue was not taken.

### Neuropathological findings

The fixed brain weighed 950 g. Meninges and vessels were normal. Macroscopic examination revealed diffuse moderate cerebral atrophy. Basal ganglia, brain stem, and cer-

ebellum were not atrophic. No pallor was noted in the substantia nigra and locus ceruleus.

The brain was fixed in 10% buffered formalin. Tissue blocks were taken from the mid-frontal and orbitofrontal areas; superior, middle and inferior temporal, inferior parietal and occipital cortices; anterior cingulate; amygdala; hippocampus; striatum; thalamus; midbrain; pons; medulla; and cerebellum. Multiple paraffin-embedded tissue blocks were prepared, and 7-mm-thick sections were cut. These sections were stained with HE, KB, thiamine silver and modified Gallyas-Braak methods.

The following primary antibodies and dilutions were used: anti-prion protein (3F4; mouse monoclonal; against prion protein amino acids 108-111; 1:30; Dako, Glostrup, Denmark), anti-amyloid  $\beta$ 42 (rabbit polyclonal; against amyloid  $\beta$  C-terminal; 1:100; Immuno-Biological Laboratories, Gunma, Japan), anti-phosphorylated tau (AT8; mouse monoclonal; 1:1000; Innogenetics, Ghent, Belgium).

For amyloid  $\beta$  and phosphorylated tau immunohistochemistry, deparaffinized sections were incubated with 1%  $H_2O_2$  in methanol for 30 min to eliminate endogenous peroxidase activity in the tissue and treated with formic acid (99%, 5 min; Sigma, St. Louis, MO, USA) to retrieve immunogenicity (for phosphorylated tau immunostaining, the treatment with formic acid was not performed). After blocking with 10% normal serum, sections were incubated overnight at 4°C with the primary antibody. The sections were washed in PBS and incubated with a biotinylated secondary antibody, followed by avidin-biotinylated horseradish peroxidase complex (ABC Elite kit, Vector, Burlingame, CA, USA). The reaction was visualized with 0.2% 3'-diaminobenzidine (DAB) in 50 mmol TRIS-HCL buffer, pH 7.4, containing 0.003%  $H_2O_2$ . Counterstaining was carried out with hematoxylin. For prion protein (PrP) immunohistochemistry, sections were boiled in 35% HCl for 2 min before the treatment with formic acid.

For double staining with amyloid  $\beta$  and PrP, the primary antibody labeling in the first cycle was detected in the same way as single staining to yield a brown precipitate. Then, the primary antibody in the second cycle was detected in the same way as single staining except that the DAB reaction was intensified with nickel ammonium sulfate to yield a dark gray precipitate.

Microscopic examination revealed marked spongiosis, neuronal loss, and astrocytic gliosis in the neocortex of the frontal, temporal and parietal lobes (Fig. 1A). Neuronal loss with neuropil rarefaction of all cortical layers was also observed broadly in the affected cortex, especially severe in the temporal and frontal lobes (Fig. 1B). Neuronal loss and rarefaction were mild to moderate in the occipital cortex. Spongiosis, gliosis and neuronal loss were moderate in the entorhinal cortex and putamen (Fig. 1C), and mild in



Fig. 1 Microscopic appearance of representative lesions. (A) The cerebral neocortex shows widespread status spongiosus. Temporal lobe. HE. (B) Severe neuronal loss and neuropil rarefaction of all cortical layers are observed. Temporal lobe. HE. (C) The putamen shows moderate spongiform degeneration. HE. (D) The cerebellum shows no spongiosis, neuronal loss, or astrocytic gliosis. HE. (E) Many senile plaques are found in all isocortical areas. Parietal lobe. Methenamine silver stain. (F) The CA4 of the hippocampus shows AT8-positive NFTs and neuropil threads. Phosphorylated tau immunostaining. (G) The cerebral neocortex shows a mild synaptic-type PrP deposition and sparse patchy deposition. Temporal lobe. PrP immunostaining. (H) The hippocampus shows a relatively strong PrP immunoreactivity and many patchy PrP deposits. PrP immunostaining. (I) Most patchy PrP deposits are colocalized with amyloid  $\beta$  plaques (arrow), but some of them are isolated (arrowhead). Hippocampus. PrP (dark gray) and amyloid  $\beta$  (brown) immunostaining. Scale bar = (A) 500  $\mu$ m, (B, C, E-I) 100  $\mu$ m, (D) 200  $\mu$ m.

the caudate nucleus, globus pallidus, medial thalamic nucleus, and amygdala. In the cerebral white matter, mild to moderate spongiosis and gliosis were observed. There was no spongiform degeneration in the hippocampus, brain stem or cerebellum (Fig. 1D).

In addition to the spongiform changes, many senile plaques (SPs) were found in all isocortical areas (Fig. 1E), compatible with stage C of Braak's classification.<sup>14</sup> A modified Gallyas-Braak stain demonstrated a moderate number of neurofibrillary tangles (NFTs) and neuropil threads in the CA1-4 of the hippocampus and parahippocampal gyrus, consistent with stage IV of Braak's classification.<sup>15</sup>

Phosphorylated tau immunostaining revealed the AT8-positive neurofibrillary pathology, compatible with stage IV of Braak's staging.<sup>14</sup> (Fig. 1F). Amyloid angiopathy was not detected by amyloid  $\beta$  immunostaining. No vascular lesions were observed. Lewy bodies were not identified by HE staining.

Immunohistochemical analysis with a monoclonal antibody to PrP demonstrated a mild fine granular (synaptic-type) deposition<sup>16</sup> and sparse patchy deposition in the cerebral cortex (Fig. 1G). The immunoreactivity of PrP was weak in the severely damaged cortex with neuropil rarefaction, but in the preserved area of the neocortex, for

**Table 1** Autopsied cases of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation

	Matsumura <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Iwasaki <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Suzuki <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Present case
<b>Clinical features</b>				
Sex	Female	Male	Male	Female
Age at onset (years)	78	78	79	77
Age at death (years)	79	80	80	79
Duration (months)	12	21	13	26
Onset symptoms	Tremor	Motor aphasia	Delusion	Gait disturbance
Dementia	+	+	+	+
Myoclonus	+	+	+	+
PSD	-	-	-	-
CSF 14-3-3	n.d.	n.d.	+	++
Codon 129 in PRNP	Met/Val	Met/Val	Met/Val	Met/Met
<b>Histopathological features</b>				
Brain weight (g)	1220	1060	1180	950
Rarefaction in cerebral cortex	-	-	-	+
Spongiform change				
Cerebral cortex				
Caudate	+	+	+	+
Putamen	+	+	n.d.	+
Thalamus	+	+	n.d.	+
Brain stem	+	+	n.d.	+
Cerebellum	-	n.d.	n.d.	-
Spinal cord	n.d.	n.d.	n.d.	Not examined
PrP staining	+	++	++	+
Senile Plaques	Synaptic	Synaptic	Synaptic	Patchy, synaptic
Neurofibrillary changes	+	-	Braak stage B	Braak stage C
	-	++	++	Braak stage IV

PRNP, prion protein gene; PrP, prion protein; PSD, periodic synchronous discharges; +, present; ++, suspicious or slight; -, absent; n.d., not described; Met/Val, methionine/valine heterozygosity; Met/Met, methionine/methionine homozygosity.

example, in the occipital cortex, the immunoreactivity was comparatively strong. Particularly in the hippocampus, diffuse synaptic-type deposition and a large number of patchy PrP deposits were detected (Fig. 1H). Most patchy PrP deposits were colocalized with amyloid  $\beta$  plaques, but some of them were isolated (Fig. 1I). No PrP deposition was observed in the basal nucleus, cerebral white matter, brain stem, or cerebellum. Plaques-type and perivacuolar-type PrP depositions<sup>25</sup> were not found.

## DISCUSSION

The diagnosis of CJD in this case was established by the analysis of the PRNP of V180I, diffuse spongiosis in the cerebral cortex, and PrP immunostaining. As far as we know, there have been four detailed reports, including ours, of autopsied CJD case with V180I mutation (Table 1).<sup>7,10,12</sup> and this is the first detailed report of an autopsied CJD case with a V180I mutation and Met/Met at codon 129.

Brain weights of the four cases ranged from 950 g to 1220 g, and inversely correlated with disease duration (950 g, 26 months; 1060 g, 21 months; 1180 g, 13 months; 1220 g, 12 months) (Table 1). In all four cases, diffuse spongiosis in the cerebral cortex and basal ganglia was noted without obvious lesions in the cerebellum and brain stem. However, severe neuronal loss with neuropil rarefaction (so-called status spongiosus) in the cerebral cortex was

found only in our case. The long survival time might have affected the appearance of the rarefaction.

The other major pathological characteristics of our patient were the presence of Alzheimer-type pathology, that is, NFTs consistent with stage IV of Braak's classification, as well as SPs compatible with stage C according to Braak's classification. The coexistence of Alzheimer pathology and prion pathology is uncommon.<sup>16,24</sup> However, there are few reports of the frequency of AD pathology combined with CJD. In 1998, Hainfellner *et al.* investigated Alzheimer-type pathology according to Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease (CERAD) criteria<sup>25</sup> in the neocortices of 110 neuropathologically proven CJD patients and noted that Alzheimer-type pathology, compatible with definite and probable AD according to CERAD criteria occurred in 12 (10.9%) of the CJD patients.<sup>22</sup> However, in the 12 cases of CJD with definite or probable AD according to CERAD criteria, they found a moderate frequency of NFTs in only one patient, who died at 82 after a clinical duration of 3 months.<sup>22</sup> In 1994, Brown *et al.* presented a synopsis of the clinical, neuropathological, and biological details of a National Institutes of Health series of 189 CJD cases autopsied during the past 30 years, but only four of them were found to exhibit evidence of AD with senile plaques and numerous NFTs in the hippocampus and cerebral cortex.<sup>26</sup> From a review of the published literature, Tsuchiya

*et al.* found that the coexistence of pathological features of CJD and AD in the same patient occurs in a very small number of patients, and that there are two forms of coexistence of CJD and AD in the same patient.<sup>27</sup> The first form is AD cases developing CJD in the late stage of AD.<sup>18,20,21</sup> The second form is sporadic CJD cases having AD pathological features without any clinical features typical of AD.<sup>16,17,19,23,24</sup> Our case corresponds to the second form.

On immunohistochemical examination, the pattern of PrP staining in our case is different from other reported cases (Table 1). In the three other cases, the staining pattern was diffuse fine granular PrP deposition (synaptic type) only, and immunoreactivity was very weak. Moreover, PrP deposition was localized to the medial temporal cortex. In our case, diffuse synaptic-type PrP deposition was relatively strong and not localized to the medial temporal cortex. Moreover, patchy PrP deposition was observed, mainly colocalized with senile plaques, but some were isolated. It was reported that amyloid  $\beta$  protein and PrP compound plaques were found in 11/12 CJD patients with concomitant Alzheimer-type pathology.<sup>21</sup> In most compound plaques, PrP accumulates at the periphery of amyloid  $\beta$  plaques.<sup>22</sup> Therefore, it was supposed that pre-existing amyloid  $\beta$  plaques might act in CJD as a micro-environmental factor influencing PrP morphogenesis by fostering the aggregation of one amyloidogenic protein onto a core composed of the other.<sup>22</sup> In our case also, patchy PrP deposition was observed mainly at the periphery of amyloid  $\beta$  plaques, and pre-existing amyloid  $\beta$  plaques might have acted as a facilitating factor for patchy PrP deposition. In another report, patchy deposition of normal PrP (the normal cellular form of prion protein, PrP<sup>C</sup>) was found in neuritic plaques.<sup>27</sup> Anti-prion protein antibody (3F4) recognizes both PrP<sup>C</sup> and PrP<sup>Sc</sup>,<sup>27</sup> so we cannot exclude the possibility that the patchy PrP deposition consisted of PrP<sup>C</sup>. However, the analysis of the PRNP gene of V180I, diffuse spongiosis in the cerebral cortex, and synaptic-type PrP immunostaining in the cerebral cortex support the diagnosis of CJD. Moreover, some patchy PrP deposition isolated from amyloid plaques was present in our case. Therefore, we suppose that the patchy PrP deposition in amyloid  $\beta$  plaques in our case consisted of PrP<sup>Sc</sup>.

## Limitations of this study

First, frozen tissue of this case was not taken. Therefore, we could not perform Western blot analysis and determine the type of accumulated PrP. Second, in our case, truncal and limb ataxia was described, but we did not find obvious pathological correlates in the cerebellum and brain stem. We can propose two possibilities. One is that the pathological lesion was present in the cerebellum, but we did not find it. The other is that ataxia in this patient was not induced by

a cerebellar lesion, but rather lesions outside the cerebellum, for example, in the cortex or spinal cord. For example, ataxic symptoms of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (P102L) were explained partly by spinal cord lesions.<sup>28,29</sup> The spinal cord was not examined in our case as well as previous autopsied cases (Table 1). We cannot determine conclusively the neural substrate of the ataxia at present. Nevertheless, the relatively strong PrP deposition in the cerebral cortex and hippocampus and coexistence of Alzheimer-type pathology in this case are remarkable.

## ACKNOWLEDGMENT

We would like to thank Ms. M. Onbe (Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry) for her excellent technical assistance. This study is partly supported by a grant from the Zikei Institute of Psychiatry.

## REFERENCES

- Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol* 2005; 4: 635-642.
- Prusiner SB. Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol* 1993; 50: 1129-1153.
- DeArmond SJ, Kretzschmar HA, Prusiner SB. Prion disease. In: Graham DI, Lantos PL, eds. *Greenfield's Neuropathology*, 7th edn. London: Arnold, 2002; 273-323.
- Jin K, Shiga Y, Shibuya S *et al.* Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology* 2004; 62: 502-505.
- Kitamoto T, Ohta M, Doh-ura K, Hitoshi S, Terao Y, Tateishi J. Novel missense variants of prion protein in Creutzfeldt-Jakob disease or Gerstmann-Sträussler syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191: 709-714.
- Hitoshi S, Nagura H, Yamanouchi H *et al.* Double mutations at codon 180 and codon 232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 1993; 120: 208-212.
- Matsumura T, Kojima S, Kuroiwa Y *et al.* An autopsy-verified case of Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 polymorphism and codon 180 point mutation (in Japanese with English abstract). *Clin Neurol* 1995; 35: 282-285.
- Ishida S, Sugino M, Koizumi N *et al.* Serial MRI in early Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation of prion protein at codon 180. *Neuroradiology* 1995; 37: 531-534.
- Kobayashi S, Ohuchi T, Maki T *et al.* A case of probable Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation

of prion protein gene codon 180 and atypical MRI findings. *Clin Neurol* 1997; 37: 671-674. (in Japanese with English abstract).

10. Iwasaki Y, Some M, Kato T et al. Clinicopathological characteristics of Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation and M129V polymorphism on different alleles (in Japanese with English abstract). *Clin Neurol* 1999; 39: 800-806.

11. Tanaka T, Kinoshita I, Satoh Y et al. A case of Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation of prion protein at codon 180 (in Japanese with English abstract). *No To Shinkei* 2004; 56: 1025-1028.

12. Suzuki K, Matsumura N, Suzuki T et al. A case of Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 polymorphism and codon 180 point mutation (in Japanese with English abstract). *Nippon Ronen Igaku Zasshi* 2008; 46: 107-111.

13. Brakk H, Brakk E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82: 239-259.

14. Brakk H, Alarizoff I, Arzberger T, Kretschmar H, DelTredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006; 112: 389-404.

15. Budka H, Aguzzi A, Brown P et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol* 1995; 5: 459-466.

16. Gachet J, Supino-Viebo V, Fouch JF. Association of Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob's disease. *Acta Neurol Belg* 1977; 77: 202-212.

17. Liberski PP, Papierz W, Alwasink J. Creutzfeldt-Jakob disease with plaques and paired helical filaments. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 428-432.

18. Brown P, Jannotta F, Gibbs CJ Jr, Baron H, Guiryo DC, Gajdusek DC. Coexistence of Creutzfeldt-Jakob disease and Alzheimer's disease in the same patient. *Neurology* 1990; 40: 226-228.

19. Powers JM, Liu Y, Hair LS, Kascsak RJ, Lewis LD, Levy LA. Coexistent Creutzfeldt-Jakob and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 83: 95-98.

20. Muramoto T, Kitamoto T, Koga H, Tateishi J. The coexistence of Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with dementia of long duration. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992; 84: 686-689.

21. Wakabayashi K, Hinokura K, Takahashi H, Seki K, Tanaka M, Ikuta F. Coexistence of Creutzfeldt-Jakob disease and senile dementia of the Alzheimer type. *Neuropathology* 1995; 15: 122-126.

22. Hainfelner JA, Wanschitz J, Jellinger KA, Liberski PP, Gullotta F, Budka H. Coexistence of Alzheimer-type neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998; 96: 116-122.

23. Tsuchiya K, Yagishita S, Ikeda K et al. Coexistence of CJD and Alzheimer's disease: an autopsy case showing typical clinical features of CJD. *Neuropathology* 2004; 24: 46-55.

24. Harauchi T, Terada S, Ishizu H et al. Coexistence of Creutzfeldt-Jakob disease, Lewy body disease, and Alzheimer's disease pathology: an autopsy case showing typical clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* (in press).

25. Mirra SS, Heyman A, McKeel D et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 479-486.

26. Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513-529.

27. Ferrer I, Blanco R, Carmona M et al. Prion protein expression in senile plaques in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001; 101: 49-56.

28. Yamada M, Tomimatsu H, Yokota T et al. Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP P102L). *Neurology* 1999; 52: 260-265.

29. Arata H, Takashima H, Hirano R et al. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (PrP102L). *Neurology* 2006; 66: 1672-1678.

医薬品  
医薬部外品  
化粧品  
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	厚生労働省処理欄
一般的名称 人ハプトグロビン	研究報告の 公表状況	2010年5月24日	該当なし	公表国 アメリカ
販売名 (企業名) ハプトグロビン静注 2000 単位「ベネシス」 (ベネシス)				
研究報告の概要	<p>生物学的な液体からの伝染性プリオンの除去は、通常、ハムスターまたはマウスの大脳内接種に基づくバイオアッセイによって定量化される。これらの試験は、遅くて、扱いにくく、不正確で、非常に高価である。</p> <p>本研究において、我々が新しく非常に感度が高い細胞培養の方法（プリオン除去プロトタイプフィルターの性能評価）について記載する。生食/アデニングルコース/マンニトール中の 1~2 日経った ABO 適合性人赤血球 (RBC) 5 単位は、AABB 公認の血液銀行から入手した。</p> <p>Rocky Mountain Laboratory 株のスクレイビー感染したマウス脳ホモジネートはプールされた RBC に加えられた。</p> <p>プールされた RBC を 300mL ずつに分け、各々に標準的な白血球除去フィルター又は 4 つのプロトタイプのプリオン除去フィルターでろ過した。ろ過前後のサンプルのプリオン感染性レベルは、標準スクレイビー細胞分析(SSCA)に基づく細胞培養により測定された。その結果、10 層では異型の感染性が残っていることを示し、22 層のプリオン除去フィルターは SSCA の検出限界以下 (2.0log<sub>10</sub>LD<sub>50</sub>/mL) までプリオン感染性を除去した。</p> <p>これらの結果は、プリオン除去フィルターのスクリーニングにおける高感度細胞培養に基いた感染性試験の有用性を示す。この種の in vitro での感染性測定の使用は、輸血を介する vCJD 伝播リスクを減らす手段のスクリーニングと発見の手助けとなるであろう。</p>			<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。</p>
報告企業の意見	今後の対応			
<p>プリオン除去フィルターのスクリーニングにおける高感度細胞培養に基づいた感染性試験の有用性についての報告である。</p> <p>血漿分画製剤は理論的な vCJD 伝播リスクを完全には排除できないため、投与の際には患者への説明が必要である旨を 2003 年 5 月から添付文書に記載している。2009 年 2 月 17 日、英国健康保護庁 (HPA) は vCJD に感染した供血者の血漿が含まれる原料から製造された第 VIII 因子製剤の投与経験のある血友病患者一名から、vCJD 異常プリオン蛋白が検出されたことと発表した。弊社の原料血漿採取国である日本及び米国では、欧州滞在歴のある献 (供) 血希望者を一定の基準で除外し、また国内での BSE の発生数も少数であるため、原料血漿中に異常型プリオン蛋白が混入するリスクは 1999 年以前の英国に比べて極めて低いと考える。また、製造工程においてプリオンが低減される可能性を検討するための実験を継続して進めているところである。</p>	<p>本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えられるので、特段の措置はとらない。</p>			



## Evaluation of removal of prion infectivity from red blood cells with prion reduction filters using a new rapid and highly sensitive cell culture-based infectivity assay

Samuel O. Sowemimo-Coker, Cheryl A. Demczyk, Fabiola Andrade, and Christopher A. Baker

**BACKGROUND:** The clearance of infectious prions from biologic fluids is usually quantified by bioassays based on intracerebral inoculation of hamsters or mice; these tests are slow, cumbersome, imprecise, and very expensive. In the present study we describe the use of a new and highly sensitive cell culture-based infectivity assay to evaluate the performance of several prion removal prototype filters.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** Five units of 1- to 2-day-old ABO-compatible human red blood cells (RBCs) in saline-adenine-glucose-mannitol were obtained from an AABB-accredited blood bank. The 5 units were combined to create a homogenous pool. Scrapie-infected mouse brain homogenate of a Rocky Mountain Laboratory strain was added to the pooled RBCs. The pooled RBCs were divided into 300-mL aliquots, which were filtered with either standard leukoreduction filter or four prototypes of prion reduction filter. The levels of prion infectivity in the pre- and postfiltration samples were measured with a cell culture-based standard scrapie cell assay (SSCA).

**RESULTS:** All the 22-layer prion reduction filters removed prion infectivity below the limit of detection of the SSCA (reduction in prion infectivity  $\geq 2.0 \log^{10} \text{LD}_{50} / \text{mL}$ ) while the 10-layer variant showed some residual infectivity.

**CONCLUSIONS:** These results demonstrate the utility of a highly sensitive cell culture-based infectivity assay for screening prion reduction filters. The use of this type of in vitro infectivity assay will substantially help expedite the screening and discovery of devices aimed at reducing the risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission through blood transfusion.

Prion diseases or transmissible spongiform encephalopathies are fatal neurodegenerative diseases that affect both humans and animals. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most common form of human transmissible spongiform encephalopathy, and although usually sporadic, it has been transmitted from person to person through medical instruments and transplant of tissues or organs,<sup>1,2</sup> but so far as is known, not through the administration of blood or blood products.<sup>3-5</sup>

A variant form of CJD appeared in the United Kingdom in the mid-1990s as a result of the consumption of tissue or meat products from cattle infected with bovine spongiform encephalopathy.<sup>6</sup> To date, there have been 217 confirmed cases worldwide with the vast majority (170) in the United Kingdom.<sup>7,8</sup> Recent animal data<sup>9-11</sup> together with four reported cases of probable transmission of vCJD in humans from transfused blood components<sup>12,13</sup> have raised concerns about the transmission of the causative agent by this means.

Because there are no diagnostic tests with which to identify preclinical infection, precautionary measures have been introduced in many countries to reduce the risk of disease transmission through blood or blood products, including donor deferral and the implementation of a

**ABBREVIATIONS:** CDI = conformational-dependent immunoassay; LAPRF = Leukotrap affinity prion reduction filter; PrP = prion protein; RML = Rocky Mountain Laboratory; SSCA = standard scrapie cell assay; vCJD = variant Creutzfeldt-Jakob disease.

From Pall Medical R&D, Port Washington, New York; and the Department of Infectology, Scripps Florida, Jupiter, Florida.

Address reprint requests to: Samuel O. Sowemimo-Coker, PhD, Pall Medical R&D, Pall Corporation, 25 Harbor Park Drive, Port Washington, NY 11050; e-mail: sam\_coker@pall.com.

Received for publication August 6, 2009; revision received October 7, 2009, and accepted October 7, 2009.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02525.x

TRANSFUSION 2010;50:980-988.

universal leukoreduction strategy in the United Kingdom.<sup>14,15</sup> In the absence of a preclinical screening test, removal of the infectious agent by processing is the only means by which risk to recipients of blood from donors with inapparent vCJD infections can be reduced. Therefore, several filtration devices are being developed for the removal of infectious prions from blood and blood products.<sup>16-19</sup> However, methods for accurate detection and quantification of prion infectivity are essential for a successful identification and development of an effective prion decontamination device.

According to the "protein-only" hypothesis, prion diseases are caused by an abnormal protease-resistant, aggregated form of prion protein (PrP) designated as PrP<sup>Sc</sup>,<sup>20</sup> which accumulates in the brain. Therefore, PrP<sup>Sc</sup> has been used as a surrogate marker of infection for prion disease. However, it has been shown that prion infectivity may accumulate in the absence of detectable levels of this marker, and the level of PrP<sup>Sc</sup> by some in vitro methods does not necessarily correlate with infectivity.<sup>21-23</sup> The current methods for screening prion reduction devices include in vitro assays such as enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Western blot, and a variation of ELISA called conformational-dependent immunoassay (CDI) that detect the surrogate marker of infectivity, PrP<sup>Sc24-26</sup> and an in vivo infectivity bioassay. The in vivo infectivity assay is an animal bioassay based on either intracerebral inoculation of hundreds of animals with test samples and determining the time for the appearance of clinical symptoms of prion disease (incubation time method)<sup>27</sup> or by injecting serial dilutions of the test sample and determining the dilution at which 50% of the animals acquire scrapie infection (endpoint titration).<sup>28</sup> These bioassays of infectivity are very slow and cumbersome, involve the use of hundreds of hamsters, and are extremely expensive with a typical endogenous infectivity study costing as much as \$250,000 to \$500,000 for a single study with a duration of 500 to 600 days. However, the long duration, complexity, and cost of in vivo infectivity studies have prompted many investigators to seek precise and reliable alternatives.<sup>31-34</sup> The development of cell-based assays may greatly accelerate the direct measurement of prion infectivity rather than the inferred infectivity data obtained with measurement of the surrogate marker of infectivity. This cell culture-based infectivity assay may also permit more prototypes and prion reduction filters to be tested in a timely and cost-effective manner for development and continuous quality improvement efforts.

In this study, we describe the use of a highly sensitive cell culture-based infectivity assay in experiments using infectious prions from the mouse-adapted Rocky Mountain Laboratory (RML) scrapie strain to 1) evaluate the effectiveness of several prototypes of new white blood cell

(WBC)-prion reduction filters in removing prion infectivity from 300-mL units of RBCs, 2) determine whether our standard leukoreduction filter could remove prion infectivity from RBCs, and 3) determine whether the assay is sensitive enough to detect differences in prion clearance between our 10- and 22-layer variants of our WBC-prion reduction filters.

### MATERIALS AND METHODS

Five units of 1- to 2-day-old ABO-compatible nonleukoreduced RBCs in saline-adenine-glucose-mannitol were purchased directly from AABB-accredited blood banks. All 5 units were transferred into a 2-L blood bag to create a homogenous pool. Approximately 10.5 mL of infectious prions from 10% (wt/vol) brain homogenate from RML scrapie strain were added to 1570 mL of the pooled RBCs (final dilution of approx. 1:151). The infectious prions were mixed with the RBCs by end-over-end rotation (approx. 30 rotations) of the blood bag to ensure homogenous dispersion of the infectious prions into the RBCs. A total of 20 mL of the contaminated RBCs was removed for measurement of prefiltration level of infectivity. The remaining pool of contaminated RBCs was divided into 300-mL aliquots. One unit of 300 mL of nonleukoreduced RBCs was filtered at room temperature ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) without prion-leukoreduction step using filter B-1570AK. Four of the 300-mL units of RBCs were filtered at room temperature with a standard leukoreduction filter (BPF4, Pall Medical, Port Washington, NY) according to the manufacturer's instructions for use. After the leukoreduction step, a 20-mL aliquot was taken from each unit for analysis of infectivity in the leukoreduced RBCs. The residual volume from each 300-mL leukoreduced RBC unit was filtered again at room temperature ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) at a filtration height of 30 inches using one of the following prototypes of prion reduction filters:

1. Leukotrap affinity prion reduction filter (LAPRF; Pall Medical)—contained 10 layers of PRM3 prion removal material.<sup>18</sup>
2. Prion filter B-1451AQ—contained 22 layers of PRM3 prion removal material.<sup>17</sup>
3. Prion filter B-1570AI—contained 22 layers of PRM6 prion removal material.
4. Prion filter B-1570AK—contained 22 layers of PRM7 prion removal material.

The levels of infectivity in the pre- and postfiltration samples were measured with a cell culture-based infectivity assay called standard scrapie cell assay (SSCA). For the SSCA, 20-mL aliquots of the pre- and postfiltration samples were centrifuged at  $2500 \times g$  for 5 minutes at room temperature (Sorvall RC3C, Kendro Laboratory Products, Asheville, NC), and the supernatants were assayed for infectivity.



### SSCA and quality control

The SSCA is based on the isolation of a cell line (Cath-a-differentiated cells, CAD5; Scripps Infectology Laboratory, Jupiter, FL) that is highly susceptible to RML scrapie strain and on a method for identifying individual prion-infected cells and quantifying them with an automated counting equipment. This study was performed as previously described.<sup>31,32</sup> Briefly, 5000 CAD5 cells in reduced serum medium (OPTI-MEM, Invitrogen, Carlsbad, CA) and 9.1% bovine growth serum (Hyclone Laboratories, Logan, UT), 10,000 units/mL penicillin G, and 100 µg/mL streptomycin G (Hyclone) were dispensed into tissue culture plates and allowed to attach to the plates overnight. After the overnight incubation, the cells were exposed to serial dilutions (1:5, 1:10, and 1:30) of RML and test samples for 4 days. After the 4-day incubation period, the cells were split 1:10 for a total of three times. After the third split, 20,000 cells of each sample were filtered onto membranes of a 96-well plate (AcroRead, Pall Life Sciences, Ann Arbor, MI). The cells were lysed and then treated with proteinase K to eliminate normal-PrP<sup>C</sup>. PrP<sup>Sc</sup>-positive cells were identified by an ELISA using an anti-PrP monoclonal antibody (MoAb) D18<sup>31,32</sup> and alkaline phosphatase-linked anti-IgG antiserum (Southern Biotechnology Associates, Birmingham, AL). The PrP<sup>Sc</sup>-positive cells were counted using an automated imaging system (Zeiss KS enzyme-linked immunospot (ELISPOT) system, Stemi 2000-C stereomicroscope equipped with a Hitachi HV-C20A color camera and a KL 1500 LCD scanner and Wellscan software from Imaging Associates, Bicester, Oxfordshire, UK). The settings on the imaging system were optimized to give a maximal ratio of counts for PrP<sup>Sc</sup>-positive samples relative to negative control samples. The data are expressed as the total number of infected cells or spots per 20,000 CAD5 cells. Background readings were determined by averaging the number of spots observed in uninfected CAD5 cells across multiple culture plates. In parallel, CAD5 cells were also exposed to serial dilutions of standard RML-infected brain homogenates with a starting titer of 10<sup>8.75</sup> LD<sub>50</sub> units per gram of mouse brain.

### Spiking study to determine inhibitory effects of test samples on SSCA

To confirm that any observed reductions in infectivity were not due to components in the test samples that were inhibitory to the SSCA, aliquots of postfiltration samples at different dilutions (1:5, 1:10, 1:30, and 1:90) were mixed with a predefined amount of infectious RML prions. In this test, 1 mL of test sample was added to 10 µL of 10<sup>8.75</sup> LD<sub>50</sub> infectious RML. Approximately 0.145 mL of the test sample-RML solution was placed into the tissue culture wells containing 5000 CAD5 cells and the level of infectivity at the different dilutions of test samples was determined.

### Endogenous infectivity studies with 10- and 22-layer prion reduction filters

In the endogenous infectivity studies,<sup>17,18</sup> units of whole blood were obtained from 500 scrapie-infected hamsters into anticoagulants and then processed into RBCs according to standard procedure.<sup>17,18</sup> The RBCs were resuspended in additive solutions and then filtered with prion reduction filters. Aliquots of the pre- and postfiltration samples were injected intracranially into healthy normal hamsters. The animals were monitored and maintained for 300 days; those that developed clinical symptoms of scrapie were killed and the brain tested for the presence of PrP<sup>Sc</sup> by Western blot assay using 3F4 MoAb.<sup>17,18</sup>

### Statistical analysis

The differences in reduction in prion infectivity between pre- and postfiltration samples with the different prototypes were analyzed using a Wilcoxon paired test with probability level of less than 0.05 being considered significant while Kaplan-Meier statistic was used to analyze the survival data of hamsters that developed scrapie infection (GraphPad Intuitive Software for Sciences, San Diego, CA).

## RESULTS

### SSCA and quality control

The resulting spots minus background counts of the serial dilutions of the RML-brain homogenate were plotted versus the LD<sub>50</sub> and fitted with an exponential association function to allow for conversion of spots into LD<sub>50</sub> in subsequent analyses as shown in Fig. 1. Note that the spot number corresponding to the highest concentration of RML was artifactually low because the individual spots were no longer resolved by the imaging system used. The limit of detection is the lowest reference point on the curve, and it corresponded to a value of approximately 50 LD<sub>50</sub> units.

### Determination of the inhibitory effects of postfiltration samples on prion infectivity

When the postfiltration samples were diluted at 1:30 and 1:90 before incubation with the CAD5 cells, there were no inhibitory effects of the samples on prion infectivity (Fig. 2). For example, the observed infectivity level per 20,000 cells was 1017 ± 97.8 spots per well in the control RML sample, and when the postfiltration samples from the prion reduction filters tested were diluted 1:30 and then mixed with the defined amount of the RML sample, there was no significant change in the observed prion infectivity in any of the postfiltration samples tested at this dilution when compared to the control undiluted RML sample ( $p > 0.05$ ; Fig. 2). However, at 1:5 and 1:10

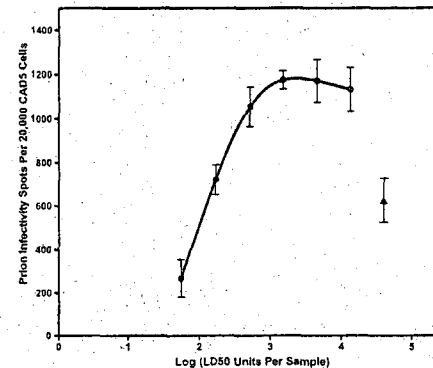


Fig. 1. RML standard curve (●). SSCA plot of the dose-response relationship between the various dilutions of RML brain homogenate expressed as LD<sub>50</sub> units per dilution and the number of infectivity spots per 20,000 inoculated. At very high concentration of infectious prions (greater than 10,000 LD<sub>50</sub> units) the response becomes nonlinear because the image analyzer could not adequately resolve the infectivity spots at this level. (▲) Saturated point.

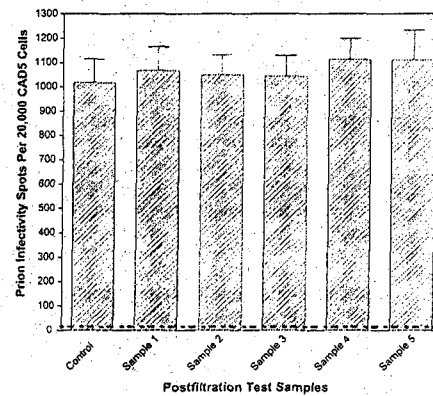


Fig. 2. Determination of the inhibitory effects of postfiltration RBC samples on the development of infectivity in the SSCA. Supernatants from RBCs were mixed with known concentrations of RML brain homogenate. The dotted line toward the bottom of the graph represents the background level for prion infectivity per 20,000 of uninfected CAD5 cells. Each bar represents the mean ± SD of six replicates.

## MEASUREMENT OF PRION INFECTIVITY IN RBCs

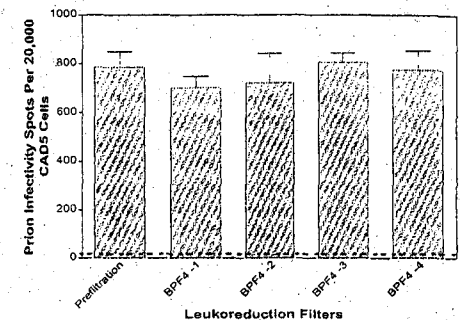


Fig. 3. Effects of leukoreduction step on prion infectivity in units of RBCs. Each bar represents the mean ± SD of six replicates. The levels of infectivity in the RBC were measured before and after filtration with standard leukoreduction filter, BPF4. Both pre- and postfiltration RBC samples produced similar levels of infectivity. The dotted line toward the bottom of the graph represents the background level for prion infectivity per 20,000 of uninfected CAD5 cells.

dilutions, some of the postfiltration samples showed significant inhibition of prion infectivity (data not shown). Therefore, based on these results, all the pre- and postfiltration test samples were evaluated and compared at 1:30 dilutions where there was no inhibition of prion infectivity.

### Effects of leukoreduction on prion infectivity in RBCs

The levels of PrP<sup>Sc</sup> infectivity in the prefiltration sample and after filtration of RBCs with a standard leukoreduction filter, BPF4 showed only a slight reduction in infectivity in two of the leukoreduced samples tested (Fig. 3). The line on the graph indicates the background level for uninfected CAD5 cells. Note that all the signals were significantly higher than the background for both pre- and postfiltration samples. On average, leukoreduction with BPF4 reduced PrP<sup>Sc</sup> infectivity level from 787 ± 63 infected cells per 20,000 to 752 ± 48 infected cells per 20,000 CAD5 cells, a reduction of only 4.5%, which was not significant ( $p > 0.05$ ).

### Removal of prion infectivity from RBC unit with different prototypes of prion reduction filter

When full units of prion-contaminated leukoreduced and nonleukoreduced RBCs were filtered with the prion reduction filters, the levels of infectivity in the samples were significantly reduced with all the filters tested

( $p < 0.05$ ; Fig. 4). All the 22-layer variants reduced prion infectivity below the limit of detection of the SSCA, and the values were not distinguishable from values that were obtained from background counts of uninfected CAD5 cells ( $p < 0.05$ ; Fig. 4). In contrast to the 22-layer variants, the residual level of infectivity in the 10-layer variant, LAPRF<sup>18</sup> was above the limit of detection of the SSCA (Fig. 4) indicating some amount of residual infectivity in the filtered RBCs.

#### Removal of endogenous infectivity from RBCs with 10- and 22-layer variants

The endogenous infectivity studies<sup>17,18</sup> were designed to evaluate the effectiveness of the 10-<sup>18</sup> and 22-layer<sup>17</sup> variants of the prion reduction filters in removing prion infectivity endogenously produced in RBCs of scrapie-infected hamsters. In these studies, RBCs from scrapie-infected hamsters were filtered with leukoreduction filters containing 10 and 22 layers of prion removal materials. The pre-

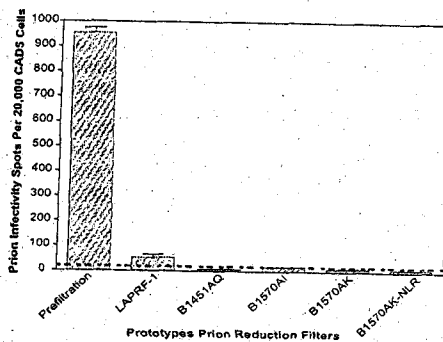


Fig. 4. Reduction in prion infectivity in full units (300 mL) of RBCs using prototypes of prion reduction filters containing 10 and 20 layers of prion-binding surface chemistries. Each bar represents mean  $\pm$  SD of six replicates.

NLR = nonleukoreduced RBCs. LAPRF-1 contained 10 layers of prion removal filters; B145AQ, B1570AK, and B1570AK contained 22 layers of prion removal filters. The dotted line toward the bottom of the graph represents the background level for prion infectivity per 20,000 of uninfected CAD5 cells.

and postfiltration RBCs were injected intracranially into normal hamsters and the animals were monitored for 300 days for signs of scrapie infection. The results showed that the 22-layer variant prevented the transmission of scrapie infectivity into healthy animals while 6 of 46 control animals developed scrapie infection (Table 1). At the end of the 200-day incubation period, none of the animals that received LAPRF-filtered RBCs developed scrapie (0/413; Fig. 5); however, by the end of the 300-day incubation period three animals of 413 had developed scrapie infection indicating the presence of residual infectivity in the 10 $\times$  filtered group, while 7 of 183 control animals that received unfiltered RBCs developed scrapie (Table 1). The median onset of scrapie infection in the control group was 130 days compared to 230 days in the 10 $\times$  LAPRF-filtered group. This difference in the onset of scrapie infection is highly significant ( $p = 0.0085$ ; Fig. 5).

#### DISCUSSION

The recent reports of four probable cases of vCJD transmission by blood transfusion support the idea that the causative agent of vCJD can be transmitted to recipients of blood components.<sup>12,13</sup> Currently, there is no antemortem screening test that can identify potential blood donors who may be carrying the causative agent of vCJD. Therefore, several devices are being developed for the removal of causative agents from blood and blood components.

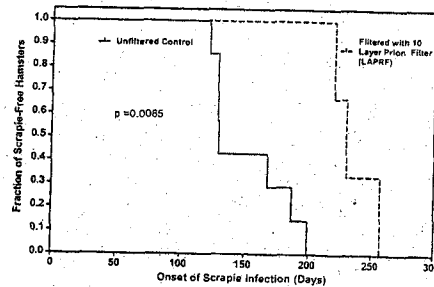


Fig. 5. Comparison of the onset of scrapie infection in normal hamsters after intracranial injection of unfiltered and filtered (10-layer prion filter) RBCs from scrapie-infected hamsters. The Kaplan-Meier statistic was used to analyze the survival data of hamsters that developed scrapie infection.

TABLE 1. Removal of endogenous infectivity from units of RBC using 10- and 22-layer variants of the prion-reduction filters<sup>17,18</sup>

Filter type	Unfiltered RBCs		Filtered RBCs	
	Number of animals injected	Number of animals infected	Number of animals injected	Number of animals infected
10 layer	187	7	413	3
22 layer	43	6	35	0

Most of these devices for prion clearance are evaluated using either in vitro or in vivo bioassays. These in vitro methods for evaluating prion clearance include Western blot assay, CDI, and an ELISA all of which depend on the detection of PrP<sup>Sc</sup> as the surrogate marker for prion infection.<sup>25-27</sup> Although these in vitro methods are very simple and rapid and provide useful tools for screening various devices or blood processing conditions for prion clearance, the data derived do not necessarily correlate with prion infectivity.<sup>21-23</sup> However, more recently, to take advantage of the positive attributes of these in vitro assays several modifications and new assays have been developed, and the data published with the CDI showed some correlations with infectivity in different animal models.<sup>35-39</sup> In contrast to other in vitro assays, the SSCA directly measures prion infectivity in CAD5 cell lines that are highly susceptible to RML strains of infectious prions. In the SSCA, the CAD5 cells are exposed to samples containing infectious prions and then propagated for three passages during which the PrP<sup>Sc</sup> particles are diluted out and infection spreads through the growing cell population, thus increasing the proportion of infected CAD5 cells.<sup>31,32</sup> The infected cells are identified and then counted using automated imaging equipment. The SSCA from start to finish takes 14 days; it is as sensitive as the mouse bioassay, 10 times faster and at least 2 orders of magnitude less expensive as the standard in vivo bioassay. Most importantly, previous study showed significant correlation between SSCA infectivity and standard in vivo infectivity bioassay.<sup>31</sup> Therefore, the SSCA by directly measuring prion infectivity provides another useful tool that complements other in vitro bioassays for rapid screening of prion clearance from blood products.

While the in vivo infectivity bioassay has been the assay of choice, the extended incubation period, complexity, and cost make this approach impractical for the routine screening of medical devices that are being developed for preventing the transmission of vCJD. The SSCA can replace some of the expensive and time-consuming in vivo infectivity bioassays that are needed in the initial screening of devices and thus reduce the overall cost and number of animals that are needed for evaluating the effectiveness of new devices for prion clearance.

In this study, we used the SSCA to study the prion clearance properties of standard leukoreduction filters and several prototypes of prion reduction filters containing 10 and 22 layers of prion removal materials. The results of our SSCA showed that standard leukoreduction filter did not remove infectivity from RBCs. In this study, the exogenously added infectious PrP<sup>Sc</sup> were not associated with WBCs and, thus, were not removed with BPF4. This failure of standard leukoreduction filter to remove WBC-free infectious prions was to be expected since BPF4 was designed for specific removal of WBCs and not for the removal of soluble or non-WBC-associated infectious

PrP<sup>Sc</sup>. This result is in agreement with previous reports that showed that standard leukoreduction filter was effective in removing WBC-associated infectivity and not effective against non-WBC-associated prion infectivity.<sup>16-18</sup> On the other hand, all the prototypes of the prion reduction filters significantly reduced prion infectivity to different degrees dependent on the number of layers of prion reduction filtration materials used (Fig. 4). Prion infectivity was reduced below the level of detection of the SSCA with 22 layers of prion-reducing materials. These data suggest that the 22-layer variant of our prion-reducing filter should remove at least 2.0 log of prion infectivity from RBCs, which is more than the theoretical 0.85 log of clearance required to prevent the transmission of prion infectivity in RBCs, thus providing a large margin of safety for the removal of prion infectivity in RBCs. The fact that the 22-layer variant reduced prion infectivity below the limit of detection of the SSCA is very interesting, because in an endogenous infectivity study in which scrapie-infected RBCs were filtered with a similar 22-layer variant, none of the animals that received the filtered RBCs developed scrapie at the end of the 300-day postinoculation period.<sup>17</sup> In contrast to the 22-layer variant, the SSCA results showed that the 10-layer variant significantly reduced, but did not abolish infectivity in the RBCs. The detection of some residual infectivity in the RBCs by the SSCA after filtration with the 10-layer variant is consistent with the data from an endogenous infectivity study in which three of 413 animals that received LAPRF-filtered RBCs developed scrapie infection.<sup>18</sup> The median age of onset of scrapie in the control animal group was 130 days compared to 230 days in the LAPRF group, which is also consistent with the SSCA data that showed significant reduction in prion infectivity with the 10-layer variant. Therefore, it is very important that methods for screening potential prion removal chemistries or ligands include an infectivity assay at the very early stage of the screening process to complement other in vitro assays for monitoring prion clearance.

Data from animal models show that the concentration of pathogenic PrP in blood at approximately 10 ID/mL during the clinical phase of the disease is believed to be several orders of magnitude lower than what is present in the brain (approx. 10<sup>9</sup> ID/mL).<sup>40,42</sup> Therefore, in human whole blood unit of 500 mL, the concentration of infectious prions is 5000 ID/unit (3.7 log ID/unit), which corresponds to 7200 ID<sub>50</sub>/unit (3.86 log ID<sub>50</sub>).<sup>18,43</sup> The expected infectivity in a 350-mL unit of RBC containing 20% plasma is approximately 700 ID (2.85 log ID/unit). Although it is highly unlikely that blood will be donated during the clinical phase of the disease when the infectious titer is at the highest, the SSCA may be useful in detecting the prion infectivity in these units of infected whole blood and RBCs. However, in the preclinical stage of prion disease the concentration of pathogenic prion is at



least 2 orders of magnitude lower than the concentration in the clinical phase.<sup>40-42</sup> Therefore, if the expected prion infectivity in a unit of 350 mL of RBCs is approximately 2 ID/mL,<sup>19</sup> the concentration of pathogenic PrP in the RBCs during the preclinical stage of the disease may be approximately 0.02 ID/mL, which corresponds to approximately 7 ID in a unit of RBCs. During this period when there are no clinical symptoms of the disease, the carrier may still be able to donate blood. A recent study showed that blood components are infective during the preclinical stage and have been shown to transmit infectivity to normal animal recipients of the blood components.<sup>44</sup> It is interesting to note that preliminary data (approx. 900 days posttransfusion) show that none of the leukoreduced blood components have given rise to possible transmission of prion disease,<sup>44</sup> which suggests that leukoreduction alone may be effective in reducing the risk of transmission of vCJD during the preclinical stage of the disease by removing a substantial amount of the WBC-associated infectivity. Therefore, since the SSCA showed that both the 10- and 22-layer variants removed a much higher level of infectivity from RBCs than would be expected in the preclinical stage of vCJD, both filters with their additional WBC-reducing properties<sup>17,18</sup> may be effective in reducing the risk of transmission of pathogenic PrP during transfusion of RBCs from a blood donor in the preclinical phase of the disease.

It is very important that methods for screening potential prion removal chemistries or ligands include an infectivity assay at the very early stage of the screening process to complement other *in vitro* assays for monitoring prion clearance. The current SSCA is very simple, cost-effective, accurate, reproducible, precise, and rapid, such that useful data can be obtained within 14 days compared to 300 to 600 days with the traditional bioassay using hamsters. Most importantly, SSCA has been shown to correlate with *in vivo* infectivity bioassay,<sup>31</sup> and the present SSCA data with the 10- and 22-layer prion reduction filters also agreed with the results of our endogenous infectivity studies using these two types of filters.<sup>17,18</sup> Although for the final release of any prion reduction device it may still be necessary to conduct a limited endogenous infectivity bioassay, the use of SSCA should help improve and greatly expedite the process for screening and developing new devices for prion clearance. This will help improve the safety of the blood supply by identifying devices that would help reduce, and perhaps even eliminate, the risk of transmission of human vCJD and other forms of human prion disease through blood transfusion.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge the support of Mr Allan Ross (Pall Medical, Port Washington, NY); Professor Charles Weissmann (Department of Infectology, Scripps Florida, Jupiter, FL) for

reviewing the manuscript and for his technical advice on the use of the SSCA; and Dr Joseph Cervia, Dr Stein Holme, and other scientific members of Pall Medical's QIRP for reviewing the manuscript.

#### CONFLICT OF INTEREST

There are no conflicts of interests associated with any of the authors.

#### REFERENCES

1. Ironside JW, Head MW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease and its transmission by blood. *J Thromb Haemost* 2003;1:479-86.
2. Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowicz T, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977;1:478-9.
3. Esmonde TF, Will RG, Slattery JM, Knight R, Harries-Jones R, de Silva R, Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 1993;341:205-7.
4. Wilson K, Code C, Ricketts M. Risk of acquiring Creutzfeldt-Jakob disease from blood transfusion: systematic review of case-control studies. *Brit Med J* 2000;321:17-9.
5. Vamvakas EC. Risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by transfusion of blood, plasma, and plasma derivatives. *J Clin Apheresis* 1999;14:135-43.
6. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-5.
7. The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit. The University of Edinburgh, UK: incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease onsets and deaths in the UK (Updated November 2, 2009). [cited 2009 Nov 10]. Available from: URL: <http://www.cjd.ed.ac.uk/>
8. New Zealand Ministry of Health. What is Creutzfeldt-Jakob disease? (Updated May 28, 2009). [cited 2009 Nov 10]. Available from: URL: <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/index.nhx/cjd>
9. Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000;16:999-1000.
10. Hunter N, Foster J, Chong A, McCutcheon S, Parnham D, Eaton S, MacKenzie C, Houston F. Transmission of prion diseases by blood transfusion. *J Gen Virol* 2002;83:2897-905.
11. Houston F, McCutcheon S, Goldmann W, Chong A, Foster J, Sisó S, González L, Jeffrey M, Hunter N. Prion diseases are efficiently transmitted by blood transfusion in sheep. *Blood* 2008;112:4739-45. Epub 2008 July 22.
12. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Anar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-21.
13. Health Protection Agency. Fourth case of transfusion-associated variant-CJD infection. Health Protection Agency Report 2007;1(3). [cited 2009 Nov 10]. Available from: URL: [http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb/HPAwebStandard/HPAweb\\_C/1195733711457?p=1171991026241](http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb/HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733711457?p=1171991026241)
14. United Kingdom Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC). Annual Report 1997-1998, p. 10. Department of Environment, Food and Rural Affairs: 3/04 Page Street, London SW1P 4PO, England, UK. Available from: URL: <http://www.seac.gov.uk/publicats/seacreport.pdf>
15. US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry. Revised preventive measures to reduce the possible risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) by blood and blood products. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), January 2002. Available from URL: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm079711.pdf>
16. Gregory L, McCombie N, Palmer D, Birch P, Sowemimo-Coker SO, Giulivi A, Rohwer RG. Effectiveness of leukoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *Lancet* 2004;364:529-31.
17. Sowemimo-Coker S, Kasczak R, Kim A, Andrade F, Pesci S, Kasczak R, Meeker C, Carp R, Brown O. Removal of exogenous (spiked) and endogenous prion infectivity from red cells with a new prototype of leukoreduction filter. *Transfusion* 2005;45:1839-44.
18. Sowemimo-Coker SO, Pesci S, Andrade F, Kim A, Kasczak RB, Kasczak RJ, Meeker C, Carp R. Pall leukotrap affinity prion-reduction filter removes exogenous infectious prions and endogenous infectivity from red cell concentrates. *Vox Sang* 2006;90:265-75.
19. Gregori L, Lambert BC, Gurgel PV, Gheorghiu L, Edvardson P, Lathrop JT, Macauley C, Carbonell RG, Burton SJ, Hammond D, Rohwer RG. Reduction of transmissible spongiform encephalopathy infectivity from human red cells with prion protein affinity ligands. *Transfusion* 2006;46:1152-61.
20. Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science* 1991;252:1515-22.
21. Weissmann C, Enari N, Kohn P, Rossi D, Flechsig E. Transmission of prions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:16378-83.
22. Barron RM, Campbell SL, King D, Bellon A, Chapman KE, Williamson RA, Manson JC. High titers of TSE infectivity associated with extremely low levels of PrP<sup>Sc</sup> *in vivo*. *J Biol Chem* 2007;282:35878-86.
23. Lasmézas CI, Deslys JP, Robain O, Jaegly A, Beringue V, Peyrin JM, Fournier JG, Hauw JJ, Rossier J, Dormont D. Transmission of the BSE agent in mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science* 1997;275:402-5.
24. Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, Collinge J. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 2001;358:171-80.
25. Belloni A, Seyfert-Brandt W, Lang W, Baron H, Groner A, Vey M. Improved conformation-dependent immunoassay: suitability for human prion detection with enhanced sensitivity. *J Gen Virol* 2003;84:1921-5.
26. Safar JG, Geschwind MD, Deering C, Didorenko S, Sattavat M, Sanchez H, Serban A, Vey M, Baron H, Giles K, Miller BL, Dearmond SJ, Prusiner SB. Diagnosis of human prion disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:3501-6.
27. Grathwohl KU, Horiuchi M, Ishiguro N, Shinagawa M. Sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for detection of PrP<sup>Sc</sup> in crude tissue extracts from scrapie-affected mice. *J Virol Meth* 1997;64:205-16.
28. Gavier-Widthen D, Stack MJ, Baron T, Balachandran A, Simons M. Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in animals: a review. *J Vet Diagn Invest* 2005;17:509-27.
29. Prusiner SB, Cochran SP, Groth DF, Doney DE, Bowman KA, Martinez HM. Measurement of the scrapie agent using an incubation time interval assay. *Ann Neurol* 1982;11:353-8.
30. Reed J, Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. *Am J Hyg* 1938;27:493-7.
31. Kohn PC, Stoltz L, Flechsig E, Enari M, Weissmann C. A quantitative, highly sensitive cell-based infectivity assay for mouse scrapie prions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:11666-71.
32. Mahal SP, Demczyk CA, Smith EW Jr, Kohn PC, Weissmann C. Assaying prions in cell culture: the standard scrapie cell assay (SSCA) and the scrapie cell assay in end point format (SCEPA). *Methods Mol Biol* 2008;459:49-68.
33. Liu Y, Sun R, Chakrabarty T, Manueldis L. A rapid accurate culture assay for infectivity in transmissible encephalopathies. *J Neurovirol* 2008;14:352-61.
34. Edgeworth JA, Jackson GS, Clarke AR, Weissmann C, Collinge J. Highly sensitive, quantitative cell-based assay for prions adsorbed to solid surfaces. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3479-83.
35. Pan T, Chang B, Wong P, Li C, Li R, Kang SC, Robinson JD, Thompson AR, Tein P, Yin S, Barnard G, McConnell I, Brown DR, Wisniewski T, Sy MS. An aggregation-specific enzyme-linked immunosorbent assay: detection of conformational differences between recombinant PrP protein dimers and PrP(Sc) aggregates. *J Virol* 2005;79:12355-64.
36. Chang B, Cheng X, Yin S, Pan T, Zhang H, Wong P, Kang SC, Xiao F, Yan H, Li C, Wolfe LL, Miller MW, Wisniewski T, Greene MI, Sy MS. Test for detection of disease-associated

- prion aggregate in the blood of infected but asymptomatic animals. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14:36-43.
37. Colby DW, Zhang Q, Wang S, Groth D, Legname G, Riesner D, Prusiner S. Prion detection by an amyloid seeding assay. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20914-9.
  38. Safar JG, Lessard P, Tamguney G, Freyman Y, Deering C, Letessier F, Dearmond SJ, Prusiner SB. Transmission and detection of prions in feces. *J Infect Dis* 2008;198:81-9.
  39. Choi EM, Geschwind MD, Deering C, Pomeroy K, Kuo A, Miller BL, Safar JG, Prusiner SB. Prion proteins in subpopulations of white blood cells from patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lab Invest* 2009;89:624-35.
  40. Brown P, Rowher RG, Dunstan BC, MacAuley C, Gajdusek DC, Drohan WN. The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 1998;38:810-6.
  41. Cervenakova L, Yakovleva O, McKenzie C, Kolchinsky S, McShaen L, Drohan WN, Brown P. Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 2003;43:1687-94.
  42. Brown P, Cervenakova L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, Drohan WN. Further studies of blood infectivity in experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 1999;39:1169-78.
  43. World Health Organization. WHO guidelines on tissue infectivity distribution in transmissible spongiform encephalopathies. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006. p. 36.
  44. Blanco AR, McCutcheon S, de Wolf C, Tan BC, Hunter N, Hornsey V, Prowse C, Turner M, Houston EF, Manson J. The effect of leucodepletion on transmission of BSE by transfusion of sheep blood components. *Prion* 2009—Transmissible Spongiform Encephalopathies, Meeting, September 23-25, 2009, Thessaloniki-Chalkidiki, Greece. □

## 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(2010/6/1~2010/8/31)

血清型 血圧	受理日	番号	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	有害 成分	有害 成分	有害 成分
100169	2010/6/2	100215	日本赤十字社	解凍人赤血球濃厚液	解凍人赤血球濃厚液	人血液	日本	有効成分	有	有	無
100172	2010/6/16	100231	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
100178	2010/6/24	100259	ハクスター	乾燥イオン交換樹脂如 理人免疫グロブリン	人免疫グロブリンG	人血液	米国	有効成分	有	有	無
100179	2010/6/24	100260	ハクスター	乾燥イオン交換樹脂如 理人免疫グロブリン	人血清アルブミン	人血液	米国	添加物	有	有	無
100186	2010/7/30	100343	ハクスター	ヒトオクトコグアルブリン (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	有	有	無
100187	2010/7/30	100344	ハクスター	ヒトオクトコグアルブリン (遺伝子組換え)	ウシ胎児血清(抗凝固 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	有	有	無
100188	2010/7/30	100345	ハクスター	ヒトオクトコグアルブリン (遺伝子組換え)	ヒトオクトコグアルブリン 製薬用	ウシ臓臓	米国	製造工程	有	有	無
100189	2010/7/30	100346	ハクスター	ヒトオクトコグアルブリン (遺伝子組換え)	アラロチニン	ウシ筋	ニカラ グワ	製造工程	有	有	無
100190	2010/7/30	100347	ハクスター	ヒトオクトコグアルブリン (遺伝子組換え)	人血清アルブミン	人血液	米国	添加物	有	有	無
100191	2010/7/30	100348	ハクスター	ヒトオクトコグアルブリン (遺伝子組換え)	ヒトオクトコグアル ブリン(遺伝子組換え)	遺伝子組換え チヤイニースハ ムスター卵巣 細胞株	韓国	有効成分	有	有	無
100192	2010/7/30	100349	ハクスター	ヒトオクトコグアルブリン (遺伝子組換え)	ヒトオクトコグアルブリン 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	有	有	無
100201	2010/8/27	100401	CSLベリン ク	人血清アルブミン 乾燥風乾無 アグリゲーション加害XIII 因子	ヘリン	アラロチニン	中国	製造工程	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	感染症および養生衛生	バベシア症	米国	女	43	2008/1/9	⑤死亡	その他	外国製品	2010/1/25提出、識別番号3-09000023 完了報告

100169	2010/6/2	100215	日本赤十字社	解凍人赤血球濃厚液	解凍人赤血球濃厚液	人血液
--------	----------	--------	--------	-----------	-----------	-----

## 感染症発症事例一覧

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 14 回	14-1	臨床検査	抗HBc I g G抗体 陽性	米国	男性	3歳	2010/01/28	不明	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000025 (完了報告) 報告日：2010年2月26日 MedDRA: Version (12.1)
	14-2	肝胆道系障害	急性肝炎	米国	女性	75歳	2010/03/01	軽快	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000029 (完了報告) 報告日：2010年3月24日 MedDRA: Version (13.0)
	14-3	感染症および 寄生虫症	B型肝炎	米国	女性	不明	不明	不明	症例 報告	外国 製品	識別番号：10000002 (完了報告) 報告日：2010年4月27日 MedDRA: Version (13.0)
	14-4	臨床検査	A型肝炎陽性	カナダ	男性	19歳	不明	不明	症例 報告	外国 製品	識別番号：10000008 (完了報告) 報告日：2010年6月14日 MedDRA: Version (13.0)

1/8

## 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 13 回	13-1	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男性	65歳	2009/09	未回復	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000017 (完了報告) 報告日：2009年11月5日 MedDRA: Version (12.1)
	13-2	臨床検査	B型肝炎抗体陽性	米国	女性	32歳	2009/07/12	未回復	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000013 (完了報告) 報告日：2009年9月24日 MedDRA: Version (12.1)
	13-3	感染症および 寄生虫症	B型肝炎	米国	女性	40歳	2009/05	回復	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000012 (完了報告) 報告日：2009年8月19日 MedDRA: Version (12.1)
	13-4	臨床検査	B型肝炎抗体陽性	米国	女性	37歳	2009/04/23	未回復	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000014 (完了報告) 報告日：2009年10月8日 MedDRA: Version (12.1)
	13-5	臨床検査	B型肝炎抗体陽性	米国	不明	新生児	2009/04/23	未回復	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000015 (完了報告) 報告日：2009年10月8日 MedDRA: Version (12.1)

	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12回	12-1	感染症および寄生虫症	肝炎ウイルスキャリアー	米国	不明	不明	1993	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000002 (完了報告) 報告日：2008年12月22日 MedDRA: Version (11.1)
	12-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	女性	48	2008/12/09	未回復	症例報告	外国製品	識別番号：08000034 (完了報告) 報告日：2008年1月19日 MedDRA: Version (11.1)
	12-3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号：09000004 (完了報告) 報告日：2008年5月18日 MedDRA: Version (12.0)
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)

3/8

	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)

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)

5/8

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)

46

6/8

## 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)

7/8

## 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	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)

100178	2010/6/24	100259	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
--------	-----------	--------	-------	---------------------	-----------	-----

## 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 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第 14 回	14-1	臨床検査	抗HBc IgG抗体 陽性	米国	男性	3歳	2010/01/28	不明	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000025 (完了報告) 報告日：2010年2月26日 MedDRA: Version (12.1)
	14-2	肝胆道系障害	急性肝炎	米国	女性	75歳	2010/03/01	軽快	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000029 (完了報告) 報告日：2010年3月24日 MedDRA: Version (13.0)
	14-3	感染症および 寄生虫症	B型肝炎	米国	女性	不明	不明	不明	症例 報告	外国 製品	識別番号：10000002 (完了報告) 報告日：2010年4月27日 MedDRA: Version (13.0)
	14-4	臨床検査	A型肝炎陽性	カナダ	男性	19歳	不明	不明	症例 報告	外国 製品	識別番号：10000008 (完了報告) 報告日：2010年6月14日 MedDRA: Version (13.0)

1/8

## 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 13 回	13-1	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男性	65歳	2009/09	未回復	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000017 (完了報告) 報告日：2009年11月5日 MedDRA: Version (12.1)
	13-2	臨床検査	B型肝炎抗体陽性	米国	女性	32歳	2009/07/12	未回復	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000013 (完了報告) 報告日：2009年9月24日 MedDRA: Version (12.1)
	13-3	感染症および 寄生虫症	B型肝炎	米国	女性	40歳	2009/05	回復	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000012 (完了報告) 報告日：2009年8月19日 MedDRA: Version (12.1)
	13-4	臨床検査	B型肝炎抗体陽性	米国	女性	37歳	2009/04/23	未回復	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000014 (完了報告) 報告日：2009年10月8日 MedDRA: Version (12.1)
	13-5	臨床検査	B型肝炎抗体陽性	米国	不明	新生児	2009/04/23	未回復	症例 報告	外国 製品	識別番号：09000015 (完了報告) 報告日：2009年10月8日 MedDRA: Version (12.1)



	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12回	12-1	感染症および寄生虫症	肝炎ウイルスキャリアー	米国	不明	不明	1993	不明	症例報告	当該製品	識別番号: 08000002 (完了報告) 報告日: 2008年12月22日 MedDRA: Version (11.1)
	12-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	女性	48	2008/12/09	未回復	症例報告	外国製品	識別番号: 08000034 (完了報告) 報告日: 2008年1月19日 MedDRA: Version (11.1)
	12-3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	米国	女性	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品
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)

3/8

## 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	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)

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)

5/8

## 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)

7/8

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)

100179	2010/6/24	100260	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
--------	-----------	--------	-------	-------------------------	----------	-----

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 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第 14 回	12-1	感染症および 寄生虫症	HIV感染	フランス	男	49歳	1983	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	49歳	1996/5/7	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	B型肝炎	フランス	男	49歳	2003/2/4	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	A型肝炎	フランス	男	49歳	2003/2/24	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
第 13 回	該当なし										

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 12 回	12-1	感染症および 寄生虫症	HIV感染	フランス	男	49歳	不明	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2008年3月18日 MedDRA: Version(12.0) 本例は2回目の報告であるが最新 の1行に集約し、更新した。
	12-1	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	49歳	1996	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2008年3月18日 MedDRA: Version(12.0) 本例は2回目の報告であるが最新 の1行に集約し、更新した。
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										

## 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										
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

100186	2010/7/30	.100343	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
--------	-----------	---------	-------	-------------------------	-----------	------

## 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14回	12-1	感染症および 寄生虫症	HIV感染	フランス	男	49歳	1983	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	49歳	1996/5/7	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	B型肝炎	フランス	男	49歳	2003/2/4	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	A型肝炎	フランス	男	49歳	2003/2/24	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
第13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12回	12-1	感染症および寄生虫症	HIV感染	フランス	男	49歳	不明	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2008年3月18日 MedDRA: Version(12.0) 本例は2回目の報告であるが最新の1行に集約し、更新した。
	12-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	49歳	1996	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2008年3月18日 MedDRA: Version(12.0) 本例は2回目の報告であるが最新の1行に集約し、更新した。
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										

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										
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

100187	54	2010/7/30	100344	パクスター	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Ⅲ 因子モノクローナル抗 体製造用)	ウシ血液
--------	----	-----------	--------	-------	-------------------------	-----------------------------------	------

## 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14回	12-1	感染症および 寄生虫症	HIV感染	フランス	男	49歳	1983	不明	症例報告	当該 製品	識別番号: 08000041 報告日: 2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	49歳	1996/5/7	不明	症例報告	当該 製品	識別番号: 08000041 報告日: 2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	B型肝炎	フランス	男	49歳	2003/2/4	不明	症例報告	当該 製品	識別番号: 08000041 報告日: 2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	A型肝炎	フランス	男	49歳	2003/2/24	不明	症例報告	当該 製品	識別番号: 08000041 報告日: 2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
第13回	該当なし										

## 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12回	12-1	感染症および 寄生虫症	HIV感染	フランス	男	49歳	不明	不明	症例報告	当該 製品	識別番号: 08000041 報告日: 2008年3月18日 MedDRA: Version(12.0) 本例は2回目の報告であるが最新の1行に集約し、更新した。
	12-1	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	49歳	1996	不明	症例報告	当該 製品	識別番号: 08000041 報告日: 2008年3月18日 MedDRA: Version(12.0) 本例は2回目の報告であるが最新の1行に集約し、更新した。
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										

## 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										
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

100188	2010/7/30	100345	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Ⅳ因子モノクローナル抗体製造用)	ウシ臓臓
--------	-----------	--------	-------	-------------------------	--------------------------	------

## 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14回	12-1	感染症および寄生虫症	HIV感染	フランス	男	49歳	1983	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	49歳	1996/5/7	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	フランス	男	49歳	2003/2/4	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および寄生虫症	A型肝炎	フランス	男	49歳	2003/2/24	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
第13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12回	12-1	感染症および 寄生虫症	HIV感染	フランス	男	49歳	不明	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2008年3月18日 MedDRA: Version(12.0) 本例は2回目の報告であるが最新 の1行に集約し、更新した。
	12-1	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	49歳	1996	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2008年3月18日 MedDRA: Version(12.0) 本例は2回目の報告であるが最新 の1行に集約し、更新した。
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										

	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										
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	2004/11/30	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

100189	57	2010/7/30	100346	バクスター	ルリオウトコグアルファ (遺伝子組換え)	アプロチニン	ウシ肺
--------	----	-----------	--------	-------	-------------------------	--------	-----

## 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 14 回	12-1	感染症および 寄生虫症	HIV感染	フランス	男	49歳	1983	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	49歳	1996/5/7	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	B型肝炎	フランス	男	49歳	2003/2/4	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	A型肝炎	フランス	男	49歳	2003/2/24	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
第 13 回	該当なし										

## 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 12 回	12-1	感染症および 寄生虫症	HIV感染	フランス	男	49歳	不明	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2008年3月18日 MedDRA: Version(12.0) 本例は2回目の報告であるが最新の 1行に集約し、更新した。
	12-1	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	49歳	1996	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2008年3月18日 MedDRA: Version(12.0) 本例は2回目の報告であるが最新の 1行に集約し、更新した。
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										

## 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										
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

100180	2010/7/30	100347	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
--------	-----------	--------	-------	-------------------------	----------	-----

## 別紙様式第4

## 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14回	12-1	感染症および 寄生虫症	HIV感染	フランス	男	49歳	1983	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	49歳	1996/5/7	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	B型肝炎	フランス	男	49歳	2003/2/4	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	A型肝炎	フランス	男	49歳	2003/2/24	不明	症例報告	当該製品	識別番号：08000041 報告日：2010年1月19日 MedDRA: Version(12.1) 第12回12-1の追加報告
第13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12回	12-1	感染症および 寄生虫症	HIV 感染	フランス	男	49歳	不明	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2008年3月18日 MedDRA: Version(12.0) 本例は2回目の報告であるが最新の1行に集約し、更新した。
	12-1	感染症および 寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	49歳	1996	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2008年3月18日 MedDRA: Version(12.0) 本例は2回目の報告であるが最新の1行に集約し、更新した。
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										

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										
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)
	5-1	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

60

100191

2010/7/30

100348

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

## 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 14 回	12-1	感染症および 寄生虫症	HIV 感染	フランス	男	49 歳	1983	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2010 年 1 月 19 日 MedDRA: Version(12.1) 第 12 回 12-1 の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	C 型肝炎	フランス	男	49 歳	1996/5/7	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2010 年 1 月 19 日 MedDRA: Version(12.1) 第 12 回 12-1 の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	B 型肝炎	フランス	男	49 歳	2003/2/4	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2010 年 1 月 19 日 MedDRA: Version(12.1) 第 12 回 12-1 の追加報告
	12-1	感染症および 寄生虫症	A 型肝炎	フランス	男	49 歳	2003/2/24	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2010 年 1 月 19 日 MedDRA: Version(12.1) 第 12 回 12-1 の追加報告
第 13 回	該当なし										

## 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 12 回	12-1	感染症および 寄生虫症	HIV 感染	フランス	男	49 歳	不明	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2008 年 3 月 18 日 MedDRA: Version(12.0) 本例は 2 回目の報告であるが最新 の 1 行に集約し、更新した。
	12-1	感染症および 寄生虫症	C 型肝炎	フランス	男	49 歳	1996	不明	症例報告	当該 製品	識別番号：08000041 報告日：2008 年 3 月 18 日 MedDRA: Version(12.0) 本例は 2 回目の報告であるが最新 の 1 行に集約し、更新した。
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										

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										
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

100192	2010/7/30	100349	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Ⅳ因子モノクローナル抗体 製造用-1)	ウシ血液
--------	-----------	--------	-------	-------------------------	-------------------------------	------

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

別紙(3)

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14回	1	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日：2010年7月8日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日：2010年7月8日
	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日：2010年7月8日
	2	感染症および寄生虫症	HIV感染	イタリア	男	28	2004/11	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000026 報告日：2010年2月26日 報告対象外報告：2010年3月29日
第13回	報告なし										
第12回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	77	2009/1/5	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000039 報告日：2009年02月17日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	77	2009/1/5	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000040 報告日：2009年02月17日
	3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男	66	2009/5/1	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000009 報告日：2009年07月22日
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：2009年02月17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：2009年02月17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	2007/1	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	2007/1	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	2005/11	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000004 報告日：2006年5月18日

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年12月27日
	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年12月27日
	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年12月27日
	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年12月27日
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年5月27日
	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年6月8日
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年11月22日
第2回	報告なし										
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年9月4日 取り下げ報告:2003年11月7日
	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年9月11日
	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年9月11日
	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年10月3日
	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年10月10日
	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年10月10日
	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年10月10日
	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年11月19日
	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年11月19日
	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年11月19日
	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年11月19日

MedDRA/J Ver.13.0

100201	2010/8/27	100401	CSLベーリン グ	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	ヘパリン	ブタ腸粘膜
--------	-----------	--------	--------------	---	------	-------

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									
第14回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	75	2020/10/2	③未回復	自発報告	当該製品	2010/3/25提出、識別番号1-09000114 未完了報告
	2	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	63	2020/9/9	⑥不明	自発報告	当該製品	2009/12/9提出、識別番号1-09000094 未完了報告
	3	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	86	2010/3/11	③未回復	自発報告	当該製品	2010/3/30提出、識別番号1-09000122 未完了報告
	4	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	男	86	2010/2/28	②軽快	自発報告	当該製品	2010/3/18提出、識別番号1-09000120 未完了報告
	5	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	83	2010/2/23	③未回復	自発報告	当該製品	2010/3/10提出、識別番号1-09000117 未完了報告
	6	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	65	2010/2/22	③未回復	自発報告	当該製品	2010/3/15提出、識別番号1-09000119 未完了報告
	7	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	84	2010/2/22	③未回復	自発報告	当該製品	2010/4/13提出、識別番号1-10000003 未完了報告
	8	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	63	2010/2/2	②軽快	自発報告	当該製品	2010/3/5提出、識別番号1-09000115 未完了報告
	9	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	68	2010/1/26	②軽快	自発報告	当該製品	2010/2/15提出、識別番号1-09000108 未完了報告
	10	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	85	2010/1/21	②軽快	自発報告	当該製品	2010/3/18提出、識別番号1-09000113 完了報告
	11	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	2	2010/1/20	③未回復	自発報告	当該製品	2010/2/5提出、識別番号1-09000106 未完了報告
	12	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	79	2010/1/18	④回復したが後遺症あり	自発報告	当該製品	2010/4/13提出、識別番号1-09000107 完了報告
	13	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	32	2010/1/14	③未回復	自発報告	当該製品	2010/2/2提出、識別番号1-09000104 未完了報告
	14	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	69	2010/1/12	③未回復	自発報告	当該製品	2010/2/2提出、識別番号1-09000105 未完了報告
	15	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	45	2010/1/7	③未回復	自発報告	当該製品	2010/2/15提出、識別番号1-09000109 未完了報告
	16	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	83	2010/1/3	①回復	自発報告	当該製品	2010/2/25提出、識別番号1-09000102 完了報告
	17	感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス感染	日本	男	6	2009/12/19	①回復	自発報告	当該製品	2010/2/25提出、識別番号1-09000103 完了報告
	18	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	73	2009/12/17	⑤死亡	自発報告	当該製品	2010/1/20提出、識別番号1-09000100 未完了報告
	19	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	65	2009/11/25	③未回復	自発報告	当該製品	2009/12/15提出、識別番号1-09000096 未完了報告
	20	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	77	2009/11/24	⑥不明	自発報告	当該製品	2009/12/15提出、識別番号1-09000095 未完了報告
	21	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	76	2009/11/16	⑤死亡	自発報告	当該製品	2010/1/29提出、識別番号1-09000092 未完了報告
	22	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	59	2009/11/6	③未回復	自発報告	当該製品	2009/12/2提出、識別番号1-09000090 未完了報告
	23	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	68	2009/10/28	②軽快	自発報告	当該製品	2009/11/20提出、識別番号1-09000086 未完了報告
	24	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	78	2009/10/27	③未回復	自発報告	当該製品	2010/1/20提出、識別番号1-09000088 完了報告
	25	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	59	2009/10/26	③未回復	自発報告	当該製品	2009/11/30提出、識別番号1-09000083 完了報告
	26	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	84	2009/10/21	③未回復	自発報告	当該製品	2009/11/6提出、識別番号1-09000081 未完了報告
	27	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	53	2009/10/20	②軽快	自発報告	当該製品	2010/2/15提出、識別番号1-09000087 未完了報告
	28	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	日本	女	73	2009/10/19	②軽快	自発報告	当該製品	2009/12/15提出、識別番号1-09000079 完了報告
	29	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	46	2009/10/19	③未回復	自発報告	当該製品	2010/1/29提出、識別番号1-09000099 完了報告
	30	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	76	2009/10/16	①回復	自発報告	当該製品	2010/1/5提出、識別番号1-09000082 完了報告
	31	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	64	2009/10/13	③未回復	自発報告	当該製品	2009/10/30提出、識別番号1-09000076 未完了報告
	32	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	60	2009/10/13	②軽快	自発報告	当該製品	2009/10/30提出、識別番号1-09000077 未完了報告
	33	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	82	2009/10/6	①回復	自発報告	当該製品	2009/11/27提出、識別番号1-09000073 完了報告
	34	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	85	2009/10/6	③未回復	自発報告	当該製品	2009/11/12提出、識別番号1-09000084 未完了報告

MedDRA/J Ver. 12.1J

別紙4



## 感染症発生症例一覧

	35	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	74	2009/9/18	③未回復	自発報告	当該製品	2010/3/18提出、識別番号1-09000101	未完了報告
	36	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	80	2009/9/16	③未回復	自発報告	当該製品	2009/12/7提出、識別番号1-09000074	完了報告
	37	感染症および寄生虫症	バルトネラ症	ブラジル	男	25	2009/9/16	⑤死亡	その他	外国製品	2009/10/27提出、識別番号3-09000016	完了報告
	38	感染症および寄生虫症	敗血症	ブラジル	男	25	2009/9/16	⑤死亡	その他	外国製品	2009/10/27提出、識別番号3-09000016	完了報告
	39	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	63	2009/8/11	③未回復	自発報告	当該製品	2009/12/3提出、識別番号1-09000091	未完了報告
	40	感染症および寄生虫症	伝染性紅斑	日本	女	76	2009/5/29	②軽快	自発報告	当該製品	2009/12/7提出、識別番号1-09000070	未完了報告
	41	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	22	2009/5/18	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/1/13提出、識別番号1-09000075	完了報告
	42	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	83	2009/4/22	①回復	自発報告	当該製品	2009/11/30提出、識別番号1-09000080	完了報告
	43	感染症および寄生虫症	ウエストニールウイルス感染症	米国	女	76	2008/12/1	⑥不明	その他	外国製品	2009/12/3提出、識別番号3-09000021	完了報告
	44	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	0	2008/10/3	③未回復	自発報告	当該製品	2010/2/25提出、識別番号1-09000112	未完了報告
第13回	1	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	女	86	2009/9/19	①回復	自発報告	当該製品	2009/11/27提出、識別番号1-09000071	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	3	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	女	76	2009/9/8	⑤死亡	自発報告	当該製品	2009/10/23提出、識別番号1-09000067	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	4	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	男	78	2009/9/6	②軽快	自発報告	当該製品	2009/10/30提出、識別番号1-09000068	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	5	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	44	2009/9/4	①回復	自発報告	当該製品	2009/10/22提出、識別番号1-09000066	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	10	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	67	2009/8/5	②軽快	自発報告	当該製品	2010/1/13提出、識別番号1-09000059	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	16	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	62	2009/6/3	②軽快	自発報告	当該製品	2010/1/8提出、識別番号1-09000042	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	33	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	49	2009/5/11	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/3/25提出、識別番号1-09000032	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	46	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	74	2009/4/1	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/3/18提出、識別番号1-09000028	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	50	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	62	2009/3/16	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/1/13提出、識別番号1-09000026	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	54	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	76	2009/3/2	①回復	自発報告	当該製品	2010/3/25提出、識別番号1-09000038	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	60	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	90	2008/10/15	③未回復	自発報告	当該製品	2009/10/22提出、識別番号1-09000060	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	19	2009/3/30	②軽快	自発報告	当該製品	2010/2/16提出、識別番号1-09000021	未完了報告 追加報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	3	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	11	2009/3/18	②軽快	自発報告	当該製品	2010/4/14提出、識別番号1-09000018	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。

MedDRA/J Ver. 12.1J

## 感染症発生症例一覧

第12回	18	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	4	2009/1/8	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/1/13提出、識別番号1-08000855	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	35	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	59	2008/11/12	②軽快	自発報告	当該製品	2010/3/15提出、識別番号1-08000833	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
第11回	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	自発報告	当該製品	2010/3/18提出、識別番号1-08000722	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	30	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	95	2008/7/1	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/3/10提出、識別番号1-08000414	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	38	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	77	2008/6/18	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/3/2提出、識別番号1-08000399	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	70	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	82	2008/5/2	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/1/20提出、識別番号1-08000198	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	87	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	65	2008/1/8	⑤死亡	自発報告	当該製品	2010/2/10提出、識別番号1-07000202	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	88	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	81	2007/11/30	⑤死亡	自発報告	当該製品	2010/2/10提出、識別番号1-07000231	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	89	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	70	2007/11/22	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/3/10提出、識別番号1-08000718	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
第10回	1	感染症および寄生虫症	菌血症	日本	男	51	2008/3/29	①回復	自発報告	当該製品	2010/1/20提出、識別番号1-08000029	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	2	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	女	64	2008/3/10	①回復	自発報告	当該製品	2009/12/24提出、識別番号1-07000289	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	3	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	女	90	2008/3/5	⑤死亡	自発報告	当該製品	2010/1/19提出、識別番号1-07000278	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	7	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	67	2008/2/18	①回復	自発報告	当該製品	2009/12/9提出、識別番号1-07000244	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	9	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	日本	女	82	2008/2/5	②軽快	自発報告	当該製品	2010/1/5提出、識別番号1-07000242	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	19	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	74	2008/1/14	①回復	自発報告	当該製品	2009/12/18提出、識別番号1-07000200	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	24	感染症および寄生虫症	ライトコクソックス感染症	日本	女	3	2007/12/25	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/1/8提出、識別番号1-07000229	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	26	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	男	74	2007/12/16	①回復	自発報告	当該製品	2009/10/27提出、識別番号1-07000165	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	38	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	69	2007/11/14	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/2/3提出、識別番号1-07000149	完了報告 完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。

MedDRA/J Ver. 12.1J



感染症発症例一覧

第9回	39	感染症および寄生病	伝染性紅斑	日本	女	0	2007/11/12	②軽快	自発報告	当該製品	2010/3/4提出、識別番号1-07000161 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	42	感染症および寄生病	C型肝炎	日本	女	80	2007/11/7	②軽快	自発報告	当該製品	2010/2/16提出、識別番号1-07000132 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	43	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	女	63	2007/11/6	①回復	自発報告	当該製品	2010/2/2提出、識別番号1-07000127 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	46	感染症および寄生病	細菌感染	日本	男	50	2007/10/24	①回復	自発報告	当該製品	2009/12/8提出、識別番号1-07000114 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	53	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	女	62	2007/10/12	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/2/3提出、識別番号1-07000124 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	56	感染症および寄生病	C型肝炎	日本	女	78	2007/9/22	②軽快	自発報告	当該製品	2010/1/15提出、識別番号1-07000108 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	57	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	男	59	2007/9/10	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/3/4提出、識別番号1-07000125 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	1	感染症および寄生病	細菌感染	日本	男	62	2007/10/5	②軽快	自発報告	当該製品	2009/11/10提出、識別番号1-07000105 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	2	感染症および寄生病	C型肝炎	日本	女	75	2007/9/20	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/1/15提出、識別番号1-07000103 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	3	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	女	81	2007/9/12	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/1/15提出、識別番号1-07000101 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	5	感染症および寄生病	敗血症性ショック	日本	女	58	2007/9/2	②軽快	自発報告	当該製品	2009/12/21提出、識別番号1-07000090 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	7	感染症および寄生病	敗血症	日本	男	71	2007/8/29	①回復	自発報告	当該製品	2009/12/7提出、識別番号1-07000091 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	9	感染症および寄生病	C型肝炎	日本	男	68	2007/8/17	③未回復	自発報告	当該製品	2010/1/5提出、識別番号1-07000087 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	10	感染症および寄生病	細菌感染	日本	男	93	2007/8/10	①回復	自発報告	当該製品	2009/12/21提出、識別番号1-07000081 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	11	感染症および寄生病	サイトメガロウイルス感染	日本	女	1	2007/8/2	②軽快	自発報告	当該製品	2010/1/29提出、識別番号1-07000079 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	13	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	男	63	2007/7/26	②軽快	自発報告	当該製品	2009/11/27提出、識別番号1-07000076 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	14	感染症および寄生病	C型肝炎	日本	女	66	2007/7/26	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/1/5提出、識別番号1-07000085 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	20	感染症および寄生病	C型肝炎	日本	女	0	2007/6/21	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/1/8提出、識別番号1-07000089 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。

MedDRA/J Ver. 12.1J

感染症発症例一覧

終了	25	感染症および寄生病	伝染性紅斑	日本	男	71	2007/6/12	①回復	自発報告	当該製品	2010/2/16提出、識別番号1-07000057 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	26	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	女	17	2007/6/6	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/4/1提出、識別番号1-07000051 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	27	感染症および寄生病	C型肝炎	日本	男	81	2007/6/4	①回復	自発報告	当該製品	2010/1/8提出、識別番号1-07000096 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	29	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	男	79	2007/6/1	②軽快	自発報告	当該製品	2010/2/16提出、識別番号1-07000047 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	33	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	男	75	2007/5/29	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/4/1提出、識別番号1-07000044 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	38	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	男	78	2007/5/17	⑥不明	自発報告	当該製品	2009/12/8提出、識別番号1-07000037 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	41	感染症および寄生病	C型肝炎	日本	男	51	2007/5/1	②軽快	自発報告	当該製品	2009/11/10提出、識別番号1-07000026 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	1	感染症および寄生病	C型肝炎	日本	女	95	2007/5/7	①回復	自発報告	当該製品	2010/3/31提出、識別番号1-07000028 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	2	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	男	84	2007/4/25	⑥不明	自発報告	当該製品	2009/12/21提出、識別番号1-07000027 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	3	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	男	38	2007/4/17	①回復	自発報告	当該製品	2009/12/21提出、識別番号1-07000012 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	4	感染症および寄生病	C型肝炎	日本	男	73	2007/2/23	⑥不明	自発報告	当該製品	2010/3/31提出、識別番号1-07000024 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	2	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	女	68	2007/3/29	①回復	自発報告	当該製品	2009/10/27提出、識別番号1-07000010 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
	第8回	6	感染症および寄生病	敗血症性ショック	日本	男	72	2007/3/23	⑤死亡	自発報告	当該製品
13		感染症および寄生病	B型肝炎	日本	男	57	2007/2/21	⑥不明	自発報告	当該製品	2009/11/6提出、識別番号1-06000241 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
17		感染症および寄生病	B型肝炎	日本	男	15	2007/2/9	⑥不明	自発報告	当該製品	2009/11/6提出、識別番号1-06000273 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。
第7回	12	感染症および寄生病	B型肝炎	日本	女	74	2006/8/7	①回復	自発報告	当該製品	2010/2/10提出、識別番号1-06000106 完了報告完了報告を行ったことから、最新情報に更新した。

MedDRA/J Ver. 12.1J