



Table with columns: 番号, 感染症の種類 (器官別大分類, 基本語), 発現国, 性別, 年齢(歳), 発現時期(年/月/日), 転帰, 出典, 区分, 識別番号, 報告日, MedDRA(Ver.), 備考. Contains 70 rows of infection case data.

Table with columns: 番号, 感染症の種類 (器官別大分類, 基本語), 発現国, 性別, 年齢(歳), 発現時期(年/月/日), 転帰, 出典, 区分, 識別番号, 報告日, MedDRA(Ver.), 備考. Contains 100 rows of infection case data.





Table with columns: 番号, 感染症の種類 (器官別大分類, 基本語), 発現国, 性別, 年齢(歳), 発現時期(年/月/日), 転帰, 出典, 区分, 識別番号, 報告日, MedDRA(Ver.), 備考. Contains 45 rows of infection case data.

Table with columns: 番号, 感染症の種類 (器官別大分類, 基本語), 発現国, 性別, 年齢(歳), 発現時期(年/月/日), 転帰, 出典, 区分, 識別番号, 報告日, MedDRA(Ver.), 備考. Contains 50 rows of infection case data.



Table with columns: 番号, 感染症の種類, 発現国, 性別, 年齢(歳), 発現時期(年/月/日), 転帰, 出典, 区分, 識別番号, 報告日, MedDRA (Ver.), 備考. It lists 48 cases of infectious diseases.

Table with columns: 番号, 感染症の種類, 発現国, 性別, 年齢(歳), 発現時期(年/月/日), 転帰, 出典, 区分, 識別番号, 報告日, MedDRA (Ver.), 備考. It lists 51 cases of infectious diseases.

感染症発生症例一覧

Table with columns: 番号, 器官別大分類, 基本語, 発現国, 性別, 年齢(歳), 発現時期(年/月/日), 転帰, 出典, 区分, 識別番号, 報告日, MedDRA(Ver.), 備考. It lists 71 cases of infectious diseases.

感染症発生症例一覧

Table with columns: 番号, 器官別大分類, 基本語, 発現国, 性別, 年齢(歳), 発現時期(年/月/日), 転帰, 出典, 区分, 識別番号, 報告日, MedDRA(Ver.), 備考. It lists 71 cases of infectious diseases.









感染症発生症例一覧

Table with columns: 番号, 器官別大分類, 基本語, 発現国, 性別, 年齢(歳), 発現時期(年/月/日), 転帰, 出典, 区分, 識別番号, 報告日, MedDRA (Ver), 備考. Rows 5-269 to 5-322.

感染症発生症例一覧

Table with columns: 番号, 器官別大分類, 基本語, 発現国, 性別, 年齢(歳), 発現時期(年/月/日), 転帰, 出典, 区分, 識別番号, 報告日, MedDRA (Ver), 備考. Rows 5-323 to 5-372.





感染症発生症例一覧

| 回    | 番号   | 感染症の種類     |           | 発生日 | 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15回 | 1    | 感染症および寄生虫症 | C型肝炎      | ドイツ | 男  | 28 | 2010年4月    | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-10000008<br>報告日:2010年5月20日   |
|      | 1    | 臨床検査       | A型肝炎抗体陽性  | ドイツ | 男  | 28 | 2010年4月    | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-10000006<br>報告日:2010年5月20日   |
|      | 2    | 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<br>報告日:2010年7月8日    |
|      | 2    | 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<br>報告日:2010年7月8日    |
|      | 2    | 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<br>報告日:2010年7月8日    |
| 第14回 | 1    | 感染症および寄生虫症 | A型肝炎      | ドイツ | 女  | 66 | 不明         | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-09000010<br>報告日:2010年6月10日*  |
|      | 1    | 臨床検査       | A型肝炎抗体陽性  | ドイツ | 女  | 66 | 2009年8月    | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-09000010<br>報告日:2010年6月10日*  |
| 第13回 | 1    | 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<br>報告日:2009年7月22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<br>報告日:2009年2月17日   |
| 第12回 | 報告なし |            |           |     |    |    |            |     |      |      |                                    |
| 第11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3-07000031<br>報告日:2008年3月25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<br>報告日:2008年4月30日   |
| 第10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<br>報告日:2007年10月11日  |
| 第9回  | 1    | 感染症および寄生虫症 | C型肝炎      | ドイツ | 男  | 50 | 2007/6/18  | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-07000010<br>報告日:2007年8月6日    |
|      | 1    | 臨床検査       | C型肝炎抗体陽性  | ドイツ | 男  | 50 | 2007/6/18  | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-07000010<br>報告日:2007年8月6日    |
|      | 1    | 臨床検査       | C型肝炎RNA陽性 | ドイツ | 男  | 50 | 2007/6/18  | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-07000010<br>報告日:2007年8月6日    |
|      | 2    | 感染症および寄生虫症 | C型肝炎      | ドイツ | 女  | 61 | 2007年1月    | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-06000032<br>報告日:2007年3月30日   |
|      | 2    | 臨床検査       | C型肝炎陽性    | ドイツ | 女  | 61 | 2007年1月    | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-06000032<br>報告日:2007年3月30日   |
| 第8回  | 報告なし |            |           |     |    |    |            |     |      |      |                                    |
| 第7回  | 報告なし |            |           |     |    |    |            |     |      |      |                                    |
| 第6回  | 1    | 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<br>報告日:2005年12月27日 |
| 第5回  | 1    | 感染症および寄生虫症 | C型肝炎      | 日本  | 男  | 68 | 2004/7/6   | 未回復 | 症例報告 | 当該製品 | 識別番号:1-04000325<br>報告日:2005年3月18日  |

| 回   | 番号   | 感染症の種類     |          | 発生日  | 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4回 | 1    | 臨床検査       | C型肝炎陽性   | フランス | 男  | 68 | 2004/08    | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号:3-04000088<br>報告日:2004年11月22日 |
| 第3回 | 1    | 臨床検査       | C型肝炎陽性   | カナダ  | 男  | 81 | 1996       | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号:3-04000048<br>報告日:2004年07月30日 |
| 第2回 | 1    | 感染症および寄生虫症 | C型肝炎     | 日本   | 男  | 78 | 2003/10/20 | 未回復 | 症例報告 | 当該製品 | 識別番号:1-03000030<br>報告日:2003/12/26  |
|     | 2    | 肝胆道系障害     | 肝機能異常NOS | 日本   | 男  | 62 | 2003/04/07 | 軽快  | 症例報告 | 当該製品 | 識別番号:A03-22<br>報告日:2003/08/14      |
| 第1回 | 報告なし |            |          |      |    |    |            |     |      |      |                                    |

\*:第14回報告のA型肝炎の1例(識別番号3-09000010)について、「A型肝炎抗体陽性」が追加となり、今回調査期間中に追加報告を行った。

MedDRA/J Ver.13.1

|        |    |           |        |              |  |              |      |                           |                     |
|--------|----|-----------|--------|--------------|--|--------------|------|---------------------------|---------------------|
| 100215 | 14 | 2010/9/29 | 100548 | CSLベーリン<br>グ | 人血清アルブ<br>ミン<br>人血液凝固<br>第XIII因子<br>フィブリノゲン<br>加第XIV因<br>子 | 人血清アルブ<br>ミン | ヒト血液 | 米国、ド<br>イツ、<br>オースト<br>リア | 有効<br>成分<br>添加<br>物 |
|--------|----|-----------|--------|--------------|--|--------------|------|---------------------------|---------------------|

感染症発症例一覧

|             | 番号   | 感染症の種類         |                    | 発現国 | 性別 | 年齢 | 発現時期       | 転帰 | 出典   | 区分   | 備考  |
|-------------|------|----------------|--------------------|-----|----|----|------------|----|------|------|---|
|             |      | 器官別大分類         | 基本語                |     |    |    |            |    |      |      |   |
| 201<br>第15回 | 15-3 | 感染症および<br>寄生虫症 | C型肝炎               | ドイツ | 男  | 28 | 2010/4     | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 10000003、1回(完了)<br>平成22年5月13日<br>MedDRA ver.13.0                          |
|             | 15-3 | 感染症および<br>寄生虫症 | A型肝炎               | ドイツ | 男  | 28 | 2010/4     | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 10000003、1回(完了)<br>平成22年5月13日<br>MedDRA ver.13.0                          |
|             | 15-3 | 感染症および<br>寄生虫症 | 医薬品を介する感<br>染因子の伝播 | ドイツ | 男  | 28 | 2010/4     | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 10000003、1回(完了)<br>平成22年5月13日<br>MedDRA ver.13.0                          |
|             | 15-2 | 感染症および<br>寄生虫症 | C型肝炎               | ドイツ | 男  | 53 | 2009/11/05 | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 09000028、2回(完了)<br>平成22年3月26日<br>MedDRA ver.12.1                          |
|             | 15-2 | 感染症および<br>寄生虫症 | 医薬品を介する感<br>染因子の伝播 | ドイツ | 男  | 53 | 2009/11/05 | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 09000028、2回(完了)<br>平成22年3月26日<br>MedDRA ver.12.1                          |
|             | 15-1 | 感染症および<br>寄生虫症 | A型肝炎               | ドイツ | 女  | 66 | 2009/06    | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 10000012、1回(完了)<br>平成22年7月29日<br>MedDRA ver.13.0                          |
|             | 15-1 | 感染症および<br>寄生虫症 | 医薬品を介する感<br>染因子の伝播 | ドイツ | 女  | 66 | 2009/06    | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 10000012、1回(完了)<br>平成22年7月29日<br>MedDRA ver.13.0                          |
| 第12回        | 12-2 | 感染症および<br>寄生虫症 | C型肝炎               | ドイツ | 女  | 78 | 2009/01/05 | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 08000037、2回(完了;同一症例<br>をアルブミンの番号12-1で報告)<br>平成21年4月14日<br>MedDRA ver.12.0 |
|             | 12-1 | 感染症および<br>寄生虫症 | B型肝炎               | ドイツ | 男  | 35 | 不明         | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 08000027、3回(完了)<br>平成21年2月12日<br>MedDRA ver.11.1                          |

1

|      | 番号   | 感染症の種類         |                    | 発現国 | 性別 | 年齢 | 発現時期       | 転帰  | 出典   | 区分   | 備考  |
|------|------|----------------|--------------------|-----|----|----|------------|-----|------|------|---|
|      |      | 器官別大分類         | 基本語                |     |    |    |            |     |      |      |   |
| 第12回 | 12-1 | 感染症および<br>寄生虫症 | HIV感染              | ドイツ | 男  | 35 | 不明         | 不明  | 自発報告 | 外国製品 | 08000027、3回(完了)<br>平成21年2月12日<br>MedDRA ver.11.1                          |
|      | 12-1 | 感染症および<br>寄生虫症 | 医薬品を介する感<br>染因子の伝播 | ドイツ | 男  | 35 | 不明         | 不明  | 自発報告 | 外国製品 | 08000027、3回(完了)<br>平成21年2月12日<br>MedDRA ver.11.1                          |
| 第11回 | 11-1 | 感染症および<br>寄生虫症 | C型肝炎               | ドイツ | 女  | 60 | 2007/04/13 | 不明  | 自発報告 | 外国製品 | 08000001、3回(完了)<br>平成20年7月25日<br>MedDRA ver.11.0                          |
|      | 11-1 | 感染症および<br>寄生虫症 | 医薬品を介する感<br>染因子の伝播 | ドイツ | 女  | 60 | 不明         | 不明  | 自発報告 | 外国製品 | 08000001、3回(完了)<br>平成20年7月25日<br>MedDRA ver.11.0                          |
| 第10回 | 10-1 | 感染症および<br>寄生虫症 | B型肝炎               | ドイツ | 男  | 24 | 2008/01/10 | 不明  | 自発報告 | 外国製品 | 07000022、3回(完了;同一症例<br>をアルブミンの番号10-1で報告)<br>平成20年3月31日<br>MedDRA ver.10.1 |
| 第8回  | 8-1  | 感染症および<br>寄生虫症 | C型肝炎               | ドイツ | 女  | 41 | 2006/11/21 | 不明  | 自発報告 | 外国製品 | 06000026、2回(完了)<br>平成18年12月27日<br>MedDRA ver.9.1                          |
| 第6回  | 6-2  | 感染症および<br>寄生虫症 | C型肝炎               | ドイツ | 女  | 63 | 2005/11/10 | 不明  | 自発報告 | 外国製品 | 06000003、2回(追加)<br>平成18年5月15日<br>MedDRA ver.9.0                           |
|      | 6-1  | 感染症および<br>寄生虫症 | B型肝炎               | ドイツ | 男  | 74 | 2005/10/21 | 未回復 | 自発報告 | 外国製品 | 05000491、1回(完了)<br>平成17年12月22日<br>MedDRA ver.8.1                          |

|        |    |            |        |                |                       |              |      |    |          |
|--------|----|------------|--------|----------------|-----------------------|--------------|------|----|----------|
| 100221 | 20 | 2010/10/14 | 100582 | 化学及血清<br>療法研究所 | 乾燥濃縮人<br>アンチロン<br>ビンⅢ | アンチロン<br>ビンⅢ | ヒト血液 | 日本 | 有効<br>成分 |
|--------|----|------------|--------|----------------|-----------------------|--------------|------|----|----------|



感染症発症事例一覧

| 番号   | 感染症の種類 |            | 発症国       | 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15回 | 1      | 感染症および寄生虫症 | C型肝炎      | ドイツ  | 男  | 28   | 2010/04    | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-10000006<br>報告日:2010年5月20日                 |
|      | 1      | 臨床検査       | A型肝炎抗体陽性  | ドイツ  | 男  | 28   | 2010/04    | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-10000006<br>報告日:2010年5月20日                 |
| 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<br>報告日:2010年8月20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<br>報告日:2010年8月20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<br>報告日:2010年8月20日*                |
| 第13回 | 1      | 感染症および寄生虫症 | A型肝炎      | ドイツ  | 女  | 68   | 不明         | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-09000010<br>報告日:2010年8月6日*                 |
| 第12回 | 報告なし   |            |           |      |    |      |            |     |      |      |  |
| 第11回 | 1      | 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<br>報告日:2008年4月30日                 |
| 第10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<br>報告日:2007年10月11日                |
| 第9回  | 1      | 感染症および寄生虫症 | C型肝炎      | ドイツ  | 男  | 50   | 2007/6/18  | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-07000010<br>報告日:2007年8月6日                  |
|      | 1      | 臨床検査       | C型肝炎抗体陽性  | ドイツ  | 男  | 50   | 2007/6/18  | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-07000010<br>報告日:2007年8月6日                  |
|      | 1      | 臨床検査       | C型肝炎RNA陽性 | ドイツ  | 男  | 50   | 2007/6/18  | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-07000010<br>報告日:2007年8月6日                  |
| 第8回  | 報告なし   |            |           |      |    |      |            |     |      |      |  |
| 第7回  | 報告なし   |            |           |      |    |      |            |     |      |      |  |
| 第6回  | 1      | 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<br>報告日:2005年12月27日                |
| 第5回  | 報告なし   |            |           |      |    |      |            |     |      |      |  |
| 第4回  | 1      | 臨床検査       | C型肝炎陽性    | フランス | 男  | 68   | 2004/08    | 不明  | 症例報告 | 外国製品 | 識別番号3-04000088<br>報告日:2004年11月22日                |
| 第3回  | 報告なし   |            |           |      |    |      |            |     |      |      |  |
| 第2回  | 報告なし   |            |           |      |    |      |            |     |      |      |  |
| 第1回  | 1      | 感染症および寄生虫症 | 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<br>報告日:2003年9月4日<br>取り下げ報告:2003年11月7日 |

\*:今回調査期間に追加報告を行った。

MedDRA/J Ver.13.1

|        |    |            |        |             |   |                  |      |                           |          |
|--------|----|------------|--------|-------------|---|------------------|------|---------------------------|----------|
| 100238 | 37 | 2010/10/27 | 100667 | CSLベリン<br>グ | フィブリノゲン<br>加第XIII因子<br>人血液凝固<br>第XIII因子 | 人血液凝固<br>第XIII因子 | ヒト血液 | 米国、ド<br>イツ、<br>オースト<br>リア | 有効<br>成分 |
|--------|----|------------|--------|-------------|---|------------------|------|---------------------------|----------|

感染症発症事例一覧

| 番号   | 感染症の種類 |            | 発症国                | 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15回 | 15-1   | 感染症および寄生虫症 | A型肝炎               | ドイツ | 女  | 66   | 2009/06    | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 10000012、1回(完了)<br>平成22年7月29日<br>MedDRA ver.13.0   |
|      | 15-1   | 感染症および寄生虫症 | 医薬品を介する感<br>染因子の伝播 | ドイツ | 女  | 66   | 2009/06    | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 10000012、1回(完了)<br>平成22年7月29日<br>MedDRA ver.13.0   |
|      | 15-1   | 臨床検査       | 肝酵素上昇              | ドイツ | 女  | 66   | 2009/06    | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 10000012、1回(完了)<br>平成22年7月29日<br>MedDRA ver.13.0   |
|      | 15-1   | 臨床検査       | A型肝炎抗体陽性           | ドイツ | 女  | 66   | 2009/06    | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 10000012、1回(完了)<br>平成22年7月29日<br>MedDRA ver.13.0   |
| 第12回 | 12-1   | 感染症および寄生虫症 | C型肝炎               | ドイツ | 女  | 78   | 2009/01/05 | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 08000037、2回(完了;同一症例を<br>アンチトロンビンIIIで報告)<br>平成21年4月14日<br>MedDRA ver.12.0                                       |
| 第11回 | 11-1   | 肝胆道系障害     | 肝機能異常              | 日本  | 男  | 63   | 2004/02/13 | 不明 | 自発報告 | 当該製品 | 08000292、2回(完了)<br>平成20年7月1日<br>MedDRA ver.11.0  |
| 第10回 | 10-1   | 感染症および寄生虫症 | B型肝炎               | ドイツ | 男  | 24   | 2008/01/10 | 不明 | 自発報告 | 外国製品 | 07000022、3回(完了;同一症例を<br>アンスロピンP番号10-1で報告)<br>平成20年3月31日<br>MedDRA ver.10.1                                     |
| 第7回  | 7-2    | 感染症および寄生虫症 | B型肝炎               | 日本  | 男  | 70   | 不明         | 死亡 | 自発報告 | 当該製品 | 06000076、2回(完了;因果関係<br>が否定されたため、報告対象外と<br>して完了報告)<br>平成18年10月20日<br>(第7回の番号7-2の症例と同一<br>である)<br>MedDRA ver.9.0 |

|     | 番号  | 感染症の種類     |          | 発現国 | 性別 | 年齢 | 発現時期       | 転帰 | 出典   | 区分   | 備考  |
|-----|-----|------------|----------|-----|----|----|------------|----|------|------|---|
|     |     | 器官別大分類     | 基本語      |     |    |    |            |    |      |      |   |
| 第7回 | 7-1 | 感染症および寄生虫症 | B型肝炎     | 日本  | 男  | 34 | 2005/12/21 | 回復 | 自発報告 | 当該製品 | 06000004、2回(完了)<br>平成18年5月15日<br>MedDRA ver.8.1 |
| 第5回 | 5-1 | 臨床検査       | C型肝炎抗体陽性 | 日本  | 女  | 87 | 2005/8/4   | 不明 | 自発報告 | 当該製品 | 05000116、2回(取下)<br>平成17年9月5日<br>MedDRA ver.8.0  |

|        |    |            |        |            |  |              |      |    |             |
|--------|----|------------|--------|------------|--|--------------|------|----|-------------|
| 100253 | 52 | 2010/10/28 | 100685 | 化学及血清療法研究所 | フィブリノゲン<br>加第Ⅷ因子<br>乾燥濃縮人<br>活性化プロテ<br>インC<br>乾燥濃縮人<br>血液凝固第<br>Ⅸ因子<br>乾燥スルホ化<br>人免疫グロブ<br>リン<br>人血清アルブ<br>ミン<br>乾燥濃縮人<br>血液凝固第<br>Ⅷ因子 | 人血清アルブ<br>ミン | ヒト血液 | 日本 | 有効成分<br>添加物 |
|--------|----|------------|--------|------------|--|--------------|------|----|-------------|

## 供血者からの遡及調査の進捗状況について (目次)

日本赤十字社血液事業本部 御中

薬事・食品衛生審議会血液事業部会事務局  
厚生労働省医薬食品局血液対策課

### 供血者からの遡及調査の進捗状況について

- 供血者からの遡及調査の進捗状況について  
(平成23年1月27日付け血液対策課事務連絡)
- 供血者からの遡及調査の進捗状況について(回答)  
(平成23年2月2日付け日本赤十字社提出資料)
- 薬事法第77条の4の3に基づく回収報告状況  
(平成22年11月～平成23年1月分)
- 「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」の  
実施状況について
- 血漿分画製剤のウイルス安全対策について  
(平成15年11月7日付け医薬食品局4課長通知)

標記につきましては、平成22年11月2日付け血安第400号にて貴社血液事業本部長より資料の提出があり、これを平成22年度第3回血液事業部会運営委員会に提出したところです。今般、平成23年2月18日(金)に平成22年度第4回血液事業部会運営委員会が開催されることとなりましたので、下記の事項について改めて資料を作成いただき、平成23年2月2日(水)までに当事務局あて御提出いただきますようお願いいたします。

### 記

1. 「供血者の供血歴の確認等の徹底について」(平成15年6月12日付け医薬血発第0612001号)に基づく遡及調査に係る以下の事項
  - (1) 遡及調査実施内容
    - ① 調査の対象とした献血件数
    - ② 上記①のうち、調査の対象とした輸血用血液製剤の本数
    - ③ 上記②のうち、医療機関に情報提供を行った本数
  - (2) 個別 NAT 関連情報
    - ① (1)①のうち、個別 NAT の結果が陽性となった献血件数
    - ② 上記①のうち、医療機関へ供給された製剤に関する報告件数
    - ③ 上記②のうち、受血者情報が判明した件数
    - ④ 上記③のうち、医薬品副作用感染症報告を行った件数
2. 資料の作成に当たっての留意事項
  - ① 本数又は件数については、病原体別及びその合計を明らかにすること。また、上記(1)の③及び(2)の①～③については、対象期間ごとに本数又は件数を記載すること。
  - ② 本数又は件数については、平成22年11月2日付け血安第400号の提出時において判明したものに、その後の遡及調査の進展状況を反映させて記載すること。



## 供血者から始まる遡及調査実施状況

平成22年11月30日現在

血 安 第 3 9 号  
平成 2 3 年 2 月 2 日

厚生労働省医薬食品局血液対策課長 様

日本赤十字社  
血液事業本部長

供血者からの遡及調査の進捗状況について (回答)

平成 23 年 1 月 27 日付事務連絡によりご連絡のありました標記の件について、別紙  
により報告いたします。

| 対象期間   | 平成21年4月1日 ~<br>平成22年3月31日 |     |     | 平成22年4月1日 ~<br>平成22年11月30日 |     |     |
|--|---------------------------|-----|-----|----------------------------|-----|-----|
|  | HBV                       | HCV | HIV | HBV                        | HCV | HIV |
| <b>(1) 遡及調査実施内容</b>                            |                           |     |     |                            |     |     |
| <b>① 調査の対象とした献血件数(個別NAT実施件数)</b>               |                           |     |     |                            |     |     |
| 1) 総数  | 1,806                     |     |     | 1,146                      |     |     |
| 2) 個別件数  | 1,688                     | 69  | 49  | 1,067                      | 52  | 27  |
| <b>② 上記①のうち、調査の対象とした輸血用血液製剤の本数</b>             |                           |     |     |                            |     |     |
| 1) 総数  | 2,014                     |     |     | 1,286                      |     |     |
| 2) 個別本数  | 1,877                     | 84  | 53  | 1,200                      | 55  | 31  |
| <b>③ 上記②のうち、医療機関に情報提供を行った本数</b>                |                           |     |     |                            |     |     |
| 1) 総数  | 2,014                     |     |     | 1,022                      |     |     |
| 2) 個別本数  | 1,877                     | 84  | 53  | 954                        | 43  | 25  |
| <b>(2) 個別NAT関連情報</b>                           |                           |     |     |                            |     |     |
| <b>① 遡及調査実施対象[(1)①]のうち、個別NATの結果が陽性となった献血件数</b> |                           |     |     |                            |     |     |
| 1) 総数  | 144                       |     |     | 65                         |     |     |
| 2) 個別件数  | 144                       | 0   | 0   | 65                         | 0   | 0   |
| <b>② 上記①のうち、医療機関へ供給された製剤に関する報告件数</b>           |                           |     |     |                            |     |     |
| 1) 使用された本数                                     | 140                       | 0   | 0   | 64                         | 0   | 0   |
| 2) 医療機関調査中                                     | 0                         | 0   | 0   | 0                          | 0   | 0   |
| 3) 院内で廃棄                                       | 6                         | 0   | 0   | 5                          | 0   | 0   |
| 4) 不明  | 6                         | 0   | 0   | 3                          | 0   | 0   |
| 計  | 152                       | 0   | 0   | 72                         | 0   | 0   |
| <b>③ 上記②のうち、受血者情報が判明した件数</b>                   |                           |     |     |                            |     |     |
| 1) 陽転事例  | 1                         | 0   | 0   | 3                          | 0   | 0   |
| 2) 非陽転事例                                       | 55                        | 0   | 0   | 17                         | 0   | 0   |
| 3) 死亡  | 55                        | 0   | 0   | 30                         | 0   | 0   |
| 4) 退院・未検査                                      | 19                        | 0   | 0   | 10                         | 0   | 0   |
| 5) 陽性だが輸血前不明                                   | 10                        | 0   | 0   | 4                          | 0   | 0   |
| 計  | 140                       | 0   | 0   | 64                         | 0   | 0   |
| <b>④ 上記③のうち、医薬品副作用感染症報告を行った件数</b>              |                           |     |     |                            |     |     |
| 報告件数   | 1                         | 0   | 0   | 3                          | 0   | 0   |

\*血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン(平成20年12月26日一部改正)に基づく遡及調査対応基準を適用。

HBV : HBs抗原CLEIA法確認試験(中和試験)又は個別NAT陽性の場合は遡及調査を行う。

: HBc抗体CLEIA法陽転の場合は遡及調査を行う。

HCV : HCV抗体CLEIA法陽転の血液及び前回の血液について個別NATを実施し、いずれかが陽性の場合は遡及調査を行う。

HIV : HIV抗体CLEIA法で陽転し、確認試験(WB法)又は個別NAT陽性の場合は遡及調査を行う。

共通 : スクリーニングNAT陽転の場合は遡及調査を行う。

薬事法第77条の4の3に基づく回収報告状況

〈参考〉

供血者から始まる遡及調査実施状況

○平成22年11月～平成23年1月

| 対象期間  | 平成11年4月1日～平成18年3月31日 |     |     | 平成18年4月1日～平成19年3月31日 |     |     | 平成19年4月1日～平成20年3月31日 |     |     | 平成20年4月1日～平成21年3月31日 |     |     |
|---|----------------------|-----|-----|----------------------|-----|-----|----------------------|-----|-----|----------------------|-----|-----|
|   | HBV                  | HCV | HIV | HBV                  | HCV | HIV | HBV                  | HCV | HIV | HBV                  | HCV | HIV |
| ① 調査の対象とした献血件数  |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |
| 1) 遡及調査の対象件数  | 23,104               |     |     | 2,193                |     |     | 2,694                |     |     | 5,219                |     |     |
| ② 上記①のうち、個別NAT検査を実施した本数(検体数)                            |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |
| 1) 本数(検体数)  | 23,104               |     |     | 2,193                |     |     | 2,694                |     |     | 5,219                |     |     |
| 2) 実施率  | 100%                 |     |     | 100%                 |     |     | 100%                 |     |     | 100%                 |     |     |
| ③ 上記②のうち陽性が判明した本数                                       |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |
| 本数  | 311                  | 3   | 1   | 60                   | 1   | 0   | 25                   | 0   | 0   | 118                  | 0   | 0   |
| ④ 上記①のうち医療機関に情報提供を行った件数                                 |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |
| 1) 血液製剤数(総数)  | 33,114               |     |     | 2,408                |     |     | 2,867                |     |     | 4,034                |     |     |
| 個別本数  |                      |     |     | 2,062                | 288 | 58  | 2,444                | 345 | 78  | 3,552                | 417 | 65  |
| 2) 情報提供数  | 33,114               |     |     | 2,408                |     |     | 2,708                |     |     | 3,469                |     |     |
| 個別件数  |                      |     |     | 2,062                | 288 | 58  | 2,319                | 317 | 72  | 3,150                | 254 | 65  |
| *平成11年4月1日～平成17年3月31日までの情報提供数には、医療機関の廃院等による追跡不能数930件を含む |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |
| ⑤ 上記③のうち医療機関へ供給された製剤に関する報告件数                            |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |
| 1) 使用された本数  | 326                  | 3   | 1   | 51                   | 2   | 0   | 26                   | 0   | 0   | 94                   | 0   | 0   |
| 2) 医療機関調査中  | 0                    | 0   | 0   | 0                    | 0   | 0   | 0                    | 0   | 0   | 0                    | 0   | 0   |
| 3) 院内で廃棄  | 16                   | 0   | 0   | 2                    | 0   | 0   | 2                    | 0   | 0   | 5                    | 0   | 0   |
| 4) 不明   | 7                    | 1   | 0   | 0                    | 0   | 0   | 0                    | 0   | 0   | 0                    | 0   | 0   |
| 計   | 349                  | 4   | 1   | 53                   | 2   | 0   | 28                   | 0   | 0   | 99                   | 0   | 0   |
| ⑥ 上記⑤のうち、受血者情報が判明した件数                                   |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |
| 1) 陽転事例   | 17                   | 1   | 1   | 4                    | 1   | 0   | 4                    | 0   | 0   | 3                    | 0   | 0   |
| 2) 非陽転事例  | 69                   | 0   | 0   | 11                   | 0   | 0   | 9                    | 0   | 0   | 30                   | 0   | 0   |
| 3) 死亡   | 118                  | 2   | 0   | 31                   | 1   | 0   | 10                   | 0   | 0   | 42                   | 0   | 0   |
| 4) 退院・未検査   | 15                   | 0   | 0   | 0                    | 0   | 0   | 0                    | 0   | 0   | 0                    | 0   | 0   |
| 5) 陽性だが輸血前不明  | 7                    | 0   | 0   | 1                    | 0   | 0   | 0                    | 0   | 0   | 0                    | 0   | 0   |
| 計   | 226                  | 3   | 1   | 47                   | 2   | 0   | 23                   | 0   | 0   | 75                   | 0   | 0   |
| *個別NAT陰性(NATウィンドウピリオド)の遡及調査対象血液の輸血により、受血者が陽転した例を含む      |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |
| ⑦ 上記⑥のうち、医薬品副作用感染症報告を行った件数                              |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |                      |     |     |
| 報告件数  | 16*                  | 1   | 1   | 5                    | 1   | 0   | 4                    | 0   | 0   | 3                    | 0   | 0   |
| ウイルス別合計   |                      |     |     | HBV: 28              |     |     | HCV: 2               |     |     | HIV: 1               |     |     |

| 報告日         | 回収開始年月日     | 回収対象製品                 | 製造番号         | 件数 |
|-------------|-------------|------------------------|--------------|----|
| 平成22年11月28日 | 平成22年11月26日 | 新鮮凍結血漿-LRF日赤J400mL由来   | 50-0629-8530 | 1  |
| 平成22年12月15日 | 平成22年12月14日 | 新鮮凍結血漿-LRF日赤J400mL由来   | 43-9022-4192 | 1  |
| 平成22年12月27日 | 平成22年12月24日 | 照射赤血球濃厚液-LRF日赤J400mL由来 | 55-1024-0034 | 1  |
| 平成23年1月7日   | 平成23年1月7日   | 新鮮凍結血漿-LRF日赤J200mL由来   | 72-0314-1207 | 1  |

\*受血者情報の陽転事例のうち医薬品感染症報告が行われていない平成12年3月の事例は、献血血液が遡及調査の対象(個別HBV-NAT陽性)となり、受血者の陽転化情報が得られたが、患者は原疾患により死亡した事例である。  
\*平成20年度は、遡及調査対応基準を改定した。(同年10月29日開催「薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会」にて了承)

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」の実施状況について  
(平成23年2月4日時点)

○ 経緯

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」(平成15年11月7日付け薬食審査発第1107001号、薬食安発第1107001号、薬食監発第1107001号、薬食血発第1107001号。以下「通知」という。)の実施状況について、(社)日本血液製剤協会に所属し、血漿分画製剤を製造又は輸入している会員企業に対し報告を求めたところ、以下の結果が得られた。

薬食審査発第1107001号  
薬食安発第1107001号  
薬食監発第1107001号  
薬食血発第1107001号  
平成15年11月7日

① 通知記の3(1)前段に規定するウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無

国内製造業者4社及び輸入販売業者5社のいずれにおいても、ウイルス・プロセスバリデーションが行われていた。

(社)日本血液製剤協会理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

国内製造業者4社及び輸入販売業者5社のいずれにおいても、必要な書類等の整理及び保存が行われていた。

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

③ 通知記の3(1)後段に規定するウイルスクリアランス指数が9未満の製剤の有無及び該当する製剤がある場合は、ウイルスの除去・不活化の工程の改善の検討状況

ウイルスクリアランス指数が9未満の製剤は、海外血漿を原料とし、日本国内に輸入されている2製剤がある。国内血漿を原料としている製剤及び輸入血漿を原料とし、日本国内で製造されている製剤には、9未満の製剤はない。該当する製剤がある製造業者又は輸入販売業者の製造元においては、バリデーション結果の見直し、新たな不活化工程の追加等の検討等が行われている。なお、米国及び欧州で採血された場合は、それぞれの地域における遡及調査ガイドラインに基づいた対応がなされている。

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

④ 通知記の3(2)に規定する原料のプールにおけるNATの実施の有無

国内製造業者4社及び輸入販売業者5社の製造元のいずれにおいても、原料のプールにおけるNAT検査が実施されている。

血漿分画製剤のウイルス安全対策について

⑤ 通知記の6に規定する添付文書の改訂の有無

添付文書へ記載する文章及び記載場所について、日本血液製剤協会・添付文書委員会で協議・検討が行われ、平成15年12月17日に厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承を得たところであり、平成16年1月から2月にかけて、血漿分画製剤及び人血液を用いる血液製剤代替医薬品の添付文書が改訂された。

標記については、平成15年10月24日に開催された平成15年度第3回血液事業部会における検討結果を踏まえ、下記のとおりとし、発出日から適用しますので、貴職におかれては、貴会会員に対し当該対策が徹底されるよう周知をお願いします。ただし、平成15年9月17日に開催された平成15年度第3回血液事業部会安全技術調査会において対応を保留することとされた、遡及調査により個別に核酸増幅検査(以下「NAT」という。)を実施した結果、陽性血液の混入が判明した原料血漿由来の血漿分画製剤については、本通知の規定を遡って適用することといたします。

また、「血液製剤の当面のウイルス安全対策について」(平成10年11月2日付け厚生省医薬安全局安全対策課、監視指導課、血液対策課事務連絡)については、本通知をもって廃止することとします。

## 記

1 血漿分画製剤（以下「製剤」という。）の製造前には、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省令第210号）第2の2の（6）の規定に則り、その原血漿について、ウイルス（HBV、HCV及びHIVをいう。以下同じ。）のNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。

2 副作用等の報告（薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2第1項及び第2項に規定する副作用等の報告をいう。以下同じ。）等からの遡及調査に伴い、製剤（ロット）の製造後に個別にNATを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合は、混入したウイルスの種類及び量（理論的な上限値を含む。）が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認できれば、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないものとする。また、これらの特定及び確認は、厚生労働省医薬食品局血液対策課が、血液事業部会安全技術調査会の意見を聴いて行うものとする。

なお、この場合において、混入したウイルスの量が、日本赤十字社が現に実施している50プールのNATにより陰性が確認されるレベルであって、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数（ウイルス力価の減少度を対数（ $\log_{10}$  値）で表したものをいう。以下同じ。）が9以上である製剤（ロット）については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されていると平成15年度第3回血液事業部会において判断されたので、当面は、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないものとする。

3 2の前段に規定する確認に資するため、あらかじめ、以下に掲げる措置を講じておくこと。

### （1）ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスが十分に除去・不活化されていることを確認できるよう、ウイルス・プロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理し、保存しておくこと。

さらに、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（昭和31年法律第160号）の第7条において、製造業者等の責務として「血液製剤の安全性向上に寄与する技術の開発」に努めることが規定されていることを踏まえ、より安全性の高い製剤の開発に努めること。特に、製造工程におけるウイルスクリアランス指数が9未満である製剤については、早期

にウイルスの除去・不活化の工程について改善を図ること。

### （2）原料のプールを製造した際の検査

原料のプールを製造した際、当該プールについてNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。また、当該NATの検出限界が100IU/mlの精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておくこと。

4 以下の場合、速やかに厚生労働省医薬食品局血液対策課に報告すること。  
（1）遡及調査等により原血漿にNATで陽性となった血液の混入が判明した場合。

（2）3の（2）に規定する原料のプールを製造した際の検査でNATの陽性が判明した場合。

なお、当該報告があった場合は、「NATガイドライン（仮称）」が策定されるまでの間、第三者機関においてNATの結果を検証することとしているので、血液対策課の指示に基づき当該機関に保管検体を提供すること。

5 副作用等の報告等からの遡及調査に伴い、製剤（ロット）の製造後に個別にNATを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合であって、3の（1）及び（2）に掲げる措置が講じられていない等、2の前段に規定する確認ができない場合は、原則として、「医薬品等の回収に関する監視指導要領」（平成12年3月8日付け医薬発第237号別添1）の規定に則り、当該製剤（ロット）を回収すること。

なお、副作用等の報告等からの遡及調査により、製剤（ロット）と感染症の発生との因果関係が否定できない場合には、以上の規定にかかわらず、速やかに厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告するとともに、同要領の規定に則り、当該製剤（ロット）を回収すること。

6 既に、「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について」（平成15年5月15日医薬発第0515005号）に基づき、製剤のリスクに係る事項が添付文書に記載されているところであるが、なお入念的な措置として、同通知の記の1.（1）⑤に関連して、添付文書の重要な基本的注意に、以下に掲げる趣旨の文言を記載すること。

・ 製剤の原材料である血液については、ミニプールでNATを実施し、ウイルスのDNA又はRNAが検出されないことが確認されたものを使用しているが、当該ミニプール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こと。

## 血液製剤に関する医療機関からの感染症報告事例等について

- 輸血用血液製剤で感染が疑われる事例(劇症肝炎・HIV 感染等)について  
2  
※ 新規報告事例なし
- 平成 22 年度感染症報告事例のまとめ  
(平成 22 年 10 月 26 日報告分以降)について  
5
- 輸血後 HEV 感染の予防対策(問診・NAT の状況)  
17
- < 参考 >
- 血液製剤に関する報告事項について  
(平成 23 年 1 月 27 日付け血液対策課事務連絡) 25
  - 血液製剤に関する報告事項について(回答)  
(平成 23 年 2 月 2 日付け日本赤十字社提出資料) 27
  - (参考) 安全対策業務の流れ 29

## 輸血用血液製剤で感染が疑われる事例について (平成 22 年 11 月 2 日時点)

## 【HIV 感染が疑われた事例】

| 報告日     | 輸血された血液製剤 | 供血者数 | 供血者検査結果等   | 同一血液由来の他製剤等について   | 新規報告                            |
|---------|-----------|------|--|---|---------------------------------|
| H15.9.5 | 赤血球製剤     | 8 人  | 保管検体個別 NAT 全て陰性<br>8 人中 6 人が来訪<br>いずれも感染していないことが確認された。 | 新鮮凍結血漿：3 本。使用済み。<br>原料血漿は流通停止。<br>新鮮凍結血漿を投与された患者 3 名のうち、1 名は原疾患で死亡残り 2 名は輸血後(約 6 ヶ月後)抗体検査で陰性。 | 平成 17 年 10 月 18 日以降、残る 2 人の来訪なし |

## 【HBV 感染が疑われた事例】

| 報告日       | 輸血された血液製剤       | 供血者数 | 供血者検査結果等   | 同一血液由来の他製剤等について   | 新規報告                            |
|-----------|-----------------|------|--|---|---------------------------------|
| H16.3.22  | 血小板製剤<br>赤血球製剤  | 37 人 | 保管検体個別 NAT 全て陰性<br>37 人中 32 人が来訪<br>個別 NAT 陰性：32 人   | 新鮮凍結血漿：5 本(供血者 4 人分由来)<br>使用済み。<br>残りは原料血漿。<br>新鮮凍結血漿を投与された患者 5 名のうち、陰性 2 名、不明 3 名。 | 平成 18 年 10 月 17 日以降、残る 5 人の来訪なし |
| H16.11.26 | 新鮮凍結血漿<br>赤血球製剤 | 48 人 | 保管検体個別 NAT 全て陰性<br>48 人中 41 人が来訪<br>HBV 関連検査陰性：40 人<br>HBs 抗原、NAT 陰性、HBs 抗体、<br>HBc 抗体陽性：1 人 | 原料血漿：2 本確保。31 本使用済み。<br>新鮮凍結血漿：16 本。医療機関へ提供済み。<br>赤血球製剤：45 本。医療機関へ提供済み。             | 平成 21 年 4 月 22 日以降、残る 7 人の来訪なし  |



| 報告日      | 輸血された血液製剤       | 供血者数           | 供血者検査結果等  | 同一血液由来の他製剤等について   | 新規報告                           |
|----------|-----------------|----------------|---|---|--------------------------------|
| H17.1.12 | 赤血球製剤<br>血小板製剤  | 16人            | 保管検体個別 NAT 陽性2人<br>16人中12名が来訪<br>HBV 関連検査陰性：12人<br>(個別 NAT 陽性の2人は、複数回再献血を行っているが、HBc 抗体を含む関連検査が全て陰性であり、感染歴があった可能性は低い。) | 原料血漿：3本確保済み。12本使用済み。<br>新鮮凍結血漿：12本全て医療機関へ提供済み。              | 平成17年10月18日以降、残る4人の来訪なし。       |
| H17.2.4  | 赤血球製剤           | 9人<br>追跡対象は4人。 | 保管検体個別 NAT：9人全て陰性<br>(当該患者のHBV-NATが陽性になる前の輸血の供血者は9人中4人。)<br>4人中3人来訪。<br>HBV 関連検査陰性：2人<br>HBc 抗体陽性：1人                  | 原料血漿：7本確保済み。<br>新鮮凍結血漿：2本確保済み、2本医療機関へ提供済み。                  | 平成18年4月25日以降、追跡調査対象の残る1人の来訪なし。 |
| H17.6.23 | 赤血球製剤<br>新鮮凍結血漿 | 20人            | 保管検体個別 NAT 全て陰性<br>20人中18人が来訪。<br>HBV 関連検査陰性：18人  | 原料血漿：17本中10本確保。<br>新鮮凍結血漿：6本中3本確保。<br>赤血球製剤：15本全て医療機関へ供給済み。 | 平成22年7月27日以降、残る2人の来訪なし。        |
| H18.4.7  | 血小板製剤<br>赤血球製剤  | 53人            | 保管検体個別 NAT 全て陰性<br>53人中46人が来訪。<br>HBV 関連検査陰性：43人<br>HBc 抗体、HBs 抗体陽性：2人<br>HBs 抗体陽性：1人                                 | 原料血漿：51本中7本確保。44本使用済み。<br>新鮮凍結血漿：14本全て供給済み。                 | 平成22年7月27日以降、残る7人の来訪なし。        |

3

| 報告日       | 輸血された血液製剤                | 供血者数 | 供血者検査結果等  | 同一血液由来の他製剤等について   | 新規報告                     |
|-----------|--------------------------|------|---|---|--------------------------|
| H18.6.5   | 赤血球製剤<br>新鮮凍結血漿          | 29人  | 保管検体個別 NAT 全て陰性<br>29人中28人来訪<br>HBV 関連検査陰性：25人<br>HBs 抗体、HBc 抗体陽性：1人<br>HBs 抗体陽性：1人 | 原料血漿：27本中11本確保。16本使用済み。<br>新鮮凍結血漿：8本中6本確保。2本供給済み。<br>赤血球製剤：18本全て使用済み。 | 平成21年4月22日以降、残る1人の来訪なし。  |
| H19.2.20  | 赤血球濃厚液                   | 3人   | 保管検体個別 NAT 全て陰性<br>3人中2人来訪<br>HBV 関連検査陰性：2人   | 原料血漿：3本全て確保。  | 平成19年10月19日以降、残る1人の来訪なし。 |
| H21.11.20 | 新鮮凍結血漿<br>血小板製剤<br>赤血球製剤 | 45人  | 保管検体個別 NAT 全て陰性<br>感染が疑われる輸血時の製剤の供血者23人<br>23人中20人来訪<br>HBV 関連検査陰性：20人              | 原料血漿：20本中2本確保。18本使用済み。<br>新鮮凍結血漿：3本全て供給済み。<br>赤血球製剤：22本全て供給済み。        | 平成22年2月13日以降、残る3人の来訪なし。  |

## 【HCV感染が疑われた事例】

| 報告日      | 輸血された血液製剤                | 供血者数 | 供血者検査結果等                                       | 同一血液由来の他製剤等について   | 新規報告                    |
|----------|--------------------------|------|--|---|-------------------------|
| H18.2.15 | 赤血球製剤<br>血小板製剤<br>新鮮凍結血漿 | 81人  | 保管検体個別 NAT 全て陰性<br>81人中78人来訪<br>HCV 関連検査陰性：78人 | 原料血漿：70本中67本確保。3本使用済み。<br>新鮮凍結血漿：14本中11本確保。3本供給済み。<br>赤血球製剤：6本全て供給済み。 | 平成19年10月19日以降、残る3人の来訪なし |

4

平成22年度感染症報告事例のまとめ（前回報告分以降）について

- 平成22年10月26日報告分から23年2月2日までに報告（新規及び追加）があった感染症報告（疑い事例を含む。供血者からの情報により開始した遡及調査によるものを除く。）は、輸血用血液製剤32件である。輸血用血液製剤の内訳は、
  - B型肝炎報告事例： 8
  - C型肝炎報告事例： 13
  - HIV感染報告事例： 0
  - その他の感染症報告事例： 11
- B型肝炎報告事例
  - 輸血前後に感染症検査でHBs抗原（又はHBV-DNA）等が陽転した事例は7例（輸血後NATで陰性又は輸血前後で陽性は1例）。
  - 血液製剤を提供した献血者の保管検体の個別NAT陽性の事例は1例。
  - 輸血後に死亡（原疾患又は他の原因による死亡を除く）したとの報告を受けた事例は0例（劇症化例含む。）である。
- C型肝炎報告事例
  - 輸血前後に抗体検査（又はHCV-RNA）等が陽転した事例は10例（輸血後NATで陰性又は輸血前後で陽性は2例）。
  - 使用した血液製剤を提供した献血者の保管検体の個別NAT陽性事例は2例。
  - 輸血後に死亡（原疾患又は他の原因による死亡を除く）したとの報告を受けた事例は0例。
- HIV報告事例
  - 輸血前後に抗体検査等が陽転した事例は0例。
  - 使用した血液製剤を提供した献血者の保管検体の個別NAT陽性事例は0例。
  - 輸血後に死亡（原疾患又は他の原因による死亡を除く）したとの報告を受けた事例は0例。
- その他感染症報告事例
  - B型肝炎及びC型肝炎以外の肝障害報告事例は2例。
  - 細菌等感染報告事例において、血液製剤を提供した献血者の保管検体の無菌試験陽性事例は0例。輸血後に死亡（原疾患又は他の原因による死亡を除く）したとの報告を受けた事例は1例。

【国内輸血例】

| 日赤番号                   | 識別番号      | FAX受付日     | 報告受理日      | 販売名(一般販売名)                                    | 性別 | 年齢 | 原疾患  | 感染症名 | 投与前検査(年月)  | 投与後検査(年月)   | 日赤投与前検査               | 日赤投与後検査               | 献血者個別NAT             | 献血者個別NAT                             | 併用血液製剤等 | 備考  | 使用単位数       | 供血者再献血※   | 同一供血者製剤確保※  | 同一供血者製剤使用※             | 感染症等転帰 | 転帰 | 献血者発症及の場合の献血者保管検体(抗原、抗体、NAT)(投与前) | 献血者発症及の場合の献血者の検査値   |
|------------------------|-----------|------------|------------|---|----|----|------|------|--|---|-----------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------------|---------|---|-------------|---|---|------------------------|--------|----|-----------------------------------|---|
| 輸血によるHBV感染報告例(疑い例を含む。) |           |            |            |   |    |    |      |      |  |   |                       |                       |                      |                                      |         |   |             |   |   |                        |        |    |                                   |   |
| 供血者陽性事例                |           |            |            |   |    |    |      |      |  |   |                       |                       |                      |                                      |         |   |             |   |   |                        |        |    |                                   |   |
| 3-1000057              | A-1000041 | 2010/9/2   | 2010/9/1   | 新鮮凍結血漿-LR(新鮮凍結人血漿)                            | 男  | 70 | 胆管炎  | B型肝炎 | HBsAg(-)<br>(10/04)<br>HBsAg(-)<br>(10/08)<br>HBsAb(-)<br>(10/04)<br>HBsAb(-)<br>(10/08) | HBsAg(+)<br>(10/08)<br>HBV-DNA(+)<br>(10/08)  |                       | HBV-DNA(+)<br>(10/08) | 陽性(輸血後)              | 保管検体3本<br>HBV-DNA(-)<br>1本HBV-DNA(+) |         | ※HBV-DNA陽性輸血用血液(献血者)についての情報<br>同一供血者製剤1本の赤血球濃厚液+LRを製造し、医療機関へ供給済み。(受血者に感染の疑いなし。)<br>-再献血:1回献血に再来。<br>(HBV-DNA陽性献血者)(保管検体についてHBV-DNA(-))<br>1本の原料血漿、1本の赤血球濃厚液-LRを製造。原料血漿は確保済み。赤血球濃厚液-LRは医療機関へ供給済み。<br>-当該以前の献血:可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまで全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する<br>医療機関報告10102034-001 | 8単位         | 6/9(HBV陽性)<br>連続検査陰性                                  | 9本の赤血球濃厚液-LRを製造。赤血球濃厚液-LRは2本医療機関へ供給済み。                            | 赤血球濃厚液-LR7本は医療機関へ供給済み。 | 非重篤    | 回復 |                                   | 患者検体と献血者(HBV陽性保管検体)とS領域193bpの+の塩基配列を比較したところ、全て一致した。献血者と患者のHbWウイルスは共にGenotype Aで、塩基配列からSubtype1aと推定した。<br>*献血者検体のC区3領域を含む前半部の155bpの塩基配列はウイルス量が少なくPCRで増幅できなかった。 |
| 陽転事例                   |           |            |            |   |    |    |      |      |  |   |                       |                       |                      |                                      |         |   |             |   |   |                        |        |    |                                   |   |
| 3-1000078              | A-1000043 | 2010/10/28 | 2010/11/11 | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液)(放射線照射新鮮凍結血漿-LR(新鮮凍結人血漿)) | 女  | 30 | 産後出血 | B型肝炎 | HBsAg(-)<br>(10/03)<br>HBV-DNA(-)<br>(10/07)   | HBV-DNA(+)<br>(10/03)<br>HBsAg(+)<br>(10/10)  |                       |                       | 保管検体9本(全部)HBV-DNA(-) |                                      | ノンロン    |   | 8単位<br>10単位 | 2/9(HBV型)<br>連続検査陰性                                   | 4本の原料血漿、5本の赤血球濃厚液-LRを製造。原料血漿は全て確保済み。原料血漿は全て確保済み。新鮮凍結血漿-LRは全て確保済み。 | 赤血球濃厚液-LR7本は医療機関へ供給済み。 | 非重篤    | 不明 |                                   |   |
| 3-1000077              | A-1000044 | 2010/10/28 | 2010/11/11 | 赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液)                            | 女  | 50 | 胆管炎  | B型肝炎 | HBsAg(-)<br>(10/08)  | HBsAg(+)<br>(10/08)<br>HBV-DNA(+)<br>(10/08)<br>HBsAg(+)<br>(10/08)<br>HBsAb(-)<br>(10/08)<br>HBsAb(-)<br>(10/08)<br>IgM-HBcAb(-)<br>(10/10)<br>医療機関にて調査した結果、患者のHbWウイルスはGenotype Cであった。 | HBV-DNA(-)<br>(10/08) | 陽性(輸血前)               | 保管検体4本(全部)HBV-DNA(-) |                                      |         | 8単位   | 0/4         | 2本の原料血漿、2本の新鮮凍結血漿-LRを製造。原料血漿は全て確保済み。新鮮凍結血漿-LRは全て確保済み。 |   | 非重篤                    | 未回復    |    |                                   |   |

| 日赤番号               | 類別番号      | FAX受付日     | 報告受領日      | 販売名(一般名)                    | 患者性別 | 年代 | 原疾患    | 感染症名 | 投与年月  | 投与前検査(年月)                                     | 投与後検査(年月)   | 日赤投与前検査                                       | 日赤投与後検査   | 受血者別 NAT | 献血者個別 NAT | 併用血液製剤等                 | 備考 | 使用単位         | 供血者再献血※   | 同一供血者製剤確保※  | 同一供血者製剤使用※ | 感染症等転帰 | 転帰  | 供血者発症の場合の供血者製剤(抗原、抗体、NAT)(投与時点) | 供血者発症の場合の供血者製剤(抗原、抗体、NAT)(投与時点) |  |  |
|--------------------|-----------|------------|------------|-----------------------------|------|----|--------|------|-------|---|---|---|---|----------|-----------|-------------------------|----|--------------|---|---|------------|--------|-----|---------------------------------|---------------------------------|--|--|
| 3-1000091          | A-1000077 | 2010/12/14 | 2010/12/14 | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射)) | 女    | 80 | 腎臓病    | B型肝炎 | 10/07 | HBsAg(-)<br>(10/07)                           | HBsAg(+)<br>HBsAb(+)<br>HBcAb(+)<br>HBcAb(-)<br>HBsAg(-)<br>(10/11) | HBV-DNA(-)<br>HBsAb(-)<br>HBcAb(-)<br>(10/07) | HBV-DNA(+)<br>HBsAg(+)<br>HBsAb(-)<br>HBcAb(-)<br>(10/11) | 陰性(輸血前)  | 陰性(輸血後)   | 保管検体1本(全部)HBV-DNA(-)    |    | 2単位          | 0/1   | 1本の原料血漿を製造、確保済み   |            |        | 重篤  | 不明                              |                                 |  |  |
| 3-1000094          | A-1000085 | 2010/12/24 | 2010/12/24 | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射)) | 男    | 70 | 血液腫瘍   | B型肝炎 | 08/07 | HBsAg(-)<br>(08/03)                           | HBsAg(+)<br>HBcAb(-)<br>(08/04)                                     |   | HBV-DNA(+)<br>(10/12)                                     | 陰性(輸血前)  | 陰性(輸血後)   | 保管検体13本について全てHBV-DNA(-) |    | 10単位<br>80単位 | 11/13(8人はHBV型関連検査陰性、2人はHBs抗体のみ陽性、1人はHbc抗体およびHBc抗体陽性であり、当該献血時においても同様であった。) | 11本の原料血漿、2本の新鮮凍結血漿-LRを製造、確保済み                               |            |        | 重篤  | 不明                              |                                 |  |  |
| 3-1000096          | A-1000086 | 2010/12/24 | 2010/12/24 | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射)) | 男    | 70 | 泌尿器系疾患 | B型肝炎 | 10/07 | HBsAg(-)<br>(09/02)                           | HBsAg(-)<br>HBsAb(-)<br>HBcAb(-)<br>HBsAg(+)<br>(10/12)             | HBV-DNA(-)<br>HBsAg(-)<br>HBcAb(-)<br>(10/07) | HBV-DNA(+)<br>HBsAg(+)<br>HBsAb(-)<br>HBcAb(+)<br>(10/12) | 陰性(輸血前)  | 陰性(輸血後)   | 保管検体11本について全てHBV-DNA(-) |    | 22単位         | 2/11(HBV型関連検査陰性)  | 8本の原料血漿、3本の新鮮凍結血漿-LRを製造、確保済み。原料血漿はすべて確保済み。新鮮凍結血漿-LRは全て確保済み。 |            |        | 非重篤 | 未回復                             |                                 |  |  |
| 3-1100002          | A-1000093 | 2011/2/1   | 2011/2/1   | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射)) | 女    | 60 | 血液腫瘍   | B型肝炎 | 09/03 | HBsAg(-)<br>(09/02)                           | HBsAg(+)<br>HBsAb(-)<br>HBcAb(-)<br>HBsAg(+)<br>(10/11)             |   | HBV-DNA(+)<br>HBsAg(+)<br>HBsAb(-)<br>HBcAb(+)<br>(11/01) | 陰性(輸血前)  | 陰性(輸血後)   | 保管検体13本について全てHBV-DNA(-) |    | 10単位<br>4単位  | 11/13(10人はHBV型関連検査陰性、1人はHBs抗体のみ陽性であり、当該献血時同様にであった。)                       | 12本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿-LRを製造、確保済み                               |            |        | 非重篤 | 未回復                             |                                 |  |  |
| 輸血後NATで陰性又は輸血前後で陽性 |           |            |            |                             |      |    |        |      |       |   |   |   |   |          |           |                         |    |              |   |   |            |        |     |                                 |                                 |  |  |
| 3-1000098          | A-1000088 | 2010/12/27 | 2011/1/1   | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射)) | 女    | 60 | 血液腫瘍   | B型肝炎 | 10/04 | HBsAg(-)<br>HBcAb(-)<br>HBV-DNA(+)<br>(10/04) | HBV-DNA(+)<br>HBsAb(-)<br>HBcAb(+)<br>(10/12)                       | HBV-DNA(+)<br>(10/04)                         | HBV-DNA(+)<br>(10/12)                                     | 陰性(輸血前)  | 陰性(輸血後)   | 保管検体3本について全てHBV-DNA(-)  |    | 30単位         | 3/3(HBV型関連検査陰性)   | 3本の原料血漿を製造、すべて確保済み  |            |        | 非重篤 | 不明                              |                                 |  |  |

| 日赤番号                   | 類別番号      | FAX受付日     | 報告受領日      | 販売名(一般名)                                    | 患者性別 | 年代 | 原疾患   | 感染症名 | 投与年月  | 投与前検査(年月)            | 投与後検査(年月)   | 日赤投与前検査                            | 日赤投与後検査                            | 受血者別 NAT | 献血者個別 NAT | 併用血液製剤等              | 備考  | 使用単位       | 供血者再献血※         | 同一供血者製剤確保※            | 同一供血者製剤使用※                                   | 感染症等転帰 | 転帰 | 供血者発症の場合の供血者製剤(抗原、抗体、NAT)(投与時点) | 供血者発症の場合の供血者製剤(抗原、抗体、NAT)(投与時点) |   |  |
|------------------------|-----------|------------|------------|---|------|----|-------|------|-------|----------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|----------|-----------|----------------------|---|------------|-----------------|-----------------------|--|--------|----|---------------------------------|---------------------------------|---|--|
| 輸血未確認事例                |           |            |            |   |      |    |       |      |       |                      |   |                                    |                                    |          |           |                      |   |            |                 |                       |  |        |    |                                 |                                 |   |  |
| (該当なし)                 |           |            |            |   |      |    |       |      |       |                      |   |                                    |                                    |          |           |                      |   |            |                 |                       |  |        |    |                                 |                                 |   |  |
| 輸血によるHCV感染報告例(疑い例を含む。) |           |            |            |   |      |    |       |      |       |                      |   |                                    |                                    |          |           |                      |   |            |                 |                       |  |        |    |                                 |                                 |   |  |
| 供血者陽性事例                |           |            |            |   |      |    |       |      |       |                      |   |                                    |                                    |          |           |                      |   |            |                 |                       |  |        |    |                                 |                                 |   |  |
| 3-1000075              | A-1000082 | 2010/10/26 | 2010/11/5  | 赤血球M-A-P(人赤血球濃厚液)照射赤血球M-A-P(人赤血球濃厚液(放射線照射)) | 女    | 40 | 消化器疾患 | C型肝炎 | 08/12 | HCV-Ab(-)<br>(08/10) | HCV-Ab(+)<br>HCV-RNA(+)<br>(10/10)                |                                    | HCV-RNA(+)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/10) | 陰性(輸血前)  | 陰性(輸血後)   | 保管検体4本(1本HCV-RNA(+)) | HCV-RNA陽性輸血用血液(献血者)について<br>①同一供血者製剤:1本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿を製造。原料血漿は使用済み。新鮮凍結血漿は医療機関へ供給済み。<br>②同一供血者製剤:当該献血者にその後の献血は確認されていない。<br>③当該以前の献血:直近以前の献血は2009年2月19日であり、適宜調査済み。 | 6単位<br>4単位 | 4/5(HCV型関連検査陰性) | 5本の原料血漿、2本の新鮮凍結血漿を製造。 | 原料使用済み。新鮮凍結血漿は医療機関へ供給済み。                     |        |    | 非重篤                             | 未回復                             | 当該保管検体と患者検体中のCore-領域(98bp)に50%-60%の塩基配列を比較したところ両者の塩基配列は全て一致した。Core-E1-E2領域(1278bp)の塩基配列は患者検体のウイルス濃度が低く解析できなかった。献血者と患者のHCVウイルスは共にGenotype III(2)であった。  |  |
| 3-1000090              | A-1000076 | 2010/10/30 | 2010/10/14 | 新鮮凍結血漿(新鮮凍結人血漿)                             | 男    | 70 | 肝臓病   | C型肝炎 | 07/08 | HCV-Ab(-)<br>(07/07) | HCV-RNA(+)<br>HCV-Ab(+)<br>HCV-ウイルス遺伝子<br>(10/11) |                                    | HCV-RNA(+)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/11) | 陰性(輸血前)  | 陰性(輸血後)   | 保管検体1本(HCV-RNA(+))   | 厚生労働省受付番号:110102518-001<br>A-1000082に使用された輸血用血液(赤血球製剤)と同時に採血の輸血用血液(新鮮凍結血漿)による感染報告   | 2単位<br>0/1 | 0/1             | 1本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿を製造。 | 原料血漿は使用済み。新鮮凍結血漿は医療機関へ供給済みであり、A-1000082の対症製剤 |        |    | 非重篤                             | 不明                              | 当該保管検体と患者検体中のウイルスの塩基配列を比較したところ、検査した範囲(Core領域198bp)を全て一致させた。また、超可変領域(hypervariable region: HVR)を含むCore-E1-E2の領域(1278bp)で両者は1箇所において相違が認められたが、その他は全て一致した。献血者と患者のHCVウイルスは共にGenotype III(2)であった。 |  |
| 輸血事例                   |           |            |            |   |      |    |       |      |       |                      |   |                                    |                                    |          |           |                      |   |            |                 |                       |  |        |    |                                 |                                 |   |  |
| 3-1000098              | A-1000054 | 2010/10/14 | 2010/10/14 | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))                 | 男    | 90 | 消化器疾患 | C型肝炎 | 09/10 | HCV-Ab(-)<br>(09/10) | HCV-RNA(+)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/08)                | HCV-RNA(-)<br>HCV-Ab(-)<br>(09/10) | HCV-RNA(+)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/10) | 陰性(輸血前)  | 陰性(輸血後)   | 保管検体3本(HCV-RNA(-))   |   | 4単位        | 2/3(HCV型関連検査陰性) | 3本の原料血漿を製造。           | 原料血漿は全て使用済み。                                 |        |    | 非重篤                             | 未回復                             |   |  |

| 日赤番号      | 照別番号      | FAX受付日     | 報告受理日      | 販売名(一般名)   | 患者性別 | 年代 | 原疾患   | 感染症名 | 投与年月                                      | 投与前検査(年月)                                    | 投与後検査(年月)   | 日赤投与前検査               | 日赤投与後検査                                       | 受血者判別NAT           | 献血者判別NAT                  | 併用血液製剤等 | 備考                                   | 使用単位数            | 献血者再献血※  | 同一献血者製剤確保※              | 同一献血者製剤使用※ | 感染症等転帰 | 転帰 | 供血者発症及の場合の供血者検査値 | 供血者発症及の場合の供血者検査値 |
|-----------|-----------|------------|------------|--|------|----|-------|------|---|--|---|-----------------------|---|--------------------|---------------------------|---------|--------------------------------------|------------------|--|-------------------------|------------|--------|----|------------------|------------------|
| 3-1000078 | A-1000065 | 2010/10/29 | 2010/11/11 | 照射濃厚血小板-LR(人血小板濃厚液(放射線照射))<br>照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))<br>照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))<br>新鮮凍結血漿-LR(新鮮凍結血漿)  | 女    | 70 | 循環器疾患 | C型肝炎 | 10/02<br>10/02<br>10/02                   | HCV-Ab(-)<br>(10/01)                         | HCV-Ab(+)<br>(10/10)<br>HCV-RNA(+)<br>(10/10)<br>HCVコアAg(+)<br>(10/10)<br>HCVコアAb(-)<br>(10/10)                         | HCV-RNA(-)<br>(10/02) | HCV-RNA(+)<br>(10/10)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/10) | 陰性(輸血前)<br>陰性(輸血後) | 保管検体13本<br>HCV-RNA(-)     |         | 20単位<br>14単位<br>8単位                  | 5/13(HCV関連検査陰性)  | 6本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿-LR、4本の赤血球濃厚液-LRを製造。原料血漿はすべて確保済み。新鮮凍結血漿-LRは確保済み。    | 赤血球濃厚液-LRは全て既発症機関へ供給済み。 | 重篤         | 未回復    |    |                  |                  |
| 3-1000084 | A-1000070 | 2010/11/18 | 2010/11/30 | 照射濃厚血小板-LR(人血小板濃厚液(放射線照射))<br>濃厚血小板-LR(人血小板濃厚液)<br>赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液)<br>照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))<br>照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))<br>新鮮凍結血漿-LR(新鮮凍結血漿) | 男    | 70 | 血液疾患  | C型肝炎 | 10/08<br>10/09<br>10/08<br>10/10<br>10/09 | HCV-Ab(-)<br>(10/08)                         | HCV-Ab(-)<br>(10/09)<br>HCVコアAg(+)<br>(10/10)<br>HCV-RNA(+)<br>(10/10)<br>HCVコアAg(+)<br>(10/10)<br>HCV-Ab(-)<br>(10/11) | HCV-RNA(-)<br>(10/08) | HCV-RNA(+)<br>(10/11)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/11) | 陰性(輸血前)<br>陰性(輸血後) | 保管検体39本<br>(全部)HCV-RNA(-) | グロペニン-I | 165単位<br>50単位<br>20単位<br>2単位<br>10単位 | 14/39(HCV関連検査陰性) | 28本の原料血漿、6本の新鮮凍結血漿-LR、5本の赤血球濃厚液-LRを製造。原料血漿はすべて確保済み。新鮮凍結血漿-LRは全て確保済み。 | 赤血球濃厚液-LRは全て既発症機関へ供給済み。 | 重篤         | 未回復    |    |                  |                  |
| 3-1000087 | A-1000073 | 2010/11/25 | 2010/12/9  | 新鮮凍結血漿-LR(新鮮凍結血漿)<br>照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))   | 女    | 60 | 消化器疾患 | C型肝炎 | 10/07<br>10/07                            | HCV-Ab(-)<br>(09/09)<br>HCV-Ab(-)<br>(10/08) | HCV-Ab(+)<br>(10/10)<br>HCV-RNA(+)<br>(10/11)   | HCV-RNA(-)<br>(10/07) | HCV-Ab(+)<br>(10/11)<br>HCV-RNA(+)<br>(10/11) | 陰性(輸血前)<br>陰性(輸血後) | 保管検体12本<br>すべてHCV-RNA(-)  |         | 10単位<br>4単位                          | 5/12(HCV関連検査陰性)  | 1本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿-LR、10本の赤血球濃厚液-LRを製造。原料血漿は確保済み。新鮮凍結血漿-LRは確保済み。      | 赤血球濃厚液-LRは全て既発症機関へ供給済み。 | 重篤         | 未回復    |    |                  |                  |
| 3-1000088 | A-1000074 | 2010/11/28 | 2010/12/13 | 赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液)<br>照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))<br>赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))   | 男    | 70 | 循環器疾患 | C型肝炎 | 10/09<br>10/09                            | HCV-RNA(-)<br>(10/09)                        | HCV-RNA(+)<br>(10/11)<br>PCRでHCV-RNA陰性。<br>(10/11)  | HCV-RNA(-)<br>(10/09) | HCV-RNA(+)<br>(10/11)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/11) | 陰性(輸血前)<br>陰性(輸血後) | 保管検体2本<br>すべてHCV-RNA(-)   |         | 2単位<br>2単位                           | 0/2              | 2本の新鮮凍結血漿-LRを製造。全て確保済み。  |                         | 重篤         | 回復     |    |                  |                  |

| 日赤番号               | 照別番号      | FAX受付日     | 報告受理日      | 販売名(一般名)   | 患者性別 | 年代 | 原疾患     | 感染症名 | 投与年月                             | 投与前検査(年月)   | 投与後検査(年月)  | 日赤投与前検査                                       | 日赤投与後検査                                       | 受血者判別NAT           | 献血者判別NAT                 | 併用血液製剤等  | 備考                          | 使用単位数           | 献血者再献血※  | 同一献血者製剤確保※              | 同一献血者製剤使用※ | 感染症等転帰 | 転帰 | 供血者発症及の場合の供血者検査値 | 供血者発症及の場合の供血者検査値 |  |  |
|--------------------|-----------|------------|------------|--|------|----|---------|------|----------------------------------|---|--|---|---|--------------------|--------------------------|--|-----------------------------|-----------------|--|-------------------------|------------|--------|----|------------------|------------------|--|--|
| 3-1000089          | A-1000075 | 2010/11/28 | 2010/12/13 | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))  | 男    | 60 | 腎・泌尿器疾患 | C型肝炎 | 09/05                            | HCVコアAg(-)<br>(09/04)<br>HCVコアAg(-)<br>(09/05)                        | HCVコアAg(+)<br>(10/11)<br>HCVコアAg(+)<br>(10/11)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/11) | HCV-RNA(-)<br>(10/11)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/11) | HCV-RNA(+)<br>(10/11)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/11) | 陰性(輸血前)<br>陰性(輸血後) | 保管検体2本<br>すべてHCV-RNA(-)  |  | 4単位                         | 0/2             | 2本の原料血漿を製造。  | 全て使用済み。                 | 非重篤        | 軽快     |    |                  |                  |  |  |
| 3-1000092          | A-1000078 | 2010/12/2  | 2010/12/15 | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))<br>赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液)<br>新鮮凍結血漿-LR(新鮮凍結血漿)<br>照射濃厚血小板-LR(人血小板濃厚液(放射線照射)) | 女    | 40 | 循環器疾患   | C型肝炎 | 10/08<br>10/08<br>10/08<br>10/08 | HCV-Ab(-)<br>(10/08)<br>HCVコアAg(-)<br>(10/08)<br>HCV-Ab(-)<br>(10/08) | HCVコアAg(+)<br>(10/11)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/11)                          | HCV-RNA(-)<br>(10/08)                         | HCV-RNA(+)<br>(10/11)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/11) | 陰性(輸血前)<br>陰性(輸血後) | 保管検体17本<br>すべてHCV-RNA(-) |  | 4単位<br>12単位<br>10単位<br>40単位 | 4/17(HCV関連検査陰性) | 11本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿-LR、5本の赤血球濃厚液-LRを製造。原料血漿は全て確保済み。新鮮凍結血漿-LRは確保済み。  | 赤血球濃厚液-LRは全て既発症機関へ供給済み。 | 重篤         | 未回復    |    |                  |                  |  |  |
| 3-1100001          | A-1000091 | 2011/1/15  | 2011/1/19  | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))  | 女    | 70 | 腎・泌尿器疾患 | C型肝炎 | 10/08                            | HCV-Ab(+)<br>(09/09)<br>HCVコアAg(-)<br>(10/08)                         | HCVコアAg(+)<br>(10/12)<br>HCV-RNA(+)<br>(10/12)                         | HCV-RNA(+)<br>(10/1)                          | HCV-RNA(+)<br>(10/11)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/11) | 陰性(輸血前)<br>陰性(輸血後) | 保管検体4本<br>すべてHCV-RNA(-)  |  | 4単位                         | 2/4(HCV関連検査陰性)  | 3本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿-LRを製造。原料血漿は全て確保済み。新鮮凍結血漿-LRは全て確保済み。              |                         | 非重篤        | 未回復    |    |                  |                  |  |  |
| 輸血後NATで陰性又は輸血前後で陽性 |           |            |            |  |      |    |         |      |                                  |   |  |   |   |                    |                          |  |                             |                 |  |                         |            |        |    |                  |                  |  |  |
| 3-1000095          | A-1000090 | 2010/10/1  | 2010/10/1  | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))<br>新鮮凍結血漿-LR(新鮮凍結血漿)   | 女    | 70 | 消化器疾患   | C型肝炎 | 10/05<br>10/05                   | HCV-Ab(+)<br>(10/05)<br>HCVコアAg(-)<br>(10/05)                         | HCVコアAg(+)<br>(10/09)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/09)                          | HCV-RNA(+)<br>(10/05)                         | HCV-RNA(+)<br>(10/11)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/11) | 陰性(輸血前)<br>陰性(輸血後) | 保管検体11本<br>HCV-RNA(-)    | 医療機関報告10101682-001<br>輸血前かHCV陽性であり、医師・企業共に因果関係未定し報告対象外 | 9単位<br>10単位                 | 5/11(HCV関連検査陰性) | 2本の原料血漿、3本の新鮮凍結血漿-LR、6本の赤血球濃厚液-LRを製造。原料血漿は全て確保済み。新鮮凍結血漿-LRは全て確保済み。 | 赤血球濃厚液-LRは全て既発症機関へ供給済み。 | 非重篤        | 回復     |    |                  |                  |  |  |

| 日赤番号                   | 識別番号       | FAX受付日     | 報告日       | 販売名(一般名)   | 患者性別 | 年代 | 原疾患   | 感染症名 | 投与年月                 | 投与前検査(年月)                                     | 投与後検査(年月)  | 日赤投与前検査               | 日赤投与後検査               | 受血者個別 NAT       | 献血者個別 NAT             | 併用血液製剤等 | 備考                                      | 使用単位        | 献血者再献血※        | 同一献血者製剤確保※  | 同一献血者製剤使用※   | 感染等転帰 | 転帰  | 献血者発症の場合の検査項目(抗原、抗体、NAT)(投与時点) | 献血者発症の場合の検査項目 |  |
|------------------------|------------|------------|-----------|--|------|----|-------|------|----------------------|---|--|-----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|---------|---|-------------|----------------|---|--------------|-------|-----|--------------------------------|---------------|--|
| 3-1000068              | A-10000072 | 2010/11/24 | 2010/12/7 | 赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液) 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液) 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液) (放射線照射) | 男    | 60 | 血液疾患  | C型肝炎 | 10/08-09<br>10/08-09 | HCVコアAg(-)<br>(10/08)<br>HCV-Ab(-)<br>(10/08) | HCVコアAg(-)<br>(10/08)<br>HCV-Ab(-)<br>(10/10)<br>HCVコアAg(+)<br>(10/10)   | HCV-RNA(-)<br>(10/08) | HCV-RNA(-)<br>(10/10) | 陰性(輸血前) 陰性(輸血後) | 保管検体4本について HCV-RNA(-) |         | 輸血前後HCV-RNA(-)のため、医師・企業共に因果関係を否定し、報告対象外 | 4単位<br>20単位 | 2/4(HCV関連検査陰性) | 3本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿-LRを製造。原料血漿は凍結済み。新鮮凍結血漿-LRは凍結済み。 |              | 非重篤   | 不明  |                                |               |  |
| 繰越未確認事例                |            |            |           |  |      |    |       |      |                      |   |  |                       |                       |                 |                       |         |   |             |                |   |              |       |     |                                |               |  |
| 3-1100003              | A-10000094 | 2011/1/8   | 2011/2/1  | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液) 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液) (放射線照射)                    | 女    | 70 | 消化器疾患 | C型肝炎 | 10/02                | HCV-Ab(-)<br>(09/05)<br>HCV-Ab(-)<br>(09/08)  | HCV-Ab(-)<br>(10/08)<br>HCVコアAg(+)<br>(10/07)<br>HCVコアAg(+)<br>(10/08)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/08)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/09)<br>HCV-Ab(+)<br>(10/11) | 調査中                   | 調査中                   | HCV関連検査未検定      | 保管検体3本について HCV-RNA(-) |         |   | 4単位         | 1/2(HCV関連検査陰性) | 2本の原料血漿を製造。                                       | 原料血漿は全て使用済み。 | 重篤    | 未回復 |                                |               |  |
| 輸血によるHIV感染報告例(疑い例を含む。) |            |            |           |  |      |    |       |      |                      |   |  |                       |                       |                 |                       |         |   |             |                |   |              |       |     |                                |               |  |
| (該当例なし)                |            |            |           |  |      |    |       |      |                      |   |  |                       |                       |                 |                       |         |   |             |                |   |              |       |     |                                |               |  |

11

| 日赤番号                   | 識別番号       | FAX受付日     | 報告日        | 販売名(一般名)  | 患者性別 | 年代 | 原疾患             | 感染症名 | 投与年月           | 投与前検査(年月)  | 投与後検査(年月)   | 日赤投与前検査   | 日赤投与後検査   | 受血者個別 NAT   | 献血者個別 NAT                                       | 併用血液製剤等          | 備考                                   | 使用単位        | 献血者再献血※ | 同一献血者製剤確保※   | 同一献血者製剤使用※     | 感染等転帰 | 転帰 | 献血者発症の場合の検査項目(抗原、抗体、NAT)(投与時点) | 献血者発症の場合の検査項目 |
|------------------------|------------|------------|------------|---|------|----|-----------------|------|----------------|--|---|---|---|---|---|------------------|--------------------------------------|-------------|---------|--|----------------|-------|----|--------------------------------|---------------|
| 輸血による細菌等感染報告例(疑い例を含む。) |            |            |            |   |      |    |                 |      |                |  |   |   |   |   |   |                  |                                      |             |         |  |                |       |    |                                |               |
| 陽性等事例                  |            |            |            |   |      |    |                 |      |                |  |   |   |   |   |   |                  |                                      |             |         |  |                |       |    |                                |               |
| 3-1000069              | A-10000066 | 2010/11/1  | 2010/11/15 | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液) 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液) 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液) (放射線照射) 新鮮凍結血漿-LR(新鮮凍結人血漿) | 男    | 10 | 泌尿器疾患           | A型肝炎 | 10/08<br>10/06 | IgM-HAV-Ab(-)<br>(10/05)<br>HAV-Ab(-)<br>(10/05) | HAV-Ab(+)<br>(10/09)<br>IgM-HAV-Ab(-)<br>(10/09)<br>HAV-Ab(+)<br>(10/10)  |   |   |   | 保管検体は1検体 HAV-RNA(-)、IgM-HAV-Ab(-)、IgG-HAV-Ab(-) |                  | 医師・企業共に移行抗体の可能性を考えている。               | 5単位<br>6単位  |         | 7本の原料血漿、3本の赤血球濃厚液-LRを製造。原料血漿はすべて凍結済み。                | 赤血球濃厚液は全て凍結済み。 | 重篤    | 回復 |                                |               |
| 3-1000067              | A-10000097 | 2010/12/24 | 2011/1/6   | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液) 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液) (放射線照射)   | 男    | 30 | 血液疾患            | E型肝炎 | 10/09-10       |  | HEV-RNA(+)<br>(10/12)   | HEV-RNA(+)<br>(10/09)<br>IgM-HEV-Ab(-)<br>(10/09)<br>IgG-HEV-Ab(-)<br>(10/09)   | HEV-RNA(+)<br>(10/12)<br>IgM-HEV-Ab(-)<br>(10/12)<br>IgG-HEV-Ab(-)<br>(10/12) | 陽性(輸血前) 陽性(輸血後)   | 保管検体3本について HCV-RNA(-)                           |                  | 担当医より感染症と輸血との因果関係はないと考えるとのコメントが得られた。 | 60単位<br>6単位 |         | 8本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿-LRを製造。原料血漿はすべて凍結済み。新鮮凍結血漿-LRは凍結済み。 |                | 重篤    | 回復 |                                |               |
| 3-1000065              | A-10000058 | 2010/10/5  | 2010/10/18 | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液) 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液) (放射線照射)   | 男    | 80 | 血液疾患 外科的疾患 腸管感染 | 細菌感染 | 10/09          |  | 925 血小板製剤輸血施行。<br>10:40 悪寒あり、BT 39.4℃、SpO2 94%<br>11:20 SpO2 88%、O2 呼吸数 23/min、<br>12:40 BT 39.9℃、SpO2 91%<br>92%(3L/min)<br>18:00 BT 38.8℃、SpO2 95%<br>97%(3L/min)<br>19:00 BT 40.5℃<br>病院内にて実施の患者血液培養にて Escherichia coli を同定した。<br>喀痰検査にて Pseudomonas aeruginosa と α-Streptococcus を同定した。 | 同一患者の血液(125)に 細菌培養陰性。 凝固検査、<br>エンドトキシン 濃度 0.002/ml、<br>以下(基準値 1.002/ml)。<br>非血液性菌作用 用顕像検査陰性。<br>白血球数 2.1x10 <sup>9</sup> /L<br>尿培養検査、尿菌 陰性。<br>尿培養検査、尿菌 陰性。 |   | 被疑薬: 投与4日目の照射赤血球濃厚液-LR(1本) 担当医より感染症と輸血との因果関係はないと考えるとのコメントが得られた。 | 10単位  | 1本の原料血漿を製造、凍結済み。 |                                      | 重篤          | 軽快      |  |                |       |    |                                |               |



| 日赤番号       | 識別番号       | FAX受付日     | 報告受理日      | 販売名(一般名)                    | 患者性別 | 原疾患   | 感染症名 | 投与年月  | 投与前検査(年月)     | 投与後検査(年月)  | 日赤投与前検査  | 日赤投与後検査 | 献血者個別NAT | 献血者個別NAT | 併用血液製剤等 | 備考   | 使用単位数 | 献血者再献血率 | 同一献血者製剤確保率       | 同一献血者製剤使用率 | 感染等転帰 | 転帰 | 献血者発症及の場合の献血者保管抗体(抗原、抗体、NAT)(投与時点) | 献血者発症及の場合の献血者の検査値 |
|------------|------------|------------|------------|-----------------------------|------|-------|------|-------|---------------|--|--|---------|----------|----------|---------|--|-------|---------|------------------|------------|-------|----|------------------------------------|-------------------|
| 3-10010072 | A-10000058 | 2010/10/5  | 2010/10/18 | 赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液)          | 女    | 先天性疾患 | 敗血症  | 10/09 |               | 赤血球製剤投与翌日 BT 40.1℃、P 150/min。院内にて実施の患者血液培養より Enterobacter aerogenes を同定した。   | 同一採血番号の血液(1本)で細菌試験を実施、適合   |         |          |          |         | 被疑薬: 採血4日目の赤血球濃厚液-LR(1本)   | 1単位   |         | 1本の原料血漿を製造、確保済み。 |            | 重篤    | 回復 |                                    |                   |
| 3-10010073 | A-10000060 | 2010/10/14 | 2010/10/29 | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射)) | 女    | 消化器疾患 | 敗血症  | 10/10 |               | 赤血球製剤輸血施行 BT 39℃台後半、BP 170/90。院内にて実施の患者血液培養よりグラム陰性桿菌(Klebsiella pneumoniae)を同定した。  | 投与中止の当該製剤(1本)で細菌培養試験、陰性。非溶血性副作用関連検査実施。抗血漿タンパク質抗体検査: 陰性。血漿タンパク質交換検査: 欠損なし。  |         |          |          |         | 被疑薬: 採血12日目の照射赤血球濃厚液-LR(1本) 調査結果を受けて担当医より「副作用・感染等との因果関係は不明」とのコメントが寄せられた。 | 2単位   |         | 1本の原料血漿を製造、確保済み。 |            | 重篤    | 軽快 |                                    |                   |
| 3-10010074 | A-10000061 | 2010/10/22 | 2010/10/5  | 濃厚血小板-HLA-LR(人血小板濃厚液(HLA))  | 男    | 血液腫瘍  | 細菌感染 | 10/10 | BP103/80      | 15:45 血小板製剤投与開始。17時過ぎ BT 38.0℃、悪寒(+)訴えあり。18:41 BT 38.0℃。血液培養(2カ所)より肺炎球菌(肺炎球菌)を同定した。  | 使用済みバッグ(1本)による細菌培養を実施、陰性。非溶血性副作用関連検査実施。抗血漿タンパク質抗体検査: 陰性。血漿タンパク質交換検査: 欠損なし。 |         |          |          |         | 被疑薬: 採血3日目の濃厚血小板-HLA-LR(1本)  | 10単位  |         | 1本の原料血漿を製造、確保済み。 |            | 重篤    | 軽快 |                                    |                   |
| 3-10010080 | A-10000067 | 2010/11/2  | 2010/11/15 | 照射濃厚血小板-LR(人血小板濃厚液(放射線照射))  | 男    | 血液疾患  | 細菌感染 | 10/10 | 9:30 BT 38.4℃ | 15:18 血小板製剤輸血開始。16:20 輸血終了。16:50 シリンジ出現。BT 124/62、P 78。17:03 BT 37.5℃、BP 115/68。17:40 シリンジ消失。BT 38.2℃、BP 138/85、P 82。20:30 BT 38.8℃、BP 110/58、P 88。院内にて実施の患者血液培養にて Staphylococcus epidermidis を同定。 | 使用済みバッグ(1本)による細菌培養を実施、陰性。非溶血性副作用関連検査実施。抗血漿タンパク質抗体検査: 陰性。血漿タンパク質交換検査: 欠損なし。 |         |          |          |         | 被疑薬: 採血3日目の照射濃厚血小板-LR(1本)  | 10単位  |         | 1本の原料血漿を製造、確保済み。 |            | 非重篤   | 回復 |                                    |                   |

| 日赤番号       | 識別番号       | FAX受付日     | 報告受理日      | 販売名(一般名)  | 患者性別 | 原疾患      | 感染症名 | 投与年月  | 投与前検査(年月)              | 投与後検査(年月)  | 日赤投与前検査   | 日赤投与後検査 | 献血者個別NAT | 献血者個別NAT | 併用血液製剤等 | 備考                            | 使用単位数  | 献血者再献血率      | 同一献血者製剤確保率       | 同一献血者製剤使用率  | 感染等転帰 | 転帰     | 献血者発症及の場合の献血者保管抗体(抗原、抗体、NAT)(投与時点) | 献血者発症及の場合の献血者の検査値 |  |
|------------|------------|------------|------------|---|------|----------|------|-------|------------------------|--|---|---------|----------|----------|---------|-------------------------------|--|--------------|------------------|---|-------|--------|------------------------------------|-------------------|--|
| 3-10010082 | A-10000068 | 2010/11/10 | 2010/11/24 | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))<br>新鮮凍結血漿(新鮮凍結輸入血漿) | 男    | 肝・胆・膵臓疾患 | 敗血症  | 10/10 | 10/10                  | 20:00 輸血開始。BT 38.0℃、BP 80/40。21:00 BT 37.8℃、BP 80/38。23:00 BT 37.3℃、BP 82/38。翌日 4:30 輸血開始。18:00 BT 38.4℃、BP 140/50。19:35 BP 80/30。2:00 輸血開始。2:28 敗血症性ショックにて患者死亡。副検なし。院内にて実施の患者血液培養より Enterococcus faecium を同定した。 | 当該製剤のセグメントチューブ(1本)で細菌培養試験を実施、陰性。  |         |          |          |         | アルブミン                         | 被疑薬: 採血11日目の赤血球濃厚液-LR(1本) 採血12日目の赤血球濃厚液-LR(4本) 採血13日目の赤血球濃厚液-LR(2本) 採血289日目の新鮮凍結血漿(1本) 採血290日目の新鮮凍結血漿(2本) 採血314日目の新鮮凍結血漿(1本) | 14単位<br>20単位 |                  | 6本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿-LRを製造。原料血漿は全て確保済み。新鮮凍結血漿-LRは確保済み。 |       | 重篤(死亡) | 死亡                                 |                   |  |
| 3-10010085 | A-10000071 | 2010/12/22 | 2010/12/6  | 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))                     | 女    | 血液腫瘍     | 敗血症  | 10/11 | 14:30 BT 37.2℃         | 15:25 赤血球製剤投与開始。15:40 副作用なし。16:55 悪寒、嘔吐。輸血中止。17:15 BT 38.8℃。血液培養施行。BT 39.0℃。23:50 BT 38.0℃輸血翌日 BT 38℃前後、発熱続。輸血翌々日 BT 37℃台。院内にて実施の患者血液培養にて Escherichia coli を同定。  | 投与中止の当該製剤(1本)で細菌培養試験を実施、陰性。非溶血性副作用関連検査実施。抗血漿タンパク質抗体検査: 陰性。血漿タンパク質交換検査: 欠損なし。                |         |          |          |         | 被疑薬: 採血5日目の照射赤血球濃厚液-LR(1本)    | 2単位  |              | 1本の原料血漿を製造、確保済み。 |   | 重篤    | 未回復    |                                    |                   |  |
| 3-10010089 | A-10000076 | 2010/12/3  | 2010/12/15 | 照射濃厚血小板-HLA-LR(人血小板濃厚液(HLA)(放射線照射))             | 女    | 血液腫瘍     | 敗血症  | 10/11 | BT 37.4℃、BP 97/57、P 84 | 血小板製剤投与開始後 30分後に悪寒、発熱。BT 39.8℃、BP 135/75、P 120。患者血液培養より Providencia alcalifaciens を同定。   | 同一採血番号の血液(1本)で細菌試験を実施、陰性。非溶血性副作用関連検査実施。抗血漿タンパク質抗体検査: 陰性。血漿タンパク質交換検査: 欠損なし。陰性。輸血前、陰性。輸血後、陰性。 |         |          |          |         | 被疑薬: 採血4日目の照射濃厚血小板-HLA-LR(1本) | 10単位   |              | 1本の原料血漿を製造、確保済み。 |   | 重篤    | 未回復    |                                    |                   |  |

| 日赤番号                  | 識別番号               | FAX<br>受付日        | 報告<br>受領日          | 販売名(一般<br>名)                         | 患者<br>性別 | 年代 | 原疾患<br>(簡略<br>名) | 感染<br>症名 | 投与<br>年月 | 投与前検査<br>(年月)                           | 投与後検査(年月)   | 日赤投与前<br>検査   | 日赤投与後<br>検査 | 受血者<br>種別<br>NAT              | 受血者<br>種別<br>NAT | 併用<br>血液製<br>剤等 | 備考 | 使用<br>単位<br>数                   | 供血量再<br>献血率 | 同一供血量<br>製剤確保率 | 同一供血量<br>製剤使用率 | 感染<br>症等<br>転帰 | 転帰 | 供血量再<br>献血率<br>検査<br>結果<br>(抗原<br>抗体<br>NAT)(投<br>与時点) | 供血量再<br>献血率<br>検査<br>結果<br>(抗原<br>抗体<br>NAT)検査<br>の<br>場合<br>の<br>検査<br>値 |
|-----------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------------|----------|----|------------------|----------|----------|---|---|---|-------------|-------------------------------|------------------|-----------------|----|---------------------------------|-------------|----------------|----------------|----------------|----|--|---|
| 3-<br>100<br>009<br>5 | A-<br>1000<br>0090 | 2010<br>/12/<br>9 | 2010<br>/12/<br>21 | 照射赤血球濃<br>縮液-LR2人赤<br>血球濃厚液(注<br>射用) | 男        | 50 | 河北器<br>機         | 敗血症      | 10/12    | 122 BT<br>38.1℃, HR<br>83, BP<br>133/73 | 1020 赤血球製剤1<br>単位投与前開始。<br>11:45 投与終了。<br>11:45 赤血球製剤1<br>単位投与開始。<br>14:00 投与終了, BT<br>36.6℃, HR 83, BP<br>140/73<br>輸血翌日<br>6:30 BT 37.5℃, HR<br>93, BP 100/69<br>7:00 BT 38.6℃, 患<br>者血液培養実施。<br>11:00 BT 38.0℃<br>14:45 BT 38.2℃,<br>HR 112, BP 161/77<br>16:00 BT 38.6℃<br>18:40 HR 112, BP<br>148/72<br>床褥冷感、発汗著<br>明、敗血症性ショック<br>疑い、患者血液培養<br>よりグラム陰性桿菌<br>(3+)を検出し、<br>Acinetobacter<br>baumannii同定。<br>20:00 BT 38.9℃,<br>HR 100, BP 116/60 | 同一投血量の<br>血漿(1本)で<br>細菌試験を実施。<br>適合、<br>急激増血用血<br>液と同種製薬<br>品の血漿のセ<br>グメントチュー<br>プでのエンド<br>キシン検査結<br>果<br>(1)1本エンド<br>キシン濃度<br>0.9pg/mL(基準<br>値1.0pg/mL)<br>(2)1本エンド<br>キシン濃度<br>1.7pg/mL(基準<br>値1.0pg/mL)で<br>あったが再検<br>定の結果基準<br>値以下であっ<br>た。 |             | 細菌系:投血15日目の照射赤<br>血球濃厚液-LR2本) | 2単位              |                 |    | 2本の原料血<br>漿を製造、す<br>べて確保済<br>み。 | 重篤          | 回復             |                |                |    |  |   |

【国内血漿分画製剤例】

| 識別番号           | FAX<br>受付日         | 報告<br>受領日          | 販売名(一般<br>名)   | 患者<br>性別 | 年代  | 原疾患<br>(簡略<br>名) | 感染<br>症名                                   | 投与<br>年月   | 投与前検査<br>(年月)   | 投与後検査(年月)   | 患者<br>検体<br>確保<br>状況 | 受血者<br>種別<br>NAT | 原料血漿・<br>製品NAT検<br>査(再検査・<br>製造時検査<br>の別) | 併用<br>血液製<br>剤等 | 備考     | 使用<br>単位<br>数   | ロット番号   | 同一製剤ロット使用状況 | 感染<br>症<br>転帰 | 転帰 |
|----------------|--------------------|--------------------|--|----------|-----|------------------|--|------------|---|---|----------------------|------------------|---|-----------------|--------|---|---|-------------|---------------|----|
| A-<br>10000084 | 2010<br>/12/<br>20 | 2010<br>/12/<br>22 | 献血ヴェノグ<br>ロブリンH<br>(ポリエチレ<br>ングリコール<br>処理人免疫<br>グロブリン) | 男        | ~10 | その他              | ヘル<br>ペ<br>ス<br>ウ<br>ィ<br>ル<br>ス<br>感<br>染 | 2010<br>/8 | 2010/08/10* 発熱。<br>2010/08/14* 顔面、体<br>幹部、手掌に小紅斑多<br>数出現し、徐々に全身<br>に広がりが感じました。<br>2010/08/18 アスピリン<br>をフロベニンに内服変<br>更。<br>2010/08/24 全身の発<br>疹はすべて消失した。<br>2010/08/27* 再び、手<br>掌、足底に小紅斑が出<br>現し、徐々に四肢に拡<br>大している。 |   |                      |                  |   | 30g             | R468VX | 安全性については<br>1)本剤はウイルスの不活化・除去を目的として製造工程に60℃10時間の<br>液状加熱処理、濾過膜処理(19nmのナノフィルトレーション)を施してい<br>る。2)ヘルペスウイルスのモデルウイルスとしてBHVを用いた本剤製造<br>工程のウイルスプロセスバリデーション試験で、合計30.9Logのリダクショ<br>ンファクターが得られており、万一本剤の原料にHHV-6、HHV-7が混入し<br>たとしても、製造工程において十分に不活化・除去されると考えられる。<br>3)当該ロットの出荷状況は、出庫開始日:2010年4月15日、最終出庫日:<br>2010年7月29日、出荷数:12,769本で在庫なし、有効期限:2011年11月9<br>日である。当該ロットにおいて他にHHV-6あるいはHHV-7感染が疑われ<br>た症例は報告されていない。<br>以上から、本剤からHHV-6およびHHV-7が伝播した可能性は否定でき<br>ると考える。<br>担当医師が「本剤からのHHV-6,7伝播ではなく、免疫力低下による再活性化<br>であると判断し、企業・担当医師共に因果関係を否定したため報告対象<br>外。 |   | 回復          |               |    |
| A-1000009      | 2011<br>/12/<br>1  | 2011<br>/12/<br>5  | 献血ヴェノグ<br>ロブリンH<br>(ポリエチレ<br>ングリコール<br>処理人免疫<br>グロブリン) | 男        | ~10 | その他              | 菌<br>血<br>症                                | 2010<br>/8 | 両側<br>足<br>底<br>か<br>ら<br>連<br>続<br>す<br>る<br>足<br>背<br>一<br>下<br>腿<br>一<br>大<br>腿<br>遠<br>位<br>部<br>の<br>紅<br>斑<br>あり<br>(10/0<br>8)   | 1回目投与終了後、治<br>療開始前からの発疹は<br>消失。<br>本剤の投与を開始(2<br>回目、15g)。丘疹が発<br>現。<br>本剤の投与を開始(3<br>回目、10g)<br>(10/08)<br>5日後、急性汎発性発<br>疹性膿疱症の疑い。<br>急性汎発性発疹性膿<br>疱症、バンテア属菌血<br>症は回復。<br>(2010/09) |                      |                  |   |                 |        | R471  | 現在実施中の使用成績調査にて入手された情報である。<br>担当医師はバンテア属菌血症と本剤との関連性を「不明」としているため、<br>製剤からの感染を疑っている可能性が否定できないので感染症報告とし<br>て報告する。追加調査を実施中。本剤の原料にバンテア属菌が混入した<br>としても、製造工程において十分に不活化・除去されるため企業は本剤<br>からバンテア属菌が伝播した可能性は否定できると考える。<br>当該ロットの出荷状況は、出庫開始日:2010年6月14日、最終出庫日:<br>2010年8月17日、出荷数:12,251本で在庫なし、有効期限:2011年12月24<br>日である。当該ロットにおいて他に細菌感染が疑われた症例は報告され<br>ていない。 |             | 回復            |    |

別紙

日本赤十字社

試行的 HEV20 プール NAT 実施状況について  
 (輸血後 HEV 感染の予防対策)

1. 試行的 HEV20 プール NAT 実施状況

北海道赤十字血液センター管内

調査期間:平成 17 年 1 月 1 日～平成 22 年 12 月 31 日

|                  | 献血者数        | HEV-RNA 陽性 | 陽性率      |
|------------------|-------------|------------|----------|
| H17. 1～H18. 2*1  | 341, 174    | 45         | 1/7, 582 |
| H18. 3～H22. 12*2 | 1, 311, 106 | 151        | 1/8, 683 |
| 合計               | 1, 652, 280 | 196        | 1/8, 430 |

\*1 北海道センターにて NAT 実施(ALT 高値、検査不合格検体も含む)

\*2 血漿分画センターにて NAT 実施(ALT 高値、検査不合格検体は除く)

2. HEV-RNA 陽性献血者の内訳  
 別添

別添

2. HEV-RNA陽性者の内訳

| No | 採血日        | 年齢 | 性別 | ALT (IU/L) | HEV抗体 |     | HEV RNA | 陽診陽性率1 | 病の種類                   | 検査結果 |          | 献血者情報                      |
|----|------------|----|----|------------|-------|-----|---------|--------|------------------------|------|----------|----------------------------|
|    |            |    |    |            | IgM   | IgG |         |        |                        | 食の方向 | 濃度対象供給製剤 |                            |
| 1  | 2005/01/04 | 32 | M  | 57         | -     | -   | +       | 無      | 不明レバー                  | 無    | 無        |                            |
| 2  | 2005/02/01 | 38 | F  | 11         | -     | -   | +       | 無      | プタレバー                  | 無    | 無        |                            |
| 3  | 2005/02/13 | 41 | M  | 103        | -     | -   | +       | 無      | 回答なし                   | 無    | 無        |                            |
| 4  | 2005/03/25 | 65 | F  | 17         | -     | -   | +       | 無      | 回答なし、(問診時)             | 無    | 有        | 赤血球製剤産後のため院内感染             |
| 5  | 2005/03/27 | 26 | M  | 38         | -     | -   | +       | 有      | 不明レバー                  | 無    | 無        |                            |
| 6  | 2005/04/10 | 54 | F  | 20         | -     | -   | +       | 無      | ウシ精肉                   | 無    | 無        |                            |
| 7  | 2005/04/15 | 59 | F  | 18         | -     | -   | +       | 無      | プタホルモン、シカ精肉            | 十分加熱 | 無        |                            |
| 8  | 2005/04/15 | 35 | F  | 16         | -     | -   | +       | 無      | シカ精肉、ウシ精肉              | 半生   | 無        |                            |
| 9  | 2005/04/20 | 25 | M  | 24         | +     | +   | +       | 無      | ウシレバー、ヒツジ精肉            | 十分加熱 | 無        |                            |
| 10 | 2005/04/28 | 22 | M  | 44         | -     | -   | +       | 無      | ウシレバー、ウシ精肉             | 半生   | 有        | 感染なし                       |
| 11 | 2005/06/07 | 42 | M  | 24         | +     | +   | +       | 無      | ウシ精肉                   | 十分加熱 | 有        | 原疾患により死亡                   |
| 12 | 2005/06/22 | 51 | M  | 52         | -     | -   | +       | 無      | ウシホルモン、プタ精肉、ヒツジ精肉      | 十分加熱 | 無        |                            |
| 13 | 2005/07/03 | 58 | M  | 219        | +     | +   | +       | 無      | 不明レバー、プタ精肉             | 十分加熱 | 無        |                            |
| 14 | 2005/07/05 | 22 | M  | 23         | +     | +   | +       | 無      | 回答なし                   | 無    | 無        |                            |
| 15 | 2005/07/05 | 38 | M  | 15         | -     | -   | +       | 無      | プタホルモン、ウシ精肉、プタ精肉       | 半生   | 無        |                            |
| 16 | 2005/07/13 | 24 | M  | 19         | -     | -   | +       | 無      | ウシレバー                  | 生    | 有        | 原疾患により死亡                   |
| 17 | 2005/09/02 | 33 | M  | 49         | -     | -   | +       | 無      | ウシ精肉                   | 半生   | 無        |                            |
| 18 | 2005/09/01 | 29 | F  | 100        | +     | +   | +       | 無      | ウシ精肉、ヒツジ精肉             | 半生   | 無        |                            |
| 19 | 2005/09/20 | 42 | M  | 37         | -     | -   | +       | 無      | ウシホルモン、ヒツジ精肉、プタ精肉、プタ精肉 | 十分加熱 | 有        | HEV感染(H17.11.1 運営委員会報告済み)  |
| 20 | 2005/09/27 | 20 | F  | 10         | -     | -   | +       | 無      | プタホルモン、不明レバー、ヒツジ精肉     | 十分加熱 | 無        |                            |
| 21 | 2005/10/21 | 41 | M  | 12         | -     | -   | +       | 無      | ウシ精肉、プタホルモン、ヒツジ精肉      | 十分加熱 | 無        |                            |
| 22 | 2005/10/25 | 44 | F  | 38         | +     | +   | +       | 無      | 回答なし                   | 十分加熱 | 無        |                            |
| 23 | 2005/11/07 | 30 | F  | 21         | -     | -   | +       | 無      | ウシ精肉、プタ精肉              | 十分加熱 | 無        |                            |
| 24 | 2005/11/07 | 31 | F  | 12         | +     | +   | +       | 有      | プタホルモン、ウシ精肉、ヒツジ精肉      | 半生   | 無        |                            |
| 25 | 2005/11/20 | 28 | M  | 47         | +     | +   | +       | 有      | プタレバー、プタホルモン、ウシ精肉      | 十分加熱 | 無        |                            |
| 26 | 2005/11/29 | 35 | F  | 33         | +     | +   | +       | 有      | ウシホルモン、ウシ精肉            | 生    | 無        |                            |
| 27 | 2005/12/13 | 42 | M  | 30         | -     | -   | +       | 有      | プタホルモン、ウシ精肉、プタ精肉       | 十分加熱 | 有        | 原疾患により死亡                   |
| 28 | 2005/12/13 | 30 | M  | 11         | -     | -   | +       | 有      | 不明レバー                  | 半生   | 無        |                            |
| 29 | 2005/12/22 | 82 | F  | 14         | -     | -   | +       | 無      | ウシ精肉、ヒツジ精肉             | 十分加熱 | 有        | HEV感染(H18.01.28 運営委員会報告済み) |
| 30 | 2005/12/27 | 42 | F  | 14         | -     | -   | +       | 無      | 不明レバー                  | 十分加熱 | 無        |                            |

| No. | 採血日        | 年齢 | 性別 | ALT (IU/L) | HEV抗体 |     | HEV RNA | 問診該当※1 | 喫食歴調査                               |            | 遊及対象供給製剤 | 受血者情報                          |
|-----|------------|----|----|------------|-------|-----|---------|--------|-------------------------------------|------------|----------|--------------------------------|
|     |            |    |    |            | IgM   | IgG |         |        | 肉の種類                                | 食べ方        |          |                                |
| 31  | 2006/01/02 | 22 | F  | 12         | -     | -   | +       | 有      | ウシレバー、ウシ精肉                          | 十分加熱       | 無        |                                |
| 32  | 2006/01/06 | 68 | M  | 23         | -     | -   | +       | 無      | ウシレバー、ブタホルモン、ヒツジ精肉                  | 半生         | 無        |                                |
| 33  | 2006/01/13 | 36 | M  | 42         | -     | -   | +       | 無      | ウマ精肉、不明レバー、ウシ精肉、ヒツジ精肉               | 生<br>半生    | 無        |                                |
| 34  | 2006/01/18 | 53 | M  | 238        | +     | +   | +       | 有      | ウシレバー、ウシホルモン                        | 十分加熱       | 無        |                                |
| 35  | 2006/01/13 | 31 | M  | 43         | -     | -   | +       | 有      | 不明レバー、ブタ精肉、ヒツジ精肉                    | 半生<br>十分加熱 | 無        |                                |
| 36  | 2006/01/17 | 48 | M  | 25         | -     | -   | +       | 無      | 回答なし                                |            | 無        |                                |
| 37  | 2006/01/25 | 52 | M  | 25         | -     | -   | +       | 無      | 不明レバー、ヒツジ精肉                         | 十分加熱       | 有        | 輸血後89日現在、HEVマーカーの陽転は見られず追跡調査終了 |
| 38  | 2006/01/30 | 39 | F  | 22         | -     | -   | +       | 無      | 回答なし                                |            | 無        |                                |
| 39  | 2006/01/30 | 25 | M  | 32         | -     | -   | +       | 有      | ウシ精肉、ウシホルモン、ブタ精肉                    | 十分加熱       | 無        |                                |
| 40  | 2006/02/02 | 39 | F  | 35         | -     | +   | +       | 有      | ウシレバー、ウシレバー                         | 生<br>半生    | 無        |                                |
| 41  | 2006/02/07 | 57 | M  | 13         | -     | -   | +       | 無      | 不明                                  | 不明         | 無        |                                |
| 42  | 2006/02/07 | 40 | F  | 172        | +     | +   | +       | 無      | ウシ精肉                                | 十分加熱       | 無        |                                |
| 43  | 2006/02/17 | 39 | M  | 28         | -     | -   | +       | 無      | ブタホルモン、ブタレバー、ブタカツ、ヒツジ精肉、イノシシ精肉、ブタ精肉 | 半生<br>十分加熱 | 無        |                                |
| 44  | 2006/02/20 | 58 | M  | 22         | -     | -   | +       | 無      | ヒツジ精肉                               | 十分加熱       | 無        |                                |
| 45  | 2006/02/21 | 45 | M  | 30         | -     | -   | +       | 無      | ウシ精肉、ブタ精肉、ブタレバー、ヒツジ精肉               | 半生<br>十分加熱 | 無        |                                |
| 46  | 2006/03/01 | 46 | F  | 15         | -     | -   | +       | 無      | 回答なし                                |            | 無        |                                |
| 47  | 2006/03/01 | 50 | F  | 29         | -     | -   | +       | 無      | 回答なし                                |            | 無        |                                |
| 48  | 2006/03/02 | 54 | M  | 47         | +     | +   | +       | 無      | ウシ、ブタ(精肉、レバー、ホルモン)、ヒツジ精肉            | 十分加熱       | 無        |                                |
| 49  | 2006/03/27 | 40 | F  | 12         | -     | -   | +       | 無      | 回答なし                                |            | 無        |                                |
| 50  | 2006/04/01 | 31 | F  | 16         | -     | -   | +       | 無      | ヒツジ精肉                               | 半生         | 無        |                                |
| 51  | 2006/04/04 | 30 | F  | 14         | -     | -   | +       | 無      | ブタ精肉、不明レバー                          | 十分加熱       | 無        |                                |
| 52  | 2006/04/12 | 38 | M  | 45         | +     | +   | +       | 無      | ブタレバー、ウシ精肉、ブタ精肉、ヒツジ精肉               | 十分加熱       | 無        |                                |
| 53  | 2006/04/18 | 21 | M  | 26         | -     | -   | +       | 無      | ウシ精肉、ウシホルモン、ウシ精肉、ウシホルモン             | 半生<br>十分加熱 | 無        |                                |
| 54  | 2006/04/22 | 28 | M  | 14         | +     | +   | +       | 無      | 回答なし                                |            | 無        |                                |
| 55  | 2006/04/26 | 46 | M  | 19         | -     | -   | +       | 無      | ブタレバー                               | 半生         | 無        |                                |
| 56  | 2006/05/18 | 62 | M  | 27         | -     | -   | +       | 無      | ヒツジレバー                              | 十分加熱       | 無        |                                |
| 57  | 2006/07/07 | 17 | M  | 33         | -     | -   | +       | 無      | 回答なし                                |            | 無        |                                |
| 58  | 2006/07/11 | 34 | F  | 10         | -     | -   | +       | 無      | 回答なし                                |            | 無        |                                |
| 59  | 2006/07/12 | 21 | F  | 27         | -     | -   | +       | 無      | 回答なし                                |            | 無        |                                |
| 60  | 2006/07/22 | 49 | M  | 46         | +     | -   | +       | 無      | ウシ精肉、ブタ精肉、ブタホルモン、ブタレバー              | 十分加熱       | 無        |                                |

| No. | 採血日        | 年齢 | 性別 | ALT (IU/L) | HEV抗体 |     | HEV RNA | 問診該当※1 | 喫食歴調査                     |            | 遊及対象供給製剤 | 受血者情報 |
|-----|------------|----|----|------------|-------|-----|---------|--------|---------------------------|------------|----------|-------|
|     |            |    |    |            | IgM   | IgG |         |        | 肉の種類                      | 食べ方        |          |       |
| 61  | 2006/08/01 | 62 | M  | 18         | -     | -   | +       | 無      | ブタホルモン、ウシ精肉、ブタ精肉、ヒツジ精肉    | 十分加熱       | 無        |       |
| 62  | 2006/09/06 | 44 | F  | 14         | -     | -   | +       | 無      | 喫食歴なし                     |            | 無        |       |
| 63  | 2006/09/29 | 68 | M  | 15         | -     | -   | +       | 無      | ブタ精肉、ヒツジ精肉                | 十分加熱       | 無        |       |
| 64  | 2006/10/21 | 29 | M  | 22         | -     | -   | +       | 無      | 不明                        |            | 無        |       |
| 65  | 2006/11/19 | 48 | M  | 58         | -     | -   | +       | 無      | ウシ精肉、ブタ精肉                 | 十分加熱       | 無        |       |
| 66  | 2006/11/23 | 54 | M  | 18         | -     | -   | +       | 無      | 回答なし                      |            | 無        |       |
| 67  | 2006/12/01 | 43 | M  | 55         | -     | +   | +       | 無      | ブタ精肉                      | 十分加熱       | 無        |       |
| 68  | 2006/12/04 | 60 | M  | 46         | +     | +   | +       | 無      | ウシ精肉                      | 十分加熱       | 無        |       |
| 69  | 2006/12/04 | 47 | M  | 40         | +     | +   | +       | 無      | ウシ精肉、ウシホルモン               | 十分加熱       | 無        |       |
| 70  | 2007/03/01 | 33 | M  | 41         | -     | -   | +       | 無      | ウシレバー                     | 生          | 無        |       |
| 71  | 2007/03/15 | 42 | M  | 32         | -     | +   | +       | 無      | ブタレバー、ブタホルモン              | 半生         | 無        |       |
| 72  | 2007/03/27 | 55 | M  | 30         | -     | -   | +       | 無      | 不明レバー                     | 十分加熱       | 無        |       |
| 73  | 2007/04/07 | 22 | F  | 9          | -     | -   | +       | 無      | ユッケ、ウシホルモン、ヒツジホルモン        | 生<br>十分加熱  | 無        |       |
| 74  | 2007/05/16 | 47 | F  | 15         | -     | -   | +       | 無      | ヒツジ精肉、ブタホルモン              | 十分加熱       | 無        |       |
| 75  | 2007/05/18 | 40 | F  | 27         | +     | +   | +       | 無      | ブタ生ハム(自家製)                | 半生         | 無        |       |
| 76  | 2007/05/30 | 33 | M  | 26         | -     | +   | +       | 無      | ヒツジ精肉、ブタホルモン              | 十分加熱       | 無        |       |
| 77  | 2007/06/22 | 38 | M  | 20         | -     | -   | +       | 無      | ウシ精肉、ヒツジ精肉                | 十分加熱       | 無        |       |
| 78  | 2007/06/25 | 45 | M  | 37         | +     | +   | +       | 無      | ブタ精肉、ヒツジ精肉                | 十分加熱<br>半生 | 無        |       |
| 79  | 2007/08/27 | 37 | M  | 18         | -     | -   | +       | 無      | ブタ精肉                      | 十分加熱       | 無        |       |
| 80  | 2007/07/24 | 57 | M  | 24         | -     | -   | +       | 無      | 喫食歴なし                     |            | 無        |       |
| 81  | 2007/07/29 | 37 | M  | 46         | -     | -   | +       | 無      | 不明レバー、ブタホルモン、不明レバー、ブタホルモン | 十分加熱<br>半生 | 無        |       |
| 82  | 2007/07/31 | 48 | M  | 30         | -     | -   | +       | 無      | ブタ精肉、ブタホルモン、ブタレバー         | 十分加熱       | 無        |       |
| 83  | 2007/08/01 | 48 | M  | 33         | -     | -   | +       | 無      | ブタ精肉、ウシ精肉、ヒツジ精肉           | 十分加熱<br>半生 | 無        |       |
| 84  | 2007/08/04 | 53 | M  | 28         | -     | -   | +       | 無      | ヒツジ精肉、ヒツジ精肉               | 十分加熱<br>半生 | 無        |       |
| 85  | 2007/08/26 | 50 | M  | 60         | -     | -   | +       | 無      | ヒツジ精肉、ヒツジ精肉、ウシ精肉          | 十分加熱<br>生  | 無        |       |
| 86  | 2007/09/05 | 41 | M  | 29         | -     | -   | +       | 無      | 喫食歴なし                     |            | 無        |       |
| 87  | 2007/09/18 | 41 | M  | 23         | -     | -   | +       | 無      | ウシ精肉、ブタ精肉、ウシホルモン、ブタホルモン   | 半生         | 無        |       |
| 88  | 2007/09/21 | 57 | M  | 19         | -     | -   | +       | 無      | ブタホルモン                    | 十分加熱       | 無        |       |
| 89  | 2007/10/03 | 59 | M  | 39         | -     | -   | +       | 無      | ブタレバー、ブタ精肉                | 十分加熱       | 無        |       |
| 90  | 2007/10/03 | 19 | M  | 40         | -     | -   | +       | 無      | 喫食歴なし                     |            | 無        |       |



| No. | 採血日        | 年齢 | 性別 | ALT (IU/L) | HEV抗体 |     | HEV RNA | 問診該当※1 | 喫食歴調査                       |            | 避及対象供給製剤 | 受血者情報 |
|-----|------------|----|----|------------|-------|-----|---------|--------|-----------------------------|------------|----------|-------|
|     |            |    |    |            | IgM   | IgG |         |        | 肉の種類                        | 食べ方        |          |       |
| 91  | 2007/10/09 | 35 | M  | 19         | -     | -   | +       |        | ブタ精肉                        | 十分加熱       | 無        |       |
| 92  | 2007/10/18 | 30 | M  | 31         | -     | -   | +       |        | ウシ精肉、ブタ精肉、ヒツジ精肉             | 十分加熱       | 無        |       |
| 93  | 2007/11/16 | 24 | M  | 5          | -     | -   | +       |        | 不明                          |            | 無        |       |
| 94  | 2007/11/16 | 54 | M  | 22         | -     | +   | +       |        | ブタホルモン、ブタレバー                | 十分加熱       | 無        |       |
| 95  | 2007/11/16 | 45 | M  | 47         | -     | -   | +       |        | ブタ精肉<br>ブタレバー               | 十分加熱<br>半生 | 無        |       |
| 96  | 2007/11/19 | 58 | M  | 13         | -     | -   | +       |        | レバー、ホルモン                    | 不明         | 無        |       |
| 97  | 2007/11/19 | 24 | M  | 46         | -     | -   | +       |        | 不明                          |            | 無        |       |
| 98  | 2007/11/24 | 36 | M  | 25         | -     | -   | +       |        | 不明                          |            | 無        |       |
| 99  | 2007/11/29 | 42 | M  | 21         | -     | +   | +       |        | 不明                          |            | 無        |       |
| 100 | 2007/11/30 | 31 | M  | 42         | +     | +   | +       |        | レバー                         | 不明         | 無        |       |
| 101 | 2008/01/08 | 35 | M  | 36         | -     | -   | +       |        | ウシ精肉、ブタ精肉                   | 十分加熱       | 無        |       |
| 102 | 2008/01/17 | 48 | F  | 13         | +     | +   | +       |        | ブタホルモン、シカ精肉<br>ウシ精肉         | 十分加熱<br>半生 | 無        |       |
| 103 | 2008/01/29 | 57 | M  | 22         | -     | -   | +       |        | ブタレバー、ブタホルモン                | 十分加熱       | 無        |       |
| 104 | 2008/02/04 | 31 | M  | 47         | +     | +   | +       |        | 不明                          |            | 無        |       |
| 105 | 2008/02/06 | 57 | M  | 20         | -     | -   | +       |        | ブタホルモン                      | 十分加熱       | 無        |       |
| 106 | 2008/02/13 | 42 | M  | 35         | -     | -   | +       |        | 不明レバー                       | 十分加熱       | 無        |       |
| 107 | 2008/02/13 | 60 | M  | 37         | +     | +   | +       |        | 不明                          |            | 無        |       |
| 108 | 2008/03/11 | 30 | M  | 21         | -     | -   | +       |        | 不明                          |            | 無        |       |
| 109 | 2008/03/25 | 34 | F  | 26         | -     | -   | +       |        | 喫食歴なし                       |            | 無        |       |
| 110 | 2008/03/28 | 32 | M  | 41         | +     | +   | +       |        | ブタ精肉、ウシ精肉                   | 十分加熱       | 無        |       |
| 111 | 2008/03/29 | 54 | M  | 28         | -     | -   | +       |        | ブタ精肉                        | 十分加熱       | 無        |       |
| 112 | 2008/03/30 | 19 | F  | 9          | -     | -   | +       |        | 不明レバー                       | 十分加熱       | 無        |       |
| 113 | 2008/04/16 | 48 | M  | 13         | -     | -   | +       |        | 不明                          |            | 無        |       |
| 114 | 2008/05/12 | 33 | M  | 12         | -     | -   | +       |        | ブタ精肉、ブタホルモン                 | 半生         | 無        |       |
| 115 | 2008/05/28 | 39 | F  | 29         | -     | -   | +       |        | 不明                          |            | 無        |       |
| 116 | 2008/05/28 | 47 | M  | 46         | -     | -   | +       |        | ブタホルモン                      | 十分加熱       | 無        |       |
| 117 | 2008/06/04 | 43 | M  | 38         | +     | +   | +       |        | ウシレバー<br>ウシホルモン、ウシ、ブタ、ヒツジ精肉 | 生<br>十分加熱  | 無        |       |
| 118 | 2008/06/07 | 42 | M  | 11         | -     | -   | +       |        | ウシレバー<br>ブタ精肉               | 生<br>十分加熱  | 無        |       |
| 119 | 2008/06/23 | 48 | M  | 17         | -     | -   | +       |        | ウシ、ブタ、ヒツジ精肉                 | 半生         | 無        |       |
| 120 | 2008/07/10 | 39 | M  | 32         | -     | -   | +       |        | ウシ、ブタ、ヒツジ精肉<br>ウシ、ブタ、ヒツジ精肉  | 半生<br>十分加熱 | 無        |       |

21

| No. | 採血日        | 年齢 | 性別 | ALT (IU/L) | HEV抗体 |     | HEV RNA | 問診該当※1 | 喫食歴調査              |         | 避及対象供給製剤 | 受血者情報 |
|-----|------------|----|----|------------|-------|-----|---------|--------|--------------------|---------|----------|-------|
|     |            |    |    |            | IgM   | IgG |         |        | 肉の種類               | 食べ方     |          |       |
| 121 | 2008/07/11 | 39 | M  | 28         | -     | -   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 122 | 2008/07/28 | 34 | M  | 35         | -     | -   | +       |        | ウシ精肉、ブタ精肉          | 十分加熱    | 無        |       |
| 123 | 2008/07/27 | 36 | M  | 45         | -     | -   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 124 | 2008/07/30 | 24 | M  | 10         | -     | -   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 125 | 2008/08/20 | 19 | M  | 17         | +     | -   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 126 | 2008/09/03 | 30 | M  | 28         | -     | -   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 127 | 2008/09/08 | 35 | M  | 16         | -     | -   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 128 | 2008/09/09 | 23 | F  | 24         | -     | -   | +       |        | ブタ、ヒツジ精肉           | 十分加熱    | 無        |       |
| 129 | 2008/09/16 | 33 | F  | 18         | +     | +   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 130 | 2008/09/16 | 58 | M  | 21         | -     | -   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 131 | 2008/09/17 | 82 | M  | 37         | -     | -   | +       |        | ウシレバー、ブタレバー        | 十分加熱    | 無        |       |
| 132 | 2008/09/23 | 42 | M  | 36         | -     | -   | +       |        | ブタ精肉、ブタレバー         | 十分加熱    | 無        |       |
| 133 | 2008/09/25 | 35 | M  | 16         | -     | -   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 134 | 2008/09/27 | 30 | M  | 22         | -     | -   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 135 | 2008/10/10 | 50 | M  | 31         | -     | -   | +       |        | ウシ、ブタ、ヒツジ精肉        | 不明      | 無        |       |
| 136 | 2008/10/11 | 39 | F  | 15         | -     | -   | +       |        | ウマ精肉               | 生       | 無        |       |
| 137 | 2008/10/14 | 56 | M  | 13         | -     | -   | +       |        | 不明レバー              | 生       | 無        |       |
| 138 | 2008/10/18 | 38 | F  | 23         | -     | -   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 139 | 2008/11/03 | 37 | M  | 22         | -     | -   | +       |        | ウシホルモン、ブタ精肉        | 半生      | 無        |       |
| 140 | 2008/11/11 | 41 | F  | 11         | -     | -   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 141 | 2008/12/05 | 52 | M  | 18         | -     | -   | +       |        | ブタレバー              | 十分加熱    | 無        |       |
| 142 | 2008/12/20 | 47 | M  | 22         | -     | -   | +       |        | ウシ、ブタ、ヒツジ精肉        | 十分加熱    | 無        |       |
| 143 | 2009/01/13 | 50 | M  | 27         | -     | -   | +       |        | ウシ、ブタ(精肉、レバー、ホルモン) | 十分加熱    | 無        |       |
| 144 | 2009/01/27 | 55 | M  | 17         | -     | -   | +       |        | 不明                 |         | 無        |       |
| 145 | 2009/02/11 | 37 | M  | 28         | -     | -   | +       |        | 不明ホルモン             | 十分加熱    | 無        |       |
| 146 | 2009/02/16 | 59 | F  | 23         | -     | -   | +       |        | ブタレバー              | 不明      | 無        |       |
| 147 | 2009/02/23 | 20 | F  | 42         | -     | +   | +       |        | ウシ、ブタ精肉            | 半生      | 無        |       |
| 148 | 2009/03/11 | 29 | M  | 49         | -     | -   | +       |        | ブタレバー、ホルモン         | 十分加熱    | 無        |       |
| 149 | 2009/04/16 | 35 | F  | 29         | -     | -   | +       |        | ウシレバー<br>ウシ、ブタホルモン | 生<br>半生 | 無        |       |
| 150 | 2009/04/24 | 36 | F  | 42         | -     | -   | +       |        | 不明ホルモン             | 不明      | 無        |       |

22

| No. | 採血日        | 年齢 | 性別 | ALT (IU/L) | HEV抗体 |     | HEV RNA | 問診<br>該当<br>※1 | 喫食歴調査                |           | 過及対象<br>供給製剤 | 受血者情報 |
|-----|------------|----|----|------------|-------|-----|---------|----------------|----------------------|-----------|--------------|-------|
|     |            |    |    |            | IgM   | IgG |         |                | 肉の種類                 | 食べ方       |              |       |
| 151 | 2009/04/27 | 45 | M  | 50         | -     | -   | +       |                | 不明                   |           | 無            |       |
| 152 | 2009/06/04 | 65 | F  | 24         | -     | -   | +       |                | 不明ホルモン               | 不明        | 無            |       |
| 153 | 2009/06/09 | 63 | M  | 26         | -     | -   | +       |                | ブタ肉<br>シカ精肉          | 十分加熱<br>生 | 無            |       |
| 154 | 2009/07/01 | 47 | M  | 40         | +     | +   | +       |                | ウシ精肉、ブタホルモン          | 十分加熱      | 無            |       |
| 155 | 2009/07/23 | 26 | F  | 11         | -     | -   | +       |                | ブタホルモン<br>ウシ精肉       | 十分加熱<br>生 | 無            |       |
| 156 | 2009/08/01 | 40 | M  | 26         | -     | -   | +       |                | ウシ精肉、ブタホルモン          | 十分加熱      | 無            |       |
| 157 | 2009/08/14 | 41 | M  | 14         | -     | -   | +       |                | 不明                   |           | 無            |       |
| 158 | 2009/09/04 | 43 | M  | 45         | -     | -   | +       |                | ウマ精肉                 | 生         | 無            |       |
| 159 | 2009/09/09 | 54 | F  | 14         | -     | -   | +       |                | ウシレバー                | 半生        | 無            |       |
| 160 | 2009/09/09 | 51 | M  | 19         | -     | -   | +       |                | ブタ精肉                 | 十分加熱      | 無            |       |
| 161 | 2009/10/12 | 27 | M  | 41         | -     | -   | +       |                | 不明                   |           | 無            |       |
| 162 | 2009/10/27 | 52 | M  | 29         | -     | -   | +       |                | ブタ精肉、ブタレバー           | 十分加熱      | 無            |       |
| 163 | 2009/11/17 | 53 | M  | 19         | -     | -   | +       |                | ウシ・ブタ精肉、ウシレバー        | 半生        | 無            |       |
| 164 | 2009/11/28 | 28 | M  | 29         | -     | -   | +       |                | 不明                   |           | 無            |       |
| 165 | 2009/12/13 | 37 | M  | 35         | -     | -   | +       |                | ウシレバー                | 生         | 無            |       |
| 166 | 2009/12/17 | 37 | M  | 15         | -     | -   | +       |                | ウシ精肉、ブタレバー、ウシ・ブタホルモン | 十分加熱      | 無            |       |
| 167 | 2009/12/24 | 64 | M  | 40         | -     | -   | +       |                | ヒツジ精肉                | 不明        | 無            |       |
| 168 | 2009/12/28 | 34 | F  | 18         | -     | -   | +       |                | 不明                   |           | 無            |       |
| 169 | 2010/01/17 | 41 | M  | 25         | -     | -   | +       |                | ウシレバー                | 生         | 無            |       |
| 170 | 2010/01/19 | 34 | M  | 36         | -     | -   | +       |                | ブタホルモン               | 十分加熱      | 無            |       |
| 171 | 2010/01/21 | 39 | M  | 24         | -     | -   | +       |                | ブタレバー、ウシ精肉、ブタ精肉      | 十分加熱      | 無            |       |
| 172 | 2010/02/26 | 26 | F  | 15         | -     | -   | +       |                | ウシ精肉                 | 十分加熱      | 無            |       |
| 173 | 2010/03/04 | 50 | M  | 21         | -     | -   | +       |                | シカ精肉                 | 半生        | 無            |       |
| 174 | 2010/03/17 | 47 | M  | 18         | -     | -   | +       |                | ブタ精肉                 | 十分加熱      | 無            |       |
| 175 | 2010/03/17 | 26 | M  | 11         | -     | -   | +       |                | 不明                   |           | 無            |       |
| 176 | 2010/03/26 | 60 | M  | 38         | -     | -   | +       |                | ブタ精肉                 | 十分加熱      | 無            |       |
| 177 | 2010/04/17 | 54 | M  | 37         | -     | -   | +       |                | ウシレバー、ブタホルモン         | 十分加熱      | 無            |       |
| 178 | 2010/05/19 | 36 | F  | 14         | -     | -   | +       |                | 不明ホルモン               |           | 無            |       |
| 179 | 2010/06/19 | 35 | M  | 31         | -     | -   | +       |                | 不明ホルモン               |           | 無            |       |
| 180 | 2010/07/13 | 25 | M  | 17         | -     | -   | +       |                | 回答なし                 |           | 無            |       |

| No. | 採血日        | 年齢 | 性別 | ALT (IU/L) | HEV抗体 |     | HEV RNA | 問診<br>該当<br>※1 | 喫食歴調査             |      | 過及対象<br>供給製剤 | 受血者情報 |
|-----|------------|----|----|------------|-------|-----|---------|----------------|-------------------|------|--------------|-------|
|     |            |    |    |            | IgM   | IgG |         |                | 肉の種類              | 食べ方  |              |       |
| 181 | 2010/07/14 | 49 | M  | 26         | -     | -   | +       |                | 不明                |      | 無            |       |
| 182 | 2010/07/19 | 49 | M  | 21         | -     | -   | +       |                | なし                |      | 無            |       |
| 183 | 2010/07/20 | 58 | M  | 30         | -     | +   | +       |                | 不明ホルモン、レバー        | 不明   | 無            |       |
| 184 | 2010/07/29 | 44 | M  | 17         | -     | -   | +       |                | ブタ精肉・レバー、ウシ・ヒツジ精肉 | 半生   | 無            |       |
| 185 | 2010/08/01 | 50 | M  | 14         | -     | -   | +       |                | ウシ精肉・ホルモン、ヒツジ精肉   | 十分加熱 | 無            |       |
| 186 | 2010/09/19 | 60 | M  | 23         | -     | -   | +       |                | 不明レバー・ホルモン        | 半生   | 無            |       |
| 187 | 2010/09/19 | 42 | M  | 30         | +     | +   | +       |                | ウシ・ブタホルモン・レバー     | 十分加熱 | 無            |       |
| 188 | 2010/10/02 | 26 | M  | 45         | -     | -   | +       |                | ウシレバー             | 生    | 無            |       |
| 189 | 2010/10/11 | 43 | M  | 25         | -     | -   | +       |                | ブタレバー・ホルモン        | 不明   | 無            |       |
| 190 | 2010/10/27 | 40 | M  | 29         | -     | -   | +       |                | ブタレバー、ウシホルモン      | 半生   | 無            |       |
| 191 | 2010/11/08 | 67 | M  | 19         | -     | -   | +       |                | ブタホルモン            | 十分加熱 | 無            |       |
| 192 | 2010/11/10 | 44 | M  | 15         | -     | -   | +       |                | 不明ホルモン            | 半生   | 無            |       |
| 193 | 2010/11/19 | 38 | M  | 33         | -     | -   | +       |                | ウシレバー             | 生    | 無            |       |
| 194 | 2010/11/22 | 57 | F  | 9          | -     | -   | +       |                | なし                |      | 無            |       |
| 195 | 2010/12/03 | 40 | M  | 41         | -     | -   | +       |                | なし                |      | 無            |       |
| 196 | 2010/12/21 | 25 | F  | 14         | -     | -   | +       |                | 不明                |      | 無            |       |

※1: 喫食歴調査調査内容  
05年1月1日～05年10月31日: 「過去3ヶ月以内にブタ、シカ、イノシシあるいは動物種不明の生肉、生レバーの喫食歴」  
05年11月1日～06年03月31日: 「過去3ヶ月以内に生肉(半生も含む)、レバー、ホルモン(動物種、焼き方を問わず)の喫食歴」、なお本調査は06年03月31日をもって終了

事務連絡  
平成23年1月27日

日本赤十字社血液事業本部 御中

薬事・食品衛生審議会血液事業部会事務局  
厚生労働省医薬食品局血液対策課

血液製剤に関する報告事項について

血液事業の推進に御努力いただき、厚く御礼申し上げます。

さて、標記につきましては、平成22年11月2日付け血安第399号にて貴社から報告を頂いたところですが、平成23年2月18日(金)に平成22年度第4回血液事業部会運営委員会が開催されますので、下記の事項について資料を作成いただき、平成23年2月2日(水)までに当事務局あて御提出いただきますようお願いいたします。記の12については、平成22年11月24日開催平成22年度第3回血液事業部会運営委員会提出資料を更新のうえ、再度御提出ください。

なお、資料の作成に当たっては、供血者、患者及び医療機関の名称並びにこれらの所在地又はこれらの事項が特定できる情報を記載しないよう、個人情報及び法人情報の保護に特段の御配慮をお願いします。

記

1. 平成15年9月5日付けで報告された輸血用血液製剤でHIVの感染が疑われる事例について、残る2人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
2. 平成16年3月2日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る5人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
3. 平成16年11月26日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る7人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
4. 平成17年1月12日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る4人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。

査結果。来訪がなければ、その旨。

5. 平成17年2月4日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る1人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
6. 平成17年6月23日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る2人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
7. 平成18年4月7日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る7人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
8. 平成18年6月5日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る1人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
9. 平成19年2月20日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る1人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
10. 平成21年11月20日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る3人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
11. 平成18年2月15日報告、3月8日付けで追加報告された輸血用血液製剤でHCV(C型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る3人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
12. 試行的HEV20プールNATについて、その後の調査実施状況。

血安第42号  
平成23年2月2日

厚生労働省医薬食品局血液対策課長 様

日本赤十字社  
血液事業本部長 様

血液製剤に関する報告事項について (回答)

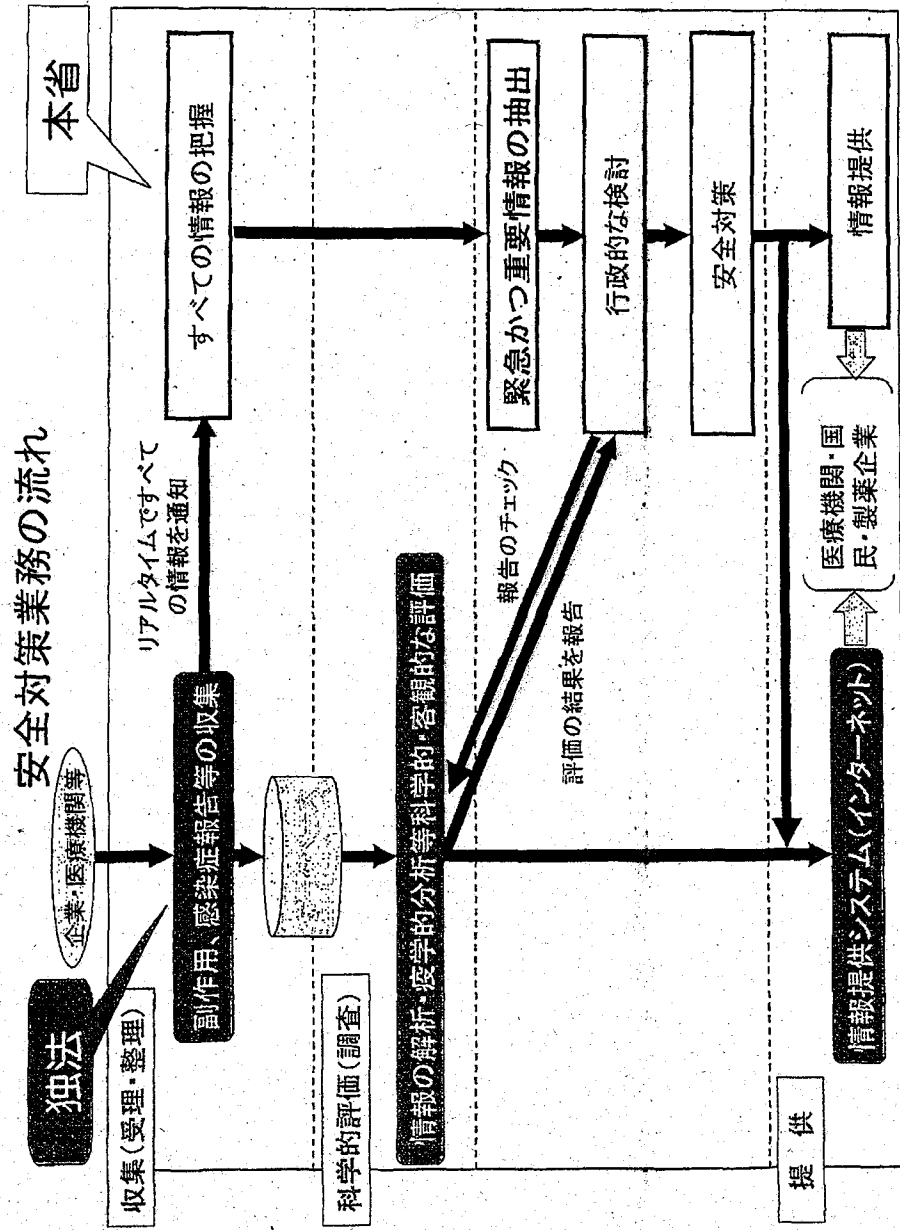
平成23年1月27日付事務連絡によりご依頼のありました標記の件については、下記のとおり資料を作成しましたので報告いたします。

記

1. 平成15年9月5日付けで報告された輸血用血液製剤でHIVの感染が疑われる事例について、残る2人のその後の来訪なし。(8名中6名が来所、検査は全て陰性)
2. 平成16年3月22日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る5人のその後の来訪なし。(37名中32名が来所、検査は全て陰性)
3. 平成16年11月26日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る7人のその後の来訪なし。(48名中41名が来所、検査は全て陰性)
4. 平成17年1月12日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る4人のその後の来訪なし。(16名中12名が来所、検査は全て陰性)
5. 平成17年2月4日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る1人のその後の来訪なし。(追跡調査対象の4名中3名が来所、HBV-DNAは全て陰性。1名はHBc抗体がEIA法のみ陽性HI法陰性、その他の者は全て陰性)

6. 平成17年6月23日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る2人の来訪なし。(20名中18名が来所、検査は全て陰性)
7. 平成18年4月7日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る7人のその後の来訪なし。(53名中46名が来所、HBV-DNAは全て陰性。2名はHBc抗体及びHBs抗体陽性、1名はHBs抗体のみ陽性、その他の者は全て陰性)
8. 平成18年6月5日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る1人のその後の来訪なし。(29名中28名が来所、HBV-DNAは全て陰性。2名はHBc抗体及びHBs抗体陽性、1名はHBs抗体のみ陽性、その他の者は全て陰性)
9. 平成19年2月20日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る1人のその後の来訪なし。(3名中2名が来所、検査は全て陰性)
10. 平成21年11月20日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る3人のその後の来訪なし。(23名中20名が来所、検査は全て陰性)
11. 平成18年2月15日報告、3月8日付けで追加報告された輸血用血液製剤でHCV (C型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る3人のその後の来訪なし。(81名中78名が来所、検査は全て陰性)
12. 試行的HEV20ブールNATについて、その後の調査実施状況については別紙のとおり。





献血件数及びH I V抗体・核酸増幅検査陽性件数

| 年                        | 献 血 件 数<br>( 検 査 実 施 数 ) | 陽性件数<br>( ) 内女性<br>[ ] 核酸<br>増幅検査<br>のみ陽性 | 10 万 件<br>当 たり |
|--------------------------|--------------------------|---|----------------|
| 1987年 (昭和62年)            | 8,217,340                | 11 (1)                                    | 0.134          |
| 1988年 (昭和63年)            | 7,974,147                | 9 (1)                                     | 0.113          |
| 1989年 (平成元年)             | 7,876,682                | 13 (1)                                    | 0.165          |
| 1990年 (平成2年)             | 7,743,475                | 26 (6)                                    | 0.336          |
| 1991年 (平成3年)             | 8,071,937                | 29 (4)                                    | 0.359          |
| 1992年 (平成4年)             | 7,710,693                | 34 (7)                                    | 0.441          |
| 1993年 (平成5年)             | 7,205,514                | 35 (5)                                    | 0.486          |
| 1994年 (平成6年)             | 6,610,484                | 36 (5)                                    | 0.545          |
| 1995年 (平成7年)             | 6,298,706                | 46 (9)                                    | 0.730          |
| 1996年 (平成8年)             | 6,039,394                | 46 (5)                                    | 0.762          |
| 1997年 (平成9年)             | 5,998,760                | 54 (5)                                    | 0.900          |
| 1998年 (平成10年)            | 6,137,378                | 56 (4)                                    | 0.912          |
| 1999年 (平成11年)            | 6,139,205                | 64 (6)                                    | 1.042          |
| 2000年 (平成12年)            | 5,877,971                | 67 (4)<br>[3]                             | 1.140          |
| 2001年 (平成13年)            | 5,774,269                | 79 (1)<br>[1]                             | 1.368          |
| 2002年 (平成14年)            | 5,784,101                | 82 (5)<br>[2]                             | 1.418          |
| 2003年 (平成15年)            | 5,621,096                | 87 (8)<br>[2]                             | 1.548          |
| 2004年 (平成16年)            | 5,473,140                | 92 (4)<br>[2]                             | 1.681          |
| 2005年 (平成17年)            | 5,320,602                | 78 (3)<br>[2]                             | 1.466          |
| 2006年 (平成18年)            | 4,987,857                | 87 (5)<br>[1]                             | 1.744          |
| 2007年 (平成19年)            | 4,939,550                | 102 (3)<br>[6]                            | 2.065          |
| 2008年 (平成20年)            | 5,077,238                | 107 (3)<br>[0]                            | 2.107          |
| 2009年 (平成21年)            | 5,287,101                | 102 (6)<br>[2]                            | 1.929          |
| 2010年 (平成22年)<br>(1~12月) | 5,318,586<br>(速報値)       | 86 (3)<br>[1]                             | 1.617          |

(注1)・昭和61年は、年中途から実施したことなどから、3,146,940件、うち、陽性件数11件(女性0)となっている。  
 (注2)・抗体検査及び核酸増幅検査陽性の血液は廃棄され、製剤には使用されない。  
 ・核酸増幅検査については、平成11年10月より全国的に実施している。  
 (注3)・平成22年は、1月~12月の速報値で集計している。



ブロック別HIV抗体・核酸増幅検査陽性献血者

|        | 平成18年     |         |             | 平成19年     |         |             | 平成20年     |         |             | 平成21年     |         |             | 平成22年<br>(1月～12月)(速報値) |         |             |
|--------|-----------|---------|-------------|-----------|---------|-------------|-----------|---------|-------------|-----------|---------|-------------|------------------------|---------|-------------|
|        | 献血者<br>人  | 陽性<br>件 | 10万人<br>当たり | 献血者<br>人  | 陽性<br>件 | 10万人<br>当たり | 献血者<br>人  | 陽性<br>件 | 10万人<br>当たり | 献血者<br>人  | 陽性<br>件 | 10万人<br>当たり | 献血者<br>人               | 陽性<br>件 | 10万人<br>当たり |
| 北海道・東北 | 674,411   | 3       | 0.445       | 647,438   | 4       | 0.618       | 651,215   | 5       | 0.768       | 677,073   | 9       | 1.329       | 690,050                | 10      | 1.014       |
| 関東     | 1,548,970 | 37      | 2.389       | 1,559,391 | 36      | 2.309       | 1,621,408 | 40      | 2.467       | 1,705,070 | 42      | 2.463       | 1,698,561              | 39      | 2.237       |
| 北陸・甲信越 | 337,810   | 4       | 1.184       | 330,485   | 4       | 1.210       | 335,848   | 0       | 0.000       | 340,901   | 3       | 0.880       | 340,203                | 0       | 0.000       |
| 東海     | 540,167   | 5       | 0.926       | 545,248   | 8       | 1.467       | 562,610   | 11      | 1.955       | 584,495   | 9       | 1.540       | 589,557                | 10      | 0.678       |
| 近畿     | 817,075   | 25      | 3.060       | 807,758   | 30      | 3.714       | 833,556   | 33      | 3.959       | 863,744   | 20      | 2.316       | 876,750                | 22      | 2.509       |
| 中国     | 335,666   | 5       | 1.490       | 316,087   | 5       | 1.582       | 316,509   | 4       | 1.264       | 329,443   | 4       | 1.214       | 330,284                | 5       | 1.514       |
| 四国     | 164,763   | 2       | 1.214       | 161,533   | 4       | 2.476       | 166,332   | 4       | 2.405       | 173,914   | 5       | 2.875       | 176,923                | 5       | 1.130       |
| 九州・沖縄  | 568,995   | 6       | 1.054       | 571,610   | 11      | 1.924       | 589,760   | 10      | 1.696       | 612,461   | 10      | 1.633       | 616,258                | 10      | 1.298       |
| 合計     | 4,987,857 | 87      | 1.744       | 4,939,550 | 102     | 2.065       | 5,077,238 | 107     | 2.107       | 5,287,101 | 102     | 1.929       | 5,318,586              | 86      | 1.617       |

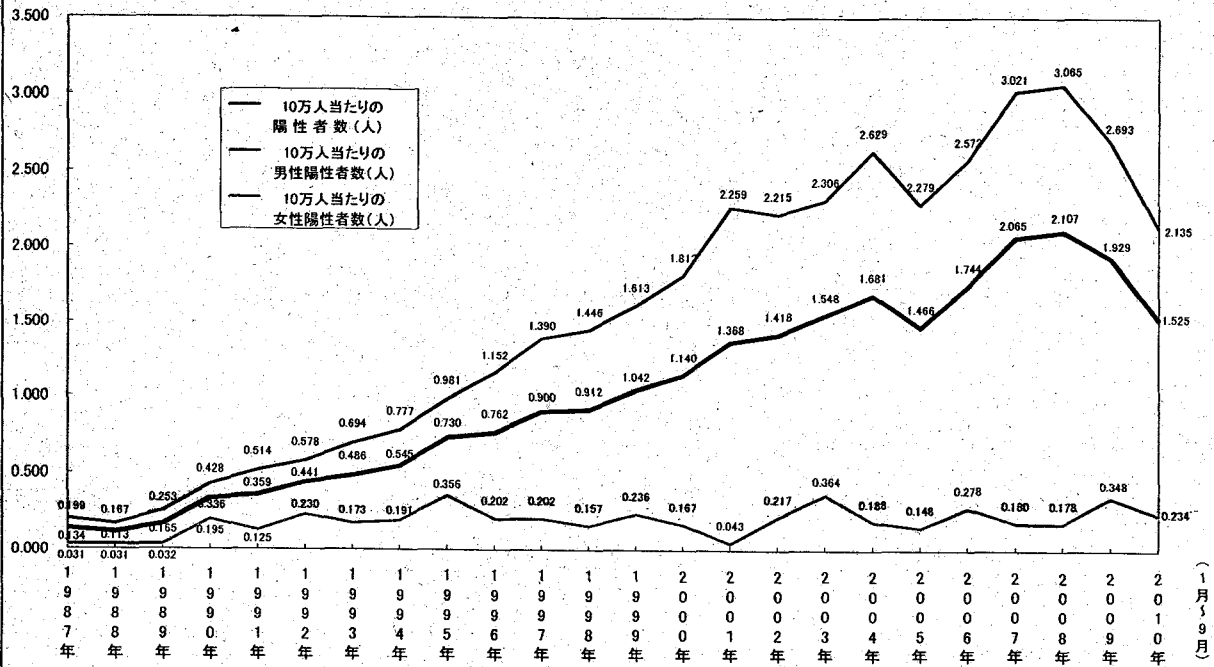
年齢別HIV抗体・核酸増幅検査陽性献血者

|         | 平成18年     |         |              | 平成19年     |         |              | 平成20年     |         |              | 平成21年     |         |              | 平成22年<br>(1月～9月)(確定値) |         |              |
|---------|-----------|---------|--------------|-----------|---------|--------------|-----------|---------|--------------|-----------|---------|--------------|-----------------------|---------|--------------|
|         | 献血者<br>人  | 陽性<br>件 | 10万人<br>当たり  | 献血者<br>人  | 陽性<br>件 | 10万人<br>当たり  | 献血者<br>人  | 陽性<br>件 | 10万人<br>当たり  | 献血者<br>人  | 陽性<br>件 | 10万人<br>当たり  | 献血者<br>人              | 陽性<br>件 | 10万人<br>当たり  |
| 16才～19才 | 381,352   | 2       | 0.524<br>(1) | 324,414   | 5       | 1.541        | 308,019   | 2       | 0.649        | 295,811   | 3       | 1.014        | 207,211               | 3       | 1.448        |
| 20才～29才 | 1,188,738 | 29      | 2.440<br>(2) | 1,135,102 | 38      | 3.348<br>(2) | 1,141,746 | 41      | 3.591<br>(1) | 1,139,991 | 37      | 3.246<br>(1) | 819,459               | 19      | 2.319<br>(1) |
| 30才～39才 | 1,361,658 | 43      | 3.158<br>(2) | 1,369,241 | 35      | 2.556<br>(1) | 1,391,141 | 50      | 3.594<br>(1) | 1,414,747 | 42      | 2.969<br>(3) | 1,049,655             | 28      | 2.668<br>(1) |
| 40才～49才 | 1,048,055 | 9       | 0.859        | 1,088,410 | 17      | 1.562        | 1,171,449 | 11      | 0.939<br>(1) | 1,272,397 | 17      | 1.336<br>(2) | 1,014,181             | 8       | 0.789        |
| 50才～59才 | 766,625   | 3       | 0.391        | 770,663   | 5       | 0.649        | 785,280   | 3       | 0.382<br>(1) | 841,168   | 3       | 0.357        | 653,929               | 3       | 0.459<br>(1) |
| 60才～    | 241,429   | 1       | 0.414        | 251,720   | 2       | 0.795        | 279,603   | 0       | 0.000        | 322,987   | 0       | 0.000        | 255,546               | 0       | 0.000        |
| 合計      | 4,987,857 | 87      | 1.744<br>(5) | 4,939,550 | 102     | 2.065<br>(3) | 5,077,238 | 107     | 2.107<br>(3) | 5,287,101 | 102     | 1.929<br>(6) | 3,999,981             | 61      | 1.525<br>(3) |

(注) 陽性件数の()内女性

10万人当たりの  
陽性者数(人)

献血者における男女別HIV抗体・核酸増幅検査陽性者数の年次推移  
(対10万人)



XMRVに関する文献報告(続報)(平成23年2月18日)

血液事業部会運営委員会委員 岡田 義昭

| 文献番号 | 文献名   | 報告国 | 要約  |
|------|---|-----|---|
| 1    | Robinson M J, Ertwein O W, Kaye S, et al., <i>Retrovirology</i> . 2010, 7:108.<br>Mouse DNA contamination in human tissue tested for XMRV   | 英国  | 英国292検体、韓国139検体、タイ6検体の計437検体の前立腺組織からDNAを抽出し、XMRV遺伝子を抽出したところ21例(4.8%)が陽性となった。一方、同じDNAを用いてマウスの intracisternal A particle(IAP) 遺伝子を抽出したところ、115例が陽性であり、XMRV陽性例は全てIAPも陽性であった。これらの結果から実験室のヒトの検体にマウスのDNAが高率に混入していることが明らかになった。これまでマウスDNAの混入を検出するためにマウスミトコンドリアの遺伝子が使用されていたが、IAPの方がコピー数も多く、混入をより高感度に見つけることができる。 |
| 2    | Oakes B, Tai A, Cingoz O, et al., <i>Retrovirology</i> . 2010, 7:109<br>Contamination of human DNA samples with mouse DNA can lead to false detection of XMRV-like sequences                        | 米国  | 特異的なXMRVのプライマーを用いて112人のCFSと36人の健康人からXMRVの遺伝子を抽出したところ、陽性例はなかった。一方、内因性のマウス白血病ウイルスも検出できるプライマーを用いて上記検体を測定すると、健康人から19人、CFS患者の2人からPCR産物が増幅され、15種の異なるマウス白血病ウイルス株が特定できた。増幅産物が得られた検体全てにマウス由来のDNAが混入していた。増幅が認められなかった検体も含めると健康人検体の33%、CFS患者検体の53%にマウスDNAが混入していたことになる。適切な感度を持った測定法でマウスDNAの混入をモニターする必要がある。         |
| 3    | Sato E, Furuta R, Miyazawa, <i>Retrovirology</i> . 2010, 7:110.<br>An endogenous murine leukemia viral genome contamination in a commercial RT-PCR kit is amplified using standard primers for XMRV | 日本  | 市販されている RT-PCRキットに少量の内因性のマウス白血病ウイルスの遺伝子が混入している場合があり、XMRV遺伝子を検出する際にキットの評価を慎重に実施する必要がある。なお、混入していたウイルスは、polytropic endogenous MLVと99.4%のホモロジーがある他、CFS患者から検出されたウイルス(前回の運営委員会資料の文献9)と99.6%ホモロジーがあった。   |
| 4    | Hue S, Gray E R, Gall A, et al., <i>Retrovirology</i> . 2010, 7:111<br>Disease-associated XMRV sequences are consistent with laboratory contamination   | 英国  | 報告されたXMRV特異的なPCRプライマーは、マウスの内因性ウイルスの遺伝子も増幅できることを示した。さらに、XMRVが持続感染している細胞株由来のXMRVの塩基配列と患者由来のXMRVとを比較すると、患者由来のXMRVは持続感染細胞由来であることが示された。以上から高感度のPCR法で検出されたXMRVは、マウスDNAの混入の結果かもしれない。   |

(参考)

XMRVの疫学に関する主な文献一覧(平成22年5月18日作成、平成22年11月24日改訂)

血液事業部会運営委員会委員 岡田 義昭

【前立腺癌関係】

| 文献番号 | 文献名  | XMRVの陽性率  |         |                                       | 検出法(組織)                        | 報告国    | 要約  |
|------|--|---|---------|---------------------------------------|--------------------------------|--------|---|
|      |  | 前立腺がん   | 慢性疲労症候群 | 健康人                                   |                                |        |   |
| 1    | Urisman A, et al., <i>PLoS Pathog</i> . 2006 Mar;2(3):e25.<br>Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant.  | 9/86 10.5%<br>(遺伝子の型による内訳)<br>QQ 8/20 40% RQ 0/14 0% RR 1/52 1.9% |         |                                       | RT-PCR (前立腺)                   | 米国     | DNAアレイによって前立腺がん組織から新たなウイルス(XMRV)を発見した。RNaseLにホモ型変異(QQ)をもつ前立腺癌の40%からXMRVが検出されたが、変異がない前立腺癌(RR)では1.9%であった。   |
| 2    | Fischer N, Hellwinkel O, Schulz C, Chun FK, Huland H, Aepfelbacher M, Schlomm T. <i>J Clin Virol</i> . 2008 Nov;43(3):277-83<br>Prevalence of human gammaretrovirus XMRV in sporadic prostate cancer   | 1/87 1.2%<br>(非家族性)   |         | 1/70 1.42%                            | RT-PCR (前立腺)                   | ドイツ    | 非家族性前立腺がん組織からXMRVの検出が試みられた。その結果、欧州北部においてはほとんど検出されなかった。但し、本研究において、RNaseLにホモ型変異(QQ)をもつサンプルは8%未満であったことに注意を要する。   |
| 3    | Hohn O, Krause H, Barbarotto P, Niederstadt L, Beimforde N, Denner J, Miller K, Kurth R, Bannert N. <i>Retrovirology</i> . 2009 Oct;16:6-92.<br>Lack of evidence for xenotropic murine leukemia virus-related virus(XMRV) in German prostate cancer patients   | 0/589 0%<br>(PCR)<br>0/146 0%<br>(抗体)                             |         | 0/5 0%<br>(抗体)                        | PCR, RT-PCR (前立腺)<br>ELISA(血清) | ドイツ    | 589例(76例のRNaseLホモ型変異型を含む)の前立腺癌組織からDNAとRNAを抽出し、核酸増幅法を用いてXMRVの遺伝子の有無を調べたが検出できなかった。また、血清中からもXMRVに反応する抗体は検出できなかった。  |
| 4    | Schlaberg R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 2009 Sep 22;106(38):16351-6<br>XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors   | 14/233 6.2%<br>PCR<br>54/233 23%<br>ウイルス抗原                        |         | 2/101 2%<br>PCR<br>4/101 4%<br>ウイルス抗原 | PCR (前立腺)<br>組織染色 (前立腺)        | 米国     | 233例の前立腺癌中14例からPCR法によってXMRV遺伝子が検出された。RNaseLの変異とは関連がなかった。XMRVのタンパクは上皮細胞に存在していた。  |
| 13   | Danielson B.P., Ayala G.E., and Kimata J.T. <i>JID</i> . 2010 Nov;202:1470-77<br>Detection of xenotropic murine leukemia virus-related virus in normal and tumor tissue of patients from the southern United States with prostate cancer is dependent on specific polymerase chain reaction conditions | 32/144 22.2%  |         |                                       | PCR (前立腺)                      | 米国(南部) | 米国の南部にある州での前立腺癌患者からXMRV遺伝子の検出を行なった。前立腺癌の生検検体からDNAを抽出し、PCRを実施(env領域)した。32例が陽性であった。内28例は正常組織と癌組織を独立に検討でき、18例は両方とも陽性であった。XMRV陽性例ではRNaseL遺伝子の変異やgleason score(病理組織分類)との間に有意な差は認められなかった。 |
| 14   | Aloia AL, Sfanos KS, Isaacs WB, Zheng Q, Maldarelli F, De Marzo AM, Rein A. <i>Cancer Res</i> . Published Online First October 21, 2010<br>XMRV: A New Virus in Prostate Cancer?   | 0/約800 0%   |         |                                       | PCR (前立腺)<br>組織染色 (前立腺)        |        | 約800の前立腺癌検体について、リアルタイムPCRと免疫組織染色を用いてXMRVの検出を試みた。その結果、前立腺癌には見られなかった。XMRVは実際にはヒトには感染を起こしていない可能性がある。もし感染していても、このデータは前立腺癌との因果関係を支持しない。  |

| 文庫番号 | 文献名   | XMRVの慢性疲労症候群                          |                                     | 報告国  | 要約  |
|------|---|---------------------------------------|-------------------------------------|------|---|
|      |   | 前立腺がん                                 | 健康人                                 |      |   |
| 5    | Lombard VC, Rusconi FW, Das Gupta J, Pfost MA, Hagen KS, Peterson DL, Rusconi SK, Perrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA. Science. 2009 Oct 23;326(5920):585-9<br>Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome.  | 68/101 67%                            | 8/218 3.7%                          | 米国   | 慢性疲労症候群(CFS)患者の87%からXMRV遺伝子が検出され、XMRVに感染したCFS患者の細胞や血液中に感染性ウイルスが存在した。また、一部の症例ではウイルスの抗体が共存していた。健康人の7%からもXMRVが検出された。CFS由来のXMRVは複製型別が同定・確認されたものどクラスターを形成していた。 |
| 6    | Erwein O, Kaye S, McClure MO, Weber J, Willis G, Collier D, Wessely S, Cleare A. PLoS One. 2010 Jan 6;5(1):e8519.<br>Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome  | 0/186 0%                              | 0/186 0%                            | イギリス | 慢性疲労症候群患者186例を対象に全血から核酸増幅法によるXMRV遺伝子の検出を行ったが、検出できなかった。  |
| 7    | Groom HC, Bouchier VC, Makinson K, Randall E, Baptista S, Hagan S, Gow JW, Mease FM, Breuer J, Kerr JR, Sloye JP, Bishop KN. Retrovirology. 2010 Feb 15;7:10<br>Absence of xenotropic murine leukemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome  | 0/136 0%<br>0/140 0%                  | 0/141 0%<br>RNA                     | イギリス | 全血及び血清から核酸増幅法を用いてXMRVの遺伝子を検出したが、慢性疲労症候群及び健康人から検出されなかった。   |
| 8    | van Kuppeveld FJ, de Jong AS, Lanke KH, Verhaegh GW, Melchers WJ, Swanink CM, Bleijenberg G, Nettes MG, Galama JM, van der Meer JW. BMJ. 2010 Feb 25;340:c1018<br>Prevalence of xenotropic murine leukemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort   | 0/32 0%<br>RNA                        | 0/43 0%<br>RNA                      | オランダ | 1991~1992年に凍結保存されていた末梢血球からRNAを抽出し、核酸増幅法によってXMRV遺伝子を検出したが、慢性疲労症候群及び健康人から1例も検出されなかった。   |
| 9    | Switzer WM, Jia H, Hahn O, Zhang HQ, Teng S, Shankar A, Barnett N, Simmons G, Hendry RM, Falkenberg VR, Reeves H, McClure M, Oxenius A, Collier J, Weber J, Gunthard H-F, Hirschel B, Fidler S, Phillips J, and Frater J. JID. 2010<br>Absence of evidence of Xenotropic Murine Leukemia Virus-related virus infection in persons with Chronic Fatigue Syndrome and healthy controls in the United States | 0/51 0%<br>DNA                        | 0/56 0%<br>DNA                      | 米国   | 米国カンザス州とジョージア州のCFS患者51人とコントロール56名の血清について、PCRと抗体検査が行われた。その結果、いずれからもXMRVは検出されなかった。この結果は、XMRVとCFSの関係を支持しない。  |
| 10   | Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, and Alter HJ. PNAS. 2010;107:1470-77<br>Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors   | 32/37 86.5%<br>DNA<br>(XMRVとは異なるウイルス) | 3/44 6.8%<br>DNA<br>(XMRVとは異なるウイルス) | 米国   | 既に報告されている種々のウイルスを用いて37人のCFS末梢血を解析し、健康な34人の白血球に類似したXMRVより多量に多量にXMRV遺伝子を検出した。この結果は、XMRVより多量にXMRV遺伝子を検出した。   |
| 11   | Barnes E, Flanagan P, Brown A, Robinson N, Brown H, McClure M, Oxenius A, Collier J, Weber J, Gunthard H-F, Hirschel B, Fidler S, Phillips J, and Frater J. JID. 2010<br>Failure to detect xenotropic murine leukemia virus-related virus in blood of individuals at high risk of blood-borne viral infection   | 0/151 0%<br>DNA                       | 0/151 0%<br>DNA                     | 米国   | 英国と西ヨーロッパのHIV-1感染者151人(慢性期94人、急性期57人)とCFS患者40人(慢性期20人、急性期20人)の血清からXMRV遺伝子を検出した。また、がん患者からXMRV遺伝子を検出した。がん患者からXMRV遺伝子を検出した。がん患者からXMRV遺伝子を検出した。               |
| 12   | Herrich T, J.J.Z. Felsenstein D, Kolton CN, Plange R.M., Peters F., Marty F.M., Lih N.H., Grazioso P., Crochere D.M., Eggers D., Kuritzkes D.R., and Tsalikis A.M.N. JID. 2010<br>Xenotropic murine leukemia virus-related virus prevalence in patients with chronic fatigue syndrome or chronic immunomodulatory conditions  | 0/79 0%<br>RNA                        | 0/198 0%<br>DNA                     | 米国   | ボストン周辺にある大学病院において、XMRV感染の新規を調べたために、CFS患者40人、がん患者40人、慢性疲労症候群患者40人、関節リウマチ患者40人の血清からXMRV遺伝子を検出した。がん患者からXMRV遺伝子を検出した。がん患者からXMRV遺伝子を検出した。                      |

RESEARCH Open Access

Mouse DNA contamination in human tissue tested for XMRV

Mark J Robinson<sup>1\*</sup>, Otto W Erlwein<sup>1†</sup>, Steve Kaye<sup>1</sup>, Jonathan Weber<sup>1</sup>, Oya Cingoz<sup>2</sup>, Anup Patel<sup>3</sup>, Marjorie M Walker<sup>4</sup>, Wun-Jae Kim<sup>5</sup>, Mongkol Ujprasertkul<sup>6</sup>, John M Coffin<sup>2</sup>, Myra O McClure<sup>1\*</sup>

Abstract

**Background:** We used a PCR-based approach to study the prevalence of genetic sequences related to a gammaretrovirus, xenotropic murine leukemia virus-related virus, XMRV, in human prostate cancer. This virus has been identified in the US in prostate cancer patients and in those with chronic fatigue syndrome. However, with the exception of two patients in Germany, XMRV has not been identified in prostate cancer tissue in Europe. Most putative associations of new or old human retroviruses with diseases have turned out to be due to contamination. We have looked for XMRV sequences in DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded prostate tissues. To control for contamination, PCR assays to detect either mouse mitochondrial DNA (mtDNA) or intracisternal A particle (IAP)-long terminal repeat DNA were run on all samples, owing to their very high copy number in mouse cells.

**Results:** In general agreement with the US prevalence, XMRV-like sequences were found in 4.8% of prostate cancers. However, these were also positive, as were 21.5% of XMRV-negative cases, for IAP sequences, and many, but not all were positive for mtDNA sequences.

**Conclusions:** These results show that contamination with mouse DNA is widespread and detectable by the highly sensitive IAP assay, but not always with less sensitive assays, such as murine mtDNA PCR. This study highlights the ubiquitous presence of mouse DNA in laboratory specimens and offers a means of rigorous validation for future studies of murine retroviruses in human disease.

Background

In 2006, XMRV was identified in stromal cells associated with prostate cancers of men with a family history of the malignancy, 40% of whom were homozygous for a specific variant of the interferon-inducible RNaseL gene, suggesting an increased susceptibility to viral infection in these patients. Virochip microarray analysis on cDNA from some of these tumours led to the identification of XMRV [1], a gammaretrovirus closely related, but not identical, to endogenous MLV. Interest in XMRV intensified when 6% of all prostate cancers in a US clinic were found to carry the virus and when by immuno-histochemical staining the virus was detected in the tumour epithelium of 23% of those patients. In

the latter study, virus detection was associated with a higher Gleason Index and appeared to be independent of the RNaseL mutation [2]. Several papers have since demonstrated a link of prostate cancer with XMRV [3-5], however this has not been repeated in other cohorts [6-9].

XMRV has also been reported in patients suffering from chronic fatigue syndrome (CFS) [10], a condition also associated with perturbations in the RNaseL innate defence response. In addition, XMRV has been described in the bronchiolar lavages of immunosuppressed individuals [11]. Several groups have presented unambiguous data challenging the original findings, both in European CFS cohorts [12-14] and in US CFS patients [15,16]. More recently, matters were further complicated by the publication of a study finding gag sequences similar to those of four different polytropic endogenous MLVs in an unrelated US CFS cohort, but no evidence of XMRV [17]. A clear account of the

\* Correspondence: m.mcclure@imperial.ac.uk

† Contributed equally

<sup>1</sup>Section of Infectious Diseases, Jefferis Research Trust Laboratories, Imperial College London, St Mary's Campus, London, W2 1PG, UK

Full list of author information is available at the end of the article





claims and counter-claims surrounding XMRV and its disease association has recently been published [18].

### Methods

The UK prostate specimens in this study came from two sources. Cancer tissue came from men locally referred to St Mary's Hospital in West London with symptoms of voiding dysfunction and prostate specific antigen abnormality and requiring biopsy after appropriate counselling. In addition, some patients had participated in a voluntary screening study and these provided samples that were a mixture of benign and cancer pathologies. All biopsy tissue had been stored in formalin fixed, paraffin-embedded (FFPE) blocks over a period of 3-6 years. Slices were taken from the blocks and DNA extracted as described (see Additional File 1; Supplementary Methods). The FFPE samples from Thailand and Korea were excess tissue from histological samples taken from new cases of both benign prostate hyperplasia and prostate cancer. These were FFPE embedded and sent to London for analysis.

We investigated the prevalence of XMRV in the UK and in the Far East, aware that the close relationship (about 94% at the nucleotide level) to other murine exogenous and endogenous retroviruses posed a problem in distinguishing XMRV from contaminating mouse DNA sequences. We were further aware that in any retrovirology laboratory MLV sequence contamination is something of an occupational hazard [19]. For these reasons, we extracted the DNA from FFPE prostate cancers, along with benign hyperplasia tissue, and PBS without tissue. We used several sets of primers [12] to test for XMRV-specific sequences, derived from the XMRV *gag* leader [1] which encompasses the 24 bp deletion originally thought to distinguish XMRV as a new human virus. To control for low level contamination, we included multiple no-template controls (no less than 6 in every run) and included assays with primers that would amplify murine mitochondrial DNA (mtDNA) and intracisternal A particle (IAP) LTRs. IAPs are retrotransposons present at the level of about 1000 copies of varying length per mouse genome [20].

### Results

All murine retroviral primer sequences amplified specific products of the appropriate size when tested on pXMRV isolate VP62, an infectious molecular clone of XMRV, kindly provided by R. Silverman. The IAP primers did not amplify sequences from human DNA extracted from LNCaP cells (prostate cancer cell line) or from six PBMC samples from human prostate cancer patients (data not shown).

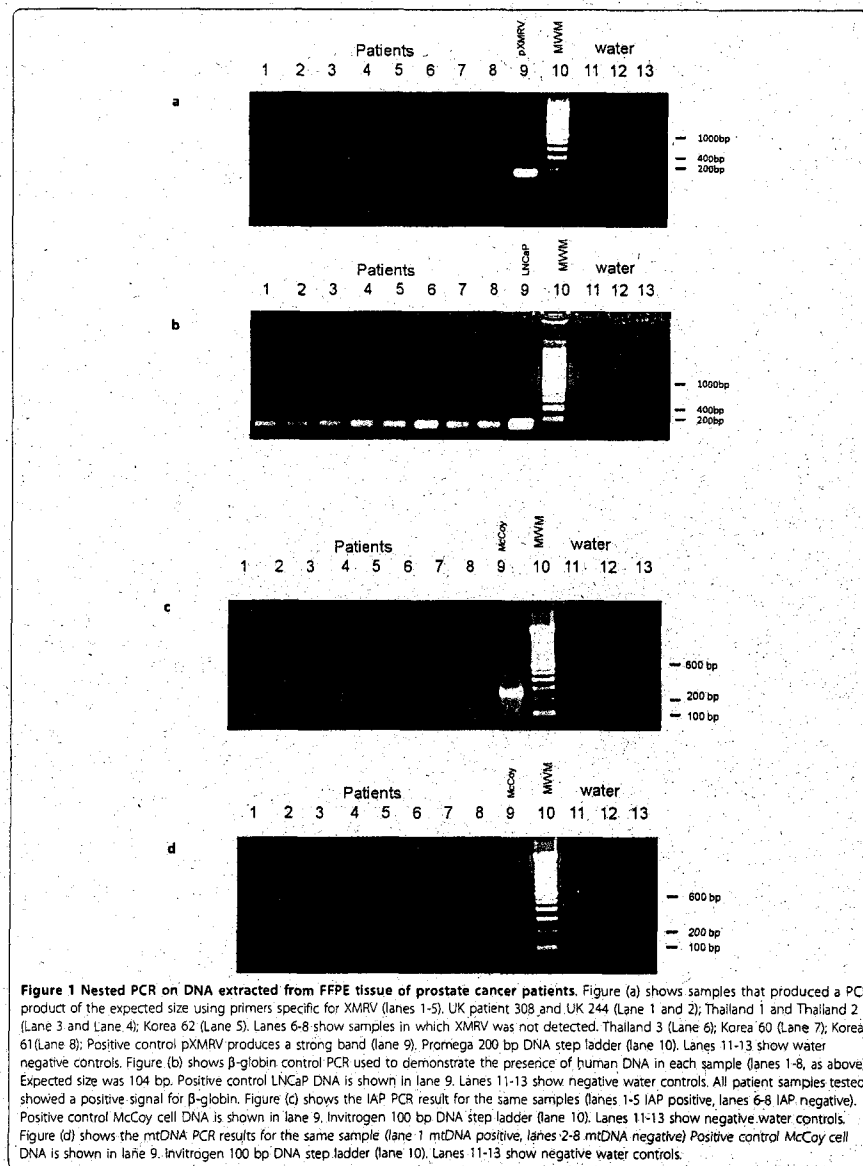
FFPE prostate tumour slices (two 10 micron slices from each lobe of the prostate) were provided to us

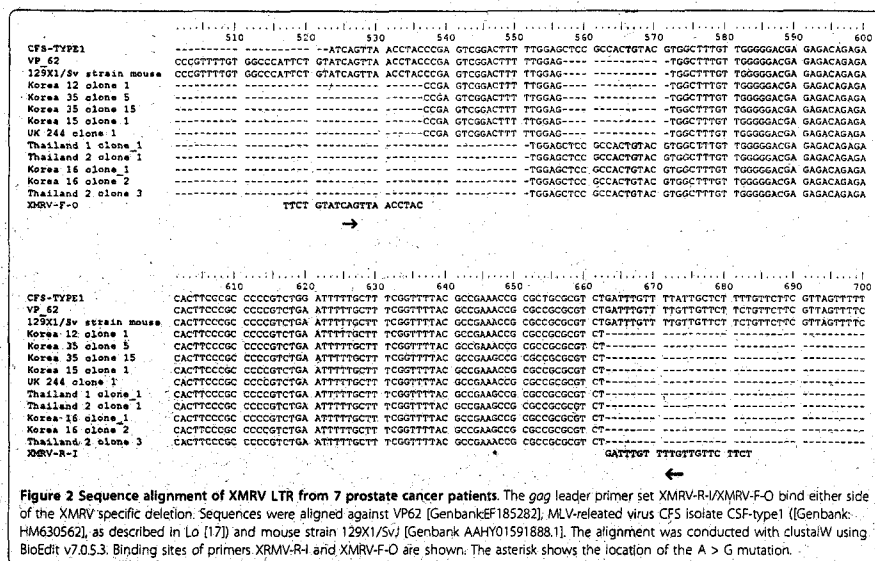
blinded by the Histopathology Department at St Mary's Hospital in batches and randomised with benign prostate hyperplasia specimens. For samples received from Thailand and Korea, those carrying out the PCR were blinded to sample provenance. In all cases, care was taken to use a fresh blade for slicing each patient sample, and the top slice was discarded. In total, of 292 UK prostate cancers analysed, 14 were XMRV-positive by PCR using the *gag* leader primers, as were five out of 139 Korean samples and two out of six from Thailand. A representative result is shown in Figure 1.

All FFPE prostate cancer specimens from the Pathology Department at St Mary's hospital London were provided to us in batches. The tissue slices were coded and assayed blind. Initially, the PCR amplification and sequence analysis of the amplicons encouraged us to deduce that we had detected a genuine XMRV infection in some of the samples. When on unblinding we found a concordant result from the same patient whose duplicate specimens had been provided in different batches, this appeared to reaffirm a genuine XMRV infection. Moreover, in two patients in whom the tumour was unilateral, XMRV was detected only in the cancerous lobe. Taken together with the consistently negative PCR water controls, the probability of contamination appeared to be low.

Upon sequencing, however, we noticed differences in the obtained PCR products. Some sequences displayed the deletion characteristic of XMRV upstream of the *gag* ATG (Korean samples 12, 35, 15), and UK (sample 244), while others did not (Thai patients 1 and 2 and Korean 16) (Figure 2). Downstream of this deletion all sequences are identical, apart from an A > G mutation at position 647, but there is no correlation of the A647G mutation with the presence of the deletion. Sequences that did not contain the deletion were amplified, indicating that the primers were not as specific to XMRV as expected. A BLAST search showed the best match for sequences without the deletion but containing a G at position 647 to be mouse endogenous polytropic provirus clone 15 [Genbank:FJ544577.1], which suggests the presence of mouse DNA in these samples. It has been shown recently that the 24 bp deletion specific to XMRV [1], is also present in the sequence of a polytropic endogenous MLV sequence [Genbank:AAHY01591888.1] in the laboratory mouse strain 129X1/SvJ, commonly used in gene knock-out experiments [21]. Our sequences (Korean samples 12, 35, 15; and UK sample 244) are identical to this PMLV sequence present in strain 129X1/SvJ (Figure 2). We therefore, sought to investigate this potential contamination further.

The IAP and mtDNA PCR assays were applied to 10-fold dilution series of McCoy cell and RAW 264.7 cell DNA to compare the sensitivity of the methods for





detection of genomic mouse DNA. We found the mtDNA PCR (14) 100-fold less sensitive than that for IAP in both cell lines (see Additional File 2; Figure S1). The IAP PCR, thus, provided a far more reliable indicator of contaminating murine sequences. The IAP and mtDNA PCR assays were applied to the same sample to test whether the apparent XMRV positivity might have been due to mouse DNA contamination. Amplification of XMRV-specific sequences was completely concordant with amplification of IAP sequences from the same DNA (Table 1). Samples from 292 UK patients, of which 212 (73%) were cancerous, 68 (23%) were benign and 12 (4%) were lost to follow up, along with 139 Korean samples (all cancerous) and 6 Thai samples (50% cancerous, 50% benign) were tested by XMRV, IAP and mtDNA by PCR. Twenty-one samples were

positive for XMRV using the gag leader primers, and of these, 17 were from cancerous tissue and 4 from benign tissue. Overall, 115/437 (26.3%) of the samples, including all 21 of the XMRV-positives were positive for IAP sequences and 21/115 (18.2%), of the IAP positives contained mouse mtDNA. To confirm that the sequences amplified by the IAP primers were indeed murine in origin, we cloned and sequenced one of the amplicons. Several IAP sequences were obtained (see Additional File 3; Figure S2). The fact that not all IAP positives were XMRV positive may be explained by the low level of contamination of murine DNA that would contain only a few copies of endogenous XMRV like sequences compared to the many IAP copies per genome.

### Discussion

XMRV shares extensive sequence identity with known xenotropic, nonectropic and polytropic murine viruses; the first of which is known to infect many common human tumour cell lines, a phenomenon that has confused retrovirologists looking for disease associations for over three decades. Most putative associations of new or old human retroviruses with diseases (including CFS and prostate cancer) have turned out to be laboratory artefacts [19]. The case of XMRV as a new human pathogen must be judged against this background [22].

**Table 1** Frequency of positive PCR reactions using XMRV LTR primers, mtDNA primers and IAP primers.

|         | XMRV +            | XMRV -              |
|---------|-------------------|---------------------|
| IAP +   | 21                | 94                  |
| mtDNA + | (1 <sup>*</sup> ) | (20)                |
| IAP -   | 0                 | 322                 |
| mtDNA - | (5)               | (394 <sup>*</sup> ) |

292 UK, 139 Korean, and 6 Thai samples were tested for XMRV, IAP and mtDNA sequences by PCR. <sup>\*</sup>13 not done, <sup>\*</sup>4 not done due to lack of sample.

It is true that we cannot formally rule out the possibility that the samples in question are infected with XMRV and simultaneously contaminated by mouse DNA, although this is unlikely since we found no IAP-negative samples from which we amplified MLV-specific sequences (data not shown). Also, the failure to detect XMRV sequences other than in association with mouse DNA contamination in our cohort does not mean that the virus is not present in other, unrelated, cohorts.

It is difficult to explain how the contamination may have occurred, especially since the samples came from three unrelated centres in the UK, Korea and Thailand. As both our negative tissue and PBS controls treated in parallel with the FFPE were XMRV PCR-negative, it is unlikely that contamination was introduced via reagents. The UK FFPE tissue samples were stored boxed and stacked in a cupboard in the histopathology department for several years; and it is possible that contamination happened during that time, although why only a few samples (4.8%) were XMRV positive and the remainder not is difficult to explain. Nor does it explain the Thai and Korean results on tissue collected prospectively for the study. It does, however, demonstrate the necessity of controlling by highly specific and sensitive means for mouse contamination.

### Additional material

- Additional file 1: Supplementary Methods. Materials and Methods.
- Additional file 2: Figure S1. Sensitivity of mitochondria and IAP PCRs.
- Additional file 3: Figure S2. Sequence alignment of IAP PCR products.

### Acknowledgements

We are grateful for support of this work from the NIHR Biomedical Research Centre funding scheme. We should like to thank Professor Robin Weiss for critical reading of the manuscript. JMC was supported by grant R37 CA 089441 from the National Cancer Institute and a Research Professorship from the American Cancer Society with support from the George M Kirby Foundation.

### Author details

<sup>1</sup>Section of Infectious Diseases, Jefferiss Research Trust Laboratories, Imperial College London, St. Mary's Campus, London, W2 1PG, UK. <sup>2</sup>Department of Molecular Biology & Microbiology and Program in Genetics, Tufts University, Boston, MA, USA. <sup>3</sup>Department of Urology, Imperial College Healthcare NHS Trust, St. Mary's Hospital, London, W2 1PG, UK. <sup>4</sup>Department of Histopathology, Imperial College London, St. Mary's Hospital, London, W2 1PG, UK. <sup>5</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, Personalised Tumor Engineering Research Centre, Chungbuk National University, Chungbuk 361-763, Korea. <sup>6</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, 10700, Thailand.

### Authors' contributions

MR, OE, SK carried out the experiments. MR & OE contributed equally. AP provided prostate tissue and clinical expertise. MW provided biopsy sections and pathology expertise. W-J K and MU provided prostate tissue from Korea and Thailand, respectively. DC and JC designed IAP assay. MM directed research and wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 18 November 2010 Accepted: 20 December 2010  
 Published: 20 December 2010

### References

- Urisman A, Molinaro RJ, Fisher N, Plummer SA, Casey G, Klein EA, Malathi K, Magi-Galluzzi C, Tubbs RR, Ganem D, Silverman RH, DeRisi JL: Identification of a novel gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog* 2006, 2:211-225.
- Schlaberg R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR: XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:16351-16356.
- Danielson BP, Ayala GE, Kimata JT: Detection of Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus in Normal and Tumor Tissue of Patients from the Southern United States with Prostate Cancer is Dependent on Specific Polymerase Chain Reaction Conditions. *J Inf Dis* 2010, 202:1470-1477.
- Hong S, Klein EA, Das Gupta J, Hanke K, Weight CJ, Nguyen C, Gaughan C, Kim KA, Bannett N, Kirchhoff F, Munch J, Silverman RH: Fibrils of prostatic acid phosphatase fragments boost infections with XMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus), a human retrovirus associated with prostate cancer. *J Virol* 2009, 83(14):6995-7003.
- Arnold RS, Makarova NV, Osunkoya AO, Suppliah S, Scott TA, Johnson NA, Bhoosli SM, Liotta D, Hunter E, Marshall FF, Ly H, Molinaro RJ, Blackwell JL, Petros JA: XMRV infection in patients with prostate cancer: novel serologic assay and correlation with PCR and FISH. *Urology* 2010, 75(4):755-61.
- Alota AL, Sianos KS, Isaacs WB, Zheng Q, Maldarelli F, De Marzo AM, Rein A: XMRV: A new virus in prostate cancer? *Cancer Res* 2010.
- Fischer N, Hellwinkel O, Schulz C, Chun FK, Huland H, Aepfelbacher M, Schlomm T: Prevalence of human gamma retrovirus XMRV in sporadic prostate cancer. *J Clin Virol* 2008, 43:277-283.
- D'Arcy F, Foley R, Perry A, Maingon L, Lawler M, Gaffney E, Watson RGW, Fitzpatrick JM, Lynch TH: No evidence of XMRV in Irish prostate cancer patients with the R462Q mutation. *European Urology Suppl* 2008, 7:271.
- Hohn O, Krause H, Barbarotto P, Niederstadt L, Beifurde N, Denner J, Miller K, Kurth R, Bannett N: Lack of evidence for xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) in German prostate cancer patients. *Retrovirology* 2009, 6:92.
- Lombardi VC, Ruscelli FW, Das Gupta J, Pfost MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscelli SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA: Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009, 326:585-589.
- Fischer N, Schulz C, Stieler K, Hohn O, Lange C, Drost C, Aepfelbacher M: Xenotropic murine leukemia virus-related gammaretrovirus in respiratory tract. *Emerg Infect Dis* 2010, 16:1000-1002.
- Elvein O, Kaye S, McClure MC, Weber J, Willis G, Collier D, Wessely S, Cleare A: Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLoS ONE* 2010, 5:e8519.
- van Kuppeveld FJ, de Jong AS, Lanke KH, Verhaegh GW, Melchers WJ, Swanink CM, Bleijenberg G, Netea MG, Galama JM, van der Meer JW: Prevalence of xenotropic murine leukemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort. *BMJ* 2010, 340:c018.
- Groom HCT, Boucherie G, Makinson K, Randa E, Baptista S, Hagan S, Gow JW, Mares M, Breuer J, Kerr JR, Stoye JP, Bishop KN: Absence of xenotropic murine leukemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology* 2010, 7:10.
- Ja H, Hohn O, Zheng H, Tang S, Shankar A, Bannett N, Simmons G, Handry RM, Falkenberg VR, Reeves WC, Henneine W: Absence of evidence of xenotropic murine leukemia virus-related virus infection in persons with chronic fatigue syndrome and healthy controls in the United States. *Retrovirology* 2010, 7:57.
- Henrich TJ, Li JZ, Felsenstein D, Kotton CN, Kluge RM, Patey F, Marty FM, Lin NH, Grazioso P, Crochiere DM, Eggers D, Plentzkes DR, Tsibris AMN: Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus Prevalence in Patients with Chronic Fatigue Syndrome or Chronic Immunomodulatory Conditions. *J Inf Dis* 2010, 202:1478-1481.



17. Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, Alter HJ: Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107(36):15874-15879.
18. Kearney M, Maldarelli F: Current Status of Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Retrovirus in Chronic Fatigue Syndrome and Prostate Cancer: Reach for a Scorecard, Not a Prescription Pad. *J Inf Dis* 2010, 202:1463-1466.
19. Voisser C, Weiss RA, Griffiths DJ: Human RNA "Rumor" Viruses: the Search for Novel Human Retroviruses in Chronic Disease. *Microbiol & Mol Biol Reviews* 2008, 72:157-196.
20. Dupressoir A, Heidmann T: Expression of intracisternal A-particle retrotransposons in primary tumors of oncogene-expressing transgenic mice. *Oncogene* 1997, 14:2951-2958.
21. Courgnaud V, Battini J, Sibon M, Mason AL: Mouse retroviruses and chronic fatigue syndrome: Does X (or P) mark the spot? *PNAS* 2010, 107(36):15666-15667.
22. Weiss RA: A cautionary tale of virus and disease. *BMC Biol* 2010, 8:24.

doi:10.1186/1742-4690-7-108

Cite this article as: Robinson et al.: Mouse DNA contamination in human tissue tested for XMRV. *Retrovirology* 2010 7:108.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



## RESEARCH

## Open Access

# Contamination of human DNA samples with mouse DNA can lead to false detection of XMRV-like sequences

Brendan Oakes<sup>1,2</sup>, Albert K Tai<sup>1</sup>, Oya Cingöz<sup>3,4</sup>, Madeleine H Henefeld<sup>1</sup>, Susan Levine<sup>5</sup>, John M Coffin<sup>3,4</sup>, Brigitte T Huber<sup>1\*</sup>

### Abstract

**Background:** In 2006, a novel gammaretrovirus, XMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus), was discovered in some prostate tumors. A more recent study indicated that this infectious retrovirus can be detected in 67% of patients suffering from chronic fatigue syndrome (CFS), but only very few healthy controls (4%). However, several groups have published to date that they could not identify XMRV RNA or DNA sequences in other cohorts of CFS patients, while another group detected murine leukemia virus (MLV)-like sequences in 87% of such patients, but only 7% of healthy controls. Since there is a high degree of similarity between XMRV and abundant endogenous MLV proviruses, it is important to distinguish contaminating mouse sequences from true infections.

**Results:** DNA from the peripheral blood of 112 CFS patients and 36 healthy controls was tested for XMRV with two different PCR assays. A TaqMan qPCR assay specific for XMRV *pol* sequences was able to detect viral DNA from 2 XMRV-infected cells (~ 10-12 pg DNA) in up to 5 µg of human genomic DNA, but yielded negative results in the test of 600 ng genomic DNA from 100,000 peripheral blood cells of all samples tested. However, positive results were obtained with some of these samples, using a less specific nested PCR assay for a different XMRV sequence. DNA sequencing of the PCR products revealed a wide variety of virus-related sequences, some identical to those found in prostate cancer and CFS patients, others more closely related to known endogenous MLVs. However, all samples that tested positive for XMRV and/or MLV DNA were also positive for the highly abundant intracisternal A-type particle (IAP) long terminal repeat and most were positive for murine mitochondrial cytochrome oxidase sequences. No contamination was observed in any of the negative control samples, containing those with no DNA template, which were included in each assay.

**Conclusions:** Mouse cells contain upwards of 100 copies each of endogenous MLV DNA. Even much less than one cell's worth of DNA can yield a detectable product using highly sensitive PCR technology. It is, therefore, vital that contamination by mouse DNA be monitored with adequately sensitive assays in all samples tested.

### Background

XMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus) is a novel gammaretrovirus that was identified in 2006 in 10% of prostate cancers [1]. Its functional significance was implied by the recent observation that it is prevalent mainly in more aggressive tumors [2]. In 2009, it was reported that 67% of chronic fatigue syndrome

(CFS) patients had this infectious gammaretrovirus, while only a small fraction of healthy volunteers was XMRV-positive [3]. These data were received with enthusiasm because they pointed to a possible infectious etiology of CFS, a chronic disability that is clinically ill-defined. However, several research groups challenged these conclusions almost immediately [4-11] because they could not detect the predicted PCR products or antibodies in cohorts of CFS or prostate cancer patients (reviewed in [12-15]).

\* Correspondence: brigitte.huber@tufts.edu

<sup>1</sup>Department of Pathology, Tufts University School of Medicine, 150 Harrison Avenue, Boston, MA 02111, USA

Full list of author information is available at the end of the article



© 2010 Oakes et al; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Recently, sequences related to other murine leukemia viruses (MLVs) were reported in 80% of CFS patients versus only a small percentage of healthy controls [16]. This finding implicated different retroviruses specifically linked to this patient population than the originally described XMRV [3]. The similarity of such sequences to large numbers of endogenous MLVs present in any mouse strain [17-19] complicates interpretation of detection of such sequences in clinical studies since possible contamination of the human samples with mouse DNA [14,20] has to be rigorously ruled out to validate such results.

Our laboratory has been involved in CFS research since 2005 and has a substantial library of samples stored from a cohort of patients and controls. Using a nested PCR for XMRV, we detected one XMRV-like and various MLV-like sequences, but also observed a 100% correlation between samples that were positive for XMRV/MLV sequences and those positive for mouse DNA, while most samples negative for XMRV/MLV were also negative for mouse DNA. These results imply frequent laboratory contamination with minute and highly variable quantities of mouse DNA.

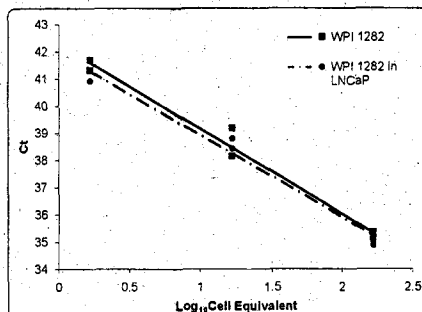
## Results

### Study populations

We analyzed a library of 111 stored DNA samples that had been collected from the peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of CFS patients in 2005 for an unrelated project (see Methods section for description). In addition, we collected 37 blood samples (one CFS and 36 healthy controls) in 2009-2010.

### TaqMan qPCR specific for XMRV did not reveal positive individuals

The original XMRV results from patients with prostate cancer and CFS were obtained using a sensitive nested PCR assay for XMRV [1,3] that also detects endogenous MLV sequences in murine genomic DNA. These data were later extended, employing a qPCR assay specific for a region in the XMRV *pol* gene not cross-reactive with any sequence known to be present in mouse DNA [2, Singh, personal communication]. To test our cohort for the presence of XMRV sequences, we analyzed PBMC DNA with this 2<sup>nd</sup> qPCR assay, using the primers and probe as described in [2]. Titration of DNA from an XMRV-positive lymphoblastoid cell line, WPI-1282 (kindly provided by the Whittemore Peterson Institute (WPI)), resulted in detection of XMRV down to 10-12 pg, equivalent to two cells, in the presence or absence of 5 µg control DNA isolated from the human LnCaP cell line (Figure 1). However, no positive response ( $C_t > 60$ ) was obtained with DNA from 112 CFS patients and 36 healthy controls, when tested at 600 ng to 5 µg per reaction (data not shown). These

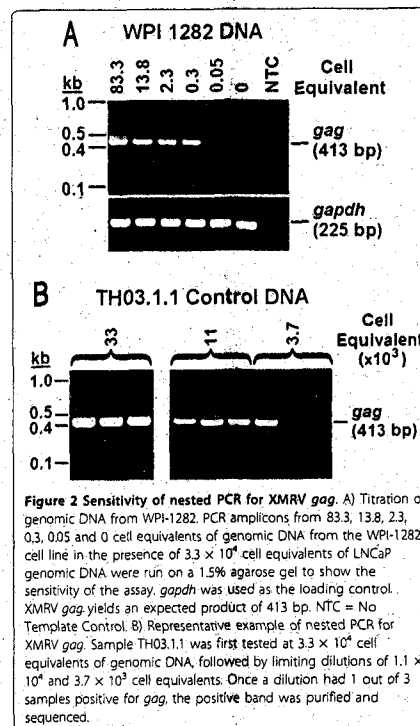


**Figure 1 Sensitivity of TaqMan qPCR for XMRV *pol*.** Titration of DNA from WPI-1282 (1.7, 16.7, and 166.7 cell equivalents) in the absence (square, solid line, slope = -3.14) or in the presence of  $8.3 \times 10^5$  cell equivalents of genomic LnCaP DNA (circle, dotted line, slope = -3.04). 1.7 cell equivalents of WPI-1282 genomic DNA is detectable in  $8.3 \times 10^6$  cell equivalents of background DNA. Samples were run in duplicates. All qPCR reactions were run for 60 cycles. Samples that did not produce a signal after 60 cycles were assumed negative for XMRV. Ct = Cycle Threshold.

data indicated that our samples were either XMRV-negative or had more divergent MLV sequences than originally described [1,3]. In the latter case, the qPCR assay used, which is sensitive to small sequence differences, would not have allowed detection.

### Nested PCR for XMRV *gag* yielded a high frequency of positive samples

To explore the possibility that XMRV sequences in humans are more divergent than previously reported, we used the nested PCR assay for XMRV *gag* sequences mentioned above, which also detects many endogenous MLV proviruses, as described [1]. A preliminary titration experiment revealed that MLV-like sequences could be detected in 2-3 pg of WPI-1282 DNA, equivalent to <1 cell, when mixed with 200 ng control DNA (see above) (Figure 2). This assay was used to test DNA in triplicates of 200 ng each from our CFS and control cohorts. Surprisingly, a high proportion of DNA samples from the healthy volunteers (19/36), but only 2/112 of the CFS patients, yielded PCR products of the correct size, as tested on an agarose gel. None of the "no template" control samples, included in each assay at least in triplicate, gave positive results. These data suggested that XMRV-related viruses may be highly prevalent in the human population, but no special link of these viruses to CFS patients was indicated. While all the blood samples were processed in the Huber laboratory, it should be noted that the CFS cohort mainly consisted



**Figure 2 Sensitivity of nested PCR for XMRV *gag*.** A) Titration of genomic DNA from WPI-1282. PCR amplicons from 83.3, 13.8, 2.3, 0.3, 0.05 and 0 cell equivalents of genomic DNA from the WPI-1282 cell line in the presence of  $3.3 \times 10^6$  cell equivalents of LnCaP genomic DNA were run on a 1.5% agarose gel to show the sensitivity of the assay. *gagdh* was used as the loading control. XMRV *gag* yields an expected product of 413 bp. NTC = No Template Control. B) Representative example of nested PCR for XMRV *gag*. Sample TH03.1.1 was first tested at  $3.3 \times 10^4$  cell equivalents of genomic DNA, followed by limiting dilutions of  $1.1 \times 10^4$  and  $3.7 \times 10^3$  cell equivalents. Once a dilution had 1 out of 3 samples positive for *gag*, the positive band was purified and sequenced.

of banked samples collected and processed in 2005, whereas the healthy volunteers were recruited more recently, between November of 2009 and May of 2010, and, as discussed later, were processed using a slightly different protocol.

### Sequence analysis of the *gag* PCR products revealed high polymorphism

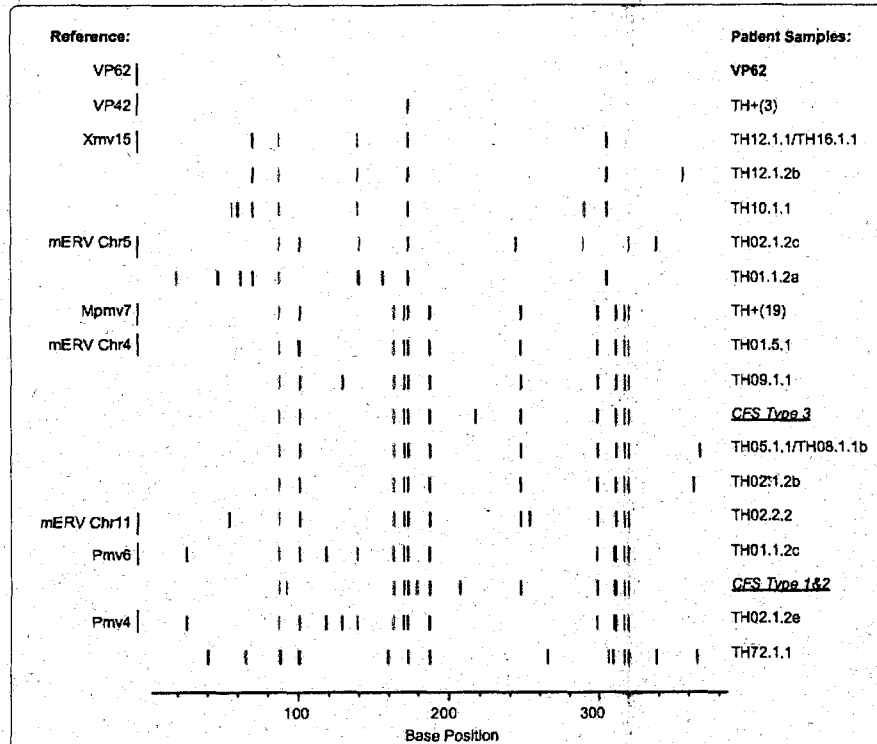
To determine the relationship among the various PCR products, we obtained their DNA sequences. We observed that most amplicons contained mixtures of sequences, thus, necessitating limiting dilutions of the original DNA samples to obtain pure sequences for analysis (Figures 2B & 3, Additional File 1; Table S1). A total of 37 clean sequences of single PCR products (designated TH for "Tufts Huber") were obtained in this way from 21 samples (19 healthy controls and 2 CFS). Surprisingly, a high degree of diversity was seen in these viral sequences

(Figure 3 Additional File 1; Table S1), revealing both XMRV-like and endogenous MLV sequences and implying 15 different virus strains. While 3 healthy controls had sequences that were identical to the corresponding segment of XMRV strain VP42, a viral isolate that was originally found in prostate cancer [1] and later in CFS patients [3], the remaining samples were either identical or closely related to known endogenous MLVs [17-19].

The sequences obtained were also analyzed by constructing neighbor-joining trees (Figure 4). Again, our data indicate a high degree of polymorphism in the MLV-like sequences found. In contrast to the published VP [1] and WPI [3] XMRV sequences, which are tightly clustered, the *gag* sequences found in this study were dispersed, similar to the sequences reported in [16]; i.e., the 15 unique XMRV-related partial *gag* sequences found among from the 37 single PCR products were distributed over a minimum of 3 clusters, each of which contains endogenous MLV sequences of a different subtype (XMV, PMV, and MPMV (xenotropic, polytropic, modified polytropic MLV)).

### Tests for mouse DNA contamination revealed correlation with viral sequences

Endogenous MLVs are present in high copy number in all inbred and many species of wild mice, making mouse DNA a possible source of the sequences observed. To test whether contamination with mouse DNA might account for the observed results, all human DNA samples were screened using two different assay systems, a TaqMan qPCR assay for murine mitochondrial cytochrome oxidase, *cox2* (W. Switzer, personal communication) and a single PCR assay for the highly abundant intracisternal A-type particle (IAP) long terminal repeat sequences, developed by us (OC and JMC, in preparation) (see DNA sequences of some IAP amplicons in Additional File 2; Figure S1). Both assays had similar sensitivity, detecting the target sequences in 0.6 pg of mouse DNA, equivalent to 1/10 of a cell in a background of 200 ng LnCaP DNA (Figure 5A & 5B). Using these two test systems, we observed that many samples, both CFS and control, were positive for these types of sequence, while all "no template" controls were negative. A direct comparison of the *gag* PCR results with those obtained in the two assays for mouse DNA revealed a 100% correlation between samples positive for the former and mouse DNA; all human DNA samples that were positive in the *gag* PCR assay were also positive for IAP sequences, and all but 2 were positive for mouse *cox2* sequences (Table 1). In addition, nearly half (62/127) of the samples were positive for mouse DNA by either IAP or both assays, but did not yield a detectable MLV signal. These findings are in agreement with our observation that the two PCR assays for mouse DNA



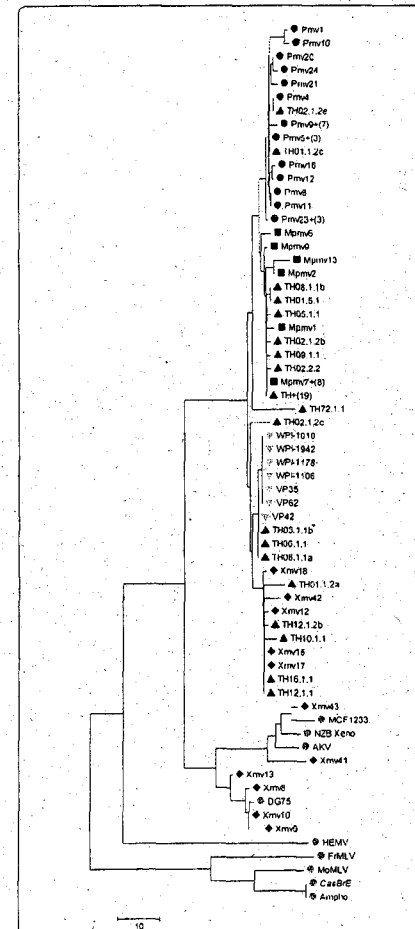
**Figure 3 Gag sequences from patient samples.** Individual 382 bp sequences, free of double peaks and confirmed through forward and reverse sequencing, are compared in a Highlighter plot to the control WPI-1282 cell line sequence, VP62. The samples were coded to remain anonymous, with the first number being the patient number, the second number being the bleed number, the third number being the tube of DNA, and the letter showing that we have multiple sequences in the same tube of DNA. Identical sequences were collapsed into individual clusters, those with more than two sequences are labeled TH+(N), where N is the total number of sequences in that cluster. CFS Type 1, 2 & 3 are from Lo et al. [15]. Each vertical line shows a single nucleotide difference between the labeled sequence and the control VP62 sequence.

are at least 10-fold more sensitive than the XMRV gag PCR assay, when tested on genomic mouse DNA, and that the IAP assay is more sensitive than the *cox2* assay for detection of mouse DNA. Overall, our data are consistent with the conclusion that the positive results obtained with the XMRV gag PCR assay are due to variable contamination of the human samples with mouse DNA, most likely in laboratory reagents.

**Discussion**

In 2005, we initiated a study to examine the expression level of an endogenous human betaretrovirus, HERV-

K18, in chronically ill CFS patients versus healthy controls. For this purpose, we accumulated a library of DNA samples from CFS patients which has allowed us to investigate the possible association of XMRV with this disease [3]. We initiated our studies on XMRV using a TaqMan qPCR assay for a region in XMRV *pol* that is unique to XMRV and does not detect any sequences in genomic DNA from laboratory strains of inbred mice [2]. None of the samples from either CFS patients or healthy controls was positive in this assay, although we were able to detect a signal from two XMRV-infected lymphoblastoid cells (cell line WPI-

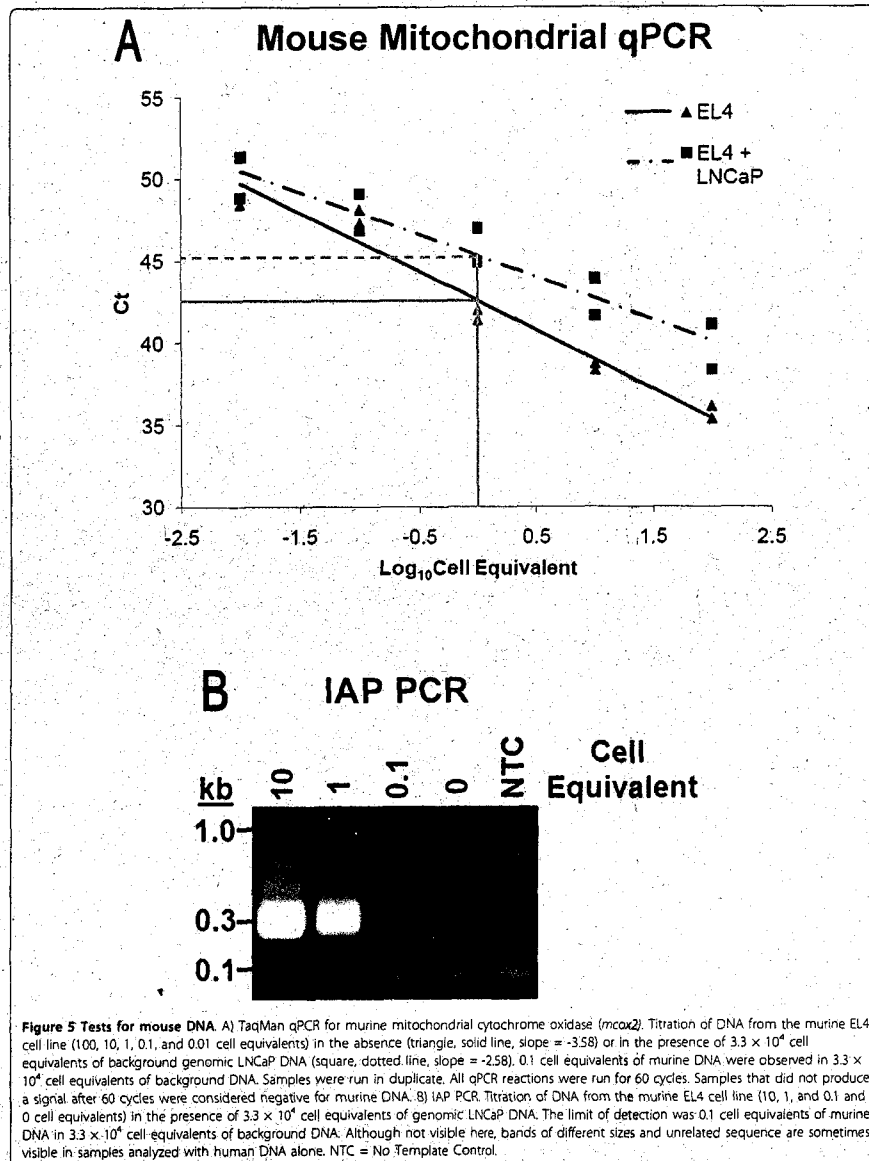


**Figure 4 Neighbor Joining Tree of gag fragments.** A neighbor-joining tree was constructed using the 382 bp gag fragments detected from the PBMC DNA of 17 healthy controls and 2 CFS patients, along with various endogenous and exogenous MLV sequences. Identical sequences were collapsed into individual clusters, where a representative member is shown followed by "N", where N is the total number of sequences in that cluster. Distances were calculated based on the absolute number of base substitutions; all sites containing gaps were ignored. Note the extensive variation of sequences detected in our samples (TH, shown in red), which cluster with known Xmv (purple), Pmv (blue), Mpmv (green) and XMRV (yellow) sequences.

1282) in a background of DNA from up to 10<sup>6</sup> human LnCaP cells. In our hands, the qPCR assay is 10-fold less sensitive than the nested XMRV gag PCR assay when tested on the same XMRV-positive cell line, since the latter can detect a signal in DNA from <1 cell. This difference is a consideration for the negative results we obtained as the sensitivity of the qPCR assay may not have been adequate for the detection of minute amounts of XMRV. We are not aware of any other group who has used this technique for the detection of XMRV in the DNA of freshly isolated PBMC. However, Danielson et al. recently reported that they could only detect XMRV sequences, using XMRV *env*, but not *gag*, primers [21].

In contrast to the qPCR results, we were able to readily detect XMRV using the nested PCR originally described by Urisman et al. [1], and we found many more positive samples in our healthy control cohort, compared to the CFS cohort. Of possible relevance for the interpretation of these findings may be the fact that the samples from the two cohorts were prepared years apart, although all in the same laboratory using somewhat different protocols and reagents. It is also important to point out that individual DNA samples remained reproducibly positive or negative on repeat examination rendering the possibility of random contamination of the PCR assays very unlikely. Furthermore, each assay contained positive and negative controls which were 100% correlative; i.e., the DNA from the XMRV-infected cell line was always positive and the no-template control or LnCaP DNA was always negative. Thus, it is unlikely that contamination occurred at the time of setting up the PCR reactions.

To further understand the origin of the positive PCR signals, we determined the DNA sequences of the gag PCR products. In most cases, it was only possible to obtain unique sequences from PCR products after dilution of the input DNA to an extent where single molecules were amplified, since initial studies showed that most of the positive samples contained mixtures of closely related sequences. In this way, we obtained 15 different sequences from a total of 37 single PCR products. When compared to the collection of endogenous MLV sequences extracted from the sequenced mouse genome [18,22], these sequences included examples from all parts (XMV, PMV, and MPMV) of the resulting neighbor-joining tree, as well as a cluster of three sequences identical (in this region) to the VP42 isolate of XMRV. With regard to the latter result, it is of significance that no VP42 plasmid, nor VP42-containing cell line, nor isolated DNA, was present in the Huber laboratory that could have resulted in contamination (WPI-1282 contains VP62 which differs by one base change in the region analyzed). The genomic DNA from the three



**Table 1 Correlation of MLV DNA sequence detection with mouse DNA contamination**

|          |     |     | CFS Patients           |         | Healthy Controls**    |         |
|----------|-----|-----|------------------------|---------|-----------------------|---------|
| XMRV GAG | cox | IAP | # of Samples (n = 112) | Percent | # of Samples (n = 36) | Percent |
| +        | +   | +   | 2*                     | 1.8     | 17                    | 47.2    |
| -        | -   | -   | 53                     | 47.3    | 12                    | 33.3    |
| +        | -   | -   | 0                      | 0       | 0                     | 0       |
| +        | -   | +   | 0                      | 0       | 2                     | 5.6     |
| +        | +   | -   | 0                      | 0       | 0                     | 0       |
| -        | +   | +   | 10                     | 9.0     | 1                     | 2.8     |
| -        | -   | +   | 47                     | 42.0    | 4                     | 11.1    |
| -        | +   | -   | 0                      | 0       | 0                     | 0       |

\*One CFS sample from 2005 collection, and one CFS sample from 2010 collection. All the other CFS samples were collected in 2005.

\*\*All collected in 2009-2010.

healthy volunteers who had XMRV VP42 sequences also contained other MLV sequences. Thus, it is not possible for us to distinguish which one of the retroviruses stemmed from mouse DNA contamination; i.e., it is formally possible that VP42 is an actual human retrovirus. It is also possible that it is an endogenous provirus, not present in the sequenced C57Bl/6 genome, but present in the mouse species responsible for the sequences observed [19]. In the former case, the presence of VP42 in DNA from healthy control samples, but not CFS patients, would indicate that this virus is spread randomly through the human population, with no particular link to CFS. Further analyses are required to clarify this issue.

The presence of mixtures of MLV sequences, all closely related to known endogenous MLVs [17-19], in many of the DNA samples tested is not easily reconciled with infection of human hosts with the corresponding viruses (reviewed in [14,20]). Two assays specific for murine DNA, for mitochondrial *cox2* and IAP sequences, were used to test the possibility that there might be trace amounts of mouse DNA contaminating some of the samples. Consistent with this idea, we found that each DNA sample that was positive for XMRV/MLV also was positive for mouse DNA by the IAP assay, while >50% of XMRV/MLV-negative samples were positive for mouse DNA, which is particularly striking in the CFS group. Again, these results were confirmed in repeat experiments and never deviated in subsequent analyses, suggesting that contamination happened either during collection of blood, isolation of PBMC, or during the preparation of the DNA from the PBMC. We interpret these data that possible contamination with mouse DNA is ubiquitous, but the level seemed to vary significantly from batch to batch of sample preps, although all experimental procedures were carried out in the same facility. In particular, although samples collected at both times showed signs of contamination, the level of contamination in the normal

controls collected in 2009-2010 was noticeably greater than in the CFS samples from 2005. To date, we have not been able to pinpoint a specific reagent or laboratory vessel for being consistently positive for mouse DNA, but preliminary experiments implicate both fetal calf serum (FCS) and phosphate buffered saline (PBS), although large variations in the surmised amount of contaminating mouse DNA were observed from bottle to bottle. All blood samples were collected in heparin tubes rendering the anti-coagulant also a likely suspect for mouse DNA contamination. However, a comparison of parallel blood collections from the same healthy individual in heparin, Na-citrate and EDTA tubes did not support this hypothesis. In this particular set of samples only one DNA aliquot from Na-citrate-collected blood was positive for mouse DNA (results not shown).

Currently there are highly discordant reports in the literature about the prevalence of XMRV in CFS and prostate cancer patients (reviewed in [12-15]). The original publication on CFS patients reported that almost 70% of these patients, but less than 5% of healthy individuals, harbor this virus [3], and that infectious virus and antiviral antibodies could be detected in blood from these patients. Several reports have appeared in the literature since then contesting these findings [4-6,8,9], while a recent publication claimed that 80% of CFS patients, but not healthy controls, contained endogenous MLV-like sequences, but were negative for mouse mitochondrial DNA [16]. The sequences from CFS patients identified in this latter paper were distinct from the XMRV of the original reports. A plausible explanation for these discrepant results has not been put forward to date [13,14], but it is worth pointing out that the sequences identified in the latter report were similar to the ones we found in the present study. Endogenous MLVs are abundant in all laboratory mouse strains [17,18], as well as in wild *Mus* species [19] and are carried by some human cell lines that have been propagated *in vivo* in nude mice [20]. Thus, extreme precautions have to be taken to exclude



contamination with mouse DNA or DNA from any abundant MLV-producing cell line.

### Conclusions

In our study we have observed that 100% of human DNA samples prepared in our laboratory that were positive for XMRV/MLV sequences were also positive for minute quantities of mouse DNA. Together with the similarity of the MLV sequences to multiple identified endogenous MLVs [17-19], this result provides a strong suspicion that the viral sequences detected in these samples were actually of murine origin. It is important to point out that negative controls included in each assay never yielded positive results, either for XMRV/MLV, or for mouse DNA, excluding the possibility that contamination with mouse DNA occurred at the bench during the final PCR assay, even though mouse derived cells and tissues are regularly used in our laboratory. Of particular interest is the wide variety of sequences that we obtained, spanning both XMRV and various MLV sequences. While most of the MLV-related sequences were identical to gag segments in noncrotropic MLVs from inbred mice [17,18], some were found to be unique; i.e., they have so far not been identified in the sequenced mouse genome [22], but may be present in other laboratory strains or wild mice. Thus, our data are compatible with the conclusion that the detection of MLV-related sequences in human genomic DNA samples could be due to contamination with minute and variable quantities of mouse DNA, most likely contained in various laboratory reagents.

### Methods

#### Sample collection

All samples were collected according to the institutional guidelines of Tufts University, after receiving informed consent. The 36 healthy individuals (15 females and 21 males) were recruited on a voluntary basis by the Huber laboratory and were between 18 and 65 years of age. The 112 CFS patients (89 females, 20 males and 3 unknown), recruited by Dr. Susan Levine, were between 18 and 65 years of age and resided in the Northeastern United States. All patients were diagnosed for CFS according to CDC criteria [23], and the majority was completely disabled. The cohort comprised a combination of those with an abrupt and others with a gradual onset of symptoms.

#### Preparation of human blood samples

Approximately 30 ml of blood were drawn into three heparinized tubes (Becton Dickinson) and shipped overnight (CFS patients) or processed immediately (healthy controls). The blood collection tubes from each individual were consolidated into one 50 ml tube and diluted with PBS, containing CaCl<sub>2</sub> and MgCl<sub>2</sub> (Sigma) at a 1:1 ratio. 15 ml of Ficoll (GE Healthcare) was added to two new 50

ml tubes, and 25 ml of the diluted blood was gently layered on top of the Ficoll, followed by a 30 min centrifugation in a Sorvall RT7plus rotor at 2000 rpm at room temperature and collection of PBMCs from the interface. 10 ml of plasma were also collected from each sample and stored at -80°C. The collected PBMCs were diluted with PBS (2005 collection) or RPMI-1640 Medium (Sigma), supplemented with 10% FCS (Gemini BioProducts), 100 U/ml penicillin (Sigma), 0.1 mg/ml streptomycin (Sigma), 2 mM L-glutamine (Sigma), and 1 mM sodium pyruvate (Sigma) (2010 collection) (2009-2010 collection) (complete RPMI) at a 1:1 ratio and then pelleted at 2000 rpm for 5 min. The supernatant was aspirated, and the pellet of PBMCs was resuspended in 20 ml of PBS (2005 collection) or complete RPMI (2009-2010 collection). Cells were counted using a light microscope and a hemocytometer, aliquoted to 5 × 10<sup>6</sup> cells per tube, spun down and resuspended in 350 μl of Buffer RLT Plus (Qiagen) (1% β-mercaptoethanol). Samples were stored in this lysis buffer at -80°C.

#### DNA isolation from PBMCs

DNA was isolated using the procedures provided by the All-Prep DNA/RNA Mini Kit (Qiagen). Briefly, 350 μl of PBMC lysate (RLT buffer, see above) (5 × 10<sup>6</sup> cells) were placed on the DNA spin column, which was centrifuged at 10,000 rpm for 30 s in an Eppendorf 5417C Centrifuge. The column was then transferred to a new collection tube. 500 μl AW1 Buffer (Qiagen) was added to the column, followed by a 15 s spin at 10,000 rpm. The flow-through was discarded, and the column was transferred to a new collection tube. 500 μl of AW2 Buffer (Qiagen) was added to the column, followed by a 2 minute centrifugation at full speed. The flow-through was discarded, and the column was transferred to a new 1.5 ml collection tube. 100 μl of Buffer EB (Qiagen) was added directly to the column, followed by 1 minute incubation at room temperature. Finally, the column was centrifuged at 10,000 rpm for 1 min to elute DNA. DNA concentration was determined using 1 μl of sample on a Thermo Scientific Nanodrop 2000 Spectrophotometer.

#### TaqMan qPCR assay for XMRV pol

Primers and probe, as designed by Schlaberg et al. [2], were ordered from Applied Biosystems (see Table 2 for sequences). The reaction mix for the TaqMan qPCRs contained 1× Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems), 900 nM forward and reverse primers, 250 nM probe, and 200 ng of DNA in a reaction volume of 20 μl. The assay was validated with DNA from the WPI-1282 cell line containing VP62 XMRV (kindly supplied by J. Mikovits, WPI). The same DNA served as positive control in each assay, which also included a no-template negative control. Thermocycler conditions were 95°C for 10 minutes, followed by 60 cycles of 95°C for 15 s and then 60°C for 1 minute, using 96-well

**Table 2 Primers and probes used for TaqMan qPCRs, primary PCRs, and nested PCRs.**

| Primer      | Sequence   |
|-------------|--|
| XMRV4552F   | 5'-CGA GAG GCA GCC ATG AAG G-3'                            |
| XMRV4673R   | 5'-CCC AGT TCC CGT AGT CTT TTG AG-3'                       |
| XMRV4572MGB | 5'-6FAM-AGT TCT AGA AAC CTC TAC ACT C-MGBNFQ-3'            |
| GAG-O-F     | 5'-CCG CTC TGA TTT GIT TTG TT-3'                           |
| GAG-O-R     | 5'-CCG CCT CTT CTT CAT TGT TC-3'                           |
| GAG-I-F     | 5'-TCT CGA GAT CAT GGG ACA GA-3'                           |
| GAG-I-R     | 5'-AGA GGG TAA GGG CAG GGT AA-3'                           |
| MCox2-F2    | 5'-TTC TAC CAG CTG TAA TCC TTA-3'                          |
| MCox2-R1    | 5'-GTT TTA GGT CGT TTG TTG GGA T-3'                        |
| MCox2-PR1   | 5'-FAM-CGT AGC TTC AGT ATC ATT GGT GCC CTA TGG T-MGBNFQ-3' |
| MCox2-P1    | 5'-FAM-TTG CTC TCC CCT CTC TAC GCA TTC TA-MGBNFQ-3'        |
| IAP-Forward | 5'-ATA ATC TGC GCA TGA GCC AAG G-3'                        |
| IAP-Reverse | 5'-AGG AAG AAC ACC ACA GAC CAG A-3'                        |

Optical Reaction Plates (Applied Biosystems) on a 7300 Real Time PCR System by Applied Biosystems. All reactions were performed in triplicate. Quality of DNA was assessed using a TaqMan qPCR for the ribosomal 18 S gene in the same reaction (Applied Biosystems).

#### Nested PCR assay for XMRV gag

Identical primers as originally described by Urisman et al. [1] and also employed by the Mikovits group [3] were used. The reaction mix for all PCRs consisted of 1× HotStart-IT™FideliTaq™Master Mix, 200 nM forward and reverse primers, and 200 ng of sample DNA in a 50 μl reaction volume. The WPI-1282 lymphoblastoid cell line was used as a positive control [3]. Thermocycler conditions for the first PCR were 2 minutes at 94°C, followed by 30 cycles of 94°C for 30 s, 58°C for 30 s, and 72°C for 45 s and then finished off with 72°C for 7 minutes. Once the first PCR was complete, 2 μl of DNA from the first PCR was used for the second PCR. The second PCR consisted of 1× HotStart-IT™FideliTaq™Master Mix, 200 nM forward and reverse primers, and 200 ng of sample DNA in a 50 μl reaction volume. Thermocycler conditions for the second PCR were 2 minutes at 94°C, followed by 30 cycles of 94°C for 30 s, 60°C for 30 s, and 72°C for 30 s and then finished off with 72°C for 7 minutes. Once the second PCR was complete, 15 μl of the samples were run on a 1.5% agarose gel for 1 h at 100 volts. Images of gels were taken using a VersaDoc Imaging System (Biorad). The expected fragment size of the second PCR is 413 bp [1].

All positive samples from the second XMRV nested PCR were isolated using a Qiaquick PCR Purification Kit (Qiagen). DNA sequencing was performed by the Tufts University Core Facility. Once sequenced, the traces were

monitored for double peaks, and sequences with double peaks were discarded. Samples that had mixed sequences were diluted, and the nested PCR was repeated. Only clean sequences with the forward sequence matching the reverse sequence were used for phylogenetic analysis.

#### TaqMan qPCR assay for mouse mitochondrial cox2

Sequences for primers and probes were kindly supplied by Dr. Switzer, CDC (Personal Communication) (see Table 2). Primers and Probes were ordered from Applied Biosystems. The reaction mix contained 1× Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems), 900 nM forward and reverse primers, 250 nM probe, and 200 ng of DNA in a reaction volume of 20 μl. DNA isolated from the murine EL4 cell line, diluted in 200 ng of human LNCaP DNA, was used as a positive control. Thermocycler conditions were 95°C for 9 minutes, followed by 60 cycles of 95°C for 30 s and 62°C for 30 s. 96-well plates were used on a 7300 Real Time PCR System by Applied Biosystems. All reactions were performed in duplicate or triplicate. Quality of DNA was assessed using a TaqMan qPCR for the ribosomal 18 S gene in the same reaction (Applied Biosystems).

#### PCR assay for Mouse IAP sequences

Primers were designed by the Coffin Laboratory (OC and JMC, in preparation) and ordered from Invitrogen. The reaction mix for all PCRs consisted of 1× HotStart-IT™FideliTaq™Master Mix, 1 μM forward and reverse primers, and 200 ng of sample DNA in a 50 μl reaction volume. DNA isolated from the murine EL4 cell line was diluted into 200 ng of human DNA (LNCaP) and used as a positive control. Thermocycler conditions were 94°C for 2 minutes, followed by 45 cycles of 94°C for 30 s, 58°C for 30 s, and 72°C for 20 s and then finished off with 72°C for 7 minutes. Samples were then run on a 1.5% agarose gel with sequence lengths varying between 200 and 300 bp. Images of gels were taken using a VersaDoc Imaging System (Biorad). IAP PCR products were cloned and sequenced and yielded the expected results (see Additional File 2; Figure S1).

#### Additional material

**Additional File 1: Supplementary Table 1 - List of identical sequences grouped into clusters for analysis.** Each cluster contains fragments that are identical in the corresponding 382 bp gag region.  
**Additional File 2: Supplemental Figure 1 - IAP sequences.** IAP sequences amplified from the indicated control human DNA samples using the primers shown in Table II were cloned into a TOPO vector and sequenced. Four representative sequences are shown. Each sequence had a 100% match in the sequenced mouse genome. Adenine (A) = Green, Cytosine (C) = Blue, Guanine (G) = Black, Thymine (T) = Red.



#### List of abbreviations

CFS: Chronic Fatigue Syndrome; FCS: fetal calf serum; IAP: intracisternal A-type particle; MLV: murine leukemia virus; MPLV: modified polytropic MLV; PBMC: peripheral blood mononuclear cells; PBS: phosphate buffered saline; PMV: polytropic MLV; WPI: Whittemore Peterson Institute; XMRV: xenotropic murine leukemia virus-related virus; XMV: xenotropic MLV.

#### Acknowledgements

We would like to thank Drs. WM Switzer (CDC) for communicating the unpublished information on the TaqMan qPCR for *cox2* and JA Mikovits (WPI) for providing the WPI-1282 lymphoblastoid cell line. The work was supported by a grant from the HHV6 Foundation of America to BH and grant R37 CA 089441 to JMC. JMC was a Research Professor of the American Cancer Society with support from the FM Kirby Foundation.

#### Author details

<sup>1</sup>Department of Pathology, Tufts University School of Medicine, 150 Harrison Avenue, Boston, MA 02111, USA. <sup>2</sup>Pharmacology Program, Tufts University School of Medicine, 150 Harrison Avenue, Boston, MA 02111, USA.

<sup>3</sup>Department of Molecular Biology and Microbiology, Tufts University School of Medicine, 150 Harrison Avenue, Boston, MA 02111, USA. <sup>4</sup>Genetics Program, Tufts University School of Medicine, 150 Harrison Avenue, Boston, MA 02111, USA. <sup>5</sup>Private Practice, 115 East 72nd Street, New York, NY, USA.

#### Authors' contributions

BTH, AKT and BO conceived and designed the study. AKT, BO and MHH carried out the experiments. SL collected samples from the CFS patient cohort. AKT, BO, MHH, OC and JMC analyzed the data. BTH drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 1 November 2010 Accepted: 20 December 2010  
Published: 20 December 2010

#### References

1. Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, Malathi K, Magi-Galluzzi C, Tubbs RR, Ganem D, et al: Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog* 2006, 2(3):e25.
2. Schlaberg R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR: XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106(16):16351-16356.
3. Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfost MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Ragni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, et al: Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009, 326:585-589.
4. Erwin O, Kaye S, McClure MQ, Weber J, Willis G, Collier D, Wessely S, Cleare A: Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2010, 5(1):e8519.
5. Groom HC, Bouchent VC, Makinson K, Randal E, Baptista S, Hagan S, Gow JW, Mattes FM, Breuer J, Kerr JR, et al: Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology* 2010, 7:10.
6. van Kuppeveld FJM, de Yong AS, Lanke KH, Verhaegh GW, Meichers WJG, Swanink CMA, Blijenberg G, Netea MG, Galama JMD, M. van Duyn: Prevalence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort. *British Medical Journal* 2010, 340:c1018.
7. Hong P, Li J, Li Y: Failure to detect Xenotropic murine leukaemia virus-related virus in Chinese patients with chronic fatigue syndrome. *Viral J* 2010, 7:224.
8. Switzer WM, Jia H, Hohn O, Zheng H, Tang S, Shankar A, Bannert N, Simmons G, Hendry RM, Falkenberg VR, et al: Absence of evidence of xenotropic murine leukemia virus-related virus infection in persons with chronic fatigue syndrome and healthy controls in the United States. *Retrovirology* 2010, 7:57.
9. Henrich TX, Li JX, Felsenstein D, Kotton CX, Plenge RX, Pereyra F, Marty FX, Lin NX, Grazioso P, Crochiere DX, et al: Xenotropic Murine Leukemia Virus-

Related Virus Prevalence in Patients with Chronic Fatigue Syndrome or Chronic Immunomodulatory Conditions. *J Infect Dis* 2010, 202(10):1478-81.

10. Barnes E, Flanagan P, Brown A, Robinson N, Brown H, McClure M, Oxenius A, Collier J, Weber J, HX GKN, et al: Failure to Detect Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus in Blood of Individuals at High Risk of Blood-Borne Viral Infections. *J Infect Dis* 2010, 202(10):1482-5.
11. Aloia AL, Sfanos KS, Isaacs WB, Zheng Q, Maldarelli F, De Marzo AM, Rein A: XMRV: A New Virus in Prostate Cancer? *Cancer Res* 2010, epub Oct 21.
12. Silverman RH, Nguyen C, Weight CJ, Klein EA: The human retrovirus XMRV in prostate cancer and chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Urol* 2010, 7:392-402.
13. Kaiser J: Virology. No meeting of minds on XMRV's role in chronic fatigue, cancer. *Science* 2010, 329:1454.
14. Weiss RA: A cautionary tale of virus and disease. *BMC Biol* 2010, 8:124.
15. Kearney M, Maldarelli F: Current Status of Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Retrovirus in Chronic Fatigue Syndrome and Prostate Cancer: Reach for a Scorecard, Not a Prescription Pad. *J Infect Dis* 2010, 202(10):1463-6.
16. Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, Alter HJ: Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107(13):15874-15879.
17. Frankel WN, Stoye JP, Taylor BA, Coffin JM: A linkage map of endogenous murine leukemia proviruses. *Genetics* 1990, 124:221-236.
18. Jern P, Stoye JP, Coffin JM: Role of APOBEC3 in genetic diversity among endogenous murine leukemia viruses. *PLoS Genet* 2007, 3:2014-2022.
19. Tomonaga K, Coffin JM: Structures of endogenous nonretroviral murine leukemia virus (MLV) long terminal repeats in wild mice: implication for evolution of MLVs. *J Virol* 1999, 73:4327-4340.
20. Voisset C, Weiss RA, Griffiths DJ: Human RNA "tumor" viruses: the search for novel human retroviruses in chronic disease. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008, 72:157-196.
21. Daneshmandi BP, Ayala GE, Kimata JT: Detection of xenotropic murine leukemia virus-related virus in normal and tumor tissue of patients from the southern United States with prostate cancer is dependent on specific polymerase chain reaction conditions. *J Infect Dis* 2010, 202:1470-1477.
22. Waterston RH, Lindblad-Toh K, Birney E, Rogers J, Abril JF, Agarwal P, Agarwala R, Ainscough R, Alexandersson M, An P, et al: Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* 2002, 420:520-562.
23. Fukuda K, Straus SE, Hickie J, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A: The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994, 121:953-959.

doi:10.1186/1742-4690-7-109

Cite this article as: Oakes et al: Contamination of human DNA samples with mouse DNA can lead to false detection of XMRV-like sequences. *Retrovirology* 2010 7:109.

#### Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



## SHORT REPORT

## Open Access

# An Endogenous Murine Leukemia Viral Genome Contaminant in a Commercial RT-PCR Kit is Amplified Using Standard Primers for XMRV

Eiji Sato<sup>1</sup>, Rika A Furuta<sup>2</sup>, Takayuki Miyazawa<sup>1\*</sup>

## Abstract

During pilot studies to investigate the presence of viral RNA of xenotropic murine leukemia virus (MLV)-related virus (XMRV) infection in sera from chronic fatigue syndrome (CFS) patients in Japan, a positive band was frequently detected at the expected product size in negative control samples when detecting a partial *gag* region of XMRV using a one-step RT-PCR kit. We suspected that the kit itself might have been contaminated with small traces of endogenous MLV genome or XMRV and attempted to evaluate the quality of the kit in two independent laboratories. We purchased four one-step RT-PCR kits from Invitrogen, TaKaRa, Promega and QIAGEN in Japan. To amplify the partial *gag* gene of XMRV or other MLV-related viruses, primer sets (419F and 1154R, and GAG-I-F and GAG-I-R) which have been widely used in XMRV studies were employed. The nucleotide sequences of the amplicons were determined and compared with deposited sequences of a polytropic endogenous MLV (PmERV), XMRV and endogenous MLV-related viruses derived from CFS patients. We found that the enzyme mixtures of the one-step RT-PCR kit from Invitrogen were contaminated with RNA derived from PmERV. The nucleotide sequence of a partial *gag* region of the contaminant amplified by RT-PCR was nearly identical (99.4% identity) to a PmERV on chromosome 7 and highly similar (96.9 to 97.6%) to recently identified MLV-like viruses derived from CFS patients. We also determined the nucleotide sequence of a partial *env* region of the contaminant and found that it was almost identical (99.6%) to the PmERV. In the investigation of XMRV infection in patients of CFS and prostate cancer, researchers should prudently evaluate the test-kits for the presence of endogenous MLV as well as XMRV genomes prior to PCR and RT-PCR tests.

## Findings

Xenotropic murine leukemia virus (MLV)-related virus (XMRV), which resembles endogenous MLV, was discovered in prostate cancer patients in 2006 [1,2]. In 2009, a high incidence of XMRV infection was also documented in chronic fatigue syndrome (CFS) patients in the United States [3]. Since then, surveys on XMRV infection of CFS patients have been conducted in several countries [4-9]; however, there is a vigorous debate over conflicting results in CFS patients [10-12]. Moreover, recently, Lo et al. detected MLV-related viruses which are distinct from XMRV but resemble polytropic endogenous MLVs in CFS patients and healthy blood donors [13].

In studies investigating XMRV infection, a PCR approach to detect proviral DNA and/or a RT-PCR approach to detect viral RNA have been commonly employed [1,3-6,8,13-15]. We (the Japanese Red Cross [JRC]) have been studying the prevalence of XMRV infection in Japanese patients with prostate cancer and CFS as well as healthy blood donors. To study the presence of XMRV RNA in plasma from CFS patients, we selected a commercial one-step RT-PCR kit. In the pilot study, we encountered a puzzling result. A positive band was frequently detected at the expected product size in the negative control (water) using primer sets to detect a partial *gag* region of XMRV. We suspected that the test kit itself might have been contaminated with small traces of endogenous MLV genome or XMRV and attempted to evaluate the quality of the kit in two independent laboratories, in JRC and Institute for Virus Research (IVR), Kyoto University (Kyoto, Japan).

\* Correspondence: takavet@goo.jp

<sup>1</sup>Laboratory of Signal Transduction, Institute for Virus Research, Kyoto University, 53 Shogoin-Kawaracho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan  
Full list of author information is available at the end of the article



© 2010 Sato et al; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

We used the following RT-PCR kits which were purchased in Japan: SuperScript<sup>III</sup> One-Step RT-PCR System with the Platinum<sup>®</sup> Taq High Fidelity Kit (Cat. no. 12574-030) (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) (abbreviated as Kit I); AccessQuick<sup>™</sup> RT-PCR System (Cat. no. A1701) (Promega, Madison, WI, USA) (abbreviated as Kit P); One Step RT-PCR Kit (Cat. no. PRO24A) (TaKaRa, Ohtsu, Shiga, Japan) (Abbreviated as Kit T); One Step RT-PCR Kit (Cat. no. 210210) (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany) (Abbreviated as Kit Q).

To amplify the partial *gag* gene of XMRV or other MLV-related viruses, primers 419F (5'-ATCAGTT AACCTACCCGAGTCCGGAC-3') and 1154R (5'-GCC GCCTCTTCTCATTGTTCTC-3') [3], and GAG-I-F (5'-TCTCGAGATCATGGGACAGA-3') and GAG-I-R (5'-AGAGGGTAAGGGGAGGGTAA-3') [1] were used. To amplify the partial *env* gene of polytropic endogenous MLV, primers p-env1f (5'-AGAAGGTCCAGCGTTC-CAA-3'), p-env1r (5'-TTGCCACAGTAGCCCTCTCT-3'), p-env3f (5'-GATGAGACTGGACTCGGGTG-3') and p-env5r (5'-GTGGAGGCCTGGGGAGCATGATC-3') were designed based on the sequence of a polytropic endogenous MLV (PmERV) present in mouse (*Mus musculus*) chromosome (chr) 7 [GenBank: AC167978]. To enhance one-step RT-PCR reactions, 2.5 µl of 1 µg/µl carrier RNA from QIAamp UltraSens<sup>™</sup> Virus Kit (Cat. no. 53704) (QIAGEN) was added to the reaction mixtures of the one-step RT-PCR reactions as indicated in Figure 1. To examine whether the contaminant was RNA, 2 µl of 10 µg/ml RNaseA (Cat. no. 19101) (QIAGEN) were added in the one-step RT-PCR reaction mixture as indicated in Figure 1C. The RT-PCR was conducted in 25 µl (Kit I, Kit T, and Kit Q) or 25.5 µl (Kit P) of reaction mixture according to manufacturers' instructions.

By adding carrier RNA in the samples to enhance the RT-PCR reaction, we consistently detected a positive band using Kit I in negative controls using two primer sets (419F and 1154R, and GAG-I-F and GAG-I-R) which are widely used to amplify XMRV (Figure 1A). These results were confirmed by two independent laboratories (JRC and IVR) under the same experimental conditions. The positive reaction was observed in all four batches (derived from four different lots) of the kit tested. To exclude the possibility that water, the carrier RNA or the primers used were contaminated with an XMRV-like genome, we tested additional one-step RT-PCR kits, termed Kit P and Kit T, from two different manufacturers. Consequently, we could not detect positive bands utilizing these kits (Figure 1B) strongly suggesting that the component(s) of Kit I contained XMRV-like viral genomes. Most of the contaminants appeared to be RNA because the positive bands

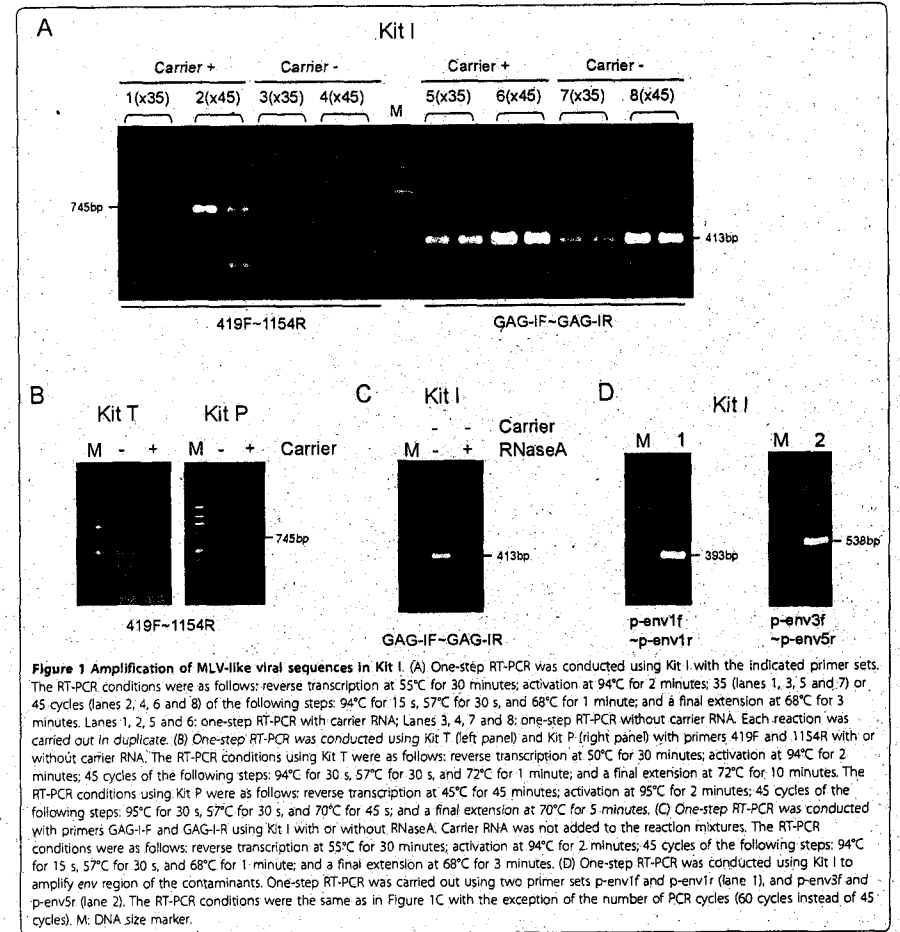
disappeared after adding RNaseA in the reaction mixture from Kit I (Figure 1C).

To further investigate the contaminant in Kit I, nucleic acids purified from the enzymes (a mixture of reverse transcriptase and Taq DNA polymerase) and the buffer contained in the kit were tested by adding the individual components to three different one-step RT-PCR kits (Kit T, Kit P, and Kit Q) (Figure 2A-C). As a result, we detected positive bands when the nucleic acids purified from the enzymes of Kit I were added to RT-PCR Kit T, Kit P or Kit Q using two primer sets (419F and 1154R, and GAG-I-F and GAG-I-R). On the contrary, we could not detect the presence of MLV genomes in the buffer of Kit I. These data indicated that the enzyme mixture of Kit I was contaminated with XMRV-like viral RNA.

PCR products amplified using primers 419F and 1154R were cloned into pCR4Blunt-TOPO (Invitrogen) and sequenced for both strands. Three clones (two clones at JRC and one clone at IVR) were sequenced and found to be nearly identical (one nucleotide difference between one another). These sequences have a 9 nucleotide deletion observed in some endogenous polytropic MLVs in place of the XMRV-specific 24 nucleotide deletion in the 5' *gag* leader region and are nearly identical to polytropic endogenous MLVs encoded in multiple chromosomal locations of the *C57BL/6J* mouse genome. The nucleotide sequences of the representative clone [GenBank: AB597300] were aligned with sequences deposited in GenBank as follows: MLV-like virus from CFS patients types 1, 2 and 3 [GenBank: HM630562, HM630558, and HM630559] [13], XMRV strain VP62 [GenBank: NC\_007815] [2] and one representative PmERV on chr 7 [GenBank: AC167978; nt 65,391-64,647] (Figure 3). The contaminant was nearly identical (99.4% identity) to the PmERV chr 7 with only 4 nucleotide differences in the sequenced region. In addition, the contaminant was quite similar (96.9-97.6% identity) to the MLV-like viral sequences (CFS types 1, 2, and 3) derived from CFS patients.

To further characterize the contaminant, we conducted additional RT-PCRs (Figure 1D) amplifying partial *env* regions with two primer sets (p-env1f and p-env1r, and p-env3f and p-env5r) based on the sequence of the PmERV chr 7, and then sequenced the amplicons directly. We determined 674 bp of the N-terminal *env* region [GenBank: AB597301] and found that the contaminant was nearly identical (99.6% identity) to the PmERV chr 7 [GenBank: AC167978; nt 59,992-59,319] (Figure 4).

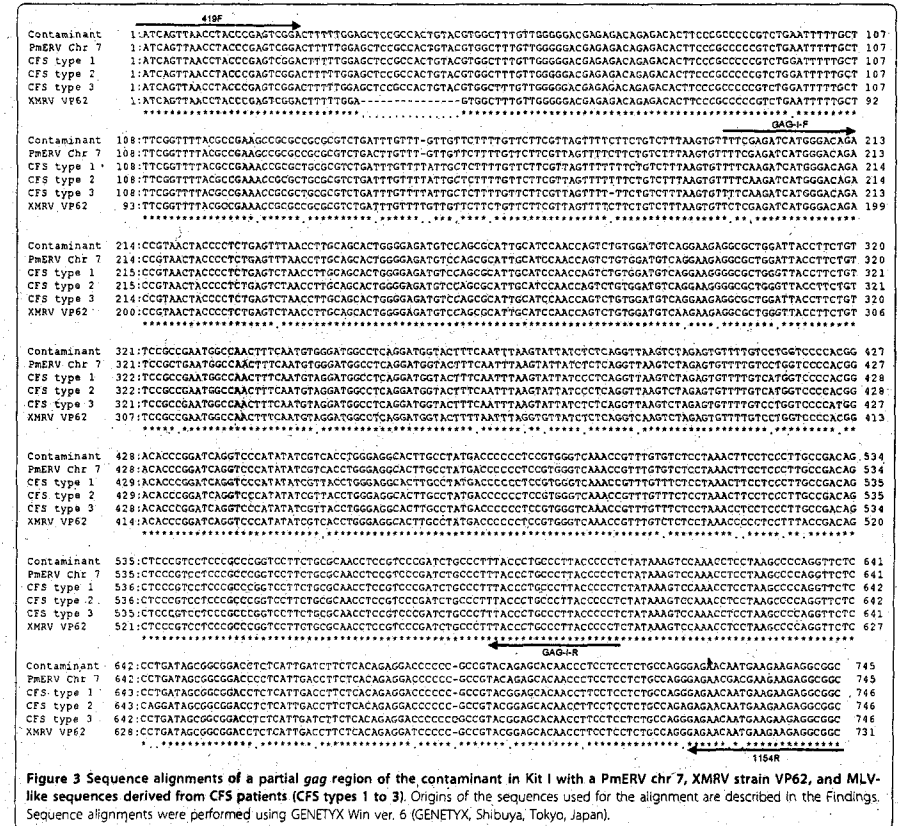
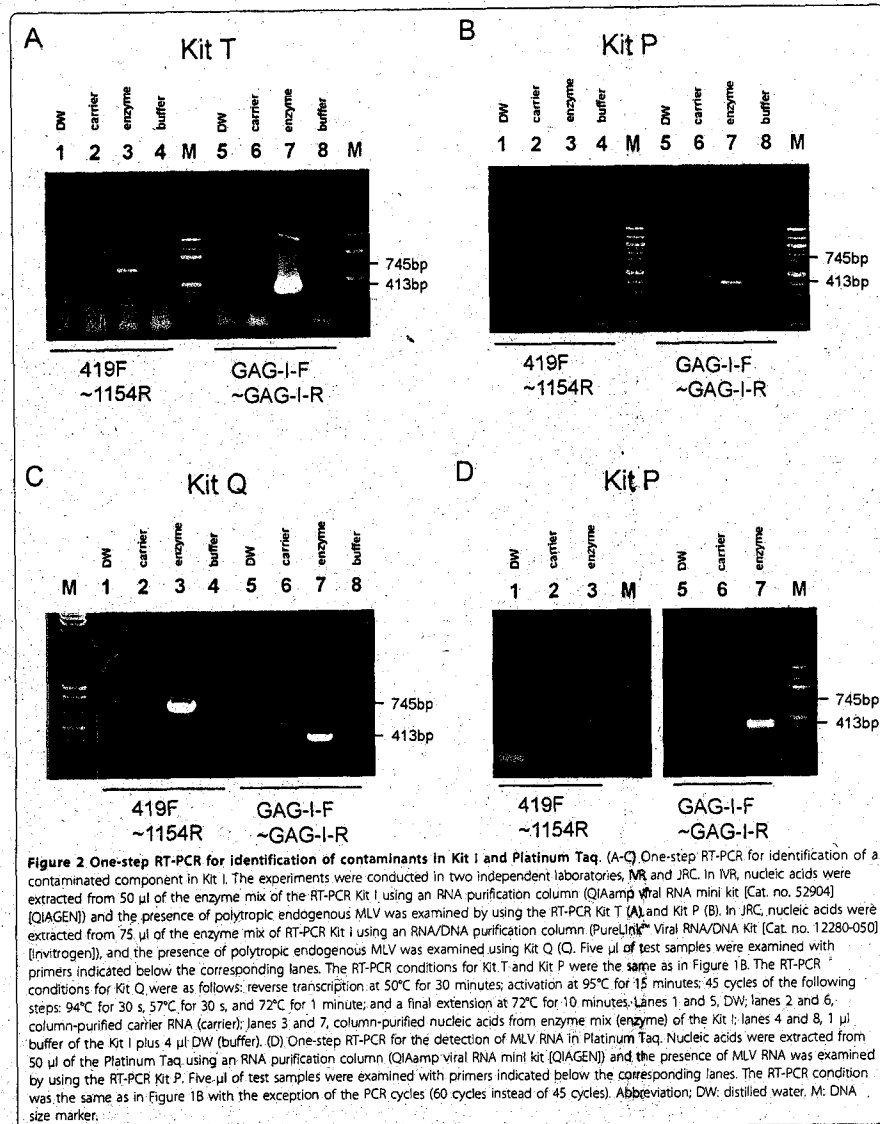
It should be noted that Kit I contains an anti-DNA polymerase monoclonal antibody to accomplish hot start-PCR and to reduce non-specific amplification.



Mice have enormous copy numbers of endogenous retroviruses in their genomes; and hybridomas, for manufacturing monoclonal antibodies, have been found to produce high amounts of retroviral particles [16]. Therefore, we suspect that the Taq DNA polymerase in Kit I was contaminated with the endogenous MLVs. This possibility has been also pointed out by others [17,18]. Because the reverse transcriptase (SuperScriptIII) and the Taq DNA polymerase (Platinum Taq) in Kit I can

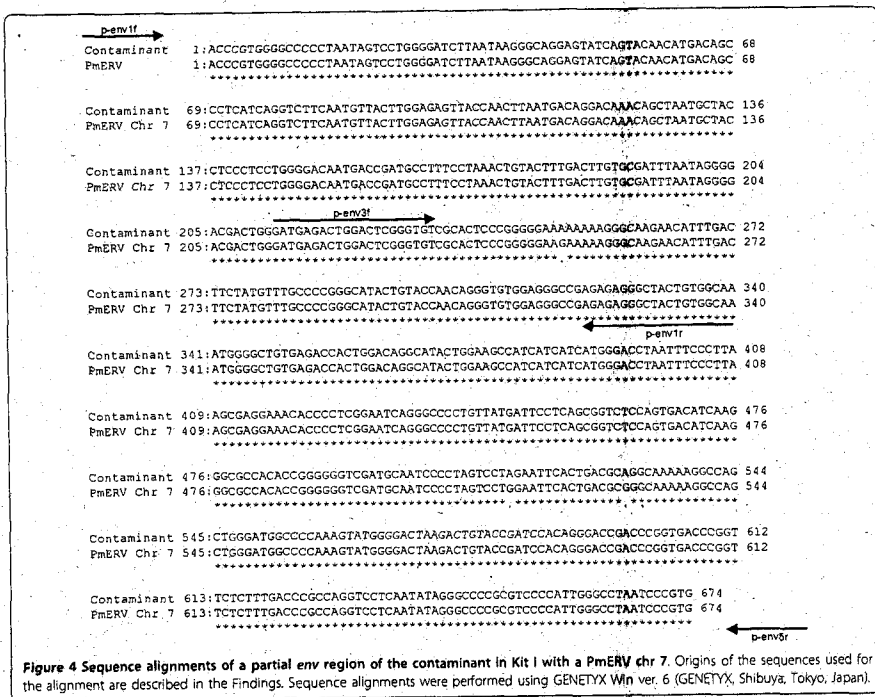
be purchased separately from the manufacturer, we attempted to detect the MLV genome in the Platinum Taq polymerase using the same protocol as the one performed in Figure 2A-B. As a result, we detected MLV genomes in the Platinum Taq DNA polymerase using the RT-PCR Kit P and Kit T (Figure 2D for Kit P and data not shown for Kit T).

Surveys have been conducted by several research groups on XMRV infection in CFS patients, but the



results have been inconsistent. Although all research groups carefully performed their experiments to test XMRV infection by PCR and/or RT-PCR, it is still difficult to conclude that the positive results linking XMRV with CFS are not laboratory artifacts. Xenotropic (or polytypic) MLVs are widespread, and there may be many opportunities for samples to get contaminated with such ubiquitous viruses in laboratories when conducting biological or medical research [17]. In this study, we evaluated several one-step RT-PCR kits and a Taq DNA polymerase for the contamination of MLV-related genomes and found that the test kit and the Taq

DNA polymerase from Invitrogen were contaminated with MLV-related genomes. The findings in the present study indicate that contaminating nucleic acids in the test kits can potentially produce false-positive PCR results in studies of XMRV and other MLV-related viruses. In particular, our results raise the possibility that the PCR products described by Lo et al. [13] were derived from contaminating MLV RNA and/or DNA. It should be noted, however, that in contrast to our data which shows MLV contamination even in water controls, their report demonstrated that polytypic MLV sequences



were found more frequently in CFS patients than in healthy controls and not at all in water controls. Nonetheless, Lo et al. mentioned in the report that Platinum Taq from Invitrogen gave them the best results among Taq polymerases from several suppliers and was used to test the patient samples [13]. They also used Invitrogen's Superscript II RT and Platinum Taq for RT-PCR, albeit in a two-step cDNA synthesis and PCR amplification procedure [13]. As pointed out by Erlwein et al. in the comments [19] responding to the report by Lo et al. [13], assurance that control samples were assayed simultaneously with the positively identified ones in a blinded, randomized way was missing in their study, unfortunately.

The requirement for quality control to avoid contamination of endogenous retroviral genomes in test kits may differ depending on the intended purpose. However, in XMRV studies, many researchers conduct ultra-sensitive PCR or RT-PCR to detect extremely small amounts of XMRV. Therefore, in the investigation of

XMRV infection, researchers should prudently evaluate test kits for the presence of genomes of endogenous MLV as well as XMRV.

**Acknowledgements**

We thank Peter Gee (Institute for Virus Research, Kyoto University) for his generous help in the preparation of this manuscript. This study was supported by the grant-in-aids from the Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society (RAF) and Bio-oriented Technology Research Advancement Institution (TM). Text for this section.

**Author details**

<sup>1</sup>Laboratory of Signal Transduction, Institute for Virus Research, Kyoto University, 53 Shogoin-Kawaracho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan.  
<sup>2</sup>Japanese Red Cross Osaka Blood Center, 2-4-43 Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8505, Japan.

**Authors' contributions**

RAF, ES, and TM designed the experiments. RAF and ES performed the experiments. TM wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 1 November 2010 Accepted: 20 December 2010  
 Published: 20 December 2010

**References**

1. Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, Malathi K, Magi-Galluzzi C, Tubbs RR, Ganem D, Silverman RH, DeRisi JL: Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNA5E1 variant. *PLoS Pathog* 2006, 2:e25.
2. Dong B, Kim S, Hong S, Das Gupta J, Malathi K, Klein EA, Ganem D, DeRisi JL, Chow SA, Silverman RH: An infectious retrovirus susceptible to an IFN antiviral pathway from human prostate tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104:1655-1660.
3. Lombardi VC, Ruscelli FW, Das Gupta J, Pfost MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscelli SK, Bagni RK, Pettrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA: Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009, 326:585-589.
4. Erlwein O, Kaye S, McClure MO, Weber J, Willis G, Collier D, Wessely S, Cleare A: Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2010, 5:e8519.
5. Groom HC, Bouchert VC, Makinson K, Randel E, Baptista S, Hagan S, Gow JW, Mattes FM, Breuer J, Kerr JR, Stoye JP, Bishop KN: Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology* 2010, 7:10.
6. Hong P, Li J, Li Y: Failure to detect Xenotropic murine leukaemia virus-related virus in Chinese patients with chronic fatigue syndrome. *Viral J* 2010, 7:224.
7. McClure M, Wessely S: Chronic fatigue syndrome and human retrovirus XMRV. *BMJ* 2010, 340:c1099.
8. Switzer WM, Jia H, Hohn O, Zheng H, Tang S, Shankar A, Bannert N, Simmons G, Hendry RM, Falkenberg VR, Reeves WC, Heneine W: Absence of evidence of xenotropic murine leukemia virus-related virus infection in persons with chronic fatigue syndrome and healthy controls in the United States. *Retrovirology* 2010, 7:57.
9. van Kuppeveld FJ, de Jong AS, Lanke KH, Verhaegh GW, Melchers WJ, Swarink CM, Bleijenberg G, Netea MG, Galama JM, van der Meer JW: Prevalence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort. *BMJ* 2010, 340:c1018.
10. Dolgin E: Chronic controversy continues over mysterious XMRV virus. *Nat Med* 2010, 16:832.
11. Enserink M: Chronic fatigue syndrome. Conflicting papers on hold as XMRV frenzy reaches new heights. *Science* 2010, 329:18-19.
12. Enserink M: Chronic fatigue syndrome. New XMRV paper looks good, skeptics admit-yet doubts linger. *Science* 2010, 329:1000.
13. Lo SC, Priguzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, Alter HJ: Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:15874-15879.
14. Barnes E, Flanagan P, Brown A, Robinson N, Brown H, McClure M, Oxenius A, Collier J, Weber J, Günthard HF, Hirschel B, Fidler S, Phillips R, Frater J: Failure to detect xenotropic murine leukemia virus-related virus in blood of individuals at high risk of blood-borne viral infections. *J Infect Dis* 2010, 202:1482-1485.
15. Cornelissen M, Zörgdräger F, Blom P, Jurlaans S, Repping S, van Leeuwen E, Bakker M, Berkhout B, van der Kuyf AC: Lack of detection of XMRV in seminal plasma from HIV-1 infected men in The Netherlands. *PLoS One* 2010, 5:e12040.
16. Shepherd AJ, Wilson NJ, Smith KT: Characterisation of endogenous retrovirus in rodent cell lines used for production of biologicals. *Biologicals* 2003, 31:251-260.
17. Weiss RA: A cautionary tale of virus and disease. *BMC Biol* 2010, 8:124.
18. Silverman RH, Nguyen C, Weight CJ, Klein EA: The human retrovirus XMRV in prostate cancer and chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Urol* 2010, 7:392-402.
19. Kaye S, Robinson M, McClure M: Chronic fatigue syndrome: xenotropic murine leukemia virus-related virus, murine leukemia virus, both, or neither? *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:E161.

doi:10.1186/1742-4690-7-110  
 Cite this article as: Sato et al.: An Endogenous Murine Leukemia Viral Genome Contaminant in a Commercial RT-PCR Kit is Amplified Using Standard Primers for XMRV. *Retrovirology* 2010 7:110.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
 www.biomedcentral.com/submit



RESEARCH

Open Access

## Disease-associated XMRV sequences are consistent with laboratory contamination

Stéphane Hué<sup>1\*</sup>, Eleanor R Gray<sup>1†</sup>, Astrid Gall<sup>2†</sup>, Aris Katzourakis<sup>3</sup>, Choon Ping Tan<sup>1</sup>, Charlotte J Houldcroft<sup>2</sup>, Stuart McLaren<sup>2</sup>, Deenan Pillay<sup>1</sup>, Andrew Futreal<sup>2</sup>, Jeremy A Garson<sup>1</sup>, Oliver G Pybus<sup>3</sup>, Paul Kellam<sup>1,2\*</sup>, Greg J Towers<sup>1\*</sup>

### Abstract

**Background:** Xenotropic murine leukaemia viruses (MLV-X) are endogenous gammaretroviruses that infect cells from many species, including humans. Xenotropic murine leukaemia virus-related virus (XMRV) is a retrovirus that has been the subject of intense debate since its detection in samples from humans with prostate cancer (PC) and chronic fatigue syndrome (CFS). Controversy has arisen from the failure of some studies to detect XMRV in PC or CFS patients and from inconsistent detection of XMRV in healthy controls.

**Results:** Here we demonstrate that Taqman PCR primers previously described as XMRV-specific can amplify common murine endogenous viral sequences from mouse suggesting that mouse DNA can contaminate patient samples and confound specific XMRV detection. To consider the provenance of XMRV we sequenced XMRV from the cell line 22Rv1, which is infected with an MLV-X that is indistinguishable from patient derived XMRV. Bayesian phylogenies clearly show that XMRV sequences reportedly derived from unlinked patients form a monophyletic clade with interspersed 22Rv1 clones (posterior probability >0.99). The cell line-derived sequences are ancestral to the patient-derived sequences (posterior probability >0.99). Furthermore, *pol* sequences apparently amplified from PC patient material (VP29 and VP184) are recombinants of XMRV and Moloney MLV (MoMLV) a virus with an envelope that lacks tropism for human cells. Considering the diversity of XMRV we show that the mean pairwise genetic distance among *env* and *pol* 22Rv1-derived sequences exceeds that of patient-associated sequences (Wilcoxon rank sum test:  $p = 0.005$  and  $p < 0.001$  for *pol* and *env*, respectively). Thus XMRV sequences acquire diversity in a cell line but not in patient samples. These observations are difficult to reconcile with the hypothesis that published XMRV sequences are related by a process of infectious transmission.

**Conclusions:** We provide several independent lines of evidence that XMRV detected by sensitive PCR methods in patient samples is the likely result of PCR contamination with mouse DNA and that the described clones of XMRV arose from the tumour cell line 22Rv1, which was probably infected with XMRV during xenografting in mice. We propose that XMRV might not be a genuine human pathogen.

### Background

XMRV (Xenotropic murine leukaemia virus-related virus) is a xenotropic murine leukaemia virus (MLV-X) that has been detected in samples from prostate cancer (PC) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients [1-6]. This has led to the suggestion that infection with this virus might cause these conditions. MLV-Xs are endogenous gamma

retroviruses found in the genomes of mice. They are so named because *in vitro* they infect cells from a variety of species but were originally found not to infect the inbred strains of mice from which they were derived, due to mutations in the host xenotropic receptor. More recently, murine xenotropic receptor variants have been described which support MLV-X infection revealing a complex evolutionary relationship between MLV-X envelope sequences and their receptors in rodents [7-9]. XMRV has also been detected in 1-6% of healthy human controls in some studies, suggesting that infection may be common in the healthy human population [2,3,5]. The association

between XMRV and human disease is controversial, with some studies detecting XMRV in up to 67% of patients whilst others have failed to detect XMRV infection [10-18]. Importantly, examination of infected prostate tumours reveals that not all the tumour cells are infected with XMRV suggesting that XMRV insertion is not required for tumorigenesis [1]. XMRV sequences detected in patients are remarkably similar to each other often differing by only a few nucleotides between unlinked patients [2]. This lack of sequence variation appears inconsistent with a retrovirus infecting geographically separated, unconnected individuals. Here, we have examined the specificity of XMRV PCR, XMRV sequence variation and the phylogenetic relationship between XMRV detected in humans and as contaminants in cell culture. We conclude that XMRV in patient samples is likely to be derived from PCR contamination from either mouse DNA or cell lines infected with XMRV, and that XMRV is unlikely to be a human pathogen.

### Results and Discussion

#### Primers reported to be XMRV specific can detect mouse DNA

To better understand the provenance of XMRV [1,2] we screened nine inbred and three wild-derived inbred mouse strains with Taqman PCR primers previously used to specifically detect XMRV. We selected the mouse lines to be widely spread across the inbred genealogy [19] and to be available as DNA from the JAX database, Jackson Laboratories Bar Harbor, Maine. We first used primers targeting a 24 nt deletion in the *gag*-leader region reported to be XMRV-specific [1,4]. Significantly, all 12 mouse strains were PCR positive (Table 1). We also detected this reportedly-specific deletion in the *gag*-leader of endogenous proviruses in 4 mouse strains (129X1/Sv), Balb/cj, CBA/J and LPT/Le) by 454 deep sequencing (Roche) the PCR product amplified with primers flanking the deletion (Figure 1 Table 1 and Additional File 1; Table S1). The deletion was at a low frequency, consistent with it being present in just one (or a few) of many endogenous proviral copies compared to other murine leukaemia viruses (MLVs) present in higher copy numbers. Since some Taqman PCR-positive mice were negative for this 24 nt *gag*-leader deletion by deep sequencing, we conclude that either these Taqman primers are not specific for the deletion, or that endogenous murine leukaemia virus (MLV) sequences with the deletion were not always PCR-amplified in this deep sequencing experiment, possibly due to primer mismatch. We certainly cannot compare deep sequencing with Taqman PCR in terms of sensitivity, but both of these techniques suggest that the *gag*-leader deletion can be found in the genome of some inbred mouse strains. We found further evidence

for this XMRV signature sequence in GenBank: a 1124 nt sequence encoding the "XMRV-specific" *gag*-leader 24 nt deletion is present in the genome of 129X1/Sv strain mice (AAHY01591888 Figure 1). We also tested the specificity of XMRV *integrase* Taqman primers previously used to screen for XMRV [5]. Amplification of mouse genomic DNA showed high copy (2 strains), low copy (6 strains) and undetectable (4 strains) levels of amplifiable MLV provirus using these primers (Table 1). These data indicate that primer sets previously described as XMRV-specific can readily amplify MLV sequences from a variety of mice when used under the PCR conditions described [4,5,14], and that some targets exist at high copy number in genomes of mice.

#### Human cell lines are commonly contaminated with xenotropic MLVs

Human cell lines have been found contaminated with gammaretroviruses including xenotropic murine leukaemia viruses (MLV-X) [20,21]. They are likely to have been transmitted to human cells during cell passage as grafts in mice, or when human cells are cultured together with mouse cells. In order to explore the frequency and genetic diversity of XMRV-like sequences in cell culture, we screened 411 cell lines from the COSMIC collection (Additional File 2; Table S2) [22]. We chose this collection as a source of well characterized human tumour cell lines of different tumour types. We used Taqman primers for the XMRV *gag*-leader deletion [4], the XMRV *integrase* [5], and also used primers designed to amplify diverse MLV-X *gag* sequences [14] (Additional File 1; Table S1). Nine human cell lines (2.2%) were positive using MLV-X-*gag* primers (Table 2). Five of these nine lines were also positive using XMRV *gag*-leader primers [4]; but none were positive using XMRV-*integrase* primers [5] (Table 2). Direct sequencing of *gag*, *pol* and *env* PCR products amplified from these cell lines revealed a single sequence in most cases (Table 2). Phylogenetic analysis of these sequences confirmed that the contaminating viruses are closely related to MLV-X previously found infecting cultured human cell lines [20] (Additional File 3; Figure S1). Importantly, MLV-X viruses in human cell lines, including XMRV, are contained within the genetic diversity of known murine viruses and do not represent an out-group or a specific clade that is more common in human tumour cell lines. Thus human cell lines commonly carry retroviruses that can be amplified with primers erroneously described as specific to XMRV [4,5].

#### Phylogenetic analysis of XMRV sequences

Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationships among retroviral sequences, both endogenous [23] and exogenous [24] can reveal information about

\* Correspondence: pk5@sanger.ac.uk; g.towers@ucl.ac.uk

† Contributed equally

<sup>1</sup>MRC Centre for Medical Molecular Virology, Division of Infection and Immunity, University College London, 46 Cleveland St, London W1T 4JF, UK  
Full list of author information is available at the end of the article





**Table 1 Screening of genomic DNA from 9 inbred and 3 wild-derived inbred mice using Taqman PCR**

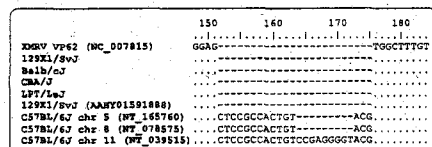
| Mouse strain               | Jackson ID | 454 deep sequencing |      | Taqman PCR result (Ct FAM) |            |             |
|----------------------------|------------|---------------------|------|----------------------------|------------|-------------|
|                            |            | Read depth          | (%)  | XMRV - gag-leader          | XMRV - int | MLV-X - gag |
| Name                       |            |                     |      | Ct                         | Ct         | Ct          |
| <b>Inbred</b>              |            |                     |      |                            |            |             |
| 129X1/SvJ                  | 000691     | 64706               | 0.73 | 28                         | >41        | 21          |
| Balb/cJ                    | 000651     | 32512               | 0.62 | 31                         | >41        | 23          |
| C57BL/6J                   | 000664     | 39548               | 0    | 27                         | >41        | 20          |
| C57BL/cdJ                  | 000667     | 29280               | 0    | 27                         | 21         | 21          |
| CBA/J                      | 000656     | 20548               | 0.77 | 27                         | 39         | 21          |
| DBA/1J                     | 000670     | 63559               | 0    | 28                         | 35         | 20          |
| V/LnJ                      | 000674     | 8012                | 0    | 28                         | 38         | 20          |
| LPT/LeJ                    | 000220     | 10303               | 0.64 | 28                         | >41        | 22          |
| NZW/LacJ                   | 001058     | 11644               | 0    | 29                         | 21         | 20          |
| <b>Wild-derived inbred</b> |            |                     |      |                            |            |             |
| PWK/PhJ                    | 003715     | 9457                | 0    | 29                         | 38         | 19          |
| WMP/PsDNJ                  | 001746     | 19294               | 0    | 28                         | 36         | 22          |
| WSB/EUJ                    | 001145     | 14062               | 0    | 38                         | 38         | 22          |

Mice names and Jackson lab identification numbers (ID) are shown as are the proportion of positive 454-sequencing reads that contain the XMRV 24 nt deletion signature sequence compared to the total number of reads obtained from each amplification reaction. Cycle threshold (Ct) values for Taqman PCR performed with primer sets targeting XMRV gag-leader, integrase and MLV-X-gag are also shown. Template amounts were 1 ng, 200 ng and 2 ng respectively. Lower amounts of genomic DNA were used in gag and gag-leader PCRs due to the high number of amplicons detected. We define positive PCR as those with a Ct of less than 41. This cut off was chosen on the basis that PCR quantitation of plasmid concentrations of 5 molecular per PCR give Ct values of 40. PCR detection of concentrations below 5 molecules became stochastic and are thus below the limit of reliable detection (data not shown). Primers are shown in Table S1.

their replication and evolutionary history. We therefore performed extensive evolutionary analysis of published XMRV and related sequences in order to better understand their origin and proliferation. The widely studied prostate cancer line 22Rv1 is reported to produce high levels of a virus closely related to XMRV [25,26]. We therefore cloned and sequenced gag (n = 16), pol (n = 18) and env (n = 10) PCR products amplified from genomic DNA purified from this cell line. Of these, 13/16 gag sequences, 15/18 pol sequences and 8/10 env sequences were unique. These numbers are consistent with the previously estimated XMRV copy number in

the 22Rv1 cell line of 10-20 copies [25]. We analysed these unique cell line sequences together with (i) previously-described full-length endogenous MLV genomes [27] (n = 46), (ii) a previously described XMRV clone from the 22Rv1 cell line (n = 1 [26] GenBank: FN692043) (iii) full-length XMRV sequences reportedly amplified from PC (n = 6)[1], or CFS patient samples (n = 2)[2], (iv) previously reported XMRV pol sequences derived from PC patient material (n = 6)[1], (v) additional C57BL/6 endogenous full-length MLV sequences identified using BLAT (n = 28), and (vi) various other MLV complete genomes (n = 5).

Quite unexpectedly, visual inspection of the 2552 nt XMRV pol sequences [1] revealed that sequences VP29 and VP184, which were apparently amplified from PC patient material, are recombinants of the 22Rv1 cell line virus and Moloney MLV (MoMLV). A nucleotide BLAST search revealed that the Moloney MLV derived fragment from VP29 (1182 nt) is 100% identical to MoMLV (GenBank AF033811), 11 nucleotides different to the closest known mouse endogenous MLV (GenBank AC153360) and 22 nucleotides different to the XMRV clone derived from the 22Rv1 cell line (FN692043). The recombinant nature of VP29 and VP184 was confirmed by phylogenetic incongruence analysis (Additional File 4; Figure S2). The fact that MoMLV envelope does not have tropism for human cells, that these PCR products were derived from human



**Figure 1 Alignment of XMRV gag-leader sequence with gag-leader sequences from endogenous MLVs in mice.** XMRV-like sequences from four inbred mice containing the 24 nt deletion signature were identified by deep sequencing and one sequence identified by BLAST. The most similar sequences from the C57BL/6 genome are shown for comparison and all sequences are compared to XMRV VP62. Numbering refers to the length of the PCR product derived using primers EG87 and EG89 (Additional File 1; Table S1).

**Table 2 Screening human cell line genomic DNA using Taqman PCR**

| Cancer cell line | Name   | COSMIC ID                                 | Cancer type | Taqman PCR Result (Ct FAM) |           |            | Sequences obtained |     |     |
|------------------|--------|---|-------------|----------------------------|-----------|------------|--------------------|-----|-----|
|                  |        |   |             | XMRV - gag-leader          | XMRV -int | MLV-X -gag | gag                | pol | env |
| A2780            | 906804 | Ovary adenocarcinoma                      | No Ct       | No Ct                      | 27        | S          | S                  | S   |     |
| BHY              | 753535 | Squamous cell carcinoma                   | No Ct       | No Ct                      | 15        | S          | S                  | S   |     |
| CoCM-1           | 910783 | Colon adenocarcinoma                      | 16          | No Ct                      | 16        | S          | S                  | M   |     |
| Daudi            | 906831 | Lymphoid neoplasm/Burkitt lymphoma        | 21          | No Ct                      | 22        | M          | M                  | S   |     |
| EKVX             | 905970 | Lung adenocarcinoma                       | No Ct       | No Ct                      | 18        | M          | S                  | S   |     |
| JMR-5            | 907170 | Neuroblastoma                             | No Ct       | No Ct                      | 20        | S          | S                  | S   |     |
| MUTZ-1           | 908155 | Haematopoietic neoplasm/Myeloid leukaemia | 40          | No Ct                      | 14        | S          | S                  | S   |     |
| S-117            | 910946 | Thyroid sarcoma                           | 19          | No Ct                      | 18        | M          | S                  | S   |     |
| TYK-nu           | 909774 | Ovary carcinoma                           | 27          | No Ct                      | 18        | M          | S                  | S   |     |

Only MLV-X-gag positive cell lines are included. A total of 411 DNAs from human tumour cell lines from the COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer repository) <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic> representing a variety of cancer types were screened. Common names, (Cosmic ID) and tumour type are shown. Cycle threshold (Ct) values for the three Taqman PCR reactions are shown. (S) denotes a single sequence (M) denotes multiple sequences obtained after direct sequencing of gag, pol and env PCR products. We define positive PCR as those with a Ct of less than 41. Primers are shown in Table S1.

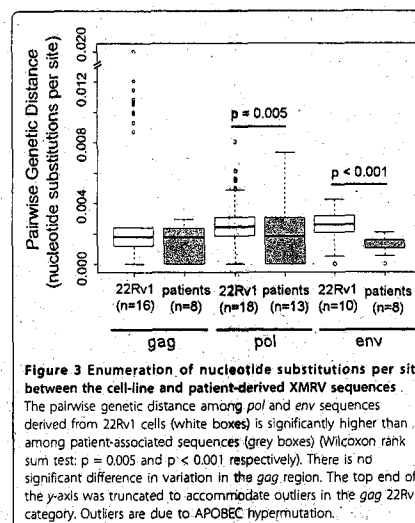
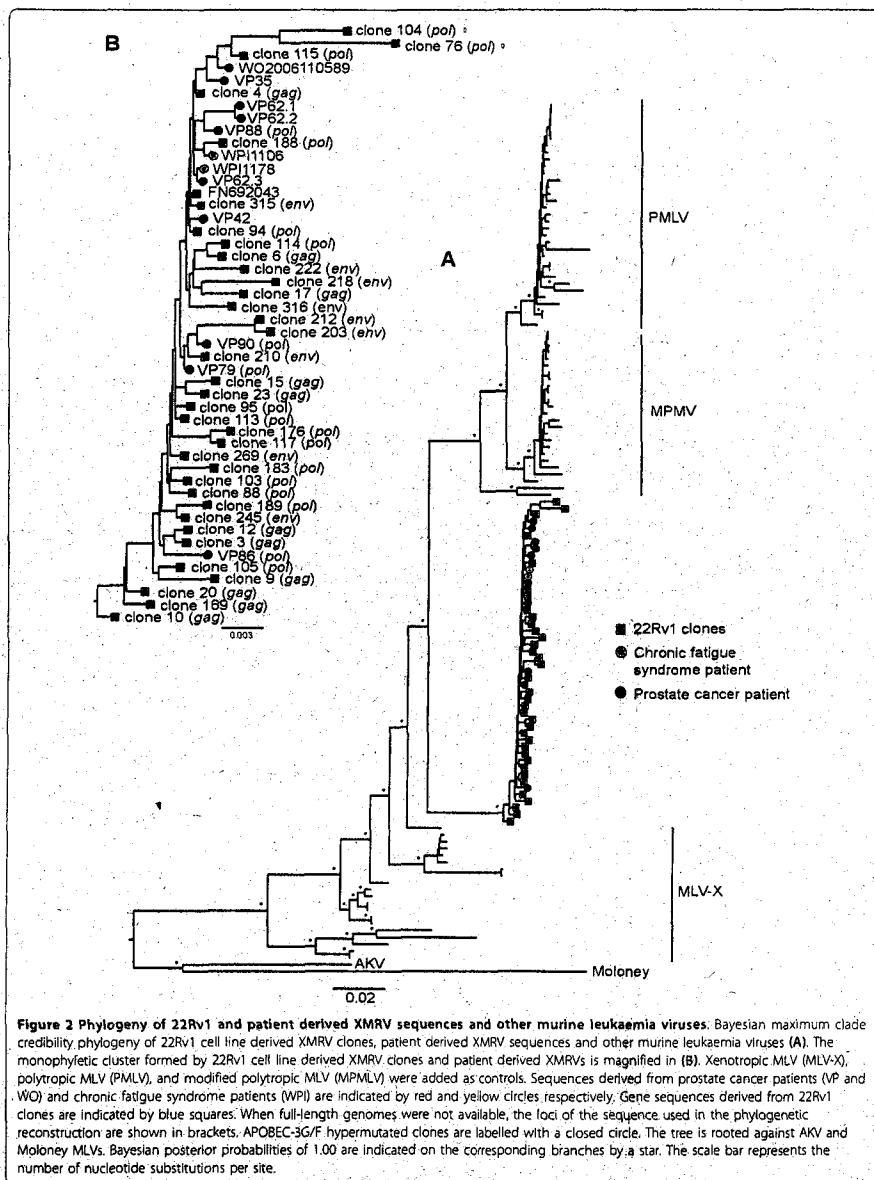
material, and that the 1182 nt XMRV fragment is identical to common MLV-based plasmids, strongly suggests PCR contamination as the source of the recombinant.

Next, we investigated the evolutionary relationships among the aforementioned sequences (excluding identical 22Rv1 clone sequences and the recombinants) using Bayesian phylogenetic methods. The resulting phylogeny (Figure 2) clearly shows that XMRV sequences reportedly derived from unlinked patients are interspersed among sequences derived from the 22Rv1 cell line within a single strongly supported monophyletic cluster (posterior probability >0.99; Figure 2). These results were consistent when phylogenies were reconstructed on the basis of the gag, pol and env gene independently (see Additional File 5; Figure S3). In addition to the interspersed cell line and patient derived sequences, cell line-derived sequences are basal to the patient-derived sequences (Figure 2). However, many of the XMRV and XMRV related sequences are so closely related to each other that the precise branching order within the XMRV cluster could not be elucidated with robust support. As a result no one particular clone could be identified as the ancestor of the cluster with high statistical support in either the full length (Figure 2) or gene specific (Additional File 5; Figure S3) trees. To examine this further, we inspected the 3000 most probable Bayesian trees obtained from the full-length alignment (Figure 2) and found that a cell line derived sequence was basal to the XMRV cluster in every case (data not shown). Thus, the estimated posterior probability that the ancestor of the cluster was not a cell line derived sequence was <0.001. Together these observations support the notion that the 22Rv1 cell line XMRV sequences are ancestral to the patient-associated XMRV sequences in this analysis. We have used the tree

constructed from full-length and non-overlapping fragments rather than the gene specific trees (Additional File 5; Figure S3) in order to include all the available variation within the XMRV sequences in the analysis. Non-overlapping sequences will not induce a bias in the Bayesian phylogenetic reconstruction as long as they are individually compared to full-length genomes.

**22Rv1 associated XMRV is more diverse than patient derived sequences**

The observed genetic diversities of cell-line and patient-derived sequences are also difficult to reconcile with the hypothesis that published XMRV sequences are related by a process of infectious transmission. The mean pairwise genetic distance among pol and env gene sequences derived from 22Rv1 cells exceeds that among patient-associated sequences (Wilcoxon rank sum test: p = 0.005 and p < 0.001 for pol and env, respectively; Figure 3 and Additional File 6; Table S3). For the gag region, the mean pairwise genetic diversities of patient-derived and cell-line sequences are not significantly different (Figure 3 and Additional File 6; Table S3). In order to test for the potential confounding factor of PCR and sequencing errors in the 22Rv1 clones diversity, genetic distances were re-calculated assuming that 1% of the diversity seen in the clones was artefactual. Even under such an extreme scenario, and assuming no sequencing error in the patient-derived sequences, the mean pairwise genetic diversities of patient-derived and cell-line sequences are not significantly different in the gag and pol loci, while the genetic distance among env gene sequences derived from 22Rv1 cells still exceeds that among patient-associated sequences (Wilcoxon rank sum test: p < 0.001; data not shown). Even under the most conservative hypothesis that XMRV undergoes almost no evolutionary



change upon transmission, we would expect sequences sampled from geographically-disparate individuals, with no known epidemiological linkage, to exhibit more diversity than sequences derived from a single infected cell line. We cannot reject the possibility that cell line-associated XMRV diversity is higher because it has undergone more replication than XMRV in epidemiologically-unlinked individuals in different disease cohorts or that the patients were infected by a clonal virus from an unidentified source. However, to our knowledge, there are no examples of reported accelerated viral evolution in culture as compared to in natural hosts and therefore in the context of our other results, this seems unlikely.

Another notable characteristic of the XMRV clade is its asymmetry ( $B_1$  asymmetry statistic = 24.47,  $p < 0.002$ ). This is an expected property of families of endogenous mobile elements [23]. Phylogenetic asymmetry implies that whenever replication occurs, one daughter sequence tends to be inactive whilst the other continues to proliferate. This phenomenon arises naturally when one (or a few) active endogenous viruses in a genome generate inactive copies by re-infection [23], but is difficult to explain under a hypothesis of host-to-host transmission. Extreme cases of strong selection among genetically diverse variants can cause asymmetry [28], although in this case, the lack of XMRV genetic diversity is incompatible with this possibility.

Whilst our observations cannot conclusively prove that XMRV is not a human pathogen they appear

consistent with the hypothesis that XMRV is not an exogenous virus transmitting among individuals. Instead, multiple lines of evidence suggest that the full length clones of XMRV originated from the 22Rv1 cell line. PCR contamination could arise directly from 22Rv1 cells or from cells inadvertently infected with the 22Rv1 derived virus. We speculate that the 22Rv1 cells became infected with XMRV during their passage through athymic mice [29]. Data in Figure 1 demonstrate that mouse DNA could also contaminate patient samples as a variety of mice encode sequences, with endogenous MLV proviruses, that are detected with PCR protocols that are designed to detect XMRV. It is quite possible therefore that previously published findings are explained by contaminated PCR where the patient samples were contaminated by mouse DNA or DNA from cells infected with MLV-X including that from 22Rv1 cells. A recent study amplified polytropic MLV sequences rather than XMRV from chronic fatigue patient samples [30] and healthy donors. Unfortunately the MLV sequences described there were too short to carry out a thorough phylogenetic analysis, and we have therefore not included them here. It is difficult to retrospectively establish whether prior studies have contaminated patient samples. Importantly, assay contamination cannot be assessed by detection of murine DNA alone since MLVs contaminate a significant proportion of non-murine cell lines common in laboratories [1,30]. PCR contamination has previously been found to underlie erroneous association between retroviruses and human disease underlining the difficulties associated with detecting pathogens by PCR [31,32].

**Conclusions**

We conclude that future screens for MLV-related sequences use more rigorous PCR containment procedures, such as those used to reliably recover ancient DNA [33], or manage contamination by controlling for its inevitable frequency, for example by screening equal numbers of controls prepared and stored identically, together with test samples [34]. Positive samples must be sequenced and those that are identical to known endogenous murine sequences, or plasmids present in the host laboratory, should be treated with caution. Whilst true association of XMRV with human disease would be of great medical importance, it is imperative that such an association is rigorously established before it impacts on diagnosis and patient care. We suggest that XMRV as a human virus does not conform to this criterion.

**Methods**

**Taqman PCR**  
 PCR of mouse genomic DNA was performed using primers/probes as previously described (Additional File 1;

Table S1) [4,5,14]. PCR conditions including buffers (a single batch of 2x Taqman PCR master mix (Applied Biosystems) and thermocycler conditions were also essentially as described [4,5,14]. All human tumour cell line Taqman PCRs were run in a duplex assay using the Taqman<sup>®</sup> RNase P Control Reagents (VIC) (Applied Biosystems) as an internal control. Cycling conditions were 95°C for 15 secs and annealing/extension at 60°C for 1 minute after an initial denaturation of 10 min. Thresholds were routinely set at default values. Primers are shown in Additional File 1; Table S1.

#### 454 Sequencing of inbred and wild-derived inbred mouse samples

Mouse DNA samples were obtained from the Jackson Labs (Bar Harbor, Maine) except for Balb/c which was obtained from Sigma (D4416). 100-200 ng DNA from each mouse was amplified using Platinum *Pfx* (Invitrogen) proofreading polymerase and primers EG87 and EG89 (Additional File 1; Table S1). 500 ng of amplified DNAs were sequenced using the Genome Sequencer FLX Instrument and GS FLX Titanium series reagents (Roche/454 Life Sciences) according to the manufacturer's instructions. SFF files were processed using the *sfffile* and *sffinfo* commands of the *SFF* tools, split based on the MIDs, and FASTA files were created for each sample. Reads containing XMRV-specific 24-nt deletion, were identified using a customised python script and their frequency was calculated.

#### PCR, direct sequencing and sequence analysis

Partial *gag*, *pol* and *env* sequences were amplified from genomic DNA from human tumour cell lines using primers labelled TC in Additional File 1; Table S1. PCR products were purified and subjected to direct sequencing, which obviated PCR error, using an Applied Biosystems 3730x1 DNA analyzer. *Gag*, *pol* and *env* sequences from the 22Rv1 cell line were amplified with a single stock of Platinum *Pfx* (Invitrogen) proofreading polymerase and primers labelled 22Rv1 in Additional File 1; Table S1. PCR product was gel purified and ligated into pZero Blunt and transformed (Invitrogen). Positive plasmid clones derived from individual colonies were then sequenced.

#### Phylogenetic analysis

22Rv1 cell line derived *gag* (1605 nt; n = 11), *pol* (1635 nt; n = 15) and *env* (1935; n = 8) unique sequences were manually aligned with 6 full-length XMRV sequences apparently amplified from PC samples (GenBank DQ241301, DQ241302, DQ399707, EF185282, FB579966, NC\_007815), 2 full-length XMRV sequences from CFS patient samples (GenBank GQ497343, GQ497344), previously described *pol* sequences derived from PC patient

material (VP29, VP79, VP86, VP88, VP90, VP184; n = 6) [1], one previously reported sequence derived from the 22Rv1 tumour cell line (GenBank FN692043) [26], 46 noncancerous endogenous MLV sequences [27], 28 endogenous MLV full-length sequences identified by BLAT search [35] of the mouse genome using the VP62 XMRV sequence (GenBank DQ399707) as a query, the DG-75 MLV complete genome sequence (GenBank AF221065), one murine type C retrovirus complete genome (GenBank X94150) and one murine AIDS virus provirus complete sequence (GenBank S80082). The complete genome sequences of AKV and Moloney MLV (GenBank J01998 and AF033811) were added as outgroups. Bayesian phylogenies were reconstructed with the software MrBayes version 3.1.2 [36], under the General Time Reversible model of nucleotide substitution, with proportion of invariable sites and gamma-distributed rate heterogeneity (GTR+I+G). GTR+I+G parameters were estimated with the program PAUP\* version 4b10 [37] using full-length genomes only, and were fixed prior to the phylogenetic reconstruction. The Markov chain Monte Carlo (MCMC) search was set to 3,000,000 iterations, with trees sampled every 1000th generation. Maximum clade credibility trees were selected from the posterior distribution with the program *TreeAnnotator* version 1.5.2 <http://beast.bio.ed.ac.uk/>, after discarding a 20% burn in. Trees were edited with the program *FigTree* version 1.1.2 <http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>. Phylogenetic reconstructions were also conducted in a gene-specific manner for the *gag*, *pol* and *env* loci following the aforementioned methodology. The posterior probability that the ancestor of the XMRV clade was not in the cell line was estimated by recording the number of times a cell line clone was not basal to the clade on a random sample of 1000 trees extracted from the Bayesian posterior distribution.

Tree shape was assessed using the  $B_1$  statistic [38], accounting for phylogenetic uncertainty by marginalizing  $B_1$  across a sample of 1000 posterior trees generated by Mr. Bayes ( $B_1$  average = 24.27, 95% highest posterior density interval = 20.98-26.75). The null distribution of  $B_1$  was calculated by simulating 1000 phylogenetic trees with 55 taxa (i.e. the size of the XMRV clade). Significance was assessed by counting the number of times  $B_1$  values less than the mean  $B_1$  value occurred in the simulation (2 in 1000 replicates).

The phylogenies of the *gag* (783 nt; n = 6), *pol* (381 nt; n = 9) and *env* (516 nt; n = 9) MLV-X sequence fragments amplified from tumour cell lines were estimated as described above. The sequences were compared to noncancerous endogenous MLVs (n = 95), AKV (GenBank Acc. J01998) and Moloney MLV (GenBank Acc. AF033811) sequences, as well as 5 XMRV sequences apparently amplified from PC and 2 from

CFS samples. The MCMC search was set to 5,000,000 iterations, with trees sampled every 100<sup>th</sup> generations.

#### Recombination analysis

Following visual inspection of the gene sequences derived from PC patient material (n = 15), a 1185 nt *pol* gene fragment from patients VP29 and VP184 was used in a nucleotide BLAST search against all available sequences. Both fragments showed maximal identity with two Moloney MLV complete genomes (GenBank AF033811 and J02255; 99% and 100% identity with VP29 and VP184 respectively). Further evidence of recombination between XMRV and Moloney MLV was sought by examining phylogenetic incongruence in two maximum likelihood trees based on i) the 1185 nt *pol* gene fragment (position 2400 to 3585 of the Moloney MLV AF033811) and ii) the following 1335 nt (position 3586 to 4921). The *pol* sequences used for the analysis comprised 14 patient-derived sequences (see above), one Moloney MLV sequence (GenBank AF033811), one AKV virus sequence (GenBank J01998) and 39 noncancerous endogenous MLVs [27]. The trees were reconstructed under the GTR+I+G model of evolution, using PAUP\*. The robustness of the topologies was assessed by neighbour joining bootstrapping with 1000 replicates.

#### Genetic distance analysis

Pairwise nucleotide differences in the *gag* (1605 nt), *pol* (1635 nt) and *env* (1935 nt) of the 22Rv1 and patient-associated sequences were calculated using PAUP\* [37]. Genetic distances were estimated i) as the uncorrected number of observed nucleotide substitutions per site and ii) under the GTR+I+G model of evolution. Prior to computation, sequences were screened for APOBEC-3G/F mediated G > A hypermutations, using the Hypermut2.0 algorithm from the Los Alamos HIV Sequence Database [39], and hypermutations masked. A total of 81 and 5 hypermutations were found in the 22Rv1 and patient-associated sequences respectively. The XMRV/Moloney recombinants VP29 and VP184 were excluded. The null hypothesis that genetic diversity is equal in 22Rv1 clones, and patient-derived XMRV sequences was tested using the non-parametric Wilcoxon sum rank test.

MLV-X nucleotide sequences obtained from human tumour cell lines have GenBank accession numbers [FR670581-FR670601] and 22Rv1 derived sequences are [HQ385277-HQ385320].

#### Additional material

**Additional file 1: Table S1: Primers used in this study.** Primers used to non-specifically amplify the *gag*-leader deletion were EG87 and EG89. *Gag*, *pol* and *env* primers were used to amplify sequences from the infected human tumour cell lines (TC primers) or from the 22Rv1 cells

(22Rv1 primers). Taqman PCR primer sets used to screen mouse genomic DNA and human tumour cell lines are also shown.

**Additional file 2: Table S2: Cancer cell lines screened in this study.** The 411 human tumour cell lines screened by Taqman PCR for MLV-X and XMRV signatures. Detailed are their common name, COSMIC ID, and tumour classification details. No experiments were carried out with 22Rv1 cells until all experiments with tumour cell lines and mouse DNA were completed. NS Not specified. Primers are shown in Table S1.

**Additional file 3: Figure S1: Bayesian maximum clade credibility trees based on the *gag* (a), *pol* (b) and *env* (c) loci of known MLV and MLV-X found contaminating human tumour cell lines.** Xenotropic MLV (MLV-X), Polytypic MLV (PMLV) and Modified polytypic MLV (MPMLV) are shown in blue, green and orange circles respectively. XMRVs are represented by blue open circles. MLV-X in the cancer cell lines are indicated in red, the corresponding branch labelled with the cell line name. Bayesian posterior probabilities > 0.90 or 1.00 are indicated on the branches by one or two stars respectively. The scale bar represents the number of nucleotide substitutions per site.

**Additional file 4: Figure S2: Maximum likelihood trees showing recombination between XMRV and MoMLV in the sequences derived from PC patients VP29 and VP184.** Between nucleotide positions 2400 and 3585 (GenBank Acc. No. AF033811) of the MoMLV *pol* gene, VP29 and VP184 *pol* genes are closely related to MoMLV (bootstrap support: 100%) (A), while between positions 3586 to 4921, the same patients derived sequences fall within the XMRV cluster (bootstrap score: 100%) (B). Bootstrap scores above 50% are indicated on the corresponding branches. The scale bar represents the number of nucleotide substitutions per site.

**Additional file 5: Figure S3: Bayesian maximum clade credibility phylogeny of 22Rv1 cell line derived XMRV clones, patient derived XMRV sequences and other murine leukaemia viruses based on the (a) *gag*, (b) *pol* and (c) *env* genetic regions only.** Xenotropic MLV (MLV-X), polytypic MLV (PMLV), and modified polytypic MLV (MPMLV) were added as controls. Sequences derived from prostate cancer patients (MP and WO) and chronic fatigue syndrome patients (WPI) are indicated by red and yellow circles respectively. Gene sequences derived from 22Rv1 clones are indicated by blue squares. The trees are rooted by the mid-point rooting method. Bayesian posterior probabilities > 0.95 (\*) and of 1.00 (\*\*) are indicated on the corresponding branches. The branching order of the sequences within the XMRV clusters is not statistically supported and therefore cannot be determined unambiguously from these trees. For this reason we have reconstructed a Bayesian phylogeny from the fragments together with the full-length XMRV sequences (Figure 2). The scale bar represents the number of nucleotide substitutions per site.

**Additional file 6: Table S3: Genetic diversity of the cell-line and patient-derived *gag*, *pol* and *env* gene sequences.** Genetic distances were calculated as i) the observed number of nucleotide substitutions per sites and ii) under the General Time Reversible model of nucleotide substitutions. The significance of difference in the mean genetic diversity between cell-line and patient-derived sequences was tested by Wilcoxon sum rank test.

#### Acknowledgements and Funding

We thank Robert Silverman for XMRV *pol* sequences from patients VP29, VP79, VP86, VP88, VP90, VP184, Christine Kozak, Torsten Schaller, Yasuhiro Takeuchi and Robin Weiss for advice, Richard Rance, Vicky Murray and Taryn Porter for generation of 454 sequencing data, Simon Watson for bioinformatic assistance and John Masters and Robert Kypta for the 22Rv1 cell line. This work was funded by the European Community's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) under the project Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network (CHAIN), grant agreement no. 223131 (DP, SH), the National Institute of Health Research UCL/UCLH Comprehensive Biomedical Research Centre (ERG, DP, GJT) Wellcome Trust Senior Fellowships WT076608 and WT090940 (GJT), Wellcome Trust Sanger Institute (AG, CJH, SM, AF, PI), the Medical Research Council (GJT, JAG) and The Royal Society (AK, OGP). The funding sources had no role in study design; in the

collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to submit the manuscript for publication.

#### Author details

<sup>1</sup>MRC Centre for Medical Molecular Virology, Division of Infection and Immunity, University College London, 46 Cleveland St, London W1T 4JF, UK.  
<sup>2</sup>Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, CB10 1SA, UK.  
<sup>3</sup>Department of Zoology, University of Oxford, South Parks Road, Oxford, OX1 3PS, UK.

#### Authors' contributions

GJT, SH, PK, JAG, DP conceived the study and SH, ERG, AK, AG, CPT, CJH, SM and AF performed the research. SH, ERG, AK, AG, JAG, OGP, PK & GJT analysed the data and wrote the paper. SH, ERG and AG contributed equally to this work.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 2 December 2010 Accepted: 20 December 2010  
Published: 20 December 2010

#### References

1. Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, Malathi K, Magi-Galluzzi C, Tubbs RR, Ganem D, et al: Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog* 2006, 2:e25.
2. Lombardi VC, Russetti FW, Das Gupta J, Pfost MA, Hagen KS, Peterson DL, Russetti SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, et al: Detection of an Infectious Retrovirus, XMRV, in Blood Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Science* 2009, 326:585-589.
3. Fischer N, Hellwinkel O, Schulz C, Chun FK, Huland H, Aepfelbacher M, Schömm T: Prevalence of human gammaretrovirus XMRV in sporadic prostate cancer. *J Clin Virol* 2008, 43:277-283.
4. Dong B, Kim S, Hong S, Das Gupta J, Malathi K, Klein EA, Ganem D, Derisi J, Chow SA, Silverman RH: An infectious retrovirus susceptible to an IFN antiviral pathway from human prostate tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104:1655-1660.
5. Schläpberg R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR: XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:16351-16356.
6. Arnold RS, Makarova NV, Osunkoya AO, Suppiah S, Scott TA, Johnson NA, Bhosle SM, Liotta D, Hunter E, Marshall FF, et al: XMRV infection in patients with prostate cancer: novel serologic assay and correlation with PCR and FISH. *Urology* 2010, 75:755-761.
7. Balaji S, Liu Q, Kozak CA: Common Inbred Strains of the Laboratory Mouse That Are Susceptible to Infection by Mouse Xenotropic Gammaretroviruses and the Human-Derived Retrovirus XMRV. *J Virol* 2010, 84:12841-12849.
8. Yan Y, Liu Q, Kozak CA: Six host range variants of the xenotropic/polytropic gammaretroviruses define determinants for entry in the XPR1 cell surface receptor. *Retrovirology* 2009, 6:87.
9. Yan Y, Liu Q, Wollenberg K, Martin C, Buckler-White A, Kozak CA: Evolution of functional and sequence variants of the mammalian XPR1 receptor for mouse xenotropic gammaretroviruses and the human-derived retrovirus XMRV. *J Virol* 2010, 84:11970-11980.
10. van Kuppeveld FJ, de Jong AS, Lanke KH, Verhaegh GW, Melchers WJ, Swanink CM, Bleijenberg G, Netea MG, Galama JM, van der Meer JW: Prevalence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort. *BMJ* 2010, 340:c1018.
11. Eilwein O, Kaye S, McClure MQ, Weber J, Wills G, Collier D, Wessely S, Cleare A: Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2010, 5:e8519.
12. Groom HC, Boucherit VC, Makinson K, Randal E, Baptista S, Hagan S, Gow JW, Mattes FM, Breuer J, Kerr JR, et al: Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology* 2010, 7:10.
13. Hohn D, Krause H, Barbatotto P, Niederstadt L, Beifurde N, Denner J, Miller K, Kunth R, Bannert N: Lack of evidence for xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) in German prostate cancer patients. *Retrovirology* 2009, 6:92.
14. McCormick AL, Brown RH, Cudkovic ME, Al-Chalabi A, Garson JA: Quantification of reverse transcriptase in ALS and elimination of a novel retroviral candidate. *Neurology* 2008, 70:278-283.
15. Cornelissen M, Zörgdräger F, Blom P, Juriiaans S, Repping S, van Leeuwen E, Bakker M, Berkhout B, van der Kuyl AC: Lack of detection of XMRV in seminal plasma from HIV-1 infected men in The Netherlands. *PLoS One* 2010, 5:e12040.
16. Jezorski E, Foulongne V, Ludwig C, Louhaem D, Chiochia G, Segondy M, Rodiere M, Sibton M, Courgnaud V: No evidence for XMRV association in pediatric idiopathic diseases in France. *Retrovirology* 2010, 7:63.
17. Switzer WM, Jia H, Hohn O, Zheng H, Tang S, Shankar A, Bannert N, Simmons G, Hendry RM, Falkenberg VR, et al: Absence of evidence of xenotropic murine leukemia virus-related virus infection in persons with chronic fatigue syndrome and healthy controls in the United States. *Retrovirology* 2010, 7:57.
18. Sfanos KS, Sauvageot J, Fedor HL, Dick JD, De Marzo AM, Isaacs WB: A molecular analysis of prokaryotic and viral DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicates the presence of multiple and diverse microorganisms. *Prostate* 2008, 68:306-320.
19. Beck JA, Lloyd S, Hafezparast M, Lennon-Pierce M, Eppig JT, Festing MF, Fisher EM: Genealogies of mouse inbred strains. *Nat Genet* 2000, 24:23-25.
20. Raich KP, Pizzato M, Sun HY, Takeuchi Y, Cashdollar LW, Grossberg SE: Molecular cloning, complete sequence, and biological characterization of a xenotropic murine leukemia virus constitutively released from the human B-lymphoblastoid cell line DG-75. *Virology* 2003, 308:83-91.
21. Takeuchi Y, McClure MQ, Pizzato M: Identification of gammaretroviruses constitutively released from cell lines used for human immunodeficiency virus research. *J Virol* 2008, 82:12585-12588.
22. Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, Dawson E, Kok C, Clements J, Menzies A, Teague JW, Futreal PA, Stratton MR: The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Curr Protoc Hum Genet* 2008, Chapter 10:Unit 10.11.
23. Katzourakis A, Rambaut A, Pybus OG: The evolutionary dynamics of endogenous retroviruses. *Trends Microbiol* 2005, 13:463-468.
24. Pybus OG, Rambaut A: Evolutionary analysis of the dynamics of viral infectious disease. *Nat Rev Genet* 2009, 10:540-550.
25. Knouf EC, Metzger MJ, Mitchell PS, Arroyo JD, Chevillet JR, Tewari M, Miller AD: Multiple integrated copies and high-level production of the human retrovirus XMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus) from 22Rv1 prostate carcinoma cells. *J Virol* 2009, 83:7353-7356.
26. Paprotka T, Venkatachari NJ, Chaipan C, Burdick R, Delviks-Frankenberry KA, Hu WS, Pathak YK: Inhibition of xenotropic murine leukemia virus-related virus by APOBEC3 proteins and antiviral drugs. *J Virol* 2010, 84:5719-5729.
27. Jern P, Stoye JP, Coffin JM: Role of APOBEC3 in genetic diversity among endogenous murine leukemia viruses. *PLoS Genet* 2007, 3:2014-2022.
28. Grenfell BT, Pybus OG, Gog JR, Wood JL, Daly JM, Mumford JA, Holmes EC: Unifying the epidemiological and evolutionary dynamics of pathogens. *Science* 2004, 303:327-332.
29. Sramkoski RM, Pretlow TG, Giaconia JM, Pretlow TP, Schwartz S, Sy MS, Marengo SR, Rhim JS, Zhang D, Jacobberger JW: A new human prostate carcinoma cell line, 22Rv1. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1999, 35:403-409.
30. Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, Alter HJ: Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:15874-15879.
31. Griffiths DJ, Voisset C, Venables PJ, Weiss RA: Novel endogenous retrovirus in rabbits previously reported as human retrovirus 5. *J Virol* 2002, 76:7094-7102.
32. Voisset C, Weiss RA, Griffiths DJ: Human RNA "rumor" viruses: the search for novel human retroviruses in chronic disease. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008, 72:157-196.
33. Cooper A, Poinar HN: Ancient DNA: do it right or not at all. *Science* 2000, 289:1139.
34. Weiss RA: A cautionary tale of virus and disease. *BMC Biology* 2010, 8:124.
35. Kent WJ: BLAT-the BLAST-like alignment tool. *Genome Res* 2002, 12:656-664.
36. Huelsenbeck JP, Ronquist F: MRBAYES: Bayesian inference of phylogenetic trees. *Bioinformatics* 2001, 17:754-755.
37. Swofford DL: PAUP\*. *Phylogenetic analysis using parsimony (\* and other methods)*. 4 edition. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 1998.
38. Kirkpatrick M, Slatkin M: Searching for Evolutionary Patterns in the Shape of a Phylogenetic Tree. *Evolution* 1993, 47:1171-1181.
39. Rose PP, Korber BT: Detecting hypermutations in viral sequences with an emphasis on G -> A hypermutation. *Bioinformatics* 2000, 16:400-401.

doi:10.1186/1742-4690-7-111

Cite this article as: Hué et al.: Disease-associated XMRV sequences are consistent with laboratory contamination. *Retrovirology* 2010 7:111.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



## 献血血液の研究開発等での使用に関する指針（案）

平成23年2月18日付

## 前文

血液製剤は、国民の善意の献血によって得られる血液（以下「献血血液」という。）を主たる原料とする貴重な物であり、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和31年法律第160号）」（以下「血液法」という。）においても、その適正な使用が求められている。血液製剤は、元来患者の治療を目的として製造され、使用される物であるが、血液製剤の製造に伴って副次的に得られた物及び本来の用途に適しない又は適しなくなった物も含め、輸血の有効性・安全性の向上のための研究、検査試薬の製造及び品質管理試験等（以下「研究開発等」という。）に際し、使用せざるを得ない場合がある。

献血血液が研究開発等に使用される場合にあっては、倫理的な観点からの慎重な配慮が求められる。また、献血血液の研究開発等での使用により、治療のために供給される血液製剤が不足したり、医療に支障が生じることがあってはならない。

一方で、検査で不適となった献血血液や、有効期限切れの血液製剤を研究開発等に使用することは、献血者の善意を無駄にせず、有効利用につながる意義もある。

かかる状況を踏まえ、ここに献血血液の研究開発等での使用に関する指針を定める。

## 第1 基本的な考え方

## 1 目的

本指針は、献血血液が、国民の善意によって得られる貴重な物であることを踏まえ、献血血液の研究開発等での使用について、関係者が遵守すべき事項を定め、もって適正にとり行われることを目的とする。

## 2 適用範囲

本指針は、献血血液を、研究開発等を目的に使用する場合を対象とする。なお、医療機関における治療を目的とした血液製剤の患者への適応外使用については、本指針の対象としない。

## 3 研究開発等に用いられる可能性がある献血血液

研究開発等に用いられる可能性がある献血血液及びその概要は以下のとおり。

- ① 血液製剤の規格に適合しない血液  
具体例：検査等により不適合となった血液、有効期限切れ血液
  - ② 血液製剤の製造に伴って副次的に得られた物  
具体例：検査用検体残余血液、11年の保管年限を超えた調査用の血液、血漿分画製剤の製造過程で得られた中間体・廃棄画分
  - ③ 血液製剤としての規格に適合する血液
- 4 献血血液を研究開発等に使用できる者
- 献血血液は、採血事業者により採血され、保管・管理されている。また、血液製剤（輸血用血液製剤及び血漿分画製剤）の製造過程にある原料血液は、血液製剤製造販売業者により保管・管理されている。そのため、献血血液は、法律的には採血事業者又は血液製剤製造販売業者が占有しているが、献血血液が国民の善意の行為によってしか得られない物であり、国民は患者の治療に役立てることを目的として血液を提供することに鑑みると、理念的には国民の共有財産とも考えられる。そのため、献血血液の研究開発等への使用に当たっては、献血者の理解が得られ、かつ、血液製剤の有効性・安全性の向上又は国民の公衆衛生の向上に資する目的であれば、一定の手続きの下、可能な限り多くの者により有効利用が図られるべきである。

## 第2 献血血液を用いることができる研究開発等

- 5 以下に掲げる研究開発等については、第3以降に記載されている所定の手続きを経ることにより、第1-3に記載された献血血液を用いることができる。

(ア) 血液製剤の有効性・安全性及び献血の安全性の向上を目的とした使用  
血液製剤の安全性については、採血時の問診、各種感染症に対するスクリーニング検査等、現在様々な取組がなされており、その向上に向けた不断の努力が求められている。また、血液製剤の製造・使用に対する新たな技術の導入に際しては、血液製剤の有効性が低下する可能性も否定できないことから、その影響を十分に確認する必要がある。かかる状況を踏まえ、所定の条件を満たし、かつ、所定の手続きを経た場合において、以下に記載する目的のため、献血血液を用いることができる。

## ① 研究開発

具体例：人工赤血球の開発、血小板製剤の有効期限に関する研究

② 品質管理試験

具体例：血液製剤の製造に必要な検査機器の精度管理用コントロール血清

③ 検査試薬

具体例：血液型判定試薬、抗血小板抗体試薬

④ 疫学調査・研究

具体例：血液を通じて感染するおそれがある病原体の疫学研究

⑤ その他

具体例：血液フィルターの性能評価、採血基準に関する評価

(イ) 広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用

人の血液の中には様々な蛋白が含まれており、疾病の診断、病態の解明、疫学研究等、疾病の克服や健康状態の改善に重要な役割を果たしている。かかる状況を踏まえ、所定の条件を満たし、かつ、所定の手続きを経た場合において、以下に記載する目的のため、献血血液を用いることができる。

① 研究開発

具体例：新たな診断薬の開発

② 品質管理試験

具体例：新生児スクリーニング検査精度管理用コントロール血清

③ 検査試薬

具体例：体外診断薬の試薬

④ 医薬品製造

具体例：培地への血漿の利用、安定化剤としてのアルブミンの利用

⑤ 疫学調査・研究

具体例：インフルエンザ等の感染症流行予測調査

⑥ その他

第3 献血者への対応

6 インフォームド・コンセントについて

献血者は、自らの血液が患者への治療に役立てられることを期待し献血を行うものであるため、献血血液が研究開発等へ使用される可能性があることについて、献血者に対し、献血の実施前に文書による説明を行い、同意を得る必要がある。

7 個人情報の保護について

採血事業者及び血液製剤製造販売業者は、個人情報を取り扱う場合において、「個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第57号）」を遵守し、研究開発等の利用のために献血血液を用いる又は第三者に提供する場合は、匿名化（連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を提供しない場合をいう。）を行い、献血血液から献血者を特定できなくする措置を講じなければならない。

<注>

連結可能匿名化とは、必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。

連結不可能匿名化とは、個人を識別できないように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化をいう。

8 ヒト遺伝子解析・検査等について

輸血による副作用を防止する観点から、献血血液に対し、赤血球型、白血球型（HLA型）、血小板型及び血漿蛋白に対する遺伝子検査を実施する場合がある。かかる限定的な遺伝子検査を実施するに当たっては、献血者に対し、献血の実施前に文書による説明を行い、同意を得ることが必要である。また、献血血液を用いてそれ以外のヒト遺伝子解析・検査等を実施する場合には、当該献血者に対し、個別に内容を説明し、同意を得る必要がある。さらに、献血血液を用いたヒトゲノム・遺伝子解析研究を実施する場合は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日 文部科学省、厚生労働省、経済産業省）」を遵守しなければならない。

第4 献血血液の研究開発等への使用の手続き

献血血液の研究開発等への使用に際しては、以下の手続きを経るものとする。

9 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での事前評価

① 血液事業部会運営委員会における事前評価を必要とする場合



以下のいずれかの場合においては、当該使用の可否について、血液事業部会運営委員会において事前に評価を行う。ただし、血液製剤の安全性の向上のための技術開発及び献血者の保護等を行うことは、血液法で定められた採血事業者及び血液製剤製造販売業者の責務であることから、血液製剤の有効性・安全性又は献血の安全性の向上を目的として採血事業者又は血液製剤製造販売業者が使用する場合は、除くものとする。

- i. 使用目的が、第2-5 (ア)④の「疫学調査・研究」又は第2-5 (イ)の「広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用」に該当する場合。
- ii. 使用者が、営利を目的とした者である場合。
- iii. 使用する献血血液が、第1-3 ③の「血液製剤としての規格に適合する血液」に該当する場合。
- iv. 使用方法に、ヒト遺伝子解析・検査等が含まれる場合。
- v. その他、血液事業部会運営委員会での評価が適当と思量される場合。

## ② 血液事業部会運営委員会での評価事項

血液事業部会運営委員会では、特に以下の観点から、献血血液の研究開発等への使用の妥当性について、評価を行う。

- i. 使用目的  
(留意点) 血液製剤の有効性・安全性及び献血の安全性の向上又は広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用であることが明らかでなければならない。
- ii. 使用する献血血液  
(留意点) 血液製剤としての規格に適合する血液の使用は限定的でなければならない。使用する場合には、その目的を達成するため、当該製剤以外では代替できないことが明らかでなければならない。また、献血血液に対する感染症検査が陽性となった血液については、感染拡大防止の観点から、特別な場合を除き、原則、用いてはならない。
- iii. 使用量  
(留意点) 血液製剤としての規格に適合する血液を使用する場合には、血液製剤の安定供給に支障が生じないよう特段に配慮しなければならない。規格不適合血や検査残余血を用いる場合においても、特定の者に使用量が偏ることがないよう、配慮しなければならない。また、使用量が多くなることで、

採血事業者及び血液製剤製造販売業者に過度の業務負荷がかかり、血液製剤の供給の遅滞等、医療に支障が生じることがあってはならない。

## iv. 使用者

(留意点) 本指針及び関連指針等を遵守し、献血血液の使用が適切に行われる体制が整備されていなければならない。なお、使用者とは、研究開発等の主たる実施者であり、共同研究等の場合においては、研究代表者を意味する。

## v. 献血者からのインフォームド・コンセントの受領状況

(留意点) 当該使用に係る献血者からのインフォームド・コンセントの受領が適切になされていなければならない。

## vi. 倫理面への配慮

(留意点) 研究対象者に対する人権擁護上の配慮がなされ、かつ、疫学研究が行われる場合は「疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日 文部科学省、厚生労働省）」が、ヒトゲノム・遺伝子解析研究が行われる場合は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が、その他の研究が行われる場合は「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）」の第2「研究者等の責務等」及び第3「倫理委員会」が規定する事項が遵守されていなければならない。

## ③ 血液事業部会運営委員会での評価方法

血液事業部会運営委員会での評価に際しては、必要に応じ参考人を招致することができる。また、企業の営業上の秘密等に配慮し、必要に応じ、使用者の匿名化や、評価を非公開とすることができる。

## ④ 血液事業部会運営委員会での評価を要さない研究開発等

第4-9 ①に掲げる場合を除いた研究開発等への使用については、必ずしも血液事業部会運営委員会での事前の評価は必要としない。かかる場合、採血事業者及び血液製剤製造販売業者においては、第4-9 ②の評価事項を参照に、献血血液の研究開発等への使用について評価を実施するとともに、使用状況について、定期的に血液事業部会運営委員会に報告するものとする。

## 1.0 使用の申請方法

献血血液の研究開発等への使用を希望する者は、採血事業者又は血液製剤製造販売業者に対し、使用を希望する旨の申請書を提出する。採血事業者及び血液製剤製造販売業者は、献血血液の研究開発等への使用を希望する者からの申請を受け付ける窓口を設け、第4.9.①に掲げる場合の申請については、社の見解を附して、厚生労働省に送付するものとする。第4.9.①に掲げる場合を除いた研究開発等への使用については、使用目的や使用量等を踏まえ、採血事業者及び血液製剤製造販売業者において評価を実施し、適切に対応するものとする。

## 1.1 費用の徴収

採血事業者及び血液製剤製造販売業者が、献血血液を第三者に提供する場  
合においては、実費程度の費用を徴収することができる。

## 第5 その他

### 1.2 市場に流通している血液製剤を用いた研究開発等

市場に流通している血液製剤が研究開発等への使用される場合においても、血液法の基本理念に鑑み、適切にとり行われなければならない。また、血液製剤の安定供給に支障が生じることがあってはならない。血液製剤の製造販売業者においては、当該利用に疑義が生じた場合は、厚生労働省に適宜報告するものとする。

### 1.3 残余血液が生じた場合への対応

献血血液を研究開発等に使用する者は、当該血液に残余が生じた場合、「廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年12月25日法律第137号）」等の関連法規を遵守し、適切に処理しなければならない。また、採血事業者又は血液製剤製造販売業者から提供された献血血液を、無断で第三者に譲渡してはならない。

### 1.4 危害の防止のため報告

献血血液を研究開発等に使用する者は、当該献血血液により保健衛生上の危害が発生し、又は拡大するおそれがあることを知ったときは、直ちに厚生労働省に報告しなければならない。

### 1.5 不適切な使用への対応

献血血液の研究開発等への使用において、本指針に照らし不適切な使用等が認められた場合は、必要に応じ、血液事業部会運営委員会において対応につ

き審議する。

## 1.6 献血血液を用いた疫学研究の実施に係る留意事項

献血血液を用いた疫学研究の実施は、血液の安全性の向上のみならず、医学の発展や国民の健康の保持増進に多大な役割を果たすことが期待される反面、多くの献血者の血液を用いる必要があることや、その結果が献血者へ及ぼす影響に鑑みると、特段の配慮が求められる。そのため、献血血液を用いた疫学研究を実施する場合には、以下の点が遵守されなければならない。

- ① 「疫学研究に関する倫理指針」の対象となる疫学研究を実施する場合には、当該指針が遵守されること。疫学研究であって、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を実施する場合には、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が遵守されること。
- ② 血液の安全性の向上を目的とした研究にあっては、研究の実施者に採血事業者又は血液製剤製造販売業者が参画していること。
- ③ 当面の間の措置として、採血事業者、血液製剤製造販売業者、国若しくは地方自治体が設置する研究機関により実施される研究又は公的補助金を受け実施される研究であること。

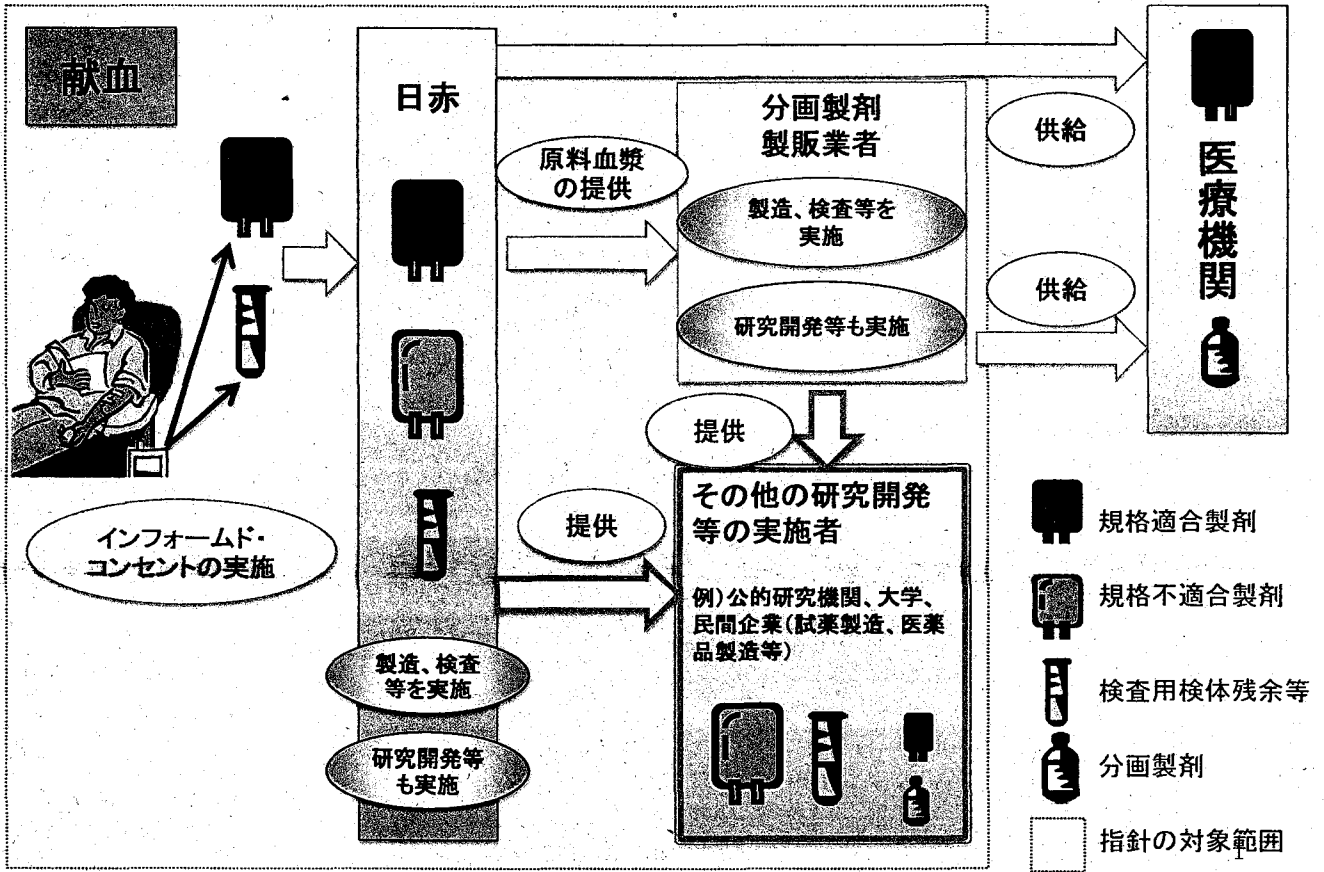
## 1.7 細則

本指針に定めるもののほか、必要に応じ、本指針の施行に関する細則を別に定める。

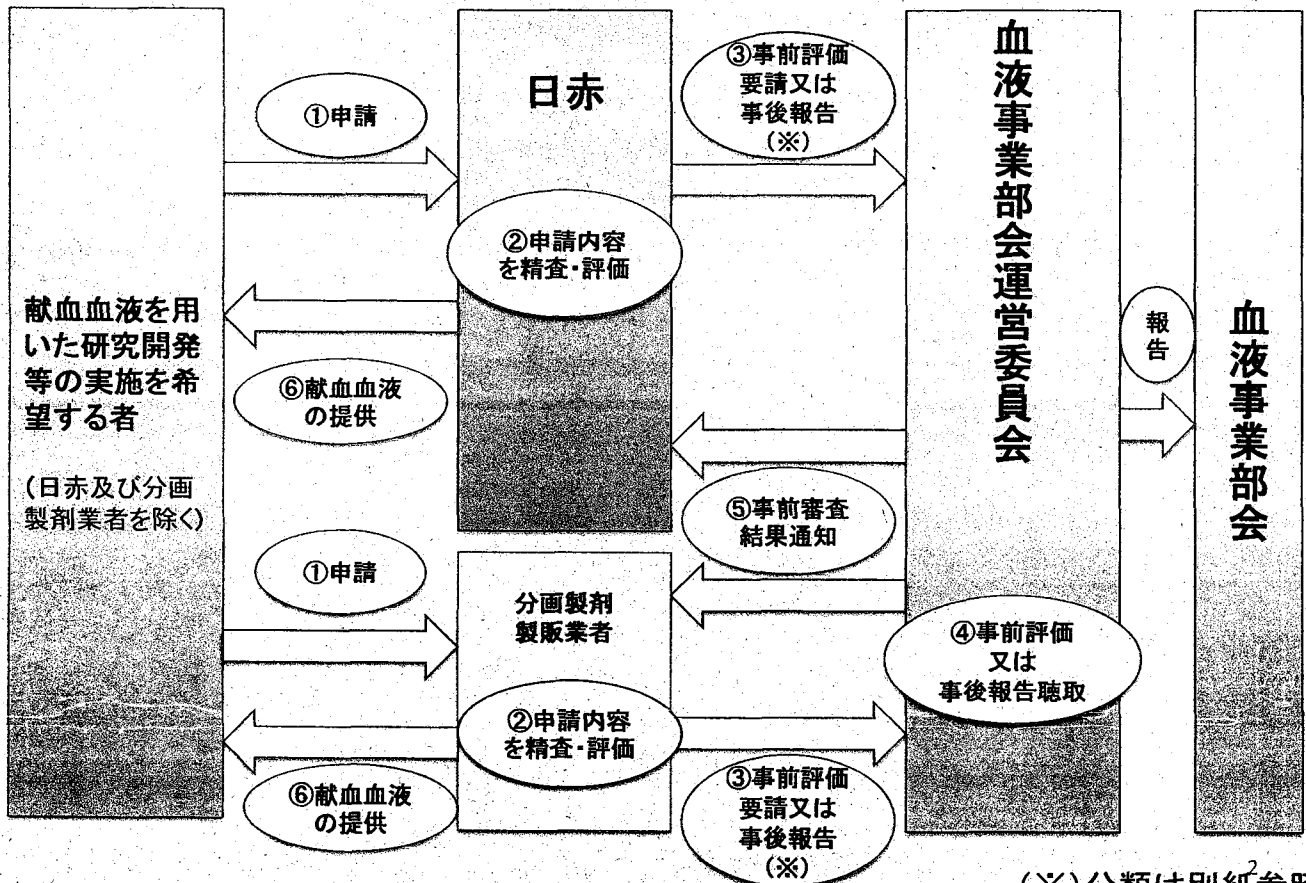
## 1.8 指針の見直し

必要に応じ、又は施行後5年を目途として、献血血液の研究開発等への使用状況を踏まえ、本指針の見直しの検討を行うものとする。

# 献血血液の研究開発等での使用に関する指針(案) 概念図



# 献血血液の研究開発等での使用に係る手続き 概要



(※)分類は別紙参照

# 献血血液の研究開発等での使用に係る評価方法

| 使用目的等   |          | 使用者  |          |        |         |           |
|---|----------|--|----------|--------|---------|-----------|
|   |          | 採血事業者  | 血液製剤製販業者 | 公的研究機関 | 大学等研究機関 | 営利を目的とする者 |
| (ア)血液製剤の有効性・安全性及び献血の安全性の向上を目的とした使用  | ①研究開発    | (a) 採血事業者又は血液製剤製造販売業者において評価を実施し、血液事業部会運営委員会に対し、使用状況について定期的に報告する。 |          |        |         |           |
|   | ②品質管理試験  |  |          |        |         |           |
|   | ③検査試薬    |  |          |        |         |           |
|   | ④疫学調査・研究 |  |          |        |         |           |
|   | ⑤その他     |  |          |        |         |           |
| (イ)広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用   | ①研究開発    | (b)血液事業部会運営委員会において、事前に評価を実施。                                     |          |        |         |           |
|   | ②品質管理試験  |  |          |        |         |           |
|   | ③検査試薬    |  |          |        |         |           |
|   | ④医薬品製造   |  |          |        |         |           |
|   | ⑤疫学調査・研究 |  |          |        |         |           |
|   | ⑥その他     |  |          |        |         |           |
| ヒト遺伝子解析・検査等が含まれる場合<br>(血液製剤の有効性・安全性又は献血の安全性の向上を目的として採血事業者又は血液製剤製販業者が使用する場合を除く。) |          |  |          |        |         |           |
| 規格適合製剤を用いる場合  |          | (a)に同じ。  |          |        |         |           |

## 献血血液の研究開発等での使用に係る評価事項(抜粋)

### 1. 使用目的

血液製剤の有効性・安全性及び献血の安全性の向上又は広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用であることが明らかでなければならない。

### 2. 使用する献血血液

血液製剤としての規格に適合する血液の使用は限定的でなければならない。使用する場合においては、その目的を達成するため、当該製剤以外では代替できないことが明らかでなければならない。また、献血者に対する感染症検査が陽性となった血液は、感染拡大防止の観点から、特別な場合を除き、原則、用いてはならない。

### 3. 使用量

血液製剤としての規格に適合する血液を使用する場合においては、血液製剤の安定供給に支障が生じないように配慮しなければならない。規格不適合血や検査残余血を用いる場合、特定の者に使用量が偏ることがないように配慮しなければならない。また、使用量が多くなることで、採血事業者及び血液製剤製造販売業者に過度の業務負荷がかかり、血液製剤の供給の遅滞等、医療に支障が生じることがあってはならない。

### 4. 使用者

本指針及び関連指針等を遵守し、献血血液の使用が適切に行われる体制が整備されていなければならない。

## 献血血液の研究開発等の使用に関する指針案 ～その他の留意事項～

- 献血者に対するインフォームドコンセントの実施
- 個人情報保護の徹底
- ヒト遺伝子解析・検査等に対する配慮
- 安定供給への影響に対する配慮
- 疫学研究に係る留意事項

## 英国滞在歴に関する制限緩和に伴う献血状況(報告)

20110218

日本赤十字社血液事業本部

「採血時の欧州等滞在歴による献血制限の見直しについて」(平成 21 年 12 月 11 日付け薬食発 1211 第 6 号厚生労働省医薬食品局長通知)により、1980 年から 1996 年の間の英国滞在歴による献血制限について、「1 日以上英国滞在歴を有する者」から「1 ヶ月以上の英国滞在歴を有する者」に変更されたところである。

日本赤十字社では、平成 22 年 1 月 27 日採血分から、緩和された制限による献血受入を開始したところであるが、対象となる献血受付者数(実数)の推移及び関連広報の展開について、以下のとおり概要を報告する。

なお、調査実施期間は、平成 22 年 1 月 27 日から平成 23 年 1 月 31 日までの 1 年間(九州、沖縄については平成 22 年 1 月 27 日から平成 23 年 1 月 24 日までの間)とした。

1. 対象となる献血受付者数(実数)は 37,366 人であった(グラフ 1)。また、調査実施期間(1 年間)内における献血協力回数を 1.7 回/年として献血受付者数(延数)を試算すると、約 64,000 人になるものと推定される。

\*平成 21 年度の献血者一人当たりの平均献血回数(全国値)

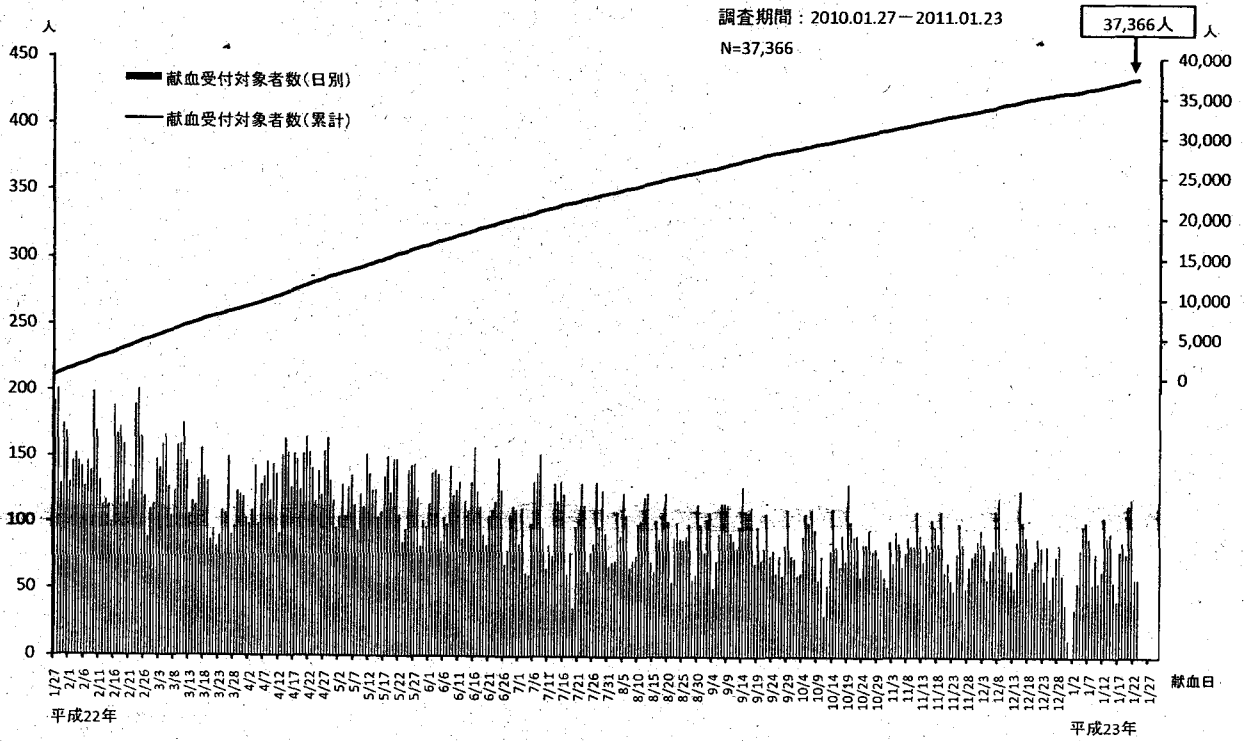
2. 献血受付者数(実数)の滞在期間別の分布をみると、1 週間以内が全体の 80.3%、また 2 週間以内では 94.9%となっており、その大部分が 2 週間以内の滞在歴であった(グラフ 2)。

3. また、広報展開として、①テレビ CM の放映、②新聞 43 紙(全国紙 3 紙、各地域で購読率の高い地方紙 36 紙、スポーツ紙全国版 4 紙 計 4,076 万部)への掲載、③ラジオ番組での周知、④ポスターの作製(B3 版 9,400 部)掲出、及び⑤日本赤十字社 HP への関連情報の掲載並びに各献血会場でのデジタルサイネージ(映像配信機器)を用いた周知等を実施した(参考)。

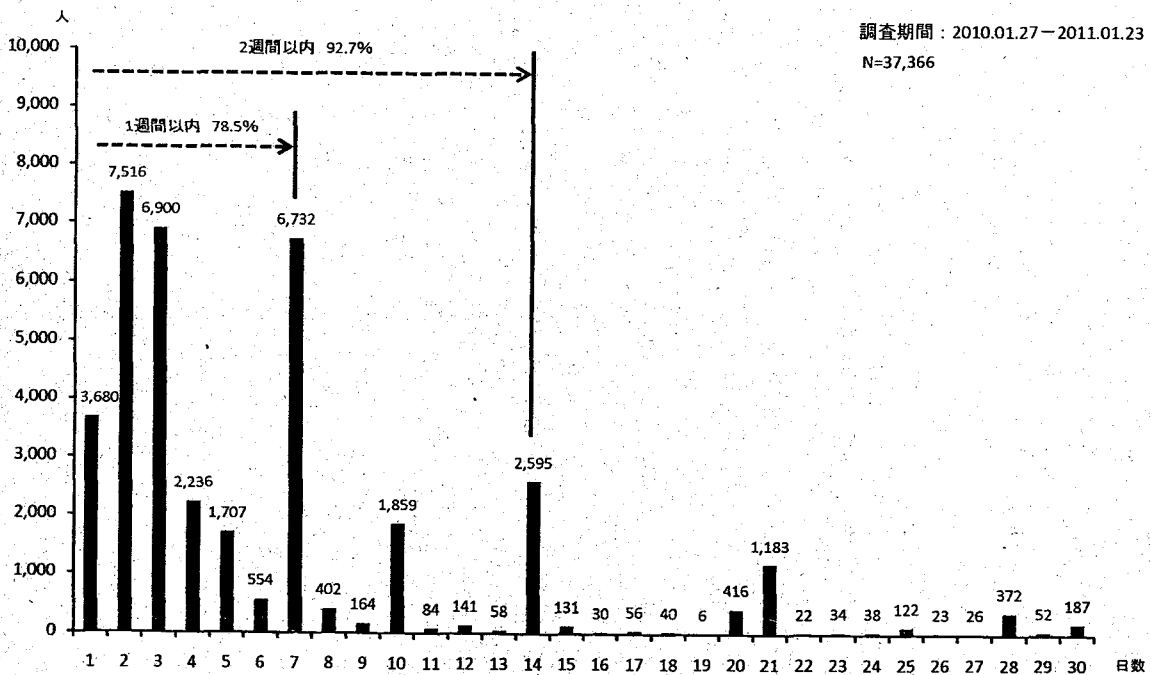
4. 上記により、当該献血制限の緩和の実施は、献血者確保の増加に有効であるものと判断される。今後も、一度離れた献血者をもとより広く国民に対して献血にご協力いただくため、引き続き、国と連携して積極的な広報活動を継続的に行う必要があるものとする。



グラフ1 献血受付対象者数の推移(日別, 累計)



グラフ2 献血受付対象者数の推移(滞在期間別)



[参考]

I テレビCM放映(別添1参照)

1. 第1回目

(1)番組提供(全国放送)

| 放送局   | 番組名   | 日付            | 曜日  | 放送時間                           |
|-------|---|---------------|-----|--------------------------------|
| 日本テレビ | 2010PGA CHAMPION SHIP<br>第78回日本プロゴルフ選手権大会日清カップヌードル杯 | 平成22年5月15-16日 | 土、日 | 15時30分-16時55分<br>15時00分-16時25分 |
| TBS   | 関口宏の東京フレンドパークⅡSP                                    | 平成22年4月5日     | 月   | 19時00分-20時54分                  |
| フジテレビ | アンビリーバボースペシャル                                       | 平成22年4月1日     | 木   | 19時00分-22時24分                  |
|       | LIVE2010 ニュース&すぼると                                  | 平成22年4月3日、10日 | 土   | 24時00分-24時15分                  |
| テレビ朝日 | さんま&EXILEの世界に一つだけの歌                                 | 平成22年4月9日     | 金   | 19時00分-21時48分                  |
|       | 世界の子どもがSOS! THE☆仕事人バンク                              | 平成22年4月11日    | 日   | 19時00分-20時54分                  |
| テレビ東京 | アスリート感動劇場 1億の心に響く物語Ⅱ(仮)                             | 平成22年4月14日    | 水   | 22時00分-23時24分                  |

\*上記番組中に30秒のCMを1回又は2回放映したこと。

(2)スポット放映

| 地区  | 放送局   |       |
|-----|-------|-------|
| 関東  | 日本テレビ | TBS   |
| 関西  | 讀賣テレビ | 朝日放送  |
| 名古屋 | 中京テレビ | 東海テレビ |

\*各放送局の空き時間帯に放映を依頼したこと。

4

2. 第2回目

(1)番組提供(全国放送)

| 放送局   | 番組名                 | 日付  | 曜日  | 放送時間          |
|-------|---------------------|---|-----|---------------|
| 日本テレビ | Going!Sports&News   | 平成22年11月6日、14日、20日、28日                              | 土、日 | 23時55分-24時35分 |
| TBS   | 朝ズバッ!               | 平成22年11月1日、3日、5日、9日、11日、<br>15日、17日、19日、23日、25日、29日 | 月-金 | 5時30分-8時30分   |
| フジテレビ | LIVE2010 ニュース JAPAN | 平成22年11月6日、20日                                      | 土   | 24時00分-24時15分 |
|       | LIVE2010 すぼると!      | 平成22年11月6日、20日                                      | 土   | 24時00分-24時15分 |
| テレビ東京 | アド街ック天国             | 平成22年11月6日、13日、20日、27日                              | 土   | 19時00分-19時57分 |

\*上記番組中に30秒のCMを1回又は2回放映したこと。

(2)スポット放映

| 地区    | 放送局   |          |         |        |
|-------|-------|----------|---------|--------|
| 北海道   | 札幌テレビ | 北海道放送    | 北海道文化放送 | 北海道テレビ |
| 仙台    | 宮城テレビ | 東北放送     | 仙台放送    | 東日本放送  |
| 岡山・香川 | 西日本放送 | 山陽放送     | 岡山放送    | 瀬戸内海放送 |
| 福岡    | 福岡テレビ | RKB 毎日放送 | テレビ西日本  | 九州朝日放送 |

\*各放送局の空き時間帯に放映を依頼したこと。

\*各血液センターにおいても地元放送局(上記放送局以外も含む)に対し空き時間帯に放映を依頼したこと。

II 新聞広告掲載(別添2 参照)

1. 掲載紙

全国紙(読売新聞・朝日新聞・日本経済新聞)3紙・地方主要紙 36 紙・全国版スポーツ新聞(スポーツ報知・日刊スポーツ・スポニチ・サンケイスポーツ)4 紙の合計 43 紙 合計 約 4,076 万部

2. 掲載規格

全 5 段モノクロ

3. 掲載日

- (1) 第 1 回目:平成 22 年 1 月 27 日
- (2) 第 2 回目:平成 22 年 3 月 20 日から 28 日までの間で各 1 日
- (3) 第 3 回目:平成 22 年 11 月 20 日から 27 日までの間で各 1 日

III ラジオ番組での告知

JFN38 局ネットにより毎週月曜日から金曜日の 6 時 30 分から 10 分間放送している「LOVE in Action」において、逐次、当該献血制限緩和情報を提供したこと。

IV ポスター製作及び配布等

当該献血制限緩和に係るポスターを 9,400 部製作し、各血液センターに配布するとともに、各献血ルームに整備してあるデジタルサイネージ(映像配信機器)においてポスターを掲出したこと(別添 3 参照)。また、献血 Walker(一般国民向け献血推進小冊子)への関連記事を掲載したこと(別添 4 参照)。

別添 1(テレビ CM)

TVCF「石川遼・献血推進+英国滞在費削減告知」篇(30秒)

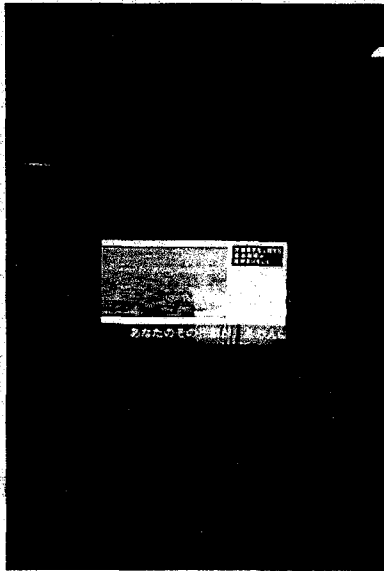
別添 2(新聞広告)

英国滞在歴に関する献血制限が緩和され、1980年から1996年の英国滞在歴が通算30日までの方は、献血にご協力いただけるようになりました。

【献血者となる際の献血制限】  
 英国滞在歴が30日以内の方は、献血制限が緩和され、献血が可能となります。  
 (1) 献血制限が緩和された方  
 (2) 献血制限が緩和された方  
 (3) 献血制限が緩和された方

献血にご協力ください。

別添 3(デジタルサイネージ)



(例: 秋田県赤十字血液センター)

別添 4(献血 Walker)



navigation

START+

献血制限の緩和で実現!  
献血リポート

英国滞在歴があったために献血できなかった  
シュウさん。制限緩和でついに念願の献血!

CHECK] 英国滞在歴がある方の献血の制限が緩和  
これまでは、1980年(昭和55年)から1996年(平成8年)の間に英国滞在歴が  
1日でもある方は献血をご辞退していただいていましたが、2010年1月27日より  
制限が緩和、滞在歴が1日以上あれば献血できるようになりました!

山本シュウが  
行く!

「赤十字の献血ルーム」

## 採血基準改正に伴う準備状況(報告)

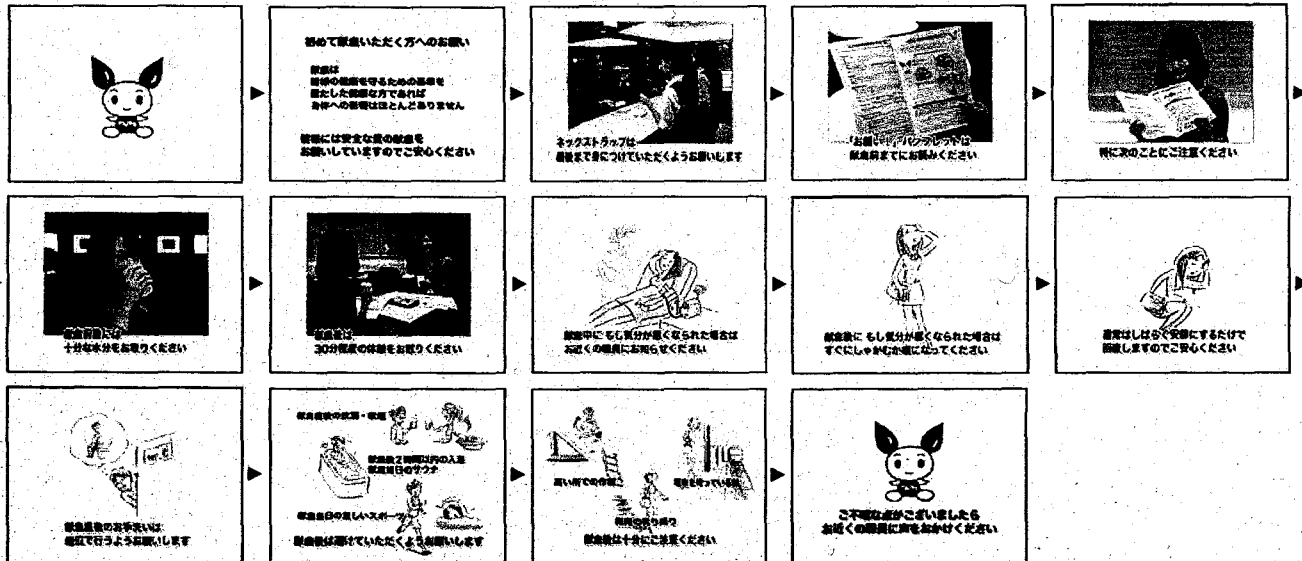
## 1. 採血時におけるリスクとその対応策を事前にわかりやすく情報提供(HP, 印刷物, 献血現場の表示等)

## (1) 事前説明

## ア. 初回献血者向け事前説明用 DVD の作製

|        |  |
|--------|--|
| 内 容    | 400mL 全血献血の下限年齢を男性に限り 18 歳から 17 歳に引き下げることに伴って、初回献血者に対して、献血の受付時に献血前後の注意事項等の映像を視聴していただき、採血副作用の防止対策の一助とする。<br>移動採血は再生機器で視聴、献血ルーム等の固定施設は問診票回答システムで視聴する。<br>内容としては、献血の流れや献血前後の注意事項等に重点を置いたものとし、献血当日説明用(映像時間 2 分 30 秒)と献血日前の事前説明用(映像時間 10 分)の二種類を作製する。 |
| 運用開始時期 | 平成 23 年 4 月より実施  |

## (映像イメージ、献血当日説明用(映像時間 2 分 30 秒))



イ. ホームページの改修

|        |  |
|--------|--|
| 内 容    | 献血の意義と感謝並びに献血者の安全性確保のための献血時におけるリスク及び採血副作用防止への注意事項等を、事前に献血者へ情報提供する。 |
| 運用開始時期 | 平成 21 年度末(実施済)   |

(日本赤十字社ホームページ「血液事業」より)

**初めて献血される方へ**


献血は、輸血を受けられる方の安全と献血をされる方の健康を守るため、様々な基準がございます。

また、まれに採血に伴う副作用が生じることがありますので、以下の内容をご理解のうえ献血にご協力いただけますようお願いいたします。

**献血前には「お願い」をお読みください**

「お願い」の用紙は各献血会場で献血前にお渡ししています。

献血基準に関することや、採血に伴う副作用などについて記載していますので、必ずお読みください。



**「ネックストラップ」の着用で初めての献血も安心**

初めて献血される方は、採血に伴う副作用が生じたり、献血を行う緊張により具合が悪くなる場合があります。

各職員が初回献血者の方をサポート出来るよう、「ネックストラップ」の着用をお願いいたします。

⋮ (省略)

(2) 献血会場入口

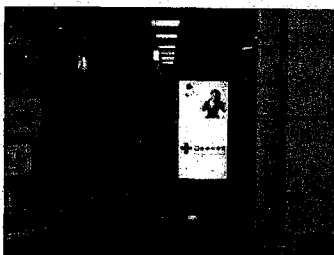
ア. 固定施設における映像配信システム(デジタルサイネージシステム)

|        |   |
|--------|---|
| 内 容    | 献血の意義と感謝並びに献血者の安全性確保のための献血時におけるリスク及び採血副作用防止への注意事項等を、献血ルーム等の固定施設に入る前に献血者へ情報提供する。 |
| 運用開始時期 | 平成 21 年度末(実施済)  |

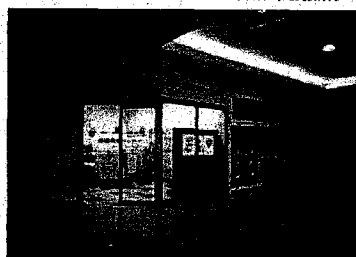
なお、初回献血者向け事前説明(献血前・献血時・献血後等)用映像の配信は平成 23 年 3 月より

(献血ルームへの導入事例)

【岡山県赤十字血液センター 表町出張所】



【秋田県赤十字血液センター 御所野出張所】



(提供情報例)

- ① 献血基準
- ② 献血の流れ
- ③ 受付時に配布している「お願い」情報
- ④ 初回献血者向け事前説明用映像  
(献血前・献血時・献血後等)
- ⑤ 輸血用血液製剤の在庫情報
- ⑥ 献血推進に係る広報(CM素材)
- ⑦ 献血推進キャンペーン情報
- ⑧ 血液の知識 等

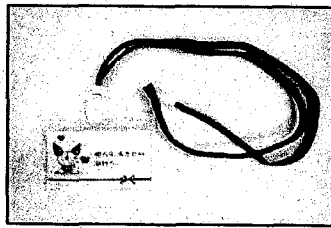


(3) 献血受付

ア. 初回献血者とわかる目印となるもの(ネックストラップ)等の作製

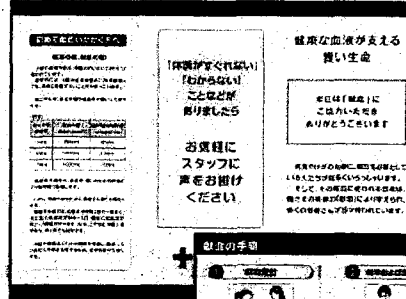
|        |  |
|--------|--|
| 内 容    | 初回献血者とわかる目印となる物を身に付けていただくと共に、献血の手順やお願い事項等を記載したリーフレット(三つ折)を手渡し、受付、採血、検診及び接遇の全職員が初回献血者であることを把握し、常に注意を払い、安全性確保に努める。 |
| 運用開始時期 | 平成22年3月(実施済)   |

(ネックストラップ)

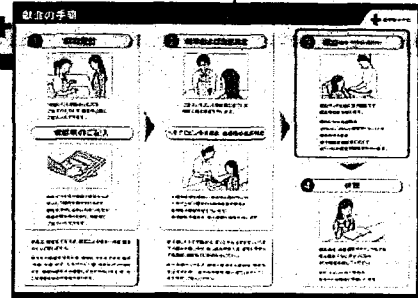


(リーフレット)

(外面)



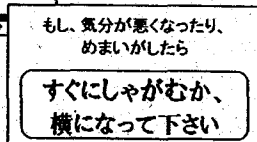
(中面)



(表面)



(裏面)

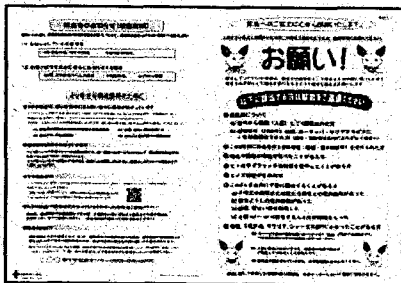


イ. 「お願い」リーフレットの改訂

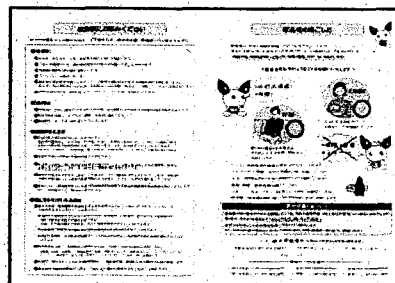
|        |   |
|--------|---|
| 内 容    | 献血者に手渡している「お願い」リーフレット(二つ折)について、インフォームドコンセントに係る内容(採血時に生じる副作用、献血していただいた血液、血液検査で異常を認めた場合のお知らせ等)を簡潔明瞭にする。 |
| 運用開始時期 | 平成23年4月より   |

(「お願い」リーフレット)

(外面)



(中面)



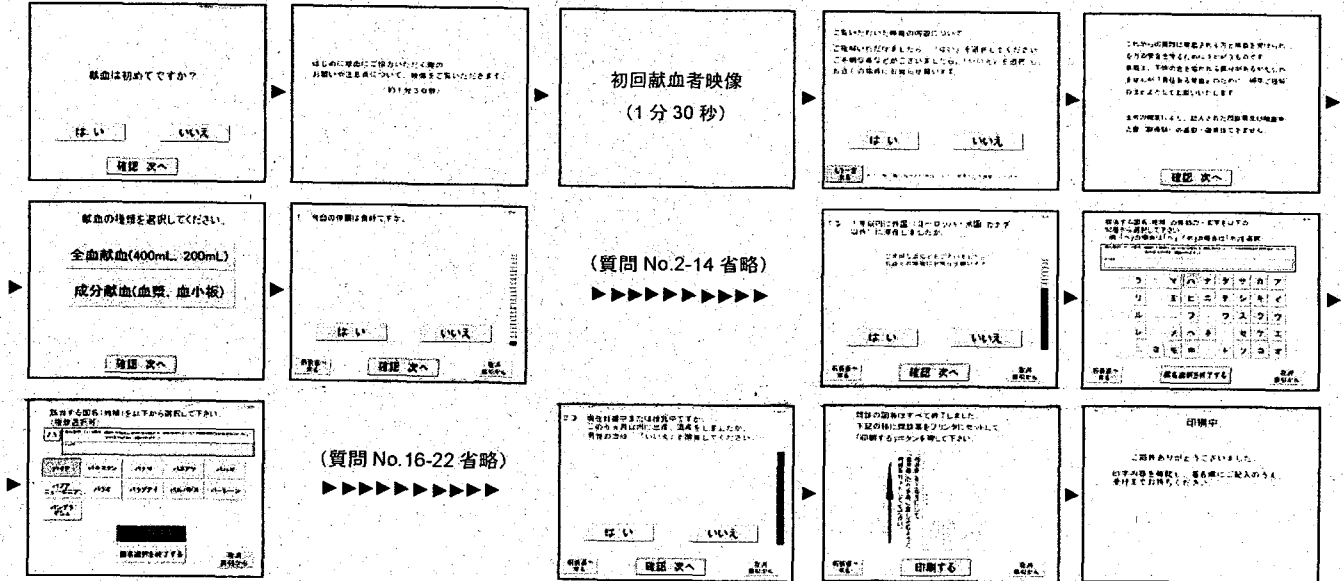
ウ. 血液事業統一システムの改修

|        |                              |
|--------|------------------------------|
| 内 容    | 採血基準の改正及び問診票の改訂に適合したシステムとする。 |
| 運用開始時期 | 平成23年4月より実施                  |

エ. 問診票回答システムの改修

|        |   |
|--------|---|
| 内 容    | 採血基準の改正に併せて実施される問診票の改訂（質問事項 14 項目から 23 項目に変更）に伴い、献血ルーム等の固定施設における問診票回答システムの改修を行う。<br>なお、前述の 1. 事前説明における初回献血者事前説明用 DVD の作製 に係る内容も盛り込むこととする。 |
| 運用開始時期 | 平成 23 年 4 月より実施   |

(画面遷移イメージ)



(4) 事前検査

ア 採血基準を血色素量に統一

|        |  |
|--------|--|
| 内 容    | 今後、硫酸銅比重液の使用量の低下により、メーカーの生産中止が予想されること、また欧米では、硫酸銅比重液を採血基準の判定に用いている国は少ないことから、判定結果の客観性向上のためにも血色素(ヘモグロビン)による判定統一する。<br>現在、国内で使用できる簡易型ヘモグロビン測定装置は 1 機種のみであるが、危機管理上の面から 2 機種以上の機器を、本年度中に追加導入することとしている。なお、平成 23 年 1 月末時点で、既に全国の血液センター47 施設中 40 施設(全体の 85%)で簡易ヘモグロビン装置による血色素判定に移行している。 |
| 運用開始時期 | 平成 23 年 4 月より実施  |

## 2. 採血後十分に休憩できる環境整備

### (1) 献血ルーム等における献血後休憩スペースの拡張等

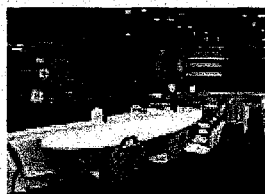
|        |  |
|--------|--|
| 内 容    | 献血ルーム等の固定施設において、施設面積、献血者数及び改装計画等の調査を行い、実態を把握する。<br>社内の施設基準検討プロジェクトにおいて、採血室・待合スペース等の標準レイアウトの検討等を実施し、施設の平準化を図りガイドラインを策定する。また、設計に関する専門家(外部コンサルタント)の意見も反映する。<br>(平成 22 年 9 月に「献血ルーム施設整備ガイドライン」作成済) |
| 運用開始時期 | 平成 22 年度より実施   |

### (平成 22 年度以降の環境整備の実例)

埼玉県赤十字血液センター  
〔大宮献血ルーム ウエスト〕



大阪府赤十字血液センター  
〔まいどなんば献血ルーム〕



新潟県赤十字血液センター  
〔献血ルーム 千秋〕

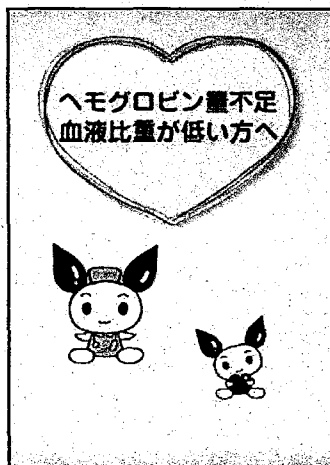


## 3. 低比重者などへの対応

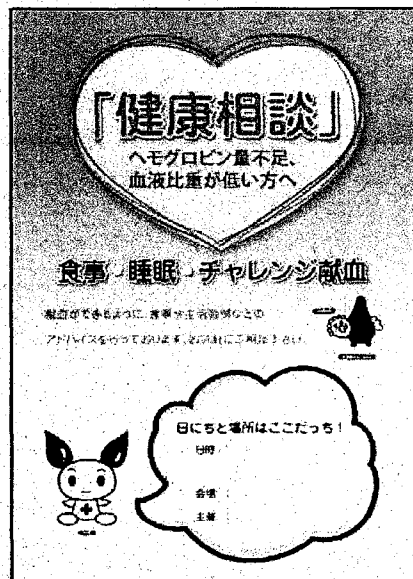
### (1) ヘモグロビン不足により献血できなかった献血者への栄養相談の実施

|        |   |
|--------|---|
| 内 容    | ヘモグロビン不足により献血できなかった献血者にパンフレットを使用し、栄養相談を行うことにより、次回の献血に繋げる。 |
| 運用開始時期 | 平成 21 年度より実施  |

(パンフレット)



(ポスター)



Press Release

平成23年1月28日  
医薬食品局血液対策課  
(担当・内線) 課長 三宅 (2900)  
企画官 安田 (2901)  
(代表電話) 03(5253)1111  
(直通電話) 03(3595)2395  
(F A X) 03(3507)9064

報道関係者 各位

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16年12月9日に公表したフィブリノゲン製剤納入先医療機関を対象として、平成19年11月7日付で実施した追加調査の結果について、平成23年1月14日までに回収した医療機関からの回答を取りまとめた状況をお知らせいたします。

1 回答状況

- (1) 追加調査実施期間 平成19年11月7日～12月5日(※1)  
(ただし、現在も回収中)

(※1) (1)の調査以降、平成20年8月25日及び平成21年1月16日にも元患者の方へのお知らせ状況等について再度調査を行っており、(3)回答施設数以降はそれらの結果を反映したものである。

- (2) 追加調査対象施設数 医療機関 6,610施設  
(平成16年公表施設のうち、所在地等が不明であった施設を除いた医療機関)

(3) 回答施設数

- 平成16年公表時に存続していた5,397施設のうち、5,291施設(98%)から回答があった。
- なお、このほか平成16年公表時に廃院等していた1,213施設のうち、508施設から回答があった。

2 主な調査結果

- (1) 投与の年月について回答があった医療機関数と元患者数
- |       |                   |
|-------|-------------------|
| 医療機関数 | 929施設             |
| 元患者数  | 14,169人 (投与年別は別表) |
- (2) 上記以外に、過去に投与の事実をお知らせしたという記録が残されているが、現在では投与の年月は特定できないとする回答があった医療機関数と元患者数
- |       |      |
|-------|------|
| 医療機関数 | 95施設 |
| 元患者数  | 312人 |
- (3) (1)と(2)の合計
- |       |             |
|-------|-------------|
| 医療機関数 | 1,005施設(※2) |
| 元患者数  | 14,481人     |

(※2) 厚生労働省ホームページ「G型肝炎ウイルス検査受診の呼びかけ(フィブリノゲン製剤納入先医療機関名の再公表について)」の公表医療機関等リスト上の該当医療機関の「備考」欄に、「フィブリノゲン製剤を投与されたことが判明した元患者の方がいるとの報告あり。」と記載した。

(4) 元患者の方への投与の事実のお知らせの状況

|           | 元患者数              |              |
|-----------|-------------------|--------------|
| お知らせした    | 8,409人 (58%) (※3) |              |
| お知らせしていない | 6,072人 (42%)      |              |
| 理由        | 投与後に原疾患等により死亡     | 1,981人 (14%) |
|           | 連絡先が不明又は連絡がつかない   | 2,919人 (20%) |
|           | 肝炎ウイルス検査の結果が陰性    | 456人 (3%)    |
|           | 今後お知らせする予定である     | 235人 (2%)    |
|           | その他(未記入含む)        | 481人 (3%)    |
| 合計        | 14,481人           |              |

(※3) 元患者の方に一人でも投与の事実をお知らせした医療機関は829施設であった。

(別表)

(5) 診療録等の保管状況

平成6年以前の診療録等が次のいずれかにより保管されている施設数  
(括弧内は調査対象施設数に対する割合)

|                  |                    |
|------------------|--------------------|
|                  | 2,043施設 (31%) (※4) |
| (内訳) (※5)        |                    |
| 診療録(カルテ)         | 1,498施設 (23%)      |
| 手術記録あるいは分娩記録     | 1,578施設 (24%)      |
| 製剤使用簿            | 136施設 (2%)         |
| 処方箋              | 144施設 (2%)         |
| 輸液箋あるいは注射指示箋     | 276施設 (4%)         |
| レセプトの写し          | 83施設 (1%)          |
| 入院サマリーあるいは退院サマリー | 296施設 (4%)         |
| その他の書類           | 293施設 (4%)         |

(※4) 平成16年の調査では「昭和63年6月30日以前にフィブリノゲン製剤を投与した記録(診療録、使用簿など)が保管されていますか。」との設問であったのに対し、今回の調査では、「平成6年以前のカルテ等の各種書類が保管されていますか。」との設問であったため、保管していると回答した施設の割合が異なったものと思われる。

(※5) 厚生労働省ホームページ「C型肝炎ウイルス検査受診の呼びかけ(フィブリノゲン製剤納入先医療機関名の再公表について)」の公表医療機関等リスト上の「カルテ等の有無」欄に、平成6年以前のカルテ等の記録が一部でも保管されている場合、△印を付していたが、さらに保管されている記録の保管期間、保管状況等を記載した。

投与の年月について回答があった元患者数の投与年別の内訳

| 投与年   | 人数      |
|-------|---------|
| 昭和39年 | 0人      |
| 40年   | 7人      |
| 41年   | 8人      |
| 42年   | 12人     |
| 43年   | 16人     |
| 44年   | 18人     |
| 45年   | 19人     |
| 46年   | 22人     |
| 47年   | 25人     |
| 48年   | 34人     |
| 49年   | 48人     |
| 50年   | 47人     |
| 51年   | 67人     |
| 52年   | 89人     |
| 53年   | 127人    |
| 54年   | 198人    |
| 55年   | 331人    |
| 56年   | 440人    |
| 57年   | 570人    |
| 58年   | 976人    |
| 59年   | 1,508人  |
| 60年   | 1,774人  |
| 61年   | 2,451人  |
| 62年   | 2,989人  |
| 63年   | 1,720人  |
| 平成 元年 | 233人    |
| 2年    | 178人    |
| 3年    | 104人    |
| 4年    | 62人     |
| 5年    | 52人     |
| 6年    | 44人     |
| 計     | 14,169人 |

## Press Release

平成23年2月2日(水)  
医薬食品局総務課医薬品副作用被害対策室  
室長補佐：信沢 (内線) 2717  
管理係長：内沼 (内線) 2718  
(直通) 03-3595-2400

### C型肝炎訴訟の和解について

本日、福岡地方裁判所において、下記のとおり和解が成立しましたので、お知らせします。

平成20年1月以降、同地裁に係属している原告(患者数2人)についての和解。製剤の内訳は以下のとおり。

フィブリノゲン製剤 1人  
第Ⅸ因子製剤(クリスマシン) 1人

上記の症状は、慢性肝炎1人、無症候性キャリア1人である。

(参考)

○和解等成立人数※1 1684人

○新規提訴等人数※2 1907人 (2月1日現在)

※1「和解等成立人数」は、今回の和解成立者は含まず、これまでに和解が成立した人数(患者数)である。また、調停が成立した4人を含む。

※2「新規提訴等人数」は、救済法施行後に提訴等し、訴状等が国に送達された人数(患者数)である。このうち、1476人は既に和解等が成立している。