

tion testing with specific and sensitive multiplex reagent in Japan. *J Virol Methods* 2003; 113: 145-51.

11 Mizuo H, Suzuki K, Takahawa Y et al. Polyphyletic Strains of Hepatitis E Virus Are Responsible for Sporadic Cases of Acute Hepatitis in Japan. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3209-18.

12 Marchler-Bauer A, Bryant SH. CD-Search: protein domain annotations on the fly. *Nucleic Acids Res* 2004; 32 (Suppl 2): W327-31.

13 Krogh A, Larsson B, von Heijne G, Sonnhammer EL. Predicting transmembrane protein topology with a hidden Markov model: application to complete genomes. *J Mol Biol* 2001; 308: 567-80.

14 Ghiglierov A. Analyzing genomes with cumulative skew diagrams. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 2286-90.

15 Solovjev V. Statistical approaches in eukaryotic gene prediction. In: Salding DJ, Bishop M, Cannings C, eds. *Handbook of Statistical Genetics*. 2001. New York: John Wiley & Sons, 2001; 83-127.

16 Lizardi PM, Huang X, Zhu Z, Bray-Ward P, Thomas DC, Ward DC. Mutation detection and single-nucleotide counting using isothermal rolling-circle amplification. *Nat Genet* 1998; 19: 225-32.

17 Tada S, Kajima N, Ohara S et al. Consumption of uncooked deer meat as a risk factor for hepatitis E virus infection: an age- and sex-matched case-control study. *J Med Virol* 2004; 76: 67-70.

18 Carlson E, Borenstein P, Querrioux B et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 2010; 202: 825-34.

医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

識別番号・報告回数	回	報告日 年 月 日	第一報入手日 2012 年 8 月 27 日	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称			-Euro Surveill. 2011;16(3):pii=19935 -http://www.promedmail.org/direct.php?pid=20120821.125556	公表国 ドイツ	
販売名 (企業名)		研究報告の公表状況			
研究報告の概要	<p>ウツウイルスは Flaviviridae ファミリー、Flavivirus 属のウイルスで、日本脳炎血清型属に属する。アフリカ由来の蚊媒介性ウイルスで、鳥類と蚊の間で感染の自然サイクルがあると考えられている。同属のウエストナイルウイルスと同様に、ヨーロッパにおける常在ウイルスになる可能性が危惧されている。アフリカ地区以外では、2001 年にウィーンで最初に感染症例が発見され、2009 年にイタリアの免疫不全患者に感染が報告されている。</p> <p>2012 年 8 月 20 日、Bernard Nocht Institute (BNI) の熱帯医学研究部門のウイルス研究者が、ドイツにおいて最初のウツウイルス感染者が検出されたことを発表した。4200 件の血液試料に対して抗体検出を行った結果、1 例の陽性が検出された。感染が確認された男性は、何ら症状はないと述べている。</p> <p>2011 年の夏期に、南ドイツにおいてウツウイルス感染により多数のクロウダドリが死亡した。2012 年の夏期も、既に、多数の鳥が死亡している。BNI によると、献血者の血液はこれらの疾患発生地帯から今年の 1 月に採取された。症例は比較的最近に感染したと考えられている。BNI の科学者は、感染は発生したが、4200 検体からわずか 1 例が検出されたに過ぎず、今回の報告を過大評価しないように警告している。</p> <p>ウツウイルス感染の症状は、発熱、頭痛、発疹などである。高齢者や衰弱している人においては、最悪の場合、脳炎を引き起こす可能性がある。疾患は蚊の刺傷により媒介され、死亡した鳥に単に触れただけでは感染しない。</p> <p>2012 年の夏期に、南西ドイツにおいて既に多量の鳥が死亡している。すでにクロウダドリが認められない地域がある。この劇的な状況は、この夏の気温が蚊の繁殖に最適であることが原因であると報告されている。</p>				<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>BYL-2012-0412 Euro Surveill. 2011;16(3):pii=19935</p> <p>BYL-2012-0413 http://www.promedmail.org/direct.php?pid=20120821.125556</p>
報告企業の意見	今後の対応				
<p>アフリカ地域でのみ認められていたウツウイルスがヨーロッパにおいても常在化する危険性が示唆された。ウツウイルスは、健康者に対しては重度な症状を引き起こさないが、高齢者や衰弱している人に対しては神経症状を惹起すると報告されている。</p> <p>コージネイト FS およびコージネイト FS バイオセットの製造工程における病原体除去・不活化処理は、脂質エンベロープをもつウイルス、および、エンベロープを持たないウイルスに対しても有効であることが報告されている。従ってウツウイルスが本剤に混入する可能性は極めて低いと考えられる。</p>	<p>現時点で新たな安全対策上の措置を講じる必要はないと考える。今後も、新規人畜共通感染症や新たなウイルス感染症に関する情報収集に努める。</p>				

22

## Usutu virus – potential risk of human disease in Europe

A Vázquez<sup>1</sup>, M A Jiménez-Clavero<sup>2</sup>, L Franco<sup>3,4</sup>, O Donoso-Mantke<sup>2,4</sup>, V Sambrì<sup>2,4</sup>, M Niedrig<sup>2,4</sup>, H Zeller<sup>4</sup>, A Tenorio (atenorio@isciii.es)<sup>1\*</sup>

1. National Microbiology Centre, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
2. Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA, National Institute of Research and Agricultural Technology and Food), Madrid, Spain
3. European Network for Diagnostics of Imported Viral Diseases - Collaborative Laboratory Response Network (ENIVD-CLRN)
4. Robert Koch Institute, Berlin, Germany
5. Regional Reference Centre for Microbiological Emergencies (CRREM), Unit of Clinical Microbiology, St Orsola University Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden

Citation style for this article:

Vázquez A, Jiménez-Clavero MA, Franco L, Donoso-Mantke O, Sambrì V, Niedrig M, Zeller H, Tenorio A. Usutu virus – potential risk of human disease in Europe. *Euro Surveill.* 2011;16(3):pii=19935. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19935>

Article published on 4 August 2011

Usutu virus (USUV) is an African mosquito-borne flavivirus, member of the Japanese encephalitis antigenic group. This avian virus is transmitted by arthropod vectors (mainly mosquitoes of the *Culex pipiens* complex). It is well known that free-living birds, including migratory species, have the potential to disperse certain pathogenic microorganisms. Usutu virus has recently been introduced to Europe and is spreading through Austria, Hungary, Italy, Spain and Switzerland, causing disease in birds and humans. Like West Nile virus, USUV may become a resident pathogen in Europe and the consequences for public health should be considered. Many different biotic and abiotic factors affect the survival of the virus in a new environment and influence the efficiency of its geographical dispersal. In this article, we consider the possibility of including USUV infections among the vector-borne diseases to be monitored in Europe.

### Background

Usutu virus (USUV) is an African mosquito-borne virus of the family *Flaviviridae*, genus *Flavivirus*, belonging to the Japanese encephalitis serocomplex [1]. From an ancestral *flavivirus* with a bird/mosquito natural cycle evolved the different flaviviral species present today, such as USUV and West Nile virus (WNV) in Africa, Asia and Europe, Japanese encephalitis virus (JEV) in Asia, Murray Valley encephalitis virus in Australia and Saint Louis encephalitis virus in the American continent. USUV was originally isolated from a mosquito (*Culex neavei*) in 1959 in South Africa. Further USUV strains were detected from different bird and mosquito species in Africa in subsequent years, but human disease (rash and fever) has only been reported once, in the Central African Republic [2,3]. In the past, USUV was not considered as a potential threat for humans because the virus had never been associated with severe or fatal diseases in animals or humans, and it had never before been observed outside tropical and subtropical Africa.

### Avian, horse and vector surveillance

In the summer of 2001, USUV emerged in Austria, causing deaths in several species of resident birds, especially among birds of the order *Passeriformes* [4-6]. In the following years, the virus has been detected in dead birds and/or mosquitoes in several countries, including Hungary (2005) [7], Italy (2009) [8], Spain (2006 and 2009) [9,10] and Switzerland (2006) [11]. USUV infection has also been demonstrated serologically in wild bird hosts in the Czech Republic (2005) [12], England (2001-2002) [13], Germany (2007) [14], Italy (2007) [15], Poland (2006) [16], Spain (2003-2006) [17] and Switzerland (2006) [18] (Figure). The recurrence of the virus over several years in Austria (2001-2006) [19], Hungary (2003-2006) [7], Italy (2006-2008) [8] and Spain (2006, 2009) [9,10] suggests either frequent reintroduction of the virus or, more likely, persistence of the transmission in the affected areas, possibly through overwintering mosquitoes. Comparisons of pathologic alterations revealed similar lesions in birds infected in the Austrian, Hungarian, Italian and Swiss USUV outbreaks, and these findings were supported by partial nucleotide sequence analysis with >99% identity between the viruses which emerged in Vienna in 2001, in Budapest in 2005, and in Zurich and Milan in 2006. A one-time introduction of USUV from Africa to Europe (Vienna) is therefore highly likely, and this particular strain has since been spreading in Central Europe [11]. However, a two-year study carried out in 2008 to 2009 in Italy to monitor the USUV circulation within the West Nile Disease (WND) national surveillance plan suggests a different scenario [20]. In that work, sentinel horses and chickens, wild birds and mosquitoes were sampled and tested for serological and virological evidence of USUV. Seroconversion in sentinel animals proved that the virus had circulated in Italy in these two years. In addition, the study demonstrated USUV infection in horses for first time in Europe. Sequence comparison of USUV detected from different species in different countries showed that two different strains of USUV are likely to have circulated in Italy between 2008 and

2009, and these strains have adapted to new hosts and vectors to become established in new areas.

### Recent human cases and clinical characteristics

In the end of the summer 2009, the virus was associated with neurological disorders in two immunocompromised patients (both had received blood transfusions) in Italy [21,22]. In addition, USUV was isolated from the blood obtained from one of these subjects during the acute stage of disease. The patients were detected concurrently with the active surveillance programme of blood and organ donations that the public health authority of the Emilia Romagna region had initiated in August 2008, based on several veterinary and entomological reports of WNV circulation in north-eastern Italy [23]. The two infections could be consistent with local transmission, either directly through a mosquito bite or indirectly through an infected donor. Both patients had in common that they were immunosuppressed and had received blood transfusions in the same period of time (August 2009). As transmission for WNV through blood products and transplantation has been documented [24,25], screening for WNV was performed of blood samples and organ donations from 15 June to 31 October, with negative results. The two patients were the first human cases of USUV neuroinvasive illness described worldwide. The common clinical symptoms were persistent fever of 39.5 °C, headache and neurological disease (impaired neurological functions). One patient developed a fulminant hepatitis, a pathology that had been described previously in rare cases of WNV infection [26,27]. In both patients, the clinical picture was similar, with a clear involvement of the central nervous system, resembling the related WNV neuroinvasive disease. Whether this new tropism was associated with new characteristics of the infecting viruses, with a possible inoculation route through transfusion, and/or to the underlying diseases of the patients still remains unclear, but these findings reinforce the need for further investigations. The partial sequences obtained from cerebrospinal fluid (CSF) and plasma samples of these patients were more than 98% identical with the viruses that had emerged in Vienna and Budapest (in 2001 and 2005, respectively) [21,22]. In a recent phylogenetic study of sequences of USUV strains obtained in Italy in 2009 from mosquitoes, birds and humans, the sequences obtained from human hosts clustered with the sequences obtained from birds, which would indicate an endemic distribution of USUV in Europe [20].

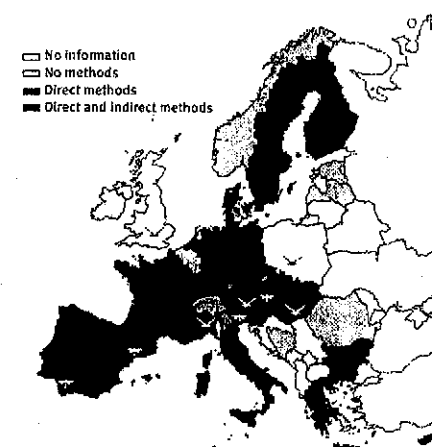
### Diagnostics

Clinical suspicion of USUV infection requires laboratory confirmation. Within laboratory methods, we can distinguish between direct methods (detecting the virus by cell culture or genomic amplification) and indirect methods (detect the antibody response to the infection). Serological diagnosis of USUV infections in humans will require an approach similar to the one used for WNV. Although there is a lack of experience about

USUV infection in humans, it is assumed that its incubation period will be two to 14 days, that USUV will be detectable in CSF and serum in the acute stage of the disease, and that IgM antibodies will appear five days after onset of fever, in analogy to the current knowledge about the pathogenesis of WNV-related illness in humans. Antibodies may persist in serum for many months after infection [28]. Diagnosis of USUV will not be easy, particularly in areas where circulation along with others cross-reacting *flaviviruses* occur. That is the case for WNV and tick-borne encephalitis virus in several European countries [29]. Until more specific diagnostic methods are developed and made available for diagnostic laboratories, antibody detection could be carried out using cross-reacting ELISA methods designed for WNV diagnosis. It is also expected that cross-reactivity will be higher for IgG than for IgM detection; consequently, development of tests for USUV-specific IgM is needed more urgently. As an already available alternative, acute and convalescent sera should be tested for seroconversion of IgG antibodies using in-house or commercial ELISA tests based on WNV antigens. Cross-reactions can be resolved by parallel titrations against various *flaviviruses* in assays for neutralising antibodies, which are more specific

### FIGURE

Diagnostic capacities for Usutu virus in European countries in the ENIVD network and detection of the virus in mosquitoes, birds, horses and/or humans



ENIVD: European Network for Diagnostics of Imported Viral Diseases.

Colour code indicates diagnostic capacities: direct methods detect the virus by cell culture or genomic amplification, indirect methods detect the antibody response to the infection.

Animal symbols indicate detection of Usutu virus in these species: geographical distribution is indicated either by virus detection (species in white) or by evidence of neutralising antibodies (dark grey).

than ELISAs but can be performed only in specialised laboratories that can handle hazardous viruses [30].

The possibility of USUV to infect and cause severe neurological syndromes in humans makes it necessary to develop new affordable and rapid molecular methods for its detection. Recently, a specific real-time RT-PCR assay has been developed to identify USUV in human plasma, serum and CSF samples. This technique has allowed the detection of USUV in three CSF specimens that were collected in the summers of 2008 and 2009 from 44 patients with suspected meningoencephalitis and were negative for WNV [31]. However, serological testing is still needed and important to identify infection after the viraemic stage. In Europe, most of the countries are prepared for detecting USUV genome in human or bird samples (Figure), generally using cross-reactive or generic methods for detecting flaviviruses. More specific techniques are required, especially for those countries with direct evidence for WNV and/or USUV circulation (Austria, Belarus, Bulgaria, Czech Republic, France, Hungary, Italy, Moldova, Portugal, Romania, Russia, Slovakia, Spain and Ukraine) [32], and new methods are being designed to identify and distinguish USUV from other arboviruses, particularly from members of the JEV group that have been circulating in Europe [31,33]. In fact, a false-positive result of a WNV RT-PCR was reported in Italy in 2009 in a patient with viraemia caused by USUV [23].

#### Surveillance and control

The number of recent notifications of mosquito-borne diseases in the European Union in 2010 is a reason for concern. These events involved different types of pathogens like WNV, USUV, dengue virus, chikungunya virus and *Plasmodium* sp, some of which are considered typical for tropical areas. This current situation triggered a request from the European Commission for a risk assessment [34]. The overall objective of this consultation was to acquire a comprehensive understanding of the transmission potential for mosquito-borne diseases in Europe in order to propose recommendations for preparedness actions. The final conclusion was to develop a tool for decision making in WNV infection preparedness and control, which would guide countries through the complexities of responding to any alerts or outbreaks of this disease.

In Europe, WNV re-emerged in Romania, where it was first associated to neurological disease [35]. Since then, the virus has been detected with increasing activity in several European countries [36], including Italy, where it was circulating at least in 2008 and 2009, with eight and 16 human cases, respectively, of West Nile neuroinvasive disease [37]. Because of WNV circulation in Italy with neuroinvasive cases in humans and horses [38,39], a regional surveillance plan was implemented starting from 2008 [40]. Thanks to, these WNV surveillance activities antibodies against WNV and USUV were detected in Italy in 2009 in sentinel animals (horses and chickens), wild birds and provided

evidence of cocirculation of WNV and USUV in mosquitoes and birds in the same area [20,41,42].

That five human USUV infections have recently been detected in areas where an effective surveillance for WNV exists, suggest that this disease may also be under-recognised in some other areas where the surveillance for WNV is lacking or poorly implemented. Both viruses seem to be able to cause neurological disease in humans under certain circumstances. The emergence of USUV in Europe, even if not presently considered a major threat warrants the enhancement of surveillance plans for neuroinvasive illness during the summer season, corresponding to the peak of activity of potential vectors. The extension of surveillance to flaviviruses other than WNV will require new diagnostic procedures and the development of more specific serological tests that can be used in the field [42]. As WNV and USUV viruses share many eco-epidemiological and virological characteristics, WNV surveillance programmes could be easily adapted to survey also USUV in birds, horses, mosquitoes and human samples. This approach should be based on the development of adequate and standardised differential laboratory diagnosis using validated methods (serological and molecular) enabling the differential detection of WNV and USUV infections, especially in those countries with demonstrated co-circulation of both viruses (at least Austria, Hungary, Italy, and Spain). A specific real-time RT-PCR assay to identify USUV in human plasma, serum, and CSF that has been developed [31] is very helpful for donor screening and diagnostics. Some of the molecular techniques designed to detect WNV can also amplify the signal for USUV due to false positive results by lack of specificity in the technique.

A surveillance programme for USUV in Europe could be very similar to national surveillance systems for WNV that are already implemented in some countries in Europe. In fact, in those European countries which have implemented a national WNV surveillance plan, this could be used in parallel for USUV surveillance. These programmes consist of human, veterinary and entomological surveillance. The objective of passive and active human surveillance systems would be the early detection of infection in humans. This activity should be performed by serology and/or detection of the viral genome in blood and cerebrospinal fluid from all suspected cases suffering from acute meningoencephalitis. In this regard, it would be important to raise the awareness of clinicians for this emerging disease, which may improve the sensitivity of the surveillance system. Since the diagnosis of encephalitis is of general importance, the inclusion of USUV diagnostics for differential diagnosis in cases of unknown origin should be considered for extended screening of aetiologies. Key requirements for a possible future surveillance study at European level have already been suggested [30]. Animal surveillance should be performed on the basis of passive and active surveillance of horses and non-migratory wild birds. Entomological

surveillance should be based on the weekly to monthly (frequency depending on local resources) collection of mosquitoes in fixed stations and at sites where USUV activity has been demonstrated ascertained in birds, humans or horses.

As suggested by Chvala et al. [5], mosquito monitoring and screening of wild birds are suitable to detect USUV circulation and could replace surveillance of dead birds when bird mortality drops because of herd immunity. Although virological surveillance (with molecular techniques) may be preferable over serological monitoring because it avoids cross-reactions with other flaviviruses, they are impeded by short-lived viraemia, when serology is still possible due to long-lasting serum antibodies. Sera reacting to both WNV and USUV were detected in other studies using tests with low specificity such as haemagglutination inhibition [19] or ELISA [15]. Plaque reduction neutralisation has to be performed to confirm positive sera, but this test is complex, costly, time-consuming and not accessible for laboratories lacking high biocontainment facilities.

As for WNV, surveillance of wild birds and vectors will be used in the coming years to forecast the spread of USUV. The information gathered will be used to develop actions to prevent virus transmission, such as vector monitoring and control, information campaigns to improve personal protection, and screening tests for donor blood, tissue and organs.

#### Conclusions

In Europe the risk exists that potential emerging infectious diseases, such as those caused by WNV or USUV, will not be recognised in time by existing surveillance infrastructures of the various European countries [43]. As treatments for USUV and WNV are not available, there is a need to strengthen surveillance. Circulation of USUV in Austria, Hungary, Italy and Spain during consecutive years and seroconversions reported recently in sentinel animals and detection of virus in wild birds in Italy, show that these territories are suitable to support USUV circulation between vectors and vertebrate hosts, as well as overwintering, enabling the establishment of endemic cycles. This indicates a need to organise standard surveillance measures and early warning systems to detect WNV and USUV activity, and to assess the risk for public health. Establishing a European surveillance system by grouping the existing resources and introducing a standardised reporting and diagnostic system is essential for future preparedness and response. This surveillance system should be sensitive and able to detect WNV and USUV circulation at an early stage. A multidisciplinary approach should be considered when evaluating the risk of USUV and WNV transmission, and the contribution of the different components (mosquitoes, birds, horses, humans) should be carefully assessed.

#### Acknowledgements

The ENIVD is part of the ECDC "Outbreak Assistance Laboratory Network" and received funding as the ENIVD Collaborative Laboratory Response Network (ENIVD-CLRN) under the contract no. ECDC/2008/011. We are indebted for the participation of the ENIVD-CLRN members: Aberle S, Austria; Alves MJ, Portugal; Avšič T, Slovenia; Barzon L, Italy; Cătanu C, Romania; Charrel R, France; Christova I, Bulgaria; Ciuffolini MG, Italy; Connell J, Ireland; Detlev S, Switzerland; Di Caro A, Italy; Dobler G, Germany; Doornum G, Netherlands; Dudman S, Norway; Emöke F, Hungary; Eßbauer S, Germany; Grandadam M, France; Griskevicius A, Italy; Heyman P, Belgium; Hukic M, Bosnia and Herzegovina; Klempe B, Slovakia; Kolupajeva T, Latvia; Leparc-Goffart I, France; Kastrakis IG, Cyprus; Lundkvist A, Sweden; Monaco F, Italy; Opp M, Luxembourg; Pappa A, Greece; Pfeiffer M, Germany; Sánchez-Seco MP, Spain; Schutten M, Netherlands; Van Esbroeck M, Belgium; Vapalahti O, Finland; Zelená H, Czech Republic.

#### References

1. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol*. 1998;72(1):73-83.
2. Williams MC, Simpson DI, Haddow AJ, Knight EM. The isolation of West Nile Virus from man and of Usutu virus from the biting mosquito *Mansonia aurites* (Theobald) in the Entebbe area of Uganda. *Ann Trop Med Parasitol*. 1964;58:367-74.
3. Adam F, Digoutte JP. Virus d'Afrique (base de données) [Viruses of Africa (database)]. Dakar: World Health Organization Collaborating Reference and Research Centre for arboviruses and haemorrhagic fever viruses (CRORA), Institut Pasteur de Dakar; Jul 2005. Available from <http://www.pasteur.fr/recherche/banques/CRORA>
4. Weissenböck H, Kolodziejek J, Fragner K, Kubn R, Pfeiffer M, Nowotny M. Usutu virus activity in Austria, 2001-2002. *Microbes Infect*. 2003;5(2):152-6.
5. Chvala S, Bakonyi T, Bukovsky C, Melster T, Brugger K, Rubel F, et al. Monitoring of Usutu virus activity and spread by using dead bird surveillance in Austria, 2003-2005. *Vet Microbiol*. 2007;122(3-4):37-45.
6. Weissenböck H, Kolodziejek J, Uri A, Lussy H, Rebl-Bauder B, Nowotny M. Emergence of Usutu virus, an African mosquito-borne flavivirus of the Japanese encephalitis virus group, central Europe. *Emerging Infect Dis*. 2002;8(7):852-6.
7. Bakonyi T, Erdélyi K, Ursu K, Fereneci E, Csörgő T, Lussy H, et al. Emergence of Usutu Virus in Hungary. *J Clin Microbiol*. 2007;45(12):3870-4.
8. Manarolla G, Bakonyi T, Gallazzi D, Crosta L, Weissenböck H, Dorrestein SM, et al. Usutu virus in wild birds in northern Italy. *Vet Microbiol*. 2010;141(1-2):159-63.
9. Busquets N, Alba A, Altepuz A, Aranda C, Núñez JI. Usutu Virus Sequences in *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae), Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(5):861-3.
10. Vázquez A, Ruiz S, Herrero L, Moreno J, Molero F, Magallanes A, et al. West Nile and Usutu viruses in mosquitoes in Spain, 2008-2009. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85(1):78-81.
11. Steinmetz HW, Bakonyi T, Weissenböck H, Hatt JM, Eulenberger U, Robert N, et al. Emergence and establishment of Usutu virus infection in wild and captive avian species in and around Zurich, Switzerland-genomic and pathologic comparison to other central European outbreaks. *Vet Microbiol*. 2011;148(2-4):207-12.
12. Hováček Z, Halouzka J, Juricová Z, Sikutová S, Rudolf J, Honza M, et al. Serologic survey of birds for West Nile flavivirus in southern Moravia (Czech Republic). *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2008;8(5):659-66.
13. Buckley A, Dawson A, Gould EA. Detection of seroconversion to West Nile virus, Usutu virus and Sindbis virus in UK sentinel chickens. *Virology*. 2006;337:1.
14. Linke S, Niedrig M, Kaiser A, Ellerbrock H, Müller K, Müller T, et al. Serologic evidence of West Nile virus infections in wild birds captured in Germany. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(2):358-64.
15. Lelli R, Savini G, Todorčič I, Filippini G, Di Genarro A, Leone A, et al. Serological evidence of USUV virus occurrence in north-eastern Italy. *Zoonoses Public Health*. 2008;55(7):361-7.

16. Hubálek Z, Wejnert E, Halouzka J, Trjapnikova P, Petrák L, Štípl E, et al. Serologic survey of potential vertebrate hosts for West Nile virus in Bohemia, Czech Republic. *J Clin Microbiol*. 2008;46(12):4273-5.

17. Fiumanò J, Suringer R, Rola G, Gómez Tadeo C, Jimenez-Clares MA. Seroprevalence in wild birds and swarms of West Nile virus, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(12):2097-100.

18. Steinhilber HW, Bakonyi T, Chavira S, Westendorp H, Eidenberger U, Hall M, et al. Emergence of Usutu virus in Switzerland. Proceedings, 43rd International Symposium on Diseases of Zoo and Wild Animals: 16-20 May 2007; Edinburgh, p. 139-31.

19. Meister T, Lussy H, Bakonyi T, Steinhilber HW, Rüdiger J, Vogl W, et al. Serological evidence of continuing West Nile virus (WNV) activity and establishment of herd immunity in wild birds in Austria. *Vir Microbiol*. 2008;127(13):237-48.

20. Savini G, Monaco F, Terreggino C, Di Gemma A, Band L, Pignati V, et al. Usutu virus in Italy: An emergence or a silent infection? *Vir Microbiol*. 2007;151(3):264-74.

21. Cavini F, Galanti P, Longo G, Pietro AM, Rossini G, Bonlauri F, et al. Usutu virus infection in a patient who underwent orthotopic liver transplantation. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(10):1944-6. Available from: <http://www.cdc.gov/eurosurveillance/viewarticle.aspx?articleid=19446>

22. Pecorari M, Longo G, Gemmi G, Grisola A, Sambati A, Tagliacozzi S, et al. First human case of Usutu virus neuroinvasive infection, Italy, August-September 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(10):pii=19446. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleid=19446>

23. Galanti P, Pietro AM, Cavini F, Rossini G, Landini MH, Samorì M, et al. Usutu virus infection in a patient with viraemia caused by an Usutu virus infection. *J Clin Microbiol*. 2010;48(3):3338-9.

24. Iwanaga M, Jamison DG, Gustach A, Tenkai M, Blachmore CG, Haltinger WC, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2196-203.

25. Peeler JL, Martin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2196-203.

26. Campbell GI, Martin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ, West Nile Virus. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(9):519-29.

27. Georges AJ, Lessard H, Georges-Courbot MC, Meunier DM, Parizeau Y, et al. Fatal hepatitis from West Nile virus. *Ann Intern Med*. 1997;126(2):237-44.

28. Solomon T. Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med*. 2004;351(13):979-9.

29. Sussler T. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond—the epidemiological situation as of 2007. *Euro Surveill*. 2008;13(10):pii=15499. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleid=15499>

30. Donoso Mantke O, Yanozi A, Ambrose H, Kapanang M, de Ory F, Zeller H, et al. Analysis of the epidemiological situation for viral encephalitis and meningitis in Europe. *Euro Surveill*. 2008;13(13):pii=15507. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleid=15507>

31. Cavini F, Della Pina ME, Galanti P, Pietro AM, Rossini G, Landini MH, et al. A rapid and specific real-time RT-PCR assay to identify Usutu virus in human plasma, serum, and cerebrospinal fluid. *J Clin Virol*. 2011;50(3):223-31.

32. Hubálek Z. Mosquito-borne viruses in Europe. *Parasitol Res*. 2008;103(Suppl 1):529-43.

33. Johnson N, Wakeley PR, Mansfield KL, McCracken F, Haxton B, Philippou AP, et al. Assessment of a novel real-time pan-flavivirus RT-PCR assay for the detection of flavivirus RNA in a single reaction. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010;10(7):565-72.

34. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/\\_content/WHO-Eurosurveillance-2009-MER-Expert-consultation-on-WNV.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_content/WHO-Eurosurveillance-2009-MER-Expert-consultation-on-WNV.pdf)

35. Gernescu C, Ruiu SM, Tridari G, Grancea C, Moldovanu L, Spulbari E, et al. A high number of severe neurological clinical forms during an epidemic of West Nile virus infection. *Rom J Virol*. 1997;41(1-4):13-25.

36. Calistri P, Giovannini A, Hubálek Z, Ianescu A, Monaco F, Savini G, et al. Epidemiology of West Nile in Europe and in the Mediterranean basin. *Open Virol J*. 2010;4:29-37.

37. Rizzo C, Vesco E, Deilich S, Finarello AC, Macari P, Mellini A, et al. West Nile virus transmission with human cases in Italy, August - September 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(10):pii=19453. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleid=19453>

38. Macari P, Spalloni G, Finarello AC, Angelini P, Martini E, Tamba R, et al. Detection of West Nile virus infection in horses, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(10):1949-50. Available from: <http://www.cdc.gov/eurosurveillance/viewarticle.aspx?articleid=19490>

39. Roscini G, Cavini F, Pietro A, Marchi P, Finarello AC, Po C, et al. First human case of West Nile virus neuroinvasive infection in Italy, September 2008 - case report. *Euro Surveill*. 2009;14(10):pii=19450. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleid=19450>

40. Angelini P, Tamba R, Finarello AC, Bellini R, Alberti A, Bonlauri F, et al. West Nile virus circulation in Emilia-Romagna, Italy: the integrated surveillance system 2009. *Euro Surveill*. 2010;15(10):pii=19457. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleid=19457>

41. Chianini M, Bonlauri F, Bellini R, Alberti A, Dell'ipino R, Maoli G, et al. Seroprevalence of West Nile virus in mosquitoes in the Po river delta region (Emilia-Romagna, Italy) in 2009. *PLoS One*. 2010;5(2):e11322.

42. Tamba R, Bonlauri F, Bellini R, Chianini M, Alberti A, Sambati V, et al. Detection of Usutu Virus in a West Nile Virus Surveillance Program in Northern Italy. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011;11(5):357-7.

43. Ahmed I, Bentley M, Gnanou O, Fookes A, Pavesha J, Chevalier V, et al. International network for capacity building for the control of emerging viral vector-borne zoonotic diseases: the CODEM-1. *Euro Surveill*. 2009;14(12):pii=19450. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleid=19450>

医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

識別番号・報告回数	報告日 年 月 日	第一報入手日 2012 年 8 月 27 日	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称		-Euro Surveill. 2011;16(3):pii=19935 - <a href="http://www.promedmail.org/direct.php?20120821.125556">http://www.promedmail.org/direct.php?20120821.125556</a>	公表国 ドイツ	
販売名 (企業名)	研究報告の公表状況			
研究報告の概要	<p>ウツウウイルスは Flaviviridae ファミリー、Flavivirus 属のウイルスで、日本脳炎血清型属に属する。アフリカ由来の蚊媒介性ウイルスで、鳥類と蚊の間で感染の自然サイクルがあると考えられている。同属のウエストナイルウイルスと同様に、ヨーロッパにおける常在ウイルスになる可能性が危惧されている。アフリカ地区以外では、2001 年にウィーンで最初に感染症例が発見され、2009 年にイタリアの免疫不全患者に感染が報告されている。</p> <p>2012 年 8 月 20 日、Bernard Nocht Institute (BNI) の熱帯医学研究部門のウイルス研究者が、ドイツにおいて最初のウツウウイルス感染者が検出されたことを発表した。4200 件の血液試料に対して抗体検出を行った結果、1 例の陽性が検出された。感染が確認された男性は、何ら症状はないと述べている。</p> <p>2011 年の夏期に、南ドイツにおいてウツウウイルス感染により多数のクロウダドリが死亡した。2012 年の夏期も、既に、多数の鳥が死亡している。BNI によると、献血者の血液はこれらの疾患発生地帯から今年の 1 月に採取された。症例は比較的最近に感染したと考えられている。BNI の科学者は、感染は発生したが、4200 検体からわずか 1 例が検出されたに過ぎず、今回の報告を過大評価しないように警告している。</p> <p>ウツウウイルス感染の症状は、発熱、頭痛、発疹などである。高齢者や衰弱している人においては、最悪の場合、脳炎を引き起こす可能性がある。疾患は蚊の刺傷により媒介され、死亡した鳥に単に触れただけでは感染しない。</p> <p>2012 年の夏期に、南西ドイツにおいて既に多量の鳥が死亡している。すでにクロウダドリが認められない地域がある。この劇的な状況は、この夏の気温が蚊の繁殖に最適であることが原因であると報告されている。</p>			<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>BYL-2012-0412 Euro Surveill. 2011;16(3):pii=19935</p> <p>BYL-2012-0413 <a href="http://www.promedmail.org/direct.php?20120821.125556">http://www.promedmail.org/direct.php?20120821.125556</a></p>
報告企業の意見	今後の対応			
アフリカ地域でのみ認められていたウツウウイルスがヨーロッパにおいても常在化する危険性が示唆された。ウツウウイルスは、健康者に対しては重度な症状を引き起こさないが、高齢者や衰弱している人に対しては神経症状を惹起すると報告されている。コージネイト FS およびコージネイト FS バイオセットの製造工程における病原体除去・不活化処理は、脂質エンベロープをもつウイルス、および、エンベロープを持たないウイルスに対しても有効であることが報告されている。従ってウツウウイルスが本剤に混入する可能性は極めて低いと考えられる。	現時点で新たな安全対策上の措置を講じる必要はないと考える。今後も、新規人畜共通感染症や新たなウイルス感染症に関する情報収集に努める。			

23

BYL-2012-0413



Published Date: 2012-08-21 21:51:47  
 Subject: PRO/AH/EDR> Usutu virus - Germany (03) 1st case  
 Archive Number: 20120821.1255556

#### USUTU VIRUS - GERMANY (03) FIRST CASE

\*\*\*\*\*  
 A ProMED-mail post

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

Date: Sat 4 Aug 2012

Source: Online Focus [In German, transl. Sabine Zentis, edited]

[http://www.focus.de/panorama/welt/tropischer-vogel-virus-in-deutschland-usutu-virus-Infiziert-ersten-deutschen-aid\\_803136.html](http://www.focus.de/panorama/welt/tropischer-vogel-virus-in-deutschland-usutu-virus-Infiziert-ersten-deutschen-aid_803136.html)

For the 1st time human infection with the tropical Usutu virus has been detected in Germany. It was confirmed in donor blood, when a total of 4200 blood samples were analyzed for antibodies.

The information was released by Jonas Schmidt-Chanasit, a virologist with the Bernhard Nocht Institute (BNI) for Tropical Medicine in Hamburg on Monday [20 Aug 2012].

The affected man from Gross-Gerau (Hesse) claims to have experienced no symptoms of illness.

Originating from Africa last summer [2011], Usutu virus has been the cause of a mass die off of blackbirds in southwest Germany. Again this summer dozens of birds have died. Usutu virus was found in mosquitoes (*Culex pipiens*) in Germany and can be transmitted to humans.

According to the BNI the donor blood was collected in January this year [2012] from the outbreak region between Frankfurt and Freiburg. According to experts, the infection of the man at that time was rather recent. Schmidt Chanasit warned against overestimating the finding: "Yes, there has been an infection, but it is not dramatic; after all it is only one of 4200 blood tests- just do not panic," he said.

The infection can be associated with fever, headache and rash, according to the virologists. In elderly or debilitated people, the virus could, as a worst case, cause inflammation of the brain. The disease can only be transmitted through a mosquito bite, the mere touch of a diseased bird does not cause infection. Schmidt Chanasit urged the doctors to send in samples if patients show suspicious symptoms.

Outside Africa, the virus had appeared the 1st time in 2001 in the Vienna area; in 2009 2 immunocompromised patients in Italy became infected.

During this summer [2012] thousands of birds have died already in Southwest Germany, "Fight against mosquitoes plague (Kabs) in the Palatine Forest Lake," the Scientific Director of the Municipal Action Group Norbert Becker, said. "Dead birds are reported by the hour."

The region around Neustadt an der Weinstrasse and Landau and the Rhine-Neckar region to the Kraichgau in Baden-Wuerttemberg is affected by the mass mortality.

"It's even worse than last year," said Becker. There are areas where no more blackbird are to be seen. The affected area this year is much larger than in 2011. The situation is so dramatic because the mosquitoes, with current temperatures, find ideal breeding conditions. Becker and his team have already collected nearly 300 dead blackbirds, Becker said.

The Usutu virus was found already in the summer 2011 in the border region of Rhineland-Palatinate, Hesse and Baden-Wuerttemberg where it infected and killed hundreds of thousands of blackbirds. The virologist Chanasit Schmidt is convinced: "The virus will keep us busy for the next few years."

-- Communicated by: Sabine Zentis Castleview English Longhorns Gut Laach D-52385 Nideggen Germany

[With the repeat of blackbird mortality seen last year (2011), and now, human infection, there is additional evidence that Usutu virus has become endemic in Germany. As Mod.AS noted in the ProMED-mail post of 16 Sep 2011, "USUV 1st detection outside Africa took place in Vienna, Austria, in 2001, causing deaths in blackbirds (*Turdus merula*) and great gray owls (*Strix nebulosa*). In 2002, USUV was still circulating in Austria, demonstrating that USUV has managed to overwinter in a local bird-mosquito cycle in central Europe. More recently, USUV-specific RNA or antigen was also detected in birds or mosquitoes in Hungary, Switzerland, Italy and Spain. In the summer of 2009, USUV-related illness were reported in 2 immunocompromised patients in Italy. Antibodies were detected in UK in wild birds in 2002."

Usutu is a member of the mosquito transmitted flaviviruses belonging to the Japanese encephalitis virus group.

ProMED thanks Sabine Zentis for sending in the above report and its translation. Roland Hubner of the Belgian Superior Health Council also sent in this report, along with the following reference that assesses human risk of Usutu virus infection.

#### Reference

Vazquez A, Jimenez-Ciavero MA, Franco L, Donoso-Mantke O, Sambri V, Niedrig M, Zeller H, Tenorio A. Usutu virus - potential risk of human disease in Europe. Euro Surveill. 2011;16(31):pii=19935. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19935>

A HealthMap/ProMED-mail map of the area indicated in Germany can be accessed at <http://healthmap.org/r/2Pgp>. - Mod.TV]

#### See Also

Usutu virus - Germany (02): blackbirds [20120726.1215627](#)  
 Usutu virus - Germany: mosquito isolate [20120425.1114006](#)  
 2011

-----  
 Usutu virus - Germany (02): birds, conf. [20110916.2827](#)  
 Usutu virus - Germany: mosquito isolate, birds susp. [20110913.2792](#)  
 .....ml/ty/ejpf/ml

©2001,2008 International Society for Infectious Diseases All Rights Reserved.  
 Read our privacy guidelines. Use of this web site and related services is governed by the  
 Terms of Service.

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2012年9月25日	新医薬品等の区分 該当なし。	総合機構処理欄
一般的な名称	別紙のとおり。	研究報告の 公表状況	WHO Global Alert and Response 2012; SEPTEMBER 23	公表国 イギリス	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等  記載なし。
販売名(企業名)	別紙のとおり。				
研究報告の概要	<p>問題点：イギリスで、サウジアラビアへの旅行後に急性の呼吸器症候群を発症し、イギリスへ搬送されたカタール人が新種のコロナウイルスに感染していたことが判明した。</p> <p>49歳のカタール国籍の男性が、サウジアラビアへ旅行した後、急性の呼吸器症候群を発症した。2012年9月7日にカタールのICUへ入院した後、イギリスへ搬送され、イギリスでの検査の結果、新種のコロナウイルスに感染していることが判明した。遺伝子配列を比較した結果、今年始めに致死的な症状に陥った60歳のサウジアラビア国籍の患者の肺組織から得られたウイルスの遺伝子配列と99.5%の相同性が示された。</p> <p>コロナウイルスはSARSを生じるウイルスを含む科であることから、WHOは上記2症例に関し、更なる情報収集を行っている。</p>			24	
報告企業の意見	今後の対応				
別紙のとおり。	今後とも関連情報の収集に努め、本剤の安全性の確保を図っていきたい。				

MedDRA/J ver. 15.1

別紙

一般的な名称	①人血清アルブミン、②人血清アルブミン、③人血清アルブミン*、④人免疫グロブリン、⑤人免疫グロブリン、⑥乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン、⑦乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン、⑧乾燥スルホ化人免疫グロブリン、⑨乾燥スルホ化人免疫グロブリン、⑩乾燥スルホ化人免疫グロブリン、⑪乾燥スルホ化人免疫グロブリン*、⑫乾燥濃縮人活性化プロテインC、⑬乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子、⑭乾燥濃縮人血液凝固第Ⅶ因子、⑮乾燥濃縮人血液凝固第Ⅳ因子、⑯乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、⑰乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、⑱乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、⑲乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、⑳乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、㉑乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、㉒抗HBs人免疫グロブリン、㉓トロンピン、㉔フィブリノゲン加第ⅩⅢ因子、㉕フィブリノゲン加第ⅩⅢ因子、㉖乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ、㉗ヒスタミン加入免疫グロブリン製剤、㉘人血清アルブミン*、㉙人血清アルブミン*、㉚乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン*、㉛乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ
販売名(企業名)	①献血アルブミン 20「化血研」、②献血アルブミン 25「化血研」、③人血清アルブミン「化血研」*、④ガンマーグロブリン筋注 450mg/3mL「化血研」、⑤ガンマーグロブリン筋注 1500mg/10mL「化血研」、⑥献血静注グロブリン「化血研」、⑦献血グロブリン注射用 2500mg「化血研」、⑧献血ベニロン-I 静注用 500mg、⑨献血ベニロン-I 静注用 1000mg、⑩献血ベニロン-I 静注用 2500mg、⑪献血ベニロン-I 静注用 5000mg、⑫ベニロン*、⑬注射用アナクトC 2,500単位、⑭コンファクトF注射用 250、⑮コンファクトF注射用 500、⑯コンファクトF注射用 1000、⑰ノバクトM注射用 250、⑱ノバクトM注射用 500、⑲ノバクトM注射用 1000、⑳ノバクトM静注用 400単位、㉑ノバクトM静注用 800単位、㉒ノバクトM静注用 1600単位、㉓テタノセーラ筋注用 250単位、㉔ヘパトセーラ筋注 200単位/mL、㉕トロンピン「化血研」、㉖ボルヒール、㉗ボルヒール組織接着用、㉘アンスロピンP 500注射用、㉙ヒスタグロビン皮下注用、㉚アルブミン 20%化血研*、㉛アルブミン 5%化血研*、㉜静注グロブリン*、㉝アンスロピンP 1500注射用
報告企業の意見	<p>コロナウイルスは80~160nmの球形または楕円形で、核酸は一本鎖RNA、エンベロープを有し、感染しても軽度の風邪症状程度と考えられていたが、2003年に発生した重症急性呼吸器症候群(SARS: severe acute respiratory syndrome)の原因ウイルスがコロナウイルス科のウイルスであったことが判明している。</p> <p>今回の報告は、急性の呼吸器症候群を発症した患者から新種のコロナウイルスが同定されたとの報告であるが、現時点で当該患者の具体的な症状等は不明である。</p> <p>上記製剤の製造工程には、冷アルコール分画工程、ウイルス除去膜ろ過工程、加熱工程等の原理の異なるウイルスクリアランス工程が導入されており、各工程のウイルスクリアランス効果は「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン(医薬発第1047号、平成11年8月30日)」に基づく、モデルウイルスを用いたウイルスプロセスバリデーションにより確認されている。今回報告した新種のコロナウイルスのモデルウイルスには、エンベロープの有無、核酸の種類等から、ウシウイルス性下痢ウイルス(BVDV)が該当すると考えられるが、上記工程のBVDVクリアランス効果については上記バリデーションにより確認されている。また、これまで以上に上記製剤による新種のコロナウイルスへの感染報告例は無い。</p> <p>以上の点から、上記製剤はコロナウイルス感染に対する安全性を確保していると考えられる。</p>

\*: 現在製造を行っていない



Global Alert and Response (GAR)

Novel coronavirus infection in the United Kingdom

23 SEPTEMBER 2012 - On 22 September 2012, the United Kingdom (UK) informed WHO of a case of acute respiratory syndrome with renal failure with travel history to Saudi Arabia and Qatar.

The case is a previously healthy, 49 year-old male Qatari national that presented with symptoms on 3 September 2012 with travel history to Saudi Arabia prior to onset of illness. On 7 September he was admitted to an intensive care unit (ICU) in Doha, Qatar. On 11 September, he was transferred to the UK by air ambulance from Qatar. The Health Protection Agency of the UK (HPA) conducted laboratory testing and has confirmed the presence of a novel coronavirus.

The HPA has compared the sequencing of the virus isolate from the 49 year-old Qatari national with that of a virus sequenced previously by the Erasmus University Medical Centre, Netherlands. This latter isolate was obtained from lung tissue of a fatal case earlier this year in a 60 year-old Saudi national. This comparison indicated 99.5% identity, with one nucleotide mismatch over the regions compared.

Coronaviruses are a large family of viruses which includes viruses that cause the common cold and SARS. Given that this is a novel coronavirus, WHO is currently in the process of obtaining further information to determine the public health implications of these two confirmed cases.

With respect to these findings, WHO does not recommend any travel restrictions.

Share Print

Related links

Information regarding requirements and recommendations for the Hajj season in 201

別紙様式第2-1

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	総合機構処理欄
一般的名称	新鮮凍結人血漿		2012. 8. 17	該当なし	
販売名(企業名)	新鮮凍結血漿-LR「日赤」(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」120(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」480(日本赤十字社)	研究報告の公表状況	Pastila S, Lönnroth M, Heikkilä R, Heikkilä H, Carlson P. Vox Sang. 2012 Aug;103(2):93-8. doi: 10.1111/j.1423-0410.2012.01591.x. Epub 2012 Feb 20.	公表国 フィンランド	
研究報告の概要	<p>○血液成分の皮膚細菌叢と汚染:我々は適切に供血を延期するか? 背景:汚染された血液に関連する細菌感染症は現在、最も大きな輸血感染症リスクである。細菌は通常、供血者の皮膚に由来するため、皮膚疾患をもつ供血者の延期は一般的である。血液の細菌感染防止のための現行の供血延期ガイドラインの有効性については評価されていない。 対象と方法:供血を延期された皮膚疾患の供血者55人を募り、各症例に3つのコントロールを対応させた。供血者はアンケートを記入し、静脈穿刺前腕部の皮膚から細菌培養サンプルを採取された。 結果:コロニーを形成した皮膚細菌の全数の中央値は、コントロール群に比べ(105 CFUs/サンプル)、症例群(224 CFUs/サンプル)で有意に高かった。黄色ブドウ球菌は、コントロール群(7%)と比較して症例群(49%)で有意により多く存在した。他の細菌属に関しては症例群とコントロール群の間に違いは見られなかった。 結論:この研究は、皮膚疾患を有する供血者の現行供血延期ガイドラインが、皮膚に細菌を多く有する者や黄色ブドウ球菌保有者を効果的に識別することを示している。しかしながら、皮膚疾患による供血延期は他の対策と比べると、血液製剤汚染に対する効果は小さい。</p>			使用上の注意記載状況-その他参考事項等	新鮮凍結血漿-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血 新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240 新鮮凍結血漿-LR「日赤」480  血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク
報告企業の意見	<p>輸血用血液製剤の細菌汚染予防としての皮膚疾患を有する供血者に対する現行の供血延期ガイドラインの効果を評価したところ、皮膚に多くの細菌を有する者や黄色ブドウ球菌保有者を効果的に識別することが示されたとの報告である。</p>			今後の対応	日本赤十字社では輸血による細菌感染予防対策として、すべての輸血用血液製剤を対象に、保存前白血球除去及び初流血除去を導入している。さらに、輸血情報リーフレット等により、細菌感染やウイルス感染について医療機関へ情報提供し注意喚起しているほか、細菌感染が疑われる場合の対応を周知している。細菌やウイルスの検出や不活化する方策について検討している。

25

## ORIGINAL PAPER

## Bacterial skin flora and contamination of blood components: do we defer blood donors wisely?

S. Pastila,<sup>1</sup> M. Linnroth,<sup>1</sup> R. Heikkilä,<sup>1</sup> H. Heikkilä<sup>2</sup> & P. Carlson<sup>1</sup><sup>1</sup>Finnish Red Cross Blood Service, Helsinki, Finland<sup>2</sup>Helsinki University Hospital, Department of Dermatology, Helsinki, Finland

## Vox Sanguinis

**Background and objectives** Bacterial infection through contaminated blood is currently the greatest infection risk in relation to a transfusion. Deferral of prospective blood donors with a skin disorder is a common practise, because bacteria usually originate from the donor's skin. The effectiveness of current deferral guidelines to prevent the bacterial contamination of blood has not been assessed.

**Materials and methods** We recruited 55 blood donors with a skin disorder that prevented donation, and matched three controls for each case. The donors filled out a questionnaire and one bacterial culture sample was taken from venepuncture forearm skin.

**Results** The median total number of colony forming skin bacteria was significantly higher in the cases (224 CFUs per sample) than controls (105 CFU per sample). *Staphylococcus aureus* was significantly more often present on the skin in cases (49%) as compared to controls (7%). Regarding other bacterial genera, no difference between cases and controls was found.

**Conclusions** This study shows that our current guidelines for deferral of blood donors with skin disorders effectively identifies individuals with a high number of bacteria on their skin, as well as *S. aureus* carriers. However, deferral due to skin disorders had only a minor impact on blood product contamination when compared to other actions.

**Key words:** bacterial contamination, blood collection, donors, quality management, transfusion-transmissible infections.

Received 22 July 2011,  
revised 18 January 2012,  
accepted 24 January 2012,  
published online 20 February 2012

## Introduction

While the risk of transfusion-transmitted viral diseases has diminished during the last 10 years due to new testing and processing methodologies, the risk of bacterial infection through a contaminated blood component has more or less remained the same [1]. In the USA, two to eight deaths per year are attributable to blood component contamination and sepsis [2]. The United Kingdom Serious Hazards of Transfusion (SHOT) reported six confirmed sepsis cases in 2008 and two in 2009 due to a contaminated blood component; five of the eight patients survived the infection [3]. In

Finland, we have calculated that approximately one death every 5 years is due to a contaminated blood component (unpublished data).

As a platelet concentrate is the blood component most susceptible to bacterial propagation, a bacterial culture of all platelet components has been introduced in many blood establishments in order to control the risk to patients. The introduction of a routine bacterial culture of platelet components has reduced but not eliminated the risk of contamination [4].

Between 0.6% and 3.9% of donated whole blood is contaminated with bacteria [5, 6]. Approximately 0.3% of red cell units is contaminated with bacteria [1]. Of platelet components, up to 0.65% are confirmed positive in bacterial culture, but it is, however, rare for the contamination to cause clinical infection in the recipient [7].

Bacteria that contaminate blood derive from the donor's skin or are present in blood if the donation takes place during bacteraemia. As bacteraemia is nowadays highly improbable in a healthy individual, the most significant source of bacteria is the donor's skin. Bacteria are introduced into whole blood mainly within a skin plug which enters the collection system via a needle, with the first blood. The diversion of the first blood into a sample pouch has been shown to reduce the bacterial contamination risk by 47–72% [6, 8]. Improved skin disinfection and first blood diversion has been shown to reduce bacterial contamination by 77% [9].

Skin bacteria, such as *Staphylococcus* sp., are major causes of life-threatening bacteraemia. *Staphylococcus aureus*, in particular, is notorious, resulting in a 24% case fatality rate on average and even higher mortality when methicillin resistant [10]. In Finland, *S. aureus* is the third prevalent cause of sepsis adding up to 12% of all bacteraemic infections in adults [11].

Human skin is constantly populated with micro-organisms, reflecting the habits, hobbies, profession and environment of an individual. Microbes colonize the human body during birth and shortly thereafter. The body of a newborn will be colonized by a wide array of microbes, many of which are commensal or symbiotic to humans [12].

In adults, the normal resident flora of skin is composed of a fairly stable set of genera, mostly aerobes. These organisms survive and multiply on skin and may also inhabit deep epidermal layers. The normal flora of skin usually consists of *Staphylococcus* species, including in some cases low levels of *S. aureus*, *Micrococcus* species, *Corynebacterium* species, *Propionibacterium* species, non-pathogenic *Neisseria* species, alpha-haemolytic and non-haemolytic streptococci and some Gram-negative bacteria and yeasts [13].

Transient flora usually inhabits skin or mucous membranes for hours or days. These organisms can be readily transmitted unless they are removed. If normal flora is disturbed, transient micro-organisms may colonize skin, proliferate and produce disease or infection. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) may also be part of transient skin flora.

The numbers and proportions of different microbes can vary due to forces from both inside and outside the body. Elevated temperature and humidity increase the total number of bacterial population. As a rule, Gram-negative bacteria are numerous only on areas where humidity of the skin is high [14].

The bacteria of normal flora function as a physiological and mechanical protection from harmful materials and substances. The resident normal flora of the skin represents bacteria of low virulence and it therefore rarely causes significant infections [15].

Abnormalities in skin flora due to skin infections, the use of antimicrobial agents, and skin disorders such as atopic skin, are well known and documented [16, 17]. Hospital admission is also known to affect skin flora by direct skin colonization with particular hospital-related species [18]. Work place, pets and hobbies are also known to affect skin flora [9, 16, 19, 20].

There are no statistical data on the quantity and quality of skin flora in mild skin conditions, which do not require hospital outpatient care or admission, or which are stabilized or healed. Furthermore, distinction between normal and abnormal skin is vague, and bacterial flora of healthy skin of an atopic person resembles that of a normal, non-atopic skin [21, 22].

We currently use the following skin disorder-related criteria for blood donor deferral: active rash or a skin disorder with a size greater than the blood donor's own palm, or any kind of current skin infection, anywhere on the donor's skin. The puncture site must be free of any rash or skin disease.

We conducted the study in order to evaluate the appropriateness of our skin disorder-related deferral criteria and to obtain information on mild skin diseases' contribution to bacterial skin flora.

## Materials and methods

## Cases and controls

The 55 cases were blood donors identified at blood donation sessions as they were deferred from blood donation, according to our current criteria, due to skin condition. We recruited three controls for each case, a total of 165 controls. The controls were blood donors of the same gender and from the same geographical area as the case. The control's age was within 5 years of the case's age.

Both cases and controls filled out a form with questions on demographic characteristics, data on skin condition, and use of antimicrobial agents. Only controls donated blood.

## Skin sampling

Samples were collected from July 2007 until April 2008. Microbiological sampling took place through the year in order to cover possible climate-related variations in skin flora.

As only one person conducted all the microbiological sampling, and while study participants resided in different geographical areas, the sampling of cases took place within 1 week of their identification and recruitment. Controls were sampled on average within 2–3 days after the case was identified and sampled.

Skin flora samples were collected using Columbia blood agar contact plates 55 mm in diameter (Heipha, Heidelberg,

Correspondence: Satu Pastila, Finnish Red Cross Blood Service, Kivihaantie 7, 00310 Helsinki, Finland  
E-mail: satu.pastila@bts.redcross.fi



Germany). Before skin disinfection, the agar surface of the contact plate was applied directly onto the venepuncture site on the donors forearm and even pressure was applied for 10 s. After contact plate sampling, the same area was swabbed with an Amies Charcoal transport swab (Technical Service, Heywood, UK). In controls, blood was collected from the other arm.

### Culture systems

Within 24 h of collection, the contact plates were placed in incubation at  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  for 2 days. The number of colonies on the contact plate was counted or estimated if too numerous to count. Visually different types of colonies were sub-cultured on sheep blood agar (Helpha, Heidelberg, Germany). The swab samples on blood agar were incubated as described above. The swab plates were only used for singling out colonies when the contact plates were overgrown. The typing of colonies to a genus or species level was performed by conventional microbiological methods [15]. The level of identification was chosen in accordance to the estimated clinical significance. Additionally, all *S. aureus* strains were tested for methicillin resistance. One strain was additionally tested for the *mec-A* gene (GenoType<sup>®</sup> MRSA, BioProducts, Austria).

We cultured the residual whole blood from the sample pouches of 165 controls. The sample pouch volume allowed only 10 ml of residual blood for culture, after sampling for blood donor screening. The cultured volume was 10 ml of blood in all controls, except for four samples, in which the volumes were 8 ml, 7 ml, 5 ml, and 3 ml. The reason for smaller volume was that sample pouches had not been maximally filled. The sample was cultured by an automated microbial detection system (BacT/ALERT 3D, bioMérieux, Durham, NC, USA) using aerobic culture bottles.

### Sample size and data analysis

Power calculation was performed to define the number of cases and controls. Because atopic skin disorder is prevalent also in Finland [23, 24], power calculation was based on the published over 10-fold difference in carriage rate of *S. aureus* in atopic persons compared to healthy individuals [25]. The power calculation was based on a two-sample *t*-test, where the type I error probability (significance level) was set at 0.05, type II error probability (power) was set at 0.90, and a moderate effect (0.5) was assumed. The power calculation indicated that a minimum of 46 cases and 138 matched controls would be needed to show a significant difference between the two groups [26].

The survey information gathered was recorded in the database built for this purpose. We tested the hypothesis

that the deferred blood donors (cases) have considerable more bacteria on their skin than healthy donors using Chi-Square test and Wilcoxon's rank-sum test. All statistical tests were two-tailed and considered significant at  $P < 0.05$ . The analyses were done using R language and environment for statistical computing, version 2.10.0 [27].

## Results

### Cases and controls

The study comprised of 220 blood donors. We recruited 55 cases and for each case 3 controls, a total of 165 controls. Of the cases, 24 were male and 31 female. The age distribution of cases differed significantly from the age of blood donors in general. The cases' mean age was 29 years (SD 12.7 years) as the mean age of our active blood donor panel is 46 years (SD 13.4 years, data from Finnish Red Cross Blood Service Donor Register).

### Bacterial counts

The bacterial count on plates ranged from 1 CFU (colony forming units) to an estimated 1000 or more CFUs per plate. For the cases and the controls, the median CFU counts were 224 (median absolute deviation, MAD = 186.8) and 105 (MAD = 132.0) per plate, respectively. The total number of colony forming units (CFU) of bacteria per plate was significantly higher in cases compared to controls (Wilcoxon's test,  $P = 0.0096$ ) (Fig. 1).

### Microbes identified

The bacteria in samples represented the normal bacterial skin flora. There were on average 3.6 and 3.1 different

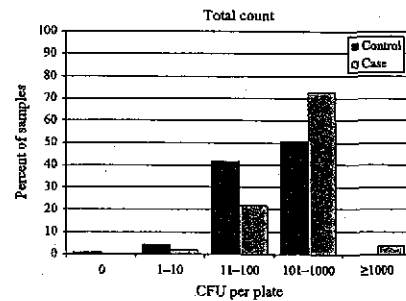


Fig. 1 Total number of colony forming units (CFU) per plate, log<sub>10</sub> transformed, cases and controls.

bacterial genera or species identified in cases' and controls' samples, respectively. The difference was not significant. Coagulase-negative *Staphylococcus* species and *Micrococcus* species predominated, and other gram-positive bacteria such as diptheroids and *Bacillus* species were also commonly detected. No methicillin-resistant *S. aureus* strains (MRSA) were identified. The Gram-negative organisms present were primarily *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species or related genera. No *Pseudomonas aeruginosa* was found. There were few cases of yeasts detected, but no *Candida albicans* strains were confirmed (Table 1).

Twenty-seven of the cases (49%) harboured *S. aureus* on their skin, in contrast to only 12 (7%) of the controls. The difference was significant. Two out of the twelve *S. aureus* positive controls were atopics. When analysing the difference in the number of *S. aureus* CFU in cases and controls, CFU count was classified into three categories: 1-10, 11-100 and over 101 CFUs, due to statistical reasons. The number of *S. aureus* CFU was significantly higher in cases compared to controls ( $P = 0.0007$ , Pearson's chi-squared test) (Fig. 2).

Regarding the CFU counts of other bacterial genera, no difference between the cases and controls was found.

Only one of the control sample pouch cultures was positive, and a *Diphtheroid* sp. was identified.

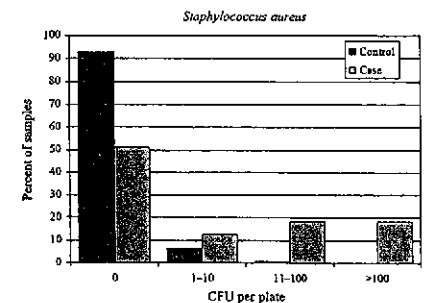


Fig. 2 CFU of *Staphylococcus aureus* per plate, log<sub>10</sub> transformed, cases and controls.

## Discussion

Skin disorders may pose an increased risk for bacterial contamination of blood components, either due to colonization with pathogenic species or due to a high number of bacteria on skin [16, 22, 25, 28].

The clinical impact of contaminated blood may be devastating, as blood components are often given to immunocompromised patients. According to the SHOT data from 1996 to 2009, 40 incidents of blood component contamination and 11 deaths were reported in the UK. In the report, additional 28 cases with major morbidity were probably or definitely attributed to a transfusion reaction [3]. In the USA during 2005-2010, 35 transfusion-related fatalities due to microbes were reported to the Food and Drug Administration (FDA); seven fatalities (20%) were caused by *S. aureus*, and four by other skin-related *Staphylococcal* species. Altogether 31% of all transfusion-related deaths were related to blood component contamination with bacterial skin flora [29].

Contamination of blood products with bacteria is a well known risk, and has been targeted with different approaches: prospective routine culture of all platelet products, shortening of shelf life to three days, and pathogen reduction techniques. According to an international blood banking forum, all participants had introduced at least one step into their processes to enhance bacterial safety [30, 31]. The bacterial species detected in this study were similar to the findings we have in our quality control cultures of outdated platelet concentrates. The spectrum of bacterial species also resembled results reported elsewhere [1, 3-5, 29].

Approximately 0.2% of registered blood donors are deferred due to a skin disorder at the Finnish Red Cross Blood Service. The prevalence of all skin disorders in blood donors is thus lower than the prevalence of atopic eczema

Table 1 Microbial strains isolated and identified on the contact plate samples from the donors forearm

Organism	Control, n = 165	Case, n = 55	All, n = 220
Gram-positive bacteria	153	45	198
Micrococcus species	148	49	197
Coagulase-negative staphylococci	87	26	113
Non-spore forming Gram-positive rod	34	16	50
Bacillus species	12	27*	39
<i>Staphylococcus aureus</i>	26	11	37
<i>Streptococcus</i> species	13	3	16
<i>Bacillus cereus</i>	1	1	2
Group G beta-haemolytic streptococcus	0	2	2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	1	1
Gram-negative bacteria			
<i>Pseudomonas</i> and related genera	49	12	61
<i>Acinetobacter</i> and related genera	13	9	22
Apathogenic <i>Neisseria</i> species	3	2	5
<i>Pantoea</i> and related genera	2	1	3
<i>Enterobacter amnigenus</i>	1	0	1
<i>Enterobacter sakazakii</i>	0	1	1
Fungi			
Yeast	11	5	16
Filamentous fungi	1	1	2
Miscellaneous, no further identified	12	3	15

\* $P < 0.0001$  corrected Chi-square test.

alone in the general population [32, 33]. Generally, a skin disease causes a temporary deferral and the donor is later able to return and give blood.

As 71% of the cases in this study were atopic, it was likely that we would detect *S. aureus* in their samples. The skewed age distribution of cases was also anticipated, as more experienced blood donors would not show up at a session while suffering from an acute skin disorder. Furthermore, atopic skin disorder tends to heal by time, and it is less prevalent in older age groups.

There were six cases and two controls with psoriasis. This probably reflects a low prevalence of psoriasis in the Finnish population, as reported elsewhere [34]. The density of microbial flora is known to be higher on the psoriatic plaques than on uninvolved skin. Furthermore, the frequency of *S. aureus* in psoriatic plaques is higher than on uninvolved skin [28, 35]. None of our psoriatic blood donors did harbour *S. aureus* in their samples, which is a conflicting finding.

Atopic dermatitis is a pruritic chronic inflammatory skin disorder. The symptoms include itching and dryness of the skin. The skin of the majority of atopic persons is colonized by *S. aureus*, in contrast to normal skin which seldom is colonized with this bacterium [25]. The prevalence of atopic eczema in young Finnish men is reported to be 1.2% [32]. In an interview study of children and adolescents in Finland, the prevalence of atopic eczema was 1.7% [33]. The lifetime prevalence of atopic skin symptoms in elderly German persons (mean age 63 years) was found to be 4.3% [36]. As certain pathogenic and resistant bacterial strains are spreading in the community, an atopic or even a healthy person may harbour pathogenic species as part of transient flora [37].

In 2004, the Finnish Red Cross Blood Service introduced diversion of the first blood and enhanced skin disinfection. During the same year, the current, stricter deferral guideline for donor skin conditions was introduced. With these steps,

the contamination rate of outdated platelet concentrates fell drastically from 0.60% to 0.15%. When we compared the results with data published elsewhere [9], and deducted the expected 77% decrease, we could calculate that the stricter deferral guidelines for skin disorders only resulted in 0.03% decrease in the contamination rate. Acknowledging the minor clinical importance of this ever so small increment, we feel that continuing with the current deferral guidelines on skin conditions is justified.

Our results show that the deferral criteria used are quite accurate in finding *S. aureus* carriers. Only few other clinically relevant bacterial species were detected in samples, but there was no difference between cases and controls. Additionally, the cases harboured significantly higher number of total CFU on their forearm skin compared to controls. Further studies are needed to define what impact a subsequent deferral of potential *S. aureus* carriers and persons with a high bacterial CFU would have on the contamination of blood components.

#### Acknowledgements

The study group wishes to acknowledge The Finnish Red Cross Blood Service's Infection Control Nurse, Mrs Helena Tiilhonon for carrying out the recruitment of cases and controls, data collection, and sampling during this study. She also performed a great deal of the work at our microbiology laboratory, and assisted in the completion of the study in a timely manner. We would also like to thank Mr Lauri Nikkinen and Mr Jarmo Tuimala our statisticians, for their indispensable help during the study, and Ms Niina Woolley for reviewing the manuscript. The study was carried out in the Finnish Red Cross Blood Service, and there was no financial support from outside the institution.

#### References

- Brecher ME, Hay SN: Bacterial contamination of blood components. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:195-204
- U.S. Food and Drug Administration: Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2010. Available at <http://www.fda.gov/BioLogics/BloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm254802.htm>.
- Taylor C, Cohen H, Mold D, et al.: The 2009 Annual SHOT Report (2010). Available at <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2010/07/SHOT2009.pdf>.
- Blajchman MA, Goldman M, Baeza F: Improving the bacteriological safety of platelet transfusions. *Transfus Med Rev* 2004; 18:11-24
- Soeterboek AM, Welle FH, Marcellis JH, et al.: Prevalence of bacterial contamination in whole blood after donation. *Vox Sang* 1995; 69:149
- Bruneau C, Perez P, Chassaigne M, et al.: Efficacy of a new collection procedure for preventing bacterial contamination of whole-blood donations. *Transfusion* 2001; 41:74-81
- Te Boekhorst PAW, Beckers EAM, Vos MC, et al.: Clinical significance of bacteriological screening in platelet concentrates. *Transfusion* 2005; 45:514-519
- De Korte D, Marcellis JH, Verhoeven AJ, et al.: Diversion of first blood volume results in a reduction of bacterial contamination for whole-blood collections. *Vox Sang* 2002; 83:11-16
- McDonald CP, Roy A, Mahajan P, et al.: Relative values of the interventions of diversion and improved donor-arm disinfection to reduce the bacterial risk from blood transfusion. *Vox Sang* 2004; 86:178-182
- Laupland KB, Ross T, Gregson DB: *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect Dis* 2008; 198:336-343
- Hulkko T, Lyytikäinen O, Kuusi M, et al.: Infectious diseases in Finland 1995-2009. National Institute for Health and Welfare, 2010. Available at <http://www.thl.fi/thl-client/pdf/d6d63c66-9690-4f4d-9ec1-319bb5648eaf>.
- Fredricks DN: Microbial ecology of human skin in health and disease. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001; 6:167-169
- Roth RR, James WD: Microbial ecology of the skin. *Annu Rev Microbiol* 1988; 42:441-464
- McBride ME, Duncan WC, Knox JM: The environment and the microbial ecology of human skin. *Appl Environ Microbiol* 1977; 33:603-608
- Baron EJ, Murray PR: Manual of Clinical Microbiology (2 Volume Set), 9th edn. ASM Press, 2007.
- Dgawa T, Katsuoka K, Kawano K, et al.: Comparative study of Staphylococcal flora on the skin surface of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J Dermatol* 1994; 21:453-460
- Kaplowitz LG, Comstock JA, Landwehr DM, et al.: Prospective study of microbial colonization of the nose and skin and infection of the vascular access site in hemodialysis patients. *J Clin Microbiol* 1988; 26:1257-1262
- Larson EL, Cronquist AB, Whittier S, et al.: Differences in skin flora between inpatients and chronically ill outpatients. *Heart Lung* 2000; 29:298-305
- Vitale CB, Gross TL, Weese JS: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cat and owner. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1998-2000
- Brook I, Coolbaugh JC, Williscroft RG: Effect of diving and diving hoods on the bacterial flora of the external ear canal and skin. *J Clin Microbiol* 1982; 15:855-859
- Nilsson EJ, Henning CG, Magnusson J: Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:29-34
- Guzik TJ, Bzowska M, Kasprzowicz A, et al.: Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:448-455
- Vartiainen E, Petays T, Haastela T, et al.: Allergic diseases, skin prick test responses, and IgE levels in North Karelia, Finland, and the Republic of Karelia, Russia. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:643-648
- von Hertzen L, Makela MJ, Petays T, et al.: Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians: a comparison of 2 generations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:151-157
- Leyden JJ, Marples RR, Kliggan AM: *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90:525-525
- Cohen J: *Statistical Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd edn. New York, Routledge Academic, 1988.
- R Development Core Team (2011): R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2010. Available at: <http://www.R-project.org/>.
- Singh G, Rao DJ: Bacteriology of psoriatic plaques. *Dermatologica* 1978; 157:21-27
- U.S. Food and Drug Administration: Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2010. 2010:12 pp
- Pietersz RN, Engelfriet CP, Reesink HW, et al.: Detection of bacterial contamination of platelet concentrates. *Vox Sang* 2007; 93:260-277
- Schmidt M: Comparison of different methods of bacterial detection in blood components. *ISBT Science Series* 2009; 4:80-86
- Latvala J, von Hertzen L, Lindholm H, et al.: Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: nationwide study, 1966-2003. *BMJ* 2005; 330:1186-1187
- Pöysä L, Korppi M, Pietikäinen M, et al.: Asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in Finnish children and adolescents. *Allergy* 1991; 46:161-165
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al.: Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005; 141:1537-1541
- Aly R, Maibach HE, Mandel A: Bacterial flora in psoriasis. *Br J Dermatol* 1976; 95:603-606
- Wolkewitz M, Rothenbacher D, Low M, et al.: Lifetime prevalence of self-reported atopic diseases in a population-based sample of elderly subjects: results of the ESTHER study. *Br J Dermatol* 2007; 156:693-697
- Edelstein M, Kearns A, Cordery R: Panton-Valentine Leukocidin associated *Staphylococcus aureus* infections in London, England: clinical and socio-demographic characterisation, management, burden of disease and associated costs. *J Infect Public Health* 2011; 4:145-153

医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

識別番号・報告回数	回	報告日 年 月 日	第一報入手日 2012年6月5日	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況	Euro Surveill. 2012;17(22):pii=20186	公表国 イギリス	
販売名(企業名)					
研究報告の概要	<p>2012年2月、イギリスのテイサイドの健康保護チームは肺炎患者5症例の報告を受けた。肺炎が認められたのは、親戚を含む大家族4症例と医療従事者1症例であった。この医療従事者(症例B)は最初に感染症に罹患した症例(症例A)の世話をしていた。これら5症例のうち、4症例には重度症状が認められ、2例は集中治療室への入院を必要とした。4症例に対して補体結合反応を行ったところ、<i>Chlamydomphila</i> 種の感染が示唆された。この段階では、感染源の種類の推定は不可能であったが、感染症発現の時間範囲が1~22日間であったことから、人から人への感染が示唆された。従って、<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> 感染発生の可能性があると考えられた。微生物が同定されるまでの間、この根拠に基づいて感染症発生に対する対応が施行された。2月中旬までに、<i>Chlamydomphila psittaci</i> がPCR法によって確認された。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等  BYL-2012-0411  Euro Surveill. 2012;17(22):pii=20186
	<p>拡大家族における3例の感染例(症例A,B,C)は、ある持続的感染源に次々に曝露したと説明できるが(たとえば、一時的な感染源ではなく、ある地域の感染源)、医療従事者(症例D)の感染については説明不可能である。症例Dが空間的・時間的に接触したのは症例Aのみであり、その接触とは症例Dが勤務している病棟に症例Aが入院したことである。症例Dの職業は、患者のケアであり、侵襲的処置の実施ではない。症例Dは集中的な医療支援と検査を必要とした症例Aのケアの間に曝露を受けていた可能性がある。症例Aと症例Dの直接的接触の可能性については不明である。</p>				
	<p>今回の発生を人以外の共通感染源に対する曝露によって説明することは困難である。最終的な結論は出せないが、人から人への感染に一致する特徴が証明されている。オウム病は、一般に、人から人への感染は起きないと考えられているが、偏見にとらわれるべきではない。</p>				
報告企業の意見		今後の対応			
<p>オウム病は、動物(主に鳥類)から人への感染症と考えられており、一般に、人から人への感染は起きないとされている。本報告は、稀ではあるかもしれないが、オウム病が人から人に感染することを報告している。 コージェイトFSおよびコージェイトFSパイオセットの製造工程における病原体除去・不活化処理は、細菌、および、ウイルスに対して有効であることが報告されている。従ってクラミジアが本剤に混入する可能性は極めて低いと考えられる。</p>		<p>現時点で新たな安全対策上の措置を講じる必要はないと考える。今後も、新規人畜共通感染症や新たなウイルス感染症に関する情報収集に努める。</p>			

26

MedDRAバージョン 15.0

RAPID COMMUNICATIONS

BYL-2012-0411

Psittacosis outbreak in Tayside, Scotland, December 2011 to February 2012

C C McGeigan (c.m.mcgeigan@nhs.uk), P G McIntyre\*, K Templeton\*,  
1. Directorate of Public Health, NHS Tayside, Kings Cross Hospital, Dundee, United Kingdom  
2. Medical Microbiology, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, United Kingdom  
3. East of Scotland Specialist Virology Centre, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom

Citation style for this article:  
McGeigan CC, McIntyre PG, Templeton K. Psittacosis outbreak in Tayside, Scotland, December 2011 to February 2012. Euro Surveill. 2012;17(22):pii=20186.  
Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20186>

Article published on 14 May 2012, published on 31 May 2012

**A Tayside outbreak of psittacosis December 2011–February 2012** Involved three confirmed and one probable cases. Confirmed cases were indistinguishable by sequencing of polymerase chain reaction (PCR) products. The epidemiological pattern suggested person-to-person spread as illness onset dates were consistent with the incubation period and no single common exposure could explain the infections. In particular the only common exposure for a health-care worker case is overlap in place and time with the symptomatic index case.

**Outbreak description**

During February 2012, Tayside's Health Protection Team was notified of five cases of pneumonia. These illnesses affected four family members and one health-care worker (HCW) who had tended the index case. Four of these developed severe symptoms, two requiring intensive care unit (ICU) admission. These four had complement fraction tests (CFT) suggesting infection with a *Chlamydomphila* species. Although speculation was not possible at this stage, the time interval of one to 22 days between the symptom onset of consecutive cases, suggested person-to-person spread. An outbreak of *Chlamydomphila pneumoniae* infection therefore seemed likely. Pending identification, the outbreak response proceeded on this basis. By mid-February *C. psittaci* was confirmed by polymerase chain reaction (PCR).

**Background**

Psittacosis is a systemic infectious disease caused by *Chlamydomphila psittaci*. Usual features include fever, malaise, unproductive cough, headache and atypical pneumonia. The incubation period is one to four weeks [1]. Since its first description in 1879 [2], epidemics occurred during the next century. Where identified, the source of such outbreaks and infections was zoonotic, and predominantly avian but not necessarily psittacine. For example, large outbreaks occurred among poultry workers [3]. Subsequently, these have become rare, as agricultural hygiene has intensified. In Scotland, up to 30 sporadic cases per year were notified (no outbreaks) in the past 10 years (Table 1). We have found no case described in the literature where person-to-person spread has accounted for cases of psittacosis, although person-to-person transmission has evidently been suggested but not proven [5].

**Outbreak investigation and results**

During a series of outbreak management team (OMT) meetings, results were assessed and further investigation directed. Awareness raising among Tayside medical practitioners aimed to increase case ascertainment. The investigation progressed on three fronts: epidemiological, microbiological and environmental.

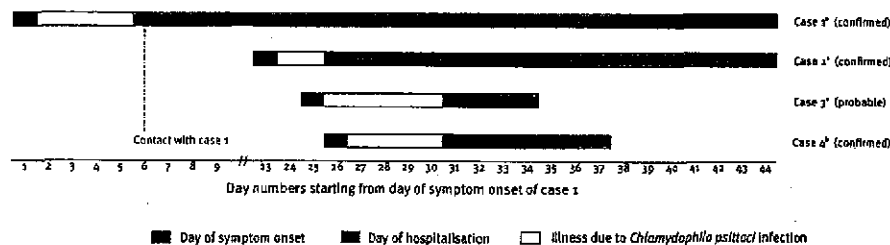
TABLE

Total number of cases of *Chlamydomphila psittaci* infections notified annually, Scotland, 2001–2011 (n=27)

Year	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Number of cases	2	10	1	4	0	0	1	1	2	5	1

Source: Health Protection Scotland (HPS) (Lynda Browning, personal communication, 23 May 2012) [4].

**FIGURE**  
Time of symptom onset and clinical course of probable and confirmed cases, psittacosis outbreak in Tayside, Scotland, December 2011–February 2012 (n=4)



\* Cases 1, 2 and 3 were part of an extended family and had extensive and frequent contact with each other.  
\* Case 4, a healthcare worker, had contact with case 1 on the sixth day of case 1's illness, as indicated by an arrow.

#### Epidemiological investigation

A modified Centers for Disease Control and Prevention (CDC) case definition [6] was agreed. To be considered, cases must have compatible clinical illness. All notified cases were interviewed about their illness, contacts and relevant possible exposures. Confirmed cases had either *Chlamydia* species detected in respiratory secretions (by culture or PCR) or a fourfold or greater increase in antibody (IgG or IgM) to *Chlamydia* species (to a reciprocal titre of 32 between paired acute- and convalescent-phase serum specimens taken at least two weeks apart) by CFT. Cases which were epidemiologically linked to a confirmed case were considered probable, given an antibody (IgG or IgM) titre of 256 or greater, and possible given one of 32 to 128 (all by CFT in a serum specimen taken after symptom onset).

Applying this, by 22 February 2012, the outbreak involved three confirmed, one probable and two possible cases, with the index case having had onset of illness in late December 2011. The figure describes the time of onset and clinical course for confirmed and probable cases. These comprised three female and one male with an age range of 41 to 65 years. A further two possible cases were identified: a family member with mild respiratory illness and an unrelated patient from the same ICU as the index case.

#### Microbiological investigation

Initial investigations used CFT performed according to standard methods using antigen obtained from Launch Diagnostics, Longfield, Kent, United Kingdom (UK) [7]. The CFT antigen is a chlamydia group specific antigen. The test detects total complement fixing antibody: both IgG and IgM.

Real-time PCR was performed using in house assay on respiratory samples which were initially used for investigations for respiratory viruses. The screen for *Chlamydia* species was an assay targeted to 16S ribosomal sequences. Any positive sample was further investigated by specific real-time PCR to *C. psittaci* or *C. pneumoniae* targeting a different region of the 16S ribosomal sequence. This enabled determination of which *Chlamydia* species was involved in a case.

Of the confirmed cases, two showed a rising CFT titre, one a static raised titre. All were PCR positive. Sequence analysis of the outer membrane protein A (ompA) gene showed 100% similarity between these *C. psittaci* strains. The probable case had a static CFT titre above 256 and was PCR negative. Possible cases had static titres of 64 to 128 and were PCR negative.

#### Environmental investigation

Extensive cartographical and field searches were made for possible avian sources of infection. These were directed by information gleaned from interviews with cases. Workplaces and residences of cases were plotted on an Ordnance Survey map. Cases 2 and 3 lived together a kilometre from case 1. Case 4 resided a further ten kilometres west. Although not within any of the cases' respective place of residence, two pigeon coops and a cage of small birds were found in the neighbourhood of where cases 1, 2 and 3 lived. None were within 500 m of case 1, but as these could be considered a plausible source, faecal samples were taken for PCR analysis.

The index case's pet dog was reported to have rolled in the remains of a dead bird in December. Also, this

case's workplace was reported to be affected by a large number of gulls. Searches in both areas revealed insufficient sample material. On veterinary recommendation (included in the OMT), a PCR analysis of a pooled canine faecal sample was done, using an unpublished method, developed at the UK Animal Health and Veterinary Laboratories Agency, Weybridge. This PCR detects the presence of *C. psittaci* and *C. abortus* and was negative.

No environmental source of any *Chlamydia* species was revealed by environmental investigations. This is not unusual [8].

#### Control measures

Since the source of the infection was thought to be a pathogen which was not readily transmissible from person-to-person, standard infection control measures were recommended for those HCWs and other people in contact with cases.

#### Discussion and conclusion

The main issue in this outbreak is the picture of person-to-person spread. The authors can find no description of this in psittacosis. Incubation ranging from one to four weeks implies up to 21 days between shortest and longest. The longest gap between onset of confirmed cases was 25 days. While the cases amongst the extended family might be explained by a putative persistent source to which family members were sequentially exposed (e.g. a geographical, not temporal, point source), case 4 (the HCW) cannot.

Since cases 1 to 3 were members of an extended family and had extensive and frequent contact with each other (especially over the winter holiday season) it was not possible to retrospectively identify particularly significant 'mutual exposure events'. However, shared exposures between case 4 and the others were sought. The only spatial-temporal overlap was with case 1 and occurred during the admission of case 1 to the ward where case 4 worked. Case 4's duties included personal care (not invasive procedures). Conceivably, case 4 may have been exposed while caring for case 1 who required intensive medical support and investigation. Since it was not possible to explore direct contact between the two cases, it is uncertain what such exposure might be.

It is difficult to explain all cases in this outbreak by exposure to a common non-human source. While inconclusive, features consistent with person-person spread are demonstrated. In our view, clinicians and public health specialists should therefore keep an open mind to the possibility of person to person spread of psittacosis despite the received opinion that this generally does not occur.

#### References

- Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual, 19th ed. Washington DC: American Public Health Association; 2008.
- Vanrompay D, Ducatelle R, Haesebrouck F. Chlamydia psittaci infections: a review with emphasis on avian chlamydiosis. Vet Microbiol. 1995;45(2-3):93-119.
- Gaede W, Reckling KF, Dresenamp B, Kenkies S, Schubert E, Roack U, et al. Chlamydia psittaci infections in humans during an outbreak of psittacosis from poultry in Germany. Zoonoses Public Health. 2008;55(4):184-8.
- Health Protection Scotland (HPS). Chlamydia psittaci, Scotland, Annual Total as at 28 June 2011. Glasgow: HPS. [Accessed 24 May 2012]. Available from: <https://www.documents.hps.scot.nhs.uk/giz/10-year-tables/psittaci.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention. Compendium of measures to control Chlamydia psittaci infection among humans (psittacosis) and pet birds (avian chlamydiosis), 2000 and Compendium of animal rabies prevention and control, 2000. National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. MMWR Recomm Rep. 2000;49(RR-8):3-17.
- Centers for Disease Control and Prevention. Compendium of measures to control Chlamydia psittaci infection among humans (psittacosis) and pet birds (avian chlamydiosis), 2000 and Compendium of animal rabies prevention and control, 2000. National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. MMWR Recomm Rep. 2000;49(No. RR-8):5.
- Grist NR, Ross CA, Bell EJ. Diagnostic Methods in Clinical Virology. Second edition. Blackwell Scientific Publications: Oxford; 1974.
- Mulder MM, Heddema ER, Pannekoek Y, Faridpooya K, Oud ME, Schilder-Tol E, et al. No evidence for an association of ocular adnexal lymphoma with Chlamydia psittaci in a cohort of patients from the Netherlands. Leuk Res. 2006;30(10):1305-7.

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2012. 6. 22	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称	新鮮凍結人血漿	研究報告の公表状況	Okame M, Adachi E, Sato H, Shimizu S, Kikuchi T, Miyazaki N, Koga M, Nakamura H, Suzuki M, Oyaizu N, Fujii T, Iwamoto A, Koibuchi T. Jpn J Infect Dis. 2012 May;65(3):277-8.	公表国  日本	
販売名(企業名)	新鮮凍結血漿-LR「日赤」(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」120(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」480(日本赤十字社)				
研究報告の概要	<p>○男性と性交渉のある男性(MSM)間での<i>Shigella sonnei</i>アウトブレイク、東京 赤痢菌種は汚染食物や水を通じた糞口経路またはヒート間接触によって感染する。1970年代、サンフランシスコでMSM間の性感染症として初めて細菌性赤痢が報告された。それ以来、数カ国でMSM間でのアウトブレイクが報告されている。しかし日本におけるMSM間の赤痢菌感染はまだ報告されていない。2011年9月から11月に5人の細菌性赤痢患者が東大医学研究所に入院した。患者は全てHIVに感染したMSMであり、CD4 T細胞数は168-415 cell/<math>\mu</math>lで、3人は既にART治療を受けていた。患者は腹痛、水様下痢、発熱などを呈した。全員の糞便培養から<i>Shigella sonnei</i>が検出され、レボフロキサシンによる治療を受けた。患者の平均発症期間は10日と、通常(2-3日)より少し長かった。問診では5人の患者間における直接的な接触のような密接な関係は認められなかった。全患者の分離株にパルスフィールドゲル電気泳動を行った結果、類似のパターンが明らかとなり、単一の<i>S. sonnei</i>株がMSM間に広まったことが示唆された。赤痢菌には4種類あるが、日本における細菌性赤痢の約60-80%は<i>S. sonnei</i>が原因であり、海外渡航と関連している。今回の患者には、発症前の半年間に海外渡航した者はいなかった。患者のうち1人は数カ月以内の男性との性交渉を否定したが、4人は発症前に同性間接触があった。日本でのMSMにおける初めての赤痢菌アウトブレイクの報告は、MSMに対して赤痢菌を含む性感染性病原体に対する予防行為の重要性をより強調するものとなる。</p>				<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>新鮮凍結血漿-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血 新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240 新鮮凍結血漿-LR「日赤」480</p> <p>血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク</p>
報告企業の意見	<p>日本で初めての男性と性交渉のある男性(MSM)間における赤痢菌アウトブレイクの報告である。</p>				
今後の対応	<p>日本赤十字社では細菌感染、ウイルス感染防止の観点から、1カ月以内に発熱を伴う下痢症状のあった人を献血不適としている。また、6カ月以内に男性間性的接触があった人の献血を不適としている。今後も情報の収集に努める。</p>				

27

MedDRA/J Ver.15.0J

Jpn. J. Infect. Dis., 65, 277-278, 2012

Laboratory and Epidemiology Communications

*Shigella sonnei* Outbreak among Men Who Have Sex with Men in Tokyo

Michio Okame<sup>1</sup>, Eisuke Adachi<sup>1</sup>, Hidenori Sato<sup>1</sup>, Shoichi Shimizu<sup>1</sup>, Tadashi Kikuchi<sup>1</sup>, Naoko Miyazaki<sup>1</sup>, Michiko Koga<sup>2</sup>, Hironori Nakamura<sup>3</sup>, Masato Suzuki<sup>4</sup>, Naoki Oyaizu<sup>4</sup>, Takeshi Fujii<sup>1</sup>, Aikichi Iwamoto<sup>1,5</sup>, and Tomohiko Koibuchi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, and  
<sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine, Research Hospital of The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108-8639, and  
<sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, and  
<sup>4</sup>International Research Center for Infectious Diseases, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108-8639, Japan  
 Communicated by Makoto Ohnishi

(Accepted April 28, 2012)

*Shigella* spp. are transmitted by the fecal-oral route via contaminated food and water or by person-to-person contact. *Shigellosis* was first reported as a sexually transmitted disease among men who have sex with men (MSM) in San Francisco in the mid-1970s (1). Since then, outbreaks among MSM have been reported in several countries (2, 3). However, until recently, *Shigella* infection among MSM had never been reported in Japan.

Five patients with shigellosis were admitted in The Institute of Medical Science, University of Tokyo (IMSUT) Hospital within a short period between September and November 2011. All these patients were HIV-infected MSM, who had a low to mid-range CD4 T-cell count of between 168 and 415 cells/ $\mu$ l. Three had already received antiretroviral therapy (ART). All 5 patients had abdominal pain and watery diarrhea (5-30 times/day); 3 had bloody stools; 4 had fever; and 1 had vomiting (Table 1). *Shigella sonnei* was identified from the stool cultures of all patients. The patterns of suscep-

tibility to antibiotics were identical in all cases. All isolates were susceptible to levofloxacin (LVFX). After receiving a 5-day treatment of LVFX 500 mg/day, 4 patients recovered from diarrhea within several days. Only 1 patient (Patient No. 3) continued to experience diarrhea following the 5-day treatment with LVFX, and received LVFX 500 mg/day for a further 5 days. The mean duration of their symptoms was 10 days (range, 5 to 14 days). This is a little longer than the usual pattern of shigellosis, which usually resolves in a few days with appropriate treatment. Trophozoites of *Entamoeba histolytica* were identified from the stools of one of the patients (Patient No. 2), and metronidazole was added to the treatment. On the basis of our interview, we did not establish any close relationships, such as direct sexual contact, among the 5 patients. Pulsed-field electrophoresis (PFGE) of all strains performed subsequently revealed a similar pattern, suggesting a single strain of *S. sonnei* had spread among these MSM. There are 4 species of *Shigella* (*S. dysenteriae*, *S.*

Table 1. Characterization of 5 MSM patients with *Shigella sonnei*

	Patient no. 1	2	3	4	5
Sex	Male	Male	Male	Male	Male
Age (y)	44	47	34	38	35
CD4 T-cell count (cell/ $\mu$ l)	232	392	207	415	168
Antiretroviral therapy	+	+	+	-	-
Self-reported homosexual contact	+	+	+	+	+
Onset	2011/8/31	2011/9/2	2011/10/5	2011/10/12	2011/11/6
Total duration of diarrhea (day)	9	14	11	10	3
Fever	-	+	+	+	+
Abdominal pain	+	+	+	+	+
Bloody stool	+	+	+	+	+
Vomiting	-	-	-	-	-
Treatment	LVFX (500) 3 days	LVFX (500) 5 days	LVFX (500) 10 days	LVFX (500) 5 days	LVFX (500) 3 days

\*Corresponding author: Mailing address: Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Research Hospital of The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan. Tel: +81-3-5449-5138. Fax: +81-3-5449-5427. E-mail: tkobuchi@ims.u-tokyo.ac.jp

*flexneri*, *S. boydii*, and *S. sonnei*) and approximately 60-80% of shigellosis in Japan is due to *S. sonnei*, which is associated with foreign travel (4). Among our patients, none had traveled abroad during the 6 months prior to their illness. Although 1 patient denied having sex with men for several recent months, the other 4 patients had a homosexual contact before the onset of symptoms. In order to prevent an outbreak of *Shigella* spp., practitioners and MSM need to be made aware of the risk of sexual transmission of orally transmitted agents. From 1999 to 2000, we experienced outbreaks of hepatitis A virus (HAV) among HIV-infected MSM (5). HAV was not recognized as a sexually transmitted agent at that time in Japan. The outbreaks of HAV and *S. sonnei* among MSM reported here prompted us to expand the concept of sexually transmitted diseases. We report the first outbreak of shigellosis among MSM in Japan and believe that our findings reinforce the importance of preventative behavior for MSM against sexual-

ly transmitted agents, including *Shigella* spp.

Conflict of interest None to declare.

REFERENCES

1. Dritz, S.K. and Bask, A.F. (1974): *Shigella* enteritis venereally transmitted. *N. Engl. J. Med.*, 291, 1194.
2. Marcus, U., Zeng, P., Bremer, V., et al. (2004): Shigellosis—a re-emerging sexually transmitted infection: outbreak in men having sex with men in Berlin. *Int. J. STD. AIDS*, 15, 533-537.
3. Morzan, O., Crook, P., Chassy, T., et al. (2006): *Shigella sonnei* outbreak among homosexual men. *Lancet. Infect. Dis.*, 12, 1458-1460.
4. National Institute of Infectious Diseases and Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health, Labour and Welfare (2009): Shigellosis (Japan, 2006-2009). *Infect. Agents Surveill. Rep.*, 30, 311-312.
5. Kobonishi, M., Ishida, T., Nakamura, T., et al. (1999): Genetic analysis of outbreak of hepatitis A virus infection among HIV-1 seropositive men. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 52, 249-250.

別紙様式第 2-1  
番号 6

医薬品  
医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

識別番号・報告回数	報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	厚生労働省処理欄
①②③④⑤ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン ⑥⑦人免疫グロブリン		2012年7月9日	公表国 アメリカ	
①献血が <sup>α</sup> / <sub>γ</sub> グロブリン IH5%静注 0.5g/10mL (ベネシス) ②献血が <sup>α</sup> / <sub>γ</sub> グロブリン IH5%静注 1g/20mL (ベネシス) ③献血が <sup>α</sup> / <sub>γ</sub> グロブリン IH5%静注 2.5g/50mL (ベネシス) ④献血が <sup>α</sup> / <sub>γ</sub> グロブリン IH5%静注 5g/100mL (ベネシス) ⑤献血が <sup>α</sup> / <sub>γ</sub> グロブリン-III 3% (ベネシス) ⑥ <sup>α</sup> / <sub>γ</sub> グロブリン筋注 450mg/3mL「ベネシス」 (ベネシス) ⑦ <sup>α</sup> / <sub>γ</sub> グロブリン筋注 1500mg/10mL「ベネシス」 (ベネシス)	研究報告の 公表状況	www.fda.gov/Biologics Blood Vaccines/2012/07/06		
これはドラフトであり、実施するためのものではない	業界のためのガイダンス 輸血によって伝播されるマラリアの危険性を低減することを目的とした、 ドナーへの質問、不適格判定、再適格化、及び製品管理のための勧告事項			使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
研究報告の概要	I. 緒言 (略) このガイダンスは2000年6月8日付の65 FR 36452(2000年6月8日)「業界へのガイダンス：マラリアに暴露された可能性についてドナーに質問することについての勧告事項」(以下、2000年6月ドラフトガイダンスと呼ぶ)というタイトルのドラフトガイダンスと置き換わるものである。今後、正式なものとなった場合には、FDAが全ての登録血液採取・取扱施設にあてた1994年7月26日付のメモランダム「マラリア危険性を理由としたドナーの不適格判定についての勧告事項」(以下、1994年7月26日メモランダムと呼ぶ)よりも優先する。 (略) II. 背景 (略) III. 定義 (略) IV. 勧告事項 A. ドナーの過去の状況に関する質問書 1. FDAは血液採取・取扱施設がドナーの過去の状況を尋ねる質問書を更新して、このガイダンスで提示している勧告事項を組み入れることを勧告する。 2. FDAはその更新したドナーへの質問書に次のエレメントを含むようにし、ドナー候補者のマラリア危険性を評価することを勧告する。 b. マラリア風土病化の見られる国に居住していたことがあるか；及び			代表として献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mLの記載を示す。 2. 重要な基本的注意 (1)本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-I抗体陰性で、かつALT (GPT)値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理、ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9~4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

28

医薬品  
医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

<p>c. マラリア風土病化の見られる国へ旅行したことがあるか。</p> <p>B. ドナーの不適合判定と再適合化</p> <p>1. マラリアの罹患歴</p> <p>a. FDA は血液採取・取扱施設が、マラリアの罹患歴があり、且つマラリアが風土病化していない国において抗マラリア剤での治療を受けて成功を取った、との記録がない場合には、当該ドナーを無期限で不適合とすることを勧告する。</p> <p>b. FDA は、マラリアが風土病化していない国において、確立された治療プロトコールに従って投与された抗マラリア剤での治療が成功を収めたとするドナー候補者についての記録を、血液採取・取扱施設の医療責任者がレビューすることを勧告する。施設の医療責任者がその記録を満足すべきものと判定した場合には、当該ドナー候補者はドネーション適格となる。但し、そのドナー候補者はマラリア以外のドナー適格性判定基準の全てについて適合していなければならない。</p> <p>2. マラリア風土病化の見られる国での居住</p> <p>FDA は、マラリア風土病化の見られる国での居住(第三節で定義している)後 3 年間はドネーション不適合とすることを勧告する。その 3 年間の不適合期間後は、当該ドナーはその期間中マラリアとは無関係であり、且つマラリア以外の点でドナー適格性判定基準の全てに合致しているならば、ドネーションすることができる。</p> <p>3. マラリア風土病化地域への旅行</p> <p>a. 下記の第 IV. B. 3. b. 節に記載の場合を除き、あるドナーが風土病化していない国の住人であり、且つマラリア風土病化地域へ旅行した、若しくは通過したことがある場合、そのドナーがマラリアの予防を受けていたか否かに関わらず、血液採取・取扱施設がそのドナーをマラリア風土病化地域から最後に離れてから 1 年間、ドナーとして不適合とすることを勧告する。その 1 年間の不適合期間後は、当該ドナーはその期間中マラリアとは無関係であり、且つマラリア以外の点でドナー適格性判定基準の全てに合致しているならば、ドネーションすることができる。</p> <p>b. 血液採取・取扱施設は、マラリアが風土病化していない国の住人で、且つメキシコの Quintana Roo 州、若しくは Jalisco 州へ旅行したことがある人を、ある期間不適合とすることなく、ドナーとして受け入れることができる。しかし、FDA はマラリアが風土病化していない国の住人で、且つメキシコの Quintana Roo 州及び Jalisco 州以外のメキシコのマラリア風土病化地域の何処かに旅行した、若しくは通過していた場合、血液採取・取扱施設がそのドナーをマラリア風土病化地域から最後に離れてから 1 年間、ドナーとして不適合とすることを勧告する。その 1 年間の不適合期間後は、当該ドナーはその期間中マラリアとは無関係であり、且つマラリア以外の点でドナー適格性判定基準の全てに合致しているならば、ドネーションすることができる。</p> <p>c. FDA は、あるドナーがマラリア風土病化地域に以前に住んでおり、過去 3 年間連続してマラリアが風土病化していない国の住人であった場合に、血液採取・取扱施設がそのドナーをマラリア風土病化地域を訪れた後 1 年間、不適合とすることを勧告する。その 1 年間の不適合期間後は、当該ドナーはその期間中マラリアとは無関係であり、且つマラリア以外の点でドナー適格性判定基準の全てに合致しているならば、ドネーションすることができる。</p> <p>d. FDA は、マラリアが風土病化していない国に以前居住していた人が、マラリアが風土病化していない国に連続して 3 年未満居住した後マラリアが風土病化している国に戻った場合、血液採取・取扱施設がそのドナーをマラリアが風土病化していない国から戻った時点から 3 年間、不適合とすることを勧告する。その 3 年間の不適合期間後は、当該ドナーは、その期間中マラリアとは無関係であり、かつマラリア以外の点でドナー適格性判定基準の全てに合致しているならば、ドネーションすることができる。</p> <p>C. 製品の回収と隔離、及び血液と血液成分の荷受者への通知</p> <p>FDA は、血液採取・取扱施設が第 IV. B 節に記載の勧告事項に従って、不適合とすべきであったがそうしなかったドナーから血液、若しくは血液成分を採取したことが判明した場合には、次のアクションを取ることを勧告する。</p> <p>1. 上述の勧告事項に従って不適合とすべきであったがそうしなかったドナーから血液若しくは血液成分(細胞性のもの、及び/また</p>	
--	--

グロブリン

医薬品  
医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

<p>は非細胞性のものの何れかも)を輸注を意図して採取した場合、または血液若しくは血液成分を更に製造工程を経て製造する目的で採取した場合には、FDA は、血液採取・取扱施設が当該ドナーから採取した未出荷の血液若しくは血液成分を隔離することを勧告する。</p> <p>2. もしも血液採取・取扱施設が、第 IV. B. 1 節に記載の勧告事項に従って、不適合とすべきであったが、そうしなかったマラリアの発病歴を有するドナーから採取した輸注用の血液若しくは血液成分(細胞性のもの、及び/または非細胞性のものの何れも)、または更に製造工程を経て製造するための血液若しくは細胞性の血液成分を流通させていた場合には、FDA は血液採取・取扱施設が荷受人に通知して当該ドナーから採取された血液及び血液成分を回収し隔離することを勧告する。</p> <p>更に、このような場合であって、血液若しくは血液成分(細胞性のもの、及び/または非細胞性のものの何れも)が既に輸注されていた場合には、血液採取・取扱施設は荷受人からその輸注レシピエントの担当医に対して、輸注後 3 ヶ月間、レシピエントがマラリアの感染を示さないかモニターする必要があると通知するよう促すべきである。</p> <p>3. もしも血液採取・取扱施設が、第 IV. B. 2 または 3 節に記載の勧告事項に従って、不適合とすべきであったが、そうしなかったドナーから採取した輸注用の血液若しくは血液成分(細胞性のもの及び非細胞性のものの何れも)を流通させていた場合には、FDA は血液採取・取扱施設が荷受人に通知して当該ドナーから採取された血液および血液成分を回収し隔離することを勧告する。</p> <p>D. 製品の処置と表示</p> <p>1. FDA は、第 IV. B 節に記載の勧告事項に従って、不適合とすべきであったがそうしなかったドナーから採取された血液及び細胞性血液成分を、血液採取・取扱施設が廃棄若しくは表示を変えることを勧告する。血液採取・取扱施設が当該血液及び細胞性血液成分の表示を変えた場合には、それらの製品は研究目的、または注射用以外の製品若しくは in vitro 診断試薬の製造目的には、下記の第 IV. D. 3. 節に記載のとおり、出荷することができる。</p> <p>2. 第 IV. B 節に記載の勧告事項に従って不適合とすべきであったが、そうしなかったドナーから過失(不注意)によって採取された血液及び非細胞性血液成分は、輸注用としては不適当ではあるが、研究用として、または注射用製品(即ち、血漿分画製剤)若しくは非注射用製品への製造用として、または in vitro 診断用試薬としては、出荷することができる。</p> <p>3. 血液採取・取扱施設は、当該血液及び血液成分の表示を変える際には下記の表示を用いるべきである：</p> <p>a. 「輸注用ではない：マラリア原虫に感染した危険性があるとされたドナーから採取したものである」 及び</p> <p>B. 「注意：実験室での研究用としてのみ用いること」、 若しくは「注意：in vitro 診断試薬製造用(他に代替しうる原料がない場合)」、 若しくは「注意：非注射用製品の製造用としてのみ用いること」、 若しくは「注意：製造用としてのみ用いること(注射用製品へと、更に製造工程を経て製造することを意図した非細胞性製品用として用いる)」</p> <p>血液採取・取扱施設は、FDA が特にそうすることを承認しない限りは、それらの製品の表示に米国のライセンス番号を付すべきではない。ライセンスを有さない製品を、それが適切と考えられるのであれば、ライセンスを受けなければならない製品の製造者へのみ、短期の供給契約の元に出荷しても良い(21 CFR 601.22)。</p> <p>E. 生物学的製剤の製造逸脱報告(BPD)</p> <p>第 IV. B 節に記載の勧告事項に従ってマラリアの危険性があるとされたドナーから採取された輸注を意図した血液若しくは血液成分(細胞性のもの、及び非細胞性のものの何れも)、更に製造工程を経て製造することを意図した血液若しくは細胞性血液成分を血液採取・取扱施設が流通させた場合には、血液採取・取扱施設は直ちに BPD を報告すべきであるが、血液採取・取扱施設は報告すべきイベントの発生を示唆すると考えられる情報を血液採取・取扱施設が入手した日から 45 日間以内に報告しなければならない。</p> <p>血液採取・取扱施設は、更に製造工程を経て製剤を製造することを意図して、マラリアに感染している危険性のあるドナーから採取した非細胞性血液成分を流通させた場合、BPD の報告は必要としない。</p>	
--	--

グロブリン

医薬品  
医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

V. 更に考慮すべき事項 ( 略 )	
報告企業の意見	今後の対応
マラリア原虫 (plasmodium) は、アピコンプレックス門・胞子虫綱・コクシジウム亜綱・真コクシジウム目・住血胞子虫亜目に属する一群の単細胞動物 (原生動物) で、大きさは2-3μmの卵型である。万一、原料血漿にマラリア原虫が混入したとしても、除菌ろ過等の製造工程にて除去されるものと考えている。	本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えるので、特段の措置はとらない。

グロブリン

BENESIS 2012-010

# Guidance for Industry

## Recommendations for Donor Questioning, Deferral, Reentry and Product Management to Reduce the Risk of Transfusion-Transmitted Malaria

### DRAFT GUIDANCE

This guidance document is for comment purposes only.

Submit one set of either electronic or written comments on this draft guidance by the date provided in the *Federal Register* notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. You should identify all comments with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

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

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or e-mail address listed above.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Biologics Evaluation and Research  
June 2012



Contains Nonbinding Recommendations

*Draft – Not for Implementation*

### Table of Contents

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	BACKGROUND.....	1
III.	DEFINITIONS.....	4
IV.	RECOMMENDATIONS.....	5
	A. Donor History Questionnaire.....	5
	B. Donor Deferral and Reentry.....	5
	C. Product Retrieval and Quarantine, and Notification of Consignees of Blood and Blood Components.....	6
	D. Product Disposition and Labeling.....	7
	E. Reporting a Biological Product Deviation (BPD).....	8
V.	ADDITIONAL CONSIDERATIONS.....	8
VI.	REFERENCES.....	9
	APPENDIX.....	12

Contains Nonbinding Recommendations

*Draft – Not for Implementation*

### Guidance for Industry

#### Recommendations for Donor Questioning, Deferral, Reentry and Product Management to Reduce the Risk of Transfusion-Transmitted Malaria

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

#### I. INTRODUCTION

This draft guidance document provides you, blood establishments that collect blood and blood components, with our, FDA's, recommendations for questioning and deferring donors of blood and blood components, allowing their reentry, and product management to reduce the risk of transfusion-transmitted malaria. The recommendations contained in this guidance apply to the collection of Whole Blood and all blood components with the exception of Source Plasma. Donors of Source Plasma are excluded from deferral due to malaria risk under Title 21 Code of Federal Regulations, 640.63(c)(9) (21 CFR 640.63(c)(9)).

This guidance replaces the draft guidance entitled "Guidance for Industry: Recommendations for Donor Questioning Regarding Possible Exposure to Malaria" dated June 2000, 65 FR 36452 (June 8, 2000), (June 2000 draft guidance) (Ref. 1). When finalized, this guidance will supersede the FDA memorandum to all registered blood establishments entitled "Recommendations for Deferral of Donors for Malaria Risk" dated July 26, 1994 (July 26, 1994 memorandum) (Ref. 2).

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

#### II. BACKGROUND

Transfusion-transmitted malaria occurs rarely, but is a serious concern in transfusion medicine (Refs. 3-4). It has been shown to be caused by any of the following four *Plasmodium* species:

## Contains Nonbinding Recommendations

### Draft – Not for Implementation

*P. falciparum*; *P. malariae*; *P. ovale*; or *P. vivax*. In the absence of a licensed test for donor screening, the measure used to reduce transfusion-transmitted malaria in the United States (U.S.) has been the deferral of donors who have had a malaria infection or had a possible exposure risk to malaria. Accurate identification of donors with the potential to transmit malaria depends on the donor exposure history obtained during the donor interview, which may be facilitated through use of a donor questionnaire (Refs. 4-7).

The July 26, 1994 memorandum had the following recommendations:

- Permanent residents of non-endemic countries who travel to an area considered endemic for malaria should not be accepted as donors of Whole Blood and blood components prior to one year after departure from the endemic area. After one year after departure, such otherwise suitable prospective donors may be accepted provided that they have been free of unexplained symptoms suggestive of malaria.
- Prospective donors who have had malaria should be deferred for three years after becoming asymptomatic.
- Citizens, residents, immigrants or refugees of endemic countries should not be accepted as donors of Whole Blood and blood components prior to three years after departure from the area. After the 3-year period, otherwise suitable prospective donors may be accepted if they have remained free of unexplained symptoms suggestive of malaria.

Public comments to the July 26, 1994 memorandum and the June 2000 draft guidance on screening of donors for malaria risk raised several concerns about the need to standardize definitions used in the recommendations, and the scientific basis for the recommended deferral periods. These concerns prompted public discussions, including a meeting of the FDA Blood Products Advisory Committee (BPAC or Committee) on September 16, 1999. At that meeting, BPAC reviewed the current status of transfusion-transmitted malaria and its impact on blood safety in the U.S. BPAC also reviewed the usefulness of the available laboratory test methods to detect current malaria infection or to provide evidence of past exposure to malaria parasites.

On July 12, 2006, FDA convened a scientific workshop entitled "Testing for Malarial Infections in Blood Donors" to seek public discussion of scientific developments that might support donor testing for malaria infections as part of pre-donation testing, or as follow-up testing to permit a reduced deferral period for donors deferred for malaria risk. There are no FDA-licensed tests to screen blood donors for malaria. Nucleic acid-based tests were deemed unsuitable for donor screening due to the limitation of the small sample size used in nucleic acid extraction; however, several speakers and panel members emphasized the value of antibody testing to reenter deferred malaria-risk donors who tested negative for malarial antibodies (Refs. 8-9). The outcome of the workshop was summarized at the BPAC meeting held on July 13, 2006 (Ref. 10).

At the BPAC meeting on September 11, 2008, the Committee discussed donor testing for malarial antibodies as an indicator of possible exposure to malaria parasites (Ref. 11). At the meeting, FDA presented risk assessment data for three possible scenarios in which antibody testing could be of value: (1) testing all donors (universal testing); (2) reentry testing of all at-risk donors with a history of potential exposure to malaria anywhere in the world; and (3) reentry

## Contains Nonbinding Recommendations

### Draft – Not for Implementation

testing of only those donors who had traveled to malaria-endemic areas in Mexico. The risk assessment model assumed that donors would be deferred for four months after returning from endemic areas of Mexico or other parts of the world before antibody testing would be performed on the donor. At the meeting, two blood organizations (the American Red Cross and America's Blood Centers) also presented data from surveys showing that approximately 41% of all blood donors deferred for risk of malaria exposure had been deferred because they had traveled to malaria-endemic areas in Mexico (Ref. 12). The Committee considered all three risk assessment scenarios and the possible role that antibody testing could play in identifying or reentering malaria-risk donors, especially those donors who had traveled to endemic areas in Mexico. In the end, the Committee felt that additional risk analysis would be needed, and that the analysis should account for malaria risk globally and in Mexico, with and without antibody testing.

On November 16, 2009, FDA again sought advice from BPAC on an alternative strategy to minimize donor loss associated with deferrals for malaria risk. Specifically, FDA asked the Committee to consider a new risk assessment model which was focused on travel to malaria-endemic states in Mexico, and asked whether it was acceptable to allow blood collections without any deferral from individuals who have traveled to certain Mexican states that have a low malaria transmission rate. At that meeting, FDA presented data which showed that while travel to Mexico was a major contributor to donor deferrals due to malaria risk (about 41%), from 2006-2009 malaria transmission in Mexico was shown to be very low (average 2400 malaria cases annually) and limited only to certain Mexican states (Ref. 13). The malaria transmission rate was shown to be particularly low in Quintana Roo, a Mexican state that includes Cancun and Cozumel and is known to receive a high volume of U.S. travelers. Estimates also suggested that there was a great disparity in the contribution of different Mexican states to the number of donor deferrals among U.S. travelers. Data collected by the American Red Cross and Blood Systems Research Institute suggested that in 2006, among the 10 malaria-endemic states, Quintana Roo alone contributed approximately 70% of all malaria-risk-associated donor deferrals for travel to Mexico (Refs. 13-14). While donors deferred because of travel to Quintana Roo were a significant percentage of deferrals, FDA's risk assessment found that the calculated overall risk to the blood supply would be expected to increase by 1.1% (an absolute increase of 0.0166 infected blood unit per year, or one in 60 years) if prospective blood donors who visited Quintana Roo and another state, Jalisco that includes the cities of Puerto Vallarta and Guadalajara, were allowed to donate blood without any deferral for malaria risk. However, the donor pool would increase by approximately 45,000 donors (79,000 blood units) each year (Ref. 14). FDA also found that the actual donor gain might be significantly higher if the agency took into account the total donor loss due to self-deferrals and the non-return of donors deferred under the current policy (Ref. 8). After these presentations and discussion, the Committee voted 17-1 in favor of allowing blood collection, without any deferral, from U.S. residents who have visited Quintana Roo. The Committee also discussed extending the proposed policy to other malaria-endemic states of Mexico that have a low malaria transmission rate.

### III. DEFINITIONS

**Malaria** - An infectious disease caused by a parasitic protozoan of the genus *Plasmodium*. Malaria diagnosis in a prospective donor is based on a positive laboratory test indicating *Plasmodium* infection, or a determination of a history of malaria made by the blood establishment's Medical Director. For additional information regarding malaria and its associated symptoms, visit the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website (Ref. 15).

**Malaria-endemic area** - Any area designated in "Areas with Malaria" in the CDC's Travelers' Health Yellow Book (Ref. 15). This information is also available on the CDC's Malaria Map Application (Ref. 16). A determination of a malaria-endemic area is based on the information on the CDC website (Refs. 15-16) at the time the donor is screened. An area with any level of malaria transmission (described as high, moderate, low, residual or any other terminology used by the CDC) should be considered a malaria-endemic area.

**Malaria-endemic country** - Any country having an area or areas designated in "Areas with Malaria" in the CDC's Travelers' Health Yellow Book (Ref. 15). This information is also available on the CDC's Malaria Map Application (Ref. 16). A determination of a malaria-endemic country is based on the information on the CDC website (Refs. 15-16) at the time the donor is screened. A country that has an area with any level of malaria transmission (described as high, moderate, low, residual or any other terminology used by the CDC) should be considered a malaria-endemic country.

**Residence in a malaria-endemic country** - For purposes of this guidance, residence is defined as a continuous stay of longer than one year in a country or countries having any malaria-endemic area or areas, as identified by CDC. In determining residence, a country that has any malaria-endemic area should be considered to be malaria-endemic in its entirety since the geographic distribution of malaria-endemic areas may change during the period of residence, or the resident may have traveled from a non-endemic area to an endemic area in the country during his or her stay.

**Residence in a non-endemic country** - For purposes of this guidance, residence in a non-endemic country is defined as a continuous stay for at least three years within countries having no malaria-endemic area, as identified by CDC.

**Travel to a malaria-endemic area** - Any travel to or through a malaria-endemic area or areas, as identified by CDC (see definition above). The duration of travel to a malaria-endemic area may be as short as a few hours, or as long as one year. Note that brief passage through a malaria-endemic area while on route to a malaria-free area is considered a sufficient possible exposure to trigger donor deferral. Common examples of such possible exposure include passage through a malaria-endemic area to visit a tourist resort in a malaria-free area, or passage through a malaria-endemic area to board a cruise ship, or on-shore excursions into a malaria-endemic area when traveling on a ship. Travel to or through a malaria-free area within a malaria-endemic country does not constitute malaria exposure.

### IV. RECOMMENDATIONS

#### A. Donor History Questionnaire

1. We recommend that you update your donor history questionnaire to incorporate the recommendations provided in this guidance.
2. We recommend that the updated donor history questionnaire include the following elements to assess prospective donors for malaria risk:
  - a. A history of malaria;
  - b. A history of prior residence in a malaria-endemic country; and
  - c. A history of travel to a malaria-endemic country.

#### B. Donor Deferral and Reentry<sup>1</sup>

1. History of Malaria
  - a. We recommend that you defer indefinitely a donor who has a history of malaria and does not have documentation of successful treatment with anti-malarial drugs administered in a non-endemic country.
  - b. We recommend that the Medical Director of your establishment review the documentation of successful treatment with anti-malarial drugs administered according to established treatment protocols in a non-endemic country. If your Medical Director finds the documentation satisfactory, the donor may be eligible to donate, provided the donor meets all other donor eligibility criteria.

#### 2. Residence in a Malaria-endemic Country

We recommend that you defer a donor for three years following residence (as defined in section III) in a malaria-endemic country. After the 3-year deferral period, the donor may be eligible to donate provided the donor has been free from malaria during this period and meets all other donor eligibility criteria.

#### 3. Travel to a Malaria-endemic Area

- a. Except as described in section IV.B.3.b. below, we recommend that you defer for one year after the last departure from a malaria-endemic area a donor who is a resident of a non-endemic country and who has traveled to or through any malaria-endemic area, whether or not the donor has received malaria

<sup>1</sup> See Appendix for detailed scientific rationale for the recommendations.

## Contains Nonbinding Recommendations

### *Draft – Not for Implementation*

prophylaxis. After the 1-year deferral period, the donor may be eligible to donate provided the donor has been free from malaria during this period and meets all other donor eligibility criteria.

- b. You may accept a donor who is a resident of a non-endemic country and who has traveled to the Mexican states of Quintana Roo or Jalisco without any deferral for malaria risk. However, we recommend that you defer for one year after the last departure from a malaria-endemic area a donor who is a resident of a non-endemic country and who has traveled to or through any of the malaria-endemic areas in Mexico other than the states of Quintana Roo and Jalisco. After the 1-year deferral period, the donor may be eligible to donate provided the donor has been free from malaria during this period and meets all other donor eligibility criteria.
- c. We recommend that you defer for one year after a visit to a malaria-endemic area a donor who is a prior resident of a malaria-endemic country and who has been a resident of a non-endemic country for the past three consecutive years. After the 1-year deferral period, the donor may be eligible to donate provided the donor has been free from malaria during this period and meets all other donor eligibility criteria.
- d. We recommend that if a prior resident of a malaria-endemic country returns to a malaria-endemic country after residence for less than three years consecutively in non-endemic countries, that you defer that donor for three years from the time that they return to the non-endemic country. After the 3-year deferral period, the donor may be eligible to donate provided the donor has been free from malaria during this period and meets all other donor eligibility criteria.

### **C. Product Retrieval and Quarantine, and Notification of Consignees of Blood and Blood Components**

We recommend that you take the following actions if you determine that blood or blood components have been collected from a donor who should have been deferred according to the recommendations in section IV.B.

1. If you collected blood or blood components (both cellular and/or non-cellular) intended for transfusion or blood or cellular blood components for further manufacturing from a donor who should have been deferred according to the recommendations above, we recommend that you quarantine any undistributed blood or blood components collected from that donor.
2. If you distributed blood or blood components (both cellular and/or non-cellular) intended for transfusion or blood or cellular blood components for further manufacturing collected from a donor with a clinical history of malaria who should

## Contains Nonbinding Recommendations

### *Draft – Not for Implementation*

have been deferred according to the recommendation in section IV.B.1., we recommend that you notify consignees to retrieve and quarantine the blood and blood components collected from that donor.

Additionally, in this situation, if blood or blood components (both cellular and non-cellular) have been transfused, you should encourage consignees to notify the transfusion recipient's physician of record regarding the need for monitoring of the recipient for a possible malaria infection for a period of three months post-transfusion.

3. If you distributed blood or blood components (both cellular and non-cellular) intended for transfusion collected from a donor who should have been deferred according to recommendations in sections IV.B.2 or 3, we recommend that you notify consignees to retrieve and quarantine the blood and blood components collected from that donor.

### **D. Product Disposition and Labeling**

1. We recommend that you destroy or re-label blood and cellular blood components that were collected from a donor who should have been deferred according to the recommendations in section IV.B. If you re-label the blood and cellular blood components, they may be released for research, or for manufacture into noninjectable products or in vitro diagnostic reagents as described in section IV.D.3. below.
2. Although not suitable for transfusion, blood and non-cellular blood components inadvertently collected from a donor who should have been deferred according to the recommendations in section IV.B. may be released for research, or for further manufacture into injectable (i.e., plasma derivative) or non-injectable products, or in vitro diagnostic reagents, if labeled appropriately as described below.
3. You should use the following statements to prominently re-label the blood and blood components:

a. "NOT FOR TRANSFUSION: Collected From A Donor Determined To Be At Risk For Infection With Malaria Parasites"

and

b. "Caution: For Laboratory Research Only"

or

"Caution: For Further Manufacturing into *In Vitro* Diagnostic Reagents For Which There Are No Alternative Sources"

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

or

“Caution: For Use in Manufacturing Noninjectable Products Only”

or

“Caution: “For Manufacturing Use Only” (used for non-cellular products intended for further manufacture into injectable products).

You should not label these products with a U.S. license number unless FDA specifically approves you to do so. If appropriate, unlicensed products may be shipped solely to a manufacturer of a product subject to licensure, under a short supply agreement (21 CFR 601.22).

**E. Reporting a Biological Product Deviation (BPD)**

If you have distributed any blood or blood components (both cellular and non-cellular) intended for transfusion, or blood or cellular blood components intended for further manufacturing, collected from a donor at risk for malaria according to section IV.B, you should report a BPD as soon as possible, but you must report within 45 calendar days from the date you acquire the information reasonably suggesting that a reportable event has occurred (21 CFR 606.171).

You are not required to report a BPD if you have distributed a non-cellular blood component intended for further manufacturing from a donor at risk for malaria.

**V. ADDITIONAL CONSIDERATIONS**

Whole Blood and blood components intended for transfusion should not be collected from a possible malaria risk donor with the intent of converting or relabeling those products for further manufacturing use (e.g. relabeling of Fresh Frozen Plasma as recovered plasma).

FDA will continue to monitor the situation of malaria transmission in Mexico and elsewhere and consider additional revisions when warranted.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

**VI. REFERENCES**

1. Food and Drug Administration, “Guidance for Industry: Recommendations for Donor Questioning Regarding Possible Exposure to Malaria” (June, 2000)  
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm077061.htm>
2. Food and Drug Administration, Memorandum. Recommendations for Deferral of Donors for Malaria Risk. July 26, 1994.  
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/OtherRecommendationsforManufacturers/MemorandumtoBloodEstablishments/UCM062799.pdf>
3. Westphal, R. Transfusion-transmitted malarial infections. In Smith, D. and Dodd, R. (eds). *Transfusion Transmitted Infections*. ASCP Press, Chicago 1991;167-180.
4. Mungai, M., Tegtmeyer, G., Chamberland, M., Parise, M. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *New England Journal of Medicine* 2001; 344:1973-1978.
5. Guerrero, I.C., Weniger, B.C., Schultz, M.G. Transfusion malaria in the United States, 1972-1981. *Annals of Internal Medicine* 1983; 99:221-226.
6. Nahlen, B.L., Lobel, H.O., Cannon, S.E., Campbell, C.C. Reassessment of blood donor selection criteria for United States travelers to malarious areas. *Transfusion* 1991; 31:798-804.
7. Sazama, K. Prevention of transfusion-transmitted malaria: Is it time to revisit the standards? *Transfusion* 1991; 31:786-788.
8. FDA Workshop “Testing for malarial infections in blood donors,” July 12, 2006.  
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/ucm090641.htm>.
9. Seed, C. R., Cheng, A., Davis, T. M. E., Bolton, W. V., Keller, A. J., Kitchen, A., Cobain, T. J. The efficacy of a malarial antibody enzyme immunoassay for establishing the reinstatement status of blood donors potentially exposed to malaria. *Vox Sang* 2005; 88:98-106.
10. FDA Blood Products Advisory Committee “Workshop summary FDA Workshop on testing for malarial infections in blood donors,” July 13, 2006.  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cber06.html#BloodProducts>.
11. FDA Blood Products Advisory Committee “Options for blood donor screening and reentry for malaria.” September 11, 2008.  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cber08.html#BloodProducts>.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

12. Spencer, B., Steele, W., Custer, B., Kleinman, S., Cable, R., Wilkinson, S., Wright, D. Risk for malaria in United States donors deferred for travel to malaria-endemic areas. *Transfusion* 2009; 49(11):2335-45.
13. FDA Blood Products Advisory Committee “Blood Donor Deferral for Malaria Risk Associated with Travel to Mexico.” November 16, 2009. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/BloodProductsAdvisoryCommittee/ucm189553.htm>.
14. FDA Blood Product Advisory Committee “Benefit: Risk Analysis for Malaria Exposure in Blood Donors from Mexico and Its Effect on Blood Safety and Availability,” Mark Walderhaug, November 16, 2009. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/BloodProductsAdvisoryCommittee/ucm189553.htm>.
15. Travelers’ Health: Yellow Book, CDC. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-2012-home.htm>
16. Malaria Map Application, CDC. <http://www.cdc.gov/malaria/map/>
17. Vinetz, J.M., Li, J., McCutchan, T.F., Kaslow, D.C. *Plasmodium malariae* infection in an asymptomatic 74-year-old Greek woman with splenomegaly. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338:367-371.
18. Kitchen, A., Mijovic, A., Hewitt, P. Transfusion-transmitted malaria: current donor selection guidelines are not sufficient. *Vox Sang* 2005; 88:200-201
19. Griffith, K. S., Lewis, L.S., Mali, S., Parise, M.E. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *JAMA* 2007; 297:2264-2277.
20. Mali, S., Steele, S., Slutsker, L., Arguin, P.M. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria surveillance - United States, 2008. *MMWR Surveill Summ*. 2010 Jun 25; 59(7):1-15.
21. Mali, S., Tan, K.R., Arguin, P. M. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria surveillance - United States, 2009 *MMWR Surveill Summ*. 2011 Apr 22; 60(3):1-15.
22. Mali, S., Kachur, S.P., Arguin, P.M. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria surveillance - United States, 2010. *MMWR Surveill Summ*. 2012 Mar 2; 61(2):1-17.
23. Liljander, A., Chandramohan, D., Kweku, M., Olsson, D., Montgomery, S.M., Greenwood, B., Farnert, A. Influences of intermittent preventive treatment and persistent multiclonal *Plasmodium falciparum* infections on clinical malaria risk. *PLoS One* 2010, 5(10):e13649.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

24. Doolan, D.L., Dobano, C., Baird, J.K. Acquired immunity to malaria. *Clin. Microbiol. Reviews*, 2009, 22(1):13-36.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

APPENDIX

SCIENTIFIC RATIONALE FOR THE RECOMMENDATIONS

The scientific basis for the recommendations in section IV is as follows:

- The recommendation for an indefinite deferral of a donor who had a history of clinical malaria but had not undergone a successful anti-malarial treatment is based on the reports that in the absence of complete treatment, infections with some *Plasmodium* species may establish a chronic and prolonged asymptomatic infection (Refs. 17-18). For example, *P. malariae* has been reported to persist for up to 40 years in the absence of a new exposure (Ref. 17). Recommendation B.1.a. of documentation of anti-malaria drug treatment before a donor with a history of clinical malaria is allowed to donate is based on findings that anti-malaria treatment, when administered using the appropriate guidelines (see Ref. 19), is highly effective in the eradication of malaria parasites in infected individuals. The recommendation that the anti-malarial treatment be administered in a non-malaria endemic country is to avoid the possibility of a new exposure after the completion of drug treatment but prior to departure from the endemic area.
- The recommendation for a 3-year deferral of a donor following residence in a malaria-endemic country (recommendations B.2. and B.3.d.) is based on the possible presence of low-grade parasitemia in individuals with clinical immunity to malaria, or with a chronic malaria infection who have not received definitive treatment after departure from the malaria-endemic region. Although it is not known how long parasitemia can last in such persons, it is believed that most (though not all) will either develop clinical malaria or else resolve their infection over time. This is because anti-malarial immunity is thought to wane in the absence of repeated infections. Data reported by CDC showed that out of 4,229 reported cases of malaria in foreign-born residents, only 7 cases (0.2%) had an episode of clinical malaria more than three years after the patient had left a malaria-endemic country (Ref. 4). These data suggest that a deferral period of three years would be adequate for resolution of parasitemia in most cases. This recommendation will be reconsidered periodically based on new scientific data.
- Recommendation B.3.a of a 1-year deferral period for a donor who is a resident of a non-endemic country and who traveled to or through a malaria-endemic area whether or not the donor received malaria prophylaxis, is based on the malaria surveillance reports by CDC showing that out of 2167 imported malaria cases reported between 2008-2010 for which the date of arrival and the onset of illness was known, only 2 (0.09%) experienced clinical malaria more than one year after their return to the U.S. (Refs. 20-22). The 1-year deferral for residents of non-endemic countries applies to the last departure from the endemic area.
- The scientific rationale for recommendation B.3.b. that a resident of a non-endemic country (such as the U.S.) who had traveled to the Mexican states of Quintana Roo or

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

Jalisco, where malaria is transmitted at a very low level, be allowed to donate blood without any deferral for malaria risk is as follows:

- a. During 2006-2009, malaria transmission in Mexico remained very low and is relatively stable (average 2400 malaria cases annually) (Ref. 13).
  - b. During the same period, malaria transmission was particularly low in Quintana Roo and Jalisco (combined average 20 cases annually, or 0.75% of all malaria cases in Mexico) (Ref. 13-14).
  - c. Quintana Roo (which includes the resorts of Cancun and Cozumel) and Jalisco (which includes the cities of Puerto Vallarta and Guadalajara) are highly popular states among U.S. tourists.
  - d. Approximately 70% of donor deferrals among U.S. travelers to Mexico were because they had visited Quintana Roo and/or Jalisco (Refs. 13-14).
  - e. An FDA risk assessment model has suggested a very small increase in malaria risk to blood safety by allowing for donation from donors who had traveled to malaria-endemic areas in Quintana Roo (0.0163 infected blood unit per year in Quintana Roo vs. 0.088 infected blood unit per year for all of Mexico) (Refs. 13-14). The suggested increase in risk by exempting Jalisco, another low-malaria transmission state, is even smaller (0.000245 infected blood unit per year for travel to Jalisco) [Mark Walderhaug et al., CBER, FDA, unpublished data]. The calculated cumulative risk to the blood supply according to the risk assessment model would be expected to increase by 1.1% (an absolute increase of 0.0166 infected blood unit per year, or one per 60 years) if prospective blood donors who visited Quintana Roo and Jalisco are allowed to donate blood without any deferral for malaria risk.
  - f. The recommendation for a 1-year deferral of a donor who is a resident of a non-endemic country and who traveled to or through a malaria-endemic area in Mexico that is outside the states of Quintana Roo and Jalisco (recommendation B.3.b.) is consistent with a 1-year deferral for travel to a malaria-endemic area in any other part of the world (see recommendation B.3.a.).
- The recommendation for deferral of a donor who is a prior resident of a malaria-endemic country and has not traveled to a malaria-endemic area for the past three continuous years for one year after a subsequent visit to a malaria-endemic area (recommendation B.3.c.) is based on information indicating that continued exposure to malaria parasites is necessary to maintain clinical immunity (Refs. 23-24). Consequently, we believe it is a reasonable safeguard to assume that after three or more continuous years of residence in a non-endemic country the majority of prior residents of malaria-endemic areas will not maintain their clinical immunity. Thus, after three years of continued residence in a non-endemic country, a prior resident of a malaria-endemic country may be treated as a resident of a non-endemic country. Such individuals should be deferred for only one year after each return from travel to a malaria-endemic area consistent with the deferral for travelers from non-endemic countries.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft - Not for Implementation

The recommendation that consignee notification include instructions for notification of the transfusion recipient or the transfusion recipient's physician of record regarding the need for monitoring of the recipient for a possible malaria infection for a period of three months post-transfusion (recommendation C.2.) is based on the analysis of incubation periods in 57 cases of transfusion-transmitted malaria in the U.S. in which the maximum period observed between transfusion and onset of clinical symptoms was 90 days (range 8 to 90 days) (Ref. 4). This recommendation is limited to the highest risk circumstance of unintentional release of a unit from a donor at risk of malaria, namely a unit from a donor who had clinical history of malaria who may not have been treated or who failed to be deferred for at least three years.

The recommendation to allow for use of non-cellular blood components inadvertently collected from a donor who was later determined to be at risk for malaria to make injectable products is based on the knowledge that licensed plasma derivatives do not transmit malaria. For this same reason, reporting of a BPD is not required if you have distributed a non-cellular blood component intended for further manufacturing from a donor at risk for malaria. BPD reporting is only required when the deviation may affect the safety, purity or potency of the product.

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	総合機構処理欄
		2012. 7. 18	該当なし	
一般的名称	新鮮凍結人血漿		公表国	
販売名(企業名)	新鮮凍結血漿-LR「日赤」(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」120(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」480(日本赤十字社)	研究報告の公表状況	米国	
研究報告の概要	<p>○ Babesia microti 抗体陽性供血者の遡及調査: パペシア流行地域の7年間の経験</p> <p>米国におけるヒトバベシア症は、主に赤血球内部に寄生する原虫 <i>Babesia microti</i> の感染が原因である。輸血感染バベシア (TTB) は血液安全性に対する懸念となっており、1980年以降、米国で約100症例が報告されている。それに応じて、バベシア陽性供血者由来の血球成分を含む輸血用血液の回収 (MW) や遡及調査 (LB) が提唱された。</p> <p>研究デザイン及び方法: 1999年から2005年まで、コネチカット州の供血者において免疫蛍光アッセイ (IFA) 及び選択的PCRが行われた。IFAやPCRが陽性の供血者由来の血球成分を含む輸血用血液に対して、確立された手順に従いMW/LBが開始された。関連製剤の受血者は、<i>B. microti</i> の検査を勧められた。</p> <p>結果: MW/LB対象の474供血、656製剤から、合計208人の抗体陽性供血者が同定された。63人の受血者が <i>B. microti</i> 検査を受け、8人 (12.7%) がIFAやPCRで陽性だった。2001年 (3/48人、6.3%) の抗体陽性供血者の延期実施後に比べて、1999年から2000年 (5/15人、33.3%) における <i>B. microti</i> 陽性受血者の割合が有意に高いことがLBによって判明した。有意差は、IFA陽性の当該供血 (受血者の50%が陽性) と前回の供血 (受血者の7.3%が陽性)、及び寄生虫血症供血者 (受血者の33.3%が陽性) と非寄生虫血症供血者 (受血者の2.9%が陽性) からの製剤受血者の陽性率を比較した時にも見られた。</p> <p>結論: 受血者への <i>B. microti</i> 感染は、最大の感染リスクをもたらしている寄生虫血症供血者からの当該供血の輸血により発生した。継続中のTTB症例に加えてLBを通して <i>B. microti</i> 感染が検出されたこの報告は、米国の血液受血者における <i>B. microti</i> 感染を減少させるための介入が必要であることを示している。</p>			使用上の注意記載状況・その他参考事項等
報告企業の意見	<p>パペシア症流行地域 (コネチカット州) において、バベシア陽性供血者由来の血球成分を含む輸血用血液の回収や遡及調査について7年間調査を行ったところ、対象となったのは474供血、656製剤で、合計208人がバベシア抗体陽性供血者であり、検査を受けた当該製剤受血者63人のうち8人 (12.7%) が当該血液によって感染したとの報告である。</p>			<p>新鮮凍結血漿-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血 新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240 新鮮凍結血漿-LR「日赤」480</p> <p>血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク</p>
	今後の対応	<p>日本赤十字社では問診時にバベシア症の既往を確認し、該当する場合は献血不適としている。今後も引き続き、新興・再興感染症の発生状況等に関する情報の収集に努める。</p>		

29



## Lookback investigations of *Babesia microti*-seropositive blood donors: seven-year experience in a *Babesia*-endemic area

Stephanie T. Johnson, Ritchard G. Cable, and David A. Leiby

**BACKGROUND:** Human babesiosis in the United States is primarily attributable to infection with the intraerythrocytic protozoan parasite, *Babesia microti*. Transfusion-transmitted *Babesia* (TTB) is a mounting blood safety concern; approximately 100 US cases of TTB have been reported since 1980. In response, market withdrawal (MW) and/or lookback (LB) has been advocated for cellular components derived from *Babesia*-positive blood donors.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** Immunofluorescence assay (IFA) and selective polymerase chain reaction (PCR) testing of Connecticut donors was conducted from 1999 through 2005. MW/LB was initiated following established procedures on cellular components derived from IFA and/or PCR-positive donors. Recipients of these associated components were offered IFA and PCR testing for *B. microti*.

**RESULTS:** A total of 208 seropositive donors were identified, with 474 donations and 656 cellular components subject to MW/LB. Sixty-three recipients were tested for *B. microti*; eight (12.7%) were IFA and/or PCR positive. A significantly higher proportion of *B. microti*-positive recipients were identified by LB in 1999 to 2000 (5 of 15, 33.3%) than after implementation of seropositive donor deferral in 2001 (3 of 48, 6.3%). Significant differences in positive LBs were also found when comparing index (50% positive) to previous donations (7.3% positive), and when comparing demonstrably parasitemic to nonparasitemic donors, 33.3 and 2.9%, respectively.

**CONCLUSIONS:** Recipients of components from *B. microti*-positive donors were infected via transfusion, with index donations from parasitemic donors posing the greatest transmission risk. This report of *B. microti* transmission detected through LB, coupled with ongoing TTB cases, indicates that interventions are needed to reduce transmission of *B. microti* to US blood recipients.

**H**uman babesiosis in the United States is primarily caused by the intraerythrocytic protozoan parasite *Babesia microti*. The parasite is usually transmitted to humans by the bite of an infected black-legged or deer tick (*Ixodes scapularis*). While the geographic distribution of *B. microti* continues to expand in the United States, its primary area of endemicity remains the Northeast and Upper Midwest. The first documented human infection attributable to *B. microti* occurred on Nantucket Island, Massachusetts, in 1969.<sup>1</sup> Since its initial description, hundreds of human babesiosis cases have been reported in the United States. The resulting infection is often asymptomatic in healthy individuals. When signs and symptoms do occur, 1 to 6 weeks after the bite of a *Babesia*-infected tick, they may include fever, chills, sweating, myalgia, fatigue, hepatosplenomegaly, and hemolytic anemia.<sup>2</sup> The symptoms can be severe, with mortality rates up to 5%.<sup>3</sup>

Humans are generally considered to be an incidental or dead-end host for *B. microti*; however, circumstances

**ABBREVIATIONS:** ARC = American Red Cross; IFA = immunofluorescence assay; LB = lookback; MW = market withdrawal; NHS = natural history study; TI(s) = time interval(s); TTB = transfusion-transmitted *Babesia*; UCHC = University of Connecticut Health Center.

From the Transmissible Diseases Department, American Red Cross Holland Laboratory, Farmington, Connecticut; the Biomedical Services Research Department, New England Division, American Red Cross, Farmington, Connecticut; and the Transmissible Diseases Department, American Red Cross Holland Laboratory, Rockville, Maryland.

Address reprint requests to: Stephanie T. Johnson, MT (ASCP), MPH, Research Department, American Red Cross, 209 Farmington Avenue, Farmington, CT 06032; e-mail: johnsonst@usa.redcross.org.

Supported by the American Red Cross, Biomedical Services.

Received for publication May 11, 2011; revision received July 28, 2011, and accepted July 30, 2011.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03345.x

TRANSFUSION 2012;52:1509-1516.

may arise where asymptomatic blood donors unwittingly transmit the parasite to susceptible blood recipients.<sup>4</sup> *B. microti* is known to survive and remain viable under blood storage conditions (4°C) for up to 39 days in red blood cells (RBCs)<sup>5</sup> and indefinitely in cryopreserved RBCs,<sup>6,7</sup> thereby enhancing its potential for transfusion transmission. In addition, there are currently no viable mitigation strategies, nor is there a licensed blood screening test for *Babesia* spp. These circumstances have led to nearly 100 reported cases of transfusion-transmitted *Babesia* (TTB) attributed to *B. microti*, with 12 associated deaths.<sup>4,8,9</sup>

Because of ongoing TTB reports, market withdrawal (MW) and/or lookback (LB) investigations involving recipient identification and testing have been advocated for cellular components from blood donations identified as *Babesia*-positive, including the index donation and those from the previous 12 months.<sup>10</sup> In some instances MW/LB may also be appropriate for subsequent donations as well. Herein, we summarize a series of LB investigations, which were conducted on donors identified as *Babesia*-positive through a seroprevalence study conducted over a 7-year period in Connecticut.

### MATERIALS AND METHODS

#### Initial donor testing

As part of an ongoing American Red Cross (ARC) study, consenting blood donors in *Babesia*-endemic areas of Connecticut were prospectively tested for *B. microti* antibodies from 1999 through 2005 to determine seroprevalence and to identify seropositive donors for enrollment in a separate follow-up natural history study (NHS).<sup>11,12</sup> Seropositive donors were identified by the indirect immunofluorescence assay (IFA) for immunoglobulin (Ig)G antibodies to *B. microti* performed on a serum sample routinely obtained at donation for additional testing. Testing was conducted as per the manufacturer's instructions (Focus Technologies, Inc., Cypress, CA) utilizing IFA slides coated with *B. microti*-infected hamster RBCs as the antigen source. Briefly, serum samples were diluted 1 in 64 in phosphate-buffered saline (PBS), and 20  $\mu$ L was added to each slide well containing fixed *B. microti* antigen and incubated at 37°C for 30 minutes in a humid chamber. After being incubated, slides were washed for 10 minutes in PBS by agitation, rinsed in distilled water, and air-dried. Diluted fluorescein-labeled goat anti-human IgG conjugate (Focus Technologies) was added to each well and again incubated at 37°C for 30 minutes in a humid chamber. Slides were then washed for 10 minutes in PBS by agitation, rinsed in distilled water, and air-dried. Samples were examined by fluorescence microscopy at 400 $\times$  magnification, considered positive at 1 in 64 or greater and titered to endpoint. Appropriate negative and positive controls were included in all IFA testing. The enrollment and testing of donors for

*B. microti* antibodies and subsequent participation in a NHS were reviewed and approved by the ARC Institutional Review Board.

Select IFA-positive donors from 1999,<sup>13</sup> and all IFA-positive donors from 2000 through 2005, were offered follow-up polymerase chain reaction (PCR) testing through enrollment in a NHS. From each enrolled donor, two 7-mL ethylenediaminetetraacetate tubes of blood were collected and analyzed for parasitemia using a nested PCR protocol designed to amplify the 18S ribosomal RNA gene of *B. microti* as previously described,<sup>12</sup> slightly modified from the original procedure.<sup>13</sup> Total DNA was extracted from whole blood using the DNA blood mini kit (QIAamp, Qiagen, Inc., Valencia, CA) as per the manufacturer's instructions. The final 155-bp product was visualized on a 2% agarose gel stained with ethidium bromide in 1 $\times$  TAE buffer (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Appropriate positive, negative, and extraction controls were included.

#### MW/LB procedures

For the purpose of this study, MW is defined as the process of notifying hospitals which received a component from a seropositive donation of the pertinent test results, thereby allowing the blood center to regain possession of the component or otherwise ensure it is discarded. LB is defined as a MW with the additional goal of determining if the component was transfused and, if so, evaluating if the patient was infected by follow-up with the transfusing physician, including recipient testing as appropriate. The data contained in this publication are based on review of operational MW/LB files.

MW/LB was conducted as part of the region's routine follow-up on donors with reported babesiosis or those implicated in TTB. Seropositivity in this investigation was interpreted as being potentially infective, thus triggering routine regional MW/LB for cellular components (RBCs, platelets [PLTs], and whole blood) associated with any IFA- and/or PCR-positive donations including index and/or subsequent donations, as well as donations during the previous 12 months. No subsequent donations were included in this analysis. When an implicated donor was identified, the index donation was defined as the seropositive donation. MW/LB was not conducted for plasma components; to date, they have not been implicated in a documented case of TTB and the parasite is killed by freezing when blood components are not cryopreserved.<sup>4,14</sup> Hospitals that received these potentially infective cellular components were provided an information packet that included a biologic MW letter. Separate letters were sent to the transfusion service director and through him or her to the patient's physician requesting cooperation with LB and completion of a product disposition record. In all instances, free *B. microti* testing was offered.

TABLE 1. Annual LB investigations: results for donor and recipient testing

Year	IFA positive/tested (%)	PCR positive/tested (%)	Number of associated donations*	Number of cellular components subject to LB†	Number positive/tested LB recipients (%)
1999	30/3,656 (0.8)	10/19 (52.6)	145	194	2/8 (25.0)
2000	28/2,682 (1.0)	10/18 (55.6)	81	103	3/7 (42.8)
2001	30/2,162 (1.4)	2/25 (8.0)	32	50	1/4 (25.0)
2002	18/2,230 (0.8)	2/14 (14.3)	38	58	2/8 (25.0)
2003	34/1,968 (1.7)	1/20 (5.0)	51	84	0/6 (0.0)
2004	43/2,864 (1.5)	1/33 (3.0)	83	113	0/17 (0.0)
2005	25/1,840 (1.4)	0/10 (0.0)	44	54	0/13 (0.0)
Totals	208/17,422 (1.2)	26/139 (18.7)	474	656	8/63 (12.7)

\* Index donations (1999-2000 only), donations in the previous 12 months, and subsequent donations.  
† Includes RBCs, whole blood-derived PLTs, and whole blood.

Once the transfusion service director and/or the patient's physician received the information packet these individuals could choose to notify the recipient and encourage them to go for testing. Less than 10%, 63 of 656, of the total number of LB components were associated with a tested recipient (Table 1).

When the seroprevalence study and related NHS were initiated in 1999, donors were only deferred upon receipt of a positive PCR test result after enrollment in the NHS. In late 2000, it was noted that among IFA-seropositive donors from 1999 and 2000, enrolled in the NHS, there were high numbers of parasitemic donors; 20 of 37 (54.1%) tested were PCR positive (Table 1).<sup>12</sup> Thus, beginning in November 2000, all components associated with IFA-positive donors were discarded and these donors were deferred from future blood donation regardless of PCR test results. Seropositive donors identified before November 27, 2000, were retroactively deferred and any associated components were subjected to MW/LB. Thus, MW/LB was conducted on index donations collected in 1999 and 2000, but not on index donations in the years following, since all later index donations were discarded.

Recipient testing

Free recipient testing was offered as part of LB. The majority of recipient samples (59/63, 94%) were sent to the University of Connecticut Health Center (UCHC) Molecular Laboratory. Four recipient samples were not tested by UCHC; three were tested by the clinical laboratory at the recipient's hospital and one by the ARC Holland Laboratory (Rockville, MD). Testing generally consisted of IFA (IgG and IgM), PCR, and thick and thin blood smears.

UCHC recipient testing was conducted utilizing IFA slides prepared in house from *B. microti*-infected hamster RBCs. Briefly, test sera were diluted 1:32 in PBS, and 20 µL was added to each slide well. Slides were incubated for 30 minutes at 37°C, washed three times with agitation in PBS, and allowed to air dry. Twenty microliters of fluorescein

isothiocyanate-labeled goat anti-human IgG or IgM (Kirkegaard and Perry, Gaithersburg, MD) diluted in PBS and Evans blue (final concentration, 0.0005%) was added to each well, incubated at 37°C for 30 minutes, again washed three times with agitation in PBS, and air-dried. Slides were examined with fluorescence microscopy using a 100x water immersion objective. A positive serum sample was defined by UCHC as one reacting at 1:32 and was subsequently titered to endpoint. Appropriate positive and negative controls were used with each test run.<sup>15</sup>

PCR recipient testing performed by UCHC used similar procedures to those previously described herein with the exception of extraction procedures, primer sets, and detection of PCR product. UCHC used the a nucleic acid extraction kit (IsoQuick, ORCA Research, Inc., Bothell, WA) as per the manufacturer's instructions, dissolving the final pellet in 20 µL of RNase-free water. Amplification was initiated with 5 µL of DNA and employed a nonnested approach, using only primers Bab1 and Bab4.<sup>13</sup> For visualization of PCR product the amplicons were denatured, labeled with digoxigenin and hybridized to a biotin-labeled probe. The probe was immobilized on a streptavidin-coated microtiter plates and detected with peroxidase-conjugated digoxigenin antibody and colorimetric ABTS. Color reactions were read at OD 450 nm and 490 nm and compared to negative control values.

Five recipients were not tested for both IFA and PCR: In four instances PCR testing was not conducted (all were antibody negative), and in one situation, IFA testing was not done (recipient was PCR positive). Samples were considered IgG IFA positive at at least 1 in 32 when tested by UCHC, but positive at at least 1 in 64 when tested by the ARC or hospital laboratories. A recipient was considered *Babesia* LB positive when any of these test results were positive.

Statistical analysis

Fisher's exact test was used to compare proportions of positive recipients. The rank sum test was used to compare the length of various time intervals (TIs).

RESULTS

A total of 208 seropositive donors were identified during the 7-year reporting period. We found 474 associated donations subject to LB. From these 474 donations, 656 cellular components were produced. After LB notification 63 recipient samples, derived from 46 blood donors, were obtained and tested (Table 1). Eight (12.7%) of the tested recipients were found positive by serologic and/or PCR testing. Of the 46 total donors associated with recipient testing, four were linked with both a positive and a negative recipient (Fig. 1), but in three cases the transfused components were derived from different donations. In the first case, both recipients received PLTs collected approximately 6 months apart, with only the index PLT donated in July transmitting infection. In the second case, both recipients received RBCs approximately 3.5 months apart; only the index RBCs collected in August transmitted infection. In the third case, a RBC collected in December transmitted infection, while the subsequent index donations associated with a PLT collected in May did not transmit infection. In one instance, two recipients were transfused with blood components derived from a single August nonindex donation; the RBC recipient was positive for *B. microti*, while the PLT recipient was negative.

Of the eight positive recipients, seven (87.5%) received RBCs and one (12.5%) a whole blood-derived PLT unit (Table 2). The age of implicated RBCs ranged from 7 to 42 days old, while the only implicated PLT unit was 5 days old. Of note, six of the eight positive recipients tested

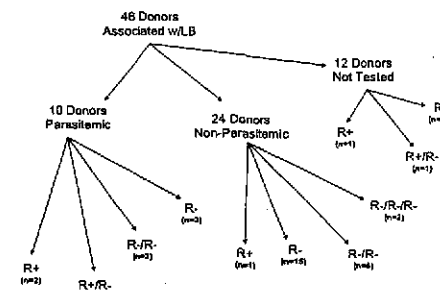


Fig. 1. Forty-six donors associated with LB investigations were tested for parasitemia by PCR in a separate research study.<sup>12</sup> Transfusion outcomes in 63 recipients (R) were noted as positive (R+) or negative (R-) for *Babesia*-infection based on IFA and/or PCR test results. In several cases, donors provided blood components to two or more recipients (e.g., R+/R-) that were derived from single or different donations. Eight recipients were positive; five received blood from a parasitemic donor and one from a nonparasitemic donor, while two received blood from donor not tested for parasitemia.

TABLE 2. Summary data for recipients infected with *B. microti* through blood transfusion

Recipient	Index donation date	Implicated donation	Implicated donation date	Implicated component	Transfusion date	Age of transfused component (days)	Age and sex of recipient	Recipient test results		
								IFA	IgM	PCR
1	Jul. 28, 1999	Index	Jul. 28, 1999	PLTs	Aug. 2, 1999	5	56 ♂	<1:84	NA	Positive
2	Aug. 28, 1999	Index	Aug. 28, 1999	RBCs	Oct. 9, 1999	42	NA ♀	1:1024	1:256	Positive
3	May 18, 2000	Previous #1§	Dec. 17, 1999	RBCs	Dec. 28, 1999	11	NA (non-neonate)†	1:512	1:32	Positive
4	Jul. 7, 2000	Index	Jul. 7, 2000	RBCs	Jul. 16, 2000	9	NA (non-neonate)†	NA	NA	Positive
5	Jul. 21, 2000	Index	Jul. 21, 2000	RBCs	Aug. 13, 2000	23	Elderly ♀	1:1024	1:32	Positive
6	Dec. 17, 2001	Previous #1	Aug. 28, 2001	RBCs	Sep. 16, 2001	19	94 ♀	1:128	1:32	Negative
7	Aug. 26, 2002	Previous #1	Jul. 1, 2002	RBCs	Jul. 18, 2002	15	NA ♀ (non-neonate)	1:128	<1:32	Positive
8	Nov. 18, 2002	Previous #1	Aug. 8, 2002	RBCs	Aug. 15, 2002	7	51 ♀	1:256	1:32	Negative

\* NHS = national history study.  
† NA = age and/or sex not available.  
‡ Recipients designated as neonates based on their hospital service and/or attending physician specialty.  
§ Donation immediately before index donation.  
|| Reported as T1B before LB notification occurred.

TABLE 3. Transfused component type for *Babesia* tested recipients

Transfused component	<i>Babesia</i> -positive recipients	<i>Babesia</i> -negative recipients
Index donation RBCs	3	3
Index donation PLTs	1	1
Previous donation RBCs	4*	36
Previous donation PLTs	0	15
Total	8	55

\* All received components from donation immediately preceding the index donation.

positive by PCR, one of which was an apparent window period infection (IgG < 1:64, PCR positive). Partial data regarding age and sex of the eight positive recipients were available and are presented in Table 2.

We compared recipient test results for 1999 to 2000 when IFA-positive index donations were transfused versus 2001 to 2005, when they were discarded. There was a significant difference ( $p < 0.05$ ) between the proportion of seropositive recipients identified, 5 of 15 (33.3%) for the former compared to 3/48 (6.3%) for the latter (Table 1). Similarly, the proportion of positive recipients in the first 2 years after the deferral of seropositive donors, 2001 to 2002, was 3 of 12 (25.0%), which was significantly greater ( $p < 0.05$ ) than the next 3 years, 2003-2005: 0 of 36 (0.0%; Table 1). As seen in Table 3, of eight recipients transfused with index components, four (50.0%) were positive, while for the 55 recipients of components from previous donations only four (7.3%) were positive ( $p < 0.05$ ). All of the positive recipients who received components from a previous donation were transfused with a RBC unit from the donation that immediately preceded the index donation.

The TI between when a recipient was transfused with a LB/MW associated component and when their blood sample was received for testing ranged from 44 to 628 days, with a median of 58 days (range, 44-227 days) for positive recipients and a median of 198.5 days (range, 60-628 days) for negative recipients ( $p < 0.05$ ; Table 4). The median age of transfused RBCs provided to recipients testing positive was 18 days (range, 7-42 days) versus 15 days (range, 7-38 days) for recipients testing negative. Separately, the median age of transfused PLTs provided to positive recipients was 5 days, but there was only one associated PLT unit. For recipients testing negative, the median age of transfused PLTs was 4 days (Table 4). No significant differences were found for the age of transfused RBCs or PLTs. The median donation interval (DI) between index and LB-associated donation of RBCs for recipients testing positive was 107 days (range, 56-153 days), while the DI for negative recipients was 165 days (range, 56-365 days). We could not calculate the median DI for PLT recipients testing positive, because the only recipient sample was associated with an index donation. The median DI

TABLE 4. Summary of TI between recipient transfusion and sample collection, age of transfused LB components, and DI between index donation and LB associated donation

TI between recipient transfusion and sample collection†	DI between index and LB associated donation‡		Age of transfused components§	
	Positive recipients (n = 7)	Negative recipients (n = 40)	RBC	PLT
Median (days)	58	198.5	Positive recipients (n = 4)	Positive recipients (n = 0)
Range (days)	44 to 227	60 to 628	Negative recipients (n = 4)	Negative recipients (n = 15)
			Positive recipients (n = 7)	Negative recipients (n = 31)
			Negative recipients (n = 165)	Positive recipients (n = 18)
			Positive recipients (n = 56 to 163)	Negative recipients (n = 7 to 42)
			Negative recipients (n = 177)	Positive recipients (n = 5)
			Positive recipients (n = 66 to 365)	Negative recipients (n = 2 to 5)
			Negative recipients (n = NA)	Positive recipients (n = NA)
			Positive recipients (n = NA)	Negative recipients (n = NA)

\*  $p < 0.05$ .

† Excludes missing data (n = 16).

‡ Excludes LB associated index donations (n = 8).

§ Excludes missing data (n = 10).

for PLT recipients testing negative was 177 days (range, 66-365 days; Table 4). These differences were not significant.

From a separate research study,<sup>16</sup> PCR test results indicative of the presence or absence of parasitemia were available for 34 of the 46 donors associated with LB investigations; 12 donors were not tested for parasitemia (Fig. 1). The TI between the index donation and when the donor's follow-up sample was collected for PCR testing ranged from 10 to 81 days with a median of 38 days. Among the 34 donors tested for parasitemia, 10 (29.4%) were positive by PCR (i.e., parasitemic), while the remaining 24 were negative. Blood components from the 10 parasitemic donors were transfused to 15 recipients and 5 (33.3%) were identified as *Babesia* positive; however, of the 34 recipients who received blood from nonparasitemic donors only one (2.9%) was determined to be *Babesia* positive ( $p < 0.05$ ).

## DISCUSSION

LB investigations are commonly employed in transfusion medicine to allow medical follow-up of infected recipients and to prevent possible secondary transmission. However, data from LB can also be used to gauge the infectivity of previous donations from donors identified as positive for a transmissible agent and to determine the window period of infectiousness for said agent. Herein, we demonstrate that 12.7% of blood recipients receiving components from donors found seropositive for *B. microti* were infected via transfusion. While this transmission rate may appear low compared to rates for viral agents that often approach 100%,<sup>17</sup> 12.7% is higher than rates seen for other parasitic agents (e.g., *Trypanosoma cruzi*, 2 of 253 or 0.8%<sup>18,19</sup>). This finding confirms previous reports that donors testing positive for *B. microti* are potentially infectious<sup>20</sup> and also suggests that LB for *B. microti*-seropositive donors might be warranted. The latter conclusion is based on the assumption that identifying infected recipients arising from TTB cases, often after the 1 to 9 week incubation period for acute disease remains important to the recipient's or their contacts' health. While rare, *Babesia* has been transmitted perinatally or transplacentally on at least three occasions,<sup>21-23</sup> but perhaps more importantly, many blood recipients are immunocompromised and/or elderly, thus putting them at risk for chronic or serious babesiosis after they become infected. Knowledge of potential exposure to *B. microti* would allow physicians to provide appropriate antibiotic therapy to clear the infection and to monitor those patients at risk for severe disease (e.g., asplenic patients).

The 12.7% transmission rate reported herein for *B. microti* may in fact be a conservative estimate. We observed that the TI from when a recipient was transfused with a LB/MW associated component and when a blood

sample was received for testing was significantly shorter ( $p < 0.05$ ) for seropositive than for seronegative recipients, median of 58 days versus 198.5 days. This suggests that some seronegative recipients may have cleared the infection and seroreverted before their samples were collected for testing. Indeed, our studies of seropositive blood donors have shown a high rate of seroreversion over several months.<sup>16</sup> In this regard, LB for *B. microti* differs from that for HIV and other viral infections, where seroreversion is extremely rare. Another limitation of our study is that pretransfusion samples were not available for testing on any of the LB recipients; thus it is possible that positive recipients may have been infected naturally via a tick bite since they reside in *Babesia*-endemic areas of Connecticut. However, given the reported donor seroprevalence of approximately 1% in Connecticut,<sup>11</sup> it is relatively unlikely that these recipient infections represent acquisition of *B. microti* from an infected tick.

During this 7-year study period, we observed a significant decrease in the frequency of *B. microti*-positive recipients, from 33.3% in 1999 through 2000, to 6.3% in 2001 through 2005. Our finding of decreased infectivity is in direct contrast to increased reports of TTB in our neighboring states.<sup>24,25</sup> This suggests that our observed decrease in apparent transfusion infectivity is likely due to two primary factors. First, the exclusion of index and subsequent *B. microti*-positive donations (beginning in 2001) resulted in fewer infectious units being transfused. Second, the continued decrease in the *B. microti*-positive recipients from 25% in the first 2 years after seropositive deferral (2001 through 2002), to 0% in the following 3 years (2003 through 2005), suggests that our ongoing research testing and deferral of seropositive donors has removed not only acutely infected donors, but also chronically infected donors from the donor population, who may transmit infections to blood recipients. We hypothesize that this donor culling effect has also reduced the rate of TTB associated with the tested donor population in Connecticut. Additionally, ecologic and climatic factors greatly influence the life cycle of *Babesia* and may have affected infection and transmission patterns during the study period. Taken together, the observed decrease for the transmission rate in Connecticut recipients suggests a possible indirect effect of limited donor testing for *B. microti* antibody.

Similar to published reports of TTB,<sup>4</sup> seven of eight transmissions identified in this study implicated a RBC. Neither the age of transfused component nor the DI between the index and LB-associated donation influenced the transmission rates among LB recipients. The latter finding is in contrast to that observed in HIV LB investigations.<sup>17</sup> It is of interest to note that in one instance the age of the implicated RBC was 42 days, thereby extending the previously published viability of the parasite in RBCs from 39 to 42 days.<sup>7</sup> Thus, all in-date RBCs or

whole blood-derived PLTs should be considered at risk for transmitting *B. microti* to blood recipients.

Also enhancing the likelihood of transmission is whether or not the donor was parasitemic at the time of donation and the proximity of the implicated donation to a peak period of parasitemia, which is often intermittent in nature, and its periodicity varies considerably among infected donors. Indeed, a significant difference was found between recipients of index donations (50% positive) versus other donation (7.3% positive). In addition, significant differences in positive LBs were found when comparing LBs originating from donors that were demonstrably parasitemic (i.e., PCR positive at follow-up) compared to nonparasitemic donors, 5 of 15 (29.4%) and 1 of 34 (2.9%), respectively. These findings confirm that index donations from demonstrably parasitemic donors are at greatest risk of causing TTB. One limitation of the study is that donors were not tested by serology and PCR on samples collected on the same day (range, 10-81 days later; median, 38 days); therefore, it is possible that donors may not have been parasitemic at the time of the index donation. Additional limitations of the study include the use of separate laboratories for testing of donor and recipient samples arising due to the LB process, although previous studies show minimal differences in IFA results across laboratories.<sup>28</sup>

Data published from a 1991 to 1992 study in Connecticut calculated the risk of acquiring babesiosis from a transfused unit of blood cells as 1 in 501 or 0.17% (95% CI, 0.04%-0.9%) and 0 in 371 or 0% (95% CI, 0%-0.8%) for PLTs.<sup>27</sup> Later estimates from Connecticut suggest that the risk in RBCs may be lower; 1 case per 1800 to 1 case per 100,000 RBC units transfused.<sup>20,29</sup> To estimate the risk of acquiring TTB in Connecticut during the time period studied, we made the following assumptions; an annual collection of approximately 150,000 units in the ARC Connecticut region, observed seroprevalences from 1999 through 2005 of 1.2% (95% CI, 1.1%-1.4%) and 12.7% (95% CI, 5.7%-23.5%) positive LB recipients. Utilizing these numbers we derived a risk estimate of 229 potential *B. microti* transmissions per year in Connecticut.

The success of LB at identifying infected recipients reported here, coupled with ongoing TTB cases, indicates the need for implementation of appropriate interventions to reduce transmission of *B. microti* to blood recipients. Because there is currently no sound alternative, regional implementation of donor screening by antibody and/or nucleic acid test may be judicious. It has been suggested in recent publications that perhaps the most effective approach would be to apply an algorithm based on known endemic regions of the United States, specifically targeting the Upper Midwest and the Northeast.<sup>4,11</sup> Recently the Rhode Island Blood Center implemented selective *B. microti* testing of donors under investigational new drug for blood transfusions to at-risk recipients, specifically neo-

nates.<sup>10</sup> While neonates certainly represent an important at-risk population, at least seven of the eight infected recipients identified in this study were not neonates. Similarly, other studies have reported relatively few infected neonates among larger series of infected blood recipients.<sup>5,9,30</sup> This suggests that a broader recipient population is at risk for acquiring TTB and needs to be considered in future interventions. Blood centers, residing in these regionally endemic areas, should consider implementation of appropriate interventions that protect all transfusion recipients at risk for TTB.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Dr Raymond Ryan, Feliciano Dias, and the staff of the Molecular and Immunology Laboratory at the University of Connecticut for testing the recipient samples.

#### CONFLICT OF INTEREST

There are no conflicts of interest to report.

#### REFERENCES

- Western KA, Benson GD, Gleason NN, Healy GR, Schultz MG. Babesiosis in a Massachusetts resident. *N Engl J Med* 1970;283:854-56.
- Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, Carcy B, Schettlers TP. Human babesiosis. *Ann Trop Med Parasitol* 1998;92:489-501.
- Meldrum SC, Birkhead GS, White DJ, Benach JL, Morse DL. Human babesiosis in New York State: an epidemiological description of 136 cases. *Clin Infect Dis* 1992;15:1019-23.
- Leiby DA. Transfusion-transmitted *Babesia* spp.: Bull's-eye on *Babesia microti*. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:14-28.
- Linden JV, Olkowska D, Grima KM, Manning ML. A series of 23 transfusion-associated babesiosis cases. *Transfusion* 2010;50(Suppl):S90-030.
- Grabowski EF, Giardina FJV, Goldberg D, Masur H, Read SE, Hirsch RL, Benach JL. Babesiosis transmitted by a transfusion of frozen-thawed blood. *Ann Intern Med* 1982; 96:466-67.
- Zhao Y, Love KR, Hall SW, Beardell FV. A fatal case of transfusion-transmitted babesiosis in the State of Delaware. *Transfusion* 2009;49:2583-87.
- Gubernot DM, Lucey CT, Lee KC, Conley GB, Halness LG, Wise RP. Babesia infection through blood transfusions: reports received by the US Food and Drug Administration, 1997-2007. *Clin Infect Dis* 2009;48:25-30.
- Tonnetti L, Eder AF, Dy B, Kennedy J, Pisciotto P, Benjamin RJ, Leiby DA. Transfusion-transmitted *Babesia microti* identified through hemovigilance. *Transfusion* 2009;49: 2557-63.

- Gubernot DM, Nakhahi HL, Mied PA, Asher DM, Epstein JS, Kumar S. Transfusion transmitted babesiosis in the United States: summary of a workshop. *Transfusion* 2009; 49:2759-71.
- Johnson ST, Cable RG, Tonnetti L, Spencer B, Rios J, Leiby DA. Seroprevalence of *Babesia microti* in blood donors from *Babesia*-endemic areas of the northeastern United States: 2000 through 2007. *Transfusion* 2009;49: 2574-82.
- Leiby DA, Chung APS, Gill JE, Houghton RL, Persing DH, Badon S, Cable R. Demonstrable parasitemia among Connecticut blood donors with antibodies to *Babesia microti*. *Transfusion* 2005;45:1804-10.
- Persing DH, Mathlesen D, Marshall WF, Telford SR, Spielman A, Thomford JW, Conrad PA. Detection of *Babesia microti* by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;30:2097-103.
- Tonnetti L, Proctor MC, Reddy HL, Goodrich RP, Leiby DL. Evaluation of the Mirasol platelet reduction technology system against *Babesia microti* in apheresis platelets and plasma. *Transfusion* 2010;50:1019-27.
- Krause PJ, Ryan R, Telford S III, Persing D, Spielman A. Efficacy of Immunoglobulin M serodiagnostic test for rapid diagnosis of acute Babesiosis. *J Clin Microbiol* 1996;34: 2014-16.
- Tonnetti L, Johnson ST, Cable RG, Rios J, Spencer BR, Leiby DA. Natural history study (NHS) of *Babesia microti* in Connecticut blood donors. *Transfusion* 2009;49(Suppl):35A.
- Petersen LR, Satten GA, Dodd R, Busch M, Kleinman S, Grindon A, Lenes B, The HIV Serconversion Study Group. Duration of time from onset of human immunodeficiency virus type 1 infectiousness to development of detectable antibody. *Transfusion* 1994;34:283-89.
- Kessler D, Grima KM, Hillier CD. Chagas transmission identified through lookback. *Transfusion* 2010;50(Suppl): 31A-2A.
- FDA. Blood products advisory committee meeting, August 2, 2011. Briefing materials. [cited 2011 Aug 30]. Available from: URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Blood>
- Vaccines and Other Biologics/Blood Products Advisory Committee/UCM265675.pdf
- Gorlin JB, Jensen KA, Perry EH, Nitzel DF, Won KY, Slemenda SB, Ware DA, Pieniazek NJ, Herwaldt BL. Transmission of *Babesia microti* through multiple donations from the same blood donor. *Transfusion* 2000;40:425.
- Esernio-Jenssen D, Scimeca PG, Benach JL. Transplacental/perinatal babesiosis. *J Pediatr* 1987;110:570-72.
- New DL, Quinn JB, Qureshi MZ, Sigler SJ. Vertically transmitted babesiosis. *J Pediatr* 1997;131:163-4.
- Sethi S, Alcidi D, Kesarwala H, Tolen RW Jr. Probable congenital babesiosis in infant, New Jersey, USA. *Emerg Infect Dis* 2009;15:788-91.
- Asad S, Sweeney J, Mermel LA. Transfusion-transmitted babesiosis in Rhode Island. *Transfusion* 2009;49:2564-73.
- Frieden TR. New York City Department of Public Health and Mental Hygiene, Health Advisory #5: increase in transfusion-associated babesiosis in NYC. February 23, 2009. [cited 2011 Mar 15]. Available from: URL: <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cd/2809/09md05.pdf>
- Krause PJ, Telford SR III, Ryan R, Conrad PA, Wilson M, Thomford JW, Spielman A. Diagnosis of babesiosis: evaluation of a serologic test for the detection of *Babesia microti* antibody. *J Infect Dis* 1994;169:923-6.
- Gerber MA, Shapiro ED, Krause PJ, Cable RG, Badon SJ, Ryan RW. The risk of acquiring Lyme disease or babesiosis from a blood transfusion. *J Infect Dis* 1994;170:231-4.
- Badon S, Trouern-Trend J, Cable R. Eleven years of experience investigating suspected post transfusion babesiosis. *Transfusion* 2003;43(Suppl):78A.
- Cable RG, Badon S, Trouern-Trend J. Evidence for transmission of *Babesia microti* from Connecticut blood donors to recipients. *Transfusion* 2001;41(Suppl):S12-S13. S3B-030G.
- Herwaldt BL, Nitzel DF, Gorlin JB, Jensen KA, Perry EH, Peglow WR, Slemenda SB, Won KY, Nace EK, Pieniazek NJ, Wilson M. Transmission of *Babesia microti* in Minnesota through four blood donations from the same donor over a 6-month period. *Transfusion* 2002;42:1154-8. □

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2012. 8. 3	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称	新鮮凍結人血漿	研究報告の公表状況	Emerging Infectious Disease Journal, Vol.18 No.3; Available from: <a href="http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/3/11-0988_article.htm">http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/3/11-0988_article.htm</a>	公表国	使用上の注意記載状況・その他参考事項等
販売名(企業名)	新鮮凍結血漿-LR「日赤」(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」120(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」480(日本赤十字社)			米国	
研究報告の概要	<p>○<i>Babesia microti</i>の垂直感染、米国バベシア症は米国における新興感染症であり、主に<i>B. microti</i>に起因する。最も一般的な感染経路はダニ(<i>Ixodes scapularis</i>)に咬まれることであるが、感染した血液製剤の輸血によって伝播することもある。採取した血液サンプル中の<i>Babesia</i>抗体により垂直感染が示唆され、胎盤組織における<i>Babesia</i> DNAの検出から確認された乳児におけるバベシア症例について報告する。</p> <p>2002年9月16日に生後6週目の女兒が、発熱、不穏、食欲不振から入院した。母親は妊娠中、出産後も無症候であり、妊娠中にニューヨーク州の公園を訪れたがダニに咬まれた覚えはなかった。乳児のダニ曝露は確認されておらず、母子ともに輸血歴はなかった。</p> <p>児の末梢血スミアは赤血球の4%に<i>B. microti</i>を示し、血液サンプルは<i>B. microti</i> DNAのPCR結果陽性であった。多価の二次抗体(IgG+IgA+IgM)を用いた間接免疫蛍光アッセイによる総<i>B. microti</i>抗体価は256倍以上であった。新生児スクリーニングの一部として生後3日目に採取した血液サンプルが検査され、PCRにより<i>B. microti</i> DNAは陰性であり、IgM抗体陰性であるが、総抗体は陽性(128倍以上)であることが分かった。</p> <p>胎盤の検査で限局性基底膜脱落膜炎、軽度の絨毛血管増生、絨毛成熟異常が見られた。パラフィン包埋胎盤組織のリアルタイムPCR検査により<i>Babesia</i> DNAが検出された。児の罹患時、母親はPCRとスミアでは<i>Babesia</i>陰性であったが、総抗体価は陽性であった(256倍以上)。バベシア症の垂直感染が報告されることは稀である。この症例は、母親の分娩前感染が原因の先天性バベシア症であるという説得力のある証拠を提供した。先天性マラリアの経験に基づき、<i>Babesia</i>は妊娠中または出産時に胎盤を通過すると考えられる。患児の生後3日目の血液サンプルの分析で検出された<i>Babesia</i>抗体は、恐らく母親のIgG抗体が移行したことを意味する。</p> <p>バベシア症の流行地域における乳児の発熱及び溶血性貧血の鑑別診断において、この診断は考慮されなくてはならない。</p>			新鮮凍結血漿-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血 新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240 新鮮凍結血漿-LR「日赤」480	
報告企業の意見	米国でバベシア症の垂直感染症例が報告された。	今後の対応	今後も引き続き、新興・再興感染症の発生状況等に関する情報の収集に努める。		

MedDRA/J Ver.15.0J

30

## Vertical Transmission of *Babesia microti*, United States

Julie T. Joseph, Kerry Purcell, Susan J. Wong, Jose Munoz, Allen Teal, Susan Madison-Antenucci, Harold W. Horowitz, Maria E. Agunero-Rosenfield, Julia M. Moore, Carlos Abramowsky, and Gary P. Wormser

*Babesiosis* is usually acquired from a tick bite or through a blood transfusion. We report a case of babesiosis in an infant for whom vertical transmission was suggested by evidence of *Babesia* spp. antibodies in the heel-stick blood sample and confirmed by detection of *Babesia* spp. DNA in placenta tissue.

**B**abesiosis is an emerging infection in the United States, principally caused by *Babesia microti* (1). The most common route of infection is the bite of an *Ixodes scapularis* tick; transmission can also occur by transfusion of infected blood products, and vertical transmission in animals has been documented (2,3) and is a potential route of transmission for humans. We report a case of babesiosis in an infant for whom vertical transmission was suggested by *Babesia* spp. antibodies in a heel spot blood sample and confirmed by detection of *Babesia* DNA in placenta tissue.

### The Case-Patient

A 6-week-old girl from Yorktown Heights, New York, was admitted to the hospital on September 16, 2002, with a 2-day history of fever, irritability, and decreased oral intake. The mother was asymptomatic during and after her pregnancy. The infant was delivered vaginally and full term at 3,430 g without complications. The infant's mother had visited parks in Westchester and Dutchess Counties in New York during the pregnancy but was unaware of any tick bites. The infant had no known tick exposure, and neither mother nor infant had a history of blood transfusion.

**Author affiliations:** New York Medical College, Valhalla, New York, USA (J.T. Joseph, K. Purcell, J. Munoz, H.W. Horowitz, M.E. Agunero-Rosenfield, G.P. Wormser); New York State Department of Health, Albany, New York, USA (S.J. Wong, A. Teal, S. Madison-Antenucci); University of Georgia, Athens, Georgia, USA (J.M. Moore); and Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA (C. Abramowsky)

DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1808.110988>

1318

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 18, No. 8, August 2012

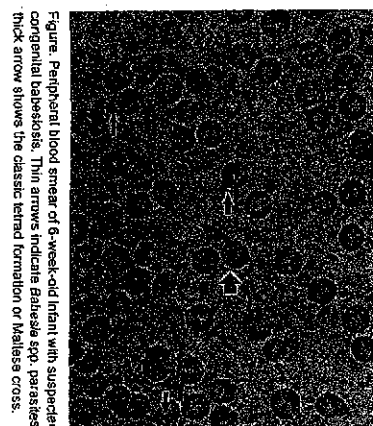


Figure. Peripheral blood smear of 6-week-old infant with suspected congenital babesiosis. Thin arrows indicate *Babesia* spp. parasites. Black arrow shows the classic tetrad formation or Maltese cross.

During examination, the infant was alert but irritable and pale. Axillary temperature was initially 36.3°C but increased to 38.1°C on the same day. Her conjunctivae were icteric; she had a palpable spleen tip, and her liver was palpable 3 cm below the costal margin. Initial laboratory findings included hemoglobin 7.1 g/dL, platelet count 100 × 10<sup>9</sup>/L, and leukocyte count 19.7 × 10<sup>9</sup> cells/μL with a differential of 4% segmented neutrophils, 80% lymphocytes, and 16% monocytes. Reticulocyte count was 5.5%. Total bilirubin concentration was 2 mg/dL with a direct fraction of 0.4 mg/dL; aspartate aminotransferase level was 66 U/L, and cerebrospinal fluid samples yielded negative results. Lymphocyte serologic test result was negative.

Routine examination of a peripheral blood smear showed *B. microti* in 4% of erythrocytes (Figure); a blood sample from the infant was positive by PCR for *B. microti* DNA. Total *B. microti* antibody titer was >256 by indirect immunofluorescence assay, with a polyvalent secondary antibody (anti-IgG-IgA+IgM) (4) that was presumed to be principally IgG because test results for IgM were negative (online Technical Appendix, [wwwnc.cdc.gov/eid/pdfs/11-0988-Technical.pdf](http://wwwnc.cdc.gov/eid/pdfs/11-0988-Technical.pdf)). The heel-stick blood sample obtained on the infant's third day of life as part of newborn screening was tested and found to be negative for *B. microti* by PCR (5) and for IgM but total antibody positive (>128) (online Technical Appendix).

Examination of the placenta showed focal basal decidual inflammation, mild chorionitis, and villus dysmaturity. *Babesia* spp. protozoans were not detected in Current affiliation: New York University School of Medicine, New York, New York, USA.

maternal or fetal blood by histologic examination of hematoxylin and eosin-stained sections of formalin-fixed, paraffin-embedded tissue of the placenta disk, amnion/chorion, and umbilical cord. *Babesia* DNA was detected by real-time PCR testing of paraffin-embedded placenta tissue (online Technical Appendix) (6). Cycle threshold values were relatively high (37.1–38.2), indicating that the amount of parasite DNA in the sample was close to the limit of detection; results were reproducible on duplicate

testing of DNA samples extracted from separate paraffin blocks. The real-time PCR product was of the correct size, and the melting curve demonstrated melting temperatures within 1°C from the placenta, the positive control, and a positive sample from an unrelated patient, confirming that the correct product was amplified. At time of the illness in the infant, the mother was negative for *Babesia* spp. according to PCR and smear but positive for total antibodies (>256).

Table. Comparison of selected clinical and laboratory data from reported cases of congenital babesiosis in 5 infants\*

Clinical data	Reference				
	(7) Not given/Long Island, New York	(8) Not given/Long Island, New York	(9) Not given/New Jersey	(10) Not given/Long Island, New York	This study 2002/Westchester County, New York
Year of diagnosis/ location					
Infant age at time of symptom onset, d	30	32	19	27	41
Clinical findings	Fever, irritability, pallor, hepatosplenomegaly	Fever, lethargy, poor feeding, pallor, scleral icterus, hepatomegaly	Fever, poor feeding, gagging, irritability, pallor, scleral icterus, hepato- splenomegaly	Fever, pallor	Fever, decreased oral intake, irritability, scleral icterus, pallor, hepatosplenomegaly
Initial babesia parasitemia level, %	5	4.4	15	2	4
Hospitalization, d	6	5	8	NA	5
Maternal tick bite	1 wk before delivery	7 wk before delivery	4 wk before delivery	None known	None known
<i>Babesia</i> spp. serologic and PCR results for infant	30 d after birth: IgM+/IgG+ (128/128) by IFA; 32 d after birth: IgM+/IgG+ (256/512) by IFA; PCR ND	At illness onset: IgG IFA 160; IgM/IgG immunoblot +; PCR ND	At illness onset: IgM+/IgG+ (40/256) by IFA; PCR ND	NA	Newborn screening (heel stick): IgM- (<16); total antibody + (>128) by IFA; PCR-; 6 wks after birth: IgM- (<16); total antibody + (>256) by IFA; PCR+ Birth: placenta PCR+; 6 wk after birth: IgM ND; total antibody + (>256) by IFA; PCR-; peripheral smear -
<i>Babesia</i> spp. evaluation results for mother	30 d after birth: IgM+/IgG+ (2,048/1,024); 32 d after birth: IgM+/IgG+ (4,096/1,024); peripheral smear - at time of delivery and at 30 and 32 d after birth	7 wk before birth: IgG IFA <40; IgM/IgG immunoblot -; 2 mo after birth: IgG IFA 640; IgM/IgG immunoblot +; peripheral smear - at delivery and at infant illness onset	At infant illness onset: IgM+/IgG+ (80/>1,024) by IFA; peripheral smear negative at time of infant illness onset	At infant illness onset: PCR+	
HGB, g/dL	9.3	10.8	8.8	NA; HCT 24.3%	7.1
Platelets, x 10 <sup>3</sup> /μL	38	87	34	101	100
Leukocytes/PMN leukocytes, cells/μL	6,500/1,170	NA	9,000/1,890	NA	18,700/788
LDH, U/L	894	NA	2535	NA	NA
Bilirubin Indirect, mg/dL	3.8	9.7	5.9	NA	1.5
AST, U/L	90	NA	53	NA	66
ALT, U/L	90	NA	18	NA	50
Treatment	CLi and quinine for 10 d	CLi and quinine with AZT added on day 3; on day 5 changed to AZT plus quinine for additional 7 d	AZT and ATO for 10 d	AZT and ATO, duration not given	AZT and ATO for 9 d
Follow-up	Well at 6 mo posttreatment	Improved at 2 wk	Lost to follow-up	NA	22 mo
Blood transfusion for anemia	Yes, for HCT of 18%	Yes, for HGB of 7.3 g/dL	Yes, for HGB of 7.0 g/dL	Yes, for HCT of 17.3%	Yes, for HGB of 5.2 g/dL with HCT of 15.8%

\*No mothers became ill. NA, not available; +, positive; IFA, indirect immunofluorescence assay; ND, not done; -, negative; HGB, hemoglobin; HCT, hematocrit; PMN, polymorphonuclear; LDH, lactate dehydrogenase level; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CLi, clindamycin; AZT, azithromycin; ATO, atovaquone.

## DISPATCHES

The infant was treated with a 9-day course of azithromycin plus atovaquone. A blood transfusion was administered when her hemoglobin concentration fell to 5.2 g/dL. The infant became afebrile by 72 hours and was discharged after a 5-day hospitalization. Repeat blood smears revealed a parasite load of 0.3% at discharge. On final evaluation at 22 months of age, physical examination revealed no abnormalities; hemoglobin level was 11.7 g/dL. *Babesia* PCR was negative, and total *Babesia* antibody level was positive at 128.

## Conclusions

Congenital babesiosis has been rarely reported (Table) (7–10). This case provided convincing evidence for congenital babesiosis because of prepartum infection involving the placenta in the mother. On the basis of experience with congenital malaria, we assume that *Babesia* spp. parasites cross the placenta during pregnancy or at the time of delivery (11,12). In congenital malaria, increasing evidence suggests that the malaria parasites are most often acquired antenatally by transplacental transmission of infected erythrocytes (12).

Reported cases of congenital babesiosis share many similarities, including asymptomatic maternal infection and development of fever, hemolytic anemia, and thrombocytopenia in the infant detected between 19 and 41 days after birth. All of the infants responded to antimicrobial drug therapy; 3 were treated with azithromycin plus atovaquone (9,10), the preferred treatment regimen for mild babesiosis (1). All infants required a blood transfusion because of severe anemia. The clinical signs and symptoms for these cases of congenital babesiosis are similar to those of congenital malaria in non-disease endemic areas (11,13).

We found *Babesia* spp. antibodies on day 3 of life by analyzing the patient's heel-stick blood sample, which likely represented maternal transfer of IgG. Passive transfer of maternal antibodies is regarded as a protective factor against congenital malaria, and some newborns with malaria who are parasitemic at birth spontaneously clear the infection without ever becoming ill (11,14). The temporary presence of maternal IgG in infants has been suggested as an explanation for the typical 3–6 week incubation period of congenital malaria in non-disease endemic areas (14).

The real-time PCR used to find *B. microti* DNA in placenta tissue is ≈20× more sensitive than microscopic examination of Giemsa-stained blood smears (6). Assuming a blood sample with a parasitemia equivalent to that detected in the placental tissue, a blood smear would contain ≤10 infected cells per slide. Given the low level of *Babesia* DNA in the placenta tissue, it is not surprising that histologic examination did not reveal piroplasm. Nonetheless, limited evidence of placental abnormalities suggests a pathologic process.

In summary, babesiosis is an emerging infectious disease (15) that can rarely cause congenital infection. This diagnosis should be considered in the differential diagnosis of fever and hemolytic anemia in infants from disease-endemic areas.

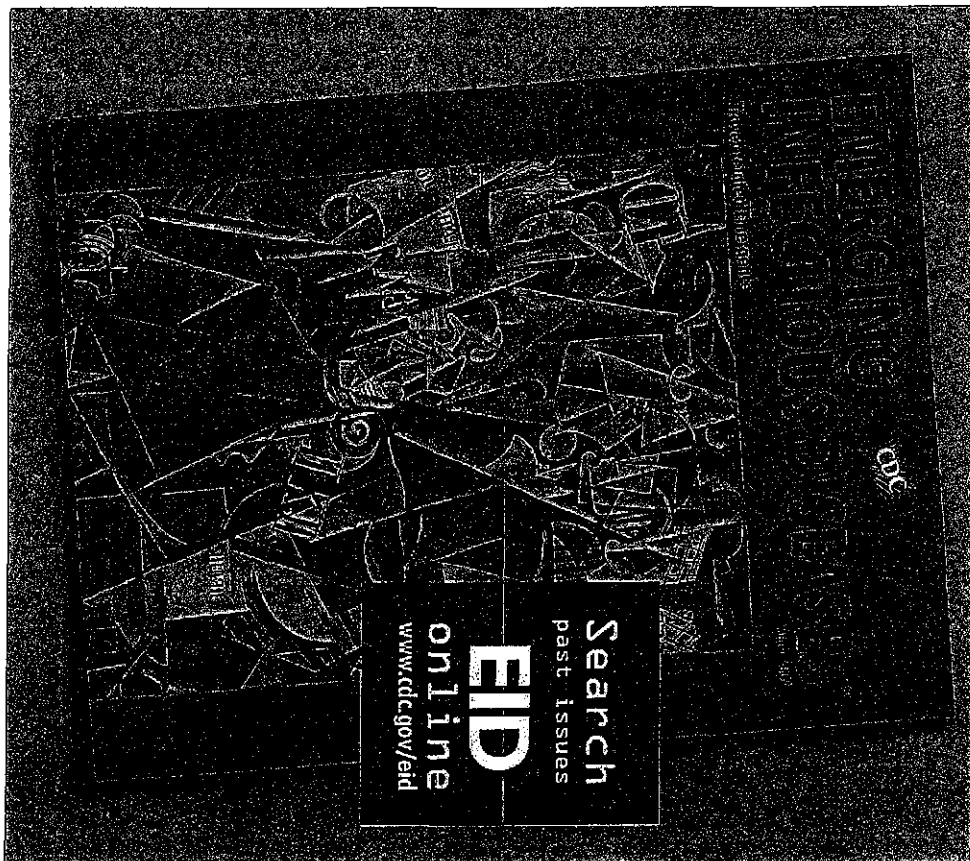
## Acknowledgments

The authors thank Steven Smith, Jennifer Calder, Lisa Giarratano, Lenise Banwarie, Ewa Bajor-Dattilo, and Karen Kulas for their assistance.

Dr Joseph is an assistant professor of medicine in the Division of Infectious Diseases at New York Medical College. Her research interests are tick-borne illnesses, particularly babesiosis.

## References

- Vannier E, Gewartz BE, Krause PJ. Human babesiosis. Infect Dis Clin North Am. 2008;22:469–88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2008.03.010>
- de Vos AJ, Imes GD, Cullen JSC. Cerebral babesiosis in a new-born calf. Onderstepoort J Vet Res. 1976;43:75–8.
- Fukunoto S, Suzuki H, Igarashi I, Xuan X. Fatal experimental transplacental *Babesia gibsoni* infections in dogs. Int J Parasitol. 2005;35:1031–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2005.03.018>
- Chisholm ES, Ruebush TK II, Sulzer AJ, Healy GR. *Babesia microti* infection in man: evaluation of an indirect immunofluorescent antibody test. Am J Trop Med Hyg. 1978;27:14–9.
- Persing DH, Madhisen D, Marshall WF, Telford SR, Spielman A, Thornford JW, et al. Detection of *Babesia microti* by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1992;30:2097–103.
- Teal AE, Habura A, Emis J, Keithly J, Madison-Antenucci S. A new real-time PCR assay for improved detection of the parasite *Babesia microti*. J Clin Microbiol. 2012;50:903–8. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.05848-11>
- Esernio-Jensen D, Scimeca PG, Benach JL, Tenenbaum MJ. Transplacental/perinatal babesiosis. J Pediatr. 1987;110:570–2. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(87\)80552-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80552-8)
- New DL, Quinn J, Qureshi MZ, Sigler S. Vertically transmitted babesiosis. J Pediatr. 1997;131:163–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)0143-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(97)0143-4)
- Sethi S, Alcidi D, Kesarwala H, Tolan RW Jr. Probable congenital babesiosis in infant, New Jersey, USA. Emerg Infect Dis. 2009;15:788–91. <http://dx.doi.org/10.3201/eid15070808>
- Aderinboye O, Syed S. Congenital babesiosis in a four-week old female infant. Pediatr Infect Dis J. 2010;29:188. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181c3e971>
- Vottier G, Arsac M, Farnoux C, Mariani-Kurdjian P, Baud O, Aujard Y. Congenital malaria in neonates: two case reports and review of the literature. Acta Paediatr. 2008;97:505–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00690.x>
- Malthora I, Mungai P, Muehli E, Kwikie JJ, Meshnick SR, King CL. Umbilical cord-blood infections with *Plasmodium falciparum* malaria are acquired antenatally in Kenya. J Infect Dis. 2006;194:176–83. <http://dx.doi.org/10.1086/505150>
- Lesko CR, Arguin PM, Newman RD. Congenital malaria in the United States. A review of cases from 1966 to 2005. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161:1062–7. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.161.11.1062>



14. Hagnan S, Kikawa K, Niaz M, Purswani M, Robins EB. Congenital malaria, an important differential diagnosis to consider when evaluating febrile infants of immigrant mothers. *Pediatrics Emerg Care*. 2007;23:326-9. <http://dx.doi.org/10.1097/PEC.0b0037016478238.7d>

15. Joseph JT, Roy SS, Shams N, Vairaitcher P, Madhavan RB, Hoar S, et al. Babesiosis in Lower Hudson Valley, New York, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:849-7.

Address for correspondence: Julie T. Joseph, New York Medical College, Division of Infectious Diseases, Manger Pavilion Room 245, Valhalla, NY 10595, USA. (email: julie.joseph@nyumc.edu)

Use of trade names is for identification only and does not imply endorsement by the Public Health Service or by the US Department of Health and Human Services.

Vertical Transmission of *B. microti*

別紙様式第2-1

No. 10

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	総合機構処理欄
一般的名称 新鮮凍結人血漿	2012. 4. 21	2012. 4. 21	該当なし	
販売名(企業名)	研究報告の公表状況	Cantey PT, Stramer SL, Townsend RL, Kamel H, Ofafa K, Todd CW, Currier M, Hand S, Varnado W, Dotson E, Hall C, Jett PL, Montgomery SP. <i>Transfusion</i> . 2012 Mar 8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03581.x. [Epub ahead of print]	公表国  米国	
研究報告の概要	<p>○米国の <i>Trypanosoma cruzi</i> 感染研究: 米国の供血者間のシャーガス病原原虫の昆虫媒介性感染のためのエビデンス背景: 米国の供血者を <i>Trypanosoma cruzi</i> (<i>T. cruzi</i>) 感染についてスクリーニングし、土着性の慢性感染症と判断した。ミシシッピ州の供血者2人がスクリーニングで検出され、国内の媒介昆虫による感染の可能性があると調査された。米国内の昆虫媒介性感染リスクを評価し、推定されるリスク要因を明らかにするために米国の <i>T. cruzi</i> 感染症に関する研究を行った。</p> <p>研究案と方法: 酵素免疫測定法で繰り返し反応があり放射免疫沈降法が陽性で、感染経路の確認が不可能な供血者は、感染源を特定するための問診と、追加の血清及び血液培養検査により評価された。</p> <p>結果: 2006年8月31日から2010年4月30日までに、約2900万供血者のスクリーニングから1084人の供血者が <i>T. cruzi</i> 陽性であると確認された。そのうち調査参加資格を満たす供血者は54人で、37人(69%)が研究に参加した。15人(41%)は血清学検査結果が4回もしくは5回陽性であり、<i>T. cruzi</i> 感染陽性とみなされ、うち1人は血液培養検査陽性だった。15人中3人(20%)が流行国の農村地域を訪れたことがあったが、2週間以上滞在した者はいなかった。全員が <i>T. cruzi</i> 媒介昆虫や感染したほ乳類の生息地であると確認された地域に居住した経験があり、13人(87%)が野外でレジャーや仕事をしたと報告し、11人(73%)が私有地で宿主動物を見た報告した。</p> <p>結論: 米国の媒介昆虫経由による慢性 <i>T. cruzi</i> 感染は、以前報告されていた7症例に、ミシシッピ調査からの1例を含む16例が追加で報告された。この研究に基づく土着性感染の推定割合は供血者354,000人につき1人である。米国での昆虫媒介性感染の発生源を特定することが、感染リスクのさらなる評価のために必要である。</p>			<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>新鮮凍結血漿-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血 新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240 新鮮凍結血漿-LR「日赤」480</p> <p>血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク</p>
報告企業の意見	今後の対応			
米国の媒介昆虫に起因する <i>T. cruzi</i> 感染を調査するため、供血者間で <i>T. cruzi</i> のスクリーニングを行ったところ、米国での土着性感染であると以前報告されていた7例の他に、新しく追加症例16例が確認されたとの報告である。	日本赤十字社は、輸血感染症対策として献血時に海外滞在歴の有無を確認し、帰国(入国)後4週間は献血不適としている。また、シャーガス病の既往がある場合には献血不適としている。日本在住の中南米出身献血者については、厚生労働科学研究「血液製剤の安全性確保と安定供給のための新興・再興感染症の研究」班と共同して検討している。新たに中南米出身者(母親が出身を含む)、通算1カ月以上の中南米滞在歴を有する献血者からの血液は、血漿分画製剤の原料のみ使用する対策を実施することとした。今後も引き続き情報の収集に努める。			

31

## The United States *Trypanosoma cruzi* Infection Study: evidence for vector-borne transmission of the parasite that causes Chagas disease among United States blood donors

Paul T. Cantey, Susan L. Stramer, Rebecca L. Townsend, Hany Kamel, Karen Ofafa, Charles W. Todd, Mary Currier, Sheryl Hand, Wendy Varnado, Ellen Dotson, Chris Hall, Pamela L. Jett, and Susan P. Montgomery

**BACKGROUND:** Screening US blood donors for *Trypanosoma cruzi* infection is identifying autochthonous, chronic infections. Two donors in Mississippi were identified through screening and investigated as probable domestically acquired vector-borne infections, and the US *T. cruzi* Infection Study was conducted to evaluate the burden of and describe putative risk factors for vector-borne infection in the United States.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** Blood donors who tested enzyme-linked immunosorbent assay repeat reactive and positive by radioimmunoprecipitation assay, and whose mode of infection could not be identified, were evaluated with a questionnaire to identify possible sources of infection and by additional serologic and hemoculture testing for *T. cruzi* infection.

**RESULTS:** Of 54 eligible donors, 37 (69%) enrolled in the study. Fifteen (41%) enrollees had four or more positive serologic tests and were considered positive for *T. cruzi* infection; one was hemoculture positive. Of the 15, three (20%) donors had visited a rural area of an endemic country, although none had stayed for 2 or more weeks. All had lived in a state with documented *T. cruzi* vector(s) or infected mammalian reservoir(s). 13 (87%) reported outdoor leisure or work activities, and 11 (73%) reported seeing wild reservoir animals on their property.

**CONCLUSION:** This report adds 16 cases, including one from the Mississippi investigation, of chronic *T. cruzi* infection presumably acquired via vector-borne transmission in the United States to the previously reported seven cases. The estimated prevalence of autochthonous infections based on this study is 1 in 354,000 donors. Determining US foci of vector-borne transmission is needed to better assess risk for infection.

Chagas disease is caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*, which is usually transmitted by infected triatomine insects during their nocturnal feedings. Non-vector-borne routes of transmission include blood transfusion, organ or tissue transplantation, congenital, laboratory exposure, and ingestion of contaminated food or drink.<sup>1,2</sup> Cases involving all mechanisms of transmission except for the ingestion of contaminated food or drink have been

**ABBREVIATIONS:** ARC = American Red Cross; BSI = Blood Systems, Inc.; CG = concordant group; DG = discordant group; IFA = immunofluorescent antibody assay; RIPA = radioimmunoprecipitation assay; S/CO = signal-to-cutoff ratio; TESA IB = trypanastigote excreted or secreted antigen immunoblot; USTC = US *T. cruzi* Infection Study.

From the Epidemic Intelligence Service, Office of Surveillance, Epidemiology, and Laboratory Services, and the Division of Parasitic Diseases and Malaria, Center for Global Health, CDC, Atlanta, Georgia; the Scientific Support Office, American Red Cross, Gaithersburg, Maryland; Blood Systems, Inc., Scottsdale, Arizona; the Mississippi State Department of Health, Jackson, Mississippi; the Biology Department, Berry College, Mount Berry, Georgia; and Mississippi Blood Services, Flowood, Mississippi.

Address reprint requests to: Paul T. Cantey, MD, MPH, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road, MS A-06, Atlanta, GA 30333; e-mail: pcantey@cdc.gov.

The opinions expressed in this manuscript are those of the authors and do not represent the opinions of the Centers for Disease Control and Prevention, the American Red Cross, or Blood Systems, Inc.

Received for publication October 10, 2011; revision received December 21, 2011, and accepted January 7, 2012.  
doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03581.x

TRANSFUSION \*\*,\*\*,\*\*\*

CANTEY ET AL.

documented in the United States including seven cases of autochthonous, likely vector-borne transmission.<sup>3-9</sup>

The acute phase of infection typically lasts 4 to 8 weeks. Most patients are asymptomatic though some may present with a mild febrile illness. Rarely the patient may develop Romaña's sign, acute myocarditis, or meningoencephalitis. If left untreated, most patients will progress from acute to the chronic phase of infection and will likely remain infected for life. Those who do not develop symptoms and who have a normal physical exam, 12-lead electrocardiogram, and radiologic exam of the chest, esophagus, and colon are considered to have the indeterminate form of chronic infection. Approximately 20% to 30% of patients with the indeterminate form of infection will eventually develop organ damage involving the heart or the gastrointestinal system. This pathologic process can result in a variety of problems including, but not limited to, cardiac arrhythmias, congestive heart failure, sudden cardiac death, achalasia, megaesophagus, prolonged constipation, megacolon, and bowel ischemia.<sup>1</sup> In Latin America, an estimated 12,500 people died in 2006 due to the complications arising from chronic, symptomatic Chagas disease.<sup>3</sup> Approximately two-thirds of these deaths were due to sudden cardiac death, 25% to 30% were due to refractory congestive heart failure, and 10% to 15% were due to thromboembolic events.<sup>2</sup> Bern and colleagues<sup>1</sup> recently reviewed the evaluation and treatment of Chagas disease as applicable to the United States.

Chagas disease diagnostic testing is complex. The World Health Organization criteria for the serologic diagnosis of Chagas disease recommend that an individual has two positive tests before considering the individual infected; however, a single test is acceptable for determining the suitability of a blood unit for transfusion.<sup>10</sup> Diagnosis of *T. cruzi* infection in chronically infected individuals in the United States is based on reactivity to two different serologic tests of different methods and/or target antigens, with due consideration given to the individual's epidemiologic risk for infection.<sup>11</sup> The CDC currently uses two tests for the diagnosis of Chagas disease. The immunofluorescent antibody assay (IFA) is a CDC in-house test based on fixed epimastigotes where reactivity at 1-in-32 or greater sample dilutions is defined as a reactive test. The Chagatest recombinant v3.0 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, Wiener, Rosario, Argentina) is based on six different recombinant antigens; it is Food and Drug Administration (FDA) cleared for diagnostic use in the United States. The assay cutoff was determined according to the product insert and in usual practice an optical density (OD) of greater than 0.33 is reactive. Additionally, the CDC uses the trypanastigote excreted or secreted antigen immunoblot (TESA IB), which uses a mix of trypanastigote exoantigens.<sup>12</sup> Reactivity to *T. cruzi*-specific transsialidase antigens at 150 to 160 kDa is considered a positive result.<sup>13</sup> In studies outside of the United States, the

TESA IB has been shown to be useful for the diagnosis of chronic infection and for the confirmation of blood donors with otherwise inconclusive results.<sup>13,14</sup>

Currently two FDA-approved screening tests for blood donors are available for use in the United States. The *T. cruzi* EIA test system (Ortho-Clinical Diagnostics, Inc., Raritan, NJ) is based on a trypanosome epimastigote parasite lysate. The PRISM Chagas chemiluminescent immunoassay (Abbott, Abbott Park, IL) is based on four hybrid recombinant *T. cruzi* proteins. A repeat-reactive result for either test at a signal-to-cutoff ratio (S/CO) of 1.0 or greater is considered sufficient to discard the donation and to defer the donor from future donations. The radioimmunoprecipitation assay (RIPA), available through Quest Diagnostics (Madison, NJ), is also based on an epimastigote parasite lysate and is used by most blood centers to confirm repeat-reactive screening results.<sup>15,16</sup> Reactivity corresponding to envelope surface antigens at 72 and 90 kDa is considered a positive result confirming antibody reactivity.<sup>17</sup>

In January 2007, the American Red Cross (ARC) and Blood Systems, Inc. (BSI) implemented the Ortho EIA for screening of each blood donation for antibodies to *T. cruzi*. Universal blood donation screening in the United States has identified a prevalence of approximately one serologically confirmed-positive donor for every 28,000 donations screened.<sup>18,19</sup> In June 2007, two blood donors in rural Mississippi were identified by Mississippi Blood Services as *T. cruzi* antibody confirmed (meaning repeat reactive on Ortho EIA and confirmed by RIPA), but neither donor had identifiable risk factors typically associated with *T. cruzi* infection (i.e., birth in or travel to an endemic country or maternal risk). The CDC was invited by the Mississippi State Department of Health to assist with the investigation of these suspected autochthonous cases. Because of the results of the investigation of these two blood donors and the fact that vector-borne transmission has been previously reported in the United States, we further investigated the potential for autochthonous transmission in *T. cruzi* antibody-confirmed blood donors who had not lived outside the United States. The identification of such donors could be a means to increase the detection of chronic *T. cruzi* infection in the United States and to aid in the identification of risk factors for vector-borne transmission in this country. Therefore, the US *T. cruzi* Infection Study (USTC) was designed to evaluate the burden of, and putative risk factors for, vector-borne acquisition of infection in the United States.

### MATERIALS AND METHODS

#### Donor selection and testing algorithms

All ARC and BSI blood donors presenting since January 29, 2007, were screened with the licensed Ortho *T. cruzi*



EIA as part of routine screening for blood-borne pathogens; prior use of the Ortho EIA occurred at the Los Angeles region of the ARC as part of a clinical trial (under an investigational new drug protocol, for test kit licensure). For each Ortho EIA repeat-reactive donor, the Ortho EIA and RIPA were repeated from a separately collected sample from the same donation to exclude sample contamination or other sources of error that may have occurred during the test-of-record testing. For the purposes of overall analysis of screening test efficacy, donors testing repeat reactive (test-of-record) were invited to participate in a donor follow-up study including those with RIPA confirmed-positive results, defined as cases for this separate donor follow-up study, and those with RIPA-negative or indeterminate results, defined as controls for this separate donor follow-up study (these results are not included in this report). Routine donor follow-up included collecting an additional sample for repeat Ortho EIA screening and RIPA performed on all samples; in addition, RIPA-positive donors had samples collected for molecular (polymerase chain reaction [PCR]) and infectivity (hemoculture) studies performed by in-house methods at the ARC (PCR data not included in this report).<sup>20</sup> After the FDA licensure of the Abbott PRISM Chagas chemiluminescent immunoassay, all index and follow-up samples from EIA-reactive donors were also tested retrospectively. Follow-up of all Ortho EIA-reactive donors also included responding to a questionnaire covering donor demographics and *T. cruzi* risk factors.

RIPA-positive donors for whom no risk factors for *T. cruzi* infection were identified from the initial follow-up questionnaire for the separate donor follow-up study were invited to participate in USTC. Participating donors were asked to complete a separate USTC questionnaire administered by the same study personnel who administered the original follow-up questionnaire and to undergo testing beyond that described as part of follow-up. Spanish only-speaking donors were excluded from the study since these individuals likely represented donors whose infection did not originate in the United States. The USTC questionnaire gathered information about outdoor activities, including time frames and geographic location, structures on property where triatomines could establish colonies, exposure to triatomines, exposure to wild and domesticated animals that have been found to serve as reservoirs of infection, and exposure to foods that have been associated with food-borne transmission of infection in endemic countries in Latin America. In addition to the testing already described and performed by the blood center testing laboratories, as part of USTC, the CDC performed its in-house IFA, the Wiener EIA, and its in-house TESA IB. Each donor was tested only once by the CDC.

#### Human subject approvals and statistical considerations

The protocol was approved by the CDC and ARC institutional review boards. The ARC institutional review board served as the institutional review board of record for BSI. Because the purpose of the study was to generate hypotheses, no sample size calculations were performed and investigators attempted to enroll any individual who qualified. Results for all testing and follow-up questionnaire data were collated by the CDC. Descriptive statistics were calculated in computer database software (Microsoft Excel, Microsoft Corp., Redmond, WA).

## RESULTS

#### Mississippi case reports leading to the USTC study

The first of the two donors (Donor A) was 44 years old at the time of the relevant blood donation in 2007. He had had one episode of syncope in the past, although this temporally related to an acute myocardial infarction in 2004. He had received 2 units of red blood cells (RBCs) at the time of his quadruple coronary artery bypass, but both of his donors had nonreactive Ortho EIA test results. He had not received an organ or tissue transplant and he had never traveled to an endemic country. In fact, he had never traveled outside the United States. His mother had never lived in an endemic area. His electrocardiogram did not reveal any conduction abnormalities. Epidemiologic investigation revealed that he had lived in the rural South all of his life and may have lived in substandard housing during his youth. He had multiple outdoor activities that could bring him in contact with triatomine bugs at night, including hunting and working outside at night in a wooded area under a bright light. Additionally, he field dressed animals killed while hunting without using gloves. Moreover, he reported exposure on his property to multiple mammalian species that have been shown to be potential reservoirs of the *T. cruzi* parasite in the United States, including opossums, raccoons, skunks, and armadillos. Investigation of his property revealed a single adult *Triatoma sanguisuga*, a species of triatomine bug recognized to be a vector of *T. cruzi*.

Donor A's index and follow-up serum samples were repeat reactive by the Ortho EIA (S/CO, 4.5) and RIPA positive. Both blood samples were sent to the CDC and were IFA positive with titers of 64 for the first sample and 32 for the second sample. Both samples were also positive on the Wiener EIA with raw OD values of 0.709 and 0.350 (0.33 OD cutoff). All testing performed on his family members as well as his hunting dogs was negative. PCR performed on the *T. sanguisuga* was positive for *T. cruzi*.

The laboratory testing confirmed that Donor A was antibody positive and likely infected with *T. cruzi*. Based on his presentation he was in the indeterminate form of

chronic infection. Although an infected vector was found on his property and the donor was at risk for nocturnal exposure to the vector based on his reported activities, it is unclear exactly when and where he was infected. He was offered treatment but declined.

Donor B was 64 years old at the time of the relevant blood donation. He had no concerning cardiac or gastrointestinal symptoms. He had never received blood products, organs, or tissues. He had visited the border region of Mexico while working in Texas but had never spent the night outside the United States. His mother had never lived in an endemic country. Epidemiologic investigation revealed that he had grown up in rural Louisiana, possibly in substandard housing. He also reported activities that could result in exposure to the vector at night, including hunting and working in the barn on his property. Like Donor A, he reported exposure to multiple potential mammalian reservoir species including opossums, raccoons, and armadillos. He also thought he recognized the triatomine bug, and investigation of his property also revealed a single adult specimen of *T. sanguisuga*.

Donor B's index and follow-up serum samples were repeat reactive on Ortho EIA (S/CO, 1.5) and RIPA positive. Both samples were negative by the CDC IFA. The index sample was negative by the Wiener EIA but the second was borderline negative with an OD of 0.270. PCR performed on the *T. sanguisuga* was negative for *T. cruzi*.

The laboratory testing in this case was more difficult to interpret. Blood center testing confirmed antibody reactivity in Donor B; however, the CDC's testing was inconclusive, and thus the infection status for Donor B could not be determined, although like Donor A, he had risk factors that could suggest vector-borne transmission. He did not seek medical evaluation or treatment.

#### USTC

From August 31, 2006, to April 30, 2010, a total of 1084 donors were identified by ARC and BSI as *T. cruzi* antibody confirmed from screening approximately 29 million donations. This is a prevalence of 1 in 26,700 donations screened for these two organizations, which represent greater than 50% of collected blood in the United States. Of the 292 (26.9%) RIPA-positive donors who were participants in the donor follow-up study, 56 were eligible for the USTC; 39 (70%) agreed to participate. Two of the 39 enrolled donors were excluded after testing was complete because it was determined that they had mothers from endemic Latin American countries, leaving 37 donors in the study from a total of 54 eligible donors. The 37 donors were divided into two groups based on their USTC testing results. The concordant group (CG) consisted of *T. cruzi* antibody-confirmed donors with at least two positive CDC tests (IFA, Wiener EIA, and/or TESA IB), including one donor who had a borderline positive Wiener EIA. In

contrast, the *T. cruzi* antibody-confirmed donors in the discordant group (DG) had no positive results when tested at the CDC. The CG included 15 (41%) donors, whereas 22 (59%) were classified in the DG. The median age of CG donors was 42 years (range, 21-65 years), and the median age of DG donors was 45 years (17-77 years). Other demographic information for both groups is shown in Table 1.

The mean Ortho EIA S/CO test-of-record result for each CG donor at index is shown in Table 2 in order of decreasing S/CO values. Table 2 also provides all subsequent testing data by combining individual results by assay for each donor's index test-of-record, repeat index (from an independent sample), and follow-up sample test result. Thus, a result of three of three indicates that all samples (index test-of-record, independent index, and follow-up) were all reactive; values of greater than three indicate multiple follow-up samples. All testing was performed in singlet with the exception of the Ortho and Abbott screening assays, which are reported as mean values of three results: initial reactive and duplicate retest values. It is important to note that all 15 CG donors had Ortho EIA repeat-reactive results on all subsequent testing. All donors except donor CG14 had a positive RIPA for each sample tested. Nine of the 15 CG donors had a positive titer by IFA; the donors with a negative IFA were donors CG9-11 and donors CG13-15. All 15 donors had a positive or borderline positive Wiener EIA and a positive or weakly positive TESA IB. The Abbott PRISM Chagas assay, which became available after the initiation of this study, was performed on 14 of the 15 CG donors. All tested donors were PRISM repeat reactive except Donor CG14. Only Donor CG4 had a positive hemoculture.

Similar to CG donors, the DG donors were tested on multiple occasions by the Ortho EIA and RIPA. Of note, although 21 of 22 donors had at least one repeat-reactive specimen on the Ortho EIA, only Donors DG2 and DG4 had consistently repeat-reactive results on all specimens tested (Table 3). Similarly, although all donors had at least one positive RIPA, only Donor DG4 was consistently RIPA positive on all specimens. Note that DG22 was initially identified as Abbott PRISM reactive (during a clinical trial) and was included as an eligible donor because of his RIPA positivity (albeit Ortho EIA nonreactive). All DG donors

TABLE 1. Basic demographic information by group\*

Demographic	CG (n = 15)	DG (n = 22)
Female sex	9 (60)	7 (32)
Non-Hispanic white	10 (67)	19 (86)
Non-Hispanic black	0 (0)	2 (9)
Hispanic	5 (33)	1 (5)
Born in the United States or its territories	15 (100)	22 (100)
Mother born in endemic country	0 (0)	0 (0)

\* Data are reported as number (%).

TABLE 2. USTC testing results for the CG donors\*

ID	Index Ortho EIA mean S/CO	Number RR Ortho/number tested	Number positive RIPA/number tested	IFA titer	Wiener EIA raw OD	TESA IB	PRISM mean S/CO
CG1	6.2	4/4	2/2	128	3.5	Pos	11.2
CG2	5.1	3/3	2/2	64	3.4	Pos	10.5
CG3	4.7	4/4	2/2	256	3.1	Pos	5.2
CG4	4.5	4/4	4/4	32	2.8	Pos	6.8
CG5	4.3	5/5	4/4	32	2.4	Pos	7.3
CG6	3.4	2/2	2/2	128	2.3	Pos	6.5
CG7	3.4	3/3	3/3	32	2.4	Pos	7.5
CG8	3.4	3/3	3/3	32	3.5	Pos	3.7
CG9	2.9	3/3	3/3	≤16	0.55	Pos	3.1
CG10	2.8	3/3	3/3	≤16	0.87	Pos	NA
CG11	2.5	3/3	3/3	≤16	0.66	W. Pos	2.7
CG12	2.5	4/4	4/4	64	0.92	Pos	2
CG13	2.1	3/3	3/3	≤16	2.1	W. Pos	1.9
CG14	1.4	3/3	2/3	≤16	1.1	Pos	0.75†
CG15	1.1	3/3	3/3	≤16	0.33‡	W. Pos	1.2

\* Ortho EIA is the Ortho *T. cruzi* ELISA test system, and a S/CO ≥ 1.0 is a reactive test; IFA is the CDC in-house IFA, reactivity at a sample dilution of ≥32 is a reactive test; Wiener EIA is the Chagatest ELISA recombinant v3.0, and a raw OD of >0.33 is a reactive test; PRISM is the Abbott PRISM Chagas chemiluminescent immunoassay, and a S/CO ≥ 1.0 is a reactive test.  
 † Nonreactive samples were not run in triplicate so this is a single not a mean value.  
 ‡ This result is borderline positive.  
 NA = not available; Pos = positive; RR = repeat reactive; W. Pos = weakly positive.

TABLE 3. USTC testing results for the DG donors\*

ID	Index Ortho EIA mean S/CO	Number RR Ortho/number tested	Number positive RIPA/number tested	IFA titer	Wiener EIA Raw OD	TESA IB	PRISM S/CO
DG1	3.4	3/4	1/3	≤16	≤0.33	Neg	0.21
DG2	2.8	4/4	1/4	≤16	≤0.33	Neg	0.09
DG3	2.5	4/5	1/4	≤16	≤0.33	Neg	0.15
DG4	1.9	5/5	5/5	≤16	≤0.33	Neg	0.42
DG5	1.8	3/4	1/4	≤16	≤0.33	Neg	0.17
DG6	1.8	1/5	2/5	≤16	≤0.33	Neg	0.06
DG7	1.7	2/4	1/4	≤16	≤0.33	Neg	0.10
DG8	1.4	3/4	2/4	≤16	≤0.33	Neg	0.11
DG9	1.3	2/5	1/4	≤16	≤0.33	Neg	0.13
DG10	1.3	3/4	1/4	≤16	≤0.33	Neg	0.15
DG11	1.3	1/4	2/4	≤16	≤0.33	Neg	0.07
DG12	1.3	1/4	2/4	≤16	≤0.33	Neg	0.15
DG13	1.2	4/5	1/5	≤16	≤0.33	Neg	0.07
DG14	1.2	3/5	2/4	≤16	≤0.33	Neg	0.17
DG15	1.2	2/5	1/5	≤16	≤0.33	Neg	0.48
DG16	1.2	2/4	2/4	≤16	≤0.33	Neg	0.10
DG17	1.2	3/4	1/3	≤16	≤0.33	Neg	NA
DG18	1.1	1/4	2/4	≤16	≤0.33	Neg	0.06
DG19	1.1	1/5	1/5	≤16	≤0.33	Neg	0.06
DG20	1.0	2/4	2/4	≤16	≤0.33	Neg	0.06
DG21	1.0	1/5	1/5	≤16	≤0.33	Neg	0.05
DG22	0.1	0/4	1/4	≤16	≤0.33	Neg	0.81

\* Ortho EIA is the Ortho *T. cruzi* ELISA test system, and a S/CO ≥ 1.0 is a reactive test; IFA is the CDC in-house IFA, and reactivity at a sample dilution of ≥32 is a reactive test; Wiener EIA is the Chagatest ELISA recombinant v3.0, and a raw OD >0.33 is a reactive test; PRISM is the Abbott PRISM Chagas chemiluminescent immunoassay, and a S/CO ≥ 1.0 is a reactive test.  
 RR = repeat reactive; NEG = negative; NA = not available.

were IFA, Wiener EIA, and TESA IB negative; the Abbott PRISM Chagas assay was nonreactive for all 21 donors for whom the test was performed. All 22 DG donors had a negative hemoculture result.

The risk factors for acquisition of *T. cruzi* infection among CG donors are shown in Table 4. Of note, no donor

had a mother from an endemic Latin American country and no one worked with the parasite in a laboratory. Two donors had received blood transfusions in the United States (CG1 and CG10). No donor received human tissue or organs in the United States or blood products, tissue, or organs in an endemic Latin American country. Eleven

TABLE 4. Risk factors for Chagas disease in the CG donors (n = 15)\*

Mother born in endemic country	0 (0)
Received blood product in United States†	2 (13)
Received tissue or organ in United States	0 (0)
Received blood, tissue, or organ outside United States	0 (0)
Travel to endemic country	8 (53)
Mexico only	6 (40)
Guatemala, Belize	1 (7)
Costa Rica, Panama, Mexico	1 (7)
Travel >2 weeks in an endemic country	0 (0)
Travel to rural area in an endemic country	3 (20)
Lived abroad in endemic country	0 (0)
Worked in a laboratory with the parasite	0 (0)

\* Data are reported as number (%).  
 † One donor received a transfusion in 1971 in California, and one donor received a transfusion in Florida in 1987.

TABLE 5. Potential risk factors for vector-borne *T. cruzi* infection in the United States in the CG donors (n = 15)\*

Ever resided in a state with V/R	15 (100)
In rural area within this state	11 (73)
Ever worked outdoors in state with V/R	7 (47)
In the woods	5 (33)
At night	4 (27)
Outdoor leisure activity in state with V/R	10 (67)
Hunted	3 (20)
Camped	6 (40)
Gardened	4 (27)
Outdoor leisure or work activity in state with V/R	13 (87)

\* Data are reported as number (%).  
 V/R = *T. cruzi* vector or infected mammalian reservoir.

donors had traveled outside the United States, although only eight had traveled to an endemic Latin American country. Three donors (CG1, CG4, and CG13) had traveled to a rural area in an endemic Latin American country; however, no donor had stayed in the area for more than 2 weeks. It is important to note that donor CG4, who was hemoculture positive, had spent less than a week in an endemic Latin American country and although the donor reported spending time in rural areas, the donor did not spend the night in those areas.

Three (20%) of the 15 CG donors reported having seen a triatomine insect before, although only one (7%) reported having been bitten by a triatomine. Potential for a CG donor to have been exposed to the triatomine vector based on residence and outdoor activities is shown in Table 5. All CG donors had resided in a state in which the vector or an infected mammalian reservoir has been documented<sup>21</sup> (see Table 6 for list of these states), and 11 (73%) reported having lived in rural areas of such states. In addition to residence in these states, seven (47%) donors had worked outdoors; 10 (67%) donors had participated in outdoor leisure activities, such as hunting, camping, and gardening; and 13 (87%) donors had worked outdoors or participated in outdoor leisure activities in a state with

TABLE 6. US states with documented presence of the vector for *T. cruzi* or infected reservoir mammalian species<sup>21</sup>

State	Vector	Infected reservoir
Alabama	Yes	Yes
Arizona	Yes	Yes
Arkansas	Yes	
California	Yes	Yes
Colorado	Yes	
Florida	Yes	Yes
Georgia	Yes	Yes
Hawaii	Yes	
Illinois	Yes	
Indiana	Yes	
Iowa	Yes	
Kansas	Yes	
Kentucky	Yes	Yes
Louisiana	Yes	Yes
Maryland	Yes	Yes
Mississippi	Yes	Yes
Missouri	Yes	Yes
Nevada	Yes	
New Jersey	Yes	
New Mexico	Yes	Yes
North Carolina	Yes	Yes
Ohio	Yes	
Oklahoma	Yes	Yes
Pennsylvania	Yes	
South Carolina	Yes	Yes
Tennessee	Yes	Yes
Texas	Yes	Yes
Utah	Yes	
Virginia	Yes	Yes

documented vectors or infected reservoirs. Six (40%) donors reported a structure on the property that has the potential for colonization by triatomines; these included chicken coops, barns, stables, and woodpiles. Eleven (73%) donors reported seeing wild animals on their property that have been shown to serve as reservoirs of *T. cruzi* infection; these included house mice, squirrels, opossums, raccoons, bats, wood rats, skunks, armadillos, coyotes, and gray foxes.<sup>21</sup> All CG donors reported exposure to domestic animals on their property that have been shown to serve as reservoirs of *T. cruzi* infection; these included dogs, cats, cows, and guinea pigs.<sup>21</sup> Finally, two (13%) CG donors reported eating or drinking each of the following foods that have been associated with food-borne outbreaks in endemic countries outside of the United States: açai berries, raw imported sugarcane juice, and fresh squeezed juice from an unregulated vendor.

DISCUSSION

The USTC study is the first to document the burden of vector-borne autochthonous *T. cruzi* infection in the United States. Before this study, only seven cases of vector-borne *T. cruzi* transmission were reported in the United States, even though the vectors capable of transmitting the parasite have been identified in 28 states and infected reservoir mammals have been identified in 17 states

(Table 6).<sup>21</sup> This report adds 16 additional autochthonous cases to the list of documented cases, including one case from a blood donor in Mississippi and 15 cases among the CG donors identified through blood donation screening at the ARC and BSI. It is important to note that most of the previously reported autochthonous cases were acute infections, whereas those cases that have been identified among blood donors represent apparently asymptomatic chronic infections. These cases would most likely have been transmitted by the vector. Putative risk factors for US vector-borne transmission of *T. cruzi* infection, which need further investigation, include a history of living in a rural area where the vector or infected mammalian reservoir is found and a history of outdoor activities, particularly nocturnal activities, in such an area.

Vector-borne transmission does not appear to be common in the United States. Extrapolating USTC data to the entire RIPA-positive donor population, one would predict that 82 donors (7.5% of RIPA-positive donors) would be classified as CG donors. This extrapolation results in an estimated prevalence of one US vector-borne case per 354,000 donations screened over the time period of study. This figure may underestimate or overrepresent the true prevalence due to autochthonous vector-borne transmission, but this report is the first estimate of prevalence in asymptomatic individuals. Thus, these findings have both clinical and blood safety implications.

The donors in this study fell into two categories of testing results: concordant results and discordant results. Fourteen of 15 CG donors were consistently reactive on all tests except for the CDC IFA, which appears to have lower sensitivity than the other tests. We believe that the concordance between serologic assays indicates that all 15 donors within the CG group have specific *T. cruzi* antibody reactivity and represent either past or present infection. Data available for the Ortho EIA, RIPA, the CDC IFA, the Wiener EIA, and the TESA IB suggest the sensitivity for each test to be 99, 100, 94, 99, and 100%, respectively, and the specificity to be 99, 100, 95, 99, and 100%, respectively, as defined by published studies<sup>22,23</sup> or study results included in the product's package insert<sup>24,25</sup> or determined by the CDC.<sup>26</sup> These numbers need to be interpreted with caution, as the performance of each test varies depending on the population in which the test is used. Based on the low likelihood of simultaneous false positivity occurring in four to five of the serologic tests performed, it is highly probable that all 15 CG donors had been infected by *T. cruzi*.

The DG donors were uniformly negative on all CDC tests and the Abbott PRISM Chagas assay. Both Ortho EIA and RIPA assays were reactive for 21 of 22 donors. More than half of the Ortho S/CO ratios from the index and follow-up blood samples were 1.3 or less, and the Ortho EIA and the RIPA were not consistently positive on repeated testing. Although all donors were RIPA positive

at least once, and some several times, the antibody reactivity is possibly not specific to *T. cruzi* infection and may instead be due to cross-reactivity from another infection or due to non-parasite-related antigens in the tests (biologic false positivity) or due to sample cross-contamination of the samples used for the index test-of-record testing. This report highlights the complexity of making a diagnosis of *T. cruzi* infection based solely on antibody testing in the absence of known risk factors. As there still is no gold standard serologic test for *T. cruzi* infection, including the latest FDA-licensed screening tests, an accurate diagnosis can only be made based on a testing algorithm that involves multiple tests (ideally using a combination of antigen sources) and risk information.

Defining what the DG group represents is challenging. Possibilities include that all DG donors had false-positive RIPA and Ortho EIA testing results, and no donor was ever infected or exposed. Other possible explanations for the discordant results include that some of the DG donors may have been exposed to *T. cruzi* but never infected or that some were infected but the antibody response to their infections was not detectable by CDC testing. This uncertainty hampers our ability to evaluate the diagnostic performance of the RIPA, as we cannot say with certainty that the DG donors were not infected, and it prevents us from using the DG donors as controls to evaluate risk factors for US vector-borne transmission in a quantitative manner.

Determining whether or not all the CG donors actually acquired their infections in the United States via an infected vector is almost impossible and the conclusion that autochthonous infection occurred can only be reached after eliminating other potential sources. There is the possibility that two CG donors contracted their infections from transfusions they received in the United States. However, there are only five documented US cases of transfusion-associated transmission and an additional two from Canada in the peer-reviewed literature,<sup>27</sup> although transfusion may result in asymptomatic infection that would likely remain undocumented. All seven recipients were immunosuppressed, making them more likely to become symptomatically infected. Six recipients received platelets (PLTs);<sup>28</sup> no implicated product was identified for one recipient. PLTs are believed to carry a higher risk of transmission than RBCs due to similar buoyant densities of PLTs and trypomastigotes, parasite survival during the storage conditions used for PLTs versus RBC units, and the underlying immunosuppression of recipients who receive PLTs.<sup>29</sup> Donor CG10 received RBCs in 1987. Donor CG1, who received a transfusion in 1971, could not recall what type of product was transfused. Although eight CG donors reported a history of travel to Chagas-endemic countries, there is no documented case of transmission in a traveler who had visited an endemic Latin American country for

less than 5 months.<sup>23</sup> It is unlikely that any of the donors would have acquired the infection during their visits, as only three donors visited rural areas and no donor had visited for longer than 2 weeks. It is important to note that Donor CG4, who was hemoculture positive, had spent less than a week in an endemic country and although the donor reported spending time in rural areas, the donor did not spend the night in those areas, which is when the vector feeds. Excluding the four blood donors who had traveled to rural endemic countries for less than 2 weeks, who had received blood products in the United States, or both would still leave 11 CG donors who became infected through vector-borne transmission domestically. Performing similar calculations as described earlier in the discussion suggests that 5.5% of RIPA-positive donors would be expected to have acquired the infection from the vector in the United States, which would represent one case per 485,000 donations.

Although vector-borne transmission of Chagas disease clearly occurs in the United States, with the first documentation of such transmission dating back to the 1950s, the extent to which such infections occur has not been established. Determining the extent of domestic transmission would be useful in the design of blood donor screening algorithms that rely on screening questions to minimize the need to test donors every time they donate and would assist the clinical evaluation of patients who present with nonischemic cardiomyopathy. This study was the first to report potential epidemiologic factors for vector-borne exposure risk in asymptomatic chronic carriers who present to donate blood; however, further detailed investigations are needed. As *T. cruzi* vectors in the United States live predominantly in a sylvatic cycle,<sup>21</sup> it was not surprising to find that all CG donors had lived in states with documented vectors or infected reservoirs with 73% living in rural areas and 87% participating in outdoor work or leisure activities in such states. The presence of mammalian reservoir species on the donor's property would suggest that these individuals lived in areas with the potential for the establishment of a sylvatic or peridomestic cycle. A limitation of this study is that when the donors became infected cannot be determined. The presence of a sylvatic cycle, a colonized structure, or even an infected vector on one's current property does not indicate that the donor was infected at that location.

Future studies are needed to determine the foci of vector-borne transmission in the United States. This will require the identification of infected vector, mammalian, and human populations. Once foci are identified, risk factors for infection can be studied. As risk of infection with *T. cruzi* likely increases with repeated exposure over long periods of time, retrospective quantification of lifetime involvement in potential risk activities will be difficult and will limit the ability to accurately assess risk. Our study indicates that attention should be given to habitual

activities that occur outdoors and at night in these foci as well as investigating the housing history of each individual. It will also be important to determine the risk of infection from short-term travel to endemic areas in Latin America, particularly as this could influence how blood donors are screened for infection.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge Frank Steurer at the CDC for supporting the laboratory activities needed to complete this study and Megan Nguyen and Melanie Proctor at the ARC for performing the parasitemic blood donor testing as part of the donor follow-up study.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest relevant to the manuscript submitted to TRANSFUSION.

#### REFERENCES

- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr., Marin-Neto JA, Dantas RO, Maguire JH, Acquatella H, Morillo C, Kirchhoff LV, Gilman RH, Reyes PA, Salavella R, Moore AC. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* 2007;298:2171-81.
- Rassi JA, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010;375:1388-402.
- Woody NC, Woody HB. American trypanosomiasis (Chagas' disease): first indigenous case in the United States. *J Am Med Assoc* 1955;159:676-7.
- Anonymous. Found: two cases of Chagas disease. *Texas Health Bull* 1956;9:11-3.
- Schiffner RJ, Mansur GP, Navin TR, Limpakarnjanarat K. Indigenous Chagas' disease (American trypanosomiasis) in California. *JAMA* 1984;251:2983-4.
- Ochs DE, Hnilica VS, Moser DR, Smith JH, Kirchhoff LV. Postmortem diagnosis of autochthonous acute chagasic myocarditis by polymerase chain reaction amplification of a species-specific DNA sequence of *Trypanosoma cruzi*. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:526-9.
- Herwaldt BL, Grijalva MJ, Newsome AL, McGhee CR, Powell MR, Nemeck DG, Steurer FJ, Eberhard ML. Use of polymerase chain reaction to diagnose the fifth reported US case of autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*, in Tennessee, 1998. *J Infect Dis* 2000;181:395-9.
- Dorn PL, Pernicelli L, Yabsley MJ, Roellig DM, Balsamo G, Diaz J, Wesson D. Autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*, Louisiana. *Emerg Infect Dis* 2007;13:605-7.
- Kjos SA, Snowden KF, Olson JK. Biogeography and *Trypanosoma cruzi* infection prevalence of Chagas disease vectors in Texas, USA. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2009;9:41-50.

10. WHO. WHO consultation on international biological reference preparations for Chagas disease. Geneva: WHO, 2007.

11. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas disease. *NEJM* 2011;364:2527-34.

12. Jashi EE, Luquetti AO, Rasal A, Frasch AC. Shift of excretory-secretory immunogens of *Trypanosoma cruzi* during human Chagas' disease. *Infect Immun* 1991;59:2189-91.

13. Umezawa ES, Nascimento MS, Kasper N Jr, Couza JR, Borges-Pereira J, Junqueira AC, Camargo ME. Immunoblot assay using excreted-secreted antigens of *Trypanosoma cruzi* in serodiagnosis of congenital, acute, and chronic Chagas disease. *J Clin Microbiol* 1996;34:2143-7.

14. Silveria-Lacerda EP, Silva AG, Junior SF, Souza MA, Kasper N, Botelho-Filho A, Umezawa ES. Chagas disease: application of TESA-blot in inconclusive sera from a Brazilian blood bank. *Vox Sang* 2004;87:204-7.

15. Leiby DA, Wendel S, Takoska DT, Pechini RM, Oliveira LC, Tibbels MA. Serologic testing for *Trypanosoma cruzi*: comparison of radioimmuno-precipitation assay with commercially available indirect immunofluorescence assay, indirect hemagglutination assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 2000;38:839-42.

16. Winkler MA, Brashear RI, Hall HJ, Schur DJ, Pan AA. Detection of antibodies to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in the southwestern and western United States. II. Evaluation of a supplemental enzyme immunoassay and radioimmuno-precipitation assay for confirmation of seroreactivity. *Transfusion* 1995;35:219-25.

17. Kirchhoff LV, Cam AA, Quimpo RA, Goldsmith RS, Rezende JM, Rasal A. Increased specificity of serodiagnosis of Chagas disease by detection of antibody to the 72- and 90-kilodalton glycoproteins of *Trypanosoma cruzi*. *J Infect Dis* 1987;155:561-4.

18. Bern C, Montgomery SP, Katz L, Capilot S, Stramer SL. Chagas disease and the US blood supply. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:476-82.

19. Stramer SL, Townsend RL, Foster A, Koyfoll E, Leiby DA, Broderick P, Jovanich C, Lemke A, Dodd Y. Experience with selective testing for antibody to *Trypanosoma cruzi* following validation using universal testing (abstract). *Vox Sang* 2010;99:313-14.

20. Leiby DA, Herron RM Jr, Garraty G, Herwaldt HL. *Trypanosoma cruzi* parasitemia in US blood donors with serologic evidence of infection. *J Infect Dis* 2006;193:609-13.

21. Bern C, Kjos S, Vansly M, Montgomery SP. *Trypanosoma cruzi* and Chagas' disease in the United States. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:655-81.

22. Orant MM, Virelli E, Kirchhoff LV, del Pozo A, Sando A, Vaccourten G, Sabino EC. WHO comparative evaluation of serologic assays for Chagas disease. *Transfusion* 2009;49:1076-82.

23. Umezawa ES, Luquetti AO, Leivas G, Ponce C, Ponce E, Henriquez D, Revollo S, Espinoza B, Souza O, Khan B, da Silveira JF. Serodiagnosis of chronic and acute Chagas' disease with *Trypanosoma cruzi* recombinant proteins: results of a collaborative study in six Latin American countries. *J Clin Microbiol* 2004;42:490-52.

24. Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. *Ortho T. cruzi ELISA test system*. Raritan, NJ: Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.; 2006.

25. Wiener Laboratories. *Chaguest ELISA recombinant V3.0*. Rosario, Argentina: Wiener Laboratories; 2000.

26. Cassannda D, Steiner F, Zarick N, Todd C. Determination of the sensitivity and specificity of three serodiagnostic assays for Chagas disease by latent class analysis. *Labstat*. *Am J Trop Med Hyg* 2011;85:256.

27. Blood donor screening for Chagas disease—United States, 2006–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:141-3.

28. Saez-Aguirre A, Orant MM, Sabino EC, Ribeiro-dos-Santos G, Salles N, Chamone DF. Evaluation of the performance of Brazilian blood banks in testing for Chagas' disease. *Vox Sang* 1998;74:228-31. □

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	総合機構処理欄
一般的名称	新鮮凍結人血漿	2012. 7. 18	該当なし	
販売名(企業名)	研究報告の公表状況	Stramer L, Notari EP, Townsend L, Custer B, Kamel H, Busch P, Dodd Y. 32nd International congress of the ISBT, Cancun, Mexico, July 7-12, 2012.	公表国 米国	
研究報告の概要	<p>○米国の供血者における <i>Trypanosoma cruzi</i> 新規感染の証拠なし: 4年間の研究                      背景: 2007年、米国赤十字社 (ARC) 及びブラッドシステムズ (BSI) は <i>T. cruzi</i> 抗体の供血者全数検査を実施した。供血者の陽性率は1:25,000であった。しかし250人以上の受血者の追跡調査では、1人の陽性確定供血者からの血液の受血者2人のみが陽性であった。供血者の新規 <i>T. cruzi</i> 感染はないという予備データに基づき、ARCとBSIは、一度 <i>T. cruzi</i> 抗体検査が陰性であれば、将来の全ての供血を適格であるとする選択的抗体検査を許可するFDAの政策を検証した。                      方法: 全数検査が4つの地域(南部及び中部カルフォルニア、テキサス州、オクラホマ州、ミシシッピ州、及びルイジアナ州を含む)、3つのARCと1つのBSI地域)で維持される一方で、残りのARCとBSIの地域は選択的検査に変更された。いずれも <i>T. cruzi</i> のハイルスクをかかえる地域である。現在の米国のHIVとHCVの残存リスクと同等のリスクであるというためには、5年間の献血者の観察期間の総合計500万人・年、最初と最後の献血の間隔の平均1.9年という条件において、わずか4人までの抗体陽転しか許されない。(95%信頼限界の上限は、研究サイトで2.4人/100万人・年、全ARC/BSIサイトで1人未満/200万人・年)。「陽転」は、研究期間において前回ELISA陰性、今回Ortho-ELISA繰り返し陽性、かつ放射性免疫沈降法(RIPA)陽性と定義した。                      結果: 4年間の研究において、422万人の複数回供血者が1.435年の平均献血間隔で606万人・年追跡され、抗体陽転した供血者はいなかった(95%限界の上限は0.061/100,000人年または1未満/100万人年の発生率)。4年の研究中、前回の献血がELISAで陰性であったRIPA陽性供血者が22件確認された。さらなるサンプリングにおける抗体陽性は断続的で、40日以上4年間の追跡調査中に完全に抗体陽転化することはなく、全てのELISAサンプル/カットオフ値は安定していた(1件の高値を除いて全て2.0未満)。PCRや培養により寄生虫血症となった供血者はいなかった。よってこれら22供血者は偽陽性または遠い過去での初感染であったと思われる。                      結論: 4年の研究と、観察された新規感染率がゼロであることに基づき、米国において、初回陰性結果に基づく選択的検査は、全数検査に匹敵する安全性を提供する。</p>			使用上の注意記載状況・その他参考事項等 新鮮凍結血漿-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血 新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240 新鮮凍結血漿-LR「日赤」480  血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク
報告企業の意見	今後の対応			
供血者における <i>Trypanosoma cruzi</i> 感染発生率の4年間の調査で、422万人の同種複数回供血者が1.435年の平均献血間隔で606万人年追跡されたが、 <i>T. cruzi</i> 抗体が陽転化した供血者はいなかった。FDAが承認しているsingle negative検査結果の選択的 <i>T. cruzi</i> 抗体検査は、米国においてユニバーサル検査に匹敵する安全性があることが分かったとの報告である。	日本赤十字社は、輸血感染症対策として献血時に海外滞在歴の有無を確認し、帰国(入国)後4週間は献血不適としている。また、シャージャス病の既往がある場合には献血不適としている。日本在住の中南米出身献血者については、厚生労働科学研究「血液製剤の安全性確保と安定供給のための新興・再興感染症の研究」班と共同して検討している。新たに中南米出身者(母親が出身を含む)、通算1か月以上の中南米滞在歴を有する献血者からの血液は、血漿分画製剤の原料のみ使用する対策を実施することとした。今後も引き続き情報の収集に努める。			

32



医薬品  
医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

結果	<p>・sCJDの人口統計学的特性 国内登録に通知されたTSEの疑わしい症例の中で、2000～2008年まで、sCJDの959症例(556は確定、403は見込み)は、537の女性患者(56%)と422の男性患者で診断された。死亡時の平均年齢は69.8年であった。sCJD症例の年間平均数は106であった。</p> <p>・献血者集団の人口統計学的特性 毎年、18～65歳のフランスの人口の4.1%を代表する約155万人が献血に協力している。献血者の割合は男女の中で類似したが、年齢とともに変わった；献血者の割合は18～29歳の年齢層で最も高く(5.5%)、60～65歳の年齢層で最も低い(2.4%)。</p> <p>・前臨床sCJD献血者の年間推定患者数 我々のモデルに基づき、献血時点のsCJD臨床発症は、1年以内に年平均1.1、5年以内に6.9、10年以内に18.0、15年以内に33.4であった；前臨床sCJD献血者の年間推定患者数は個々の潜伏期間の調査期間に互り安定していた。1999～2008年の期間、献血者あたりの平均献血回数は1.64(1,550万ドナーからの2,540万献血)であった。この値を用いて、前臨床sCJDドナーによってもたらされる献血のリスクは、sCJD発症前の1年以内に行なわれた献血に対して1/1,410,000、5年以内に行なわれた献血に対して1/225,000、10年以内と15年以内に行なわれた献血に対して、それぞれ1/86,000と1/46,500と推定された。</p>
議論	<p>(略)</p> <p>全ての国において、予防的措置の広い範囲が感染性病原体のリスクに対して血液供給を保護するために導入された。感染性物質の一連の血液スクリーニング；感染性の疾患を後に発症した個人から得られた任意の血液成分、血漿製剤、並びに組織の使用中止と回収；そして感染したドナーからの血液製剤をレシピエントに知らせることは特定の危険因子を持った被験者の延期を含む。これらの措置の一部が、sCJDに関連している。血液スクリーニング検査は、前臨床sCJDの検出にまだ利用可能ではない。神経や眼科の手術、組織や臓器の移植、プリオン病や痴呆の家族歴、或いはヒト成長ホルモンやゴナドトロピンによる過去の治療を持つドナーの延期は、輸血感染した医原性や遺伝的CJDの潜在的リスクを削減するが、sCJD潜伏ドナーから血液の採取を防げない可能性がある。研究は過去の手術、輸血感染したHIV感染の流行との関係において、輸血を受けた被験者は献血を拒否された。第二に、sCJDが疑われる人が供血したと報告した時、彼/彼女の血液から調製した全ての血液製剤は回収される。大半の症例で、RBCと他の不安定な製剤は通知の時に既に使用され、血漿由来製品だけが依然として循環している。フランス国家倫理委員の推薦と一致して、レシピエントは輸血感染感染症のリスクが(vCJDに関して)確立した時だけ、そして(sCJDに関して)リスクが理論的でない時、通知された。従って、輸血感染感染症のリスクを減らすことを目指した措置の中で、輸血感染sCJD物質の理論的リスクを低減することは大変効率が悪い。</p> <p>一方で、sCJDは新興疾患ではない。確かに、何十万人もの人はsCJD潜伏ドナーから血液(主に、白血球除去していない)を受けていた。非常に長期間に亘るsCJDの流行増加が世界的に見られないことは安心させる、そしてsCJDの血液感染力は、例えあるとしても、大変可能性が低いことを示した。</p>

グロブリン

医薬品  
医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

報告企業の意見	今後の対応
<p>血漿分画製剤は理論的なvCJD伝播リスクを完全には排除できないため、投与の際には患者への説明が必要である旨を2003年5月から添付文書に記載している。2009年2月17日、英国健康保護庁(HPA)はvCJDに感染した供血者の血漿が含まれる原料から製造された第Ⅷ因子製剤の投与経験のある血友病患者一名から、vCJD異常プリオン蛋白が検出されたと発表したが、弊社の原料血漿採取国である日本及び米国では、欧州滞在歴のある献(供)血希望者を一定の基準で除外し、また国内でのBSEの発生数も少数であるため、原料血漿中に異常型プリオン蛋白が混入するリスクは1999年以前の英国に比べて極めて低いと考える。また、本剤の製造工程においてプリオンが低減される可能性を検討するための実験を継続して進めているところである。</p>	<p>本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えるので、特段の措置はとらない。</p>

グロブリン

## Preclinical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in French blood donors: an epidemiologic model-based study

Josiane Pillonel, Jean-Philippe Brandel, Lucie Léon, Dominique Salomon, Stéphane Haïk, Isabelle Capek, Véronique Vaillant, Joliette Coste, and Annick Alperovitch

**BACKGROUND:** A recent case-control study showed that transfusion recipients were at an increased risk of developing sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD), suggesting that blood donors with silent preclinical sCJD could transmit the sCJD agent. We therefore estimated the annual number of French blood donors expected to have preclinical sCJD at the time of donation.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** We developed a mathematical model to estimate the number of blood donors who would subsequently develop sCJD, under various assumptions about how long their blood might be infective before clinical onset. The model used distributions by age group and sex for sCJD cases, blood donor population, French general population, and mortality in the general population.

**RESULTS:** Using 1999 to 2008 data, modeling showed that, each year, a mean of 1.1 (standard deviation [SD], 0.3) donors were within 1 year of sCJD onset at the time of blood donation, 6.9 (SD, 0.5) donors were within 5 years, 18.0 (SD, 0.6) were within 10 years, and 33.4 (SD, 1.1) were within 15 years.

**CONCLUSION:** Few donors are expected to be in the late preclinical stage of sCJD at the time of blood donation. This result and that of the worldwide absence of any epidemic increase in sCJD over the years indicate that this risk of transfusion-transmitted sCJD, if any, is likely to be very low.

The first cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD), a human transmissible spongiform encephalopathy (TSE) due to the bovine spongiform encephalopathy (BSE) agent, were described in the United Kingdom in 1996.<sup>1</sup> The emergence of vCJD raised concerns as to the safety of blood transfusion and blood-derived products. Four cases of transfusion-related vCJD have been diagnosed in the United Kingdom. One patient was symptom-free and was identified by postmortem examination.<sup>2-5</sup> No cases of transfusion-related transmission of other types of Creutzfeldt-Jakob disease (sporadic, genetic, or iatrogenic) have been reported. Until recently, observational studies of sporadic CJD (sCJD) transmission by blood transfusion had all given negative results,<sup>6-8</sup> but a recent Italian case-control study suggested a link between blood transfusion and sCJD.<sup>9</sup>

Since 1996, measures aimed at reducing the risk of vCJD transmission by blood transfusion have been gradually reinforced, both in the United Kingdom and in other

**ABBREVIATIONS:** BSE = bovine spongiform encephalopathy; EuroCJD = European Union collaborative group on CJD; PrP = prion protein; sCJD = sporadic Creutzfeldt-Jakob disease; TSE = transmissible spongiform encephalopathy; vCJD = variant Creutzfeldt-Jakob disease.

From the Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France; Inserm, UMR-5 975, CNRS, UMR 7225, Université Pierre et Marie Curie-Paris 06, UMR 7225, S-975 (CRICM), Equipe Maladie d'Alzheimer-Maladies à Prions; AP-HIP, Cellule Nationale de Référence des Maladies de Creutzfeldt-Jakob, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, and INSERM, U708-Neuroepidemiology, Paris, France; and Établissement Français du Sang Pyrénées-Méditerranée, Montpellier, France.

Address reprint requests to: Josiane Pillonel, Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, F-94415 Cedex, France; e-mail: j.pillonel@invs.sante.fr.

Received for publication July 6, 2011; revision received October 6, 2011, and accepted October 8, 2011.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03459.x

TRANSFUSION 2012;52:1290-1295.

countries exposed to the BSE agent. These measures include strict sourcing of plasma used to manufacture clotting products, increased use of synthetic clotting factors, leukoreduction, and in the United Kingdom, importation of blood products from countries not exposed to the vCJD agent. In France, those who have lived in the United Kingdom for 1 year or more between 1980 and 1996 are deferred from blood donation. Significant efforts have been made to develop tests capable of detecting abnormal prion protein (PrP<sup>Sc</sup>) in blood, and a prototype assay was recently described.<sup>11</sup>

sCJD accounts for approximately 80% of human cases of TSE. It is believed that the disease occurs as a result of spontaneous formation and accumulation in the brain of a misfolded form (PrP<sup>Sc</sup>) of the normal prion protein (PrP<sup>C</sup>). In France, mean annual mortality from sCJD between 1999 and 2008 was approximately 1.8 per million inhabitants (<http://www.invs.sante.fr/>). Because the survival time after clinical onset is only about 6 months, mortality and incidence rates are similar. sCJD is very rare before the age of 50 years and its incidence peaks in the 70- to 79-year age group.<sup>12</sup> Apart from age the only well-established risk factor for sCJD is polymorphism of the prion protein gene (*PRNP*) at Codon 129; homozygotes (methionine-methionine or valine-valine at Codon 129) are at a higher risk of sCJD than heterozygotes (methionine-valine).<sup>13</sup>

In this study, we estimated the expected annual number of blood donors who would subsequently develop sCJD, under various assumptions about how long blood might be infectious before clinical onset. Genetic and iatrogenic forms of CJD were not considered, because there are large between-country variations in their incidence. In France, individuals with a history of possible iatrogenic exposure, or with a family history of prion disease, are deferred from blood donation.

### MATERIALS AND METHODS

The number of blood donors with subclinical sCJD at the time of donation was estimated by using the following data and assumptions.

#### Data

##### Annual mortality of sCJD

In France, all suspected cases of CJD must be notified to the national register of human prion diseases (Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées). In 1993, the French register integrated the European Union collaborative group on CJD (EuroCJD). EuroCJD surveillance methods and classifications are described in detail elsewhere.<sup>6,9</sup> Data on all deaths from probable and definite sCJD recorded in

France from January 2000 to December 2008 were extracted from the national register of human prion diseases, corresponding to a total of 959 cases. Sex, year of death, and age at death were available for all cases. Because survival after clinical onset of sCJD is very short, we used the dates of death rather than the dates of symptom onset, which tend to be less precise. The mean annual number of sCJD deaths by age and sex was estimated from 2000 to 2008 data.

##### Demographic and mortality data

Demographic data on blood donors were obtained from the French institute for public health surveillance (Institut de Veille Sanitaire), which centralizes each year the distribution of blood donors by sex and age group (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-65 years) from the 17 regional blood transfusion services. In France, over the study period from 1999 to 2008, subjects under 18 years and over 65 years of age were not allowed to give blood. Based on national population census data for 1999 and 2007, the distribution of the general population by age group and sex was estimated from data provided by the National Institute of Statistics and Economic studies, for each year from 1999 to 2008 (<http://www.insee.fr/>).

We also used mortality data between 1999 and 2008 by age, sex, and year of death for the general population (<http://www.ined.fr/>). Indeed, because sCJD usually occurs after age 60 years, we also considered the possibility that a person with preclinical sCJD could die from a competing cause before symptom onset.

##### Main assumptions

Uncertainty as to the duration of the preclinical phase of sCJD was a major issue. Experimental studies have provided data on the duration of silent pathologic process in animal models but are not necessarily relevant to the natural history of sCJD. We therefore studied scenarios in which the incubation period was 1, 5, 10, or 15 years. Note that the longer the incubation period, the larger the number of infected persons who might have the abnormal PrP in their blood and the higher the risk of death from competing causes before clinical onset. We also assumed that the distribution of the *PRNP* polymorphism in blood donors was similar to that of the general population and that persons incubating sCJD were as likely as members of the general population to donate blood, except during the year preceding sCJD onset. We therefore assumed that a patient who died from sCJD did not give blood during the year before death. Finally, we assumed that there was no temporal trend in the frequency or epidemiologic characteristics of sCJD, that is, that the annual mortality of sCJD by age and sex did not change over time. Consequently, mean annual mortality computed from 2000 to 2008 sCJD

data was used as the mortality estimate for years after 2008 when we postulated incubation times of 5, 10, and 15 years. In the same way, we assumed that there was no temporal trend in mortality rates in the general population and thus applied the 2008 rates to subsequent years.

**General design of the model**

We estimated the expected annual number of blood donors with preclinical sCJD by age group and sex by using a four-stage model, based on the data described.

**Stage 1**

For each sex *j*, the number,  $n_{x,k,j}$  of persons of age *x* incubating sCJD during year *y* was obtained from the equation:

$$n_{x,y,j} = \sum_{k=1}^{IP} \frac{S_{x+k,y+k,j}}{\prod_{i=1}^k (1 - \tau_{x+i,y+i,j})} \quad (1)$$

where *IP* is the incubation period (1, 5, 10, or 15 years);  $S_{x+k,y+k,j}$  is the number of persons who died from sCJD, corresponding to age *x+k*, year *y+k*, and sex *j*; and  $\tau_{x+i,y+i,j}$  is the mortality rate among persons who died at *x+i* years, corresponding to year *y+i* and sex *j*.

**Stage 2**

For a specific age group [*a, b*], the number of persons incubating sCJD,  $d_{[a,b],y}$ , aged between *a* and *b* years at year *y* and who donated blood, was obtained from the following equation, by sex *j*:

$$d_{[a,b],y,j} = \sum_{x \in [a,b]} n_{x,y,j} \times \frac{B_{[a,b],y,j}}{P_{[a,b],y,j}} \quad (2)$$

where  $B_{[a,b],y,j}$  is the number of blood donors aged between *a* and *b* years corresponding to year *y* and sex *j*;  $P_{[a,b],y,j}$  is the population size between ages *a* and *b* corresponding to year *y* and sex *j*; and  $n_{x,y,j}$  was obtained from Equation (1).

**Stage 3**

For each of the above-defined age groups [*a, b*] (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-65 years), the expected number of blood donors with preclinical sCJD at the time of blood

donation,  $N_{[a,b],y}$ , aged between *a* and *b* years at year *y*, was estimated as follows:

$$N_{[a,b],y} = \sum_{j \in A} d_{[a,b],y,j} \quad (3)$$

**Stage 4**

Finally, the total number of blood donors incubating sCJD was obtained by summing up the results for the five age groups computed at Stage 3 for each year *y*:

$$N_y = \sum_{[a,b] \in A} N_{[a,b],y}$$

where *A* = {[18, 29], [30, 39], [40, 49], [50, 59], [60, 65]}.

**RESULTS**

**Demographic characteristics of sCJD**

From 2000 to 2008, among the suspected cases of TSE notified to the national register, 959 cases of sCJD (556 definite and 403 probable) were diagnosed in 537 female patients (56%) and 422 male patients. Mean age at death was 69.8 years (standard deviation [SD], 9.2; median, 71 years; range, 33-91 years; Fig. 1). The annual mean number of sCJD cases was 106 (SD, 17).

**Demographic characteristics of the blood donor population**

Every year, approximately 1.55 million persons donate blood, representing 4.1% of the French population aged 18 to 65 years. The proportion of blood donors was similar among men and women but varied with age (Fig. 2): the

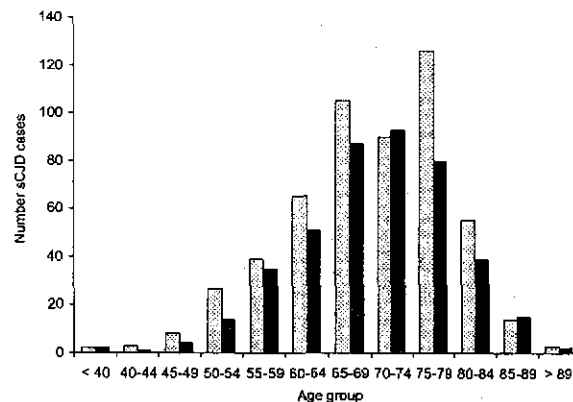


Fig. 1. Distribution of sCJD cases (definite and probable) by age at death, France, 2000 to 2008. (□) Female; (■) male.

proportion of blood donors was highest (5.5%) in the 18- to 29-year age group and lowest (2.4%) in the 60- to 65-year age group.

**Expected annual number of blood donors with preclinical sCJD**

Based on our model, each year a mean of 1.1 (SD, 0.3) infected donors were within 1 year of sCJD clinical onset at the time of blood donation, 6.9 (SD, 0.5) were within 5

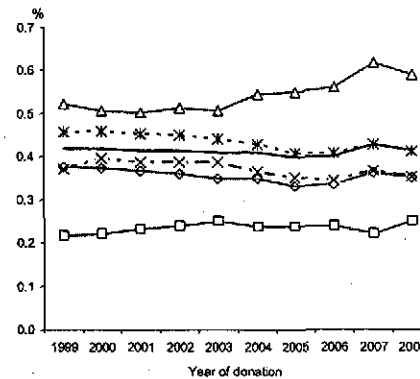


Fig. 2. Distribution of blood donors in the general population, by age group and year of donation, France, 1999 to 2008. (Δ) 18 to 29 years; (×) 40 to 49 years; (\*) 50 to 59 years; (○) 30 to 39 years; (□) 60 to 65 years; (—) all.

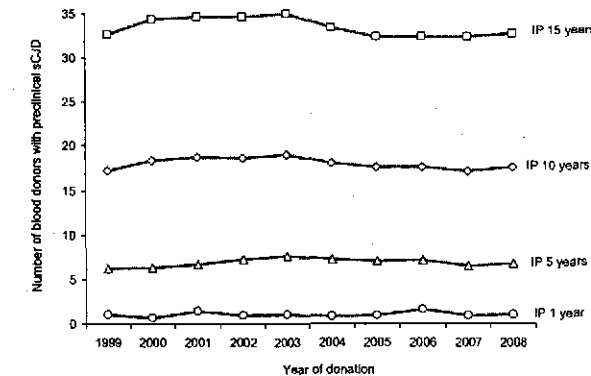


Fig. 3. Expected annual number of blood donors with preclinical sCJD for four incubation periods (IP), France, 1999 to 2008.

years, 18.0 (SD, 0.6) were within 10 years, and 33.4 (SD, 1.1) were within 15 years: Figure 3 shows that the expected annual number of blood donors with preclinical sCJD was stable over the study period for each incubation period.

During the period 1999 to 2008, the mean number of donations per blood donor was 1.64 (25.4 million donations from 15.5 million donors). Using this value, the risk that a given blood donation would be provided by a donor with preclinical sCJD was estimated at 1 in 1,410,000 for donations made within 1 year before sCJD onset, 1 in 225,000 for donations made within 5 years, and, respectively, 1 in 86,000 and 1 in 46,500 for donations made within 10 and 15 years of sCJD onset.

**DISCUSSION**

We estimated the annual number of blood donors expected to develop clinical sCJD in the years after blood donation. The annual number of potentially infectious donors in the preclinical phase of sCJD ranged from 1 to 33, depending on whether blood was assumed to be infectious only at the very end of the preclinical period (i.e., 1 year before symptom onset) or up to 15 years before clinical onset. Given the estimated numbers of donors who are expected to be in the late preclinical stage of sCJD (i.e., within 5 years before symptom onset) at the time of blood donation, the theoretical risk of infected blood donation varies between 1 per 1.41 million and 1 per 225,000 donations. This is the same as other transfusion-related risks, estimated to be 1 in 1.37 million donations for human immunodeficiency virus (HIV), 1 in 860,000 for hepatitis C virus (HCV), and 1 in 470,000 for hepatitis B virus in 1998 to 2006 in France, before the implementation of nucleic acid testing for HIV-1 and HCV.<sup>14</sup>

The upper limit of the age of French blood donors was recently increased from 65 to 70 years. However, the impact of this change on the number of donors with preclinical sCJD is expected to be negligible because, in 2010, less than 1% of blood donors were aged 66 to 70 years.

These estimates were based on data from the French national CJD register, which is considered to be a high-quality register in the EuroCJD collaboration and has been evaluated by the European Centre for Disease Control. We used a simple epidemiologic model, taking competing causes of death into account.



The model did not require unlikely assumptions. The main issue was the supposed duration of the incubation period.

Although experimental models are not fully relevant to human prion diseases, experimental findings must be considered. In a review concerning blood infectivity, Brown and colleagues<sup>15,16</sup> reported that blood infectivity had been experimentally established for scrapie, BSE, vCJD, and the Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, a human genetic form of TSE. Serial transmission experiments in guinea pigs showed that infectivity was present in the blood of sCJD-infected animals,<sup>17</sup> especially in white blood cells (WBCs). Infectivity observed in red blood cells (RBCs), platelets, and plasma may have been due in part to WBC contamination. It is noteworthy that the four UK-reported transfusion-transmitted cases of vCJD had received nonleukoreduced RBCs.

It is unclear for how long blood is infectious before TSE clinical onset. Based on a small number of experimental transmissions, blood infectivity was found early in the incubation period in approximately one-third of animals and in all animals late in the disease process.<sup>15</sup> In the reported cases of vCJD transmission by blood transfusion, the donors developed the first signs of vCJD within 3 years after the donation and the vCJD incubation period in the recipients ranged between 5 and 9 years.

A link has been observed between a history of surgery and the risk of sCJD in some case-control studies but not in all. Thus, in an Australian study comparing sCJD cases and community controls, a history of surgery was associated with a significantly higher risk of sCJD, and the risk increased with the number of surgical procedures.<sup>18</sup> However, this finding was not reproduced in a large European collaborative case-control study of similar design.<sup>19</sup> A recent study from the EUROSURGYCJD Research Group, using data from Danish and Swedish national registries, showed significant associations between various surgical procedures and the subsequent risk of developing sCJD.<sup>20</sup> All but one of the published studies investigating the possible relation between transfusion and sCJD gave negative results.<sup>6-9</sup> In a large case-control study in Italy, however, Puopolo and coworkers<sup>10</sup> observed a significant association between sCJD and blood transfusion 10 years or more before sCJD clinical onset in the recipient (adjusted odds ratio, 5.05 [1.37-18.63]).

In addition to classical biases that affect self-reported assessment of past exposure in all case-control studies, specific problems are encountered when collecting transfusion records of sCJD patients. Transfusions received during surgical procedures may be ignored or forgotten. Indeed, because most sCJD patients have severe cognitive disorders, this information is usually obtained from a relative. Another important issue is that approximately 50% of blood recipients die within 5 years.<sup>21</sup> The Italian case-control study concerning the association between sCJD

and transfusion did not consider intervals of less than 10 years between transfusion and sCJD onset in the recipient.<sup>10</sup> Thus, case-control studies of the possible link between transfusion and sCJD have limited reliability, because the most appropriate approach would be to link CJD registers with those of transfusion recipients over a long period of time.

In all countries, a large range of precautionary measures have been introduced to safeguard the blood supply against the risk of infectious agents. These include deferral of subjects having particular risk factors; blood screening for a series of transmissible agents; withdrawal and recall of any blood components, plasma products, and tissues obtained from individuals who later developed a transmissible disease; and informing recipients of blood products from a possibly infected donor. Few of these measures are relevant for sCJD. No blood screening test is available yet for detecting pre-clinical sCJD. Deferral of donors having a past history of neuro- or ophthalmologic surgery or tissue or organ transplant, family history of prion disease or dementia, or past treatment with human growth hormone or gonadotrophin reduces the potential risk of transfusion-transmitted iatrogenic or genetic CJD, but may not prevent collection of blood from a donor incubating sCJD. Although studies have suggested that a past history of surgery might be a risk factor for sCJD,<sup>18,20</sup> it is unthinkable to consider deferring of all candidate donors with a past history of surgery. So, in France only two measures may contribute to reduce the theoretical risk of transfusion-related sCJD. First, since 1997, in relation with the epidemic of transfusion-transmitted HIV infection, subjects who have received a blood transfusion are rejected for blood donation. Second, when a person suspected of having sCJD reports having given blood, all blood products that have been prepared from his or her blood are withdrawn. In most cases, RBCs and other labile products have already been used at the time of the notification, and only plasma-derived products are still circulating. In agreement with the recommendation of the French National Ethical Committee (<http://www.ccn-e-thique.fr>), recipients are informed only when the risk of transfusion-transmitted infection is established (as for vCJD) and not when the risk is theoretical (as for sCJD). So, among the measures aiming to reduce the risk of transfusion-transmitted infection, very few are efficient for reducing the theoretical risk of transfusion-transmitted sCJD agent.

On the other hand, sCJD is not an emerging disease. Certainly, hundreds of thousands of persons have received blood (mainly nonleukoreduced) from sCJD-incubating donors. The worldwide absence of any epidemic increase of sCJD over a very long period of time is reassuring and indicates that blood infectivity in sCJD, if any, is likely to be very low.

#### ACKNOWLEDGMENT

We thank Pascale Bernillon for her help with methodologic issues.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest relevant to the manuscript submitted to *TRANSFUSION*.

#### REFERENCES

- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-5.
- Llewellyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-21.
- Peñen AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Pre-clinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;364:527-9.
- Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, Lineham JM, Brandner S, Wadsworth JD, Hewitt P, Collinge J. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006;368:2061-7.
- Hewitt PE, Llewellyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK transfusion medicine epidemiological review study. *Vox Sang* 2006;91:221-30.
- Harries-Jones R, Knight R, Will RG, Cousens S, Smith PG, Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-84: a case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1113-9.
- Wientjens DP, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, van Duijn CM. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996;46:1287-91.
- van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DP, Brandel JP, Weber T, Bonavita V, Zeidler M, Alperovitch A, Poser S, Granieri E, Hofman A, Will RG, for the European Union Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-1995. *Lancet* 1998;351:1081-5.
- Zerr I, Brandel JP, Masullo C, Wientjens D, de Silva R, Zeidler M, Granieri E, Sampaolo S, van Duijn C, Delasnerie N, Will R, Poser S. European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J Clin Epidemiol* 2000;53:747-54.
- Puopolo M, Ladogana A, Vetruogno V, Pocchiari M. Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor and possible biases. *Transfusion* 2011;51:1556-66.
- Edgeworth JA, Farmer M, Sicilia A, Tavares P, Beck J, Campbell T, Lowe J, Mead S, Rudge P, Collinge J, Jackson GS. Detection of prion infection in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a blood-based bioassay. *Lancet* 2011;377:487-93.
- Alperovitch A, Delasnerie-Lauprêtre N, Brandel JP, Salomon D. La maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France 2004. ISBN: 2-11-094961-9. [cited 2011 Sep 26]. Available from: URL: [http://www.invs.sante.fr/publications/2004/mcj\\_1992\\_2002/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/mcj_1992_2002/index.html)
- Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, Cuesta J, Hegyi I, Collins S, Kretzschmar H, van Duijn C, Will RG. Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999;353:1673-4.
- Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Couroucé AM; the Transfusion-Transmissible Agents Working Group of the French Society of Blood Transfusion. Trends in residual risk of transfusion transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002;42:980-8.
- Brown P. Creutzfeldt-Jakob disease: reflections on the risk from blood product therapy. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 5:33-40.
- Brown P, Gibbs J, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfarb LG, Gajdusek DC. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994;35:513-29.
- Manuelidis EE, Gorgacz EJ, Manuelidis L. Viremia in experimental Creutzfeldt-Jakob disease. *Science* 1978;200:1069-71.
- Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999;353:693-7.
- Ward HJ, Everington D, Croes EA, Alperovitch A, Delasnerie-Lauprêtre N, Zerr I, Poser S, van Duijn CM. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology* 2002;59:543-8.
- de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernández I, Rábano A, Calero M, Cruz M, Siden A, Laursen H, Falkenhorst G, Malbak K; EUROSURGYCJD Research Group. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:204-12.
- Wallis JP, Wells AW, Matthews JN, Chapman CE. Long-term survival after blood transfusion: a population-based study in the North of England. *Transfusion* 2004;44:1025-32. □

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	総合機構処理欄
一般的名称	研究報告の公表状況	Emerging Infectious Diseases · www.cdc.gov/eid · Vol. 18, No. 6, June 2012	公表国 米国	使用上の注意記載状況・その他参考事項等 重要な基本的注意 現在までに本報の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
販売名(企業名)				
研究報告の概要	<p>疫原性クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の時代はほぼ終わったが、例外的に長い潜伏期間を伴う偶発症例が現在もみられている。その発生の主因は、診断未確定のCJD感染死体由来する汚染された成長ホルモン (226例) と硬膜移植片 (228例) であり、他の少数の症例は脳神経外科器具の汚染、角膜移植片、性腺刺激ホルモンや血液製剤の輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病への二次感染である。</p> <p>疫原性二次感染を防止する最良の方法は、明らかに、一次感染を防止することであるが、無症状の感染患者を特定する検査なしに、ヒト-ヒト間の組織移植に特有のリスクを完全に除くことはできない。</p> <p>したがって、我々は</p> <p>①CJD発症リスクが通常より高い人間の臓器及び臓器提供延期 ②鋭利な器具の殺菌時や組織及び体液の処理にプリオン低減ステップを組み込む という既定の戦略をとらざるを得ない。</p> <p>不顕性感染者の現実的なスクリーニング検査のヒトに対する有効性が認められるまでの間は、臓器提供の延期と、組織、体液、器具の感染性減少ステップ導入との組み合わせが、疫原性疾患の原因を最小に抑えることにつながる。</p>			
報告企業の意見	今後の対応			
CDCの疫原性CJDの最終評価の報告である。現時点まで血友病以外で血漿分画製剤からvCJD伝播が疑われた報告はなく、血漿分画製剤の製造工程でプリオンが除去できるとの情報もある。	今後ともvCJDに関する安全性情報等に留意していく。			

34

# Idrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease, Final Assessment

Paul Brown, Jean-Philippe Brandel, Takeshi Sato, Yoshitazu Nakamura, Jan Mackenzie, Robert G. Will, Anna Ladogana, Maurizio Pocchiari, Eilon W. Leschek, and Lawrence B. Schonberger

## Mandatory ACTIVITY

Meascape, LLC is pleased to provide online continuing medical education (CME) for this journal article, allowing clinicians the opportunity to earn CME credit.

This activity has been prepared and implemented in accordance with the Essential Areas and policies of the Accreditation Council for Continuing Medical Education through the joint sponsorship of Meascape, LLC and Emerging Infectious Diseases. Meascape, LLC is accredited by the ACCME to provide continuing medical education for physicians.

Physicians: Meascape, LLC designates this journal-based CME activity for a maximum of 1 AMA PRA Category 1 Credit™.

All other clinicians: Meascape, LLC designates this journal-based CME activity for a maximum of 1 hour of continuing medical education. All other clinicians should check with their state board of medical licensure for the appropriate CME activity. (1) Review this journal article and submit responses; (2) State the best test with a 70% minimum passing score and complete the evaluation at [www.meascape.com/journals/eid](http://www.meascape.com/journals/eid); (3) Verify print certificate.

Release date: May 15, 2012; Expiration date: May 15, 2013.

**Learning Objectives:**  
Upon completion of this activity, participants will be able to:

- Distinguish the principal sources of idrogenic CJD
  - Identify countries with the highest rates of documented CJD
  - Analyze the clinical presentation of idrogenic CJD
  - Assess new areas which might promote higher rates of CJD
- CME Editor: P. Lynette Skjottchen, Technical Writer/Editor: Emerging Infectious Diseases, Dissemster P. Lynn Skjottchen has disclosed no relevant financial relationships.

**CME Author:** Charles P. Veyrs, MD, Health Sciences Clinical Professor, Residency Director, Department of Family Medicine, University of California Irvine, Dissemster: Charles P. Veyrs, MD, has disclosed no relevant financial relationships.

**Authors:** Brown, Paul; Brandel, Jean-Philippe; Brandel, Takeshi; Sato, Yoshitazu; Nakamura, Jan; Mackenzie, Robert G.; Will, Robert G.; Ladogana, Anna; Pocchiari, Maurizio; Leschek, Eilon W.; Schonberger, Lawrence B. has disclosed no relevant financial relationships. Served as an advisor or consultant for FDA, Fenring, Maurizio Pocchiari, MD, has disclosed the following relevant financial relationships: served as an advisor or consultant for FDA, Fenring.

The era of idrogenic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) has nearly ended; only occasional cases with exceptionally long incubation periods are still appearing. The principal sources of these outbreaks are contaminated growth hormone (226 cases) and dura mater grafts (228 cases) derived from human cadavers with undiagnosed CJD infections; a small number of additional cases are caused by neurosurgical instrument contamination, corneal grafts, gonadotrophic hormone, and secondary infection with variant CJD transmitted by transfusion of blood products. No new sources of disease have been identified, and current practices, which combine improved recognition of potentially infected persons with new disinfection methods for fragile surgical instruments and biological products, should continue to minimize the risk for idrogenic disease until a blood screening test for the detection of preclinical infection is validated for human use.

The first case of what would eventually become a major outbreak of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) was reported in 1974; the patient had received a corneal transplant from an infected cadaver (1). In the years that followed, other sources of infection were identified: stereotactic electroencephalogram electrodes, neurosurgical instruments, cadaveric dura mater and pituitary glands, and, most recently, secondary variant CJD (vCJD) blood products. The ensemble of iatrogenic cases, including a bibliography of primary references, was last reviewed in 2006 (2). Today, after nearly 40 years of surveillance, the chronology and essential characteristics of iatrogenic CJD have been finalized, and the purpose of this article is to present these data along with a few brief comments about factors that determined the risk for infection and how future risks might be foreseen and avoided.

By far the most common sources of iatrogenic disease were human cadavers from which pituitary hormones and dura mater grafts were obtained (Table 1; Figure); the other major variety of environmentally acquired disease is vCJD. The incidence curves of human growth hormone-associated and dura mater-associated CJD are almost superimposable; a broad peak occurred in the mid-to-late 1990s, just ahead of the sharper peak incidence of vCJD in the United Kingdom at the turn of the century. The incidence in other countries peaked a few years later,

in 2004, as a result of the delayed appearance of bovine spongiform encephalopathy in those countries.

The long incubation periods—years to decades—of these low-dose infections pose a particularly difficult problem for public health officials, whose recommendations may diminish the number of new cases but are impotent when it comes to preventing cases in already-infected persons in the preclinical phase of disease. It is worth remembering that the early recognition of iatrogenic sources of CJD was entirely because of a few remarkably astute neurologists, neurosurgeons, and, astonishingly, a pediatric endocrinologist who pursued the unlikely (and unpopular) diagnosis of CJD in a growth hormone recipient (3). It is true that some of these connections had the benefit of comparatively short intervals between the infecting events and the onset of CJD. It is especially fortunate from the standpoint of early recognition of the dura mater association that the interval of 19 months between the operation and onset of symptoms in the first case-patient was among the shortest on record for this form of iatrogenic CJD (Table 2).

#### Human Growth Hormone

The current worldwide total of growth hormone-associated cases of CJD is 226. Most cases occurred in France (119 cases/1,880 recipients; attack rate 6.3%), the United Kingdom (65 cases/1,800 recipients; attack rate

Table 1. Global distribution of cases of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease\*

Country	Source of infection and no. cases						
	Surgical procedure			Medical procedure			
	Dura mater grafts	Surgical instruments	EEG needles	Corneal transplants†	Growth hormone‡	Gonadotroph	Packed red blood cells§
Argentina	1						
Australia	5						
Austria	3				1	4	
Brazil					2		
Canada	4						
Croatia	1						
France	13	1			119		
Germany	10			1			
Ireland					1		
Italy	9						
Japan	142						
Netherlands	5				2		
New Zealand	2				6		
South Korea	2						
Qatar					1		
South Africa	1						
Spain	14						
Switzerland	3		2				
Thailand	1						
United Kingdom	8	3			65		3
United States	4			1	29		
Total	226	4	2	2	226	4	3

\*EEG, electroencephalogram.

†Additional possible single cases after corneal transplant or keratoplasty (not included in table) in Japan, United Kingdom, and United States.

‡Human growth hormone given in Brazil and New Zealand was prepared in the United States; that given in Qatar was prepared in France. Additional possible single cases with human growth hormone as source (not included in table) occurred in Sweden, Australia, and New Zealand.

§An additional asymptomatic but infected red-cell recipient died of an unrelated illness; another asymptomatic infected hemophiliac patient who had been exposed to potentially contaminated factor VIII also died of an unrelated illness (neither is included in the table).

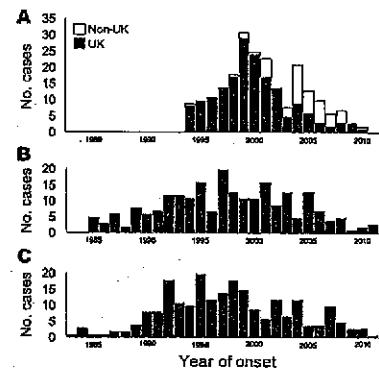


Figure 3. Annual incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) caused by ingestion of meat products contaminated with bovine spongiform encephalopathy agent (A) and iatrogenic CJD caused by contaminated dura mater (B) and cadaveric human growth hormone (C), 1988–2011. White bars in panel A represent cases from outside the United Kingdom, which were delayed in parallel with the later appearance of bovine spongiform encephalopathy outside the United Kingdom (not a second wave resulting from codon 129 genotype differences). Two patients are excluded: 1 presymptomatic patient from the United States who received human growth hormone and died of an unrelated illness and 1 dura mater recipient from the United Kingdom with disease onset in 1978.

3.6%), and the United States (29 cases/7,700 recipients; attack rate 0.4%).

In France, further epidemiologic observations have revealed that all 119 cases occurred within a 1,170-patient cohort receiving treatment during a 20-month period, from December 1983 through July 1985, when there seems to have been substantial contamination resulting from sourcing and processing deficiencies. According to these numbers, the attack rate for the at-risk cohort in France increases to 10.2%. No new case has been identified since 2008. In the United Kingdom, no cohort pattern is evident, and cases continue to occur at an average rate of about 2 per year (only 1 in 2011). In the United States, CJD has not occurred in any patient who started treatment after 1977, when a highly selective column chromatography step was introduced into the purification protocol. Since 2003, only 2 new cases have been identified (1 in 2007 and 1 in 2009). An estimated ~2,700 patients received treatment before 1977, so the attack rate in the United States for this at-risk cohort increases to 1.1% (4). The revised attack rates therefore become 10.2% in France, 3.6% in the United Kingdom, and 1.1% in the United States.

The methionine (M)/valine polymorphism at codon 129 of the *PRNP* gene has been examined in populations with and without CJD in many countries; results have varied (Table 3). Overall, it is clear that the M allele bestows substantial susceptibility to the sporadic and the iatrogenic forms of CJD; in consequence, the proportion of persons with MM homozygous genotype is overrepresented in both categories of disease (the sole exception occurred in UK growth hormone recipients, which led to speculation that a different strain of the pathogenic agent might have been disseminated) (10). It is also clear that, as a group, persons with heterozygous genotype had longer incubation periods than did those with homozygous genotype, particularly in France. Notwithstanding this statistical conclusion, it is noteworthy that several persons with MM homozygous genotype had incubation periods >30 years, including a patient with recently diagnosed CJD, whose incubation period was 42 years, the current world record for any type of iatrogenic disease.

Incubation periods for the total case population (not just those examined for the codon 129 genotype) ranged from 5 to 42 years (mean 17 years), based on the interval between the midpoint date of what was almost always a multiyear period of treatment and the onset of CJD symptoms; the actual date of infection is impossible to determine. Mean incubation periods for cases in the United States and New Zealand (patients received hormone made in the United States) were 22 and 26 years; United Kingdom, 20 years; and France, 13 years. The shorter incubation periods in France could have resulted partly from the narrower limit for the date of infection in France and are in accord with the mean incubation period of 13.5 years in the 4 gonadotropin recipients from Australia, for whom there is an even more precise date of infection. However, a greater contribution probably came from different infectious doses received by patients in the different countries. Among all patients, the clinical features were distinctive in that, unlike sporadic CJD, signs and symptoms almost never included dementia, which, if it occurred at all, was typically a late component of the clinical course.

#### Dura Mater

The worldwide tally of dura mater-associated cases is 228, and new cases still continue to occur here and there, the most recent being individual cases in Austria, South Korea, and the Netherlands in 2011. If the pharmaceutical industry (in contrast to government-sponsored laboratories) comes away from the growth hormone story with an almost untainted record—only 1 case has been attributed to industrially prepared hormone (11)—the same cannot be said about the private sector producing dura mater grafts. The source of almost all infections was a manufacturer in Germany, B. Braun Melsungen AG, which has a worldwide

Table 2. Incubation periods and clinical presentations of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, according to source of infection\*

Source of infection	No. cases	Mean incubation period, y (range)	Clinical signs†
Dura mater graft	228	12 (1.3-30)	Cerebellar, visual, dementia
Neurosurgical instruments	4	1.4 (1-2.3)	Visual, dementia, cerebellar
Stereotactic EEG needles	2	1.3, 1.7	Dementia, cerebellar
Corneal transplant	2	1.5, 27	Dementia, cerebellar
Growth hormone	228	17 (5-42)‡	Cerebellar
Gonadotropin	4	13.5 (12-16)	Cerebellar
Packed red blood cells§	3	6.5, 7.8, 8.3	Psychiatric, sensory, dementia, cerebellar

\*EEG, electroencephalogram.

†In order of decreasing frequency.

‡Averages and ranges were 13 (5-24) y in France; 20 (7-39) y in the United Kingdom; and 22 (10-42) y in the United States.

§An additional asymptomatic but infected red-cell recipient died of an unrelated illness; another asymptomatic infected hemophiliac patient who had been exposed to potentially contaminated factor VIII also died of an unrelated illness (neither is included in the table).

distribution network, and the incidence of CJD appears to have more or less paralleled the frequency with which this source of dura mater was used. In Japan, it is estimated that as many as 20,000 patches may have been used each year, and the 142 cases in that country constitute two thirds of the global total. Nevertheless, the overall attack rate in the at-risk patient population in Japan is <0.03%. For the entire (worldwide) group of dura mater–recipient patients, incubation periods ranged from 1.3 to 30 years (mean 12 years), and, except in Japan, the clinical and neuropathologic features were similar to those of sporadic CJD. In Japan, approximately one third of the cases had atypical features (slow progression, noncharacteristic electroencephalogram tracings, plaque deposition, and an atypical prion protein molecular signature on Western blots), which suggested the possibility of 2 different strains of infecting agent (12,13). One patient had florid plaques and a pulvinar sign on magnetic resonance imaging, mimicking vCJD (3).

Evaluation of the influence of the codon 129 genotype is complicated by the fact that the population in Japan, among whom most cases occurred, has a high frequency of the M allele (>90%), which dominated sporadic and dura mater–associated forms of CJD (Table 3) (6-9,14,15). Among the cases in persons not from Japan, the distribution of genotypes approximated that found among patients with sporadic CJD, and, as with growth hormone–associated cases, incubation periods were somewhat longer for persons with heterozygous than with homozygous genotypes.

#### Current Prevention Strategies

The best way to abolish secondary iatrogenic infections is, obviously, to prevent primary infections, but without a test to identify infected but asymptomatic persons, we cannot entirely eliminate the risk inherent in human-to-human tissue transfer. We are therefore obliged to rely on the default strategies of 1) identification and donor deferral of persons at higher than normal risk for CJD development and 2) inclusion of prion-reduction steps in the sterilization of penetrating instruments and the processing of therapeutic tissues and fluids.

Delineation of high-risk categories initially focused on precisely those groups of persons who were exposed to the known sources of iatrogenic disease: recipients of cadaveric dura mater grafts or pituitary-derived hormones. When vCJD started to occur, restrictions were also placed on donor time of residence in the most heavily infected regions—the United Kingdom and, to a lesser extent, continental Europe—and embargoes were placed on the importation of biological products from these regions. These deferral and import restrictions remain in place today and need some thoughtful reevaluation in view of the near extinction of all such sources of iatrogenic CJD. In the United States, there have been only 4 cases of dura mater–associated disease (the most recent in 2005) and no case of growth hormone–associated CJD for anyone who began treatment after 1977.

On the other hand, the possibility of iatrogenic infection resulting from transfer of tissues or fluids from persons who have contracted a prion disease from animals has not disappeared with the abating epidemics of bovine spongiform encephalopathy and vCJD. A few persons who may be experiencing a long incubation phase of vCJD still pose an obvious danger in the United Kingdom, but an underappreciated potential danger lies in 2 other animal diseases: scrapie and chronic wasting disease (CWD). Although scrapie-infected sheep tissues have been consumed for long enough (hundreds of years) to be considered harmless for humans, the same cannot be said about the atypical strains of scrapie that are beginning to displace the typical strains and with which we do not yet have enough experience to evaluate human pathogenicity. Similarly, we cannot declare with certainty that CWD poses no threat to humans, and CWD is continuing its unchecked spread across the United States and Canada with no guarantee that it will not become globally distributed in the years to come. One hunter has already put a group of unwitting persons at risk for infection by donating a deer, later found to have CWD, for consumption at a rural banquet in New York State (16); more such exposures are likely to occur as CWD continues its geographic expansion.

Table 3. Comparison of PRNP codon 129 genotype frequencies and incubation periods in growth hormone– and dura mater–associated cases of iatrogenic CJD\*

Category	MM	VV	Homozygotes	Heterozygotes
Population				
Healthy Caucasian, %†	40	10	50	50
European, with sporadic CJD, %	67	17	84	16
Healthy Japanese, %	92	0	92	8
Japanese, with sporadic CJD, (%)	97	1	98	2
Infection source				
Growth hormone				
France (111)				
Genotype frequency, %	54	15	69	31
Incubation period, y	12	9	11	17
United Kingdom (28)				
Genotype frequency, %	4	50	54	46
Incubation period, y	21	18	20	23
United States (11)				
Genotype frequency, %	55	18	73	27
Incubation period, y	21	16	20	23
Combined total (150)				
Genotype frequency, %	45	22	67	33
Incubation period, y	13	12	13	17
Dura mater				
Japan (54)‡				
Genotype frequency, %	96	0	96	4
Incubation period, y	16	NA	16	13
Countries other than Japan (54)§				
Genotype frequency, %	65	15	80	20
Incubation period, y	12	12	12	16
Combined total (108)				
Genotype frequency, %	81	7	88	12
Incubation period, y	14	12	14	16

\*CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; M, methionine; V, valine; NA, not applicable. All values are rounded to the nearest whole number.

†Based on several large-scale population studies (5-9).

‡Personal communication from M. Yamana, Department of Neurology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan.

§Cases from France (11), Spain (11), Germany (10), Italy (8), the Netherlands (6), and 1 or 2 cases from each of 8 other countries with Caucasian populations.

#### Future Prevention Strategies

The issue of reducing risk by taking steps to inactivate prions is always a work in progress as new therapeutic products come into production and new methods to inactivate prions are discovered. The tried-and-true laboratory method of prion sterilization (1-hour exposures to either undiluted bleach or 1 N sodium hydroxide followed by steam autoclaving at 3 atmospheres pressure for 20 minutes) is applicable only to nonfragile instruments and not at all to living tissues. The surprising resistance of dura mater to 0.1 N sodium hydroxide (17) and of growth hormone to 6 M urea (18) led to their incorporation into processing protocols before being replaced by nondurable tissue or synthetic patches and recombinant hormone. To reduce infectivity, blood, blood products, and other fluids can be subjected to nanofiltration and prion-affinity ligands (19-22), which should also be applicable to other biological products, for example, vaccine and stem cell cultures, should they be susceptible to infection (23). Fragile instruments such as endoscopes and electrodes remain a challenge, but new and gentler methods—alkaline cleaning solutions, phenolics, and gaseous hydrogen peroxide—have proven harmless to instruments and give a high, if not always complete, degree of prion inactivation (24-26).

The ongoing refinement of a quaking-induced conversion detection of the misfolded prion protein holds the best prospect of evolving into a sensitive and practical tool, but it has yet to be validated in blind testing of plasma from symptomatic patients or in presymptomatic persons, even more rigorous but necessary (27,28). It may be necessary to use scrapie-infected animals for presymptomatic validation because only 1 group of humans could furnish appropriate samples—asymptomatic carriers of CJD-inducing mutations—and putting together and testing a reasonable number of such samples will take years to accomplish.

The total numbers of cases for the 2 major causes of iatrogenic CJD during the past 40 years (226 growth hormone cases and 228 dura mater cases) are amazingly close and are likely to remain so after the few additional long-incubating cases finally surface in the next few years. The combination of appropriate blood donor deferrals and the incorporation of tissue, fluid, and instrument infectivity-reduction steps should continue to hold the sources of potential iatrogenic disease to a minimum until such time as a practical screening test for inapparent infection is validated for human use.

## Acknowledgments

Our profound thanks go to the physicians responsible for the earliest identification of iatrogenic CJD infections and to the multitude of unsung persons in many countries around the world who have worked diligently and continuously to keep track of its global incidence.

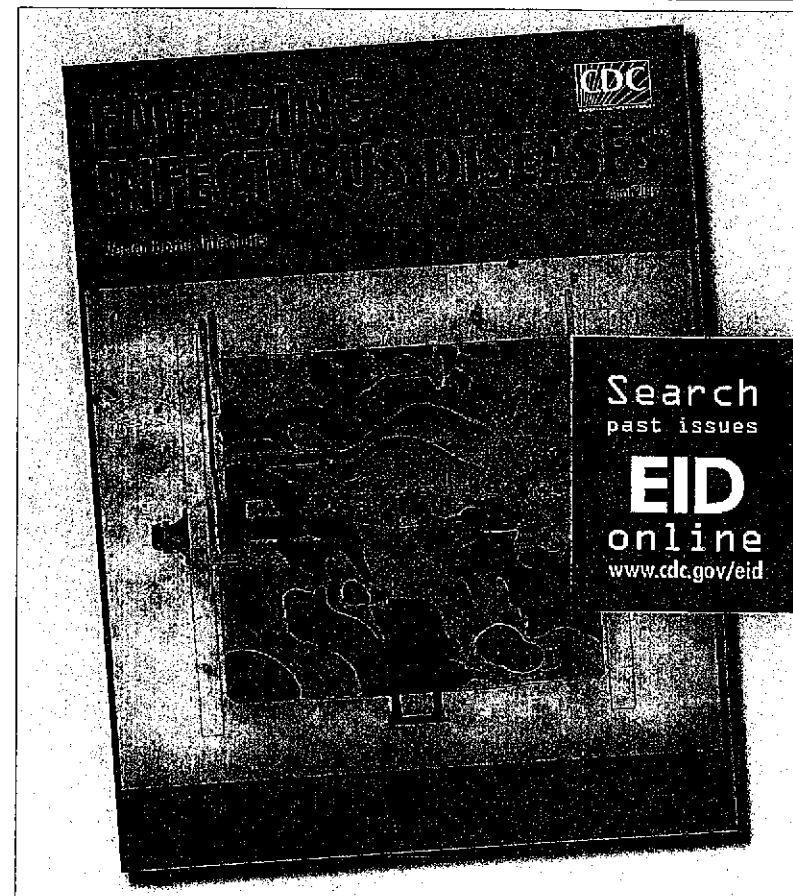
Dr Brown spent his career at the National Institutes of Health in the Laboratory of Central Nervous System Studies conducting research on the transmissible spongiform encephalopathies, especially with respect to epidemiology, iatrogenic CJD, disinfection, and blood infectivity. He currently chairs a scientific advisory committee for the Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies in Les Ulis, France, and advises the Centre à l'Énergie Atomique in Fontenay-aux-Roses, France.

## References

- Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AB, Streeter B, Cowan D. Letter: possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med*. 1974;290:692-3. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197403212901220>
- Brown P, Brandel J-P, Proenca M, Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era. *Neurology*. 2006;67:389-93. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000231528.65069.3f>
- Brown P. Human growth hormone therapy and Creutzfeldt-Jakob disease: a drama in three acts. *Pediatrics*. 1988;81:85-92.
- Abrams JY, Schoenberger LB, Belay ED, Maddox RA, Leschek EW, Mills JL, et al. Lower risk of Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients initiating treatment after 1977. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1666-9. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1357>
- Wakisaka Y, Sants N, Dob-ura K, Kitamoto T, Ibayashi S, Iida M, et al. Increased asymmetric pulvinar magnetic resonance imaging signals in Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaques following a cadaveric dura mater graft. *Neuropathology*. 2006;26:82-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1789.2006.00638.x>
- Soldevila M, Calafell F, Andrés AM, Yagüe J, Helgason A, Stefánsson K, et al. Prion susceptibility and protective alleles exhibit marked geographic differences. *Hum Mutat*. 2003;22:104-5. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.9157>
- Nurmi MH, Bishop M, Strain L, Brett F, McGuigan C, Hiltzison M, et al. The normal population distribution of PRNP codon 129 polymorphism. *Acta Neurol Scand*. 2003;109:374-8. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.00199.x>
- Mercier G, Diételein F, Lucotte G. Population distribution of the methionine allele at the PRNP codon 129 polymorphism in Europe and the Middle East. *Hum Biol*. 2008;80:181-90. [http://dx.doi.org/10.3378/1534-6517\(2008\)80\[181:PDOTMA\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.3378/1534-6517(2008)80[181:PDOTMA]2.0.CO;2)
- Dob-ura K, Kitamoto T, Sakaki Y, Terasaki J. CJD discrepancy. *Nature*. 1991;353:801-2. <http://dx.doi.org/10.1038/353801b0>
- Brandel J-P, Proenca M, Brown P, Croes E, Luytjens JL, Agid Y, et al. Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK. *Lancet*. 2003;362:1728-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13867-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13867-6)
- Futtter M, Gelpi B, Klechl S, Knoflach M, Zangger A, Gotwald T, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease 22 years after human growth hormone therapy: clinical and radiological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:229-31. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.122267>
- Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nskamura Y, Mizusawa H, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2007;69:360-7. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000256624.63387.4a>
- Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Kitamoto T, Sato T, et al. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes. *Neuropathology*. 2009;29:609-18. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1789.2008.00987.x>
- Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain*. 2010;133:3043-57. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq216>
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005;64:1586-91. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000160117.56690.B2>
- Garruto RM, Reiber C, Alfonso MP, Gastrich H, Needham K, Sunderman S, et al. Risk behaviors in a rural community with a known point-source exposure to chronic wasting disease. *Environ Health*. 2008;7:31. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-7-31>
- Drünger H, Braig HR. Infectivity of unconventional viruses in dura mater. *Lancet*. 1989;1:439-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90035-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90035-4)
- Pocchiarri M, Peano S, Couz A, Eshkol A, Mollard F, Brown P, et al. Combination ultrafiltration and 6 M urea treatment of human growth hormone effectively minimizes risk from potential Creutzfeldt-Jakob disease virus contamination. *Horm Res*. 1991;35:161-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000181894>
- Yonoki M, Tanaka H, Urayama T, Hattori S, Ohtori M, Ohkubo Y, et al. Prion removal by nanofiltration under different experimental conditions. *Biologicals*. 2008;36:27-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biologics.2007.04.005>
- Cardone F, Simonneau S, Arzel A, Puopolo M, Berardi VA, Abdel-Haq H, et al. Comparison of nanofiltration efficacy in reducing infectivity of centrifuged versus ultracentrifuged 263K scrapie-infected brain homogenates in "spiked" albumin solutions. *Transfusion*. 2011. Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2993.2011.03425.x>
- Gregori L, Gurgel PV, Latrop JT, Edvardson P, Lambert BC, Carbonei RJ, et al. Reduction in infectivity of endogenous transmissible spongiform encephalopathies present in blood by adsorption to selective affinity resins. *Lancet*. 2006;368:2226-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)9897-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)9897-8)
- Heger A, Bailey A, Neisser-Svae A, Erd M, Römisch J, Svae TE. Removal of prion infectivity by affinity ligand chromatography during Octaplas G manufacturing—results from animal bioassay studies. *Vox Sang*. 2011. Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1423-0410.2011.01563.x>
- Piccardo P, Cervanskova L, Vasiljeva I, Yakovleva O, Basik I, Cervenk J, et al. Candidate cell substrates, vaccine production, and transmissible spongiform encephalopathies. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:2262-9. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1712.110607>
- Fichet G, Comoy E, Duval C, Antigua K, Dehen C, Charbonnier A, et al. Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices. *Lancet*. 2004;364:521-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16810-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16810-4)
- Fichet G, Antigua K, Comoy E, Deslys JP, McDonnell G. Prion inactivation using a new gaseous hydrogen peroxide sterilization process. *J Hosp Infect*. 2007;67:278-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2007.08.020>
- Fichet G, Harrison J, McDonnell G. Reduction of risk of prion transmission on surgical devices with effective cleaning processes. *Zentr Steril*. 2007;15:418-37.
- Orry CD, Wilham JM, Raymond LD, Kuhn F, Schroeder B, Raebler AJ, et al. Prion disease blood test using immunoprecipitation and improved quaking-induced conversion. *MBiol*. 2011;3:e00078-11 [cited 2012 Mar 31]. <http://mbio.asm.org/content/2/3/e00078-11.full>
- Orry CD, Wilham JM, Vaccellari S, Hughson AG, Caughey B. New generation Q<sub>1</sub>C assays for prion seeding activity. *Prion*. 2012;6. Epub ahead of print.

Address for correspondence: Paul Brown, 7815 Breter Rd, Bethesda, MD 20814, USA; email: paulwbrown@comcast.net

The opinions expressed by authors contributing to this journal do not necessarily reflect the opinions of the Centers for Disease Control and Prevention or the Institutions with which the authors are affiliated.



医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2012. 5. 24	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称	人血清アルブミン	研究報告の公表状況	Hong Yang, Luisa Gregori, David Asher, Pedro Piccardo, Steven Anderson, Prion 2012 May, 2012, Amsterdam, The Netherlands.	公表国	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
販売名(企業名)	赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 赤十字アルブミン5%静注12.5g/250mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)			米国	
研究報告の概要	<p>○赤血球輸血によるvCJD感染のリスク評価モデルバリデーション</p> <p>2011年11月現在、vCJD一次感染が全世界で222症例報告され、大部分が英国における感染である。今日までに英国では合計4件の白血球非除去赤血球によるvCJD感染と考えられる症例があった。赤血球輸血を通じた輸血感染vCJD(TTvCJD)の潜在的リスクを推定するため、リスク評価モデルを開発した。この方法は、英国とフランスの血液採取と輸血に関する国別のデータを用いた二つのモデルから予測を算出し、各国のTTvCJDの報告数と比較することによって検証された。入力値として人口間の潜在的vCJD有病率、供血者数と赤血球輸血数、疾病の感染性、受血者の感受性などの要因をモデルに集積した。英国人口におけるvCJDの有病率はモデルにおいて重要な入力値であり、フランスでのvCJD有病率を算出するために使用された。この入力値は非常に不確実であるため、モデルは疫学的モデリング(Garke and Ghani, 2010)研究から算出された無症候性vCJD感染症が英国人口100万人あたり1.7人(95%CI: 100万人あたり0.2-3.7症例)という低い推定値と、組織カーペライタス研究(Hilton et al. 2004, Bennet and Drakhtchiv 2011)によって算出された100万人あたり279人(95%CI: 100万人あたり72-485感染症)という高い推定値に層別化された。疾病潜伏期間及び輸血後生存率を調整することによって、臨床症例に進行する可能性のあるTTvCJD感染症数についても推定した。最終的に、1980年から現在までの英国及びフランスにおけるTTvCJD臨床症例累積数の予想が、モデルの検証のためにこれら2カ国における観察症例数と比較された。TTvCJDリスク推定はモデルに使用された推定有病率に大きく依存していた。低い推定有病率を用いたモデルは、1980年以降英国のTTvCJD発生は数件、フランスで0件であると予想した。これらの予想は英国での3件とフランスでの0件という臨床TTvCJD報告数と一致する。高い推定有病率を用いて予測された感染数と症例数は非常に多かった。モデルは、推定無症候性感染数は推定臨床症例数よりも10倍以上多いと予測した。このことは感染した受血者の約90%が明確なvCJD兆候を示す前に他の要因で亡くなった可能性があることを意味する。TTvCJDリスク推定の不確実さは、英国における真のvCJD有病率とのデータギャップを引き起こす。しかしモデルの検証は、低い推定有病率と報告症例の結果の間で一致した。将来、このモデルは米国におけるTTvCJDリスク及び現在の安全性介入の有効性の推定に適用されるであろう。</p>			赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン5%静注 12.5g/250mL 赤十字アルブミン20%静注 4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注 10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注 12.5g/50mL	
報告企業の意見	英国及びフランスのデータを用いて潜在的な輸血感染性vCJD(TTvCJD)リスクを推定するためのリスク評価モデルを検証したところ、低有病率の仮定を用いたモデルは実際のTTvCJD臨床症例数と一致しており、このモデルは将来、米国のリスク推定に利用される可能性があるとの報告である。プリオン病の原因とされる異常プリオンがコーン分画工程で効果的に除去されるとの成績と併せて、これまでの疫学研究ではいかなるプリオン病も、アルブミンを介して伝播したとの証拠は無い。また本製剤の使用は一時的かつ限定的であることから伝播のリスクは非常に低いものと考えられる。	今後の対応	輸血あるいは第VIII因子製剤によりvCJDに感染する可能性が示唆されていることから、今後も引き続き情報の収集に努める。なお、日本赤十字社は、CJD、vCJDの血液を介する感染防止の目的から、献血時に過去の海外滞在歴(旅行及び居住)、CJDの既往歴(本人、血縁者)、hGH製剤投与の有無を確認し、該当するドナーを無期限に献血延期としている。		
血液を原料とすることによる感染症伝播等					



MedDRA/J Ver.15.0J

PO-249: Estimation of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity titers in human blood

Luisa Gregori, Hong Yang, Steven Anderson

Prion Institute, MD USA

Blood of individuals with variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) is infectious but the titer is unknown. Current estimates of possible vCJD infectivity titers in blood have largely relied on an assumption that the titers of vCJD agent in human blood are likely to be similar to those in blood of rodents infected with model transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents, assayed by intracerebral (i.c.) inoculations of rodents of the same species.

We analyzed published descriptions of experimental transmission-transmitted (TT) bovine spongiform encephalopathy (BSE) and scrapie in sheep and reports of TTvCJD in humans, applying statistical approaches to estimate the probable number of infective infectious doses (ID<sub>50</sub>) per unit of transfused blood (ID<sub>50</sub>/unit). The combined data for sheep with scrapie and BSE were stratified into 4 groups based on the elapsed fraction of the ID<sub>50</sub> of the donor sheep at time of blood donation. These observations suggest that not every blood unit drawn from an infected sheep transmitted infectivity when transfused. Analogously, data from transfusions in humans also suggest that not all recipients of NLR-RBCs from donors with vCJD became infected. For humans, ID<sub>50</sub>/unit of non-haemoreduced red blood cells (NLR-RBCs) were estimated by two statistical models using data from UK Transfusion Medicine Epidemiology Review. Model 1 represents a snapshot of the current situation and does not include potential asymptomatic infections among the living recipients. Model 2 assumed that six clinical TTvCJD cases reported in the Transfusion Medicine Epidemiological Review study represent NLR-RBCs recipients who met 3 criteria: (1) they were infected; (2) they were of the MM genotype; (3) they had survived long enough to exceed the minimum incubation period of vCJD.

Sheep blood collected at or near onset of clinical illness contained a mean of 0.80 ID<sub>50</sub>/unit. Estimates of infectivity in NLR-RBCs from donors incubating vCJD indicated a probable mean infectivity of 0.29 ID<sub>50</sub>/unit (model 1) and 0.75 ID<sub>50</sub>/unit (model 2). The analysis predicted a mean of 21 vCJD-infected recipients exposed in a cohort of 27 transfused with vCJD-infected NLR-RBCs in the United Kingdom (UK).

Our analysis suggested that, while less than one ID<sub>50</sub> is likely to be present in a given unit of NLR-RBCs collected from a donor incubating vCJD, there is a high probability of TT infection among recipients of vCJD-infused blood components. The analysis supports continuing measures currently recommended to reduce the risk of TTvCJD.

Disclaimer: The findings and conclusions in this presentation have not been formally disseminated by the Food and Drug Administration and should not be construed to represent any Agency determination or policy.

www.fda.gov/biosciences/cam

Prion

References

- Gregori L, Yang H, Anderson S. Estimation of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity titers in human blood. *Transfusion* 2011; 51(2):295-302. PMID:21645006. http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-0959.2011.01919.x
- Honami K, Kouchi S, Goldmann W, Cheng A, Tsuji S, et al. Tissue damage efficiently transmitted by blood. *Blood* 2008; 112:4739-45. PMID:18659258. http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-04-153250.
- Transfusion Medicine Epidemiology Review. <http://www.gov.uk/med/TRANSUMER.htm>

PO-250: Degradation of abnormal prion protein by a hyper-stable protease

Kazufumi Takano, Yuki Hori, Azumi Hirata, Yutaka Koga, Akikazu Sakudo, Kazuyoshi Ikura, Shigenori Kanaya

Kyoto Prefecture University, Kyoto, Tohoku University, Saito, Japan

Background: The abnormal prion protein (PrP<sup>Sc</sup>) which is a protease resistant isoform of normal prion protein (PrP<sup>C</sup>), thought to be an infectious agent of transmissible spongiform encephalopathies (TSE). Decontamination of PrP<sup>Sc</sup> from clinical equipment is important issue to avoid iatrogenic transmission of prion diseases. Several reagents or physical procedures are available to inactivate PrP<sup>Sc</sup> but they cannot apply to some equipment such as endoscope. In this work, we focus hyper-stable protease, Tk-SP, which will have enzymatic activity under protein-denaturing conditions and degrade PrP<sup>Sc</sup>.

Methods: Tk-SP isolated from the hyperthermophile *Thermococcus kodakarensis* was overproduced in *E. coli*. The enzymatic activity of Tk-SP with decaarginine and EDTA was measured. PrP<sup>Sc</sup> (Charlter strain and Obihito strain) accumulated in scrapie infected-mouse brain homogenate was degraded with Tk-SP, and detected by western-blot analysis.

Results and Conclusion: Tk-SP is able to maintain its proteolytic activity in the presence of decaarginine and EDTA. We optimized the condition which Tk-SP works efficiently. Furthermore, we revealed that the Tk-SP can degrade PrP<sup>Sc</sup> to a level undetectable by western-blot analysis. The results mean that Tk-SP can be developed as a detergent additive to decrease the secondary infection risk of TSE.

PO-251: Validation of a risk assessment model of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) transmission via red cell transfusion

Hong Yang, Luisa Gregori, David Asher, Pedro Piccardo, Steven Anderson

US Food and Drug Administration, Rockville, MD USA

As of November 2011, 222 primary vCJD cases have been reported worldwide. Most were acquired in the United Kingdom (UK). vCJD is transmissible by blood transfusion; to date, there have been a total of four probable vCJD transmissions

by non-anticoagulated red blood cells in the UK. We developed a risk assessment modelling approach to estimate the potential risk of transfusion-transmitted vCJD (TTvCJD) through red cell transfusion. The approach was validated by generating predictions from two separate models that used country-specific data on blood collection and transfusion for the UK and France and comparing them to the reported numbers of TTvCJD cases in each country.

The model integrated input values for factors such as potential vCJD prevalence among the population, number of blood donations and of red blood cell transfusions, transmissibility of the disease, and susceptibility of recipients. vCJD prevalence in the UK population is a major input used in the model. It was used to derive the vCJD prevalence in France. Because this input is highly uncertain, the model was stratified by a low estimate of 17 asymptomatic vCJD infections per million UK population (95% CI: 0.2-3.7 cases per million) derived from a study of epidemiological modelling (Coker and Ghani, 2010) and a high estimate of 279 vCJD infections per million population (95% CI: 72-485 infections per million) derived from tissue surveillance studies (Hilton et al., 2004; Banner and Drachler, 2011). The model also estimated the potential number of TTvCJD infections that might lead to clinical cases by including adjustments for disease incubation period and post-transfusion survival rate. Finally, the model predictions for numbers of cumulative TTvCJD clinical cases in the UK and France from 1980 to the current year were compared with the number of observed cases in these two countries for model validation.

Predictions of TTvCJD risk were highly dependent upon the prevalence assumptions used in the models. Using the lower prevalence assumption the model predicted only a few TTvCJD cases in the UK and zero cases in France since 1980. These predictions were consistent with the reports of clinical TTvCJD cases in the UK (3 cases) and France (zero cases). Using the higher prevalence assumption, the predicted number of infections and cases were much higher. The model also predicted the number of asymptomatic infections was more than 10 times higher than the predicted number clinical cases, which implied approximately 90% of infected recipients would have died of other causes before showing overt signs of vCJD.

True vCJD prevalence in the UK is the major data gap causing uncertainty in estimating TTvCJD risk. However, validation of the model suggested the greatest consistency between results from the lower prevalence estimate and reported cases. In the future, this model will be applied to estimating the risk of TTvCJD in the US and the effectiveness of current safety interventions.

PO-252: Comparative studies addressing the blood-related transmissibility of transmissible spongiform encephalopathies (TSE) in murine transgenic models

Olksana Yakovleva,<sup>1</sup> Karel Holada,<sup>2</sup> Paula Saa,<sup>1</sup> Carroll Mckenzie,<sup>3</sup> Jorge De Castro,<sup>4</sup> Ilna Vasiliyeva,<sup>1</sup> Paul Brown,<sup>5</sup> Jean Manson,<sup>1</sup> Larisa Cervenakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Metchnikov Institute for Experimental Medicine, Czech Republic; <sup>2</sup>Cell Institute of Emerging Diseases and Innovative Therapies, Farnborough, UK; <sup>3</sup>University of Edinburgh and RIVM, Easter Bush, Midlothian, Scotland, UK

**Introduction.** Iatrogenic infections of variant CJD (vCJD) and sporadic CJD (sCJD) through blood-related transmission are still under scrutiny. In our earlier studies we demonstrated infectivity in buffy coat and plasma of vCJD-infected conventional mice during the incubation period and at the clinical stage of the disease. Later, we reported on failure to transmit the disease after intracerebral (i.c.) injections of TgRM mice with plasma from clinically ill TgRM mice infected with vCJD. We aimed to investigate whether this failure to transmit vCJD could be attributed to the TSE strain or to an inability of the host. TgRM mouse, to propagate the agent outside of the central nervous system due to the absence of PrP<sup>C</sup> in blood. To address the first possibility, we inoculated TgRM mice with pooled plasma collected from sick sCJD-infected TgRM mice. To address the second possibility, we compared expression of PrP<sup>C</sup> in blood cells and plasma from TgRM mice and knock-in HuMM and HaVY mice.

**Materials and Methods.** TgRM mice expressing human PrP (RNP M129), a brain PrP<sup>C</sup> level 4-fold higher than in wild-type mice) were injected i.c. with 30 µl of 1% and 0.1% sCJD (M129M, Type 1 and 2) brain homogenates (WHO sample RDU99-009 supplied by the NIBSC, UK). Blood was collected into anticoagulant from uninfected and sick mice (positive for PrP<sup>C</sup> in the brain) between 165-217 d after inoculation, and separated into plasma and cellular components and frozen. On the day of the experiment, thawed plasma was pooled and diluted 4-fold with sterile saline. Groups of TgRM mice were injected either i.c. with 30 µl or i.v. with 100 µl of sCJD-derived or control plasma. Animals are under surveillance with a clinical signs of TSE after 200 d following inoculation. The transgenic HuMM and HaVY mice were described elsewhere; PrP<sup>C</sup> was examined in healthy TgRM, HuMM and HaVY mice on blood cells by PACS and/or by western blot and in plasma by sandwich ELISA. Results. The HuMM and HaVY mice expressed significantly higher levels of PrP<sup>C</sup> on lymphocytes and RBCs but not on platelets than TgRM mice and HaVY express higher levels than HuMM. The plasma levels of PrP<sup>C</sup> followed the same pattern. In addition to the ongoing transmission study in TgRM mice, studies are underway to establish whether vCJD and sCJD are transmissible by blood in HuMM and HaVY mice.

**Conclusion.** Comprehensive characterization of PrP<sup>C</sup> distribution in blood and lymphoreticular compartments of genetically manipulated mice may allow the generation of a better model to study iatrogenic transmission of TSEs by blood, and for studies of disease pathogenesis.

医薬品  
医薬部外品  
化粧品  
研究報告 調査報告書

職別番号・報告回数	報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	厚生労働省処理欄
①②③④⑤ボリエチレングリコール処理人免疫グロブリン ⑥⑦人免疫グロブリン		2012年6月12日	公表国 アメリカ	
販売名 (企業名)	研究報告の 公表状況	www.fda.gov/Biologics BloodVaccines/2012/06/11		
研究報告の概要	<p>業界向け草案ガイダンス：「業界向けガイダンス：血液及び血液製剤によるクロイツフェルト・ヤコブ病と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の伝播の可能性があるリスクを低減するための改訂予防措置」への推奨</p> <p><b>I. 結 言</b> この草案ガイダンスは、血液を介した vCJD 伝播の現在の知見を反映するために、血漿由来製剤（アルブミンを含む）及び血漿由来アルブミン含有製剤の表示のための推奨を改訂しようとする 2010 年 5 月付の（2010 CJD/vCJD ガイダンス、2010 年 5 月 27 日）「業界向けガイダンス：血液及び血液製剤によるクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の伝播の可能性があるリスクを低減するための改訂予防措置」という標題のガイダンスを改めることを目的とした。確定時、我々は 2010 CJD/vCJD ガイダンスの中に改訂した表示推奨を取り込むことによって 2010 CJD/vCJD ガイダンスを更新するが、もしそうでなければ現在提供している 2010 CJD/vCJD ガイダンスにおける我々の推奨を継続する。</p> <p><b>II. 背 景</b> CJD と vCJD は、ヒトに影響を及ぼしている伝達性海綿状脳症（TSE）の二つの形である。生物学的製剤評価・研究センター（CBER）は、血液、或いは血漿による vCJD 伝播の報告より以前である、1999 年 11 月に CJD リスクのための血液及び血液製剤の表示のためのガイダンスを初めて提供した。我々は CJD と vCJD に関係する疫学的知見と他の科学的データを監視し続けながら、この話題に関するガイドラインを出し続けた。その時以降、非白血球除去血液によると推定された vCJD 伝播の 4 症例が英国で起った。これらの全ては、後に vCJD を発症したドナーからの血液のレシピエントであった。2009 年、異常プリオンたんぱく質は vCJD、或いは他の神経障害の症状でない血友病のヒトの脾臓組織で、死後見つかった。患者は 70 歳以上で、他の原因で死んだ。この人は輸血と英国血漿由来第 VIII 因子の大量投与を受けていた。英国保健当局により行なわれたリスク・アセスメントは、異常プリオンたんぱく質の発見が無症候性 vCJD 感染のマーカーであると仮定すると、その様な感染の最も可能性のあるソースが食物暴露、内視鏡検査手順、或いは赤血球輸血よりも、血漿由来第 VIII 因子であると結論した。2010 CJD/vCJD ガイダンスの VII.B 項において、我々は潜在的なリスクとして vCJD の伝播の可能性があるリスクに対処した輸血のための血液及び血液成分の表示改訂を推奨した。その時、将来の推奨において、我々も FDA は血漿由来製剤（血漿由来アルブミンを含む）及び血漿由来アルブミン含有製剤の更なる対処表示を目的とすることを言った。我々は、vCJD は血液により、そして多分血漿分画製剤により伝播したとする現在の知見を反映した、血漿分画製剤（アルブミンを含む）及び血漿由来アルブミン含有製剤のための表示の改訂を推奨する。現在、血漿分画製剤は英国以外の如何なる国においても vCJD 伝播に関係していない。2010 CJD/vCJD ガイダンスにおいて、我々は英国及びヨーロッパに滞在した時期に基づく、並びにウシ海綿状脳症、或いは vCJD 暴露のその他のリスクのために、予防的血液ドナーの延期を推奨した。現在まで、米国で許可された血漿由来製剤は、vCJD を発症したことが知られたドナーから造られたものはない、そして vCJD の</p>			<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>代表として献血グロブリン 1H5% 静注 0.5g/10mL の記載を示す。 2. 重要な基本的注意 (1) 略 1) 略 2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。</p>



医薬品  
医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

<p>症例は米国で許可された血漿分画製剤の使用からの報告はない。その上、FDA へ提供された発表された研究及び情報は、その様な実験には固有の限界があるものの、ある特定の血漿分画製剤の製造工程は TSE 感染力を除去することができることを示している。しかしながら、FDA のリスク・アセスメント同様に、動物実験に基づき、米国で許可された血漿分画製剤による vCJD 伝播の可能性は極めて小さいが、完全に排除することはできない。これらの理由から、血漿分画製剤のための表示の推奨は、最初に vCJD についての言及、そしてその伝播の間の潜在的リスクを含むだろう。CJD について警告表示の推奨する要素は不変であった、そして CJD は血液によって伝播したとする確たる証拠がないことを考えると、理論的リスクとしてのその伝播の記述を継続する。</p> <p>同様に、我々は血漿由来アルブミン及び血漿由来アルブミン含有製剤のための表示の改訂を推奨する。アルブミンは患者への直接輸注のための適応に加えて、他の生物学的製剤の製造に使われる可能性がある。例えば、それはある特定の許可されたワクチン、或いは特定組換え凝固因子製剤の安定剤として、或いは培養培地に使われる。許可されたアルブミンと他の許可された製剤中に含有されるアルブミンはこれまでウイルス、CJD 或いは vCJD を伝播することが知られていない、そして研究室での実験的な証拠は、他の分画製剤と比較した時、アルブミンは CJD 様原因物質を含んでいないことを示唆した。血漿由来アルブミン含有製剤による米国、英国或いはその他の地域での CJD や vCJD の伝播の疫学的証拠はない。けれども、血漿由来アルブミン及び血漿由来アルブミン含有製剤の vCJD リスクの改訂警告声明のための我々の推奨は、これらの製剤を介した vCJD と CJD 伝播の極めて低い可能性を反映するために追加事項を含む。</p> <p>2010 年 10 月、我々は血漿由来製剤での vCJD の潜在的リスクを反映する我々の推奨表示に関して伝達性海綿状脳症諮問委員会 (TSEAC) のアドバイスを求めた。TSEAC は、vCJD の潜在的リスクのための表示は血漿分画製剤 (アルブミンを含む) 及びアルブミン含有製剤にとって正当であることを満場一致で同意した。</p> <p>確定時、以下で述べられた推奨は、FDA の 2010 CJD/vCJD ガイダンスの VII. B 項における推奨にとって代わることを意図している。</p>	
<p>III. 推 奨</p> <p>我々は、表示の警告と使用上の注意の項での記述を以下の通り改訂することを推奨する。</p>	
<p>アルブミン以外の血漿由来製剤</p> <p>「この製剤はヒト血液から造られるため、伝播する感染性物質一例えば、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 病原因子、及び理論的にはクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 病原因子-のリスクを伴う可能性がある。」</p>	
<p>血漿由来アルブミン</p> <p>「アルブミンはヒト血液由来品である。効果的なドナー・スクリーニング及び製造工程に基づき、ウイルス性疾患及び変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の伝播するリスクは極めて低い。クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の伝播の理論的なリスクはあるが、そのリスクが現実存在するとしても、伝播のリスクも極めて低いと考えられる。ウイルス性疾患、CJD、或いは vCJD の伝播の症例は、これまでに許可されたアルブミンで確認されていない。」</p>	
<p>血漿由来アルブミン含有製剤</p> <p>「この製剤は、ヒト血液由来品であるアルブミンを含む。効果的なドナー・スクリーニング及び製造工程に基づき、ウイルス性疾患及び変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の伝播するリスクは極めて低い。クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の伝播の理論的なリスクはあるが、そのリスクが現実存在するとしても、伝播のリスクも極めて低いと考えられる。ウイルス性疾患、CJD、或いは vCJD の伝播の症例は、これまでに許可されたアルブミン、或いは他の許可された製剤に含まれるアルブミンで確認されていない。」</p>	

グロブリン

医薬品  
医薬部外品 研究報告 調査報告書  
化粧品

報告企業の意見	今後の対応
<p>血漿分画製剤は理論的な vCJD 伝播リスクを完全に排除できないため、投与の際には患者への説明が必要である旨を 2003 年 5 月から添付文書に記載している。2009 年 2 月 17 日、英国健康保護庁 (HPA) は vCJD に感染した供血者の血漿が含まれる原料から製造された第 VII 因子製剤の投与経験のある血友病患者一名から、vCJD 異常プリオン蛋白が検出されたと発表したが、弊社の原料血漿採取国である日本及び米国では、欧州滞在歴のある献 (供) 血希望者を一定の基準で除外し、また国内での BSE の発生数も少数であるため、原料血漿中に異常型プリオン蛋白が混入するリスクは 1999 年以前の英国に比べて極めて低いと考える。また、本剤の製造工程においてプリオンが低減される可能性を検討するための実験を継続して進めているところである。</p>	<p>本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えるので、特段の措置はとらない。</p>

グロブリン



Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

## Table of Contents

# Guidance for Industry

## Draft Guidance for Industry: Amendment to “Guidance for Industry: Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and Variant Creutzfeldt- Jakob Disease by Blood and Blood Products”

### DRAFT GUIDANCE

This guidance document is for comment purposes only.

Submit one set of either electronic or written comments on this draft guidance by the date provided in the *Federal Register* notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. You should identify all comments with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

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

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or e-mail address listed above.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Biologics Evaluation and Research  
June 2012

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	BACKGROUND.....	2
III.	RECOMMENDATIONS.....	3
IV.	REFERENCES.....	5

## Guidance for Industry

### Draft Guidance for Industry: Amendment to “Guidance for Industry: Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease by Blood and Blood Products”

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

#### I. INTRODUCTION

This draft guidance is intended to amend the guidance entitled “Guidance for Industry: Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Blood and Blood Products,” dated May 2010 (2010 CJD/vCJD guidance)(May 27, 2010),<sup>1</sup> by revising the recommendations for labeling of plasma-derived products, including albumin and products containing plasma-derived albumin, to reflect current understanding of vCJD transmission through blood. When finalized, we will update the 2010 CJD/vCJD guidance by incorporating the revised labeling recommendations into the 2010 CJD/vCJD guidance, but will otherwise continue with our recommendations in the 2010 CJD/vCJD guidance as currently provided.

This guidance is intended for manufacturers of plasma-derived products, including albumin, and products containing plasma-derived albumin. Within this guidance, “you” refers to manufacturers and “we” refers to FDA.

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

<sup>1</sup> This guidance is available at: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/default.htm>.

#### II. BACKGROUND

CJD and vCJD are two forms of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) affecting humans.<sup>2</sup> The Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) first provided guidance for labeling of blood and blood products for CJD risk in November 1999, prior to reports of vCJD transmission by blood or plasma. We have continued to issue guidance on this topic as we continue to monitor epidemiological findings and other scientific data regarding CJD and vCJD. Since that time, four cases of presumed vCJD transmission by non-leukoreduced blood have occurred in the United Kingdom (U.K.). All of these were among recipients of blood from donors who later developed vCJD. In 2009, abnormal prion protein was discovered post mortem in the spleen tissue of a person with hemophilia<sup>3</sup> with no symptoms of vCJD or other neurological condition. The patient, who was over 70 years old, died of other causes. This individual had received blood transfusions and large amounts of U.K. plasma-derived Factor VIII. A risk assessment performed by U.K. health authorities concluded that, assuming that the abnormal prion protein finding was a marker for asymptomatic vCJD infection, the most likely source of such an infection was plasma-derived Factor VIII, rather than dietary exposure, endoscopy procedures, or red blood cell transfusions.<sup>4</sup>

In the 2010 CJD/vCJD guidance, in section VII.B., we recommended revised labeling of blood and blood components for transfusion to address the possible risk of transmission of vCJD as a potential risk. At that time, we also said that FDA intends to further address labeling of plasma derived products, including plasma derived albumin and products containing plasma derived albumin, in future recommendations. We now recommend revisions to labeling for plasma derivatives, including albumin, and products containing plasma-derived albumin, to reflect current knowledge that vCJD has been transmitted by blood, and most likely by a plasma derivative.

At this time, plasma derivatives have not been implicated in vCJD transmission in any country other than the U.K. In the 2010 CJD/vCJD guidance, we recommended bovine blood donor deferrals for time spent in the U.K. and in Europe, and for other risks of Bovine Spongiform Encephalopathy or vCJD exposure. To date, no U.S.-licensed plasma derived products have been manufactured from a donor known to have developed vCJD and no cases of vCJD been reported from use of a U.S.-licensed plasma derivative. In addition, published studies and information submitted to FDA show that certain plasma derivative manufacturing steps can remove TSE infectivity, although such experiments have inherent limitations (Refs. 1-3). However, based on animal studies, as well as on FDA risk assessments, the possibility of vCJD transmission by a U.S.-licensed plasma derivative, while extremely small, cannot be absolutely ruled out. For these reasons, the recommendations for labeling for plasma derivatives will include mention of vCJD for the first time, and the potential risk for its transmission. The recommended elements of

<sup>2</sup> For the purposes of this document, FDA considers the less common TSEs, Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome and fatal insomnia syndromes, to be equivalent in risk to familial and sporadic CJD.

<sup>3</sup> Variant CJD and Plasma Products, Health Protection Agency (HPA), UK, [http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb\\_C/1195733818681](http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733818681).

<sup>4</sup> vCJD Risk Assessment Calculations for a Patient with Multiple Routes of Exposure, HPA, Dept. of Health, UK, [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/documents/digitalasset/dh\\_100337.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_100337.pdf).

## Contains Nonbinding Recommendations

### *Draft – Not for Implementation*

the warning label for CJD are unchanged and continue to describe its transmission as a theoretical risk, given that there is no confirmed evidence that CJD is transmitted by blood (Refs. 4-7).

Similarly, we are recommending revisions to the labeling for plasma-derived albumin and products containing plasma-derived albumin. In addition to its indications for direct infusion into patients, albumin may be used in the manufacture of other biological products. For example, it is used in the culture media of certain licensed vaccines or as a stabilizer in certain recombinant clotting factor products. Licensed albumin and albumin contained in other licensed products have never been known to transmit viruses, CJD or vCJD, and laboratory experimental evidence suggests albumin is less likely to contain CJD-like agents when compared with other fractionated products (Refs. 8-10). There is no epidemiological evidence for transmission of CJD or vCJD in the U.S., U.K., or elsewhere by products containing plasma-derived albumin. Therefore, our recommendations for revised warning statements for vCJD risk for plasma-derived albumin and products containing plasma-derived albumin contain additional language to reflect the extremely low likelihood of vCJD and CJD transmission through these products.

In October 2010, we sought the advice of the Transmissible Spongiform Encephalopathies Advisory Committee (TSEAC) on our proposed labeling recommendations to reflect potential risk of vCJD in plasma-derived products. TSEAC agreed unanimously that labeling for the potential risk of vCJD is warranted for plasma derivatives, including albumin and products containing albumin (Ref. 11).

When finalized, the recommendations set forth below are intended to supersede the recommendations in FDA's 2010 CJD/vCJD guidance at section VII.B (recommendations 2-4).

### III. RECOMMENDATIONS

We recommend that you revise the statement in the Warnings and Precautions section of your labeling as follows:

#### **Plasma-derived products Other than Albumin**

"Because this product is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent."

#### **Plasma-derived Albumin**

"Albumin is a derivative of human blood. Based on effective donor screening and product manufacturing processes, it carries an extremely remote risk for transmission of viral diseases and variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). There is a theoretical risk for transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), but if that risk actually exists, the risk of transmission would also be considered

## Contains Nonbinding Recommendations

### *Draft – Not for Implementation*

extremely remote. No cases of transmission of viral diseases, CJD, or vCJD have ever been identified for licensed albumin."

#### **Products Containing Plasma-derived Albumin**

"This product contains albumin, a derivative of human blood. Based on effective donor screening and product manufacturing processes, it carries an extremely remote risk for transmission of viral diseases and variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). There is a theoretical risk for transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), but if that risk actually exists, the risk of transmission would also be considered extremely remote. No cases of transmission of viral diseases, CJD, or vCJD have ever been identified for licensed albumin or albumin contained in other licensed products."

IV. REFERENCES

1. Foster PR. Removal of TSE agents from blood products. Vox Sanguinis. 2004; 87 (Suppl. 2): S7-10.
2. Lee D-C, Stenland J-C, et al. A direct relationship between the partitioning of the pathogenic prion protein and transmissible spongiform encephalopathy infectivity during the purification of plasma proteins. Transfusion. 2001; 41: 449-55.
3. Transmissible Spongiform Encephalopathies Advisory Committee Meeting Transcript, September 18-19, 2006, <http://www.fda.gov/ohrtm/decisions/achc06.htm#TransmissibleSpongiform>.
4. Dorsey, K., Zou, S., et al. Lack of evidence of transfusion transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in a US surveillance study. Transfusion. 2009; 49: 977-84.
5. Purojito, M., Ladogana, A., et al. Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases. Transfusion. 2011; 51: 1556-66.
6. Hewitt, P.E., Llewelyn, C.A., et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study. Vox Sanguinis. 2006; 91: 221-30.
7. Molesworth, A., Mackenzie, J., et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and risk of blood transfusion in the United Kingdom. Transfusion. 2011; 51: 1872-73.
8. Brown, P., Cervenakova, L., et al. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. Transfusion. 1999; 39: 1169-78.
9. Brown, P., Rohwer, R.G., et al. The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy. Transfusion. 1998; 38: 810-16.
10. Gregori, L., Mering, J.A., et al. Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma. Biologicals. 2004; 32: 1-10.
11. Transmissible Spongiform Encephalopathies Advisory Committee Meeting Transcript, October 28, 2010, <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/TransmissibleSpongiformEncephalopathiesAdvisoryCommittee/ucm244061.htm>.

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数	報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	総合機構処理欄
一般的名称 販売名(企業名)	研究報告の公表状況	Health Protection Report 6(32)4-5(10 August 2012) <a href="http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2012/HPR3212.pdf">http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2012/HPR3212.pdf</a>	公表国 英国	使用上の注意記載状況・その他参考事項等
研究報告の概要	<p>2008年4月、海綿状脳症諮問委員会 (SEAC) は、英国における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の有病率を以前の虫垂検体調査と同様の方法で、1941~1985年出生集団からのサンプルを使用して2回目の虫垂検体調査を不顕性感染の有病率の推定値を更に正確にするため行った。</p> <p>調査は2000~2012年に行われ、英国の41病院から収集された虫垂検体を免疫組織化学によって検討したところ、異常プリオンは32441検体のうち16の虫垂検体の濾胞樹状細胞内で検出され、これら陽性検体は既知の英国における176人のvCJD症例からではなかった。</p> <p>暫定的な調査結果に沿った最終的な全体の有病率の推定値は百万分の493 (95%信頼区間: 百万分の282~801) で、1995~1999年の間に実施された以前の調査結果の百万分の237 (95%信頼区間: 49~692) と統計的に一致していた。</p> <p>1941~1960年生まれでは百万分の733 (95%信頼区間: 百万分の269~1596)、1961~1985年生まれでは百万分の412 (95%信頼区間: 百万分の198~758) であり、これらの結果は暫定的な調査結果に沿ったものでもあった。</p> <p>この推定有病率の範囲は一回目の調査結果とほとんど重なるが、中央推定値の範囲 (約2000分の1と比較して約4000分の1) は狭くなっている。</p> <p>新しい調査では、以前よりも広い出生集団でプリオンタンパク質の存在を示している。</p> <p>異常プリオンの保有率は英国でのBSEの流行に関連づけられるという仮説は、食物連鎖を保護するための措置が行われた1996年以降に生まれた人とBSEの流行前の両方の虫垂検体をさらに研究することによって、直接確認することができる。</p>			<p><b>重要な基本的注意</b></p> <p>現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。</p>
報告企業の意見	今後の対応			
英国で行われた調査において、異常プリオンの保有率は0.05% (16/32441検体) であったとの報告である。 現時点まで血友病以外で血漿分画製剤からvCJD伝播が疑われた報告はなく、血漿分画製剤の製造工程でプリオンが除去できるとの情報もある。	今後ともvCJDに関する安全性情報等に留意していく。			

37

## Legionnaires' disease outbreak in Stoke-on-Trent

Public and environmental health experts in the West Midlands are continuing to investigate a legionnaires' disease outbreak at Stoke-on-Trent after identifying the probable source as a hot tub on display in a store in the town. Appropriate control measures have now been put in place. As at 10 August, the number of confirmed cases associated with the outbreak was 21, including two fatal cases.

In the meantime, the Health and Safety Executive (HSE), having reviewed significant outbreaks in Great Britain over the past 10 years [2], has issued a safety notice reminding operators of cooling towers and evaporative condensers – the most common source of such events – of the need for effective and consistent monitoring of water quality and the importance of responsibilities being assigned to named individuals with proper management oversight of such facilities [3].

### References

1. "Media update on legionnaires' disease in Stoke-on-Trent", HPA press notice, 3 August 2012.
2. Legionella outbreaks and HSE investigations: an analysis of contributory factors (Health and Safety Laboratory report HEX/12/07), HSE website: [http://www.hse.gov.uk/research/hsl\\_pdf/2012/hex1207.pdf](http://www.hse.gov.uk/research/hsl_pdf/2012/hex1207.pdf).
3. Management of the risks from legionella in cooling towers and evaporative condensers (27 July), HSE website: <http://www.hse.gov.uk/safetybulletins/coolingtowers.htm>.

## Summary results of the second national survey of abnormal prion prevalence in archived appendix specimens

In April 2008, the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) considered available prevalence data for variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) in the British population and advised that a second appendix survey, using the same approach as a previous appendix tissue survey [1] on samples from the 1941 to 1985 birth cohort, be undertaken to further refine the estimate for the prevalence of subclinical infection [2]. The second unlinked anonymous survey of the prevalence of abnormal prion protein in archived appendix tissues has now been completed and this summary provides an update to the interim results published in September 2011 [3,4].

The survey examined appendices by immunohistochemistry from operations conducted between 2000 and 2012 and collected from 41 hospitals throughout England. Abnormal prion accumulation was detected within the follicular dendritic cells of 16 appendices out of 32,441 suitable samples examined. None of the positive appendices have come from the 176 known vCJD cases in the UK. In line with the interim findings, the final overall prevalence estimate, 493 per million (95% Confidence Interval (CI): 282 to 801 per million), remained statistically consistent with results from the earlier appendix survey (237 per million, 95%CI 49 to 692 per million) which examined samples from operations performed between 1995 and 1999 [1]. The prevalence estimates by birth cohort were 733 per million (95% CI: 269 to 1596 per million) in those born between 1941 and 1960 and 412 per million (95% CI: 198 to 758 per million) in those born between 1961 and 1985: these results were also in line with the interim findings [3,4].

The survey was conducted by a collaboration of the HPA, the Department of Neurodegenerative Diseases at the UCL Institute of Neurology, the Animal Health and Veterinary Laboratories Agency, the National Creutzfeldt-Jakob Disease Research and Surveillance Unit, the Histopathology Department of Derriford Hospital in Plymouth, and the MRC Prion Unit.

The final survey results have been considered by the Transmissible Spongiform Encephalopathies Risk Assessment Sub-Group of the Advisory Committee on Dangerous Pathogens, the successor to SEAC [5]. In summary, the estimated prevalence range largely overlaps that from the first survey, but

is narrower with a higher central estimate (around 1 in 2000 compared with around 1 in 4000). The new survey also demonstrates the presence of prion protein across a wider birth cohort than previously.

The hypothesis that the prevalence of abnormal prions found in both appendix surveys to date is linked to the epidemic of BSE in cattle in Britain can be tested directly by studying further appendix samples archived prior to the BSE outbreak and samples from those born in 1996 or later by which time measures had been put in place to protect the food chain [5].

### References

1. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Ritchie D, *et al*. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004; 203: 733-9.
2. Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC). Position Statement. Prevalence of subclinical variant Creutzfeldt-Jakob Disease infections. August 2008. SEAC position statement.
3. HPA. Interim data from the current national survey of abnormal prion prevalence in archived appendix specimens. September 2011. *Health Protection Report* 5(38). Available at: <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2011/news3611.htm#cid>.
4. HPA. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) biannual update (2012/1). February 2012. *Health Protection Report* 6(6). Available at: <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2012/hpr0612.pdf>.
5. Advisory Committee on Dangerous Pathogens (ACDP) TSE Risk Assessment Subgroup. Position Statement on occurrence of vCJD and prevalence of infection in the UK population. July 2012. Available at: [http://www.dh.gov.uk/ab/ACDP/TSEguidance/DH\\_125866](http://www.dh.gov.uk/ab/ACDP/TSEguidance/DH_125866).

個別症例報告のまとめ方について

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

- B 個別症例報告概要
- 総括一覧表
  - 報告リスト

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

別紙(4)

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19回	1	感染症および寄生虫症	肝炎ウイルス関連感染症	オーストリア	男	14	2006	不明	症例報告	外国製品	個別番号3-11000051 報告日:2012年4月18日
	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	オーストリア	男	14	2010年4月	不明	症例報告	外国製品	個別番号3-11000051 報告日:2012年4月18日

血対標IC	受理日	番号	報告者名	一般名	生物由来成分名	原材料名	原産国	含有区分	文献	症例	適正措置報告
120081	28-Aug-12	120390	CSLベーリン グ	人血清アルブミン 人血液凝固素X III因子 フィブリノゲン加第 XIII因子 フィブリノゲン配合 剤	人血清アルブ ミン	ヒト血液	米国、ドイツ、 オーストリア	有効成分 添加物	有	有	無
120082	29-Aug-12	120391	CSLベーリン グ	人血清アルブミン 破傷風抗毒素 フィブリノゲン加第 XIII因子 フィブリノゲン配合 剤	ヘパリン	ブタ腸粘膜、 ブタ小腸粘膜	中国	製造工程	無	有	無

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考	
	器官別大分類	基本語									
第19回	19-1	臨床検査	B型肝炎表面抗体陽性	クロアチア	男性	29歳	2012年4月11日	回復	症例報告	外国製品	報告日:2012年8月14日(追加報告) 識別番号:C-12000008 追加情報で被疑薬投与状況、臨床検査結果等が追加/修正され、追加報告を行ったことから、最新情報に更新した。 MedDRA/J Version 15.0
第19回	19-2	臨床検査	B型肝炎表面抗体陽性	ウクライナ	男性	27歳	2012年3月20日	回復	症例報告	外国製品	報告日:2012年8月13日(追加報告) 識別番号:C-12000009 追加情報で被疑薬の品質検査結果、患者背景等が追加/修正され、追加報告を行ったことから、最新情報に更新した。 なお、本症例はその後、9月6日にも追加報告を行った。 MedDRA/J Version 15.0
第19回	19-3	臨床検査	B型肝炎表面抗体陽性	ロシア連邦	男性	22歳	2011年6月22日	未回復	症例報告	外国製品	報告日:2012年8月28日 識別番号:C-12000013 MedDRA/J Version 15.0

血対標IC	受理日	番号	報告者名	一般名	生物由来成分名	原材料名	原産国	含有区分	文献	症例	適正措置報告
120087	21-Sep-12	120504	バクスター	乾燥人血液凝固因子抗体結合性複合体	乾燥人血液凝固因子抗体結合性	人血漿	米国	有効成分	無	有	無

番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発症時期	配種	区分	備考
	感染症大分類	基本種							
第19回	1	感染症および寄生虫症 C型肝炎	イギリス	男	32歳	不明	不明	外国産品	検体番号:20200720 報告日:2022年9月12日
		血対標	一般名	生物由来成分名	原産国	含有区分	文献	適正措置報告	症例報告
		120112	CSスペースリン 2	乾燥pH4処理人免疫グロブリン	ドイツ	製造工程	有	有	無
		22-Oct-12	120629						

## 資料3-1

## 供血者からの遡及調査の進捗状況について (目次)

- 供血者からの遡及調査の進捗状況について  
(平成24年10月23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24年11月6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23年8月～平成24年10月分)

事務連絡  
平成24年10月23日

血安第528号  
平成24年11月6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

厚生労働省医薬食品局血液対策課長 様

供血者からの遡及調査の進捗状況について

日本赤十字社

血液事業本部長

標記につきましては、平成24年8月17日付け血安第373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24年度第2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24年12月を目途に平成24年度第3回血液事業部会運営委員会を開催することといたしますので、下記の事項について改めて資料を作成いただき、平成24年11月6日(火)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。

供血者からの遡及調査の進捗状況について(回答)

平成24年10月23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。

#### 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24年8月17日付け血安第373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24年9月30日現在

対象期間	平成21年4月1日～平成22年3月31日			平成22年4月1日～平成23年3月31日			平成23年4月1日～平成24年3月31日			平成24年4月1日～平成24年9月30日		
	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	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			1,852			2,491			3,540		
2) 個別件数	1,688	69	49	1,730	74	48	2,407	59	25	3,488	31	21
<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			2,072			2,749			3,494		
2) 個別本数	1,877	84	53	1,934	82	56	2,659	67	23	3,439	30	25
<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			2,072			2,749			1,510		
2) 個別本数	1,877	84	53	1,934	82	56	2,659	67	23	1,466	24	20
<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			100			116			33		
2) 個別件数	144	0	0	100	0	0	116	0	0	33	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	98	0	0	119	0	0	34	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	6	0	0	5	0	0	3	0	0	0	0	0
4) 不明	6	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
計	152	0	0	106	0	0	122	0	0	34	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	5	0	0	6*	0	0	1	0	0
2) 非陽転事例	55	0	0	28	0	0	46	0	0	12	0	0
3) 死亡	55	0	0	44	0	0	56	0	0	13	0	0
4) 退院・未検査	19	0	0	15	0	0	7	0	0	6	0	0
5) 陽性だが輸血前不明	10	0	0	6	0	0	4	0	0	2	0	0
計	140	0	0	98	0	0	119	0	0	34	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	5	0	0	4	0	0	1	0	0

\*6例中2例はHbS抗体のみの陽転であり、輸血血液からの移行抗体等と医療機関において判断された事例である。

※血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン(平成24年3月6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。

供血者から始まる遡及調査実施状況

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
<b>① 調査の対象とした献血件数</b>												
1) 遡及調査の対象件数	23,104			2,193			2,694			5,219		
<b>② 上記①のうち、個別NAT検査を実施した本数(検体数)</b>												
1) 本数(検体数)	23,104			2,193			2,694			5,219		
2) 実施率	100%			100%			100%			100%		
<b>③ 上記②のうち陽性が判明した本数</b>												
本数	311	3	1	60	1	0	25	0	0	118	0	0
<b>④ 上記①のうち医療機関に情報提供を行った件数</b>												
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												
<b>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</b>												
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
<b>⑥ 上記⑤のうち、受血者情報が判明した件数</b>												
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陽性(NATウインドウピリオド)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												
<b>⑦ 上記⑥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	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					

\*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」にて了承済)

○平成24年8月～平成24年10月

報告日	回収開始年月日	回収対象製品	製造番号	回収 本数
平成24年10月10日	平成24年10月9日	新鮮凍結血漿-LR <sup>1</sup> 日赤 1400mL由来	03-0225-4459	1
平成24年10月10日	平成24年10月5日	新鮮凍結血漿-LR <sup>1</sup> 日赤 1400mL由来	39-2124-3292	1
平成24年9月11日	平成24年9月10日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>1</sup> 日赤 1400mL由来	02-1126-8608	1
平成24年8月20日	平成24年8月16日	新鮮凍結血漿-LR <sup>1</sup> 日赤 1400mL由来	20-2123-1386	1
平成24年8月15日	平成24年8月14日	新鮮凍結血漿-LR <sup>1</sup> 日赤 1400mL由来	58-0828-0218	1
平成24年8月23日	平成24年7月9日	新鮮凍結血漿-LR <sup>1</sup> 日赤 1400mL由来	21-8421-2767	1

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（劇症肝炎例、死亡例等）  
新規報告：2件（HEV 感染疑い事例、HBV 感染疑い事例） 2
- 感染症報告事例のまとめについて 7
- 試行的 HEV 20 プール NAT 実施状況について 23
- 血液製剤に関する報告事項について  
（平成24年10月23日付け血液対策課事務連絡） 24
- 血液製剤に関する報告事項について  
（平成24年11月6日付け日本赤十字社提出資料） 25
- < 参考 >  
・ 安全対策業務の流れ 26

# 輸血用血液製剤で感染が疑われる事例について

(平成24年11月6日時点。過去5年間分)

## 【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
H21.11.20	新鮮凍結血漿 血小板製剤 赤血球製剤	45人	保管検体個別 NAT 全て陰性 感染が疑われる輸血時の製剤の 供血者45人中43人来訪 (43人の個別 NAT は全て陰性。 うち2人は HBs 抗体のみ陽性で、 その当該輸血時については、1人は HBs 抗体のみ陽性、もう1人は HBs 抗体及び HBe 抗体が陽性)	原料血漿：20本中2本確保。18本使用済み。 新鮮凍結血漿：3本全て供給済み。 赤血球製剤：22本全て供給済み。	平成23年6月27日以降、残る2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
H24.2.8	新鮮凍結血漿 赤血球製剤	11人	保管検体個別 NAT 全て陰性 供血者11人中9人来訪 HCV 関連検査陰性：9人	原料血漿：7本全て確保。 新鮮凍結血漿：1本全て確保。 赤血球製剤：3本全て供給済み。	平成24年8月17日以降、1人が新た に来訪したが、残る2人の来訪なし。

## 輸血用血液製剤で HEV (E 型肝炎ウイルス) 感染が疑われた事例 (平成24年10月3日報告)について

### 1 経緯

平成24年10月3日、日本赤十字社から輸血(赤血球濃厚液-LR)による HEV 感染  
疑い事例で、患者が死亡した症例の報告があった。

### 2 事例

- 患者は70歳代の男性。原疾患は骨髄異形成症候群。
- 平成13年6月、骨髄異形成症候群と診断。
- 平成23年4月29日、肺炎、臍胸で入院。以後、抗生剤投与開始。
- 平成23年5月2日、輸血を施行(赤血球濃厚液2単位)。
- 平成23年5月18日、肝機能障害出現。AST 46、ALT 57。
- 平成23年6月8日、AST 504、ALT 736。
- 平成23年6月10日、肝機能の改善傾向を認めた。
- 平成23年6月16日、AST 68、ALT 102。
- 平成23年6月20日、原病に伴う全身状態の悪化、再び肝機能障害を認めた。
- 平成23年6月22日、全身状態悪化が続き、肺炎により死亡。

※国内血漿分画製剤製造販売業者からの HEV RNA 陽性の情報提供に基づき、日本赤  
十字社にて輸血後(平成23年6月16日及び平成23年6月18日)の患者検体の HEV  
関連検査を実施したところ、HEV RNA、IgM-HEV 抗体、IgG-HEV 抗体はいずれも  
陽性であった。

### 3 状況

#### (1) 輸血された血液製剤について

- 当該患者には、1人の供血者から採血された1本の赤血球濃厚液を輸血。
- 当該製剤と同一供血者から1本の原料血漿を製造。原料血漿は使用済み。

#### (2) 検体検査等の状況

- 日本赤十字社において保管検体の個別 NAT を実施し、HEV RNA (+) であった。
- 保管検体と患者検体について、HEV の2領域(326bp、412bp)の塩基配列を比較  
解析したところ全て一致した。HEV ジェノタイプは Genotype 3。

#### (3) 担当医の見解

- 「今回、肺炎、臍胸の併発にて入院し、原病とともにこれら重症感染症が直接の  
原因で死亡されたと考える。輸血後 AST、ALT が増加したことから、肝機能障害  
は E 型肝炎による可能性があると考え。AST、ALT はその後改善傾向を示し、  
E 型肝炎は直接死因ではないが、全身状態の増悪に影響を及ぼした可能性はあり  
うる。」とのコメントあり。

#### 4 今後の対応

- ・今後も同様の症例のデータ収集にあたり、原因の究明に努める。

#### 輸血用血液製剤で HBV(B 型肝炎ウイルス)感染が疑われた事例

(平成 24 年 10 月 15 日報告)について

##### 1 経緯

平成 24 年 10 月 15 日、日本赤十字社から輸血(照射濃厚血小板-LR、照射赤血球濃厚液-LR)による HBV 感染疑い事例で、患者が死亡した症例の報告があった。

##### 2 事例

- ・患者は 50 歳代の男性。原疾患は多発性骨髄腫。
- ・平成 23 年 10 月 9 日～平成 23 年 11 月 5 日、汎血球減少症により輸血施行(濃厚血小板 30 単位、赤血球濃厚液 8 単位)。
- ・平成 23 年 10 月 16 日、多発性骨髄腫と診断。
- ・平成 23 年 12 月 22 日、部分寛解。
- ・平成 24 年 2 月 12 日～平成 24 年 7 月 18 日、汎血球減少症により輸血施行(濃厚血小板 60 単位、赤血球濃厚液 4 単位)。
- ・平成 24 年 3 月 2 日、自家末梢血幹細胞移植施行。化学療法施行。その後、外来にてフォロー。
- ・平成 24 年 7 月 17 日、汎血球減少をきたし、多発性骨髄腫再発。
- ・平成 24 年 9 月 16 日、発熱
- ・平成 24 年 9 月 17 日、肝酵素上昇(AST 227、ALT 334)
- ・平成 24 年 9 月 21 日、AST 1885、ALT 2276。
- ・平成 24 年 9 月 24 日、急性 B 型肝炎発症。エンテカビルを開始するも急性腎不全も併発。
- ・平成 24 年 10 月 2 日、急性 B 型肝炎にて死亡。
- ・輸血前(平成 23 年 10 月 8 日)に HBs 抗原(-)、平成 23 年 10 月 13 日に HBs 抗体(-)、HBc 抗体(-)、平成 23 年 10 月 28 日に HBV-DNA(-)、HBc 抗体(-)であったが、輸血後(平成 24 年 7 月 17 日)に HBs 抗原(+)、平成 24 年 9 月 24 日に HBV-DNA(+)、HBs 抗原(+)、HBc 抗体(+)

##### 3 状況

###### (1) 輸血された血液製剤について

- ・当該患者には、15 人の供血者から採血された 9 本の濃厚血小板及び 6 本の赤血球濃厚液を輸血。
- ・当該製剤と同一供血者から 14 本の原料血漿、1 本の新鮮凍結血漿-LR を製造。原料血漿 14 本のうち、7 本は使用済み、1 本は廃棄済み、6 本は確保済み。新鮮凍結血漿-LR は確保済み。

###### (2) 検体検査等の状況

- ・日本赤十字社において保管検体の個別 NAT を実施し、結果は全て陰性。
- ・供血者 15 人のうち、9 人は再献血に来訪し、HBV 関連検査は全て陰性。

(3) 担当医の見解

・「副作用の程度は重篤であり、本剤との因果関係は可能性がある。

平成23年10月9日より輸血を開始。平成23年10月8日にHBs抗原(-)、10月13日にHBs抗体(-)、HBc抗体(-)、平成23年10月28日にHBV-DNA検出限界未満より、輸血前にはHBV感染の可能性は否定的と考えられる。平成24年7月17日にHBs抗原(+)であり、平成23年10月9日~平成24年7月17日までに施行した輸血による感染の可能性がある。」とのコメント。

4 今後の対応

・引き続き、再来していない供血者6例のフォローアップを行う予定。

感染症報告事例のまとめについて  
(平成24年8月~平成24年10月報告分)

1 平成24年8月~24年10月に報告(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28件である。

輸血用血液製剤の内訳は、

- |                  |                            |
|------------------|----------------------------|
| (1) HBV感染報告事例 :  | 11件                        |
| (2) HCV感染報告事例 :  | 5件                         |
| (3) HIV感染報告事例 :  | 0件                         |
| (4) その他の感染症報告例 : | 12件 (HEV 2件、CMV 1件、細菌等 9件) |

2 HBV感染報告事例

- (1) 輸血前後に感染症検査でHBV-DNA、HBs抗原等が陽転した事例は11件。  
輸血後NATで陰性又は輸血前後で陽性は0件。
- (2) 使用された輸血用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2件。
- (3) 劇症化又は輸血後に死亡(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件。

3 HCV感染報告事例

- (1) 輸血前後に抗体検査(又はHCV-RNA)等が陽転した事例は5件。輸血後NATで陰性又は輸血前後で陽性は0件。
- (2) 使用された輸血用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件。
- (3) 劇症化又は輸血後に死亡(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件。

4 HIV感染報告事例

- (1) 輸血前後に抗体検査等が陽転した事例は0件。
- (2) 使用された輸血用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件。
- (3) 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件。

5 その他の感染症報告事例

- (1) B型肝炎及びC型肝炎以外の肝障害報告事例は2件。
- (2) 細菌等感染報告事例において、使用された輸血用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件。
- (3) 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件。

【国内輸血用血液製剤例】

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	年代	原疾患(簡略名)	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	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	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	供血者発症及の検査値	
輸血によるHBV感染報告例(疑い例を含む。)																								
供血者陽性事例																								
3-1200083	A-12000073	2012/9/14	2012/9/27	新鮮凍結血漿-LR(新鮮凍結人血漿) 照射濃厚血小小板-LR(人血小小板濃厚液(放射線照射)) 照射赤血球濃厚液-LR(人血小小板濃厚液(放射線照射)) 照射濃厚血小小板-LR(人血小小板濃厚液(放射線照射)) 照射濃厚血小小板-LR(人血小小板濃厚液(放射線照射))	女	50	循環器疾患	B型肝炎	12/05		HBsAg(-) HBsAb(-) HBeAb(-) (12/05)	HBV-DNA(+) HBsAg(+) HBsAb(-) HBeAb(-) IgM-HBeAb(-) HBeAb(-) (12/09)	HBV-DNA(-) HBsAg(-) HBsAb(-) HBeAb(-) (12/05)	HBV-DNA(+) HBsAg(-) HBsAb(-) HBeAb(-) (12/09)	陰性(輸血前) 陰性(輸血後)	保管検体44本 HBV-DNA(-) 1本 HBV-DNA(+)	HBV-DNA陽性輸血用血液(献血者)についての情報 ①同一投血番号製薬:1本の赤血球濃厚液-LRを製造、医療機関へ供給済み。 ②献血者の再献血:再献血は確認されていない。	30単位 60単位 12単位 32単位	19/450H BV陽性検査陰性)	20本の原料血漿、10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-新鮮凍結血漿-LRはすべて確保済み。	赤血球濃厚液-LRは全て医療機関へ供給済み。	不明	非重篤	患者検体と献血者(HBV陽性保管検体)とのHBV塩基配列の比較は、献血者検体のウイルス量が少なく、ウイルス塩基配列が検出できなかったため実施できなかった。患者検体のHBVはGenotypeBで塩基配列からSubtypeはadwと推定された。
3-1200080	A-12000086	2012/10/5	2012/10/17	赤血球濃厚液-LR(人血小小板濃厚液)	男	80	その他の疾患	B型肝炎	12/01		HBsAg(-) (11/05)	HBsAg(+) (12/07) HBV-DNA(+) HBsAg(+) HBsAb(+) HBeAb(+) IgM-HBeAb(-) (12/07)	調査中	調査中	保管検体1本について HBV-DNA(+)	【献血者陽性化情報】 当該2011年12月24日 HBV陽性検査 陰性 個別HBV-NAT陽性(過去調査) 次回 2012年9月21日 HBs抗体検査 陰性(陽転献血)	2単位		1本の原料血漿を製造、使用済み。	使用済み	重篤(死亡ではない)	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	年代	原疾患(簡略名)	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	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	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	供血者発症及の検査値
陽転事例																							
3-1200065	A-12000051	2012/7/26	2012/8/8	新鮮凍結血漿-LR(新鮮凍結人血漿) 照射赤血球濃厚液-LR(人血小小板濃厚液(放射線照射)) 照射濃厚血小小板-LR(人血小小板濃厚液(放射線照射))	女	70	循環器疾患	B型肝炎	10/11		HBsAg(-) (10/09) HBsAb(-) HBeAb(-) (10/11)	HBV-DNA(+) HBsAg(+) (12/07)	HBV-DNA(-) (10/11)	HBV-DNA(+) HBsAg(+) HBsAb(-) HBeAb(+) (12/07)	陰性(輸血前) 陰性(輸血後)	保管検体18本全てについて HBV-DNA(-)	14単位 18単位 20単位	14/18(12人はHBV陽性検査陰性、一人はHBs抗体およびHBe抗体陽性、一人はHBs抗体のみ陽性、いずれも当該献血時において同様であった)	9本の原料血漿、2本の新鮮凍結血漿-LR、7本の赤血球濃厚液-LRを製造。	原料血漿はすべて使用済み。新鮮凍結血漿-LRおよび赤血球濃厚液-LRはすべて医療機関へ供給済み。	重篤	未回復	
3-1200067	A-12000054	2012/8/1	2012/8/10	照射赤血球濃厚液-LR(人血小小板濃厚液(放射線照射)) 照射濃厚血小小板-LR(人血小小板濃厚液(放射線照射))	女	70	血液疾患	B型肝炎	11/06 12/06		HBsAg(-) HBsAb(-) (11/10) HBV-DNA(-) (12/02) HBV-DNA(+) (12/06)	HBV-DNA(-) (11/10) HBV-DNA(-) (12/02) HBV-DNA(+) (12/06)	HBV-DNA(-) HBsAg(-) HBsAb(-) HBeAb(-) (11/10) HBV-DNA(-) HBsAg(+) HBsAb(-) HBeAb(-) (12/06)	陰性(輸血前) 陰性(輸血後)	保管検体42本全てについて HBV-DNA(-)	24単位 590単位	26/40(40はHBV陽性検査陰性)被験者製剤は42本。	37本の原料血漿、5本の新鮮凍結血漿-LRを製造。原料血漿は23本確保済み。新鮮凍結血漿-LRは4本確保済み。	原料血漿は14本使用済み。新鮮凍結血漿-LRは1本医療機関へ供給済み。	非重篤	未回復		
3-1200069	A-12000058	2012/8/8	2012/8/21	赤血球濃厚液-LR(人血小小板濃厚液)	女	70	外傷・整形外科的疾患	B型肝炎	12/02		HBsAg(-) (12/01)	HBV-DNA(+) (12/05)	HBV-DNA(-) HBsAg(-) HBsAb(-) HBeAb(-) (12/2)	HBV-DNA(-) HBsAg(-) HBsAb(-) HBeAb(-) (12/8)	陰性(輸血前) 陰性(輸血後)	保管検体2本全てについて HBV-DNA(-)	4単位	0/2	2本の原料血漿を製造、確保済み。	非重篤	未回復		

日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受付日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	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	供血者免過及の者の検査値
3-12010070	A-12000057	2012/8/13	2012/8/24	照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))	男	血液腫瘍	B型肝炎	B型肝炎	12/02-07	HBsAg(-) (12/02)	HBV-DNA(+) HBsAg(+) HBsAb(-) HBeAb(+) HBcAb(+) (12/08)	HBV-DNA(-) HBsAg(-) HBsAb(-) HBeAb(-) HBcAb(+) (12/02)	HBV-DNA(+) HBsAg(+) HBsAb(-) HBeAb(+) HBcAb(+) (12/08)	陰性(輸血前)陽性(輸血後)	保管検体38本全てについてHBV-DNA(-)		38単位 170単位	12/36 (HBV関連検査陰性)	36本の原料血漿、3本の新鮮凍結血漿-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。			不明		
3-12010072	A-12000060	2012/8/17	2012/8/29	照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))	男	50	肝胆膵疾患	B型肝炎	12/03	HBsAg(-) HBsAb(-) HBeAb(-) HBcAb(+) HBsAg(+) (12/08)	HBV-DNA(-) HBsAg(-) HBsAb(+) HBeAb(-) HBcAb(-) (12/03)	HBV-DNA(+) HBsAg(+) HBsAb(-) HBeAb(+) HBcAb(+) (12/08)	陰性(輸血前)陽性(輸血後)	保管検体5本全てについてHBV-DNA(-)		10単位	3/5(HBV関連検査陰性)	4本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿-LRを製造。原料血漿はすべて確保済み。新鮮凍結血漿-LRは確保済み。			未回復			
3-12010078	A-12000067	2012/8/30	2012/9/11	新鮮凍結血漿-LR成分血(新鮮凍結血漿(放射線照射))	男	70	循環器疾患	B型肝炎	12/04	HBsAg(-) (11/10) HBsAb(-) HBeAb(-) HBcAb(+) (12/03)	HBV-DNA(+) (12/07) HBV-DNA(+)(4.7LC/mLとHBV核酸定量の増加を確定) (12/08)	HBV-DNA(-) HBsAg(-) HBsAb(+) HBeAb(-) HBcAb(-) (12/04)	HBV-DNA(+) HBsAg(+) HBsAb(-) HBeAb(-) HBcAb(-) (12/08)	陰性(輸血前)陽性(輸血後)	保管検体7本(全部)についてHBV-DNA(-)		10単位 10単位	5/7(HBV関連検査陰性)	1本の原料血漿、4本の新鮮凍結血漿-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。			未回復		
3-12010084	A-12000074	2012/9/18	2012/9/27	照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))	男	60	血液腫瘍	B型肝炎	11/07-10	HBsAg(-) (11/01) HBsAg(-) HBsAb(+) HBeAb(+) HBsAg(+) HBsAb(-) HBeAb(+) HBcAb(-) (11/07)	HBV-DNA(-) HBsAg(-) HBsAb(+) HBeAb(-) HBcAb(+) (11/07)	HBV-DNA(+) HBsAg(+) HBsAb(-) HBeAb(+) HBcAb(-) (12/09)	陰性(輸血前)陽性(輸血後)	保管検体12本全てについてHBV-DNA(-)		18単位 30単位	8/12(HBV関連検査陰性)	8本の原料血漿、4本の新鮮凍結血漿-LRを製造。			不明			

日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受付日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	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	供血者免過及の者の検査値
3-12010087	A-12000083	2012/10/2	2012/10/15	照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))	男	50	血液腫瘍	B型肝炎	11/10-12/07	HBsAg(-) (11/10) HBsAb(-) HBeAb(-) HBcAb(-) (11/10) HBsAg(+) (12/07) HBV-DNA(+) HBsAg(+) HBsAb(+) HBeAb(+) HBcAb(-) (12/09) 急性B型肝炎発症。急性B型肝炎にて死亡。 (12/10) (制検なし。輸血と死亡との関連性あり)	HBV-DNA(+) HBsAg(+) HBsAb(-) HBeAb(+) HBcAb(+) (12/10)	HBV-DNA(+) HBsAg(+) HBsAb(-) HBeAb(+) HBcAb(+) (12/10)	陽性(輸血前)陽性(輸血後)	保管検体15本全てについてHBV-DNA(-)		90単位 12単位	8/15(HBV関連検査陰性)	14本の原料血漿、1本の新鮮凍結血漿-LRを製造。原料血漿は1本は確保済み。6本は確保済み。新鮮凍結血漿-LRは確保済み。			死亡			
3-12010088	A-12000084	2012/10/2	2012/10/15	照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))	男	70	呼吸器腫瘍	B型肝炎	11/08	HBsAg(-) (09/10)	HBV-DNA(+) HBsAb(+) HBsAg(+) HBsAb(-) (11/10) 消化器科コンサルトLB型肝炎(既感染例での免疫抑制状態での再活性化の疑い)の可能性指摘あり。 11/12 肺癌にて死亡。 (制検なし。輸血と死亡との関連性なし)	調査中	調査中	調査中	保管検体1本についてHBV-DNA(-)		2単位		【献血者情報】 当該 2011年7月17日 HBV関連検査 陰性 個別HBV-NAT 陰性(週及調査) 次回 2012年8月5日 HBs抗体検査 陽性(輸血前) 個別HBV-NAT 陰性 なお、当該輸血用血液の同一献血者番号製剤として1本の原料血漿を製造。使用済みである。			非回復		

日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受付日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(病略名)	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	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	供血者免責及 の場合の供血 者の検査値
輸血後NATで陰性又は輸血前後で陽性																								
(該当例なし)																								
輸血によるHCV感染報告例(疑い例を含む。)																								
供血者陽性事例																								
(該当例なし)																								
陽転事例																								
3-1200079	A-1200068	2012/9/4	2012/9/13	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(新鮮凍結血漿) 照射濃厚血小板-LR(人血小板濃厚液(放射線照射))	男	70	循環器疾患	C型肝炎	12/08-08	HCV-Ab(-) (12/08)	HCVコア抗原(+) (12/08) HCV-RNA(+) HCVコア抗原(+) HCV-Ab(-) (12/08)			検査無し	保管検体24本(全部) HCV-RNA(-)			40単位 4単位 4単位	1/24 (HCV関連検査陰性)	16本の原料血漿、6本の新鮮凍結血漿-LR、2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はすべて確保済み。	赤血球濃厚液-LRは全て医療機関へ供給済み。	重篤	未回復	
3-1200081	A-1200070	2012/9/10	2012/9/24	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(新鮮凍結血漿) 照射濃厚血小板-LR(人血小板濃厚液(放射線照射))	男	70	肝胆臓腫瘍	C型肝炎	12/05-12/06	HCV-Ab(-) (08/02) HCVコア抗原(-) HCV-Ab(-) (12/05)	HCVコア抗原(+) (12/08) HCV-RNA(+) HCV-Ab(+) (12/09)	HCV-RNA(-) (12/05)	HCV-RNA(+) HCV-Ab(+) (12/09)	陽性(輸血前) 陽性(輸血後)	保管検体41本(全部) HCV-RNA(-)			52単位 22単位 30単位	11/410 (CV関連検査陰性)	22本の原料血漿、8本の新鮮凍結血漿-LR、11本の赤血球濃厚液-LRを製造。原料血漿・新鮮凍結血漿-LRはすべて確保済み。	赤血球濃厚液-LRは全て医療機関へ供給済み。	重篤	未回復	

日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受付日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(病略名)	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	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	供血者免責及 の場合の供血 者の検査値
3-1200082	A-1200071	2012/9/13	2012/9/28	新鮮凍結血漿-LR(成分) 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射)) 照射濃厚血小板-LR(人血小板濃厚液(放射線照射)) 照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))	男	40	血液腫瘍	C型肝炎	12/02-07	HCVコア抗原(-) (12/02)	HCV-Ab(-) (12/08) HCV-RNA(+) (12/07)	HCV-RNA(-) (12/4) HCV-RNA(+) HCV-Ab(-) (12/06) HCV-RNA(+) (12/07)		陽性(輸血後)	保管検体70本(全てについて) HCV-RNA(-)			50単位 4単位 490単位 30単位	44/70 (CV関連検査陰性)	54本の原料血漿、7本の新鮮凍結血漿-LR、2本の赤血球濃厚液-LRを製造。原料血漿・新鮮凍結血漿-LRはすべて確保済み。	赤血球濃厚液-LRは全て医療機関へ供給済み。	重篤	不明	
3-1200085	A-1200078	2012/9/25	2012/10/4	照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))	女	80	外傷・整形外科的疾患	C型肝炎	12/08	HCV-Ab(-) (12/05)	HCV-Ab(+) (12/05) HCV-RNA(+) HCVコア抗原(-) (12/09)	HCV-Ab(-) (12/08)	HCV-RNA(+) HCV-Ab(+) (12/09)	陽性(輸血後)	保管検体3本(全部) HCV-RNA(-)			4単位	1/3 (HCV関連検査陰性)	3本の原料血漿を製造。すべて確保済み。		重篤	未回復	
3-1200086	A-1200078	2012/9/26	2012/10/9	照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))	女	70	外傷・整形外科的疾患	C型肝炎	12/08	HCV-Ab(-) (10/07) HCVコア抗原(-) HCV-Ab(-) (12/06)	HCVコア抗原(+) (12/09)	HCV-Ab(-) (12/06)	HCV-RNA(+) HCV-Ab(-) (12/09)	陽性(輸血後)	保管検体1本(全部) HCV-RNA(-)			2単位	0/1	1本の新鮮凍結血漿-LRを製造。確保済み。		重篤	不明	



日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受付日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	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	供血者発過及供血者の検査値
輸血後NATで陰性又は輸血前後で陽性																								
(該当例なし)																								
輸血によるHEV,CMV感染報告例(疑い例を含む。)																								
陽性等事例																								
3-120005	A-1200033	2012/6/29	2012/7/13	赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液)	男	70	血液疾患	E型肝炎	11/5		HEV-RNA(+) IgM-HEV-Ab(+)(情報提供に基づき実施) (11/06) HEV-RNA(+) IgM-HEV-Ab(+) IgG-HEV-Ab(+)(情報提供に基づき実施) (11/06)		HEV-RNA(+) IgM-HEV-Ab(+) IgG-HEV-Ab(+) (11/08) HEV-RNA(+) IgM-HEV-Ab(+) IgG-HEV-Ab(+) (11/06)		保腎薬1本について HEV-RNA(+) IgM-HEV-Ab(-) IgG-HEV-Ab(-)		国内血液分画製剤製造販売業者による「血液分画製剤の製造に係る原料血液の検査」において判明した献血者HEV-RNA陽性の情報提供に對しての症例報告である。患者は肺炎にて死亡、副肺炎し。死亡と本剤の関連性有り。担当医の見解「輸血後AST,ALTが上昇したことから肝機能障害はE型肝炎による可能性が考えられる。AST,ALTはその検査値を示し、E型肝炎は直接の原因ではないが、全身状態の増悪に影響を及ぼした可能性はあり得る。」	2単位	0/1	1本の原料血液を製造。	原料血液は国内製剤業者へ送付済み	重篤	死亡	献血者検体(HEV陽性保腎薬検体)と患者検体とでORF1の328bp及びORF2の412bpの2領域で塩基配列を比較解析したところ、全て一致した。患者と献血者のHEウイルスはGenotype3であった。

日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受付日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	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	供血者発過及供血者の検査値
3-1200057	A-1200040	2012/7/9	2012/7/19	新鮮凍結赤血球-LR(新鮮凍結赤血球濃厚液) 照射凍結赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射)) 照射凍結赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射)) 照射凍結赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))	女	20	血液腫瘍	E型肝炎	11/10-12/05	HEV-RNA(-) HBV-DNA(-) HCVコア抗原(-) (12/05) HEV-RNA(+) (11/10)		HEV-RNA(-) IgM-HEV-Ab(-) (11/12) HEV-RNA(-) IgM-HEV-Ab(-) IgG-HEV-Ab(-) (12/01) HEV-RNA(+) IgM-HEV-Ab(-) IgG-HEV-Ab(-) (12/02) HEV-RNA(+) IgM-HEV-Ab(-) IgG-HEV-Ab(-) (12/04) HEV-RNA(+) IgM-HEV-Ab(-) IgG-HEV-Ab(-) (12/05) HEV-RNA(-) IgM-HEV-Ab(-) IgG-HEV-Ab(+) (12/07)		保腎薬178本について HEV-RNA(-) IgM-HEV-Ab(-) IgG-HEV-Ab(+)		HEV-RNA陽性輸血用血液(献血者)についての情報 ①同一献血者製剤:1本の赤血球濃厚液-LRを製造し、医療機関へ供給済み。受血者は輸血前後ともにHEV-RNA(-)、IgM-HEV-Ab(-)、IgG-HEV-Ab(-)。 ②当該以前、再献血:当該献血者から前後半年の間献血は確認されていない。本症例は、被疑薬25本で第一報を入手し、2012年7月19日に未完了報告を行ったが、その後、検査結果に基づき医療機関から被疑薬152本が追加された。	234単位 510単位 38単位 14単位		原料血液は46本使用済み。新鮮凍結赤血球濃厚液-LRは2本医療機関へ供給済み。赤血球濃厚液-LRは全て医療機関へ供給済み。	重篤	回復	献血者検体(HEV陽性保腎薬検体)と患者検体とでORF1の328bp及びORF2の412bpの2領域において塩基配列を比較検査したところ、ORF1は全て一致し、ORF2では、1箇所の相違が認められた。献血者と患者のHEウイルスはGenotype3であった。		
3-1200068	A-1200055	2012/6/2	2012/6/10	照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))	男	10	その他の疾患	サイトメガロウイルス感染	12/05		IgM-CMV-Ab(+) IgG-CMV-Ab(+) (12/07)	検体なし	検体なし		保腎薬1本について CMV-DNA(-) IgM-CMV-Ab(-) IgG-CMV-Ab(+)		2単位		1本の原料血液を製造。		非重篤	未回復		

日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受付日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	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	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	供血者発症及 の場合の供血 者の検査値		
輸血による細菌等感染報告例(疑い例を含む。)																									
陽性等事例																									
3-1200065	A-12000050	2012/7/24	2012/8/6	照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))	男	50	消化器疾患	細菌感染	BT 34.8℃, BP 152/89, P 69	輸血開始1時間15分後 悪寒、BP 125/75、P 72、BT 39.7℃と上昇。 チアノーゼ、呼吸困難は認めず。 輸血終了後 BT 39.3℃、クーリング継続。 37~38℃の熱発継続。 輸血翌日 朝 BT 39.0℃、悪寒(+) BT 40.2℃、BP 104/80 昼 BT 38.0℃、BP 72/44、P 102、SpO2 99%(room air) 患者血液培養は陰性。	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。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。血漿タンパク質欠損検査：欠損無し。						被疑薬：採血9日目の照射赤血球濃厚液-LR(1本)因薬関係は不明である。との医師のコメントが得られた。	1単位				1本の新鮮凍結血漿-LRを製造、確保済み。	重篤	回復	
3-1200007	A-12000059	2012/8/17	2012/8/29	照射濃厚血小板-LR(人血小板濃厚液(放射線照射))	男	60	血液腫瘍	細菌感染	BT 37.0℃	輸血終了後 BT 38℃発熱、顔面発疹。 4時間後 BT 41.2℃ 5時間30分後 BT 39.2℃ 翌朝発熱。 院内にて実施の患者血液培養より Klebsiella pneumoniaeを同定。	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。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。血漿タンパク質欠損検査：欠損無し。						被疑薬：採血4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。	重篤	軽快	
3-1200003	A-12000061	2012/8/22	2012/8/3	照射濃厚血小板-LR(人血小板濃厚液(放射線照射))	男	70	血液腫瘍	細菌感染	朝 BT 37.0℃	血小板製剤輸血開始45分後 BT 37.7℃ 2時間半後 発熱(BT 38.6℃) 3時間後 血液培養2セット採取、クーリング開始。 3時間10分後 輸血中止し、経過観察。 院内にて患者血液培養実施、陰性。	投与中止の当該製剤(1本)で細菌培養試験を実施、陰性。						被疑薬：採血2日目の照射濃厚血小板-LR(1本)	5単位				1本の原料血漿を製造、確保済み。	非重篤	軽快	

日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受付日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	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	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	供血者発症及 の場合の供血 者の検査値		
3-1200007	A-12000062	2012/8/24	2012/9/3	赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液)	女	50	消化器疾患	細菌感染	BP 106/58、HR 120、BT 37.8℃	輸血開始15分 BP 87/59、HR 107、BT 38.3℃ 輸血中止。(total 40mL投与) その後、血圧の低下が進行。 輸血翌日 朝、BT 37℃、BP 60/37、意識レベル低下。 ICU入室。 患者血液培養よりEnterobacter cloacaeを同定した。	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。血漿タンパク質欠損検査：欠損無し。						被疑薬：採血15日目の赤血球濃厚液-LR(1本)2012年8月22日に副作用名「血圧低下、発熱」として情報入手し、30日報告の準備を進めていたが、2012年8月23日に輸血による細菌感染も疑われるとの追加情報を入手したため、感染症症例として報告する。副作用名「血圧低下」については回復したが後遺症有り。	2単位				1本の原料血漿を製造、確保済み。	重篤(死亡ではない)	回復(副作用名：細菌感染、発熱)回復したが後遺症有り(副作用名：血圧低下)	
3-1200005	A-12000063	2012/8/27	2012/9/6	照射赤血球濃厚液-LR(人赤血球濃厚液(放射線照射))	男	70	肝・胆・膵疾患	細菌感染	BT 37.8℃、P 80、BP 128/60	輸血開始5分後 BT 37.3℃、P 76、BP 111/57 15分後 BT 37.1℃、P 85、BP 116/60 輸血終了時BT 37.0℃、P 92、BP 130/64 翌日 朝BT 40.3℃、BP 112/68、解熱剤使用 BT 37.6℃、レベル3~II-10、血液培養実施。 赤血球製剤輸血開始前BT 37.8℃、P 90、BP 92/50 開始後5分 BT 37.3℃、P 78、BP 80/32 呼吸名では反応なし、顔さぶりにて発熱。 レベルII-20~II-3で輸血中断。 1時間25分後レベルII-3や改善。BP 98/40上昇あり輸血再開。 2時間半後BT 37.1℃、P 80、BP 88/40。 順調である。 1時間40分後 BT 37.2℃、P 80、BP 100/42 3時間後 悪寒あり。BT 37.4℃、P 90、BP 112/60 4時間10分後 悪寒消失。BT 38.3℃。解熱剤使用 5時間20分後輸血終了。BT 38.9℃、P 102、BP 110/40、R 24 夜 BT 37.7℃ 2日後 朝 BT 38.8℃、翌朝BT 38.5℃ 午後グロブリン開始。 その後、アルコール性肝硬変により死亡。(輸血と死亡との関連性なし) 院内にて実施の患者血液培養よりStaphylococcus aureusを同定。	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。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：抗IgA抗体弱陽性。血漿タンパク質欠損検査：欠損無し。					グロブリン	被疑薬：採血13日目の赤血球濃厚液-LR(1本)2012年8月23日に副作用名「発熱」で副作用の程度が非重篤として情報入手し、個別症例報告対象外と判断していたが、2012年8月24日に輸血による細菌感染も疑われるとの追加情報を入手したため、感染症症例として報告する。 ※被疑薬は2本となっているが細菌感染については2012年8月21日輸血の製剤だけが被疑薬となる。 患者は12年8月23日、アルコール性肝硬変にて死亡、創傷無し。死亡と本病の関連性無し(担当医の見解)	2単位				1本の新鮮凍結血漿-LRを製造、確保済み。	重篤	不明	

日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受付日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	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	受血者個別別 NAT	献血者個別 NAT	併用血液製剤等	備考	使用単位数	供血量再献血※	同一供血者製剤確保※	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 者の検査値
3-1200076	A-12000064	2012/8/27	2012/9/6	照射濃厚血小板-LR (人血血小板濃厚液(放射線照射))	女	90	血液疾患	細菌感染	12/08	BT 36.8℃, BP 112/67, P 77	<p>期 血小板製剤輸血開始1時間45分後 BT 36.6℃, BP 109/63, P 90 血小板製剤輸血終了。 赤血球製剤輸血開始。 開始5分後寒気の訴えあるも、その他異常なし。 30分後 BT 36.4℃, 50分後 BT 37.2℃、寒気の訴え。 55分後 BT 37.7℃、呼吸苦ありSpO2 90に低下。 悪寒、戦慄にて赤血球製剤輸血中止。 室 BT 39.8℃, BP 102/68, P 120、意識混濁みられ神経筋確保、抗生剤投与にて入院となる。 胸部聴診異常なし、胸部X線浸透影なし、心拡大なし(3つ血管性不全はもとより詳細不明)。 午後 SpO2 94、O2カヌラ(2L/min)、副腎皮質ホルモン 100mg iv 夕方心エコーにてTET 63.8%、心のう液少量。 輸液量 1200mL、尿量 700mL 翌日 SpO2 96、O2カヌラ(1L/min) BT 37.2℃、呼吸困難消失。 輸液量 500mL、尿量 100mL 院内にて実施の患者血液培養より Streptococcus pyogenesを同定した。</p>	<p>使用済みバッグ(血小板製剤)本および投与中止の当該製剤(赤血球製剤)本)で細菌培養試験を実施。 使用済みバッグ(血小板製剤1本)より Streptococcus pyogenesを同定 投与中止の当該製剤(赤血球製剤)は陰性 赤血球製剤作用関連検査実施。 抗血漿タンパク質抗体検査:陰性</p>				被検票:採血4日目の照射濃厚血小板-LR(1本)尿血14日目の赤血球濃厚液-LR(1本)	10単位 2単位		2本の原料血漿を製造、確保済み。		重篤	回復	医療機関において患者血液から検出された菌株を入手し、当該製剤より検出された菌株との同一性について確認予定	
3-1200077	A-12000066	2012/8/28	2012/9/10	照射濃厚血小板-LR (人血血小板濃厚液(放射線照射))	男	60	血液腫瘍	細菌感染	12/08	13:20 血小板製剤輸血開始10分後BT 37.2℃, BP 113/58, P 68 1時間後 熱感出現。副腎皮質ホルモン投与。 1時間10分後血小板製剤輸血中止。 悪寒、戦慄出現。SpO2 70、胸部聴診にてwheezes聴取。 1時間半後胸部X線検査実施。浸透影なし、心拡大なし。 1時間50分後 O2マスク(8L/min)投与開始。抗悪寒投与。 2時間後 BT 39.0℃, BP 115/55, P 89、悪寒消失。 院内にて患者血液培養実施。陰性。	<p>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 赤血球製剤作用関連検査実施 抗血漿タンパク質抗体検査:欠損無し 血液タンパク質抗体検査:欠損無し</p>				被検票:採血4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、使用の有無を調査中。		調査中	重篤	回復			

日赤番号	識別番号	FAX受付日	報告受付日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(簡略名)	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	受血者個別別 NAT	献血者個別 NAT	併用血液製剤等	備考	使用単位数	供血量再献血※	同一供血者製剤確保※	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 者の検査値
3-1200080	A-12000069	2012/9/4	2012/9/13	照射赤血球濃厚液-LR (人赤血球濃厚液(放射線照射))	男	80	消化器疾患	真菌感染	12/09	前日 CRP 0.216mg/dL 翌日 CRP 6.700mg/dL 2日後 CRP 12.119mg/dL 下熱認めず、38℃台の発熱持続。 院内にて実施の患者血液培養より Candida albicansを同定した。	<p>開始1時間後悪寒認めず。 1時間半後投与中止。 1時間40分後 BT 36.8℃ 2時間後 38℃台の発熱 3時間15分後BT 39.4℃ 3時間半後 血液培養採取</p>	<p>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 血液タンパク質抗体検査:欠損無し 投与中止の当該製剤(1本)で真菌培養試験を実施。陰性</p>					被検票:採血13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		
3-1200088	A-12000085	2012/10/5	2012/10/17	照射濃厚血小板-LR (人血血小板濃厚液(放射線照射))	男	60	血液腫瘍	細菌感染	12/10	12/09 PC輸血施行。副作用なし。 12/09 PC輸血施行。副作用なし。 12/10 PC輸血施行。発熱あり。 輸血中止。 患者血液培養よりグラム陽性球菌とグラム陰性桿菌を検出。 その後、Stenotrophomonas maltophilia とMRSE(メチシリン耐性表皮ブドウ球菌)と同定された。 (両菌とも薬剤耐性強いため献血者由来とは考えにくく、輸血による感染は否定的である。) メロペネムからセフェピロムに変更。 2日後 PC輸血施行。 輸血中止。 BT 36.1℃ → 39.4℃、発熱あり。 BP 136/76 → 158/88。 P 74/min → 114/min。	<p>非溶血性副作用関連検査実施予定 投与中止の当該製剤で細菌培養試験を実施予定 同一採血番号の製剤で無菌試験を実施予定</p>				2本の原料血漿を製造、使用の有無を調査中。	25単位		調査中	重篤	調査中				

【国内血漿分画製剤例】

製剤番号	FAX受付日	報告受理日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(略称)	感染症名	投与年月	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	患者検査状況	受血者個別NAT	原料血漿・製品NAT検査(再検査・製造時検査の別)	併用血液製剤等	備考	使用単位数	ロット番号	同一製剤ロット使用状況	感染症症例	転帰
A-12000012	2012/4/20	2012/4/25	献血ヴェンゴロブリンH(ポリリチン処理人免疫グロブリン)	男性	70	その他の疾患	C型肝炎抗体陽性	2011/08	抗HCV抗体陽性(2011/07)	抗HCV抗体(+) 1.8(2012/03) 抗HCV抗体(+) 2.0、HCV-RNA定量(-) 1.2(2012/04)				ノイアート静注用、他社アルブミン製剤	<p>【献血ヴェンゴロブリンH5%静注について】</p> <p>本剤は、1)原料血漿についてHCV抗体陰性、HCV RNA陰性であることを確認している。2)ウイルスの不活化を目的として製造工程において60℃10時間の液状加熱処理およびウイルス除去膜(19nm)処理を施しており、HCVのモデルウイルスとしてBVD(Bovine viral diarrhoea virus)を用いた製造工程のウイルスクリアランス試験成績から、本剤の製造工程のHCVのウイルスクリアランス指数は<math>\geq 25.0</math> Logと推定される。3)最終製剤で核酸増幅試験(NAT)にてHCV RNA陰性を確認して出荷している。</p> <p>当該ロットおよび使用された原料プールの保管検体のHCV NAT再試験は陰性</p> <p>【ノイアート静注用について】</p> <p>本剤の当該ロットは、1)HCV抗体陰性、HCV RNA陰性であることを確認された原料血漿から日本赤十字社が製造した中間体(PHV-1)を弊社が購入し、弊社が製造している。2)ウイルスの不活化を目的として製造工程において60℃10時間の液状加熱処理およびウイルス除去膜(19nm)処理を施しており、HCVのモデルウイルスとしてBVD(Bovine viral diarrhoea virus)を用いた製造工程のウイルスクリアランス試験成績から、本剤の製造工程のHCVのウイルスクリアランス指数は<math>\geq 12.3</math> Logと推定される。3)最終製剤で核酸増幅試験(NAT)にてHCV RNA陰性を確認して出荷している。</p> <p>当該ロットおよび使用された原料プールの保管検体のHCV NAT再試験は陰性</p>	5g 1500ku	S489V X S207N X	献血ヴェンゴロブリンH5%静注)当該ロットは出庫開始日:2011年7月4日、最終出庫日:2011年9月7日、出荷数:24,050本で在庫なし、有効期限は2012年12月26日である。当該ロットにおいて他にHCV感染が疑われる症例は報告されていない。	未回復	
A-12000043	2012/7/18	2012/7/23	コンコエイト-HT(乾燥濃縮人血漿凝固素8因子)	男性	50	血液病	C型肝炎	不明		HCVジェノタイプは3a、ウイルス量5log <sub>10</sub> コピー、HIV抗体陰性、HbS抗体陽性、IL28Bメジャーホモ接合体(1/7)、顆粒因子活性は4.3%基準値60-150L。					学会抄録から、「血友病患者において、C型肝炎の有病率が高く、1990年までの非加熱製剤投与歴のある患者の90%がHCVに感染している。血友病患者に合併したジェノタイプ3型のC型慢性肝炎の経験例は本邦では少なく、貴重な症例と考え報告する。」					
A-12000062	2012/8/3	2012/8/8	コンコエイト-HT(乾燥濃縮人血漿凝固素8因子)	男性	40	血液病	HIV感染、C型肝炎			HIV-1、HCV遺伝子型3a、HCV罹病期間:30年					文献によれば、「輸入非加熱血液製剤が感染源と考えられた」とのことであり、現在の製剤による感染症報告ではない。医師からこれ以上患者の追跡はできない、とのコメントがあった。					

製剤番号	FAX受付日	報告受理日	販売名(一般名)	患者性別	年代	原疾患(略称)	感染症名	投与年月	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	患者検査状況	受血者個別NAT	原料血漿・製品NAT検査(再検査・製造時検査の別)	併用血液製剤等	備考	使用単位数	ロット番号	同一製剤ロット使用状況	感染症症例	転帰
A-12000063	2012/8/3	2012/8/8	コンコエイト-HT(乾燥濃縮人血漿凝固素8因子)	男性	30	血液病	HIV感染、C型肝炎			HIV-1、HCV遺伝子型1a、HCV罹病期間:25年					文献によれば、「輸入非加熱血液製剤が感染源と考えられた」とのことであり、現在の製剤による感染症報告ではない。医師からこれ以上患者の追跡はできない、とのコメントがあった。					
A-12000072	2012/8/26	2012/9/28	献血ヴェンゴロブリンH(ポリリチン処理人免疫グロブリン)	男性			C型肝炎抗体陽性		HCV(-)(他院での測定結果)(2012/4)	外科手術に伴い、RCC、FFP、献血ヴェンゴロブリンH、ノイアート、ベニロン、アルブミン、フィブリン等を投与、HCV-IgG(-)0.08、HCV core(-)(2012/05) HCV core (+) 20700(2012/08) HCV-IgG(+)(3.52、HCV-RNA(+))6.1(2012/09)			RCC、FFP、ベニロン、アルブミン、フィブリン	<p>当該施設の高野部より情報を入手した。当該患者は外科手術に伴い、輸血、献血ヴェンゴロブリンH、ノイアート、ベニロン、アルブミン、フィブリン等を投与、術前検査ではHCV(-)、4か月後の9/7にHCV(+)</p> <p>【献血ヴェンゴロブリンH5%静注について】</p> <p>本剤は、1)原料血漿についてHCV抗体陰性、HCV RNA陰性であることを確認している。2)ウイルスの不活化を目的として製造工程において60℃10時間の液状加熱処理およびウイルス除去膜(19nm)処理を施しており、HCVのモデルウイルスとしてBVD(Bovine viral diarrhoea virus)を用いた製造工程のウイルスクリアランス試験成績から、本剤の製造工程のHCVのウイルスクリアランス指数は<math>\geq 25.0</math> Logと推定される。3)最終製剤で核酸増幅試験(NAT)にてHCV RNA陰性を確認して出荷している。4)当該ロットは出庫開始日:2012年4月23日、最終出庫日:2012年6月26日、出荷数:23,876本で在庫なし、有効期限は2013年12月11日である。当該ロットにおいて他にHCV感染が疑われる症例は報告されていない。</p> <p>調査と調査として製剤および血漿プールNAT陰性を確認した。</p> <p>【ノイアート静注用について】</p> <p>本剤の当該ロットは、1)HCV抗体陰性、HCV RNA陰性であることを確認された原料血漿から日本赤十字社が製造した中間体(PHV-1)を弊社が購入し、弊社が製造している。2)ウイルスの不活化を目的として製造工程において60℃10時間の液状加熱処理およびウイルス除去膜(19nm)処理を施しており、HCVのモデルウイルスとしてBVD(Bovine viral diarrhoea virus)を用いた製造工程のウイルスクリアランス試験成績から、本剤の製造工程のHCVのウイルスクリアランス指数は<math>\geq 12.3</math> Logと推定される。3)最終製剤で核酸増幅試験(NAT)にてHCV RNA陰性を確認して出荷している。4)当該ロット(T059V)は出庫開始日:2012年3月12日、最終出庫日:2012年4月24日、出荷数:8,715本で在庫なし、有効期限は2014年1月12日である。当該ロット(T059V)は出庫開始日:2012年4月18日、最終出庫日:2012年6月11日、出荷数:8,879本で在庫なし、有効期限は2014年2月16日である。当該ロットにおいて他にHCV感染が疑われる症例は報告されていない。</p> <p>調査と調査として製剤および血漿プールNAT陰性を確認した。</p>	T509V X					



事務連絡  
平成24年10月23日

血安第529号  
平成24年11月6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

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

血液製剤に関する報告事項について

血液製剤に関する報告事項について（回答）

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24年8月17日付け血安第374号にて貴社から報告を頂いたところですが、平成24年12月を目途に平成24年度第3回血液事業部会運営委員会を開催することといたしますので、下記の事項について資料を作成いただき、平成24年11月6日（火）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。

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24年2月8日付けで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。
3. 試行的HEV20プールNATについて、その後の調査実施状況。

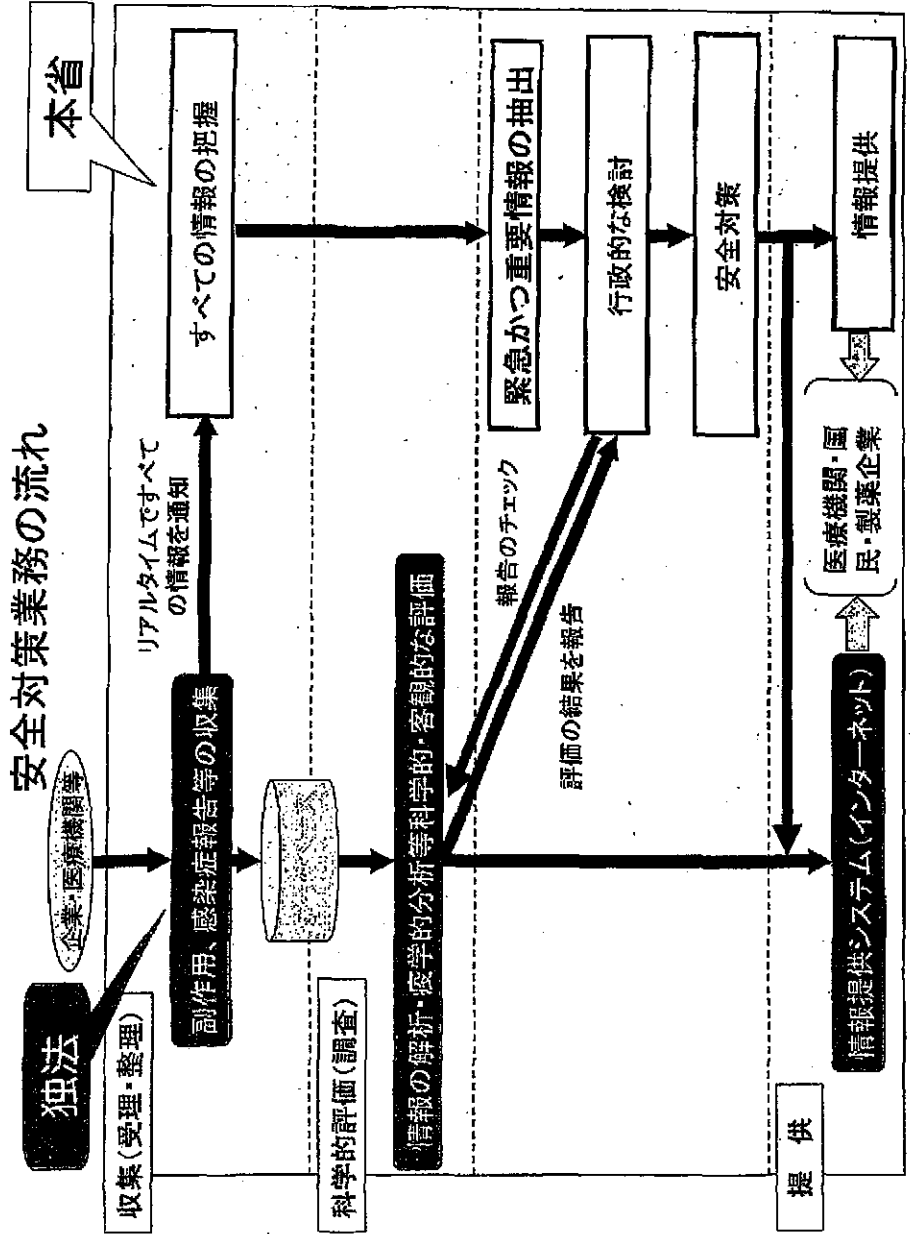
なお、検査総数、陽性者数、陽性率、年齢、性別、ジェノタイプ、抗HEV抗体について、全調査期間での合計に加え、年ごとの結果も含めた表を作成してください。

平成24年10月23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、下記のとおり報告いたします。

記

1. 平成21年11月20日付けで報告し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、供血者45人のうち、43人が来所しHBV関連検査を実施したが、残る2人については依然として来訪なし。
2. 平成24年2月8日付けで報告し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、供血者11人のうち、前回報告した8月17日時点で8人のHCV関連検査を実施したが、その後1人が献血に来訪し、検査は陰性。残る2人は依然来訪なし。
3. 試行的HEV20プール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HIV抗体・核酸増幅検査陽性件数



年	献血件数 (検査実施数)	陽性件数 ( )内女性 [ ]内核酸 増幅検査 のみ陽性	10万件 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) [3]	1.140
2001年 (平成13年)	5,774,269	79 (1) [1]	1.368
2002年 (平成14年)	5,784,101	82 (5) [2]	1.418
2003年 (平成15年)	5,621,096	87 (8) [2]	1.548
2004年 (平成16年)	5,473,140	92 (4) [2]	1.681
2005年 (平成17年)	5,320,602	78 (3) [2]	1.466
2006年 (平成18年)	4,987,857	87 (5) [1]	1.744
2007年 (平成19年)	4,939,550	102 (3) [6]	2.065
2008年 (平成20年)	5,077,238	107 (3) [0]	2.107
2009年 (平成21年)	5,287,101	102 (6) [2]	1.929
2010年 (平成22年)	5,318,586	86 (3) [1]	1.617
2011年 (平成23年)	5,252,182	89 (8) [3]	1.695
2012年 (平成24年) (1~9月)	3,942,718 (速報値)	56 (5) [1]	1.420

(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24年は、1月～9月の速報値で集計している。

HIV抗体・核酸増幅検査陽性献血者数内訳

1. 性別・年齢区分・国別

	男性			女性			合計		
	日本人	外国人	計	日本人	外国人	計	日本人	外国人	計
	人	人	人	人	人	人	人	人	人
16~19歳	39	1	40	12	0	12	51	1	52
20~29歳	560	30	590	51	4	55	611	34	645
30~39歳	539	13	552	27	2	29	566	15	581
40~49歳	195	1	196	12	1	13	207	2	209
50~69歳	89	0	89	8	0	8	97	0	97
合計	1422	45	1467	110	7	117	1532	52	1584

※ 昭和61年～平成24年9月(昭和61年については年途中から集計)

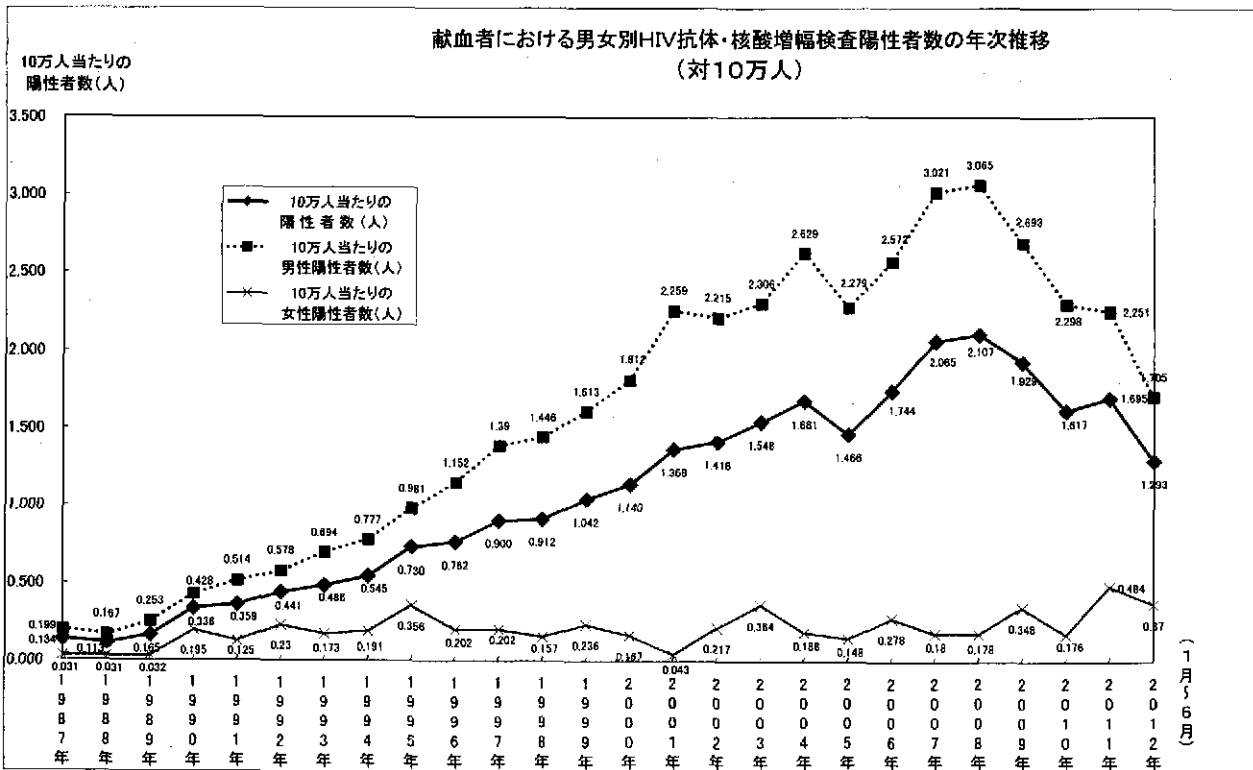
2. 都道府県別(献血地別)

都道府県	年次																								合計	構成割合(%)	ブロック別				
	61年	62年	63年	64年	65年	66年	67年	68年	69年	70年	71年	72年	73年	74年	75年	76年	77年	78年	79年	80年	81年	82年	83年	84年			属性献血者数	構成割合			
1.北海道			1		2	1	1	1		1	3	2	2	3	2	3	2	3	3	2	2	2	2	2	42	2.7					
2.青森			2							1															13	0.8					
3.岩手										1															6	0.4					
4.宮城					1	1				1	1	1	1	1	1	2								2	0.1						
5.秋田										1	1	1	1	1	1	1								1	0.1						
6.山形										1														1	0.1						
7.福島						1				2	1	1	1	1	1									11	0.7						
8.茨城					1	1	4	2			1	2	1	2	1	1								5	0.3						
9.栃木					2	1				2	1	1	1	1	3	1								1	0.1						
10.群馬					1	1	1			1	1	1	1	1	1	1								1	0.1						
11.埼玉					1	1	2	1	2	3	3	3	3	3	3	3	5	2	1	3	2	8	3	1	0.3						
12.千葉					1	6	2	2	3	7	2	4	5	4	5	3	3	2	6	9	5	8	5	90	5.7						
13.東京	10	6	4	10	10	11	12	11	14	21	19	19	18	27	28	28	23	25	24	22	24	17	21	10	30.4						
14.神奈川		1		1	1	4	1	5	4	2	5	3	4	3	5	3	5	8	4	5	5	5	1	2	4	4	88	5.8			
15.新潟							1					2												1	0.1						
16.富山				2								1													0.1						
17.石川																									0.1						
18.福井																									0.1						
19.山梨					1	1																			0.1						
20.長野						1	1																		0.1						
21.岐阜							1																		0.1						
22.静岡						1	3		1																0.1						
23.愛知						3	2		3	1				4	8	2	3	2	4	4	5	4	10	4	2	3	2	65	4.1		
24.三重																									0.1						
25.滋賀																									0.1						
26.京都																									0.1						
27.大阪							2		2	1	1														0.1						
28.兵庫																									0.1						
29.奈良																									0.1						
30.和歌山																									0.1						
31.鳥取																									0.1						
32.島根						1																			0.1						
33.岡山																									0.1						
34.広島							2	1	1																0.1						
35.山口						1																			0.1						
36.徳島																									0.1						
37.香川																									0.1						
38.愛媛																									0.1						
39.高松																									0.1						
40.福岡							1	2	2	2	1	1	1	1	2	4	2	2	3	1	3	2	4	1	2	3	29	2.6			
41.佐賀																									0.1						
42.長門																									0.1						
43.熊本																									0.1						
44.大分																									0.1						
45.宮崎																									0.1						
46.鹿児島																									0.1						
47.沖縄																									0.1						
合計	11	11	3	13	29	29	34	35	36	46	46	54	54	54	57	79	82	81	92	78	87	102	107	102	88	59	56	1584	100		

※ 「構成割合」は掲載されているため、合計が必ずしも100%にはならない  
 ※ 平成24年については、1月～2月の速報値で集計



	平成20年		平成21年		平成22年		平成23年		平成24年 (1月～9月)(速報値)	
	人	10万人 当たり	人	10万人 当たり	人	10万人 当たり	人	10万人 当たり	人	10万人 当たり
献血者	651,215	5.786	677,073	5.929	690,059	6.014	645,896	5.574	501,717	4.398
男性 当たり	5	0.000	9	0.889	7	0.614	5	0.437	3	0.231
女性 当たり	0.000	0.000	3	0.231	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
関東	1,623,408	4.267	1,705,070	4.263	1,698,561	4.237	1,649,186	4.183	1,299,410	3.251
北陸 甲信越	335,843	0.000	340,901	0.889	346,293	0.000	349,241	0.000	255,894	1.172
北海道 東北	562,610	1.155	594,495	1.540	589,557	0.678	566,872	1.193	433,736	0.461
近畿	833,556	3.359	863,741	2.316	876,750	2.509	870,046	2.534	649,746	1.231
中国	318,509	4.1264	329,443	4.1214	330,264	5.1514	324,416	3.025	239,651	1.0417
四国	166,332	4.205	173,914	5.2375	176,923	2.1130	176,841	3.1696	125,886	0.000
九州 沖縄	599,760	10.1666	612,461	10.1633	615,258	8.1288	646,682	12.1866	476,656	7.1468
合計	5,077,236	107.2107	5,287,101	102.1929	5,318,566	86.1817	5,352,182	89.1695	3,942,718	56.1420



平成 24 年 12 月 19 日  
 薬事・食品衛生審議会  
 血液事業部会運営委員会  
 提出用資料

日本赤十字社

感染性因子低減化（不活化）技術導入準備に係る評価試験結果報告

1. 感染性因子低減化処理システム ミラソル処理血小板製剤（PC）に発生する凝集塊の検討

ミラソル処理後、振とう保存中の血小板製剤（PC）に凝集塊が発生することは、平成 21 年度第 4 回運営委員会において「リポフラビン処理 PC を 3 日以上保存した場合、検体によっては 1mm 前後の凝集塊（2～3 個以下）の発生を認めた」と報告した。

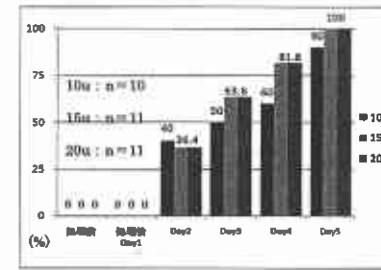
これ以降、凝集塊の発生については直接又はテルモ BCT 社を通じ、欧州のミラソル導入施設に問い合わせたが、目視可能なサイズの凝集塊に関する発生報告はなかった。今般、テルモ BCT 社から、一般に国内と海外では血小板製剤の出荷基準や、凝集塊に対する認識が必ずしも同レベルではないため、日赤において観察されたようなレベルの凝集塊は、欧州では問題視されにくいのではないかと示唆があった。

しかし、日本では現在供給されている製品では凝集塊をほとんど認めないこと、また、血小板の品質への影響も考慮し、この発生を最小限に留め得る可能性について検討を行ってきた。

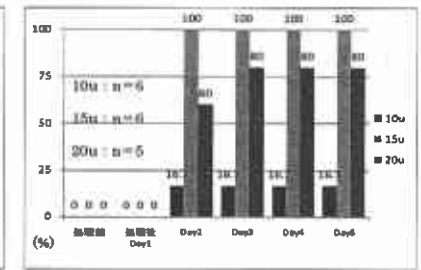
（現状）

今回の評価試験における PC の凝集塊発生について、次の結果が得られた。

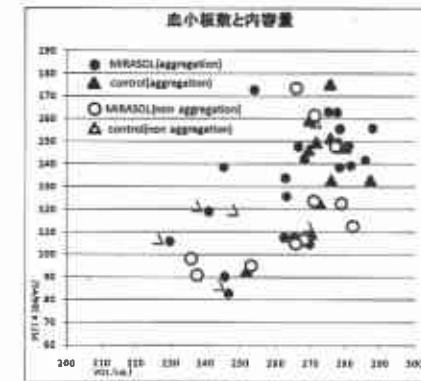
- ① 凝集塊はミラソル処理群、ミラソル未処理群（リポフラビンの代わりに同量の生理食塩液を添加、UVB 未照射）ともに発生した。
- ② 両群とも Day2（採血当日=Day0 とする。ミラソル処理は翌日=Day1 に実施）に凝集塊の発生を認めた（図 1、2）。
- ③ 凝集塊は血小板濃度及び容量に係わらず発生した（図 3）
- ④ Day5 において、高単位（15・20 単位）ミラソル処理群では 100%、10 単位製剤でも 90% の製品に凝集塊を認めた（図 1）。一方、ミラソル未処理群でも保存開始の翌日に 10 単位製剤で約 17%、高単位製剤では 60% 以上に凝集塊を認めた（図 2）。
- ⑤ ミラソル処理群の凝集塊の大きさは、3～5 mm とミラソル未処理群（～1mm）より大きかった（図 4、5）。



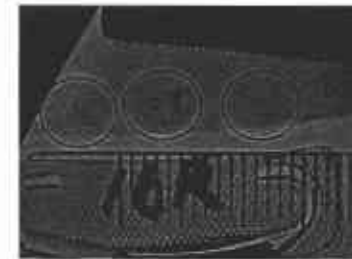
（図 1）ミラソル処理 PC の凝集塊発生率



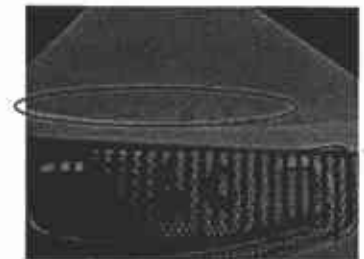
（図 2）ミラソル未処理 PC の凝集塊発生率



（図 3）凝集塊発生有無の分布（Day3）



（図 4）ミラソル処理 PC の凝集塊  
（Day5）



（図 5）ミラソル未処理 PC の凝集塊  
（Day5）

凝集塊の発生は、ミラソル処理 PC 群に留まらず、同じ処理バッグに保存したミラソル未処理 PC 群でも発生したことから、処理バッグ自体に主な原因があると推測した。

〈処理バッグの検討〉

バッグの形状及び素材は、現在、日赤が使用しているテルモ BCT 社製の成分採血装置トリマの血小板保存バッグと同じであるが、その内部構造に一部違いがある。ミラソル処理バッグには、UV 照射中に未処理血小板がトランスファーチューブに流れ込まないように、スパイクポートと呼ばれるピンがチューブロを塞いでいる (図 6、7、8)。

このピンは実製造時においてもミラソル処理後、血小板数測定用サンプル採取のために折ることから、振とう保存の間、血小板は折れたピン及びピン屈折部の凹凸部分と繰り返し衝突する。これが血小板凝集塊の発生の主な原因であるとの仮説を立て、検証することとした。



(図 6) ミラソルバッグ外観



(図 7) バッグ内側のピン

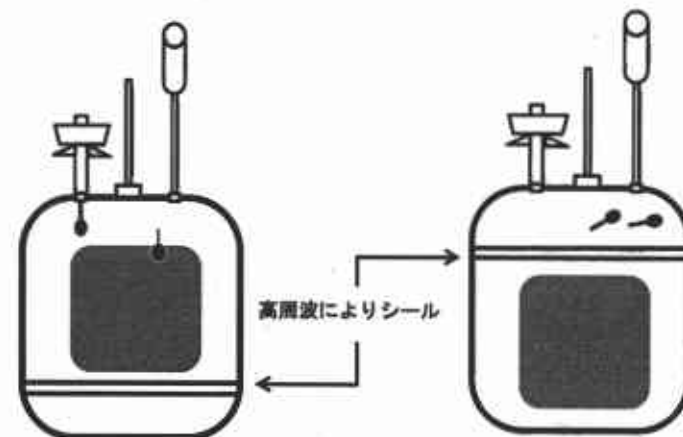


(図 8) ピン屈折部の形状

まず、バッグ内のピンと血小板が接触するバッグ及び接触しないバッグを作製した (図 9、10)。

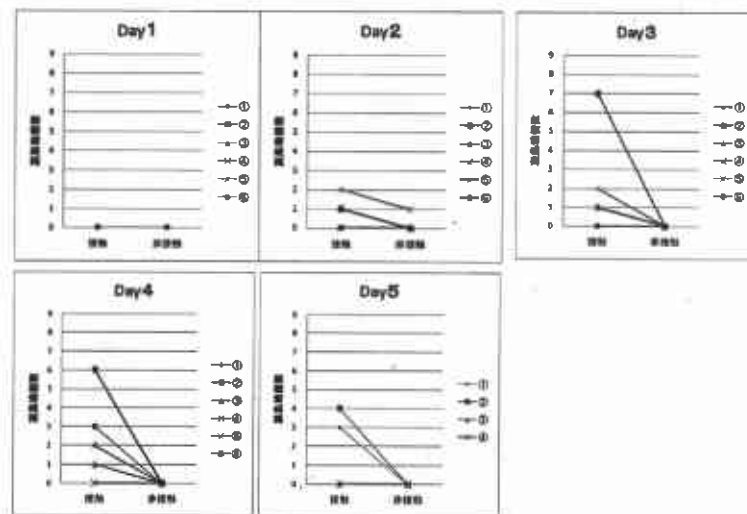
ブールした血小板を各々のバッグに 2 分割し、ミラソル処理又は未処理の条件下で振とう保存時の凝集塊発生の有無を確認した。

この結果、ピンが血小板に接触しない形状のバッグでは、凝集塊発生が大きく抑制されたことから、ピン等の関与が確認された (図 11)。



(図 9) ピン屈折部・ピンに血小板が接触する形状のバッグ

(図 10) ピン屈折部・折れたピンに血小板が接触しない形状のバッグ

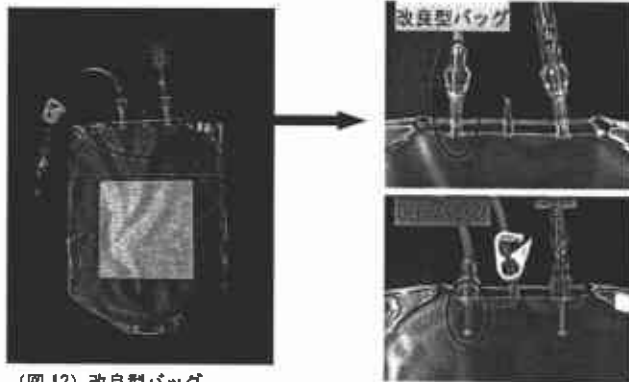


(図 11) 凝集塊発生状況 (縦軸: 凝集塊個数)

①~④: ミラソル未処理血小板、⑤、⑥: ミラソル処理血小板 (Day4 まで観察)

これについてテルモ BCT 社と協議したところ、欧州でスパイクポートのピンによ

るバッグ破損を防止する目的で、ピンをバッグの外部に移した改良型照射バッグの評価が行われることが判り、このバッグを入手し、仮説を検証した（図12）。



（図12）改良型バッグ

プールした10単位血小板2本分の血小板を現行バッグと改良型バッグに2分割し、凝集塊の発生と血小板機能等を確認した。

この結果、改良型バッグではミラソル処理バッグ及びミラソル未処理バッグともに凝集塊は発生しなかった（表1）。

（表1）バッグ構造の違いによる凝集塊発生状況

ミラソル	バッグ種類	外観試験				
		凝集塊 (+ or -)				
		day 1	day 2	day 3	day 4	day 5
未処理	①現行バッグ	-	+ 1mm × 1	-	+ 0.5mm × 1	+ 0.5mm × 1
	①改良型バッグ	-	-	-	-	-
処理	②現行バッグ	-	+ 2mm × 3 0.5mm × 3	+ 5mm × 2 2mm × 4 1mm × 2	+ 2mm × 3 2mm × 3 1mm × 3 0.5mm × 3	+ 3mm × 3 2mm × 3 1mm × 4 0.5mm × 4
	②改良型バッグ	-	-	-	-	-

【まとめ】

・現行仕様のミラソルバッグ内部にあるスパイクポートピン及び折れたピンの基部に生じる凹凸に血小板が繰り返し衝突することが、血小板凝集塊発生の原因と推定された。

- ・改良型バッグの導入により、凝集塊発生の減少が期待できる。
- ・本年度中に改良型バッグを用い、高単位血小板についても同様に評価試験を行う。
- ・併せて、改良型バッグ自体の使い易さ、同バッグに保存した血小板の品質・機能等を検討する。

2. 血小板製剤に対する感染性因子低減化技術 ミラソルによるウイルス低減化能

ミラソル処理システムによる HAV、HEV に対する低減化能の結果を追加した（一部再掲）。

HAV では既報と同等の結果が得られ、また、HEV については日赤中央血液研究所が確立した培養系において、2log 以上の低減化能を認めた。

参考として大韓赤十字社、テルモ BCT 社による測定結果を併記する。

平成 24 年 3 月開催の運営委員会において報告したように、測定に用いる WNV の株により低減化能が変化することが明らかとなった。この事例から、今後の製造販売承認申請に向けて、日赤独自の測定結果を持つことが必要と考える。

〈使用したウイルス〉

ウイルス略名	ウイルス名	ウイルス株	Envelopeの有無	DNA/RNA	モデルウイルス
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus Type 1	HTLV-ⅢB	+	RNA	
BVDV	Bovine Viral Diarrhea Virus	Nose	+	RNA	HCV
PRV	Pseudorabies Virus	Yamagata S-81	+	DNA	HBV
WNV	West Nile Virus	New York	+	RNA	
HAV	Hepatitis A Virus	VR-1402	-	RNA	
HEV	Hepatitis E Virus	JRC-HE3	-	RNA	

〈ウイルス低減化能〉

	日本赤十字社		(参考) 大韓赤十字社		(参考) テルモ BCT 社	
	LRV	strain	LRV	strain	LRV	strain
HIV-1	≥4.6	HTLV-ⅢB	≥4.19	HBX2	5.9	
BVDV	1.9	Nose	1.83	VR-534		
PRV	2.8	Yamagata S-81	2.73	YS-400	2.5	
WNV	1.3	New York			≥5.1	Africa
HAV	1.8	VR-1402	0.62	VR-1402	1.8	
HEV	≥2.0	JRC-HE3				

3. 海外情報等

欧州におけるミラソル導入状況、臨床評価状況

- ・オーストリア  
10 月、Europlasma（民間血液製剤メーカー）がミラソル PRT システムによる感染性因子不活化血小板の製造承認を取得。
- ・フランス  
EFS で 12 月より評価試験開始予定。
- ・ドイツ  
Mainz 血液センターで 2013 年初頭より評価試験開始予定。
- ・イギリス  
NHSBT で 2013 年初より評価試験開始予定。
- ・ベルギー  
オランダ語圏赤十字血液センターで改良型バッグの評価試験が進行中。
- ・PREPAREs 研究（オランダ、カナダ、ノルウェーによる国際サーベイランス研究）  
第 2 回効果安全性モニタリング委員会開催（開催時登録患者数 120）。  
同委員会にて安全性に関し懸念すべき徴候を認めなかった。

4. 今後の作業計画

今回報告した血小板凝集塊発生の対応については、確認例数が少なく更に検証が必要であることから、前回報告した作業計画については修正することとした。



これらで、血液製剤については、薬事法(昭和二十五年法律第四十五号)に基づき、その安全性の確保を図つたところであるが、我が国は、過去において、血液製剤によるHIV感染問題という、深刻な苦難を経験しており、より一層の安全保障対策の充実が求められている。因は、平成十四年七月に公布された薬事法及び医薬品等取締法の一部を改正する法律(平成十四年法律第九十六号)を踏まえ、安全性情報の収集、評価等の安全対策が迅速かつ的確に行われ、常にその実効性が検証されるような体制によつて血液製剤を適正に供給することとする。

2 国内自給の原則と安定供給の確保  
法第三條第二項において規定されているとおり、倫理性、国際的公平性等の観点に立脚し、国内で使用される血液製剤が、原則として国内で行われる献血により得られた血液を原料として製造され、海外の血液に依存しなくとも済む体制を構築すべきである。このため、中期的な需給見通しに基づき、有限で貴重な血液製剤を献血により確保し、医療需要に応じた過不足なく安定的に供給する必要がある。

特に、血漿、分画製剤については、供給の見通しを踏まえ、た検討を行った上で、毎年度、需給計画を定めることにより、安定的な供給を確保するものとする。  
3 適正使用の推進  
医療関係者は、血液製剤が人の血液に由来する有限で貴重なものであること及び原料に由来する感染のリスク等について特段の注意を払ふ必要があることを十分認識し、患者に真に必要な場合に限りて血液製剤を使用する等、適切かつ適正な使用を一層推進する必要がある。これは国内自給及び安定供給の確保の観点からも重要である。

このため、医療機関において、血液製剤の管理体制を整備し、血液製剤の使用状況を正確に把握する等、血液製剤の適正な使用を推進する必要がある。  
また、因は、血液製剤の適切かつ適正な使用を推進するため、血液製剤の適正使用や輸血療法の実施等に関する指針を状況の変化に応じて改定し、その普及を図るとともに、医療機関における血液製剤の使用状況について定期的に評価を行う等、適正使用を更に促進するための方策を講ずることとする。

4 公正の確保及び透明性の向上  
因、地方公共団体、採血事業者、製造販売業者等、医療関係者など血液製剤に関与する者は、献血者の健康にたいえ、国民の理解と協力を得ることができよう、献血の推進、適正使用の推進等血液製剤に係る施策の策定及び実施に当たり、血液製剤の安全性や供給の状況等につき、十分な情報を公開する必要がある。  
また、因、地方公共団体その他の血液製剤に関与する者は、血液製剤の公正かつ透明な運営を確保するものとする。

血液製剤代替医薬品の取扱い  
用法、効能及び効果について血液製剤と代替性がある医薬品(以下「血液製剤代替医薬品」という。)についても、その安全性の確保及び向上が必要である。  
また、血液製剤代替医薬品は、安定供給を確保するため、計画的に製造及び供給が行われる必要があるとともに、それぞれの患者への必要に応じて、適切かつ適正に使用されることが求められる。

血液製剤代替医薬品の安全性や供給の状況等についても、血液製剤と同様に十分な情報を公開する必要がある。  
国民一人一人が、献血に由来する血液製剤を用いた医療が提供されることにより、その安全性の確保を図つたところであるが、我が国は、過去において、血液製剤によるHIV感染問題という、深刻な苦難を経験しており、より一層の安全保障対策の充実が求められている。因は、平成十四年七月に公布された薬事法及び医薬品等取締法の一部を改正する法律(平成十四年法律第九十六号)を踏まえ、安全性情報の収集、評価等の安全対策が迅速かつ的確に行われ、常にその実効性が検証されるような体制によつて血液製剤を適正に供給することとする。

2 国内自給の原則と安定供給の確保  
法第三條第二項において規定されているとおり、倫理性、国際的公平性等の観点に立脚し、国内で使用される血液製剤が、原則として国内で行われる献血により得られた血液を原料として製造され、海外の血液に依存しなくとも済む体制を構築すべきである。このため、中期的な需給見通しに基づき、有限で貴重な血液製剤を献血により確保し、医療需要に応じた過不足なく安定的に供給する必要がある。

これらで、血液製剤については、薬事法(昭和二十五年法律第四十五号)に基づき、その安全性の確保を図つたところであるが、我が国は、過去において、血液製剤によるHIV感染問題という、深刻な苦難を経験しており、より一層の安全保障対策の充実が求められている。因は、平成十四年七月に公布された薬事法及び医薬品等取締法の一部を改正する法律(平成十四年法律第九十六号)を踏まえ、安全性情報の収集、評価等の安全対策が迅速かつ的確に行われ、常にその実効性が検証されるような体制によつて血液製剤を適正に供給することとする。

2 国内自給の原則と安定供給の確保  
法第三條第二項において規定されているとおり、倫理性、国際的公平性等の観点に立脚し、国内で使用される血液製剤が、原則として国内で行われる献血により得られた血液を原料として製造され、海外の血液に依存しなくとも済む体制を構築すべきである。このため、中期的な需給見通しに基づき、有限で貴重な血液製剤を献血により確保し、医療需要に応じた過不足なく安定的に供給する必要がある。

特に、血漿、分画製剤については、供給の見通しを踏まえ、た検討を行った上で、毎年度、需給計画を定めることにより、安定的な供給を確保するものとする。  
3 適正使用の推進  
医療関係者は、血液製剤が人の血液に由来する有限で貴重なものであること及び原料に由来する感染のリスク等について特段の注意を払ふ必要があることを十分認識し、患者に真に必要な場合に限りて血液製剤を使用する等、適切かつ適正な使用を一層推進する必要がある。これは国内自給及び安定供給の確保の観点からも重要である。

このため、医療機関において、血液製剤の管理体制を整備し、血液製剤の使用状況を正確に把握する等、血液製剤の適正な使用を推進する必要がある。  
また、因は、血液製剤の適切かつ適正な使用を推進するため、血液製剤の適正使用や輸血療法の実施等に関する指針を状況の変化に応じて改定し、その普及を図るとともに、医療機関における血液製剤の使用状況について定期的に評価を行う等、適正使用を更に促進するための方策を講ずることとする。

4 公正の確保及び透明性の向上  
因、地方公共団体、採血事業者、製造販売業者等、医療関係者など血液製剤に関与する者は、献血者の健康にたいえ、国民の理解と協力を得ることができよう、献血の推進、適正使用の推進等血液製剤に係る施策の策定及び実施に当たり、血液製剤の安全性や供給の状況等につき、十分な情報を公開する必要がある。  
また、因、地方公共団体その他の血液製剤に関与する者は、血液製剤の公正かつ透明な運営を確保するものとする。

血液製剤代替医薬品の取扱い  
用法、効能及び効果について血液製剤と代替性がある医薬品(以下「血液製剤代替医薬品」という。)についても、その安全性の確保及び向上が必要である。  
また、血液製剤代替医薬品は、安定供給を確保するため、計画的に製造及び供給が行われる必要があるとともに、それぞれの患者への必要に応じて、適切かつ適正に使用されることが求められる。

血液製剤代替医薬品の安全性や供給の状況等についても、血液製剤と同様に十分な情報を公開する必要がある。  
国民一人一人が、献血に由来する血液製剤を用いた医療が提供されることにより、その安全性の確保を図つたところであるが、我が国は、過去において、血液製剤によるHIV感染問題という、深刻な苦難を経験しており、より一層の安全保障対策の充実が求められている。因は、平成十四年七月に公布された薬事法及び医薬品等取締法の一部を改正する法律(平成十四年法律第九十六号)を踏まえ、安全性情報の収集、評価等の安全対策が迅速かつ的確に行われ、常にその実効性が検証されるような体制によつて血液製剤を適正に供給することとする。

2 国内自給の原則と安定供給の確保  
法第三條第二項において規定されているとおり、倫理性、国際的公平性等の観点に立脚し、国内で使用される血液製剤が、原則として国内で行われる献血により得られた血液を原料として製造され、海外の血液に依存しなくとも済む体制を構築すべきである。このため、中期的な需給見通しに基づき、有限で貴重な血液製剤を献血により確保し、医療需要に応じた過不足なく安定的に供給する必要がある。

二 血液製剤についての中期的な需給の見通し  
血液製剤及び血液製剤代替医薬品の需給動向を勘案しつつ、それらの中期的な需給の見通しとして、平成二十五年頃までの今後五年間の状況について考察する。  
1 輸血用血液製剤  
昭和四十九年以降、すべて国内献血で賄われていた。昭和五五年頃より、輸血用血液製剤の需要は増加傾向にあるため、その需要動向には注意が必要である。  
平成二十四年においては、全血製剤、赤血球製剤、血小板製剤及び血漿製剤において、血液量に換算して合計約〇〇〇万リットルが供給されており、血液分画製剤の原料血漿を含め、約〇〇〇〇万人の献血者からの血液によつて供給された。  
輸血用血液製剤は、引き続き医療需要に応じた供給が確保される必要がある。また、献血者の確保のための努力が続けられる一方で、血液製剤の適正使用の推進がさらに図られることにより、医療に必要な輸血用血液製剤は今後も国内献血で賄われると見込まれる。

二 血漿、分画製剤  
1 原料血漿  
原料血漿については、毎年度、需給計画において翌年度に確保されるべき原料血漿の量の目標を定めた上で、計画的に原料血漿を確保し、供給している。平成二十三年度及び

平成二十四年度の原料血漿確保目標量は九十五万リットルと定め、原料血漿の確保を行ったことにより、これまでに見合う供給が行われてきている。過去の供給状況を勘案すると、平成三十一年度において二百二十万リットル程度の量が供給可能と予測され、血液製剤代替医薬品供給状況にもよるが、今後とも、需要に見合う供給が見込まれる。

2 免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤  
血液分画製剤のうち、免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤の供給量は、製造に要する原料血漿量に換算して、平成二十四年においてそれぞれ〇〇〇万リットル及び〇〇〇万リットルであり、うち国内献血に由来するものの供給量は、それぞれ〇〇〇万リットル及び〇〇〇万リットルである。

アルブミン製剤の需要は近年傾向は増加傾向となっており、今後の遺伝子組換え製剤の需要を抑制する必要があるものの、需要に見合う供給が可能であると見込まれる。また、免疫グロブリン製剤の需要は近年増加傾向にあり、さらに適応を拡大する開発が積極的に進められていることから今後の需要を注視する必要があるものの、当面は需要に見合う供給が可能であると見込まれる。

二 血液製剤の今後の需要予測は、過去の使用状況等を勘案すると、製造に要する原料血漿量に換算して、平成二十五年頃においてそれぞれ九十四万リットル及び九十二万リットル程度と見込まれる。これは国内の製造業者の現在の製造能力約三十万リットルを超過しないものである。  
原料血漿の供給量及び血液分画製剤の国内製造業者の製造能力等を勘案すると、今後は、遺伝子組換え製剤の開発も重要な課題である。

二 血液製剤についての中期的な需給の見通し  
血液製剤及び血液製剤代替医薬品の需給動向を勘案しつつ、それらの中期的な需給の見通しとして、平成二十五年頃までの今後五年間の状況について考察する。  
1 輸血用血液製剤  
昭和四十九年以降、すべて国内献血で賄われていた。昭和五五年頃より、輸血用血液製剤の需要は増加傾向にあるため、その需要動向には注意が必要である。  
平成二十四年においては、全血製剤、赤血球製剤、血小板製剤及び血漿製剤において、血液量に換算して合計八十五万リットルが供給されており、血液分画製剤の原料血漿を含め、約四十九万四千人の献血者からの血液によつて供給された。  
輸血用血液製剤は、引き続き医療需要に応じた供給が確保される必要がある。また、献血者の確保のための努力が続けられる一方で、血液製剤の適正使用の推進がさらに図られることにより、医療に必要な輸血用血液製剤は今後も国内献血で賄われると見込まれる。

二 血漿、分画製剤  
1 原料血漿  
原料血漿については、毎年度、需給計画において翌年度に確保されるべき原料血漿の量の目標を定めた上で、計画的に原料血漿を確保し、供給している。平成十八年度及び

平成十九年度の原料血漿確保目標量は九十三万リットルと定め、原料血漿の確保を行ったことにより、これまでに見合う供給が行われてきている。過去の供給状況を勘案すると、平成二十五年度において二百二十万リットル程度の量が供給可能と予測され、血液製剤代替医薬品供給状況にもよるが、今後とも、需要に見合う供給が見込まれる。

2 免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤  
血液分画製剤のうち、免疫グロブリン製剤及びアルブミン製剤の供給量は、製造に要する原料血漿量に換算して、平成十九年においてそれぞれ九十六万リットル及び九十二万リットルであり、うち国内献血に由来するものの供給量は、それぞれ九十一万リットル及び九十八万リットルである。

これらの製剤の今後の需要予測は、過去の使用状況等を勘案すると、製造に要する原料血漿量に換算して、平成二十五年頃においてそれぞれ九十四万リットル及び九十二万リットル程度と見込まれる。これは国内の製造業者の現在の製造能力約三十万リットルを超過しないものである。  
原料血漿の供給量及び血液分画製剤の国内製造業者の製造能力等を勘案すると、今後は、遺伝子組換え製剤の開発も重要な課題である。

二 血液製剤の今後の需要予測は、過去の使用状況等を勘案すると、製造に要する原料血漿量に換算して、平成二十五年頃においてそれぞれ九十四万リットル及び九十二万リットル程度と見込まれる。これは国内の製造業者の現在の製造能力約三十万リットルを超過しないものである。  
原料血漿の供給量及び血液分画製剤の国内製造業者の製造能力等を勘案すると、今後は、遺伝子組換え製剤の開発も重要な課題である。

二 血液製剤の今後の需要予測は、過去の使用状況等を勘案すると、製造に要する原料血漿量に換算して、平成二十五年頃においてそれぞれ九十四万リットル及び九十二万リットル程度と見込まれる。これは国内の製造業者の現在の製造能力約三十万リットルを超過しないものである。  
原料血漿の供給量及び血液分画製剤の国内製造業者の製造能力等を勘案すると、今後は、遺伝子組換え製剤の開発も重要な課題である。







病原体の混入が判明した場合、製造販売業者等は、速やかに講ずるべき事項について記録を作成し、保存すること。

製造販売業者等は、製造販売業者等及び医療関係者は、製造販売業者及び外国特許取得者は、薬事法第六十八條の八に定める感染症定期報告を行うことにより、製造業者は、特定生物由来製品について、適及調査のために必要量を適切に保存することが必要である。

医療関係者は、特定生物由来製品を使用する際には、原材料に由来する感染のリスク等について、特段の注意を払う必要があることを十分認識する必要がある。

製造販売業者等は、病原体の不活化・除去技術の向上、より高感度かつ高精度の検査方法の開発等を通じて、より安全性の高い血液製剤の開発等に努めることが必要である。

輸血により、感染症、免疫学的副作用等が発生するリスクは完全には否定できない可能性があることから、自己血輸血は推奨される手法である。

病原体の混入が判明した場合、製造販売業者等は、速やかに講ずるべき事項について記録を作成し、保存すること。

製造販売業者等は、製造販売業者等及び医療関係者は、製造販売業者及び外国特許取得者は、薬事法第六十八條の八に定める感染症定期報告を行うことにより、製造業者は、特定生物由来製品について、適及調査のために必要量を適切に保存することが必要である。

医療関係者は、特定生物由来製品を使用する際には、原材料に由来する感染のリスク等について、特段の注意を払う必要があることを十分認識する必要がある。

製造販売業者等は、病原体の不活化・除去技術の向上、より高感度かつ高精度の検査方法の開発等を通じて、より安全性の高い血液製剤の開発等に努めることが必要である。

輸血により、感染症、免疫学的副作用等が発生するリスクは完全には否定できない可能性があることから、自己血輸血は推奨される手法である。

二項に基づき定める基準及びその実施に関する指針に沿って適切に行う必要がある。

患者又はその家族に対する負担の問題があることから、原則として行うべきではない。

血液製剤の適正な使用に関する事項。血液製剤の適正な使用の推進。

血液製剤の適正な使用。輸血療法の実施等に関する指針を医療機関に示してきたところであるが、医療機関における血液製剤の使用状況等について報告を求め、定期的に評価し、必要に応じて当該指針を見直し等、適正使用の推進のためのより効果的な方法を検討するものとする。

血液製剤の適正な使用。輸血療法の実施等に関する指針を医療機関に示してきたところであるが、医療機関における血液製剤の使用状況等について報告を求め、定期的に評価し、必要に応じて当該指針を見直し等、適正使用の推進のためのより効果的な方法を検討するものとする。

二項に基づき定める基準及びその実施に関する指針に沿って適切に行う必要がある。

患者又はその家族に対する負担の問題があることから、原則として行うべきではない。

血液製剤の適正な使用に関する事項。血液製剤の適正な使用の推進。

血液製剤の適正な使用。輸血療法の実施等に関する指針を医療機関に示してきたところであるが、医療機関における血液製剤の使用状況等について報告を求め、定期的に評価し、必要に応じて当該指針を見直し等、適正使用の推進のためのより効果的な方法を検討するものとする。

血液製剤の適正な使用。輸血療法の実施等に関する指針を医療機関に示してきたところであるが、医療機関における血液製剤の使用状況等について報告を求め、定期的に評価し、必要に応じて当該指針を見直し等、適正使用の推進のためのより効果的な方法を検討するものとする。

活用できるように、環境整備を進める必要がある。これらの対応の推進により患者が血液製剤を適切に使用し、環境を整備していただくことと願っています。

また、血液製剤代替医薬品のうち、特定生物由来製剤についても、採血国及び献血又は非献血の区別を表示することが必要である。

#### 四 血液製剤等の研究開発の推進

血液製剤の安全性の向上の観点から、国は、血液製剤の安全性の向上に係る技術開発の支援等を行い、製造販売業者等は、より安全性の高い血液製剤の開発等に努めることが必要である。

また、血液製剤の安定供給及び国内の献血に基づく国内自給等の観点から、原料血漿の供給量、血漿分画製剤の国内製造業者の製造能力等を勘案すると、今後とも、遺伝子組換え製剤等の血液製剤代替医薬品の開発は重要な課題である。

いわゆる人工血液等、新たに開発される血液製剤代替医薬品については、血液製剤との比較において優れた安全性及び有効性を有するもの製品化が促進されるよう、研究開発を推進する必要がある。

#### 五 血液製剤の販売体制

##### 1 輸血用血液製剤

輸血用血液製剤の製造は、海外より調達があり、海外の輸血用血液製剤の供給は確保されている。日本の方が高いこともあれば安いこともある。輸血用血液製剤にかかると血液事業は、原料血漿や製剤の検査、供給の確保といったことを日本赤十字社が唯一の事業者として実施しているため競争原理は働かない。血液事業の運営に支障をきたさないことを前提として、輸血用血液製剤を供給するまでの各工程で無駄がないかなどを確保し、コスト削減が可能なプロセスを、少くとも安価な製剤を供給できるように、国及び日本赤十字社が努力

また、血液製剤代替医薬品のうち、特定生物由来製剤についても、採血国及び献血又は非献血の区別を表示することが必要である。

#### 四 血液製剤等の研究開発の推進

血液製剤の安全性の向上の観点から、国は、血液製剤の安全性の向上に係る技術開発の支援等を行い、製造販売業者等は、より安全性の高い血液製剤の開発等に努めることが必要である。

また、血液製剤の安定供給及び国内の献血に基づく国内自給等の観点から、原料血漿の供給量、血漿分画製剤の国内製造業者の製造能力等を勘案すると、今後とも、遺伝子組換え製剤等の血液製剤代替医薬品の開発は重要な課題である。

いわゆる人工血液等、新たに開発される血液製剤代替医薬品については、血液製剤との比較において優れた安全性及び有効性を有するもの製品化が促進されるよう、研究開発を推進する必要がある。

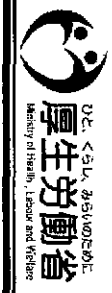
#### 五 今後の対応について

##### 2 血漿分画製剤

海外の血漿由来製剤（以下「輸入製剤」とする。）は、特定感染症等（エイズ）の感染リスクが極めて低く、輸入製剤の方が原料血漿が安定であるために、感染リスクが若干増加傾向にある。国内の献血由来の製剤が感染リスクを低減するために、より安全な製剤を供給する必要がある。そのためには、原料血漿供給の確保、製造プロセスの監視、製造規模の拡大などが取り組まれていると認識されている。

##### 五

研究開発等における血液製剤の使用に関する調査結果は、国及び事業者の双方により得られる血液を主たる原料とする血液製剤は、血液製剤の供給が確保されている。研究開発等の使用に不可欠な調査結果が、調査結果が確保されている。血液製剤の使用に不可欠な調査結果が、調査結果が確保されている。血液製剤の使用に不可欠な調査結果が、調査結果が確保されている。



厚生労働省  
Ministry of Health, Labour and Welfare

Press Release

資料6

報道関係者 各位

平成24年11月30日  
医薬食品局血液対策課  
（担当・内線） 課長補佐 笠松（2905）  
血液安全係長 松本（2908）  
（代表電話） 03(5253)1111  
（直通電話） 03(3595)2395

### フイナリ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日に公表したフイナリ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、前回の報告から平成24年11月16日までにて、医療機関から新たに届いた回答はありませんでしたので、平成24年9月28日に公表した調査結果からの変更はありません。

（参考）C型肝炎ウイルス検査受診の呼びかけ（下記の厚生労働省ホームページリンク）  
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/01/h0117-2/index.html>

2012年9月28日

報道関係各位

株式会社ベネシス

当社に対する改善命令について

株式会社ベネシス（本社：大阪市中央区、社長：渡邊 純一）は本日、薬事法第72条第2項に基づき、GMP（Good Manufacturing Practice：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準）に係る業務について、厚生労働大臣より改善命令を受けました。

今般の改善命令は、当社が製造販売承認を受け、京都工場（京都府福知山市）において製造する一部医療用医薬品に関するもので、具体的には、包装工程における逸脱が手順に従って適正に処理されていなかったこと、これら製品の出荷判定をあらためて実施せず出荷したこと、適切な責任者の設置をしていなかったことによるものです。

該当する製品は、抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「ベネシス」、献血ヴェノグロブリンIH静注5g、同2.5g、同0.5g、ノイアート静注用1500単位、及び献血アルブミン5%静注5g/100mLの一部製造ロットです。

なお、これら製品の品質・安全性に問題がないことは再確認致しております。また、本件に起因する安定供給への影響はございません。

当社は、この度の改善命令を重く受け止めるとともに、患者の皆様、医療関係者の皆様、並びに社会の皆様方に対して深くお詫びを申し上げます。

以上

本件に関するお問合せ先  
株式会社ベネシス 広報担当  
TEL：06-6205-6683

薬食血発1127第1号  
平成24年11月27日

各都道府県薬務主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に基づく公募について

国民の善意の献血によって得られる血液を研究開発等に使用することについては、「献血血液の研究開発等での使用に関する指針について」（平成24年8月1日医薬発0801第1号）により示したところです。

今般、当該指針に基づき、別添のとおり研究開発等で献血血液の使用を希望する者を公募することとしましたので、貴管内医療機関、日本赤十字社血液センター及び市町村において、血液製剤の安全性向上等の研究に携わる者に周知をお願いします。

別添

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に基づく公募要項  
(平成 25 年度)

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」(以下「指針」という。)に基づき、下記事項のとおり研究開発等で献血血液の使用を希望する者を公募することとする。

1. 公募期間

平成 24 年 11 月 28 日 (水) ~ 平成 25 年 1 月 9 日 (水) (厳守)

2. 献血血液の対象期間

原則として平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 年 3 月 31 日の間に採血事業者又は血液製剤製造販売業者に保管・管理されている献血血液(ただし、平成 25 年 1 月以降に採血されたものに限る。)

3. 研究実施申請書の提出先

申請者は、様式 1 に従って、採血事業者又は血液製剤製造販売業者に対し、下記の応募方法により申請書類を提出すること。なお、電子メールにて申請する場合、件名には「献血血液の研究開発等」と記載すること。また、郵送にて申請する場合、配達されたことが証明できる方法とし、宛先の左下に朱書きで「献血血液の研究開発等」と記載すること。

【応募先】

○一般財団法人化学及血清療法研究所生産管理部生産管理課

応募方法 : 電子メール  
メールアドレス : [kenketsu-km@kaketsuken.or.jp](mailto:kenketsu-km@kaketsuken.or.jp)  
電話番号 : 096-344-1463

○一般社団法人日本血液製剤機構研究開発本部研究開発推進室

応募方法 : 郵送又は電子メール  
住 所 : 〒105-6107 東京都港区浜松町 2-4-1  
世界貿易センタービル 7 階  
メールアドレス : [kenpatsu@jbpo.or.jp](mailto:kenpatsu@jbpo.or.jp)  
電話番号 : 03-6435-6517

○日本製薬株式会社信頼性保証部品品質保証グループ(担当:青木)

応募方法 : 郵送又は電子メール

住 所 : 〒101-0031 東京都千代田区東神田 1-9-8  
メールアドレス : [m\\_aoki@nihon-pharm.co.jp](mailto:m_aoki@nihon-pharm.co.jp)  
電話番号 : 03-3864-8413

○日本赤十字社血液事業本部製造管理課

応募方法 : 郵送及び電子メール(両方)  
メールアドレス : [nissekikoubo@jrc.or.jp](mailto:nissekikoubo@jrc.or.jp)  
住 所 : 〒105-8521 東京都港区芝大門 1-1-3  
電話番号 : 03-3437-7204

4. 申請課題の評価

指針の第 4 の 1 ①に基づき、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(以下「血液事業部会運営委員会」という。)での事前評価が必要な申請課題については、以下の(1)の手続きにより、血液事業部会運営委員会での事前評価が必要でない申請課題については以下の(2)の手続きにより、それぞれ評価を行う。

(1) 血液事業部会運営委員会による事前評価を必要とする場合

1) 採血事業者又は血液製剤製造販売業者から厚生労働省への送付

採血事業者又は血液製剤製造販売業者は、指針に基づき、各申請課題について、下記の事項を踏まえて見解を付し、申請資料とともに厚生労働省に郵送又は電子メールで送付する。

【見解を付すに当たり考慮すべき事項】

- (ア) 血液製剤の安定供給への影響
- (イ) 倫理面への配慮
- (ウ) 研究成果の血液事業等における発展への寄与
- (エ) 献血血液を活用することの妥当性
- (オ) 使用量の妥当性

2) 血液事業部会運営委員会による事前評価

血液事業部会運営委員会は、指針に基づき、下記の事項を踏まえて事前評価を行う。評価結果は、①承認、②修正の上で承認、③却下、④既承認事項の取消、⑤保留、のいずれかによる。なお、血液事業部会運営委員会委員が、事前評価の必要な申請課題の研究責任者又は協力研究者である場合には、当該委員は事前評価に参加しないこととする。

【事前評価に当たり考慮すべき事項】

- (ア) 血液製剤の安定供給への影響
- (イ) 倫理面への配慮
- (ウ) 研究の専門的・学術的評価
- (エ) 献血血液を活用することの妥当性
- (オ) 使用量の妥当性

(2) 血液事業部会運営委員会による事前評価を必要としない場合

採血事業者及び血液製剤製造販売業者は、上記(1)の観点を参照し、自ら評価を実施する。評価結果は上記(1)の2)①～⑤のいずれかによる。

5. 評価結果の通知及び承認された課題の公表

採血事業者又は血液製剤製造販売業者は、評価結果通知書をもって、評価結果を速やかに申請者に通知することとする。

なお、4の(1)の場合にあつては、上記申請者への通知に先立ち、厚生労働省は、血液事業部会運営委員会における評価結果等について、評価結果通知書をもって速やかに採血事業者又は血液製剤製造販売業者に通知する。

4の(2)の場合にあつては、採血事業者又は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状況について血液事業部会運営委員会に定期的に報告する。

また、承認された課題については、以下の事項について、厚生労働省ホームページ及び血液事業部会運営委員会において公表する(以下の事項以外についても、研究実施申請書のうち申請者が開示可とした部分については、第三者の求めに応じて開示する場合がある)。

【承認された課題について公表する事項】

○承認後速やかに公表する事項：研究実施申請書のうちの以下の項目

- ・研究開発等課題名
- ・研究責任者の氏名、所属及び職名
- ・献血血液の使用目的
- ・使用する献血血液の区分及び種類と量

○研究終了時に公表する事項

- ・承認課題の報告書の概要

6. その他の留意事項

(1) 応募に当たっては、参考資料1「献血血液の研究開発等での使用に関する指針Q&A」も参照すること。

(2) 研究開発等に使用できる献血血液の量には限りがあるため、研究目的、内容等に関わらず、希望に応えることができない場合があるので留意すること。

(3) 申請資料に不備がある場合には受付できないことがあるので留意すること。

(4) 申請資料の提出後に内容確認を行うことがあるため、研究実施申請書において、確実に連絡ができる連絡先を記入すること。

(5) 同様の申請内容で、複数の申請先に応募することはできないので留意すること。

様式1

献血血液の研究開発等での使用に関する指針に基づく研究実施申請書

平成〇〇年〇〇月〇〇日提出

採血事業者  
製造販売業者 御中

研究責任者 氏名 印  
所属  
職名

研究開発等課題名 (研究開発等期間)	課題: (平成〇〇年〇〇月~平成〇〇年〇〇月)
連絡先	氏名: 所属・職: 電話: e-mail:
研究の種類	<input type="checkbox"/> 疫学研究に関する倫理指針に該当 <input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に該当 <input type="checkbox"/> その他(具体的に: )
共同研究施設の有無	<input type="checkbox"/> 有(具体的に: ) <input type="checkbox"/> 無
献血血液の使用目的	<input type="checkbox"/> ①血液製剤の有効性・安全性及び献血の安全性の向上 <input type="checkbox"/> ②広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用
使用する献血血液の区分	<input type="checkbox"/> ①血液製剤の規格に適合しない血液(検査等により不適合となった血液、有効期限切れの血液)(感染症検査: <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性) <input type="checkbox"/> ②血液製剤の製造に伴って副次的に得られるもの(検査用検体の残余血液、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廃棄画分) <input type="checkbox"/> ③血液製剤としての規格に適合する血液(この場合は、当該製剤以外では代替できない理由を以下に記載) 【 】
使用する献血血液の種類と量	<input type="checkbox"/> 使用する献血血液の区分が①又は③の場合はその種類とバッグ数(既に採取されている血液については、その採取時期) 【 】 <input type="checkbox"/> 使用する献血血液の区分が②の場合は、その種類・量・人

	数(既に採取されている血液については、その採取時期) 【 】
使用者の区分	<input type="checkbox"/> 採血事業者又は血液製剤製造販売業者 <input type="checkbox"/> 上記以外の営利を目的とした者 <input type="checkbox"/> その他(具体的に:例 大学研究機関等 )
使用者が適切に使用できる体制	<input type="checkbox"/> 献血血液を適切に管理する体制が整備されている。(フリーザー等) <input type="checkbox"/> 残余が生じた場合の廃棄処分が適切に実施できる体制、又は、第三者に廃棄を委託できる体制が整備されている。 <input type="checkbox"/> 研究責任者が所属する施設において倫理審査委員会が設置されており、倫理審査委員会から了承が得られている。 <input type="checkbox"/> 「厚生労働科学研究による利益相反の管理に関する指針」に準じて、COI委員会等が設置され、当該研究について了承されている。 <input type="checkbox"/> 匿名化されていない個人情報を取り扱う場合には、個人情報を保護できる体制が整備されている。(情報の保管と終了後に廃棄又は処理の方法の設定、取扱者の範囲の指定等) <input type="checkbox"/> 施設長からの許可が出ている。
<input type="checkbox"/> 申請書の開示:可 <input type="checkbox"/> 申請書の開示:部分的に可(その内容<詳細に記載>: ) <input type="checkbox"/> 申請書の開示:不可	
申請書の開示が不可の時、その理由: <input type="checkbox"/> 研究参加者の人権に支障が生じる可能性がある。 <input type="checkbox"/> 研究の独創性に支障が生じる可能性がある。 <input type="checkbox"/> 知的財産権の保護に支障が生じる可能性がある。 <input type="checkbox"/> その他(詳細に記載: )	
研究内容の概要(150字以上200字以内)	
添付書類: <input type="checkbox"/> 研究実施計画書 <input type="checkbox"/> 説明同意文書 <input type="checkbox"/> 倫理審査委員会の結果 <input type="checkbox"/> 施設長の許可文書 <input type="checkbox"/> その他( )	

## 変更・追加申請書

平成〇〇年〇〇月〇〇日提出

採血事業者  
製造販売業者 御中研究責任者 氏名  
所属  
職名 印

備考

研究開発等課題名 (研究開発等期間)	課題: (平成〇〇年〇〇月～平成〇〇年〇〇月)
連絡先	氏名: 所属・職: 電話: e-mail:
研究の種類	<input type="checkbox"/> 疫学研究に関する倫理指針に該当 <input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に該当 <input type="checkbox"/> その他(具体的に )
変更・追加の種類	<input type="checkbox"/> 研究期間の変更 <input type="checkbox"/> 実施責任者・分担研究者等の変更・追加 <input type="checkbox"/> 共同研究機関の変更・追加 <input type="checkbox"/> 献血血液使用量の変更 <input type="checkbox"/> プロトコールの変更(変更プロトコールを添付すること) <input type="checkbox"/> 説明同意文書などの変更(文書名: :添付すること) <input type="checkbox"/> 本研究及び本研究と関連する企業団体に係る利益相反の状況に新たな報告すべき事項が発生した。 <input type="checkbox"/> その他(具体的に: )
研究内容の概要(150字以上200字以内)	
添付書類(変更箇所が分かるようにアンダーラインなどを施したものを提出すること):	



様式 3

定期・終了・中止・中断報告書

献血血液の研究開発等での使用に関する指針 Q & A

平成〇〇年〇〇月〇〇日提出

採血事業者  
製造販売業者 御中

研究責任者 氏名 \_\_\_\_\_ 印  
所属 \_\_\_\_\_  
職名 \_\_\_\_\_

研究開発等課題名 (研究開発等期間)	課題: (平成〇〇年〇〇月～平成〇〇年〇〇月)
連絡先	氏名: _____ 所属・職: _____ 電話: _____ e-mail: _____
研究の種類	<input type="checkbox"/> 疫学研究に関する倫理指針に該当 <input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に該当 <input type="checkbox"/> その他 (具体的に _____ )
事前評価委員会での承認年月日	平成〇〇年〇〇月〇〇日
報告区分	<input type="checkbox"/> 定期報告 <input type="checkbox"/> 期間満了 <input type="checkbox"/> 目標達成 <input type="checkbox"/> その他 ( _____ ) 終了・中止・中断の場合、その日時: 平成〇〇年〇〇月〇〇日
献血血液の使用状況等	提供された献血血液の種類と量 ( _____ )
	使用した献血血液の種類と量 ( _____ )
	廃棄した献血血液の種類と量、その方法 ( _____ )
	献血血液の保管方法 ( _____ )
	外部の機関へ献血血液を提供した場合、その種類・量とその理由 ( _____ )
研究等の成果	(成果)
	発表論文 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 (有の場合、その内容)
その他 (問題点等)	

<目的・対象>

Q 1. 「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」が作られた目的は何ですか？

A 1.

国民の善意の献血によって得られる血液を主たる原料とする血液製剤は有限で貴重なものであり、研究開発等への使用に当たっても、倫理的な観点からの慎重な配慮が必要です。また、研究開発等への使用により、本来の効能又は効果を目的として供給される血液製剤が不足したり、医療に支障を生じたりすることがあってはなりません。

しかしながら、検査で不適合となった血液や有効期限の切れた血液製剤等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ことから、取り扱いを明確化し、可能な限り多くの者が有効利用できるように、平成24年8月に、「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」(以下「本指針」と略します。)を策定しました。

Q 2. 献血血液ではなく、患者さんを対象にしていたこれまでの臨床研究についての血液についても、今回の指針で制限が加わるのですか？

A 2.

医療機関における治療や臨床研究を目的とした、患者への血液製剤の適応外使用については、本指針の対象外です。

Q 3. 血液製剤の有効性・安全性や献血の安全性向上には関係がない研究についても、本指針の対象になりますか？

A 3.

血液製剤の有効性・安全性や献血の安全性向上に関係ない研究であっても、広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用である場合には、本指針の対象となります。

Q 4. 「広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用」とは何でしょうか？

A 4.

疾病の診断、病態の解明、疫学研究等、医学の発展や国民の健康の保持増進に役立つための使用を意味するものであり、例として次のようなものが挙げられます。

- ・研究開発での使用  
例：新たな診断薬の開発
- ・品質管理試験での使用  
例：新生児スクリーニング検査の精度管理用コントロール血清
- ・検査試薬での使用  
例：血液型判定試薬、抗血小板抗体試薬、教育目的の検査実習での使用

Q 5. どういった血液が本指針の対象になりますか？

A 5.

本指針の対象となる献血血液は、採血事業者又は血液製剤製造販売業者において保管・管理されているもので、例として次のようなものが挙げられます。

- ・血液製剤の規格に適合しない血液  
例：検査等により不適合となった血液、有効期限切れの血液
- ・血液製剤の製造に伴って副次的に得られるもの  
例：検査用検体の残余血液、血漿分画製剤の製造過程で得られた廃棄画分
- ・血液製剤としての規格に適合する血液

Q 6. 以下の血液は本指針の例示に挙がっていませんが、対象となりますか？

- (ア) 医療機関において、手術で使用した輸血バッグに付属しているセグメントチューブ
- (イ) 医療機関において、有効期限切れ等の理由により使用されなくなった血液
- (ウ) 輸血用血液製剤の製造工程で実施される保存前白血球除去において、フィルターに残存した白血球

A 6.

- (ア)：対象外です。(医療機関に供給された後の献血血液については、本指針の対象外となります)
- (イ)：対象外です。(ア)と同様)
- (ウ)：対象となりますが、提供できない場合もあるので、事前に採血事業者にお問い合わせください。

Q 7. 過去に採血された献血血液についても、本指針の対象となりますか？

A 7.

保管年限（11年）を超えた調査用の血液等、過去に採血された献血血液についても、本指針の対象となります。ただし、献血時の同意取得等、検討すべき課題が残されていることから、現時点では公募の対象とはしていません。

#### <献血者への同意等>

Q 8. 他の関係指針等で個別の同意が必要とされる場合は、献血者への同意説明文書を作成し、申請時の添付資料とすることになっていますが、現在、献血時にはどのような同意取得がなされているのでしょうか？

A 8.

献血時には、全ての献血者に対して、平成25年1月から、下記の内容で同意を取得することとしています。この内容に同意いただけない場合には、当該血液を研究開発等に使用することはありません。

#### 血液の有効利用について

いただいた血液は以下の研究開発等に使用することがあります。

- ・血液製剤の有効性・安全性の向上及び検査法の向上を目的とした使用
- ・病気の診断・治療や国民の健康状態の改善を目的とした使用

Q 9. 本指針に基づく申請で承認されれば、献血者から改めてインフォームド・コンセントを受領しなくても良いということですか？

A 9.

本指針に基づく申請で承認が得られた場合であっても、「疫学研究に関する倫理指針」及「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象となる研究を実施する場合には、それぞれの研究指針におけるインフォームド・コンセントに係る規程に基づき、文書による個別同意が必要となる場合があります。

Q 10. 私の研究は「臨床研究に関する倫理指針」にいう観察研究ですが、改めてインフォームド・コンセントを受領する必要はありますか？

A 10.

献血血液を使用することに関しては、改めて個別同意を受領することは必須ではありませんが、全体的な研究内容によっては個別同意が必要となる場合があります。

Q 11. 文書による個別同意を得るために、献血会場で採血事業者又は研究者が、研究実施申請書の添付書類である同意説明文書を用いて、献血者に対して説明し同意を得ることは可能でしょうか？

A 11.

採血事業者又は研究者が献血会場で直接献血者に説明し、同意を得ることは、血液の提供を強要することに繋がり兼ねないため、実施すべきではありません。

Q 12. 献血血液の輸血以外への使用では、全て倫理審査を受ける必要があるのでしょうか？

A 12.

献血血液の輸血以外への使用では、適正使用を図るためにも倫理審査を受ける必要があります。

(倫理審査を受ける必要がある例)

- ・人工赤血球の開発への使用
- ・病原体不活化法の開発への使用
- ・新たな血漿分画製剤の開発への使用
- ・血液を介して感染するおそれのある病原体の疫学研究への使用

しかしながら、次の例のように、研究以外の使用であることが明確で、かつ、その使用が必要不可欠な場合には、必ずしも倫理審査を受ける必要はありません。ただし、申請

課題の評価の過程で必要と認められた場合は、倫理審査を受けていただくことを条件とする場合があります。

- ・教育機関、学会等における教育目的の検査実習での使用
- ・標準血球、コントロール血清等の日常検査における検査試薬としての使用
- ・すでに製造方法、使用方法が確立している検査試薬、医薬品の原料としての使用

#### <申請手続き>

Q13. 公募は定期的に行われるのでしょうか？

Q13.

公募は原則として年1回を予定しています。ただし、緊急性や必要性に応じて追加の公募を行う可能性があります。

Q14. どこに申請すればいいのですか？窓口を教えてください。

A14.

献血血液の研究開発等での使用に関する申請先は、希望する献血血液を保管・管理する採血事業者又は血液製剤製造販売業者となります。各窓口は以下のとおりです。

○一般財団法人化学及血清療法研究所生産管理部生産管理課

応募方法 : 電子メール  
メールアドレス : [kenketsu-km@kaketsuken.or.jp](mailto:kenketsu-km@kaketsuken.or.jp)  
電話番号 : 096-344-1463

○一般社団法人日本血液製剤機構研究開発本部研究開発推進室

応募方法 : 郵送又は電子メール  
住 所 : 〒105-6107 東京都港区浜松町2-4-1  
世界貿易センタービル7階  
メールアドレス : [kenpatsu@jbpo.or.jp](mailto:kenpatsu@jbpo.or.jp)  
電話番号 : 03-6435-6517

○日本製薬株式会社信頼性保証部品保証グループ (担当: 青木)

応募方法 : 郵送又は電子メール  
住 所 : 〒101-0031 東京都千代田区東神田1-9-8  
メールアドレス : [m\\_aoki@nihon-pharm.co.jp](mailto:m_aoki@nihon-pharm.co.jp)  
電話番号 : 03-3864-8413

○日本赤十字社血液事業本部製造管理課

応募方法 : 郵送及び電子メール (両方)  
住 所 : 〒105-8521 東京都港区芝大門1-1-3

メールアドレス : [nissekikoubo@jrc.or.jp](mailto:nissekikoubo@jrc.or.jp)

電話番号 : 03-3437-7204

Q15. どのくらいの数や量まで申請できるのでしょうか？

A15.

一概に基準を示すことはできませんが、申請課題の評価においては、特定の者に使用量が偏ることがないか、採血事業者又は血液製剤製造販売業者に過度の業務負担がかかることはないか、という観点から確認が行われるため、これらに該当する場合には、評価の結果、承認されない可能性があります。

Q16. 研究実施申請書の「使用者が適切に使用できる体制」について、全てを満たす必要があるのでしょうか？

A16.

「使用者が適切に使用できる体制」の項目については、原則として全てを満たす必要があります。

Q17. 採血事業者又は血液製剤製造販売業者が、自ら保管・管理する献血血液を研究開発等に使用する場合でも、自らに対して申請する必要があるのでしょうか？

A17.

本指針の第4の1に基づき、「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た使用」については、採血事業者又は血液製剤製造販売業者が自らで適正な評価を実施すれば、自らに対して申請する必要はありません。ただし、使用状況等は血液事業部会運営委員会に報告する必要があります。

一方、「広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用」については、使用者が採血事業者又は血液製剤製造販売業者の場合でも血液事業部会運営委員会での事前評価対象となりますので、自らに対して申請する必要があり、その使用状況等も血液事業部会運営委員会に報告する必要があります。

なお、本指針は、献血血液の本来の用途である血液製剤の製造に使用される血液（製造工程中の工程管理や品質管理に使用される血液等）は対象にしていないことから、これらの用途に使用する血液について、申請及び使用状況等の報告を行う必要はありません。

Q18. 申請課題は誰がどのように評価するのでしょうか？

Q18.

本指針の第4の1に基づき、以下のいずれかに該当する場合は、血液事業部会運営委員会での事前評価が行われ、以下のいずれにも該当しない場合は、申請先である採血事業者又は血液製剤製造販売業者が評価を行うこととなります。

- ・使用目的が、「疫学研究・調査」又は「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

- ・使用者が、営利を目的とした者である場合
- ・使用する献血血液が、血液製剤としての規格に該当する血液
- ・使用方法に、ヒト遺伝子解析・検査等が含まれる場合
- ・その他、血液事業部会運営委員会での評価が適当と思料される場合

- ・研究責任者の氏名、所属及び職名
  - ・献血血液の使用目的
  - ・使用する献血血液の区分及び種類と量
- 研究終了時に公表する事項
- ・承認課題の報告書の概要

Q19. 申請後どのくらいの期間で結果が判明しますか？

A19.

採血事業者又は血液製剤製造販売業者での評価等に要する期間、血液事業部会運営委員会での事前評価に要する期間等を勘案し、結果通知には公募締切日から少なくとも3ヵ月程度は必要となります。

Q20. 実費程度の費用について、具体的に金額の目安はありますか？

A20.

献血血液の種類や必要となる作業量等により異なると思われることから、具体的に金額の目安を例示することはできません。受渡し及び運搬に係る費用についても同様です。詳細は各窓口（A14. 参照）にお問い合わせください。

<その他>

Q21. 献血血液の研究開発等での使用に際して、ウイルス感染等の保健衛生上の危害が発生した場合等には、どこに報告すればよいでしょうか？

A21.

直ちに必要な処置を行うとともに、厚生労働省医薬食品局血液対策課に報告してください。

厚生労働省医薬食品局血液対策課

電話番号：03-3595-2395（直通）

Q22. 献血血液がどのような研究開発等に使用されているか知ることはできますか？

A22.

献血血液の研究開発等での使用状況については、厚生労働省ホームページ及び血液事業部会運営委員会において公表する予定です。

Q23. 申請した研究内容が公表されては困るのですが、必ず公表されるのですか？

A23.

申請課題のうち、「承認」された課題については、下記事項を厚生労働省ホームページ及び血液事業部会運営委員会で必ず公表します。その他、研究開発申請書のうち開示可とした部分については、第三者の求めに応じて開示することがあります。

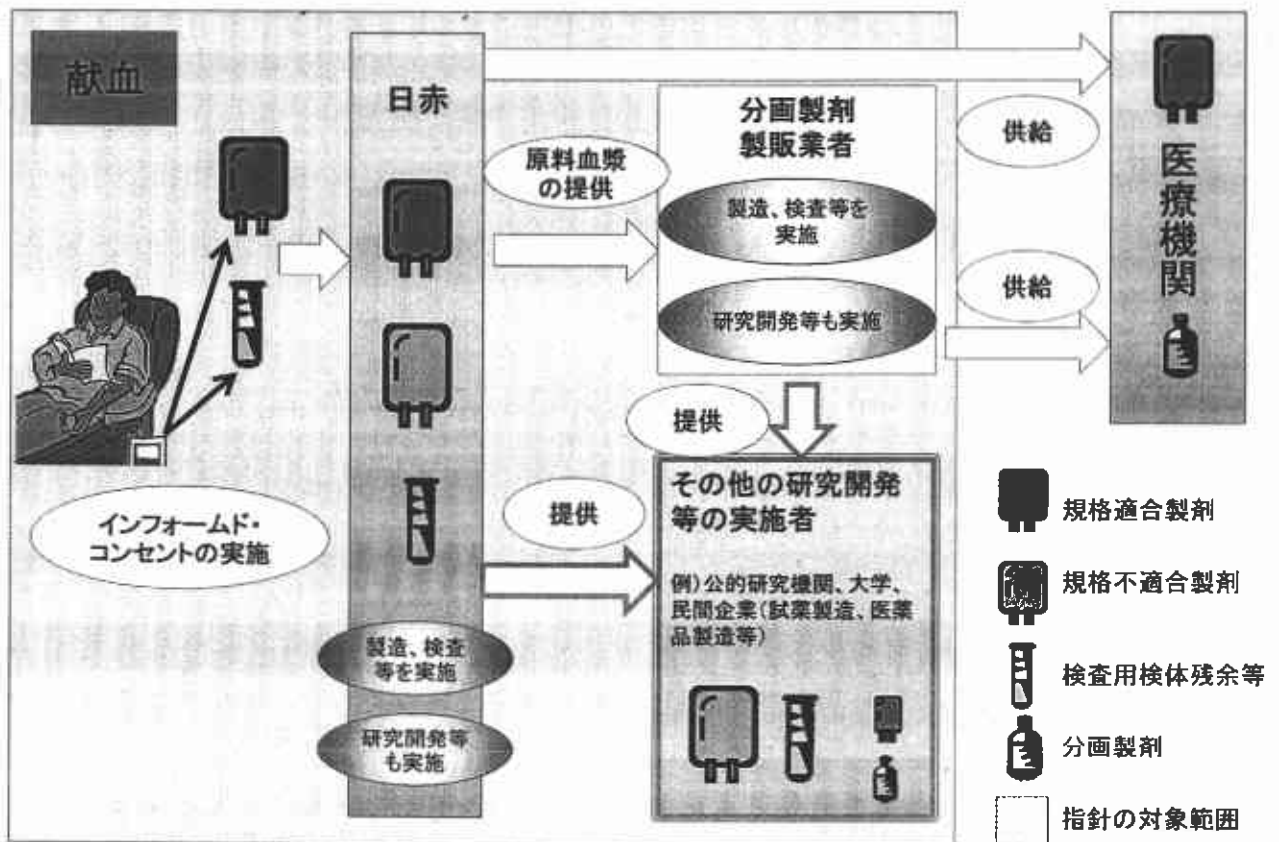
○承認後速やかに公表する事項：研究実施申請書のうちの以下の項目

- ・研究開発等課題名

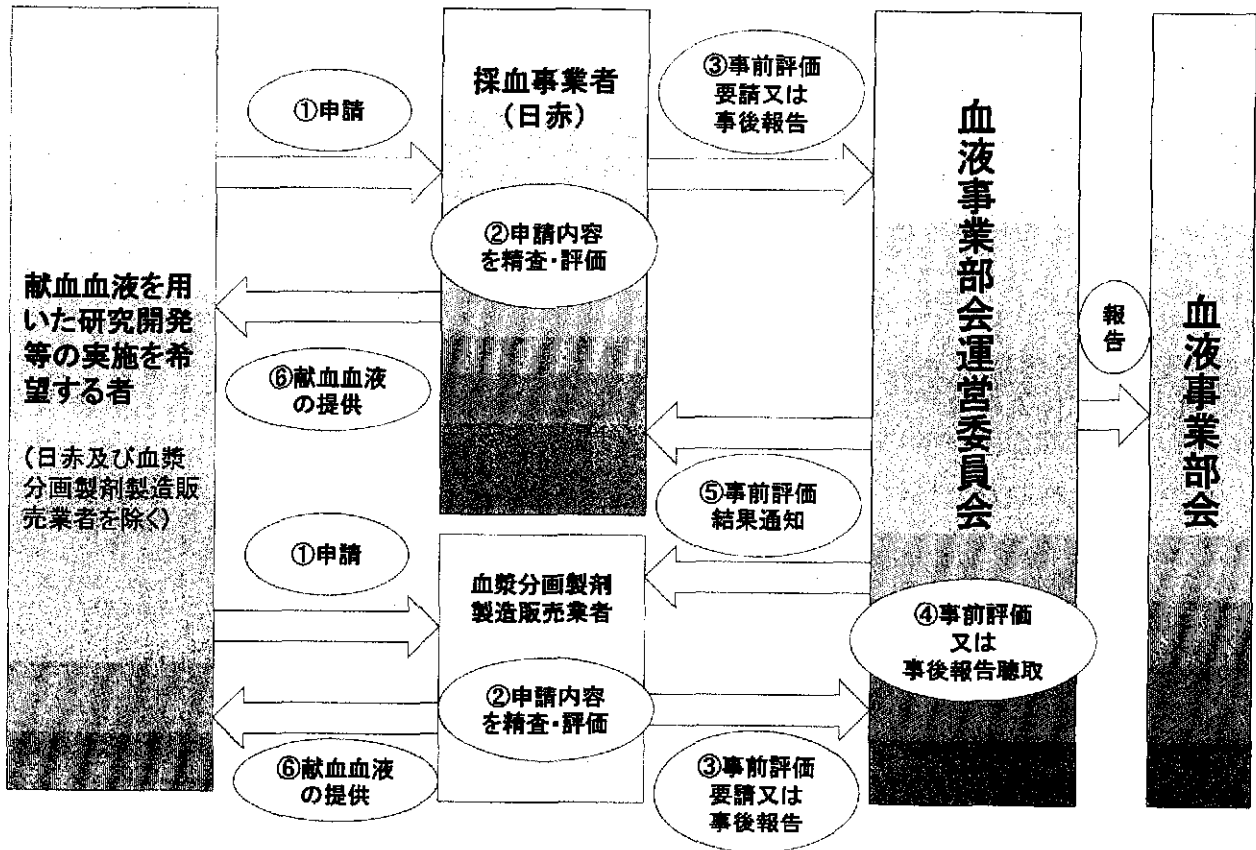
# 献血血液の研究開発等での使用に関する指針

## 参考図

献血血液の研究開発等での使用に関する指針 概念図



# 献血血液の研究開発等での使用に関する指針 手続き概要



# 献血血液の研究開発等での使用に関する指針 評価方法

使用目的等	使用者					
	採血事業者	血液製剤製造販売業者	公的研究機関	大学等研究機関	営利を目的とする者	その他
(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 (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を除く。)						
規格適合製剤を用いる場合	(a)に同じ。					

参考資料2

薬食血発 1127 第 2 号  
平成 24 年 11 月 27 日

(別記) 殿

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に基づく  
事前評価等に関する指針について

国民の善意の献血によって得られる血液を研究開発等に使用することについては、「献血血液の研究開発等での使用に関する指針について」（平成 24 年 8 月 1 日医薬発 0801 第 1 号）により示したところです。

今般、当該指針に基づき、別添 1 のとおり研究開発等で献血血液の使用を希望する者を公募することとし、別添 2 のとおり事前評価等に関する指針をとりまとめましたので、貴職におかれましても、公募課題への対応等に関して特段の御理解と御協力をお願いします。

(別記)

一般財団法人化学及血清療法研究所理事長

一般社団法人日本血液製剤機構理事長

日本製薬株式会社代表取締役社長

日本赤十字社血液事業本部長

薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会運営委員会委員

## 別添 2

### 「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に基づく 事前評価等に関する指針

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に基づく公募により申請された研究開発等の課題（以下「申請課題」という。）について、下記事項のとおり事前評価等を行うこととする。

#### 1. 血液事業部会運営委員会による事前評価を必要とする場合

##### (1) 採血事業者又は血液製剤製造販売業者による見解の送付

採血事業者又は血液製剤製造販売業者は、下記の事項及び方法により別紙1に見解を付す。

#### 【見解を付すに当たって考慮すべき事項】

- (ア) 血液製剤の安定供給への影響
  - ・治療のための血液製剤の安定供給に支障が生じないか
- (イ) 倫理面への配慮
  - ・各種倫理指針を遵守しているか
  - ・インフォームド・コンセントの受領等の対応は適切か
- (ウ) 研究成果の血液事業における発展への寄与
  - ・血液事業分野に関して有用と考えられる研究であるか
  - ・血液事業分野に関して発展性・新規性を有しているか
  - ・実施可能な研究であるか
- (エ) 献血血液を活用することの妥当性
  - ・血液の使用は限定的か（他の材料で代替できない内容か）
  - ・匿名化されたデータで成立する研究か
  - ・献血血液の使用が適切に行われる体制が整備されているか
- (オ) 使用量の妥当性
  - ・他の研究と比較して使用量が偏っていないか
  - ・採血事業者又は血液製剤製造販売業者に過度の業務負担がかかる内容ではないか
- (カ) 総合的な見解

#### 【見解を付すに当たっての方法】

- ① 項目の（ア）及び（イ）に問題がないことを確認する。なお、問題がある場合にはコメント欄にその内容を付し、これをもって見解とする。
- ② ①を満たす全ての申請課題の使用量の合計が、提供可能な量の範

囲内であるか確認する。

- ③ ②で提供可能な範囲内である場合、（ア）～（カ）について必要に応じてコメントを付し、これをもって見解とする。
- ④ ②で提供可能な範囲を超える場合、（ウ）～（カ）について5段階の点数を付ける。なお、（ウ）において、申請課題が血液事業に関係しない場合には、ハイフン（-）をもって点数に替えることができる。
  - 5：特に優れる
  - 4：優れる
  - 3：良好
  - 2：やや劣る（やや問題あり）
  - 1：特に劣る（特に問題あり）
- ⑤ （カ）にコメントを付し、これをもって見解とする。なお、（ア）～（オ）についても必要に応じてコメントを付すことができる。

なお、上記の見解及び申請資料については、平成25年2月8日（金）までに厚生労働省医薬食品局血液対策課に対し、郵送又は電子メールにより送付すること。

#### ○厚生労働省医薬食品局血液対策課

住 所 : 〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2  
メールアドレス : [ketsueki2@mhlw.go.jp](mailto:ketsueki2@mhlw.go.jp)  
電話番号 : 03-3595-2395

#### (2) 血液事業部会運営委員会による事前評価

血液事業部会運営委員会は、採血事業者又は血液製剤製造販売業者から提出された資料について、下記の評価事項及び方法に基づき、別紙2により事前評価を行う。なお、血液事業部会運営委員会委員が、事前評価の必要な申請課題の研究責任者又は協力研究者である場合には、当該委員は事前評価に参加しないこととする。

#### 【評価事項】

- (ア) 血液製剤の安定供給への影響
  - ・治療のための血液製剤の安定供給に支障が生じないか
- (イ) 倫理面への配慮
  - ・各種倫理指針を遵守しているか
  - ・インフォームド・コンセントの受領等の対応は適切か



(ウ) 研究の専門的・学術的評価

血液事業を含めた広く国民の公衆衛生の向上の観点から、

- ・ 有用と考えられる研究であるか
- ・ 研究成果が発展性・新規性を有しているか
- ・ 実現可能な研究であるか

(エ) 献血血液を活用することの妥当性

- ・ 血液の使用は限定的か（他の材料で代替できない内容か）
- ・ 匿名化されたデータで成立する研究か
- ・ 献血血液の使用が適切に行われる体制が整備されているか

(オ) 使用量の妥当性

- ・ 他の研究と比較して使用量が偏っていないか
- ・ 採血事業者又は血液製剤製造販売業者に過度の業務負担がかかる内容ではないか

(カ) 総合評価

【評価方法】

- ① 評価項目の（ア）及び（イ）に問題がないことを確認する。なお、問題がある場合にはコメント欄にその内容を付し、これをもって事前評価とする。
- ② ①を満たす全ての申請課題の使用量の合計が、提供可能な量の範囲内であるか確認する。
- ③ ②で提供可能な範囲内である場合、（ア）～（カ）について必要に応じてコメントを付し、これをもって事前評価とする。
- ④ ②で提供可能な範囲を超える場合、（ウ）～（カ）について以下の5段階の評点を付けるとともに、（カ）にコメントを付し、これをもって事前評価とする。なお、（ア）～（オ）についても必要に応じてコメントを付すことができる。
  - 5：特に優れる
  - 4：優れる
  - 3：良好
  - 2：やや劣る（やや問題あり）
  - 1：特に劣る（特に問題あり）

2. 血液事業部会運営委員会による事前評価を必要としない場合

採血事業者又は血液製剤製造販売業者は、上記1. を参照に、自ら評価を実施する。

3. 評価結果と通知

評価結果は、①承認、②修正の上で承認、③却下、④既承認事項の取消、⑤保留、のいずれかによる。

採血事業者又は血液製剤製造販売業者は、評価結果通知書（別紙3）をもって、評価結果を速やかに申請者に通知することとする。

なお、4の（1）の場合にあつては、上記申請者への通知に先立ち、厚生労働省は、血液事業部会運営委員会における評価結果等について、評価結果通知書（別紙4）をもって速やかに採血事業者又は血液製剤製造販売業者に通知する。

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に基づく申請課題に対する見解

採血事業者/血液製剤製造販売業者

受付日	受付番号	研究責任者氏名	研究責任者の所属機関・職名
申請課題名			

項目		点数 <sup>(注1)</sup> (5点中)
(ア)	血液製剤の安定供給への影響 ・治療のための血液製剤の安定供給に支障が生じないか	
(イ)	倫理面への配慮 ・各種倫理指針を遵守しているか ・インフォームド・コンセントの受領等の対応は適切か	
(ウ)	研究成果の血液事業における発展への寄与 ・血液事業分野に関して有用と考えられる研究であるか ・血液事業分野に関して発展性・新規性を有しているか ・実施可能な研究であるか	(注2)
(エ)	献血血液を活用することの妥当性 ・血液の使用は限定的か(他の材料で代替できない内容か) ・匿名化されたデータで成立する研究か ・献血血液の使用が適切に行われる体制が整備されているか	
(オ)	使用量の妥当性 ・他の研究と比較して使用量が偏っていないか ・採血事業者又は血液製剤製造販売業者に過度の業務負担がかかる内容ではないか	
(カ)	総合的な見解	

(注1) 点数の目安  
5:特に優れる 4:優れる 3:良好 2:やや劣る(やや問題あり) 1:特に劣る(特に問題あり)

(注2) 申請課題が血液事業に関係しない場合、ハイフン(-)をもって点数に替えることができる。

コメント欄	
(ア)～(オ)に対するコメント	(※)必要に応じてコメントを付すことができる。
総合的な見解に対するコメント	

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に基づく申請課題に対する事前評価

血液事業部会運営委員会委員 \_\_\_\_\_

受付日	受付番号	研究責任者氏名	研究責任者の所属機関・職名
申請課題名			

項目		評点 <sup>(注)</sup> (5点中)
(ア)	血液製剤の安定供給への影響 ・治療のための血液製剤の安定供給に支障が生じないか	
(イ)	倫理面への配慮 ・各種倫理指針を遵守しているか ・インフォームド・コンセントの受領等の対応は適切か	
(ウ)	研究の専門的・学術的評価 血液事業を含めた広く国民の公衆衛生の向上の観点から、 ・有用と考えられる研究であるか ・発展性・新規性を有しているか ・実施可能な研究であるか	
(エ)	献血血液を活用することの妥当性 ・血液の使用は限定的か(他の材料で代替できない内容か) ・匿名化されたデータで成立する研究か ・献血血液の使用が適切に行われる体制が整備されているか	
(オ)	使用量の妥当性 ・他の研究と比較して使用量が偏っていないか ・採血事業者又は血液製剤製造販売業者に過度の業務負担がかかる内容ではないか	
(カ)	総合評価	

(注) 評点の目安  
5:特に優れる 4:優れる 3:良好 2:やや劣る(やや問題あり) 1:特に劣る(特に問題あり)

コメント欄	
(ア)～(オ)に対するコメント	(※)必要に応じてコメントを付すことができる。
総合評価に対するコメント	

(別紙3)

平成 年 月 日

研究責任者 殿

採血事業者／血液製剤製造販売業者

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に基づく公募  
評価結果通知書

先般、貴殿より応募のありました献血血液の研究開発等での使用に関する申請課題について、「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」（平成 24 年 8 月 1 日医薬発 0801 第 1 号）に基づき評価を行った結果、下記のとおり決定しましたので、通知いたします。

記

評価結果：  
(承認以外の場合：その理由)

(注：必要に応じて、使用量、使用期間、その他の補足事項を記載する)

(別紙4)

事務連絡  
平成 年 月 日

採血事業者／血液製剤製造販売業者 殿

厚生労働省医薬食品局血液対策課

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に基づく公募  
評価結果通知書

先般、貴社より提出されました献血血液の研究開発等での使用に関する申請課題について、平成 年度第 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会運営委員会（平成 年 月 日開催）で評価した結果、別記のとおり決定しましたので、通知いたします。

薬食発0801第1号  
平成24年8月1日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」について

国民の善意の献血によって得られる血液を主たる原料とする血液製剤は有限で貴重なものであり、研究開発等の使用に当たっても、倫理的な観点からの慎重な配慮が必要である。血液製剤の適応外使用により、本来の効能及び効果を目的として供給される血液製剤が不足したり、医療に支障を生じたりすることがあってはならない。

しかしながら、研究開発等に当たり、人の血液を使用せざるを得ない場合もあるため、研究開発等が本来の効能及び効果を目的とした血液製剤の供給に支障を生じないように、今般、「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」を策定したので、通知する。

また、本指針の運用に資するため、指針の「第6 細則」に基づき、細則を定めたので、併せて通知する。

(注) 別添については、指針と細則との関係をわかりやすく示すため、指針の該当部分に細則を挿入する形式としている。(以下、指針及び細則を合わせて「指針」という。)

本指針に基づいて、研究開発等で献血血液の使用を希望する者を、別途公募する方針であり、下記事項にご留意の上、貴管内医療機関、日本赤十字社血液センター及び市町村において、血液製剤の安全性向上等の研究に携わる者に本指針の周知をお願いする。なお、本指針は、公募が開始された時から適用するものとする。

(別記)

申請先：採血事業者／血液製剤製造販売業者  
評価件数： 件

受付番号	(1) 評価対象の研究		(2) 評価日	(3) 評価結果	(4) 「承認」以外 の場合の理由	(5) その他
	研究責任者 氏名	所属機関・ 職名				

## 献血血液の研究開発等での使用に関する指針

## 記

## 1. 指針運用窓口の設置について

指針運用上の疑義照会等がある場合には、以下の連絡先において受け付け、特に技術的に専門的な事項にわたる内容については、必要に応じ、専門家の意見も踏まえ回答する。

なお、疑義照会の受け付けは、原則として、ファックス又は、E-mailで行うものとする。

(連絡先)

厚生労働省医薬食品局血液対策課

住所 : 〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

電話 : 03-3595-2395

FAX : 03-3507-9064

E-mail : [ketsueki2@mhlw.go.jp](mailto:ketsueki2@mhlw.go.jp)

## 2. 指針に基づく献血血液の有効利用に関する公募について

指針運用窓口において、一定期間疑義照会を受け付けた後に、指針に基づく献血血液の有効利用に関する公募を別途行うこととするので、その際は、改めて関係機関等への周知をお願いしたい。

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ものであり、「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、本来、患者の治療を目的として製造され、使用されるものであるが、血液製剤の製造に伴って副次的に得られたもの及び本来の用途に適しない又は適しなくなったものも含め、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、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て、医療に支障が生じることがあってはならない。

一方で、検査で不適合となった献血血液や、有効期限の切れた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。

このような状況を踏まえ、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こととする。

## 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もの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、献血血液が適正に使用されることを目的とする。

## 2 適用範囲

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

## 3 研究開発等に使用される可能性がある献血血液

研究開発等に使用される可能性がある献血血液は以下のとおりである。

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、有効期限切れの血液

② 血液製剤の製造に伴って副次的に得られるもの

具体例：検査用検体の残余血液、保管年限（11年）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、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ものであり、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、献血血液の研究開発等への使用については、一定の手続の下、可能な限り多くの者による有効利用が認められるべきである。

第2 献血血液を用いることができる研究開発等

1 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を経ることにより、第1の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、様々な取組がされており、その向上への不断の努力が求められている。また、血液製剤の製造・使用に関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。このような状況を踏まえると、血液製剤の有効性・安全性及び献血の向上を目的とした使用については認められるべき

であり、所定の条件を満たし、かつ、所定の手続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ものとする。なお、具体例に記載のないものであっても、その趣旨・目的等に照らし適切である場合には、献血血液を使用することができる。

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、検査機器の開発

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、教育目的の検査実習での使用

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たん白等の物質が含まれており、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。このような状況を踏まえると、広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用については認められるべきであり、所定の条件を満たし、かつ、所定の手続を経た場合において、以下に記載する目的のため、献血血液を使用することができるものとする。なお、具体例に記載のないものであっても、その趣旨・目的等に照らし適切である場合には、献血血液を使用することができる。

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の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：培地への血漿しょうの使用、安定化剤としてのアルブミンの使用

⑤ 疫学調査・研究

具体例：過去の感染症の流行状況調査

⑥ その他

第3 献血者への対応

1 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、献血者に対し、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。また、「疫学研究に関する倫理指針」（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）等の関連指針の対象となる研究を実施する場合には、当該関連指針におけるインフォームド・コンセントに係る規定が遵守されなければならない。

2 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使用す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ための措置を講じなければならない。ただし、血液製剤の有効性・安全性の向上及び公衆衛生の向上等の目的のため、個人情報の利用が不可欠である場合であって、インフォームド・コンセントの受領も含め、「個人情報の保護に関する法律」及び当該研

究開発等に係る関連指針の規定に基づき実施される場合においては、この限りでない。

<注>

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。

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。

3 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）、血小板型及び血漿たん白しょうに対する遺伝子検査を実施する必要がある。このような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、献血血液を用いて上記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16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）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

献血血液の研究開発等への使用に際しては、以下の手続を経るものとする。

1 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（以下「血液事業部会運営委員会」という。）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

以下のいずれかに該当する場合は、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、この限りでない。

- i. 使用目的が、第2の1(ア)④の「疫学調査・研究」又は第2の1(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の3③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見られる場合。

## 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、血液製剤の安全性向上を目的とした使用を除き、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おいては、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。検査等により不適合となった血液や血液製剤の製造に伴って副次的に得られるもの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、本指針及び関連指針等の規定に照らし、適切にされていないと認められる場合、当該使用は行われてはならない。
- 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」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「倫理審査委員会」に規定する事項が遵守されていないと認められる場合、当該使用は行われてはならない。

## 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、使用者を匿名化することや、評価を非公開とすることができる。

### 【細則】

評価結果は、次のいずれかによる。

- (1)承認、(2)修正の上で承認、(3)却下、(4)既承認事項の取消、(5)保留
- 血液事業部会運営委員会事務局は、厚生労働省医薬食品局血液対策課に置き、次の事項について採血事業者又は血液製剤製造販売業者に速やかに評価



結果通知書をもって通知するものとする。(1)評価対象の研究、(2)評価日、(3)当該研究に対する血液事業部会運営委員会の評価結果、(4)「承認」以外の場合の理由等、(5)その他必要事項

#### 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の1①に掲げる場合以外の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。このような場合、採血事業者及び血液製剤製造販売業者においては、第4の1②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自ら評価を実施するとともに、その使用状況について、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。

## 2 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の1①に掲げる場合の申請については、採血事業者又は血液製剤製造販売業者の見解を付して、厚生労働省に送付するものとする。第4の1①に掲げる場合以外の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。

### 【細則】

献血血液の研究開発等への使用を希望する者は、各施設における倫理審査委員会の了承及び施設長の許可を得た上で、申請書(様式1)に研究計画書、献血者への説明同意文書(献血時に研究開発等へ使用される可能性があることについて事前に同意が得られており、かつ、他の関係指針等で同意文書が必要とされていない場合を除く)、倫理審査委員会での審査結果及び施設長の許可書を付して、採血事業者又は血液製剤製造販売業者に対して申請するものとする。

研究計画に変更又は追加がある場合においては、変更・追加申請書(様式2)に変更した研究計画書を付して、採血事業者又は血液製剤製造販売業者に対して申請するものとする。

また、その使用状況及び研究成果については、研究終了時、及び、関連指針に準じた頻度で定期的に、採血事業者又は血液製剤製造販売業者を通じて、血液事業部会運営委員会に報告書(様式3)を提出するものとする。

なお、献血血液の研究開発等への使用に関する公募及び事前評価を行うため、血液事業部会運営委員会における事前評価は適宜開催する。事前評価を必要としない研究については、採血事業者及び血液製剤製造販売業者が適宜評価し、その結果を血液事業部会において報告するものとする。

## 3 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 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に使用される場合においても、血液法の基本理念に鑑み、適切に使用さ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、当該使用に疑義が生じた場合は、厚生労働省に適宜照会するものとする。

### 2 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、当該献血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。

### 3 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。

### 4 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。

5 献血血液を使用した疫学研究の実施に係る留意事項

献血血液を使用し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、献血血液を使用した疫学研究を実施する場合においては、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つては、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、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。

6 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。

7 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に基づく研究実施申請書

平成〇〇年〇〇月〇〇日提出

採血事業者  
製造販売業者 御中

研究責任者 氏名  
所属  
職名 印

研究開発等課題名 (研究開発等期間)	課題: (平成〇〇年〇〇月～平成〇〇年〇〇月)
連絡先	氏名: 所属・職: 電話: e-mail:
研究の種類	<input type="checkbox"/> 疫学研究に関する倫理指針に該当 <input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に該当 <input type="checkbox"/> その他(具体的に: )
共同研究施設の有無	<input type="checkbox"/> 有(具体的に: ) <input type="checkbox"/> 無
献血血液の使用目的	<input type="checkbox"/> ①血液製剤の有効性・安全性及び献血の安全性の向上 <input type="checkbox"/> ②広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用
使用する献血血液の区分	<input type="checkbox"/> ①血液製剤の規格に適合しない血液(検査等により不適合となった血液、有効期限切れの血液)(感染症検査: <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性) <input type="checkbox"/> ②血液製剤の製造に伴って副次的に得られるもの(検査用検体の残余血液、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廃棄画分) <input type="checkbox"/> ③血液製剤としての規格に適合する血液(この場合は、当該製剤以外では代替できない理由を以下に記載) 【 】
使用する献血血液の種類と量	<input type="checkbox"/> 使用する献血血液の区分が①又は③の場合はその種類とバッグ数(既に採取されている血液については、その採取時期) 【 】 <input type="checkbox"/> 使用する献血血液の区分が②の場合は、その種類・量・人数(既に採取されている血液については、その採取時期)

変更・追加申請書

平成〇〇年〇〇月〇〇日提出

採血事業者  
製造販売業者 御中

研究責任者 氏名  
所属  
職名  
印

	[ ]
使用者の区分	<input type="checkbox"/> 採血事業者又は血液製剤製造販売業者 <input type="checkbox"/> 上記以外の営利を目的とした者 <input type="checkbox"/> その他(具体的に:例 大学研究機関等)
使用者が適切に使用できる体制	<input type="checkbox"/> 献血血液を適切に管理する体制が整備されている。(フリーザー等) <input type="checkbox"/> 残余が生じた場合の廃棄処分が適切に実施できる体制、又は、第三者に廃棄を委託できる体制が整備されている。 <input type="checkbox"/> 研究責任者が所属する施設において倫理審査委員会が設置されており、倫理審査委員会から了承が得られている。 <input type="checkbox"/> 「厚生労働科学研究による利益相反の管理に関する指針」に準じて、COI委員会等が設置され、当該研究について了承されている。 <input type="checkbox"/> 匿名化されていない個人情報を取り扱う場合には、個人情報を保護できる体制が整備されている。(情報の保管と終了後に廃棄又は処理の方法の設定、取扱者の範囲の指定等) <input type="checkbox"/> 施設長からの許可が出ている。
<input type="checkbox"/> 申請書の開示: 可 <input type="checkbox"/> 申請書の開示: 部分的に可(その内容<詳細に記載>: <input type="checkbox"/> 申請書の開示: 不可	
申請書の開示が不可の時、その理由:	<input type="checkbox"/> 研究参加者の人権に支障が生じる可能性がある。 <input type="checkbox"/> 研究の獨創性に支障が生じる可能性がある。 <input type="checkbox"/> 知的財産権の保護に支障が生じる可能性がある。 <input type="checkbox"/> その他(詳細に記載:
研究内容の概要(150字以上200字以内)	
添付書類: <input type="checkbox"/> 研究実施計画書 <input type="checkbox"/> 説明同意文書 <input type="checkbox"/> 倫理審査委員会の結果 <input type="checkbox"/> 施設長の許可文書 <input type="checkbox"/> その他(	
備考	

研究開発等課題名 (研究開発等期間)	課題: (平成〇〇年〇〇月~平成〇〇年〇〇月)
連絡先	氏名: 所属・職: 電話: e-mail:
研究の種類	<input type="checkbox"/> 疫学研究に関する倫理指針に該当 <input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に該当 <input type="checkbox"/> その他(具体的に)
変更・追加の種類	<input type="checkbox"/> 研究期間の変更 <input type="checkbox"/> 実施責任者・分担研究者等の変更・追加 <input type="checkbox"/> 共同研究機関の変更・追加 <input type="checkbox"/> 献血血液使用量の変更 <input type="checkbox"/> プロトコールの変更(変更プロトコールを添付すること) <input type="checkbox"/> 説明同意文書などの変更(文書名: :添付すること) <input type="checkbox"/> 本研究及び本研究と関連する企業団体に係る利益相反の状況に新たな報告すべき事項が発生した。 <input type="checkbox"/> その他(具体的に:
研究内容の概要(150字以上200字以内)	
添付書類(変更箇所が分かるようにアンダーラインなどを施したものを提出すること):	

定期・終了・中止・中断報告書

平成〇〇年〇〇月〇〇日提出

採血事業者  
製造販売業者 御中

研究責任者 氏名 印  
所属  
職名

その他(問題点等)

研究開発等課題名 (研究開発等期間)	課題: (平成〇〇年〇〇月~平成〇〇年〇〇月)
連絡先	氏名: 所属・職: 電話: e-mail:
研究の種類	<input type="checkbox"/> 疫学研究に関する倫理指針に該当 <input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に該当 <input type="checkbox"/> その他(具体的に )
事前評価委員会での承認年月日	平成〇〇年〇〇月〇〇日
報告区分	<input type="checkbox"/> 定期報告 <input type="checkbox"/> 期間満了 <input type="checkbox"/> 目標達成 <input type="checkbox"/> その他( ) 終了・中止・中断の場合、その日時:平成〇〇年〇〇月〇〇日
献血血液の使用状況等	提供された献血血液の種類と量 ( ) 使用した献血血液の種類と量 ( ) 廃棄した献血血液の種類と量、その方法 ( ) 献血血液の保管方法 ( ) 外部の機関へ献血血液を提供した場合、その種類・量とその理由 ( )
研究等の成果	(成果)  発表論文 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 (有の場合、その内容)