

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日 2008. 11. 20	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	Stramer S L, Foster G, Townsend R, Krystof D, Notari E, Trouern-trend J, Brodsky J, Lenes B, Nguyen M, Proctor M, Bet A, Leiby D, Rouault C, Dodd R. AABB Annual Meeting and TXPO 2008; 2008 Oct 4-7; Montreal.	公表国	
販売名(企業名)	新鮮凍結血漿「日赤」(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」(日本赤十字社)				米国	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>○米国における供血者の <i>Trypanosoma Cruzi</i> 抗体スクリーニング: 米国赤十字の1年間の経験                  背景: <i>Trypanosoma Cruzi</i> (<i>T. cruzi</i>) により発症するシャーガス病は、ラテンアメリカ諸国の大半で流行しており、米国では2007年から供血者に対するスクリーニングを開始した。                  方法: <i>T. cruzi</i> ELISA (Ortho社) を用いたスクリーニングで繰り返し陽性 (RR) となった検体および最初の検査で10% negative gray zoneとなった検体について、RIPA (Quest社) を用いて再検査した。また、陽性供血者に対してリスク質問票に回答するよう依頼した。                  結果: 2007年1月29日～2008年1月28日までのARC供血者のRR率は0.009% (586/6,549,933; 1:11,117) であった。586例中129例 (22%) が確定陽性で、うち2例は10% negative gray zoneであった。最も陽性率が高い地域はフロリダ南部で、RIPA(+)供血者が68名特定された (1:3,600)。RIPA(+)の供血者 (75名) はRIPA(-)の供血者 (169名) と比較して、既知のリスク因子を有する可能性が12～225倍高かった。米国内で生まれたRIPA(+)供血者18名はリスク因子が特定されなかったが、残りのRIPA(+)供血者は12の流行国とリンクされた。RIPA(+)供血者56名由来の輸血済268製剤から155名の受血者が追跡され、65名の受血者 (血小板受血者7名を含む) から採取された68件の追跡検体の検査結果からは、輸血感染の可能性は示されなかった。                  結論: 供血者の有病率は1/30,000で、感染供血者のほとんどに明確なリスク因子があった。感染供血者では寄生虫血症が示される場合があったが、検査を実施した65名の受血者のうち、明白な感染症例はなかった。</p>				新鮮凍結血漿「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」  血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染、vCJD等の伝播のリスク	
報告企業の意見			今後の対応			
米国赤十字で2007年から開始された供血者に対する <i>T. cruzi</i> スクリーニングの結果、陽性率は1/30,000であったが、受血者には明白な感染症例はな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渡航歴の有無を確認し、帰国 (入国) 後4週間は献血不適としている。また、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「献血血の安全性確保と安定供給のための新興感染症等に対する検査スクリーニング法等の開発と献血制限に関する研究」班と共同して検討する予定である。今後も引き続き情報の収集に努める。			

10

reported only a single episode of MSM activity; by contrast, 42% reported exposure that lasted 2 years or more. Of 1,652 whose date of last exposure was recorded, 64.6% had MSM contact within the last 1-year period, and 84% within the prior 5 years. Those donors reporting a single MSM exposure were 2-1/2 times more likely to have reported their last exposure more than 5 years ago compared to donors reporting multiple incidents (32% vs. 13%). One in seven blood donors with a single MSM exposure reported that the exposure was within the last 3 months. Conclusions: The epidemiology of HIV in the United States shows a strong association between MSM activity and risk for HIV infection, justifying the exclusion from blood donation of men with ongoing MSM exposures. Harmonizing the deferral period for MSM exposure to that of other TTVI risks (1-year) or to that of other tissue donations (5 years) is likely to lead to only modest increases in the proportion of MSM-deferred donors who regain eligibility, barring significant changes in the presenting donor population. From our population, only a small minority appear to present a risk profile epidemiologically distinct from those MSM deferrals with ongoing or recent exposures.

#### Disclosure of Conflict of Interest

Bryan Spencer, Jorge A. Rios, Richard Cable: Nothing to Disclose

#### P4-020A

##### Selection, Expansion and Functional Restoration of NS3-Specific CD4 T Cells from HCV-Infected Patients

Marta Bes<sup>1</sup> (jlesleba@vhebron.net), Silvia Sauleda<sup>2</sup>, Lluís Puig<sup>1</sup>, Josep Quer<sup>3</sup>, Maria Cubero<sup>3</sup>, Juan Esteban<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Banc de Sang i Teixits, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Banc de Sang i Teixits de Catalunya, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Barcelona, Spain.

**Introduction:** Tolerance of T cells to non-structural antigens of HCV virus may explain persistent infection. We hypothesize that this state can be reversed *ex vivo* in absence of the energy-inducing antigens and in presence of homeostatic cytokines. **Aims:** To isolate HCV-specific CD4 T cells from chronic patients according to antigen-induced surface expression of CD154 and determine the degree of functional restoration after *ex vivo* expansion in absence of antigenic stimulus. **Patients and methods:** Lymphocytes from peripheral blood were obtained from 5 patients with persistent infection and 5 patients with spontaneous resolved infection. After stimulation with NS3-helicase recombinant protein, the CD4+/CD154+ lymphocytes were selected and expanded in complete medium supplemented with IL-7/IL-15 during 3 weeks. Cellular phenotype was determined by flow cytometry (CD4/CD45RO/CCR7/CD62L). HCV-specific cellular immune response was measured by IFN-gamma spot forming units (SFU; ELISPOT assay) and soluble cytokine production of IFN-gamma, IL-4 and IL-10 (CBA). Proliferation was determined by CFSE. **Results:** In the group of chronic patients the mean yield of sorted CD4+/CD154+ was 0.076% while in the recovered patients was 0.61% of sorted CD4+ cells. After 21 days of culture, sorted cells had expanded 3 logarithms and, after *ex vivo* expansion, 96-98% of cells had effected memory phenotype. In patients with persistent infection, mean IFN-gamma production for expanded NS3-helicase specific cells was 795 SFU/10E5 CD4+, that is, 42 times higher than basal production (19 SFU/10E5 CD4+) by only three-fold increase in patients with resolved infection (752 vs. 252 IFN-gamma SFU/10E5 CD4+). CBA assay confirmed production of IFN-gamma (943.6 pg/ml for NS3-specific T cells vs. 7.65 pg/ml for basal CD4+) in individuals with persistent infection, and mean production of IL-10 and IL-4 for specific T cells was 327.7 pg/ml and 92.9 pg/ml, respectively and higher than basal CD4+ production (4.3 and 6.75 pg/ml). Proliferation capacity was not different between CD4+ specific and basal CD4 T cells. The expanded cells did not respond or proliferate when cultured with HCV core protein and therefore specificity of selection and expansion to NS3-helicase protein was confirmed. **Conclusions:** We were able to select NS3-specific T CD4 cells in patients with persistent infection and to expand them *ex vivo* with homeostatic interleukins. In absence of the energy-inducing antigens, the capacity to produce IFN-gamma is restored thus confirming the presence of anergic T cells in chronic patients. This finding also raises the possibility of designing strategies for adoptive immunotherapy in non responders to standard antiviral therapy or difficult to treat subjects, such as liver transplant patients.

#### Disclosure of Conflict of Interest

Marta Bes, Silvia Sauleda: Nothing to Disclose  
Lluís Puig, Josep Quer, Juan Esteban, Maria Cubero: Not Specified

#### P5-020A

##### Trypanosoma Cruzi Antibody Screening in US Blood Donors: One Year Experience at the American Red Cross

S L Stramer<sup>1</sup> (Dodd@usa.redcross.org), G Foster<sup>2</sup>, R Townsend<sup>3</sup>, D Krysztof<sup>4</sup>, E Notari<sup>5</sup>, J Trouern-Trend<sup>6</sup>, J Brodsky<sup>7</sup>, B Lenes<sup>8</sup>, M Nguyen<sup>9</sup>, M Proctor<sup>9</sup>, A Bet<sup>9</sup>, D Leiby<sup>9</sup>, C Rouault<sup>9</sup>, R Dodd<sup>4</sup>. <sup>1</sup>American Red Cross Biomedical Services, Gaithersburg, MD; <sup>2</sup>American Red Cross - Scientific Support Office, MD; <sup>3</sup>American Red Cross, Rockville, MD; <sup>4</sup>American Red Cross Blood Services, Holland Lab, Rockville, MD; <sup>5</sup>Quality Analytics, Inc., Glenview, IL; <sup>6</sup>Community Blood Centers of South Florida, Laudershill, FL

**Background:** *T. cruzi*, the blood-borne parasite that causes Chagas disease, is endemic in most of Latin America. The majority of infected individuals acquire infection outside the US; some autochthonous cases have been reported. Blood donor screening for most of the US was initiated during 2007 (75-90% of the US blood supply); we report the ARC experience. **Methods:** All donations collected on or after 1/29/07 were screened using the Ortho *T. cruzi* ELISA. All repeat reactive (RR) and initially reactive samples repeating with one or both retests in a 10% negative gray zone were tested by RIPA (Quest); in addition, all reactive donors were invited to participate in follow up (f/u) testing and the completion of a donor risk questionnaire. F/u samples from RIPA (+) donors at index were retested simultaneously by ELISA, RIPA (in-house), PCR (in-house) and hemoculture (HC, in-house) whereas f/u samples from RIPA (-) donors were tested by ELISA and the other tests only if ELISA RR. Recipients of prior components from RIPA (+) donors were traced and consenting recipients tested. **Results:** Prevalence by donor/donation for ARC donors is shown in the table for 1/29/07-1/28/08. The RR rate (586/6,549,933) was 0.009% or 1:11,177; 129/586 (22%) confirmed (+) of which 2 were in the 10% gray zone. An additional 68 RIPA (+) donors from South Florida were identified by the ARC; this was the highest prevalence area of the US (1:3600). An ELISA S/CO of 3.8 or greater had a 95% likelihood of being RIPA (+). RIPA (+) donors (79) as compared to RIPA (-) donors (169), who provided risk info, were 12-225 times more likely to have a known risk factor; nevertheless, 18 (24%) RIPA (+) donors born in the US had no identified risk factors. ELISA/RIPA false (+) must be considered as a possibility for some of these potential autochthonous cases. The remaining RIPA (+) donors were linked to 12 endemic countries. 268 transfused components from 56 RIPA (+) donors were traced to 155 recipients; 68 f/u samples were collected from 65 recipients including only 7 who received platelets. Of the 68 samples tested, 7 had isolated reactive test results: none ELISA RR but either RIPA or PCR (+) plus 1 ELISA/RIPA (+) recipient born in an endemic country. No recipient could be demonstrated to have been infected by transfusion. In contrast, PCR and HC found that 3-15% of RIPA (+) donors may have circulating parasites. **Conclusions:** Donor prevalence is 1:30,000; most infected donors have established risk factors however 24% did not. Although parasitemia could be demonstrated in infected donors, there were no unequivocal cases of infection among the 65 recipients tested.

Donation Type	No. Screened	No. RIPA Pos	Prevalence
Total donors	3,872,957	129	1:30,023
Allogeneic	3,542,989	125	1:28,344
Autologous	41,618	3	1:13,873
Pheresis	288,250	1	1:288,350
Total donations	6,549,933	129	1:50,775
Allogeneic	5,799,336	125	1:46,395
Autologous	59,520	3	1:19,840
Pheresis	691,077	1	1:691,077

#### Disclosure of Conflict of Interest

Susan L. Stramer, Gregory Foster, Rebecca Townsend, David Krysztof, Edward Notari, Jonathan Trouern-Trend, Jaye Brodsky, Bruce Lenes, Megan Nguyen, Melanie Proctor, Anne Bet, Charles Rouault, Roger Dodd: Nothing to Disclose  
David Leiby: Ortho Clinical Diagnostics - Consulting or Board of Director Fees

医薬品 研究報告 調査報告書

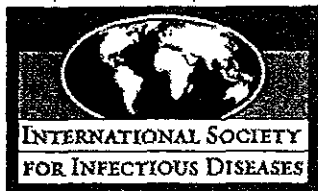
識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2009年2月2日	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称	別紙のとおり	研究報告の 公表状況	ProMED-mail, 20090129.0400	公表国 スウェーデン	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
販売名(企業名)	別紙のとおり				
研究報告の概要	<p>問題点：ユンガンウイルスがヒトにおける子宮内胎児死亡に関連していることが示唆された。</p> <p>ユンガンウイルス（パレコウイルス属、ピコルナウイルス科）は、実験用マウスにおいて胎児の死亡や奇形を起こすことが知られている。研究データ及び疫学的データからこのウイルスがヒトにおける子宮内胎児死亡に関連していることが示唆された。</p> <p>このウイルスは、スウェーデン中央部のユンガン川の近くに生息するハタネズミ（野生齧歯類宿主の一種）から分離された。ユンガンウイルスは、米国の野生の齧歯類においても確認されている。また、同様に齧歯類を主な宿主とするカルディオウイルス属やピコルナウイルス属と関係があるとされている。</p> <p>実験用マウスでの研究では、妊娠中にユンガンウイルスに感染し、ストレスにさらされた母親の半数以上は周産期に死産した。その中には、水頭症や無脳症といった中枢神経系の奇形が認められた子マウスもいた。</p> <p>スウェーデンでの最近の研究で、子宮内胎児死亡があったヒトの胎盤及び組織において、免疫組織化学的手法及びリアルタイム PCR によってユンガンウイルスが検出された。コントロールとした正常妊婦の胎盤からはウイルスは検出されなかった。子宮内胎児死亡の発生と周期的な齧歯類の密度との間に興味ある関連が認められている。米国の子宮内胎児死亡例においても、ユンガンウイルスが確認されている。</p>				記載なし
	報告企業の意見	今後の対応			
別紙のとおり	今後とも関連情報の収集に努め、本剤の安全性の確保を図っていきたい。				

53

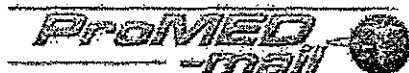


一 般 的 名 称	①人血清アルブミン、②人血清アルブミン、③人血清アルブミン*、④人免疫グロブリン、⑤乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン、⑥乾燥スルホ化人免疫グロブリン、⑦乾燥スルホ化人免疫グロブリン*、⑧乾燥濃縮人活性化プロテインC、⑨乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子、⑩乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、⑪乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、⑫抗HBs人免疫グロブリン、⑬トロンビン、⑭フィブリノゲン加第ⅩⅢ因子、⑮乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、⑯ヒスタミン加入免疫グロブリン製剤、⑰人血清アルブミン*、⑱人血清アルブミン*、⑲乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン*、⑳乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体*、㉑乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
販 売 名 ( 企 業 名 )	①献血アルブミン20“化血研”、②献血アルブミン25“化血研”、③人血清アルブミン“化血研”*、④“化血研”ガンマーグロブリン、⑤献血静注グロブリン“化血研”、⑥献血ベニコロン-I、⑦ベニコロン*、⑧注射用アナクトC2,500単位、⑨コンファクトF、⑩ノバクトM、⑪テタノセーラ、⑫ヘパトセーラ、⑬トロンビン“化血研”、⑭ボルヒール、⑮アンスロピンP、⑯ヒスタグロビン、⑰アルブミン20%化血研*、⑱アルブミン5%化血研*、⑲静注グロブリン*、⑳ノバクトF*、㉑アンスロピンP1500注射用
報 告 企 業 の 意 見	<p>エンガンウイルスが属するパレコウイルス属は、9つあるピコルナウイルス科の属の1つで、他にヒトパレコウイルスが属している。ピコルナウイルス科ウイルスは、一本のプラス鎖RNAを核酸として持ち、直径22~30nmでエンベロープを持たない。ヒトパレコウイルスは呼吸器と消化器で増殖する。幼児を中心として感染するが、ほとんどが無症候性で見られている。呼吸器感染や下痢症に加え、中枢神経系の感染症も報告されている。エンガンウイルスは野ネズミから分離されているが、情報は少ない。</p> <p>本研究報告はエンガンウイルスの垂直感染に関する報告であり、ヒト血液を原材料とする本剤に直ちに影響があるものではない。仮に、ウイルスが原材料に混入していたとしても、本剤の製造工程には冷エタノール分画工程、ウイルス除去膜ろ過工程あるいは加熱工程等の原理の異なるウイルス除去及び不活化工程が存在しているため、ウイルスクリアランスが期待される。各製造工程のウイルス除去・不活化効果は、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン（医薬発第1047号、平成11年8月30日）」に従い、ウシウイルス性下痢ウイルス（BVDV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、ブタパルボウイルス（PPV）、A型肝炎ウイルス（HAV）または脳筋炎ウイルス（EMCV）をモデルウイルスとして、ウイルスプロセスバリデーションを実施し、評価を行っている。今回報告したエンガンウイルスは、エンベロープの有無、核酸の種類等からモデルウイルスとしてはHAVまたはEMCVが該当すると考えられるが、上記バリデーションの結果から、本剤の製造工程がこれらのウイルスの除去・不活化効果を有することを確認している。また、これまでに本剤によるエンガンウイルスの感染の報告例は無い。</p> <p>以上の点から、本剤はエンガンウイルスに対する安全性を確保していると考えられる。</p>

\*現在製造を行っていない



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



Navigation

Home

Subscribe/Unsubscribe

Search Archives

Announcements

Recalls/Alerts

Calendar of Events

Maps of Outbreaks

Submit Info

FAQs

Who's Who

Awards

Citing ProMED-mail

Links

Donations

About ProMED-mail

[Back](#)

Archive Number 20090129.0400

Published Date 29-JAN-2009

Subject PRO/AH/EDR> Ljungan virus, intrauterine fetal death - Sweden

LJUNGAN VIRUS, INTRAUTERINE FETAL DEATH - SWEDEN

\*\*\*\*\*

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: Wed 28 Jan 2009

From: Bo Niklasson [bo.niklasson@medcellbiol.uu.se](mailto:bo.niklasson@medcellbiol.uu.se)

Ljungan virus associated with intrauterine fetal death in humans (Sweden)

Ljungan virus (genus *Parechovirus*, family *Picornaviridae*) has been shown to cause fetal death and malformations in laboratory mice. The virus now has been associated with intrauterine fetal deaths in humans based on both laboratory and epidemiological evidence. This virus was isolated from one of its wild rodent reservoirs, the bank vole (*Myodes glareolus*), near the Ljungan River in central Sweden (1, 2). Ljungan virus also has been identified in wild rodents in the USA (3, 4). Ljungan virus is related to cardioviruses, picornaviruses which also have rodents as their main reservoir hosts.

Cardioviruses and their role as potential human pathogens recently were discussed on ProMED — see ProMED archive refs. below.

Studies with laboratory mice showed that more than half of the dams infected with Ljungan virus during pregnancy and then exposed to stress gave birth to pups that died during the perinatal period (5). Malformations of the central nervous system, including hydrocephaly [water on the brain] and anencephaly [lack of brain], were seen in some of these offspring.

Recent studies in Sweden found Ljungan virus in placenta and tissue from human cases of intrauterine fetal death (IUFD) using both immunohistochemistry and real time RT-PCR (6, 7). Placentas from normal pregnancies have been used as controls and found to be Ljungan virus-negative. An intriguing association between the incidence of IUFD and cyclic rodent density has been observed. Ljungan virus also was found in one IUFD case in the United States.

References:

1. Niklasson B, Kinnunen L, Hornfeldt B, Horling J, Benemar C, Hedlund KO, et al. A new picornavirus isolated from bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Virology* 1999 Mar 1;255(1):86-93.
2. Niklasson B, Nyholm E, Feinstein RE, Samsioe A, Hornfeldt B. Diabetes and myocarditis in voles and lemmings at cyclic peak densities—induced by Ljungan virus? *Oecologia* 2006 Nov;150(1):1-7.
3. Main AJ, Shope RE, Wallis RC. Characterization of Whitney's *Clethrionomys gapperi* virus isolates from Massachusetts. *J Wildl Dis* 1976 Apr;12(2):154-64.
4. Whitney E, Roz AP, Rayner GA. Two viruses isolated from rodents (*Clethrionomys gapperi* and *Microtus pennsylvanicus*) trapped in St. Lawrence County, New York. *J Wildl Dis* 1970 Jan;6(1):48-55.
5. Samsioe A, Feinstein R, Saade G, Sjöholm A, Hornfeldt B, Fundele R, et al. Intrauterine death, fetal malformation, and delayed pregnancy in Ljungan virus-infected mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006 Aug;77(4):251-6.
6. Samsioe A, Papadogiannakis N, Hultman T, Sjöholm A, Klitz W, Niklasson B. Ljungan virus present in intrauterine fetal death diagnosed by both immunohistochemistry and PCR. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009 Jan 9.
7. Niklasson B, Samsioe A, Papadogiannakis N, Kawecky A, Hornfeldt B, Saade GR, et al. Association of zoonotic Ljungan virus with