

|                 |   |
|-----------------|---|
| 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ヒスタミン加人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献血ベニロン-I、⑦ベニロン*、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ボルビール、⑮アンソロビンP、⑯ヒスタグロビン、⑰アルブミン20%化血研*、⑱アルブミン5%化血研*、⑲静注グロブリン*、⑳ノバクトF*、㉑アンソロビンP1500注射用   |
| 報 告 企 業 の 意 見   | <p>アナプラズマ症はマダニにより媒介される発熱性疾患で、その病原体は顆粒球に特異的に感染する0.2~2<math>\mu</math>mの大きさの球状もしくは楕円状の偏性寄生性のグラム陰性桿菌である。1994年、米国で発熱性疾患患者の好中球の中にエーリキア様細菌の感染が認められ、ヒト顆粒球エーリキア症病原体 [Human Granulocytic Ehrlichiosis (HGE) agent] と呼ばれるようになった。その後、1996年にはその病原体が分離報告され、さらに2001年には Ehrlichia 属から Anaplasma 属へと配置換えされて、<i>Anaplasma phagocytophilum</i> という学名が付された。それに伴って、昨今ではその病名もヒト顆粒球アナプラズマ症 [Human Granulocytic Anaplasmosis (HGA)] と呼ばれている。<i>A. phagocytophilum</i> は、ヒトの他、ウマやヒツジなどにも感染し、アナプラズマ症を引き起こすことから「人獣共通感染症」病原体としても知られている。(http://idsc.nih.gov/iasr/27/312/dj312d.html) <i>A. phagocytophilum</i> によるアナプラズマ症の発生は欧米が中心であるが、2006年に日本においても、<i>A. phagocytophilum</i> がマダニから検出されたことが初めて報告された。</p> <p>弊所で製造している全ての血漿分画製剤の製造工程には、約0.2<math>\mu</math>mの「無菌ろ過工程」および、<i>A. phagocytophilum</i> よりも小さいウイルスの除去を目的とした平均孔径19nm以下の「ウイルス除去膜ろ過工程」が導入されているので、仮に製造原料に <i>A. phagocytophilum</i> が混入していたとしても、これらの工程により除去されるものと考えられる。更に、これまでに本剤によるアナプラズマ症感染の報告例は無い。</p> <p>以上の点から、本剤はアナプラズマ症感染に対して一定の安全性を確保していると考え、今後とも関連情報の収集に努め、本剤の安全性の確保を図っていきたい。</p> |

\*現在製造を行っていない

## P2-182 国内初の新興感染症「アナプラズマ症」について

○大橋 典男<sup>1</sup>, 烏日図<sup>1</sup>, 高娃<sup>1</sup>, 川森 文彦<sup>1,2</sup>, 高野 愛<sup>3,4</sup>, 川端 寛樹<sup>3,4</sup>, 安藤 秀二<sup>5</sup>, 岸本 壽男<sup>5</sup> (静岡県大・食品栄養科学・微生物<sup>1</sup>, 静岡県環衛研・微生物<sup>2</sup>, 岐阜大学院・連合獣医<sup>3</sup>, 国立感染研・細菌一<sup>4</sup>, 国立感染研・ウー<sup>5</sup>)

「アナプラズマ症」は、1994年に米国で初めて確認されたマダニ媒介性の新興感染症で、その病原体はリケッチア目に分類される *Anaplasma phagocytophilum* である。本菌は、ヒトの顆粒球に特異的に感染して、発熱を伴ったリケッチア症様の疾患を引き起こす。我が国では、これまで「アナプラズマ症」のヒト感染症例は確認されていなかった。今回、*A. phagocytophilum* の感染が疑われる発熱性疾患患者を見出したので報告する。2002年～2003年に高知県で発生した発熱性疾患患者において、「日本紅斑熱」が疑われた18名の患者の血餅からDNAを抽出し、*A. phagocytophilum* に特異的な *p44/msp2* 外膜蛋白遺伝子群を標的としたNested PCRを行った。その結果、2名の患者から *p44/msp2* 遺伝子群のPCR産物が検出された。その後、得られた増幅産物をTAクローニングし、無差別にそれぞれ27個と40個の組換え体を選出して、塩基配列を決定し系統樹解析を行った。その結果、得られた *p44/msp2* クローンはそれぞれの患者に特異的なクラスターを形成することが判った。また、2名の患者のうちの1名は、「日本紅斑熱」起因細菌である *Rickettsia japonica* の16S rDNAもPCRにより増幅されたことから、この1名は *A. phagocytophilum* と *R. japonica* の混合感染であることが判明した。以上、今回の retrospective な解析により、日本国内にも *A. phagocytophilum* 感染による「アナプラズマ症」の存在が強く示唆された。よって、今後は、大規模な患者探索が望まれる。

【非会員共同研究者：千屋誠造（高知衛研）、福永和俊（高知衛研）、船戸豊彦（室戸病院）、浜宇津良治（中芸クリニック）、塩尻正明（愛媛県立中央病院）、中島秀樹（高知大）】

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<br>2009年2月6日               | 新医薬品等の区分<br>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<br>公表状況 | 第56回日本ウイルス学会学術集会<br>(2008年10月27日) | 公表国<br>日本        |                         |         |       |        |                                   |
| 販売名(企業名)  | 別紙のとおり   |               |                                   |                  |                         |         |       |        |                                   |
| 研究報告の概要   | <p>問題点：日本国内の前立腺がん患者集団中に XMRV 感染の存在が示唆された。</p> <p>XMRV (Xenotropic MuLV-related virus) は 2006 年に米国の前立腺がん患者で発見された新規 Gammaretrovirus である。感染している前立腺がん患者の 40% に RNaseL 遺伝子の一定の変異 (QQ 変異) が報告されており、自然免疫の一端を担う RNaseL と XMRV 感染の関連が強く示唆されてきた。</p> <p>日本国内の前立腺がん患者血清及び大阪府赤十字血液センターにおける感染症検査終了後の献血検体血清を用いて、ウェスタンブロット法で抗体の検出を、さらに、前立腺がん患者における抗体陽性血清について nested RT-PCR を行い XMRV 核酸検出を試みた。前立腺がん患者 30 名、献血者 120 名のスクリーニングを行ったところ、Gag に対する特異的抗体反応が前立腺がん患者 2 名、献血者 5 名の血清で認められた。Gag 抗体陽性の前立腺がん患者血清 1 検体よりウイルス核酸を検出した。</p> <p>献血者及び前立腺がん患者の抗体反応性が HTLV で観察されたような HTLV-Gag-indeterminate-pattern の類似現象である可能性を含め、更なる検討を続ける予定である。</p> |               |                                   |                  | 使用上の注意記載状況・<br>その他参考事項等 |         |       |        |                                   |
|           | <table border="1"> <tr> <td>報告企業の意見</td> <td>今後の対応</td> </tr> <tr> <td>別紙のとおり</td> <td>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。</td> </tr> </table>   |               |                                   |                  |                         | 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。 |
| 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。  |               |                                   |                  |                         |         |       |        |                                   |

118

25

|                 |   |
|-----------------|---|
| 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献血ベニロン-I、⑦ベニロン*、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>XMLV が属するガンマレトロウイルス属はレトロウイルス科の1つで、多くの種ががん遺伝子を有し、肉腫や白血病を引き起こす。ガンマレトロウイルス属の代表的ウイルスには、マウス白血病ウイルス (MuLV) がある。ガンマレトロウイルス属ウイルスは、一本のプラス鎖 RNA を核酸として持ち、直径 80~100nm でエンベロープを有している。</p> <p>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ので、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) または脳心筋炎ウイルス (EMCV) をモデルウイルスとして、ウイルスプロセスバリデーションを実施し、評価を行っている。今回報告した XMLV は、エンベロープの有無、核酸の種類等からモデルウイルスとしては BVDV が該当すると考えられるが、上記バリデーションの結果から、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 XMLV の感染の報告例は無い。</p> <p>以上の点から、本剤は XMLV 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

## 献血者ならびに前立腺がん患者における新規ヒトレトロウイルス XMRV に対する血清学的解析

古田里佳<sup>1)</sup>、宮沢孝幸<sup>2)</sup>、杉山武毅<sup>3)</sup>、木村貴文<sup>1)</sup>  
大阪府赤十字血液センター 研究部<sup>1)</sup>、  
京都大学ウイルス研究所 附属新興ウイルス感染症研究センター 病態解明チーム<sup>2)</sup>、  
兵庫県西脇市立西脇病院 泌尿器科<sup>3)</sup>

✉ furuta@osaka.bc.jrc.or.jp

### 【目的と意義】

XMRV は 2006 年に米国の前立腺がん患者で発見された新規 Gammaretrovirus である。感染している前立腺がん患者の 40% に RNaseL 遺伝子の一定の変異 (QQ 変異) が報告されており、自然免疫の一端を担う RNaseL と XMRV 感染の関連が強く示唆されてきた。本研究では、日本の前立腺がん患者および献血者における XMRV 感染の有無を把握し、血液事業に対する影響を評価するとともに、前立腺がんと XMRV 感染の関連を追跡することを目的とする。

### 【材料と方法】

XMRV プラスミドクローン VP62 を 293T 細胞にトランスフェクションし、培養上清中に放出されたウイルスを不活化したのち、スクリーニング用抗原とした。ELISA 法でのバックグラウンドが高かったため、スクリーニングはウエスタンブロット法で行った。被検体は (1) インフォームドコンセントを得た前立腺がん患者血清、および (2) 大阪府赤十字血液センターにおける感染症検査終了後の献血検体血清を用いた。さらに、前立腺がん患者における抗体陽性血清について nested RT-PCR を行い XMRV 核酸検出を試みた。

### 【結果】

これまでに、前立腺がん患者 30 名、献血者 120 名のスクリーニングを行ったところ、Gag に対する特異的抗体反応が前立腺がん患者 2 名、献血者 5 名の血清で認められた。Gag 抗体陽性の前立腺がん患者血清 1 検体よりウイルス核酸を検出した。

### 【考察】

日本国内の前立腺がん患者集団中に XMRV ウイルス感染の存在が示唆された。用いたウイルス抗原の Env に対する反応性が見られなかった原因として Env 量が極めて少ない、もしくは用いたクローンの Env とは交差反応しない可能性があり、現在これらの判定を進めている。献血者および前立腺がん患者の抗体反応性が HTLV で観察されたような HTLV-Gag-indeterminate pattern の類似現象である可能性を含め、更なる検討を続け~~て~~決定である。