資料2

感染症定期報告に関する今後の対応について

平成１６年度第５回
運営委員会確認事項
（平成１６年９月１７日）

１ 基本的な方針

運営委員会に報告する資料においては、

(1) 文献報告は、同一報告に由来するものの重複を廃した一覧表を作成すること。

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

２ 具体的な方法

(1) 感染症定期報告の内容は、原則、すべて運営委員会委員に送付することとするが、次の資料概要を作成し、委員の資料の確認を効率的かつ効果的に行うことができるようにする。

① 研究報告は、同一文献による重複を廃した別紙のような形式の一覧表を作成し、当該一覧表に代表的なものの報告様式（別紙様式第2）及び該当文献を添付した**「資料概要A」**を事務局が作成し、送付する。

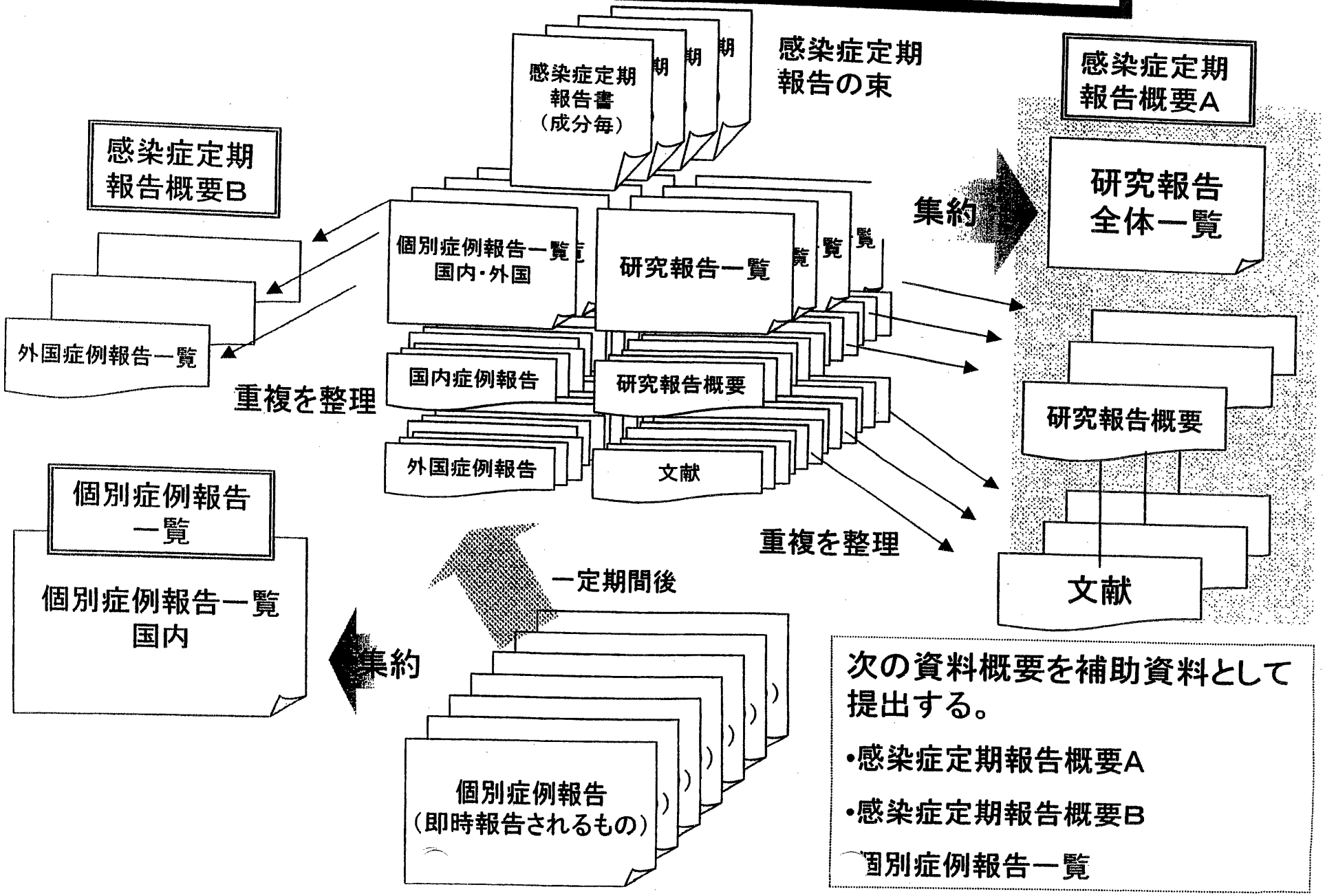
② 感染症発生症例報告のうち、発現国が「外国」の血漿分画製剤の使用による症例は、同一製品毎に報告期間を代表する感染症発生症例一覧（別紙様式第4）をまとめた**「資料概要B」**を事務局が作成し、送付する。

③ 感染症発生症例報告のうち、発現国が「国内」の輸血による症例及び血漿分画製剤の使用による感染症症例については、「感染症報告事例のまとめ」を提出することから、当該症例にかかる「資料概要」は作成しないこととする。ただし、運営委員会委員から特段の議論が必要との指摘がなされたものについては、別途事務局が資料を作成する。

(2) 発現国が「外国」の感染症発生症例報告については、国内で使用しているロットと関係がないもの、使用時期が相当程度古いもの、因果関係についての詳細情報の入手が困難であるものが多く、必ずしも緊急性が高くないと考えられるものも少なくない。また、国内症例に比べて個別症例を分析・評価することが難しいものが多いため、緊急性があると考えられるものを除き、その安全対策への利用については、引き続き、検討を行う。

(3) 資料概要A及びBについては、平成16年9月の運営委員会から試験的に作成し、以後「感染症的報告について（目次）」資料は廃止することとする。

感染症定期報告・感染症個別症例報告の取り扱い



次の資料概要を補助資料として提出する。

- 感染症定期報告概要A
- 感染症定期報告概要B
- 個別症例報告一覧

感染症定期報告概要

（平成２１年７月２８日）

平成２１年３月１日受理分以降

Ａ　研究報告概要
Ｂ　個別症例報告概要

Ａ　研究報告概要

○　一覧表（感染症種類毎）
○　感染症毎の主要研究報告概要
○　研究報告写

研究報告のまとめ方について

１　平成２１年３月１日以降に報告された感染症定期報告に含まれる研究報告（論文等）について、重複している分を除いた報告概要一覧表を作成した。

２　一覧表においては、前回の運営委員会において報告したもの以降の研究報告について、一覧表の後に当該感染症の主要研究報告の内容を添付した。

感染症定期報告の報告状況（2008/3/1～2009/5/29）

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
90130	2009/4/24	90139	A型肝炎	Vox Sanguinis 2009; 96: 14-19	加熱及び高静水圧の物理的不活化処理法で4株のA型肝炎ウイルスの不活化を行ったところ、それぞれの処理はHAV感染性を3～5log10の範囲で低下させた。また、血液製剤のウイルス汚染に対する安全性を評価するのにもっとも適した株は、耐熱性のKRM238であった。	1
90103	2009/3/26	81038	B型肝炎	J Hepatol 2008; 48: 1022-1025	スロヴェニアで、HBs抗原陰性で抗HBc抗体陽性、抗HBs抗体低力価陽性、HBV DNA陽性の濃厚赤血球と新鮮凍結血漿を輸血された59歳の患者が4ヶ月後に急性B型肝炎を発症した。また同じ供血血液由来のRCCの輸血を受けた71歳の患者も7ヶ月後にHBV感染を認めた。2例ともドナーと同じ配列を有するジェノタイプDが感染していた。潜在性B型肝炎ウイルス感染者の血液は抗HBs抗体が陽性にかかわらず、感染性を有した。	
90130	2009/4/24	90139	B型肝炎	J Med Virol 2008; 80: 1880-1884	1971～2005年の35年間に虎ノ門病院に来院した急性HBV感染患者153名および慢性HBV感染患者4277名について5年間毎のHBVジェノタイプ/サブジェノタイプを調べた。急性感染患者数は35年間中増加し続けた。慢性感染患者は1986～1990年が最大であった。ジェノタイプは急性感染患者と慢性感染患者で大きく異なった（A、B、C型：28.6%、10.3%、59.5% vs 3.0%、12.3%、84.5%）。最近では外国のサブジェノタイプB2/Baが増加する傾向がある。	
90154	2009/5/27	90197	B型肝炎	Transfusion 2008; 48: 1602-1608	供血時には血清検査陰性であったが、その後HBV DNAが検出された供血者由来の血液成分を輸血された2名の免疫不全患者について調べた。受血者1はHBVワクチン接種を受け、抗HBsキャリアであったが、 赤血球輸血後13ヵ月で急性B型肝炎を発症するまで他のHBVマーカーは全て陰性であった。供血者とHBVシークエンスが一致したため、輸血関連感染と確認された。受血者2は血小板輸血を受けたが、感染していなかった。	
90140	2009/4/27	90151	B型肝炎	Transfusion Med. 2008; 18: 379-381	日本における、不顕性HBV感染者（HBsAg陰性）からの輸血によるB型肝炎感染に関する報告。	2
90130	2009/4/24	90139	B型肝炎	Vox Sanguinis 2008; 95: 174-180	HBV DNA陽性かつ表面抗原（HBsAg）陰性オカルトHBV感染の検出感度を上げるために、HBV DNAとHBsAgを同時に濃縮する新規方法を開発した。二価金属存在下でpoly-L-lysineでコートした磁気ビーズを使用し、ウイルス凝集反応を増強させ、ウイルスを濃縮する方法により、HBV DNAとHBsAg量は、最高4～7倍に濃縮された。本方法により、EIAとHBV NATの感度が上昇し、HBsAg EIAを用いてオカルトHBV感染者40名のうち27名を検出することができた。	
90130	2009/4/24	90139	B型肝炎	日本小児感染症学会第40回総会・学術集会 E-20	母親がHBsAg陰性かつ家族内に患者以外のHBVキャリアが存在する成人及び小児HBVキャリアである7家族を対象とし、HBV全遺伝子解析に基づく分子系統樹を用いて感染源を検索したところ、3家族で父親以外の感染源の可能性があり、祖母からの感染は分子疫学的に感染経路を証明できた。	3
90130	2009/4/24	90139	C型肝炎	第70回 日本血液学会総会 2008年10月10-12日	再生不良性貧血の54歳女性で、初回輸血前検査はHCV抗体陰性、HCVコア蛋白陰性であったが、複数回輸血後、HCVコア蛋白が陽性化したため、遡及調査を開始した。保管検体の個別NATにより、1検体からHCV-RNAを検出した。患者と献血者のHCV Core-E1-E2領域の塩基配列が一致した。日本で20プールNAT導入後、初めて確認された輸血によるHCV感染症例である。	
90130	2009/4/24	90139	C型肝炎	Clin Infect Dis 2008; 47: 931-934	ニューヨーク市のEast Harlemのクリニックから18歳以上で血中HCV PCR陽性の吸引用麻薬常習者38名の鼻汁検体および吸引に使用したストローを入手し、血液およびHCV RNAの存在の有無を調べた。鼻汁検体28例(74%)、ストロー3例(8%)から血液が検出され、鼻汁検体5例(13%)、ストロー2例(5%)でHCV RNAが検出された。HCVウイルスの鼻腔内伝播のウイルス学的妥当性が示された。	

90130	2009/4/24	90139	C型肝炎	日本血液事業学会第32回総会	1999年7月～2008年3月までにNATで検出された111本のHCV-RNA陽性検体のGenotype解析の結果、Genotype 2aが最も多く、1bと2bがほぼ同数であった。	4
90130	2009/4/24	90139	E型肝炎	AABB Annual Meeting and TXPO 2008	2005～2007年に北海道で実施したプールNATによるHEV-RNAスクリーニングの結果、献血者の約1/8,300はHEV-RNA陽性であった。ほとんどの献血者は動物内臓を摂取しており、無症候性であったが、ウイルス血症は数ヶ月間持続した。	5
90130	2009/4/24	90139	E型肝炎	Clin Infect Dis 2009; 48: 373-374	急性白血病の33歳の男性がE型肝炎を発症し、HEV遺伝子検査の結果、重複する時期に同じ病棟に入院していた別のE型肝炎患者から感染していたことが示唆された。	6
90103	2009/3/26	81038	E型肝炎	Transfusion 2008; 48: 1368-1375	2004年9月20日に39歳日本人男性から献血された血液はALT高値のため不適当とされ、HEV陽性であった。当該ドナーの遡及調査の結果、9月6日にも献血を行い、HEV RNAを含有する血小板が輸血されていた。当該ドナーと親戚は8月14日にブタの焼肉を食べており、父親は9月14日に急性肝炎を発症し、E型劇症肝炎で死亡した。他に7名がHEV陽性であった。レシピエントは輸血22日目にALTが上昇し、HEVが検出された。	
90130	2009/4/24	90139	E型肝炎	Transfusion 2008; 48: 2568-2576	日本全国でALT高値のため献血不適となった献血者の血液検体に、HEVマーカー（HEV-RNA及び抗HEV抗体）が認められ、いずれのマーカーとも東日本の法が西より高かった。	7
90100	2009/3/19	81013	E型肝炎	Vox Sanguinis 2008; 95(Suppl.1): 282-283	2005年の中国の4都市(Beijing、Urmuchi、KunmingおよびGuangzhou)における供血検体のHEV感染率を調べた。その結果、ルーチン検査（抗HCV、抗HIV1/2、HBsAg、梅毒およびALT)陰性供血者の約1%は抗HEV IgMまたはHEV Ag陽性で、HEV感染の可能性があった。また、ALTスクリーニングは中国のHEV感染血排除に役立つ可能性があった。	
90116	2009/3/30	81068	HHV-8感染	Transfusion 2008; 48: Supplement 105A	米国の供血者のヘルペスウイルス8（HHV8）ゲノム陽性率について、高感度定量RT-PCR法（検出限界8コピー）より684名の検体を分析したがHHV8ゲノムは検出されず、健康な供血者におけるHHV8陽性率は非常に低い。	8
90116	2009/3/30	81068	HIV	Eurosurveillance 2008; 13(50): 19066	ヨーロッパにおいて報告された人口100万人当たりの新規HIV感染率は、2000年以降ほぼ2倍となった。2007年は、当該地域53カ国中49カ国から合計48,892例のHIV感染が報告され、エストニア、ウクライナ、ポルトガルとモルドバ共和国で感染率が最も高かった。	9
90145	2009/5/1	90184	アメリカ･トリパノソーマ症	AABB Annual Meeting and TXPO 2008-3	米国で2007年から開始された供血者に対するT. cruziスクリーニング検査の結果、2007年1月29日～2008年1月28日の陽性率は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。最も陽性率が高い地域はフロリダ南部であった。	10
90145	2009/5/1	90184	アメリカ･トリパノソーマ症	Transfusion 2008; 48: 1862-1868	スペイン、カタルーニャ血液銀行は、高リスク供血者におけるシャーガス病スクリーニング計画を実行し、供血者集団でTrypanosoma cruzi（T. cruzi）感染の血清学的陽性率を調査した。その結果、全体の陽性率は0.62%（1770名中11名）で、最も陽性率が高かったのはボリビア人であった（10.2%）。陽性者11名中1名は、シャーガス病流行地域に数年間滞在したことのあるスペイン人であった。非流行国の高リスク供血者にT. cruziスクリーニング検査を実施する必要性がある。	

90130	2009/4/24	90139	インフルエンザ	ProMED-mail20080825.2648	タミフル耐性型の「通常の」季節性インフルエンザが急速に拡大しており、南アフリカでは今年の冬（2008～2009年）のインフルエンザに効果がないおそれがある。WHOのデータによると同国でH1N1株に感染した107名に関する検査の結果、全員がタミフルに耐性の突然変異株を保有していた。2008年4月1日から8月20日に南半球の12カ国のH1N1インフルエンザ感染患者由来検体788例中242例(31%)がタミフル耐性に関係があるH274Y突然変異を有していた。	
90130	2009/4/24	90139	ウイルス感染	BuaNews online 2008年10月13日	南アフリカ、ヨハネスブルグで3名の死者を出したウイルスは、暫定的に西アフリカのラッサウイルスに近い、齧歯類媒介性アレナウイルスであると特定された。国立感染症研究所と保健省は共同で、このウイルスが体液を介してヒトからヒトに感染するため、「患者の看護に特別な予防的措置が必要である」との声明を発表した。3名の死因を確定するには更なる検査が必要である。	
90136	2009/4/27	90147	ウイルス感染	PNAS 2008; 105: 14124-14129	新規ヒトカルジオウイルス7株についての報告。	
90125	2009/4/23	90119	ウイルス感染	Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 14124-14129	インフルエンザ様疾患の小児の呼吸分泌物中から、汎ウイルスマイクロアレイ法を用いて、初めてヒトカルディオウイルスを同定した。系統遺伝学的分析から、このウイルスはTheilerのネズミ脳脊髄炎ウイルス亜型に属し、Saffoldウイルスと最も近縁であった。また、胃腸疾患患者群498名から得た751例の糞便検体中6検体からカルディオウイルスが検出された。	
90129	2009/4/23	90123	ウイルス感染	ProMED-mail20081028.3409	2008年10月初旬に南アフリカでアレナウイルスによる感染のアウトブレイクが同定された。9月12日から10月24日までに計5例が報告され、5例中4例が死亡し、1例は入院中である。死亡した4例では発病から死亡まで9～12日間であった。塩基配列分析より、ユニークな旧世界アレナウイルスが原因であることが明らかとなった。現在のところ新たな疑い症例はない。	
90117	2009/4/1	90003	ウイルス感染	ProMED-mail20090129-0400	ユンガンウイルスは、マウスにおいて胎児死亡や奇形を起こすことが知られているが、疫学的データから、ヒトにおいても子宮内胎児死亡に関連していることが示唆された。	11
90130	2009/4/24	90139	ウイルス感染	ProMED-mail20090218.0669	ナイジェリアでは、2008年1月から12月にかけて、229人のラッサ熱感染疑い患者が報告され、30人が死亡している。また、2008年12月～2009年1月に、感染疑い患者及び感染確定患者はそれぞれ60%及び80%増加している。	12
90147	2009/5/20	90188	ウイルス感染	ProMED-mail20090402.1272	サンパウロ奥地において2009年2月より黄熱が流行しており、その中で母子感染が確認された。初の黄熱の母子感染報告である。	13
90148	2009/5/22	90189	ウイルス感染	WHO/EPR 2008年10月13日	南アフリカとザンビア出身者の最近の死亡例3例はアレナウイルス科のウイルスが原因あることが、NICDおよびCDCで行われた検査の結果明らかとなった。詳細な分析が継続されている。一方、南アフリカでは患者と密接に接触した看護師が感染し、入院中である。	
90147	2009/5/20	90188	ウイルス性脳炎	CDC/MMWR 2009; 58: 4-7	米国ウエストバージニアで妊婦における初めてのラクロス脳炎ウイルス（LACV）感染が見つり、その後、分娩時の臍帯血からLACV抗体が検出され垂直感染が疑われたが、出生後6ヶ月までLACV感染兆候は見られていない。親が子の血清検体採取を拒否しており感染は確定できていない。	14

90117	2009/4/1	90003	ウイルス性脳炎	ProMED-mail20080828.2697	インド東部のウッタルプラデシ州で小児を死亡させている原因不明のウイルスは、インド保健省の専門家らにより急性脳炎症候群と診断された。同州の13の地区では、数週間におよそ800人の患者が発生し150人が死亡したと報告され、その数は増加すると見られている。血液検査で日本脳炎陽性となった患者は5%以下であった。日本脳炎とエンテロウイルスとの混合感染の可能性について調査中である。	
90116	2009/3/30	81068	ウエストナイルウイルス	ABC Newsletter No.38　2008年10月17日	2008年9月に、イタリアで何年かぶりにヒトのウエストナイルウイルス（WNV）脳炎が2例報告された。1例目はFerraraとBolognaの間に住む80歳代の女性、2例目はFerraraに住む60代後半の男性であった。また、ウマ6頭とトリ13羽でWNV感染が確認された。WNV髄膜脳炎の積極的サーベイランスプログラムが開始され、当該地域で供血者スクリーニング用NATが導入された。また、当該地域に1日以上滞在したことのある供血者を28日間供血延期する措置がとられた。	
90099	2009/3/19	81012	エボラ出血	OIE (December 23, 2009)	フィリピンマニラの農場で2008年10月にブタで始めてエボラレストンウイルスが確認され、2009年1月には当該農場の労働者少なくとも1名で抗体陽性を示した。同ウイルスのブタからヒトへの感染を示す初の報告。	15
90136	2009/4/27	90147	エボラ出血	WHO (2009年2月3日)	2009年1月23日、フィリピンにおいてブタからの感染と考えられるエボラウイルス・レストン株抗体陽性者が確認され、1月30日、さらに4例の抗体陽性者が確認されている。現在まで抗体陽性者の健康状態は良好であり、過去12ヶ月以内に主だった症状を呈していない。	16
90130	2009/4/24	90139	クロイツフェルト･ヤコブ病	Emerg Infect Dis 2009; 15: 265-271	弧発性CJD（sCJD）と医学的処置との関連性を解明するために、日本における1999～2008年の期間にCJDサーベイランス委員会に登録された患者について分析した。その結果、sCJD発症前に施行された医学的処置によりプリオン病が感染した証拠はみつからなかった。	17
90116	2009/3/30	81068	クロイツフェルト･ヤコブ病	J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 229-231	オーストリアの39歳男性が感覚異常などの神経症状で入院後、急速に悪化し、4ヶ月後に死亡した。組織学的検査で海綿状変化、神経細胞脱落及びグリオーシスが、免疫組織化学的検査でびまん性シナプティックな異常プリオンの沈着が見られ、CJDと診断された。また患者のPRNPは129Met-Metであった。患者は22年前まで死体由来のヒト成長ホルモン(hGH)製剤治療を受けており、医原性リスクが認められるため、孤発性若年性CJDの可能性も否定できないが、WHO基準により確定医原性CJDと分類された。	
90117	2009/4/1	90003	コレラ	CDC/Travelers' Health 2009年2月4日②	ジンバブエ保健当局からのコレラアウトブレイクの報告。2008年8月26日から2009年1月31日までに61,304例の感染疑い、3,181例の死亡。また、ボツワナ、モザンビーク、ケニヤ、マラウイ、ナミビア、ナイジェリア、ギニアビサウ及びトーゴといった周辺国からも発生が報告されている。	18
90100	2009/3/19	81013	チクングニヤウイルス感染	Transfusion 2008; 48: 1333-1341	2005年から2007年に、チクングニヤウィルス（CHIKV）はレユニオン島で大流行し、供血は2006年1月に中断された。大流行中のウイルス血症血供血の平均リスクは、10万供血あたり132と推定された。2006年2月の最流行時におけるリスクは、10万供血あたり1500と最高であった。この期間中、757000人の住民のうち推定312500人が感染した。2006年1月から5月の平均推定リスク(0.7%)は、CHIKV NAT検査による血小板供血のリスク(0.4%)と同じオーダーであった。	
90100	2009/3/19	81013	デング熱	Transfusion 2008; 48: 1342-1347	高力価の培養デングウイルス　セロタイプ2をアルブミンおよび免疫グロブリンの各種製造工程（低温エタノール分画、陽イオン交換クロマトグラフィー、低温殺菌、S/D処理およびウイルスろ過）前の検体に加え、各工程での同ウイルスのクリアランスをVero E6細胞培養におけるTCID50アッセイおよびRT-PCRで測定した。その結果、全ての工程が不活化･除去に有効であることが示された。	

90100	2009/3/19	81013	デング熱	Transfusion 2008; 48: 1348-1354	2005年9月20日～12月4日のプエルトルコの米国赤十字におけるすべての供血16521検体中のデングウイルス(DENV) RNAをTMA(transcription-mediated amplification)法で測定したところ、12検体(0.07%)がTMA陽性であった。4検体は、RT-PCR (DENVセロタイプ2および3) 陽性であった。RT-PCR陽性4検体中3検体でウイルスを培養することができた。TMA陽性12検体中1検体がIgM陽性であった。1:16に希釈した場合は5検体のみTMA陽性であった	
90112	2009/3/27	81052	バベシア症	Clin Infect Dis 2008; 48: 25-30	FDAはBPDR (生物学的製剤逸脱報告システム) により、2005年に2例、2006年に3例、2007年に3例の輸血によるバベシア症感染報告を受けていた。受血者は輸血後2.5～7週で症状が進行し、2ヶ月以内に死亡した。	19
90103	2009/3/26	81038	パルボウィルス	Lab Hematol 2007; 13: 34-38	血漿交換、コルチコステロイドおよびコリンエステラーゼ阻害剤による治療を受けていた重症筋無力症患者が、アルブミンを用いた血漿交換を行った2週後にパルボウイルスB19感染による赤芽球減少症と診断された。アルブミン由来感染かどうかを確定することはできなかったが、アルブミンなどの血液製剤によるB19感染を除外することはできない。	
90145	2009/5/1	90184	マラリア	AABB Annual Meeting and TXPO 2008-4	オーストラリア赤十字は2005年7月から、マラリア感染のリスクのある供血者に対し、従来の医療歴・渡航歴の収集から、リスクへの暴露を特定した時から最低4ヶ月間のマラリア抗体のスクリーニングを実施する代替戦略を導入した結果、既存の供血者に由来する輸血可能な製剤の製造効率は著しく向上し、輸血伝播マラリア症例の報告もなかった。	20
90145	2009/5/1	90184	マラリア	Am J Trop Med Hyg 2009; 80: 215-217	1997年より韓国軍はヒドロキシクロロキン及びプリマキンを用いた予防的化学療法を実施し、マラリア患者の急増を防ぐことができたが、調査登録患者484名中2名にクロロキン耐性Plasmodium vivaxを確認した。	21
90129	2009/4/23	90123	マラリア	CDC/MMWR 2009; 58: 229-232	近年、5番目のマラリア原虫として、サルマラリアであるPlasmodium knowlesiのヒトへの感染例がマレーシア及びその周辺において多数確認されており、人畜共通感染症の病原体として新興している可能性が示されている。	22
90145	2009/5/1	90184	マラリア	Emerg Infect Dis 2008; 14: 1434-1436	2007年にマレー半島でフィンランドの旅行者が、通常はサルにおけるマラリアの原因となる二日熱マラリア原虫に感染した。二日熱マラリア原虫はヒトマラリアを引き起こす第5のマラリア原虫種として確立された。この疾病は生命を脅かす危険があり、臨床医と臨床検査技師は旅行者においてこの病原体を更に注意すべきである。	
90145	2009/5/1	90184	リケッチア症	CDC/MMWR 2008; 57: 1145-1148	米国ミネソタ州の68歳男性が、2007年10月12～21日に手術後の輸血を受け、敗血症および多臓器不全をきたした後、10月31日に発熱を伴う急性血小板減少症を発現し、11月3～5日の血液検体からPCR及び抗体検査でアナプラズマ症感染が確認された。血液ドナーの1人にA. phagocytophilum陽性がPCR及びIFA検査で確認され、血液ドナーに感染源が確認された初の事例となった。	
90145	2009/5/1	90184	リケッチア症	JAMA 2008; 300: 2263-2270	中国安徽省でヒト顆粒球性アナプラズマ症 (HGA) と症状が一致する患者は、2006年10月30日に発症し、11月5日に死亡した。確定診断はされなかったが、発症する12日前にダニに刺されていた。11月9-11日に、この患者の血液および呼吸器分泌物との直接接触によると疑われる症例9例が報告され、HGAと確定診断された。中国におけるHGA症例の初めての報告である。	23
90097	2009/3/26	80995	リケッチア症	ProMED-mail20080728.2306	オランダ・ブラバント州の公衆衛生局が行った調査でQ熱の症例報告数が急激に増加し、2008年7月21日付けで491症例が報告されている。感染症管理センター長によると、実際の感染者数は報告された症例数の10倍であると思われる。2007年まではQ熱はオランダではほとんど存在しなかった。	

90153	2009/5/25	90196	リケッチア症	日本細菌学会第82回総会 P2-182	Anaplasma phagocytophilumによるアナプラズマ症の本邦初の症例。2002～2003年の高知県で日本紅斑熱が疑われた18例の血餅から、2例で、A. phagocytophilumに特異的なp44/msp2外膜蛋白遺伝子群のPCR産物が検出された。	24
90117	2009/4/1	90003	レトロウイルス	第56回日本ウイルス学会学術集会 (2008年10月27日)	日本国内の前立腺がん患者30例の血清のうち2例からGagに対する特異的抗体反応が認められ、そのうち1例からはXMRV (Xenotropic MuLV-related virus) 核酸を検出した。また、献血者120例中5例でもGagに対する特異的抗体反応が認められた。日本国内の前立腺がん患者集団中にもXMRV感染が存在することが示唆された。	25
90145	2009/5/1	90184	リケッチア症	Transfusion 2008; 48: 2177-2183	米国。ルーチンの細菌培養スクリーニングを実施したプール血小板の輸血を受けた患者が、C群連鎖球菌感染症により死亡した。遡及調査の結果、無症候性の供血者が原因と考えられた。現在の検査法の限界を示す報告。	26
90116	2009/3/30	81068	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	2008年プリオン研究会 2008年8月29-30日	CJDサーベイランス委員会による調査では1999年4月から2008年2月までの9年間に日本国内で1069例がプリオン病と判定された。うち孤発性CJDが821例 (76.8%)、遺伝性プリオン病が171例(16.0%)、硬膜移植後CJD74例 (6.9%)、変異型CJD1例(0.1%)、分類不能2例(0.2%)であった。日本のプリオン病剖検率は欧米諸国より著明に低かった。孤発性CJDの病型は欧米に比べMM2型が多かったが、非典型例が多く剖検されている可能性が考えられた。	
90116	2009/3/30	81068	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	2008年プリオン研究会 2008年8月29-30日 ポスター11	ウイルス除去膜濾過工程を含んでいる製剤 (血液凝固第Ⅷ因子製剤：プラノバ20N濾過、抗HBs人免疫グロブリン製剤：プラノバ35N濾過) について、263K株感染ハムスターより得たSUS処理PrPScを用いて、その除去効果を検証した。その結果、SUS処理PrPScは濾過膜の孔径よりも小さいにもかかわらず、プラノバ35Nやプラノバ20Nで除去された。PrPScが凝集したり、膜へ吸着したためと考えられる。	
90116	2009/3/30	81068	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	2008年プリオン研究会 2008年8月29-30日 ポスター18	スクレイピー263K感染ハムスター脳乳剤を脳内接種したハムスターにおける血中PrPres経時的変化を追跡したところ、PK抵抗性3F4反応性蛋白バンドは、感染後4～6週で認められ、10週ではほぼ消失した。発症末期では血中PrPresと見られる蛋白バンドは認められなかった。PrPresをマーカーとした血液検査は感染後発症前～発症中期までに限定される可能性が示唆された。	
90112	2009/3/27	81052	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	American Society of Hematology/Press Releases 2008年8月28日	Blood誌のprepublished onlineに掲載されたヒツジにおける研究によると、輸血によるBSE伝播のリスクは驚くほど高い。エジンバラ大学で行われた9年間の研究は、BSEまたはスクレイピーに感染したヒツジからの輸血による疾病伝播率を比較した。その結果、BSEおよびスクレイピーとも輸血によりヒツジに効率よく伝播された。症状を呈する前のドナーから採取された血液によっても伝播することが示された。	
90116	2009/3/30	81068	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Blood, Prepublished online 2008年7月22日	ヒツジを用いた感染実験において、BSEは36%、スクレイピーは43%と予想以上に高い輸血伝播率を示した。高い伝播率および臨床的に陽性のレシピエントにおける比較的短期間の一定した潜伏期間は、血中の感染性力価が高いことおよびTSEが輸血により効率的に伝播することを示唆する。血液製剤によるヒトでのvCJD伝播を研究するために、ヒツジが有用なモデルであることが示された。	

90100	2009/3/19	81013	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Cell 2008; 134: 757-768	マウスPrPScと混合させることによって折り畳み異常が起こったハムスターPrPCは、野生型ハムスターに対して感染性を起こす新規なプリオンを生成した。同様の結果は、反対方向でも得られた。PMCA増幅を繰り返すとin vitro産生プリオンの順応が起こる。このプロセスは、in vivoでの連続継代に観察される株の安定化を暗示させる。種の壁と株の生成がPrP折り畳み異常の伝播によって決定されることが示唆される。	
90100	2009/3/19	81013	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Emerg Infect Dis 2008; 14: 1406-1412	263Kスクレイピーの臨床症状を呈するハムスター22匹の尿にTSE感染性があることが示された。これらの動物の腎臓と膀胱のホモジネートは20000倍以上希釈してもTSE感染性があった。組織学的、免疫組織化学的分析では、腎臓における疾患関連PrPの散発的な沈着以外、炎症や病変は見られなかった。尿中のTSE感染性が、自然のTSEの水平感染に何らかの役割を果たす可能性がある。	
90118	2009/4/15	90068	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	HPA/News 2009年2月17日	vCJDと関連のない疾患で死亡し、生前にvCJD又は他の神経学的症状を示していなかった男性血友病患者の剖検時に、異常プリオンタンパクが確認された。この男性は、献血後にvCJDを発症したドナー血漿を含む原料から製造された第Ⅷ因子製剤を使用していた。	27
90144	2009/4/30	90183	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	HPAweb February 17, 2009	1996年に血漿を提供し、その6ヵ月後にvCJDを呈したドナーの血漿由来の第8因子製剤を使用した血友病患者について、この度、検死によりvCJD感染が報告された。血漿分画製剤によるTSE伝播の可能性を示唆する初の報告である。	28
90138	2009/4/27	90149	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	J. Hosp. Infect. 2009; 72: 65-70	新規のプリオン不活化法として、Bacillus lentusサブチリシン遺伝子を変異させて得られたアルカリプロテアーゼ：MC3の報告。MC3はプロテイナーゼKよりも高い分解能を示し、MC3消化の感染性マウス脳ホモジネート（iMBH)投与マウスの生存率は、非分解iMBH投与マウスと比較して極めて高かった。	29
90132	2009/4/24	90141	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Lancet Neurology 2009; 8: 57-66	BSEプリオンに対するヒトの感受性についてSNPを解析した。PRNP遺伝子座はプリオン病のいくつかのマーカーと全てのカテゴリーを通じてリスクに強く関連していた。疾病リスクへの主な寄与はPRNP多型コドン129であったが、別の近傍のSNPによってvCJDのリスク増大がもたらされた。	30
90136	2009/4/27	90147	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	News-Medical.Net 2008 Dec 22	Amorfix Life Sciences社（カナダ）が開発した血漿中におけるvCJDプリオンタンパク質の検査法。脳ホモジネートを1/1,000,000まで希釈した検体を検出することが可能である。	31
90116	2009/3/30	81068	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	PLoS ONE 2008; 3: e2878	野生型マウスおよびヒトPrPを発現しているトランスジェニックマウスに、輸血関連vCJD感染第1号症例由来の脳材料を接種し、輸血によるヒト-ヒト間の2次感染後のvCJD病原体の性質について調べた。その結果、潜伏期間、臨床症状、神経病理学的特徴およびPrP型について、vCJD(輸血）接種群はvCJD(BSE)接種群と類似していた。vCJD病原体は、ヒトにおける2次感染により、有意な変化が起こらないことが明らかとなった。	
90100	2009/3/19	81013	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	PLoS ONE 2008; 3: e3017	非定型BSE(BASE)に感染した無症候のイタリアの乳牛の脳ホモジネートをカニクイザルに脳内接種した。BASE接種サルは生存期間が短く、古典的BSEまたはvCJD接種サルとは異なる臨床的展開、組織変化、PrPresパターンを示した。感染牛と同じ国の孤発性CJD患者でPrPが異常なウエスタンブロットを示す4例のうち3例のPrPresに同じ生化学的特徴を認めた。BASEの霊長類における高い病原性および見かけ上孤発性CJDである症例との関連の可能性が示唆された。	

90130	2009/4/24	90139	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Transfusion 2008; 48: Supplement 33A	米国での古典的CJDを発症した供血者計35名に由来する血液成分の受血者430名の遡及調査の結果、弧発性CJDが輸血で伝播する証拠は無く、リスクはvCJDと比較して有意に低かった。	32
90148	2009/5/22	90189	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Vox Sanguinis 2009; 96: 270	1995年から3回/週でIVIG治療を受けていた61歳女性は、1997年1月～1998年2月の期間に、後にvCJDを発症した供血者由来の製剤を使用していた。この女性の死亡後、剖検により脾臓、リンパ節、脳内のプリオン蛋白を検査したが、検出されなかった。	33
90145	2009/5/1	90184	感染	BMJ 2008; 337: a2622	欧州における2006年の感染症の発生報告はクラミジアが最も多く、以下、ランブル鞭毛虫症、カンピロバクター症、サルモネラ症、結核、流行性耳下腺炎、淋病、C型肝炎、侵襲性肺炎球菌疾患、HIVの順であった。	34
90145	2009/5/1	90184	感染	http://www.fda.gov/cber/blood/fatal07.pdf.	2007年度のCBERに報告された供血後及び輸血後の死亡例概要。受血者76件、供血者17件の死亡報告。受血者死亡の内訳は、52件が輸血関連もの、11件が輸血関連性否定できないもの、13件が輸血と関連しないものであった。	35
90145	2009/5/1	90184	寄生虫感染	AABB Annual Meeting and TXPO 2008-2	輸血を介したバベシア症死亡例の報告。1998年の1例以降しばらく無かったが、2006年1～10月にはFDAに5例が報告された。生物学的製品逸脱報告サマリーでは、過去10年間にバベシア症関連報告が68件あり、近年この報告が増加傾向にあることは、バベシア症伝播に係る輸血関連リスクが増加していることを示している。	36
90100	2009/3/19	81013	狂犬病	ProMED-mail20080826.2660	1990年から2007年の中国における狂犬病発生傾向を調べた研究によると、最近8年間でヒト狂犬病症例数が急激に増加したことが明らかとなった。ヒト狂犬病は1990年から1996年の間は全国的な狂犬病ワクチン接種プログラムにより抑制され、わずか159症例が報告されただけであるが、2006年は3279症例と激増した。	
90145	2009/5/1	90184	細菌感染	Am J Infect Control 2008; 36: 602	減量法として両耳の上部耳介軟骨に置き鍼治療（Stapling）を受けた16歳の女性が、2週間後に左耳の鍼周囲の紅斑および圧痛を呈した。膿瘍ドレナージ検体の培養および感受性試験の結果、両耳で著しい緑膿菌の生育が認められた。21日間の経口シプロフロキサシン投与により回復した。外耳軟骨は、血流に乏しく特に感染しやすい。耳鍼が危険な緑膿菌感染を起こす可能性があることを医師は認識するべきである。	
90097	2009/3/26	80995	細菌感染	CDC/MMWR 2008; 57: 1145-1148	米国ミネソタ州の68歳男性が、2007年10月12～21日に手術後の輸血を受け、敗血症および多臓器不全をきたした後、10月31日に発熱を伴う急性血小板減少症を発現し、11月3～5日の血液検体からPCR及び抗体検査でアナプラズマ症感染が確認された。血液ドナーの1人にA. phagocytophilum陽性がPCR及びIFA検査で確認され、血液ドナーに感染源が確認された初の事例となった。	
90145	2009/5/1	90184	細菌感染	Transfusion 2008; 48: 2348-2355	全血血小板の細菌汚染リスクを低減させるためには、初流血除去及び細菌培養によるスクリーニングが有効な方法であることを示す報告。	37
90132	2009/4/24	90141	真菌感染	CDC/MMWR 2009; 58: 105-109	カリフォルニア州におけるコクシジオイデス症の報告数及び入院数は2000～2006年の間毎年増加しており、2007年に減少した。アリゾナ州は毎年米国のコクシジオイデス症全体の約60%を占めており、1999年の1,812例（37/10万人）から2006年の5,535例（91/10万人）と実質的な増加を示した。米国全体では、1996年の1,697例から2006年の8,917例に増加した。	38

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
				2008. 12. 17	該当なし	

一般的名称	人血清アルブミン	研究報告の公表状況	Shimasaki N, Kiyohara T, Totsuka A, Nojima K, Okada Y, Yamaguchi K, Kajioka J, Wakita T, Yoneyama T. Vox Sang. 2009 Jan ; 96(1):14-19	公表国
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)			日本

研究報告の概要

○加熱および高静水圧によるA型肝炎ウイルスの不活化:実験株間の差異

背景および目的:感染した血液製剤によるA型肝炎ウイルス(HAV)の伝播が報告されている。HAV細胞馴化株(Cell-adapted HAV strains)は、通常、血液製剤製造時のウイルス不活化の確認に用いられるが、これらは不活化処理に対する感度が異なると考えられる。ウイルス・バリデーションに適切なHAV細胞馴化株を選ぶため、2種類の物理的不活化処理法下(加熱および高静水圧)で、4株間の不活化効率を比較した。

材料および方法:本試験で使用したHAV細胞馴化株は、KRM238、KRM003(subgenotype IIIB)、KRM031(IA)、TKM005(IB)であった。60℃(～10時間)の加熱、または高静水圧下(～420 MPa)にて、これらの株に処理を行った。immunofocus-staining法でHAV感染力の低下を測定した。

結果:加熱(60℃10時間)処理はHAV感染性を3～5 $\log_{10}$の範囲で低下させたが、KRM238およびTKM005は他2株と比べ不活性化が困難であった。高静水圧処理(420 MPa)も感染性を3～5 $\log_{10}$の範囲で低下させ、KRM031は他の株と比べて不活性化が容易であった。

結論:加熱処理および高静水圧処理によりHAV細胞馴化株間の不活化効果の差が明らかとなり、処理によって各株の反応は異なった。KRM238は不活化が困難で、他の細胞株よりも細胞培養での複製が良好であるため、血液製剤のウイルス汚染に対する安全性を評価するのにもっとも適した候補と考えられる。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

赤十字アルブミン20
赤十字アルブミン25

血液を原料とすることに由来する感染症伝播等

報告企業の意見	今後の対応
加熱および高静水圧の物理的不活化処理法で4株のA型肝炎ウイルスの不活化を行ったところ、それぞれの処理はHAV感染性を3～5 $\log_{10}$の範囲で低下させた。また、血液製剤のウイルス汚染に対する安全性を評価するのにもっとも適した株は耐熱性のKRM238であったとの報告である。 これまで、本剤によるHAV感染の報告はない。さらに最終製品についてHAV-NAT陰性であることを確認している事から本剤の安全性は確保されていると考える。	本剤の安全性は確保されていると考えるが、本剤の重要なウイルス除去・不活化工程である液状加熱に抵抗性のある遺伝子型の存在が示唆されたので、今後もウイルスの検出や不活化する方策について情報の収集に努める。なお、日本赤十字社は、輸血感染症対策として、問診で肝炎の既往があった場合、A型肝炎については治癒後6ヶ月間、家族に発症した人がいる場合は1ヶ月間献血不適としている。

Vox Sanguinis (2009) 96, 14–19

ORIGINAL PAPER

© 2008 The Author(s)
Journal compilation © 2008 International Society of Blood Transfusion
DOI: 10.1111/j.1423-0410.2008.001113.x

Inactivation of hepatitis A virus by heat and high hydrostatic pressure: variation among laboratory strains

N. Shimasaki,[1,2] T. Kiyohara,[1] A. Totsuka,[1] K. Nojima,[3] Y. Okada,[3] K. Yamaguchi,[3] J. Kajioka,[4] T. Wakita[1] & T. Yoneyama[1]

[1]*Department of Virology II,* [2]*Division of Biosafety Control and Research,* [3]*Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases, Gakuen, Musashimurayama, Tokyo, Japan*

[4]*Kitasato Research Center for Environmental Sciences, Kitasato, Sagamihara, Japan*

Vox Sanguinis

Background and Objectives Hepatitis A virus (HAV) transmission via contaminated blood products has been reported. Cell-adapted HAV strains are generally used to confirm virus inactivation in manufacturing blood products, but the strains may differ in their sensitivity to inactivation treatment. To select an appropriate cell-adapted HAV strain for virus validation, we compared the inactivation efficiency among four strains under two different physical inactivation treatments: heat and high hydrostatic pressure.

Materials and Methods The cell-adapted HAV strains used here were KRM238, KRM003 (subgenotype IIIB), KRM031 (IA), and TKM005 (IB). The strains were treated at 60°C for up to 10 h or under high hydrostatic pressure (up to 420 MPa). The reduction in HAV infectivity was measured by an immunofocus-staining method.

Results The heat treatment at 60°C for 10 h reduced HAV infectivity in the range of 3 to 5 $\log_{10}$ among the strains; KRM238 and TKM005 were harder to inactivate than the other two. The high hydrostatic pressure treatment at 420 MPa also reduced infectivity in the range of 3 to 5 $\log_{10}$ among the strains, and KRM031 was easier to inactivate than the other strains.

Conclusion Heat treatment and high hydrostatic pressure treatment revealed differences in inactivation efficiencies among cell-adapted HAV strains, and each strain reacted differently depending on the treatment. KRM238 may be the best candidate for virus validation to ensure the safety of blood products against viral contamination, as it is harder to inactivate and it replicates better in cell culture than the other strains.

Received: 2 May 2008,
revised 19 September 2008,
accepted 20 September 2008,
published online 2 November 2008

Key words: heat inactivation, hepatitis A virus, high hydrostatic pressure inactivation, variation among strains, virus validation.

Introduction

Hepatitis A virus (HAV), which is responsible for acute viral hepatitis, is transmitted primarily by the fecal-oral route, either through the ingestion of contaminated food or water or through person-to-person contact [1,2]. On the other hand, parenteral HAV transmission has also been reported via contaminated blood [3] or blood products [4,5]. Moreover, *in vivo* HAV infection via blood reportedly has a much higher HAV infection efficiency than does oral HAV infection [6]. In developed countries such as Japan, HAV infections have become less common, owing to improved hygiene resulting from the maintenance of water and sewage facilities. Infections in early childhood are relatively rare, and thus the majority

Correspondence: Noriko Shimasaki, Division of Biosafety Control and Research, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1, Gakuen, Musashimurayama, Tokyo 208-0011, Japan
E-mail: shima@nih.go.jp

Table 1 Characteristics of HAV strains used

Strain	Subgenotype	Source	Year of recovery	Number of passages on African green monkey kidney cells	Titre of stock virus (FFU/ml)	Reference	Accession no.
KRM238	IIIB	Outbreak	1977	59	$1{\cdot}5 \times 10^8$	[21]	AB300205
KRM003	IIIB	Sporadic	1979	72	$1{\cdot}5 \times 10^8$	[15,18]	AB425339
KRM031	IA	Outbreak	1977	47	$1{\cdot}5 \times 10^8$	[15]	AB300206
TKM005	IB	Travel-associated	1981	48	$0{\cdot}5 \times 10^8$	[15]	AB300207

of adults remain susceptible to infection, because they lack the immunity to HAV [7]. As this could potentially facilitate massive outbreaks of hepatitis A in the general population, treatment to inactivate HAV in blood and blood products should be improved.

Previous results have demonstrated that, because HAV is a non-enveloped virus, it is quite resistant against chemical inactivation approaches, such as solvent/detergent treatments used in the preparation of blood products [8]. HAV can be inactivated however by pasteurization [9], γ-irradiation [10], and short wavelength ultraviolet light irradiation [11].

Because environmental HAV strains that have just isolated from human generally grow poorly in cell culture, cell-adapted HAV strains are generally used to test virus inactivation. As extensive genetic variation is found among cell-adapted strains [12], the strains may differ in their sensitivity to inactivation treatments. But no studies have considered the variation among cell-adapted HAV strains in testing the efficiency of inactivation treatments.

HAV strains recovered from different parts of the world have been classified into six genotypes (I–VI). Genotypes I, II and III are found in humans, and each of them is further divided into subgenotypes A and B. Most human HAV strains belong to genotypes I and III [13–15]. Subgenotype IA appears to be the predominant virus of hepatitis A cases worldwide, whereas subgenotypes IB and IIIA have been found in Scandinavia and in the Mediterranean region [16,17]. Subgenotype IIIB is unique to Japan [15,18].

To select an appropriate HAV laboratory strain for use in virus validation, we compared the rates of inactivation efficiency among cell-adapted HAV strains by using two different physical inactivation treatments – heat treatment at 60°C and high hydrostatic pressure treatment – among four cell-adapted HAV strains belonging to three subgenotypes. Heat treatment was used as a conventional inactivation treatment for blood products. High hydrostatic pressure treatment is a promising new virus-inactivating technique that is applicable to human immunodeficiency virus in blood products [19] and has been applied to HAV in food [20]. It is expected to be useful for inactivating a broad range of micro-organisms in blood products under conditions without applying high temperatures.

Materials and methods

Virus strains and propagation

Four laboratory HAV strains (KRM238, KRM003, KRM031, and TKM005) were isolated from patients with hepatitis A in Japan [15,21], and these strains were adapted by numerous passages on African green monkey kidney cells. Table 1 shows each strain's subgenotype, passage history, and stock virus titre. All four strains were propagated on an established African green monkey kidney cell line, GL37 [18].

GL37 cells were grown in Eagle's minimum essential medium supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) and 50 μg/ml gentamycine. To prepare the virus stocks, GL37 cells were infected at a multiplicity of infection of 0·1 focus forming units (FFU) per cell in Eagle's minimum essential medium containing 2% FBS, and were incubated for 2 weeks at 36·5°C in the presence of 5% CO_2. The infected cells were harvested by replacing the medium with phosphate-buffered saline containing 2% FBS. Virus stocks were obtained as supernatants of centrifugation at 2380 *g* for 5 min after release of the viruses by three freeze-thaw cycles and sonication of infected cells. The virus stocks were then stored at −80°C until use.

Infectivity assay

The infectious titre of each HAV strain was measured by the immunofocus-staining method described previously [21]. Briefly, a 100 μl portion of the virus dilution was inoculated into duplicate GL37 cells cultures in six-well plates at 36·5°C in the presence of 5% CO_2. After 60 min adsorption, 5 ml of the medium containing 0·6% agarose and 2% FBS was overlaid on each well. The plates were incubated at 36·5°C in the presence of 5% CO_2 for 9 days. The cells were fixed with 80% methanol containing 0·03% H_2O_2 after removal of the agarose medium. HAV foci were revealed by anti-HAV rabbit serum and horseradish peroxidase-conjugated anti-rabbit immunoglobulin G (IgG) (MBL, Nagoya, Japan) followed by colour development with DAB substrate solution (0·5 mg/ml diaminobenzidine, 0·03% $(NH_4)_2Ni(SO_4)_2$, 0·03% $CoCl_2$, and 0·03% H_2O_2 in phosphate-buffered saline).

© 2008 The Author(s)

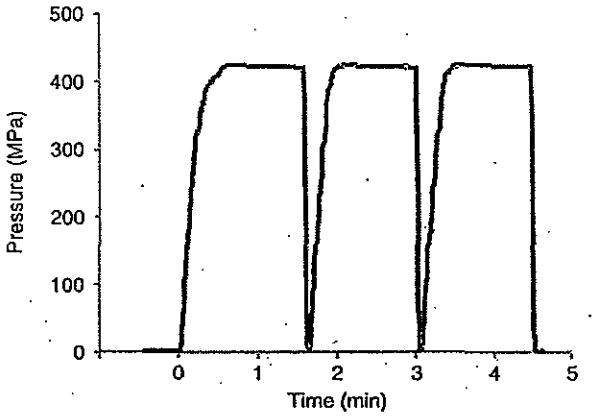


Fig. 1 The pattern of pressure change with high hydrostatic pressure at 420 MPa. Samples were treated at 25–30°C by three cycles of pressurization at the indicated pressure for 1 min followed by immediate release of the pressure. Essentially similar patterns were obtained at other hydrostatic pressures.

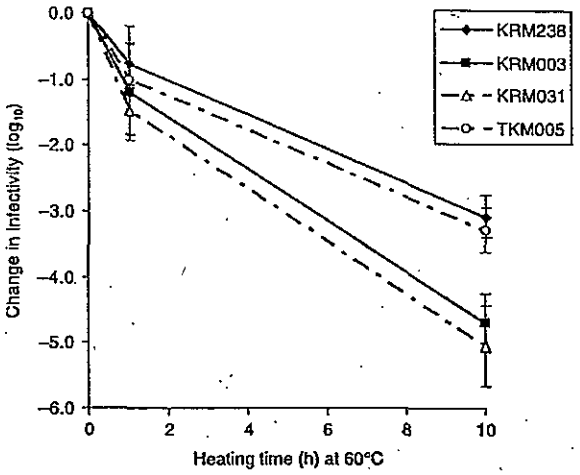


Fig. 2 Inactivation of HAV strains by heat at 60°C. The cell-adapted strains in 25% human serum albumin were treated by heat at 60°C for the indicated times. Data are the means of two or three replicates. Error bars represent the 95% confidence intervals. Change in infectivity (log_{10}) = log_{10} (titre of treated samples) − log_{10} (titre of untreated samples).

Heat treatment

The samples used for the heat treatment were prepared by adding one volume of each virus stock to 9 volumes of 25% human serum albumin (Benesis Corporation, Osaka, Japan). The samples were divided into microcentrifuge tubes in amounts of approximately 0·8 ml, and the tubes were sealed. The samples were heated at 60°C for 1 or 10 h and were then cooled on ice rapidly to arrest the heating process.

Two or three independent trials were conducted for all samples. The 95% confidence limits of these data were statistically determined and assessed; the difference was significant if it was over the 95% confidence limits.

High hydrostatic pressure treatment

The samples used for the high hydrostatic pressure treatment were prepared by adding one volume of each virus stock to 9 volumes of 5% human serum albumin. The samples were divided into ultra-centrifuge tubes (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) in amounts of approximately 1·5 ml, and the tubes were sealed. The sealed tubes were placed in the chamber of a laboratory-sized high hydrostatic pressure instrument designed for food processing (Echigo Seika, Co., Ltd, Niigata, Japan). High hydrostatic pressure was controlled by water filled in the chamber. The samples were treated at 25–30°C by repeating three cycles of pressurization at the indicated pressure for 1 min and then immediately releasing the pressure. Three different pressures (300, 350, or 420 MPa) were used. At 420 MPa, the pattern of pressure change with treatment is shown in Fig. 1.

Two or three independent trials were conducted for all samples. The 95% confidence limits of these data were statistically determined and assessed; the difference was significant if it was over the 95% confidence limits.

Results

Inactivation by heat treatment at 60°C

The four cell-adapted HAV strains were treated in 25% human serum albumin with heat at 60°C for 1 or 10 h. The infectious titres of HAV in the samples were measured after heat treatment, and the reduction in HAV infectivity was then calculated. For all four strains, infectivity was reduced by approximately 1 log_{10} after heat treatment at 60°C for 1 h, indicating that HAV was resistant to heat inactivation as compared, for example, to poliovirus, which Barrett *et al.* reported was much more thermolabile than HAV [22].

With heat treatment at 60°C for 10 h, the reduction of HAV infectivity ranged from approximately 3 to 5 log_{10} among the four strains, as shown in Fig. 2. The reduction in the infectivity of KRM238 was 3·1 log_{10}, that of KRM003 was 4·7 log_{10}, that of KRM031 was 5·1 log_{10}, and that of TKM005 was 3·3 log_{10}. In other words, two strains (KRM238 and TKM005) were more resistant to inactivation by heat treatment than the other two (KRM003 and KRM031). There was 2·0 log_{10} difference between the most resistant strain KRM238 and the most sensitive strain KRM031. There was 1·6 log_{10} of variation in the inactivation rate between KRM238 and KRM003, even though they belong to the same IIIB strain subgenotype. These differences mentioned here were significant.

© 2008 The Author(s)
Journal compilation © 2008 International Society of Blood Transfusion, *Vox Sanguinis* (2009) 96, 14–19

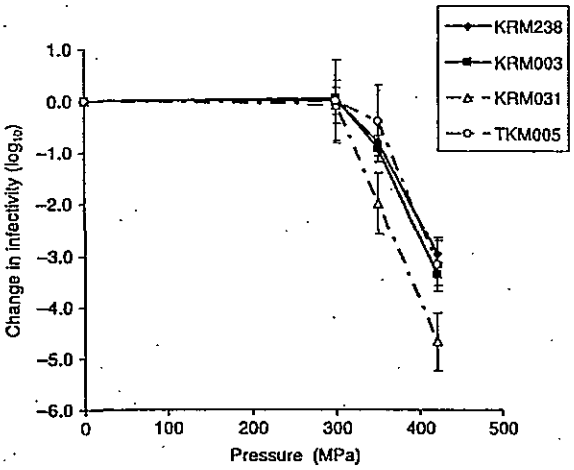


Fig. 3 Inactivation of HAV strains by high hydrostatic pressure. The cell-adapted strains in 5% human serum albumin were treated at the indicated pressures by repeating three cycles. Data are the means of two or three replicates. Error bars represent the 95% confidence intervals. Change in infectivity (log_{10}) = log_{10} (titre of treated samples) − log_{10} (titre of untreated samples).

Inactivation by high hydrostatic pressure treatment

The four cell-adapted HAV strains were treated in 5% human serum albumin with high hydrostatic pressure at 300, 350, or 420 MPa. The infectious titres of HAV in the samples were measured after the treatment, and the reduction in HAV infectivity was then calculated.

None of the HAV strains were inactivated by high hydrostatic pressure of less than 300 MPa, but all of the strains began to show inactivation at pressures exceeding 300 MPa. At 420 MPa, the reduction of HAV infectivity ranged from approximately 3 to 5 log_{10} among the strains, as shown in Fig. 3. The reduction in the infectivity of KRM238 was 3·0 log_{10}, that of KRM003 was 3·4 log_{10}, that of KRM031 was 4·7 log_{10}, and that of TKM005 was 3·2 log_{10}. There was at least 1·3 log_{10} difference, which was significant, between the resistant strains and the sensitive strain KRM031. In other words, high hydrostatic pressure inactivation was more effective against KRM031 than against the other three strains. As with heat inactivation, high hydrostatic pressure inactivation showed variation among the strains.

Accumulative effects of inactivation by heat and pressurization

To evaluate efficiency of two such inactivation treatments in the manufacture of blood products, the combined effects of inactivation by heat at 60°C for 10 h and by high hydrostatic pressure at 420 MPa are calculated by addition as shown in Table 2.

With either treatment, the degree of variation in infectivity reduction between resistant and sensitive strains was approximately 2 log_{10}. KRM238 and TKM005 well resisted inactivation by either heat or high hydrostatic pressure.

The combined reduction in the infectivity of KRM238 was 6·1 log_{10}, that of KRM003 was 8·1 log_{10}, that of KRM031 was 9·8 log_{10}, and that of TKM005 was 6·5 log_{10}.

Discussion

Cell-adapted strains are useful in studies aimed at validating the virus-inactivation procedures used in manufacturing. We report here on variation in inactivation rates – whether by heat treatment or high hydrostatic pressure treatment – among laboratory HAV strains. As shown in Table 2, if both inactivation treatments could be combined, the variation between resistant and sensitive strains would increase. For example, the most sensitive strain, KRM031, showed an estimated total reduction of 9·8 log_{10} via the combined treatments; on the other hand, the most resistant strain, KRM238, showed only a 6·1 log_{10} reduction. The maximum variation among the HAV strains after combined treatment inactivation was predicted to be about 3·7 log_{10}. To ensure the safety of

Table 2 Inactivation among HAV strains by heat and pressurization

HAV strain	Reduction in infectivity (log_{10})		
	By heat at 60°C for 10 h	By high hydrostatic pressure at 420 MPa	By combination[b] of heat and high hydrostatic pressure
KRM238	3·1 (± 0·32)[a]	3·0 (± 0·25)	6·1
KRM003	4·7 (± 0·45)	3·4 (± 0·22)	8·1
KRM031	5·1 (± 0·61)	4·7 (± 0·56)	9·8
TKM005	3·3 (± 0·35)	3·2 (± 0·52)	6·5

[a]Parentheses indicate 95% confidential limits.

[b]Expected values calculated by addition.

© 2008 The Author(s)
Journal compilation © 2008 International Society of Blood Transfusion,

manufactured blood products, it is important to avoid overestimating HAV-inactivation rates. Thus, the HAV strain that is most resistant to inactivation treatment should be used in virus validation.

Considering that KRM238 grows better in cell culture than TKM005 (Table 1), it can be concluded that, among the four strains used here, KRM238 is the best candidate for virus-validation to ensure the safety of blood products against viral contamination. In general, the evaluation of inactivation processes will depend on the strains used for testing.

Our results also indicated that we should evaluate carefully the efficiency of inactivation by selecting an appropriate strain that is resistant to inactivation treatment, and that a strain that is resistant to one particular inactivation treatment may not always be resistant to another. Here, KRM003 was easily inactivated by heat treatment, showing a 4·7 $\log_{10}$ reduction, but was more stubborn against high hydrostatic pressure, which resulted in only a 3·4 $\log_{10}$ reduction. Indeed, when a novel inactivation treatment is applied to the manufacture of blood products to prevent viral contamination, *inactivation treatment must be validated carefully. In other* words, the efficiency of inactivation should be evaluated not only by using a strain that has shown resistance to the standard inactivation treatment, but also by selecting an appropriate strain that is resistant to a newer inactivation treatment. A test strain of virus validation for a newer inactivation should be selected carefully for avoiding a risk of overestimating the resistance of the test strain to a newer inactivation.

Pressurization has emerged as a new technique for inactivating pathogenic viruses in blood plasma and plasma-derived products, as pressurization at 400 MPa exerted no effect on the recovery of biologically active plasma proteins, with the exception of factor XIII [19]. Most enveloped viruses are markedly inactivated at pressures below 400 MPa, as summarized by Grove *et al.* [23]. However, small RNA viruses can vary widely in their sensitivity to high pressure. For example, HAV and poliovirus are both members of the picornavirus family, but they exhibit quite different susceptibilities. HAV is inactivated by 3–5 $\log_{10}$ of infectivity at 420 MPa, whereas poliovirus remains essentially unaffected even at 600 MPa [24]. At this point in time, the mechanism underlying virus inactivation by pressurization is still poorly understood.

Heat inactivation is currently used to inactivate enveloped viruses in particular, such as human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus, in blood products. Moreover, non-enveloped viruses such as HAV and poliovirus differ greatly in terms of their sensitivity to heat inactivation [22]. As with pressurization, in heat treatment the mechanism underlying inactivation of non-enveloped viruses remains unclear.

The cell-adapted HAV strains exhibited disparate sensitivities to the two different treatments used in this study. These findings are important in terms of ensuring safety in the manufacture of blood products. Further studies will be needed in order to validate the inactivation procedures for naturally occurring viral strains.

Acknowledgements

We thank Dr Takashi Shimoike, National Institute of Infectious Diseases, Japan, for his greatly enlightening discussions. We also thank Echigo Seika Co for kindly providing a laboratory-sized high hydrostatic pressure instrument. This study was supported in part by a grant (#H16-IYAKU-017) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

References

1 Fiore AE: Hepatitis A transmitted by food. *Clin Infect Dis* 2004; 38:705–715
2 Hollinger FB, Emerson SU: Hepatitis A virus; in Knipe DM, Howley PM (eds): *Fields Virology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007:911–947
3 Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM: Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion* 2004; 44:1555–1561
4 Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, McCaustland KA, Evatt BL: Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion* 1998; 38:573–579
5 Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B, McCaustland KA, Neidhold S, Robertson BH, Nübling CM, Seitz R, Löwer J: A new cluster of hepatitis A infection in hemophiliacs traced to a contaminated plasma pool. *J Med Virol* 1999; 57:91–99
6 Purcell RH, Wong DC, Shapiro M: Relative infectivity of hepatitis A virus by the oral and intravenous routes in 2 species of non-human primates. *J Infect Dis* 2002; 185:1668–1671
7 Kiyohara T, Sato T, Totsuta A, Miyamura T, Ito T, Yoneyama T: Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973–2003. *Microbiol Immunol* 2007; 51:185–191
8 Robertson BH, Erdman DD: Non-enveloped viruses transmitted by blood and blood products. *Dev Biol (Basel)* 2000; 102:29–35
9 Hilfenhaus J, Nowak T: Inactivation of hepatitis A virus by pasteurization and elimination of picornaviruses during manufacture of factor VIII concentrate. *Vox Sang* 1994; 67:62–66
10 Pruss A, Kao M, Gohs U, Koscielny J, von Versen R, Pauli G: Effect of gamma irradiation on human cortical bone transplants contaminated with enveloped and non-enveloped viruses. *Biologicals* 2002; 30:125–133
11 Chin S, Williams B, Gottlieb P, Margolis-Nunno H, Ben-Hur E, Hamman J, Jin R, Dubovi E, Horowitz B: Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood* 1995; 86:4331–4336
12 Cohen JI, Rosenblum B, Ticehurst JR, Daemer RJ, Feinstone SM, Purcell RH: Complete nucleotide sequence of an attenuated hepatitis A virus: comparison with wild-type virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:2497–2501
13 Lu L, Ching KZ, de Paula VS, Nakano T, Siegl G, Weitz M, Robertson BH: Characterization of the complete genomic

© 2008 The Author(s)
Journal compilation © 2008 International Society of Blood Transfusion, *Vox Sanguinis* (2009) 96, 14–19

sequence of genotype II hepatitis A virus (CF53/Berne isolate). *J Gen Virol* 2004; 85:2943–2952
14 Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS: Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:63–79
15 Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, Totsuka A, Nainan OV, Siegl G, Widell A, Margolis HS, Isomura S, Ito K, Ishizu T, Moritsugu Y, Lemon SM: Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol* 1992; 73:1365–1377
16 Heitmann A, Laue T, Schottstedt V, Dotzauer A, Pichl L: Occurrence of hepatitis A virus genotype III in Germany requires the adaptation of commercially available diagnostic test systems. *Transfusion* 2005; 45:1097–1105
17 Stene-Johansen K, Jonassent TØ, Skaug K: Characterization and genetic variability of hepatitis A virus genotype IIIA. *J Gen Virol* 2005; 86:2739–2745
18 Totsuka A, Moritsugu Y: Hepatitis A vaccine development in Japan; in Nishioka K, Suzuki H, Mishiro S, Oda T (eds): *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Tokyo, Springer-Verlag, 1994:509–513
19 Nakagami T, Ohno H, Shigehisa T, Otake T, Mori H, Kawahata T, Morimoto M, Ueba N: Inactivation of human immunodeficiency virus by high hydrostatic pressure. *Transfusion* 1996; 36:475–476
20 Calci KR, Meade GK, Tezloff RC, Kingsley DH: High-pressure inactivation of hepatitis A virus within oysters. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71:339–343
21 Yoneyama T, Kiyohara T, Shimasaki N, Kobayashi G, Ota Y, Notomi T, Totsuka A, Wakita T: Rapid and real-time detection of hepatitis A virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *J Virol Methods* 2007; 145:162–168
22 Barrett PN, Meyer H, Wachtel I, Eibl J, Dorner F: Inactivation of hepatitis A virus in plasma products by vapor heating. *Transfusion* 1997; 37:215–220
23 Grove SF, Lee A, Lewis T, Stewart CM, Chen H, Hoover DG: Inactivation of foodborne viruses of significance by high pressure and other processes. *J Food Prot* 2006; 69:957–968
24 Kingsley DH, Hoover DG, Papafragkou E, Richards GP: Inactivation of hepatitis A virus and a calicivirus by high hydrostatic pressure. *J Food Prot* 2002; 65:1605–1609

© 2008 The Author(s)
Journal compilation © 2008 International Society of Blood Transfusion, *Vox Sanguinis* (2009) 96, 14–19

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	赤血球，血小板		研究報告の公表状況	Transfusion medicine (Oxford, England) (England) Dec 2008, 18 (6) p379-81	公表国：英国	
販売名（企業名）	－					

研究報告の概要

2006 年 11 月、大阪赤十字社血液センターにおいて、繰り返し供血していた 69 歳の女性が 20-NAT で HBV DNA 陽性であることが判明し、ルーチンの検査では HBsAg、抗 HBs 抗体と抗 HBc 抗体は陰性で、EIA 法による抗 HBc 抗体だけが陽性であり、供血者が抗 HBc 抗体低値の不顕性 HBV 感染者であることを示していた。
この供血者の凍結標本を調査したところ、1999 年 10 月 1 日以降に供血された血清が個別 (ID) -NAT で HBV DNA 陽性であり、13 の供血のうち、11 が輸血に使用されていた。
受血者の HBV 検査記録を収集したが、4 例は既に原疾患で死亡しており、2 例は記録がなかった。残りの 5 例のうち 3 例では輸血前後で、2 例では輸血後のみ HBV 検査が行われており、HBV 感染のサインを示唆する情報はなかったが、HBV 感染が起きたかどうか決定するには不十分である。
神奈川赤十字社血液センターは、繰り返し血小板を提供していた ID-NAT の検出限界付近でウイルス量が揺れ動いていた不顕性 HBV 感染症の症例からの 200mL の血漿を含む濃厚血小板液での HBV 感染症を報告している。日赤血液センターによる最近のルックバック研究では、不顕性 HBV 陽性の供血者から得られた 33 の血液成分中の 1 つ (450mL の新鮮凍結血漿の輸注) で HBV 感染症を起こしており、ミニプール NAT のウインドピリオドの間に供血された 22 の血液成分中 11 の輸注での HBV 感染を明らかにした。
不顕性 HBV 感染者から血液成分の潜在的な危険を明確にするためには，さらに多くの症例が詳細に分析される必要があり、血液成分中の HBV の総輸注量、HBV 免疫抗体の保有状態、受血者の免疫状況、HBV 遺伝子型そして／あるいは突然変異の存在は算定されるべきである。

報告企業の意見	今後の対応
不顕性 HBV 感染者 (HBsAg 陰性) からの輸血による B 型肝炎感染に関する報告である。 当社血漿分画製剤の製造工程における HBV のモデルウイルスに対するウイルスクリアランス指数は 9 以上である。なお、原料血漿はミニプール血漿における NAT 検査で HBV DNA 陰性を確認しており、最終製品においても HBV DNA 陰性を確認している。	今後ともに B 型肝炎ウイルス感染に関する安全性情報に留意していく。

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
(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、・・・・陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、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。

(2)

NIHONSEIYAKU
2008-011

Transfusion Medicine, 2008, 18, 379–381 doi: 10.1111/j.1365-3148.2008.00898.x

LETTER TO THE EDITOR

Transfusions of red blood cells from an occult hepatitis B virus carrier without apparent signs of transfusion-transmitted hepatitis B infection

Dear Sir

To minimize the risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infections, the Japanese Red Cross (JRC) Blood Centers have adopted a multistep screening system to identify donors at risk of HBV infection. First, donors are examined for the hepatitis B surface antigen (HBsAg) by performing reverse passive haemagglutination tests with a sensitivity of 3 ng mL^{-1}. HBsAg-negative donations are screened for antibodies against HBsAg and the hepatitis B core antigen (anti-HBs and anti-HBc, respectively) by particle haemagglutination and haemagglutination inhibition (HI) tests, respectively. Donations with a high anti-HBs titre ($\geq 2^4$ dilution equivalent to 200 mIU mL^{-1}) or a low or zero anti-HBc titre ($\leq 2^4$ dilution) are defined as 'seronegative'. The cut off value for anti-HBc tests is relatively high compared to that of enzyme-linked immunoassays (EIAs) because HBV DNA was not detected by an in-house polymerase chain reaction (PCR) in donors who tested negative for HBsAg and positive for anti-HBc at an HI titre less than 2^5 (Iizuka *et al.*, 1992). Since the introduction of nucleic acid amplification test (NAT) technology, all seronegative donations are pooled (initially, at a pool size of 500 and a current pool size of 20, i.e. 20-NAT) and subjected to NAT (Ampli-NAT, Roche, IN, USA). If the 20-NAT tests positive, the pooled donations are further subjected to individual NAT (ID-NAT) to identify the blood donation that contains the viral genome. The 95% confidence interval of the detection range for HBV in ID-NAT is 22–60 copies of HBV per millilitre (Meng *et al.*, 2001). Donors who did not fall within the algorithm would be either categorized in the window period of 20 NAT or assigned an occult HBV status with a low viral load (reviewed by Raimondo *et al.*, 2007).

Correspondence: Rika A. Furuta, Osaka Red Cross Blood Center, 2-4-43 Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536-8505, Japan.
Tel.: +81 6 6962 7066; fax: +81 6 6962 7029;
e-mail: furuta@osaka.bc.jrc.or.jp

© 2008 The Authors
Journal compilation © 2008 British Blood Transfusion Society

In November 2006, the Osaka Red Cross Blood Center, Japan, identified a repeat donor, namely, a 69-year-old female, whose donation was found to be positive for HBV DNA when tested by the latest 20-NAT. According to the guidelines for the safety of transfusion in the JRC Blood Centers, the serological status of the donation was re-evaluated. The donated blood was found to be negative for HBsAg, anti-HBs and anti-HBc by routine testing methods and positive for only anti-HBc when tested using EIA (AxSYM; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA), indicating that the donor was an occult HBV carrier with a low anti-HBc titre. We retrieved frozen aliquots of previous donations by this donor and found that sera donated on and after 1 October 1999 tested positive for HBV DNA when tested by ID-NAT. The amount of HBV DNA in these donations was less than 100 copies per millilitre, except for two donations (Table 1). From the 13 donations made by this donor in the abovementioned period, 11 components were transfused into recipients (recipient number 1–11 in Table 1). We collected the HBV test records of some of the recipients from the medical institutions where each recipient had been hospitalized. Recipients 3, 6, 7 and 9 had succumbed to their primary disease, and no records were available for recipients 10 and 11. Of the remaining five cases, the HBV test was performed at both the pre- and post-transfusion stages in recipients 1, 4 and 5, but recipients 2 and 8 were tested only at the post-transfusion stage. Recipient 1 was a 70-year-old female who had tested negative for HBsAg and anti-HBc by EIA 2 days prior to transfusion. She was transfused with packed red blood cells (RBCs) and tested negative for HBsAg, anti-HBs and anti-HBc by EIA and negative for HBV DNA by PCR 7 months after the transfusion. These data suggest that the latest RBC component from this occult HBV donor did not cause transfusion-transmitted HBV infection. In recipients 2 and 8, the post-transfusion EIA test results for HBsAg were reported negative. Recipient 4 tested negative for HBsAg by EIA at 11 days before

Table 1. HBV status of the donor and recipients

Donor					Recipients						
								Pretransfusion		Post-transfusion	
Date of donation	Pooled NAT	ID-NAT	Copy number per mL	Component	Recipient number	Age (years)	Primary diseases*	HBsAg	Anti-HBc	HBsAg	Other markers
1 November 2006	+†	+	ND	—¶							
22 May 2006	−†	+	<100	RBCs	1	70	(1)	−	−	−	−, anti-HBs; −, anti-HBc; −, HBV DNA
15 April 2006	−†	+	140	RBCs	2	NA	(2)	NA	NA	−	
26 September 2005	−†	+	210	RBCs	3	NA	NA	−	NA	—**	
27 June 2005	−†	+	<100	—¶							
10 April 2005	−†	+	<100	RBCs	4	86	NA	−	NA	−	−, HBV DNA
15 February 2004	−‡	+	<100	RBCs	5	60	(3)	−	NA	−	
15 September 2003	−‡	+	<100	—¶							
21 March 2003	−‡	+	<100	RBCs	6	69	(4)	−	NA	—**	
1 March 2002	−‡	+	<100	RBCs	7	51	(5)	NA	NA	—**	
1 July 2002	−‡	+	<100	RBCs	8	41	(6)	NA	NA	−	
15 January 2001	−‡	+	<100	RBCs	9	57	(7)	NA	NA	—**	
1 October 1999	−§	+	<100	RBCs	10	NA	NA	NA	NA	NA	
15 April 1999	−§	−	ND	RBCs	11	NA	NA	NA	NA	NA	

NA, *not applicable*; ND, *not determined*.
*Primary Diseases: (1), perforation of sigmoid diverticulum; (2), transverse colon cancer; (3), bleeding gastric ulcer; (4), operative diseases; (5) operative diseases; (6), gastric ulcer; and (7), ovarian cancer.
†20-pooled.
‡50-pooled.
§500-pooled.
¶Not used.
**Decease by the primary disease.

© 2008 The Authors
Journal compilation © 2008 British Blood Transfusion Society, *Transfusion Medicine*, 18, 379–381

transfusion with RBCs. Furthermore, she tested negative for HBsAg at both 17 and 19 months after the transfusion. In addition, PCR results for this patient were negative for HBV DNA 21 months after transfusion. In recipient 5, it was reported that both pre- and post-transfusion sera tested negative for HBsAg by EIA. Although no further reports suggesting any signs of HBV transmission in recipients 2, 4, 5, and 8 have been filed with our blood centre, the HBV test records of these four recipients are insufficient to determine whether transfusion-transmitted HBV infection occurred.

Kanagawa Red Cross Blood Center, Japan, recently reported a case of transfusion-transmitted HBV infection caused by an individual with an occult HBV infection who had repeatedly donated platelets and whose viral load fluctuated around the limit of HBV detection level by the ID-NAT (Inaba *et al.*, 2006). It is noteworthy that the component transfused in this case was a platelet concentrate containing approximately 200 mL of plasma; on the other hand, in our subjects, the transfused component was packed RBCs including 10–15 mL of plasma. A more recent look-back study on transfusion-transmitted HBV infection conducted by the JRC Blood Center identified that only one of the 33 components obtained from occult HBV donors caused the HBV infection (Satake *et al.*, 2007). This particular patient was transfused with 450 mL of fresh frozen plasma. The same study also demonstrated that 11 of the 22 components donated during the mini-pool NAT window period resulted in transfusion-transmitted HBV infection. Although the results of recipient 1 in our case appear to be consistent with those in the look-back study, data available in the literature suggest that occult HBV infection is transmissible, especially in endemic areas (reviewed by Liu *et al.*, 2006). To clarify the potential risks of blood components from occult HBV donors, many more cases need to be analysed in detail, where the total amount of HBV in the component transfused, the presence or absence of HBV antibodies in the component, the immunological status of the recipient, the HBV genotype and/or the presence of mutation(s) should be assessed.

The peculiar criterion of seronegative used in the JRC Blood Centers was a practical solution to exclude donors with a risk of HBV infection, without excessively reducing the size of the donor pool. This criterion was introduced because the prevalence of HBV infection, when serological testing was introduced, was relatively higher in Japan than in other industrialized countries. Our serological screening, however, has failed to identify a few occult HBV carriers with a low anti-HBc titre and a low viral DNA. JRC has been re-evaluating the efficacy of our screening strategy by follow-up surveys, including the present study, and exploring options to be adopted to minimize the risk not only by the occult HBV carrier but also by donors in the 20-NAT window period.

Although we consider that the current possibility of HBV transmission by occult HBV carriers with a low anti-HBc titre is limited in Japan, this consideration cannot be generalized to countries with different HBV prevalence as mentioned above. Once the cut off value of the anti-HBc titre confirming the HBV-DNA-negative status of the donor blood is more rigorously determined, our serological screening algorithm may be an acceptable option in areas of intermediate or high HBV endemicity where NAT is unavailable.

R. A. Furuta,* Y. Kondo,* T. Saito,*M. Tomita,* K. Oka,* Y. Kishimoto,† Y. Tani* & T. Shibata*
**Osaka Red Cross Blood Center, Japanese Red Cross Society, Osaka, Japan and †Department of Hematology and Oncology, Kansai Medical University, Osaka, Japan*

REFERENCES

Iizuka, H., Ohmura, K., Ishijima, A. *et al.* (1992) Correlation between anti-HBc titers and HBV DNA in blood units without detectable HBsAg. *Vox Sanguinis*, 63, 107–111.

Inaba, S., Ito, A., Miyata, Y. *et al.* (2006) Individual nucleic amplification technology does not prevent all hepatitis B virus transmission by blood transfusion. *Transfusion*, 46, 2028–2029.

Liu, C.J., Chen, D.S. & Chen, P.J. (2006) Epidemiology of HBV infection in Asian blood donors: emphasis on occult HBV infection and the role of NAT. *Journal of Clinical Virology*, 36 (Suppl. 1), S33–S44.

Meng, Q., Wong, C., Rangachari, A. *et al.* (2001) Automated multiplex assay system for simultaneous detection of hepatitis B virus DNA, hepatitis C virus RNA, and human immunodeficiency virus type 1 RNA. *Journal of Clinical Microbiology*, 39, 2937–2939.

Raimondo, G., Pollicino, T., Cacciola, I. & Squadrito, G. (2007) Occult hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 46, 160–170.

Satake, M., Taira, R., Yugi, H., Hino, S., Kanemitsu, K., Ikeda, H. & Tadokoro, K. (2007) Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion*, 47, 1197–1205.

© 2008 The Authors
Journal compilation © 2008 British Blood Transfusion Society,

別紙様式第2-1

No. 19

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
				2009. 2. 18	該当なし	

一般的名称	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	研究報告の公表状況		公表国
販売名(企業名)	クロスエイトM250(日本赤十字社) クロスエイトM500(日本赤十字社) クロスエイトM1000(日本赤十字社)		小松 陽樹、乾 あやの、十河 剛、藤澤 知雄. 第40回日本小児感染症学会総会・学術集会; 2008 Nov 15-16; 名古屋市.	日本

研究報告の概要

○母子感染以外のHBV感染によるHBV DNAの解析
【目的】小児における母子感染以外のHBV感染の実態を分子疫学的に把握する。
【方法】成人および小児HBVキャリア82名中で、母親がHBsAg陰性かつ患児以外にHBVキャリアが存在する7家族を対象とし、HBV全遺伝子解析を行い、分子系統樹を用い感染源を検索した。
【成績】HBsAg陽性例は、父親が4家族、兄弟のみが2家族(両親はHBVマーカー陰性)、祖母が1家族であった。血清が得られた7家族中3家族(2家族;父親HBsAg陽性、1家族;祖母HBsAg陽性)を対象にHBV遺伝子解析を行った。Family1は長女3歳がHBVキャリアと判明し、父親および長男5歳がHBsAg陽性、母親はHBsAb陽性であった。Family2は次男4歳がHBVキャリアと判明し、長男9歳、長女2歳がHBsAg陽性、母親がHBsAb陽性であった。Family3は、12歳女児がB型劇症肝炎と診断され、祖母がHBVキャリア、同居の従弟が同時期にB型急性肝炎と診断された。分子系統樹解析ではいずれも家族でも高い相同性を示し、それぞれ1つのクラスターを形成したため同じ感染源であると考えられた。
【考察】アジア諸国の中でHBV浸淫度が比較的低いと考えられる本邦でも、母子感染以外のHBV感染経路は無視できない。7家族中3家族で父親以外の感染源の可能性があり、祖母からの感染は分子疫学的に感染経路を証明できた。
【結語】母子感染など感染リスクが高い集団に対してのみワクチン接種を行う"target strategy"ではこのような水平感染を完全に防止することは不可能であり、本邦でuniversal vaccinationが必要と考えられた。

報告企業の意見	今後の対応
母親がHBsAg陰性かつ家族内に患者以外のHBVキャリアが存在する成人および小児HBVキャリア7家族を対象とし、HBV全遺伝子解析に基づく分子系統樹を用い感染源を検索したところ、3家族で父親以外の感染源の可能性があり、祖母からの感染は分子疫学的に感染経路を証明できたとの報告である。 これまで、本剤によるHBV感染の報告はない。また本剤の製造工程には、平成11年8月30日付医薬発第1047号に沿ったウイルス・プロセスバリデーションによって検証された2つの異なるウイルス除去・不活化工程が含まれている。さらに最終製品についてHBV-NAT陰性であることを確認していることから、特別の対応を必要としないと考える。	今後も引き続き情報の収集に努める。なお、日本赤十字社では献血時のスクリーニング法としてより感度の高い化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)および新NATシステムを導入し、陽性血液を排除している。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

クロスエイトM250
クロスエイトM500
クロスエイトM1000

血液を原料とすることに由来する感染症伝播等
vCJD等の伝播のリスク

【研究奨励賞】

E-20 母子感染以外の HBV 感染による HBV DNA の解析

小松 陽樹、乾 あやの、十河 剛、藤澤 知雄

済生会横浜市東部病院こどもセンター

【目的】小児における母子感染以外の HBV 感染の実態を分子疫学的に把握する。【方法】当科でフォロー中の成人および小児 HBV キャリア一82 名のなかで母親が HBs 抗原陰性かつ患児以外に HBV キャリアが存在する 7 家族を対象とした。HBs 抗原陽性の家族から得られた血清を用いて HBV 全遺伝子解析を行い、分子系統樹を用いて感染源の検索を行った。【成績】父親が HBs 抗原陽性例は 4 家族、兄弟のみ HBs 抗原陽性例は 2 家族（両親は HBV マーカー陰性）、祖母 HBs 抗原陽性例は 1 家族であった。7 家族中 3 家族（2 家族；父親 HBsAg 陽性、1 家族；祖母 HBsAg 陽性）にて家族から血清が得られ、この 3 家族を対象に HBV 遺伝子解析を行った。Family1 は長女 3 歳が伝染性単核球症罹患時の血液検査にて HBV キャリアが判明。家族内検索にて父親および長男 5 歳が HBsAg 陽性、母親は HBsAb 陽性。Family2 は次男 4 歳が胃腸炎症罹患時の血液検査にて HBV キャリアが判明。家族内検索にて父親、長男 9 歳、長女 2 歳が HBsAg 陽性、母親は HBsAb 陽性。Family 3 は、12 歳女児が黄疸と全身倦怠感を主訴に来院し、B 型劇症肝炎と診断された。祖母が HBV キャリアであり、同居していた。同時期に従弟は B 型急性肝炎と診断された。分子系統樹解析では、3 家族においていずれも高い相同性を示すとともに、各家族がそれぞれ 1 つのクラスターを形成し、同じ感染源であると考えられた。【考案】アジア諸国の中で HBV 浸淫度が比較的低いと考えられる本邦でも、父子感染など母子感染以外の HBV 感染経路は無視できない。7 家族中 3 家族で父親以外の感染源の可能性があり、祖母からの感染は分子疫学的に感染経路を証明できた。【結語】母子感染など感染リスクが高い集団に対してのみワクチン接種を行う” target strategy” ではこのような水平感染を完全に防止することは不可能であり、本邦で universal vaccination が必要と考えられた。

E-21 治療後もβ-D-グルカン高値が持続するカンジダ血症の一例

鹿間 芳明、安藤 智暁、石川 順一、赤城 邦彦

神奈川県立こども医療センター感染免疫科

β-D-グルカンは真菌細胞壁の主要成分であり、特にカンジダ感染症では感度の高い検査法として頻用されている。今回我々は、カンジダ血症に対して抗真菌剤の治療を行い、臨床症状、培養を含む検査データから治癒と考えられる状態に至ったにもかかわらず、β-D-グルカン異常高値のみが持続する男児例を経験したので報告する。 症例は生来健康な 4 歳男児。腹痛、下痢、嘔吐のため近医数回受診の後、第 8 病日前医入院。第 12 病日皮下出血斑に気づかれ、アレルギー性紫斑病と診断されプレドニン 2mg/kg/d 開始されたところ翌日には腹痛消失。しかし食事開始すると腹痛・血便が再燃するため食止・再開を繰り返し、PSL 開始 15 日目に当院転院。PSL と第 13 因子製剤で治療継続していたところ、入院 3 日目より発熱。血液培養で *Candida parapsilosis* が検出されたため MCFG にて治療開始。入院 11 日目の血液培養で再度同菌が検出されたためボリコナゾールを併用し、その後解熱したが入院 13 日目の血液培養でも陰性化していなかったため、眼科受診、腹部超音波、腹部 CT、頭部 CT、心臓超音波などで全身検索を行ったが、膿瘍形成や感染性心内膜炎を示唆する所見は得られなかった。抗真菌剤は 2 週間点滴で使用した後 VCZ＋FCZ 内服に変更、再発熱や炎症反応の増悪がみられないことを確認して外来フォローとした。血中 β-D-グルカンは入院時すでに 1610pg/ml と高値であったがその後も増加し、退院前の最高値 3460pg/ml、退院後も発熱などの症状はないが 7400pg/ml まで上昇した。抗真菌剤開始後は腹部症状消失していたがむしろ便秘傾向であったため、緩下剤を開始し、抗真菌剤は合計約 2 ヶ月で中止とした。その後は緩やかに低下傾向であるが、発症から 8 ヶ月経った段階でまだ 884pg/ml と高値が続いている。

別紙様式第2-1

No. 22

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
				2008. 11. 20	該当なし	

一般的名称	人血清アルブミン	研究報告の公表状況	古居 保美、五十嵐 正志、蕎麦田 理英子、猪俣 尋史、星 友二、福田俊洋、松本 千恵子、鈴木 光、柚木 久雄、内田 茂治、三根 英子、田所 憲治 日本赤十字社NAT研究グループ. 第32回 日本血液事業学会総会; 2008 Oct 2-4; 大阪市.	公表国 日本
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)			

研究報告の概要

○NATスクリーニング検査で検出されたHCV-RNA陽性検体の解析

【はじめに】1999年7月のNATスクリーニング検査(以下「NAT」という)導入以降、2008年3月までに111本のHCV-RNA陽性検体が検出され、Genotypeの分類結果について献血者情報等をもとに解析を行い、HCVの感染動向を調査した。

【対象と方法】NATで検出されたHCV-RNA陽性検体のGenotypeについて、Core領域196bpの塩基配列をRT-PCR direct sequence法で決定し、分子系統樹解析により分類した。

【結果】HCV-RNA陽性検体のGenotypeは、1b:30本(27.0%)、2a:52本(46.8%)、2b:29本(26.1%)で、その他のGenotypeは検出されなかった。献血者の性別は男性71人(64.0%)、女性40人(36.0%)で、平成18年度の全献血者男女比(男性64.5%、女性35.5%)と完全に一致した。Genotypeの男女比は1bが15:15、2aは33:19、2bは23:6で、Genotype 2bで男性の割合が高かった。献血者の年齢別では、10代～20代で平成18年度の献血者の年代別構成比よりも高かった。また献血者100万人あたりの陽性者数を求めたところ、1bは中部地方以西で多く、関東地方以北では少なかった。2aは中部地方で若干多いものの、北海道を除き、その他の地域ではあまり差は見られなかった。2bは関東地方で多く、中部地方及び東北地方では検出されていない。

【考察】NATで検出されたHCV-RNA陽性検体はGenotype 2aが最も多く、1bと2bがほぼ同数だった。RNA陽性献血者のGenotypeを分類して感染傾向を調査していくことは、日本の急性肝炎患者の動向を予測するのに有用であると思われるので、引き続き行っていきたい。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

赤十字アルブミン20
赤十字アルブミン25

血液を原料とすることに由来する感染症伝播等

報告企業の意見	今後の対応
1999年7月からの2008年3月までにNATで検出された111本のHCV-RNA陽性検体のGenotype解析の結果、Genotype 2aが最も多く、1bと2bがほぼ同数だったとの報告である。 これまで、本剤によるHCV感染の報告はない。本剤の製造工程には、平成11年8月30日付医薬発第1047号に沿ったウイルス・プロセスバリデーションによって検証された2つの異なるウイルス除去・不活化工程が含まれている。また最終製品についてHCV-NAT陰性であることを確認していることから、本剤の安全性は確保されていると考える。	本剤の安全性は確保されていると考えるが、NATでのみ陽性となる献血者は新規感染者の可能性があるため、Genotypeを分類して感染傾向を調査していくことは、日本の急性肝炎患者の動向を予測するのに有用であり、今後もGenotypeの調査を継続するとともに、情報の収集に努める。なお、献血時のHCVスクリーニング法としてより感度の高い化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)および新NATシステムを導入した。

MedDRA/J Ver.11.0.J

19

HBVの一過性感染におけるeAg/eAb セロコンバージョンとプレコア領域の変異

埼玉県赤十字血液センター

宮川恵子，五反田裕子，大沼　均，
立花克己，吉川　昭，清口秀昭

〈目的〉HBVの慢性持続感染者においては，一般的にプレコア変異，プロモーター変異が生じることによりe抗原の産生が低下し，e抗原期からe抗体期へセロコンバージョンすることが報告されている。HBVの一過性感染でも同様な現象が生じているかどうかを献血者のNAT陽性者を追跡調査した結果から調べたので報告する。〈対象と方法〉1999年から2003年までの間に日赤の血清学的検査陰性でNAT陽性になった349症例の内，e抗原陽性期からe抗体にセロコンバージョンしている追跡可能な症例を対象とした。塩基配列はプレコア領域のPCRを行い，PCR-ScriptAmpCloningKit（STRATAGENE）を用いてクローニングした。得られたクローンはプラスミッドをQIAprepMiniprepKit（QIAGEN）にて抽出しDNAシークエンスを解析した。〈結果と考察〉野生株に一過性感染した献血者のe抗原陽性期の検体から7クローン，e抗体にセロコンバージョンした検体から17クローンを調べたところプレコア変異部位の塩基配列に変異は生じていなかった。一方プレコア変異株の一過性感染では，感染当初はe抗原もe抗体も認められないものの，コア抗体出現に伴いe抗体が認められるようになったが塩基配列の変異は認められなかった。一過性感染では，慢性持続感染の場合と異なり，核酸の変異をほとんど伴わず，野生株のままe抗原からe抗体にセロコンバージョンし，血中HBV-DNA量も定量限界以下に減少することが確かめられた。

20

NATスクリーニング検査で検出された HCV-RNA陽性検体の解析

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所[1]，
東京都西赤十字血液センター[2]，
日本赤十字社血液管理センター[3]，日本赤十字社[4]
古居保美[1]，五十嵐正志[1]，蕎麦田理英子[1]，
猪俣尋史[1]，星　友二[1]，福田俊洋[1]，
松本千恵子[1]，鈴木　光[1]，柚木久雄[2]，
内田茂治[3]，三根英子[3]，田所憲治[4]，
日本赤十字社NAT研究グループ[4]

【はじめに】1999年7月のNATスクリーニング検査（以下「NAT」という）導入以降，2008年3月までにHCV-RNA陽性検体111本が検出された。その111本についてGenotype分類を行ってきたので，その結果について献血者情報等を基に解析を行いHCVの感染動向を探ることとした。【対象と方法】NATで検出されたHCV-RNA陽性検体111本を対象とした。GenotypeはCore領域196bpの塩基配列をRT-PCR direct sequence法で決定し，分子系統樹解析により分類した。【結果】HCV-RNA陽性検体111本のGenotypeは，1b：30本（27.0%），2a：52本（46.8%），2b：29本（26.1%）で，その他のGenotypeは検出されなかった。献血者の性別は男性71人（64.0%），女性40人（36.0%）と男性が多かったが，平成18年度の全献血者男女比（男性64.5%，女性35.5%）と完全に一致した。Genotypeの男女比は1bが15：15，2aは33：19，2bは23：6で，Genotype 2bで男性の割合が高かった。献血者の年齢別では，10代～20代で平成18年度の献血者の年代別構成比よりも高かった。また地域別に献血者100万人あたりの陽性者数を求めたところ，1bについては中部地方より西の地方で多く，関東以北では少なかった。2aについては，中部地方で若干多いものの，北海道を除くその他の地域ではあまり差は見られなかった。2bについては関東地方で多く，中部地方及び東北地方では検出されていない。【考察】NATで検出されたHCV-RNA陽性検体はGenotyp2aが最も多く，1bと2bがほぼ同数であった。NATで検出されたHCV検体のGenotypeを分類して感染傾向を調査していくことは，日本の急性肝炎患者の動向を予測するのに有用であると思われるので，引き続き行なっていきたい。

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
				2008. 11. 20	該当なし	

一般的名称	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	研究報告の公表状況	Ikeda H, Matsubayashi K, Sakata H, Takeda H, Kon E, Sato S, Kato T, Abe I, Satoru H, Tadokoro K. AABB Annual Meeting and TXPO 2008; 2008 Oct 4-7; Montreal.	公表国
販売名(企業名)	クロスエイトM250(日本赤十字社) クロスエイトM500(日本赤十字社) クロスエイトM1000(日本赤十字社)			日本

研究報告の概要

○北海道の献血者におけるHEV感染症

背景:日本を含む先進工業国でHEVの輸血伝播が複数認められているが、献血者のHEV感染は未解明である。一方、日本のHEV感染は、主に人畜獣共通伝染病の食物介在経路であると考えられており、E型肝炎の散発性症例を引き起こしている。

方法:2005～2007年まで、北海道においてプールNATによりHEV RNAの有無についてスクリーニングを実施した。HEV -NAT RNA陽性(RT-PCR)献血者および抗HEV抗体陽性(ELISA)献血者について遡及及び追跡調査を実施した。HEV遺伝子型はダイレクトシーケンス法により決定した。また、献血者の食事歴についてアンケート調査を実施した。

結果:献血者834,843名のうち、HEV-NAT陽性献血者が100名特定され、男女比72/28、平均年齢41.0±2.5、遺伝子3/4型比92/6であった。74名からは抗HEV抗体は検出されず、20名からIgM抗HEV抗体が検出された。6ヵ月以内の前回献血歴がある39名の前回検体中からは、HEVマーカーは検出されなかった。献血時に肝炎の臨床症状を示す者はなかった。追跡調査を実施できた23名中13名は、ALT値の一過性の上昇(60IU/L超)が見られ、内2名がE型肝炎を発症した(最大ALT値:1,250、3,366 IU/L)。HEV RNAは、数ヶ月以内に消失することが確認され、HEVウイルス血症は献血から最長55日間持続した。NAT陽性献血者の76%(59/78)は、献血前に動物内臓を食べていた。

結論:北海道の献血者の約1/8,300はHEV RNA陽性で、多くは無症候性であったがウイルス血症は数ヶ月間持続する。これら献血者は、動物の内臓の摂取による人畜共通性食物媒介感染の可能が高い。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

クロスエイトM250
クロスエイトM500
クロスエイトM1000

血液を原料とすることに由来する感染症伝播等
vCJD等の伝播のリスク

報告企業の意見	今後の対応
2005～2007年に北海道で実施したプールNATによるHEV RNAスクリーニングの結果、献血者の約1/8,300はHEV RNA陽性であった。ほとんどの献血者は動物内臓を摂取しており、無症候性であったがウイルス血症は数ヶ月間持続したとの報告である。HEVは脂質膜のないRNAウイルスである。これまで、本剤によるHEV感染の報告はない。本剤の製造工程には、平成11年8月30日付医薬発第1047号に沿ったウイルス・プロセスバリデーションによって検証された2つの異なるウイルス除去・不活化工程が含まれていることから、本剤の安全性は確保されていると考える。	本剤の安全性は確保されていると考えるが、今後もHEV感染の実態に関する情報の収集及び安全対策に努める。日本赤十字社では、厚生労働科学研究「E型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究班」と共同して、献血者におけるHEV感染の疫学調査を行っている。加えて、北海道における輸血後HEV感染報告を受け、試験的に北海道では本報告のベースとなった研究的NATを行うなど安全対策を実施している。

negative. Self-trigger sites had fewer TPs (1) than primary and neighbor sites (21 and 11 respectively); primary and self-trigger sites yielded more FPs (10 and 4) than the neighbor trigger (2 FPs), $p < 0.0001$. 75% of centers (6 of 8) using primary trigger criteria had ID-yields versus 67% (8 of 12) using neighbor triggers, and 8% (1 of 12) using self triggers. At 57 centers that did not trigger, 17 (30%) had at least 1-PVD identified by MP. FPs occurred more frequently with ID vs MP ($p < 0.0001$); FP rates did not differ between automated (Tigris) and semi-automated (eSAS) testing, $p < 0.2792$. **Conclusions:** These data demonstrate that the recommended minimal AABB trigger criteria of 2-PVDs and a rate of 1:1000 missed viremic donors; therefore it is reasonable to adopt more stringent triggers for the 2008 season, including elimination of the rate criterion and triggering on 1 PVD for regions adjacent to centers which have already triggered. However, self triggering prior to the detection of any PVDs had very limited yield and required a significant proportion of testing capacity.

TABLE 1. WNV Procleix Assay Test Results: June–November 2007

Test Format	Negative		Initial Positives		False Positives		True Positives	
	#	%	#	%	#	%	#	%
MP-NAT	1,143,590	93.88572	103	0.008	5	0.00041	129	0.0106
ID-NAT	74,273	6.097617	100	0.008	35	0.00287	34	0.0028
Total	1,217,863	NA	203		40		163	

Note: MP-NAT true positives include ID-tested donations, positive at 1:16 (MP) dilution.

Disclosure of Conflict of Interest

Joan Dunn Williams, Gene Robertson, Sally Caglioti, Robert Williams, Michael P. Busch, Randall Spizman, Steven Kleinman: Nothing to Disclose

SP156

Effectiveness of Single Unit Testing in Detecting West Nile Virus in Viremic Donations

G Hawes[1] (edna.zuber@blood.ca), M Fearon[1], N Dibdin[2], J Brown[2], E Zuber[3]. *[1]Canadian Blood Services, Toronto, ON, Canada;[2]Canadian Blood Services, Ottawa, ON, Canada;[3]Canadian Blood Services, Toronto, Canada.*

Background: A Canadian blood agency has tested all donations for West Nile Virus (WNV) in pools of 6 since July 1, 2003. There are strategies in place to test donations for WNV by Single Unit testing (SUT) following the identification of one positive donation found through Minipool testing (MP) or when human cases within the previous 2 weeks were identified in the population of a health region at a rate of greater than 1 in 1000 in rural areas or greater than 1 in 2500 in urban areas. A study was undertaken to determine the effectiveness of SUT in 2006 and 2007. **Methods:** Plasma was available from 50 donations (4 from 2006 and 46 from 2007) identified as WNV positive by SUT and confirmed by an alternate WNV NAT assay and/or by the presence of WNV IgM and/or IgG antibodies. Master 1 in 6 dilutions of each donation were prepared with 4.5 mL of donor sample plus 22.5 mL of Normal Human Plasma (NHP) as diluent to mimic MP. Each of 2 WNV testing laboratories was sent 3 replicates of each dilution from the 50 donations and 3 replicates of NHP as controls. All replicates were labelled as "blind" samples for each testing site. Testing was performed with the Roche cobas TaqScreen West Nile Virus Test, for use with the cobas s 201 System. **Results:** WNV was consistently detected in MP for 46% of the samples as 23 of 50 donations were MP positive for all 6 replicates. WNV was not consistently detected in MP in 54% of the samples – 12 of 50 donations (24%) were MP negative in 1 to 5 replicates and 15 of 50 donations (30%) were MP negative for all 6 replicates. All NHP controls were MP negative. When IgG and/or IgM WNV antibodies were present, the samples were less likely to be MP positive. The 3 donor samples that were negative by alternate WNV NAT but had detectable WNV IgG and IgM antibodies were negative by MP. **Conclusion:** WNV SUT has proven to be an effective strategy to detect WNV viremic donors through the infectious season. MP testing is still not sensitive enough to detect all potentially infectious donations.

No. MP Replicates Positive	No. Donations	Alternate NAT			WNV IgG and/or IGM Antibodies		
		Pos	Neg	Neg	Pos	Equiv.	NT
All (6)	23	23	0	16	2	0	5
Some (1-5)	12	12	0	2	7	2	1
None (0)	15	12	3	1	13	0	1
Total	50	47	3	19	22	2	7

Equiv. = Equivocal NT = Not Tested

Disclosure of Conflict of Interest

Gordon Hawes, Margaret Fearon, Jamie Brown: Nothing to Disclose
Edna Zuber: Roche Molecular Systems – Board NewGen – No honoraria or financial support
Nicholas Dibdin: Not Specified

SP157

Evaluation of NS1 Antigen Detection of Dengue Virus in Healthy Blood Donors During a Dengue Outbreak in Martinique

M Rits[1] (pascale.richard@efs.sante.fr), N Fatiha[2], R Cesaire[3], P Richard[4]. *[1]Etablissement français du Sang de Martinique, Fort de France, Martinique;[2]laboratoire de virologie, Fort de France, Martinique;[3]Centre Hospitalier Universitaire de Fort-de-France, Fort de France, Martinique;[4]Fort de FranceMartinique.*

Background: A dengue virus type 2 (DENV-2) outbreak occured in Martinique from Sptember 2007 to January 2008. Among an insular population of 400,000 inhabitants, 17,990 people were infected (5%) according to the dengue vigilance network. Since the first care in blood transfusion remains the viral safety, it was decided by the "Etablissement français du Sang" (EFS) to evaluate the validity of NS1 antigen (Ag) detection in blood donations as screening assay. **Methods:** The presence of NS1 Ag was detected by the Platelia dengue NS1 Ag kit purchased from Bio-Rad Company. The performance of ELISA was evaluated with, as reference test, RT-PCR using serotype-specific primers. Three studies were conducted to evaluate NS1 Ag detection. A first retrospective study included 136 blood samples coming from a clinic serum library and known as RT-PCR positive for dengue virus (DENV-1: 2; DENV-2: 125; DENV-3: 3; DENV-4: 6). All these samples were tested for the presence of NS Ag. A second prospective studies consisted of 110 blood samples from patients consulting, during dengue outbreak, for severe febrile syndrome compatible with dengue infection. On each of the second series NS1 Ag was carried out in comparison with RT-PCR technique. The third study was a prospective screening for NS1 Ag and dengue genomic material on 561 blood samples from healthy blood donors. This last investigation was performed during the epidemical peak of dengue outbreak. **Results:** In the first series, NS1 Ag was found positive in 83/136 (61%) samples positive for dengue virus with RT-PCR. No false positive (NS1 Ag+/RT-PCR-) were observed. In the second prospective study, one half of the samples (55/110) were negative for dengue markers (NS1 Ag and RT-PCR). The other half was positive in RT-PCR for DENV-2. Among these positive samples, 36/55 (65%) reacted with the NS1 Ag assay. In the last prospective investigation in healthy blood donors, one sample was found positive as well for the NS1 Ag as for the DENV-2 RT-PCR (1/561, or 1,8 per thousand). The donor concerned was asymptomatic before and after (1 week) his blood donation. In the mean time, we have performed NS1 Ag detection as screening test for all blood donors during dengue outbreak and we have found 6 sera positive for NS1 Ag among the 6,904 tested donations (1,5 per thousand). All the six donors concerned were asymtomatic. **Conclusions:** In comparison with RT-PCR technique, NS1 Ag assay showed sensitivity around 60-65%. According to these results, dengue NS1 Ag detection did not totally fit the gold standard in transfusion screening. Our first evaluation concerning incidence of dengue virus in healthy blood donors are preliminary results. More specific studies with accurate epidemiological tools will follow.

Disclosure of Conflict of Interest

Michel Rits, Raymond Cesaire: Nothing to Disclose
Najioullah Fatiha, Pascale Richard: Not Specified

SP158

HEV Infection Among Blood Donors in Hokkaido, Japan

H Ikeda[1] (k-tadokoro@bs.jrc.or.jp), K Matsubayashi[1], H Sakata[1], H Takeda[1], E Kon[1], S Sato[1], T Kato[1], I Abe[2], H Satoru[3], K Tadokoro[4]. *[1]Hokkaido Red Cross Blood Center, Sapporo, Japan;[2]Japanese Red Cross Plasma Fractionation Center, Chitose, Japan;[3]JAPANESE RED CROSS SOCIETY, Tokyo, Japan;[4]Japanese Red Cross Blood Service Headquarters, Tokyo, Japan.*

Background: Several cases of transfusion-transmission of HEV have been recognized in industrialized countries including Japan. However, little is known about the situation of the HEV infection among blood donors. On the other hand, zoonotic food-borne route is regarded as a main route of HEV infection in Japan, which causes sporadic cases of hepatitis E. **Methods:** Blood donors were screened for the presence of HEV RNA by pooled NAT from 2005 to 2007 in Hokkaido. Look-back and follow-up studies were carried out for the NAT-positive donors with HEV RNA (real-time RT-PCR) and anti-HEV antibodies (ELISA). For look-back, the samples at previous

donations were used. HEV genotype was determined by direct sequencing of PCR products of partial regions within ORF1 and/or ORF2. Questionnaire survey on eating history before the donation was also conducted for the NAT-positive donors. **Results:** Out of 834,843 donors, 100 of HEV NAT-positive donors were detected. Male/female, average age and genotype 3/4 were 72/28, 41.0 ± 12.5 and 92/6, respectively. In 74 HEV positive donors, no anti-HEV was detected and in 20 donors, IgM anti-HEV was detected at the donation. Thirty-nine positive donors had histories of previous donations within 6 months and no HEV marker was detected in the samples of such previous donations. None of donors showed clinical sign of hepatitis at the donation. Out of 23 NAT-positive donors who could be followed up more than twice within a month after the donation, 13 showed elevation of ALT level higher than 60 IU/L. The ALT elevation was transient in 11 donors. However, two of the 13 developed hepatitis E and their peak ALT levels were 1250 and 3366 IU/L, respectively. HEV RNA of all the 23 donors was confirmed to disappear within a few months. HEV viremia persisted up to 55 days at the longest after the HEV-positive donation. In 3 donors, IgG anti-HEV became undetectable after 1 to 1.5 year after donations. Most of NAT-positive donors (59/78, 76%) had histories of eating animal viscera before their donations. **Conclusion:** About 1/8300 of blood donors in Hokkaido were HEV RNA-positive. Most of them were in their early phase of HEV infection at donation and remained asymptomatic, although HEV viremia persists for a few months. They are likely to be infected via zoonotic food-borne route by eating animal viscera.

Disclosure of Conflict of Interest

Hisami Ikeda, Keiji Matsubayashi, Hidekatsu Sakata, Hiromi Takeda, Emi Kon, Shinichiro Sato, Toshiaki Kato, Ikuma Abe, Hino Satoru, Kenji Tadokoro: Nothing to Disclose

SP159

Switching to Single-unit Testing: Importance of an In-house Test for Blood Donor West Nile Virus Testing

I Chateauneuf[1] (maryse.st-louis@hema-quebec.qc.ca), M-C Chevrier[1], L Thibault[1], G Delage[2], C Castilloux[1], M-E Nolin[1], M Guerin[1], B Caron[1], F Bernier[3], Maryse St-Louis[1]. *[1]Hema-Quebec, Quebec, QC, Canada; [2]Héma-Québec, ville St-Laurent, QC, Canada; [3]Hema-Quebec, Ville St-Laurent, QC, Canada.*

Background: West Nile Virus (WNV) nucleic acid testing (NAT) is routinely done in mini-pool format. Single-donor testing is used for mini-pool resolution, when there are not enough samples to prepare a mini-pool or in situations of high incidence of WNV infection in a given area. Since the summer of 2004, Hema-Québec has performed single-unit testing on blood donors from areas with high WNV activity. The decision to switch from mini-pool to individual donor testing is based on the identification of a positive donor sample by the testing laboratory. This report describes the contribution of a previously described in a previous AABB meeting (San Diego, 2003) in-house assay to the management of the decision-making process concerning the switch from mini-pools to single-donor testing. **Methods:** Routine screening of blood donations is performed by our testing laboratory in mini-pools of 6 donors using the Cobas TaqScreen WNV NAT assay (Roche Molecular Systems). An in-house confirmatory WNV NAT was designed by our Operational Research unit with specific DNA primers distinct from those used in the Roche Molecular Systems testing kit. In-house kits were produced within a Good Manufacturing Practices environment and their use was approved by Health Canada. Stability and sensitivity were monitored monthly and results were reviewed by quality assurance. WNV-positive samples were sent to the research testing unit for confirmation and test results were returned to the Medical Director within 24 hours. **Results:** During summers of 2004 to 2007, 499,681 blood donors were tested and 10 mini-pools were positive with the WNV assay. After resolution, samples from 2 mini-pools were all negative and 8 samples were found positive. Of these, 7 were tested with the in-house assay. Two samples were confirmed positive while 5 came out negative for WNV. None of the 5 unconfirmed donors have developed antibodies to WNV on follow-up, whereas the two confirmed by our in-house assay were also confirmed by seroconversion with an immunological assay. **Conclusion:** Single-donor testing has a major impact on resources in the blood testing laboratory. Decisions based on false-positive screening test results could lead to substantial costs. The rapid availability of confirmatory results through a close collaboration between Research and Operations contributes to well-informed decisions by Operations management.

Disclosure of Conflict of Interest

Isabel Chateauneuf, Marie-Claire Chevrier, Louis Thibault, Gilles Delage, Cindy Castilloux, Marie-Eve Nolin, Matthieu Guerin, Brigitte Caron, France Bernier, Maryse St-Louis: Nothing to Disclose

SP160

The Role of Platelet Bound Antibodies on Thrombocytopenia in Acute Dengue Virus Infection

F Rossi[1] (maluz@unicamp.br), R Angerami[2], Joyce Annichino-Bizzacchi[3], V Castro[4], B Kemp[3], M Resende[5], Vania del Guercio[3], L Silva[6], Maria L Barjas-Castro[7]. *[1]State University of Campinas-UNICAMP, Campinas – SP, Brazil; [2]Hospital of Clinics/State University of Campinas, Campinas – SP, Brazil; [3]Campinas – SP Brazil; [4]Hematology and Hemotherapy Center – UNICAMP, Campinas, Brazil; [5]State University of Campinas, Campinas – SP, Brazil; [6]Sienaltaly; [7]UNICAMP, Campinas, Brazil.*

Background: Dengue is an endemic-epidemic mosquito-borne viral disease, caused by the dengue virus (DV) with an increasing incidence in the world-wide distribution. This disease may have unusual complications such as hepatic damage, cardiomyopathy, encephalopathy and severe hemorrhagic manifestations. Even patients with mild symptoms may present thrombocytopenia and the exact mechanism for the low platelet count has not yet been established. The mechanisms proposed are: transient marrow suppression, platelet aggregation to endothelial cells targeted by DV, hemophagocytosis and platelet immune destruction with dengue antibody complexes. The aim of the present study was to identify the prevalence of thrombocytopenia and evaluate a possible correlation to platelet bound antibodies on acutely DV infected (ADI) patients during the 2007 spring outbreak. **Methods:** 47 ADI patients were included (49% female, 51% male; median age: 38.5 years, range: 17-69 y). Platelet counts were performed in an automated counter. Sera were evaluated by flow cytometric assay to investigate the presence of platelet bound IgG or IgM antibodies in patients and in a group of 50 non-transfused group O male blood donors as a control group. A positive result was defined as a fluorescence ≥2 standard deviation (sd) from negative control and inconclusive result as a fluorescence ≥1 sd, <2 sd from negative control. **Results:** Positive IgG or IgM tests were significantly lower in the control group compared to patients (64% x 23.4%, P = 0.00013, x = 14.58). The prevalence of thrombocytopenia found among patients was 68.1%. No correlation was found between thrombocytopenia and IgG or IgM tests among patients. Nevertheless, a significantly higher prevalence of positive tests was found in thrombocytopenic patients, when compared to controls (40.6% x 22.0%, P = 0.002, x = 5.65). The results are summarized in the table below. **Conclusions:** The results of this study confirm that thrombocytopenia is a frequent finding (68%) in ADI patients. Platelet bound antibodies are also frequent in these patients (=45%). These antibodies may have a role on thrombocytopenia as they have higher prevalence in thrombocytopenic ADI (=41%) than in controls (22%), but other mechanisms are probably involved since non-thrombocytopenic patients also have a high prevalence of these antibodies. Study granted by FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – São Paulo State Research Support Foundation.)

	Acute Dengue Patients			
Platelet Bound Antibody	Plt ≤ 150 x 10^3/L N = 32 (68.1%)	Plt > 150 x 10^3/L N = 15 (31.9%)	Total N = 47	Controls N = 50
IgG/M Negative	9 (28.1%)	2 (13.3%)	11 (23.4%)	32 (64.0%)
IgG/M Inconclusive	10 (31.3%)	5 (33.3%)	15 (31.9%)	8 (16.0%)
IgG/M Positive	13 (40.6%)*	8 (53.4%)	21 (44.7%)#	11 (22.0%)*#

* P = 0.002, x^2 = 5.65; # P = 0.00013, x^2 = 14.58

Disclosure of Conflict of Interest

Rodrigo Angerami, Vagner Castro, Maria L Barjas-Castro: Nothing to Disclose

Fernanda Rossi, Joyce Annichino-Bizzacchi, Brigina Kemp, Mariângela Resende, Vania del Guercio, Luiz Silva: Not Specified

TTID 1: Testing Issues (Virology)

SP161

Development of a Parvovirus B19 DNA Assay and Systems Software for Plasma Screening

J D Williams[1] (mamoore@bloodsystems.org), G Robertson[2], S Caglioti[3], A Emmons[4], S Jones[5], K Leighton[6], M Noedel[1]. *[1]Blood Systems Laboratories, Tempe, AZ; [2]Tempe; [3]Blood Systems Laboratories, Tempe; [4]QualTex Laboratories, San Antonio, TX; [5,6]Qualtex Laboratories, San Antonio, TX.*

Background: Recently the FDA asked manufacturers of derivatives to include "in-process" screening of recovered plasma for high titer Parvovirus

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
				2009. 1. 20	該当なし	

一般的名称	人血清アルブミン	研究報告の公表状況	Marisuy JM, Huynh A, Abravanel F, Recher C, Peron JM, Izopet J. Clin Infect Dis. 2009 Feb 1;48(3):373-4.	公表国 フランス
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）			

研究報告の概要

○病棟におけるE型肝炎ウイルスの患者間感染の分子学的エビデンス
血液疾患病棟で急性白血病の33才の男性が急性肝炎を発症し、患者の血漿及び糞便検体からE型肝炎ウイルス（HEV）遺伝子が検出されHEV感染症と診断された。患者にHEV流行地域への旅行歴、野生動物・ペットとの接触歴及び生肉・貝類の摂食歴はなく、また、複数回の輸血を受けていたが供血者検体の検査結果はHEV RNA陰性であった。
この病棟には、急性E型肝炎を発症し、ほぼ1年間にわたって血液と糞便の両方にHEVを排出した44才のリンパ腫の男性患者がおり、最後の病棟滞在時期がHEVに感染した患者と重なった。
PCRの結果、2人の患者のHEVはいずれもgenotype 3fに属し、シーケンスの同一性は97.8% ～98.6%であった。
2人の患者は地理的に異なった地域に住み、HEVの共通感染源に暴露されていなかったため、2人が同時に病棟に滞在した間に感染が起こったことが示唆される。
病棟での遡及的調査で一般的な衛生予防措置上の重大な違反は確認されなかったが、(1) 免疫抑制患者はウイルスに感染しやすい、(2) 感染患者は長期間にわたり二次感染につながるHEVを排出する、(3) ウイルスは無機物表面で長期間生存する、(4) HEVに対してワクチンは利用できないことから、我々は、免疫抑制患者が治療される病棟でE型肝炎の症例が発生した場合には、一般的な衛生予防措置は強化されなければならないと結論する。

報告企業の意見	今後の対応
急性白血病の33才の男性がE型肝炎を発症し、HEV遺伝子検査の結果、重複する時期に同じ病棟に入院していた別のE型肝炎患者から感染したことが示唆されたとの報告である。 免疫抑制状態にある患者では、食物、輸血以外の経路によるHEV伝播の可能性についても、配慮する必要があるものと考える。 HEVは脂質膜のないRNAウイルスである。本剤の製造工程にはコーン分画及び液状加熱の2つのウイルス除去・不活化工程が含まれている。疫学的に見て、血漿分画製剤で最も長い歴史を持つアルブミンでは世界的にHEV感染の報告はないことから、本剤の安全性は確保されていると考える。	本剤の安全性は確保されていると考えるが、今後もHEV感染の実態に関する情報の収集及び安全対策に努める。なお、日本赤十字社では、北海道における輸血後HEV感染報告を受け、献血者の疫学調査や、北海道で研究的NATを実施している。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

赤十字アルブミン20
赤十字アルブミン25

血液を原料とすることに由来する感染症伝播等

6

ceftriaxone, and benzylpenicillin were administered empirically. MRI revealed meningeal enhancement around the brain stem, contiguous with a markedly edematous cervical cord and "sugar coating" of the entire cervico-thoraco-lumbar cord (figure 1). A clinical diagnosis of necrotizing varicella myelitis with meningoencephalitis was made. Progressive bulbar palsy and respiratory failure developed. Because of the extremely poor prognosis, the patient was palliated, and she died 60 h after arrival at our institution.

Varicella-zoster virus (VZV) was detected by PCR of the patient's CSF and skin vesicle specimens. Postmortem examination confirmed extensive infarction and necrosis of the entire spinal cord due to necrotizing vasculitis in association with a lymphocytic meningitis.

This fulminant presentation of VZV necrotizing myelitis has been reported infrequently in profoundly immunosuppressed HIV-infected individuals in the pre-ART era [1–4]. To our knowledge, this is the first occurrence in a moderately immunosuppressed individual in the post-ART era. Its occurrence shortly after a change in ART raises the possibility that this is a manifestation of VZV immune restoration disease (IRD).

VZV complications involving the CNS are estimated to occur in 2% of patients with HIV/AIDS, with 4 other recognized variants, including multifocal encephalitis, ventriculitis, focal necrotizing myelitis, and vasculopathy that leads to cerebral infarction [2, 4–6]. Prognosis of VZV necrotizing meningomyelitis is extremely poor, with a median survival of 16 days [7].

The diagnosis of IRD is usually contingent on a clear response to ART with ≥1-log reduction in HIV RNA level [8]. Assessment of HIV RNA level was not performed, but a significant decrease is highly likely, given the initiation of 2 new classes of ART 2 weeks before presentation. The patient's moderate immunosuppression and decrease in $CD4^+$ T cell count after the change of ART regimen does not preclude IRD [9]. Compartmentalization of VZV IRD in the CNS has been suggested and may explain the profound CNS changes in the absence of significant rash or systemic symptoms [10].

Necrotizing myelitis is a devastating complication of VZV. In the context of immunosuppression, necrotizing myelitis may represent a new manifestation of VZV IRD.

Acknowledgments

We thank the Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory for performing PCR studies of herpes viruses.

Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

Christina C. Chang,[1] Catriona McLean,[2] Olga Vujovic,[1] Adam J. Jenney,[1] Martin Short,[3] Stuart Lyon,[4] Elsdon Storey,[5] and Sharon R. Lewin[1,5]

[1]Infectious Diseases Unit and Departments of [2]Anatomical Pathology, [3]Neurology, and [4]Radiology, The Alfred Hospital, and [5]Department of Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

References

1. Chretien F, Gray F, Lescs MC, et al. Acute varicella-zoster virus ventriculitis and meningo-myelo-radiculitis in acquired immunodeficiency syndrome. Acta Neuropathol 1993; 86:659–65.
2. Gray F, Belec L, Lescs MC, et al. Varicella-zoster virus infection of the central nervous system in the acquired immune deficiency syndrome. Brain 1994; 117(Pt 5):987–99.
3. Kenyon LC, Dulaney E, Montone KT, Goldberg HI, Liu GT, Lavi E. Varicella-zoster ventriculo-encephalitis and spinal cord infarction in a patient with AIDS. Acta Neuropathol 1996; 92:202–5.
4. Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, Shimek C, et al. Profound cerebrospinal fluid pleocytosis and Froin's syndrome secondary to widespread necrotizing vasculitis in an HIV-positive patient with varicella zoster virus encephalomyelitis. J Neurol Sci 1998; 159:213–8.
5. Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. Varicella-zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. Arch Pathol Lab Med 2001; 125:770–80.
6. Sotrel A. Varicella zoster virus (VZV) and CNS vasculitis. Neurology 1998; 51:324.
7. McKelvie PA, Collins S, Thyagarajan D, Trost N, Sheorey H, Byrne E. Meningoencephalomyelitis with vasculitis due to varicella zoster virus: a case report and review of the literature. Pathology 2002; 34:88–93.
8. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum C. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2006; 42:1639–46.
9. French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. Curr HIV/AIDS Rep 2007; 4:16–21.
10. Clark BM, Krueger RG, Price P, French MA. Compartmentalization of the immune response in varicella zoster virus immune restoration disease causing transverse myelitis. AIDS 2004; 18:1218–21.

Presented in part: Australasian Society of HIV Medicine Conference, Perth, Australia, September 2008.

Reprints or correspondence: Prof. Sharon R. Lewin, Infectious Diseases Unit, The Alfred Hospital, Commercial Rd., Melbourne 3004, Victoria, Australia (Sharon.lewin@med.monash.edu.au).

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:372–3
© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2009/4803-0019$15.00
DOI: 10.1086/595894

Molecular Evidence of Patient-to-Patient Transmission of Hepatitis E Virus in a Hematology Ward

To the Editor—A 33-year-old man receiving treatment for acute leukemia in a hematological ward developed acute hepatitis (aspartate aminotransferase level, 1215 IU/L; alanine aminotransferase level, 2960 IU/L). Test results for viral markers (i.e., anti–hepatitis A virus IgM, hepatitis B virus surface antigen and DNA, anti–hepatitis C virus antibodies, and hepatitis C virus RNA) were negative; nonviral causes of liver disease, such as autoimmunity, toxic or iatrogenic hepatitis, and metabolic disorders, were excluded. A diagnosis of hepatitis E virus (HEV) infection was made after the detection of the HEV genome in plasma and stool samples from the patient [1]. Anti-HEV IgG was detected 2 weeks after the onset of the illness and persisted throughout.

The patient had not traveled in areas where HEV was endemic and declared that he had had no contact with wild or domestic animals. He had not eaten raw meat or shellfish. No symptomatologic cases of hepatitis E had been reported in his family or in nurses and medical staff during the same period. The patient had received many transfusions from blood

donors. Because HEV can be transmitted through transfusion [2], all donors' samples were tested and had negative results for HEV RNA.

Medical records from the hematology ward indicated that a 44-year-old man with lymphoma had developed acute hepatitis E 1 year earlier. This patient was hospitalized repeatedly for short periods during that year until his lymphoma was cured. The patient did not recover after the acute phase of hepatitis, and he excreted HEV in both blood and stool for almost a year. His last stay in the ward overlapped with that of the other patient who was infected with HEV.

We therefore looked for a link between the HEV strains from the 2 patients with use of samples that were collected at the time of diagnosis of acute hepatitis E. PCR products amplified from 3 distinct regions of the HEV genome were sequenced. Both strains belonged to HEV genotype 3f. Phylogenetic analyses including HEV sequences from local and GenBank reference strains indicated that the strains from the 2 patients were closely related. The nucleotide identity of the 3 HEV sequences from the 2 patients was 97.8%–98.6%. Both strains also harbored the same insertion in the ORF1 hypervariable region that differed from the reference sequences. Because the 2 patients lived 250 km apart in 2 geographically distinct areas and had not been exposed to a common source of HEV, transmission probably occurred during their overlapping stays in the hospital that occurred 3 weeks prior to the onset of hepatitis E in the patient with acute leukemia.

A retrospective audit of the ward identified no major breaches of universal hygiene precautions. However, a lapse in strict hygiene procedures could be the cause of HEV contamination through enteric transmission, because HEV can persist for weeks on inanimate surfaces [3]. Parenteric iatrogenic transmission has also been suggested [4].

We conclude that universal hygiene precautions must be reinforced when cases of hepatitis E occur in medical wards where immunosuppressed patients are treated. There are several reasons for reinforced precautions: (1) immunosuppressed patients are highly susceptible to viral infections; (2) infected patients excrete HEV for a prolonged time, which results in a high risk of secondary transmission; (3) the virus persists for long periods on inanimate surfaces; and (4) no vaccine is available against HEV, although a phase-2 vaccine trial has had recent success [5].

Acknowledgments

Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

Jean-Michel Mansuy,[1] Anne Huynh,[2] Florence Abravanel,[1,4] Christian Recher,[2] Jean Marie Peron,[3] and Jacques Izopet[1,4]

Departments of [1]Virology, [2]Hematology, and [3]Hepatogastroenterology, and [4]Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U563, Centre Hospitalier Universitaire Purpan, Toulouse, France

References

1. Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, et al. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. J Med Virol 2004; 74:419–24.
2. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a "nonhyperendemic" country. Transfus Med 2006; 16: 79–83.
3. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis 2006; 6:130.
4. Siddiqui AR, Jooma RA, Smego RA Jr. Nosocomial outbreak of hepatitis E infection in Pakistan with possible parenteral transmission. Clin Infect Dis 2005; 40:908–9.
5. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. N Engl J Med 2007; 356:895–903.

Reprints or correspondence: Dr. Jean-Michel Mansuy, Dept. of Virology, Centre Hospitalier Universitaire Purpan, 330 ave. de Grande Bretagne, 31059, Toulouse cedex, France (mansuy.jm@chu-toulouse.fr).

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:373–4

© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2009/4803-0020$15.00
DOI: 10.1086/595893

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
				2009. 1. 20	該当なし	

一般的名称	人血清アルブミン	研究報告の公表状況	Sakata H, Matsubayashi K, Takeda H, Sato S, Kato T, Hino S, Tadokoro K, Ikeda H. Transfusion. 2008 Dec;48(12):2568-76.	公表国
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)			日本

研究報告の概要

○日本のALT高値献血者のE型肝炎ウイルス陽性率についての全国調査
背景:我々は日本における輸血後E型肝炎感染症例2例を報告したが、日本の献血者のE型肝炎ウイルス(HEV)陽性率は十分明らかになっていない。
試験デザインおよび方法:すべての赤十字血液センターから、ALT高値のため献血不適となった献血者の血液検体を収集し、HEV試験に供した。
結果:北海道のALT高値(500 IU/L超)献血者41名では、8検体(19.5%)にHEV RNAが検出された。日本全土のALT高値(200 IU/L超)献血者1,389名では、HEV RNA、IgM-HEV抗体、IgG-HEV抗体陽性検体数が、それぞれ15(1.1%)、14(1.0%)、45(3.2%)であった。RNA陽性献血者はほとんど男性であり、日本のどの地域にも認められたが、北海道を含む東日本の方が多く、西日本の方が少ない傾向であった。HEV RNA陽性であった23検体のうち、19検体はgenotype 3、4検体はgenotype 4であった。分離株9株のDNA配列は、既知のブタHEV分離株と98.5%以上の相同性を示した。ALT値61～199IU/Lの献血者1,062名では、IgM-HEV抗体およびIgG-HEV抗体陽性検体の割合はそれぞれ0.1および2.7%であったが、これらの検体はHEV RNA陰性であった。
結論:日本各地のALT高値献血者にHEVマーカー(HEV RNAおよび抗HEV抗体)が認められ、いずれのマーカーとも、東日本の方が西日本より高かった。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

赤十字アルブミン20
赤十字アルブミン25

血液を原料とすることに由来する感染症伝播等

報告企業の意見	今後の対応
日本全国でALT高値のため献血不適となった献血者の血液検体に、HEVマーカー(HEV RNAおよび抗HEV抗体)が認められ、いずれのマーカーとも東日本の方が西日本より高かったとの報告である。 HEVは脂質膜のないRNAウイルスである。本剤の製造工程にはコーン分画及び液状加熱の2つのウイルス除去・不活化工程が含まれている。疫学的に見て、血漿分画製剤で最も長い歴史を持つアルブミンでは世界的にHEV感染の報告はないことから、本剤の安全性は確保されていると考える。	本剤の安全性は確保されていると考えるが、今後もHEV感染の実態に関する情報の収集及び安全対策に努める。なお、日本赤十字社では、北海道における輸血後HEV感染報告を受け、献血者の疫学調査や、北海道で研究的NATを実施している。

A nationwide survey for hepatitis E virus prevalence in Japanese blood donors with elevated alanine aminotransferase

Hidekatsu Sakata, Keiji Matsubayashi, Hiromi Takeda, Shinichiro Sato, Toshiaki Kato, Satoru Hino, Kenji Tadokoro, and Hisami Ikeda

BACKGROUND: Although we reported two cases of transfusion-transmitted hepatitis E in Japan, the prevalence of hepatitis E virus (HEV) in Japanese blood donors is not very clear.

STUDY DESIGN AND METHODS: Blood samples of donors who were deferred from donation because of elevated alanine aminotransferase (ALT) levels were collected from all Japanese Red Cross Blood Centers and subjected to HEV tests.

RESULTS: Among the 41 donors with elevated ALT levels higher than 500 IU per L in Hokkaido, HEV RNA was detected in 8 (19.5%) samples. In 1389 donor samples with ALT levels of higher than 200 IU per L in nationwide Japan, the numbers of positive HEV RNA, immunoglobulin M (IgM) anti-HEV, and immunoglobulin G (IgG) anti-HEV samples were 15 (1.1%), 14 (1.0%), and 45 (3.2%), respectively. Although RNA-positive donors were predominantly male and found in any geographic area of Japan, they tended to be higher in number in eastern Japan including Hokkaido and lower in number in western Japan. Of the 23 HEV-positive samples, 19 were Genotype 3 and 4 were Genotype 4. DNA sequences of the 9 isolates showed more than 98.5 percent homology with the known swine HEV isolates. In 1062 donor samples with ALT levels of 61 to 199 IU per L, the percentages of IgM and IgG anti-HEV–positive samples were 0.1 and 2.7 percent, respectively, although there was no HEV RNA–positive sample.

CONCLUSION: HEV markers (HEV RNA and anti-HEV) were detected in donors with elevated ALT levels who were widely distributed over Japan. The prevalence and incidence were higher in eastern Japan than in western Japan.

Although hepatitis E virus (HEV) is an emerging pathogen of enterically transmitted viral hepatitis in endemic areas, its infection is now recognized as a form of zoonosis in which swine, wild boar, and deer act as reservoirs for human infection in Japan.[1-8] HEV subgenomic sequencing studies have revealed a close relationship between the strains infecting humans and those infecting pigs. Accumulating evidence suggests that eating undercooked meat and viscera of pig and other animals is associated with a high risk of acquiring HEV infection. The HEV-infected individuals show transient viremia, which suggests the potential risk of a blood-borne route of HEV infection.[9-12] We previously reported two cases of transfusion-transmitted acute hepatitis E in Hokkaido, Japan.[9,12] In both cases, sequence analyses showed that the isolates of both donors and patients appeared to be identical. Moreover, HEV RNA has been reported to be present among some blood donors with elevated alanine aminotransferase (ALT) levels in Japan.[9,13,14] Although HEV was previously considered to be endemic only in developing countries, approximately 13 percent of the non-A, non-B, and non-C acute hepatitis cases were caused by HEV in Japan, a developed country.[15] However, no report has been available on a nationwide survey for HEV prevalence in Japan.

ABBREVIATIONS: B19 = human parvovirus B19; EBV = Epstein-Barr virus; HAV = hepatitis A virus; HEV = hepatitis E virus; JRC = Japanese Red Cross; RT = room temperature.

From the Japanese Red Cross Hokkaido Blood Center, Sapporo; and the Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society, Tokyo, Japan.

Address reprint requests to: Hidekatsu Sakata, Hokkaido Red Cross Blood Center, 2-2 Yamanote, Nishi-ku, Sapporo 063-0002, Japan; e-mail: sakata@hokkaido.bc.jrc.or.jp.

This study was supported in part by grants from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

Received for publication May 12, 2008; revision received July 9, 2008; and accepted July 9, 2008.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01910.x

TRANSFUSION 2008;48:2568-2576.

Here we report the results of two studies. First, we studied the presence of HEV in plasma samples collected from blood donors showing extremely high ALT levels in Hokkaido, Japan. Subsequently, we expanded the area of investigation to nationwide and studied HEV prevalence in Japanese blood donor samples with elevated ALT levels obtained from all Japan.

MATERIALS AND METHODS

Blood donor samples with elevated ALT levels in Hokkaido

For the preliminary study, we studied the blood donors with elevated ALT levels of 500 IU per L and greater in Hokkaido. There were 1,049,566 blood donations in Hokkaido from April 2000 through March 2003. Of these, 23,827 (2.3%) were disqualified because of an elevated ALT level of 61 IU per L or greater, which was cutoff value in the Japanese Red Cross (JRC). Of these, 41 had an ALT level of 500 IU per L or greater (Table 1). The samples from these 41 donors enrolled in this study were stored below –20°C until testing. The tests for qualitative HEV RNA and/or for antibodies were performed as described below.

Blood donor samples with elevated ALT levels in nationwide Japan

All donor samples (n = 1389) with ALT levels higher than 200 (mean ± standard deviation [SD], 314 ± 249) IU per L were collected from all JRC Blood Centers over Japan between April 2003 and March 2004. In addition, 1062 donor samples with ALT levels of 61 to 199 IU per L were collected randomly from 3 blood centers (Hokkaido, Hiroshima and Fukuoka). The 47 blood centers were divided into eastern Japan (three blocks: Hokkaido, Miyagi, and Tokyo) and western Japan (four blocks: Aichi, Osaka, Okayama, and Fukuoka; Fig. 1). Hiroshima and Fukuoka blood centers belong to western Japan. The samples were subjected to real-time reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) testing for the presence of HEV RNA and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for antibody tests against HEV as described below. The samples were kept frozen below –20°C until testing.

Real-time RT-PCR for HEV RNA detection and sequence analyses

Total nucleic acids were extracted from 200 µL of plasma sample using a virus spin kit (QIAamp MinElute, Qiagen K.K., Tokyo, Japan) according to the manufacturer's instructions. The 20-µL eluate was subjected to one-step real-time RT-PCR and quantitative assay for HEV RNA as described in our previous study.[12] The amplification products were then sequenced directly on both strands and were analyzed as described previously.[16] The amplification products of ORF2 (412 nucleotides) from HEV RNA–positive samples were sequenced and compared with those of reported swine HEV isolates from pigs or pig livers by using GenBank Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) homology search at the National Center for Biotechnology Information server (http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

The nucleotide sequence data reported in this article will appear in DDBJ/EMBL/GenBank nucleotide sequence databases with the Accession Numbers AB434132 for HRC-HE1, AB434133 for HRC-HE2, AB434134 for HRC-HE3, AB434135 for HRC-HE4, AB434136 for HRC-HE5, AB434137 for HRC-HE6, AB434138 for HRC-HE7, AB434139 for HRC-HE8, AB434140 for HRC-HE9, AB434141 for HRC-HE10, AB434142 for HRC-HE11, AB434143 for HRC-HE12, AB434144 for JRC-HE1, AB434145 for JRC-HE2, AB434146 for JRC-HE3, AB434147 for JRC-HE4, AB434148 for JRC-HE5, AB434149 for JRC-HE6, AB434150 for JRC-HE7, AB434151 for JRC-HE8, AB434152 for JRC-HE9, AB434153 for JRC-HE10, and AB434154 for JRC-HE11.

TABLE 1. ALT-disqualified donors from April 2000 through March 2003 in Hokkaido, Japan (total number of donors, 1,049,566)

	Number of donors with each ALT level (IU/L)						
Donors	61-99	100-199	200-299	300-399	400-499	500-	Total
Male	16,809	3,714	226	35	11	29	20,824
Percent*	88.1	85.8	78.7	60.3	52.4	70.7	87.4
Percent†	1.60	0.35	0.02	0.00	0.00	0.00	1.98
Female	2,281	616	61	23	10	12	3,003
Percent*	11.9	14.2	21.3	39.7	47.6	29.3	12.6
Percent†	0.22	0.06	0.01	0.00	0.00	0.00	0.29
Total	19,090	4,330	287	58	21	41	23,827
Percent†	1.82	0.41	0.03	0.01	0.00	0.00	2.27
Percent‡	80.1	18.2	1.2	0.2	0.1	0.2	100.0

* Rate relative to the donors with each ALT level, showing the ratio of sex difference.
† Rate relative to the total donors (1,049,566).
‡ Rate relative to the ALT-disqualified donors (23,827).

ELISA for HEV antibodies

Purified HEV Genotype 1 virus-like particles derived from recombinant baculovirus-infected insect cells were used as antigens for detection of antibodies to HEV.[17,18] HEV RNA–positive samples from 41 donors enrolled in the preliminary study were assayed by commercial HEV antibody ELISA kit (Cosmic Corp., Ltd., Tokyo, Japan) which basically consisted of the recombinant ORF2 protein as the antigen according to the manufacturer's protocol. In the subsequent study of all samples (n = 1389 and 1062) from all areas of

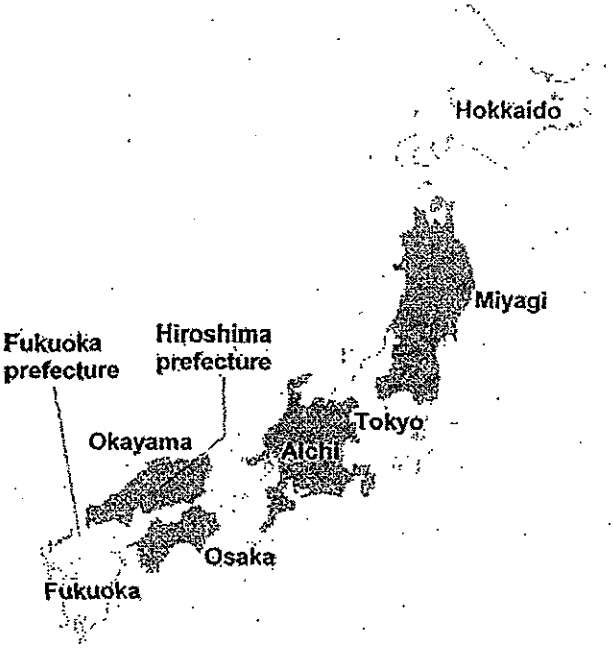


Fig. 1. Map of Japan showing the locations of seven geographic blocks. The 47 blood centers were divided into eastern Japan (three blocks: Hokkaido, Miyagi [six prefectures], and Tokyo [nine prefectures]) and western Japan (four blocks: Aichi [eight prefectures], Osaka [six prefectures], Okayama [nine prefectures] including Hiroshima prefecture, and Fukuoka [eight prefectures] including Fukuoka prefecture).

Japan, ELISA was performed as follows. Wells of microplates (Number 2592, 96-well Stripwell, flat bottom, Corning Life Sciences, Corning, NY) were coated with 50 µL of the recombinant ORF2 protein (3 µg/mL in phosphate-buffered saline [PBS]), and the plates were incubated at room temperature (RT) for 2 hours followed by incubation with 100 µL of blocking buffer containing 40 percent (vol/vol) calf serum (Gibco-BRL, Tokyo, Japan) at RT for 1 hour. The blocking buffer was discarded, and each well was washed five times with 450 µL of washing buffer (0.05% Tween 20 in PBS). To test for anti-HEV immunoglobulin G (IgG), 50 µL of each sample was added to each well at a dilution of 1:100 in saline containing 40 percent calf serum. The microplates were incubated at RT for 1 hour and then washed five times with washing buffer. Fifty microliters of horseradish peroxidase–conjugated goat anti-human IgG (IGB22; Institute of Immunology Co., Ltd., Tokyo, Japan; 1:2000) or immunoglobulin M (IgM; IGM49, Institute of Immunology Co., Ltd.; 1:500) in PBS containing 25 percent (vol/vol) fetal calf serum (PAA Laboratories GmbH, Pasching, Austria) was added to each well and incubated at RT for 1 hour. The wells were washed five times with washing buffer. Fifty microliters of tetramethylbenzidine soluble reagent (Dako Co., Ltd., Carpinteria, CA) as a substrate was added to each well. The plate was incubated at RT for 10 minutes in the dark, and then 50 µL of 1 N sulfuric acid (Kanto Chemical Co., Inc., Tokyo, Japan) as tetramethylbenzidine stop buffer was added to each well. The optical density (OD) of each sample was read at 450 nm. Test samples with OD values equal to or greater than the cutoff value were considered positive for the presence of anti-HEV IgG or anti-HEV IgM in this ELISA. ODs of 0.18 [mean (0.019) + 7 × SD (0.024)] for anti-HEV IgG, and that of 0.19 [mean (0.022) + 6 × SD (0.028)] for anti-HEV IgM were used as the cutoff values. Reactive samples were tested by another HEV antibody ELISA kit (Cosmic) described previously. Samples were determined as positive if they were reactive by both ELISA methods.

Statistical analysis

A two-sided Fisher's exact test was used to compare the percentages of subjects with each HEV marker in the two geographic groups (eastern Japan vs. western Japan) or two age groups (10s-30s vs. 40s-60s).

RESULTS

Prevalence of HEV RNA in donors with elevated ALT levels in Hokkaido

In the primary study, more than 98 percent of those disqualified donors had an ALT level of less than 200 IU per L and more than 87 percent were male (Table 1). The number of donors with elevated ALT levels higher than 500 IU per L was 41 (0.2%). Among the 41 donors, HEV RNAs were detected in 8 (19.5%). Of these, 6 samples were described in our previous study.[9]

Prevalence of HEV RNA in donors with elevated ALT in Japan

Thereafter, we studied a nationwide survey for HEV prevalence in Japanese blood donor samples with elevated ALT levels including levels of less than 500 IU per L, obtained from all Japan. Of 5,621,096 blood donations in 47 blood centers from April 2003 through March 2004, a total of 114,583 (2.0%) were disqualified because of elevated ALT levels of higher than 61 IU per L. Of these, 1389 donors (men vs. women, 5.5 vs. 1; age, 32 ± 11 years [mean ± SD]) showed elevated ALT level of higher than 200 IU per L. A total of 1062 donors with an ALT level of 61 to 199 IU per L were randomly collected from three blood centers as described.

The results are summarized in Table 2 and Fig. 2. Of 1389 donor samples with elevated ALT levels higher than 200 IU per L, 15 (1.1%) were HEV RNA–positive. Although the HEV-positive donor samples were found in any block of Japan, they tended to be more frequent in eastern Japan

TABLE 2. Prevalence of HEV RNA, IgM anti-HEV, and IgG anti-HEV among elevated ALT donors from April 2003 through March 2004 in Japan (total number of donors, 5,621,096)

	ALT levels (61-199 IU/L)					ALT levels (200- IU/L)				
Geographic blocks	Number of donors*	Number RNA-positive (%)	Number IgM-positive (%)	Number IgG-positive (%)	Number of donors†	Number RNA-positive (%)	Number IgM-positive (%)	Number IgG-positive (%)
Hokkaido	364	0 (0.0)	1 (0.3)	21 (5.8)	87	4 (4.6)	3 (3.4)	6 (6.9)
Miyagi	NA	NA	NA	NA	143	3 (2.1)	3 (2.1)	3 (2.1)
Tokyo	NA	NA	NA	NA	335	4 (1.2)	3 (0.9)	19 (5.7)
Aichi	NA	NA	NA	NA	223	1 (0.4)	2 (0.9)	6 (2.7)
Osaka	NA	NA	NA	NA	234	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)
Okayama	345	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.0)	188	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
Fukuoka	353	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	179	1 (0.6)	1 (0.6)	7 (3.9)
Total	1062	0 (0.0)	1 (0.1)	29 (2.7)	1389	15 (1.1)	14 (1.0)	45 (3.2)
(95% CI)			(0.0-0.5)	(1.8-3.9)		(0.6-1.8)	(0.6-1.7)	(2.4-4.3)

* Random sampling of donors with elevated ALT (61-199 IU/L) from three prefectures (Hokkaido, Hiroshima, and Fukuoka).
† All donor samples with elevated ALT levels of higher than 200 IU per L during this period.
CI = confidence interval; NA = not available.

(Hokkaido, Miyagi, and Tokyo; p = 0.015). No HEV RNA–positive sample was detected in 1062 donors with elevated ALT levels of 61 to 199 IU per L. The results indicate that HEV RNA–positive donors with elevated ALT levels higher than 200 IU per L were widely distributed over Japan and the prevalence was the highest in Hokkaido.

Antibodies against HEV in donors with elevated ALT levels in Japan

Of 1389 donor samples with elevated ALT levels higher than 200 IU per L, 14 samples (1.0%) were positive for the presence of IgM antibodies to HEV. Donors with IgM anti-HEV were also frequently found in eastern Japan (p = 0.099) and associated with positive HEV RNA (Table 2). Of 1062 donor samples with elevated ALT levels of 61 to 199 IU per L, only 1 sample was positive for the presence of IgM anti-HEV.

Of 1389 donor samples with elevated ALT levels higher than 200 IU per L, 45 samples (3.2%) were positive for the presence of IgG anti-HEV. Again, donors with IgG anti-HEV were more frequent in eastern Japan (p = 0.003) and not associated with HEV RNA–positive donors (Table 2). The frequency of IgG anti-HEV–positive donors appeared to be age-dependent, that is, from 0 percent of donors in their 10s to 12.5 percent of donors in their 60s (10s-30s vs. 40s-60s; p < 0.0001; Fig. 2). Of 1062 donor samples with elevated ALT levels of 61 to 199 IU per L, 29 samples (2.7%) were positive for the presence of IgG anti-HEV (Table 2). Again, the IgG anti-HEV–positive donors were more frequent in eastern Japan (p < 0.0001) and it appeared to be age-dependent (10s-30s vs. 40s-60s; p = 0.001, data not shown).

Analysis for HEV RNA–positive donors

We verified in detail the HEV RNA–positive samples obtained from two studies. Results of analyses for 8 (ALT ≥ 500 IU/L from Hokkaido) and 15 (ALT ≥ 200 IU/L from Japan) HEV RNA–positive donors are summarized in Table 3. The ensuing investigation revealed that all had no history of recent travel in HEV-endemic areas and remained asymptomatic despite of their elevated ALT levels. The concentration of HEV RNA varied from 1.9 to 7.5 log copies per mL. Of the 23 samples, 3 were seronegative, 2 were IgM anti-HEV–positive, 17 were IgM/IgG anti-HEV–positive, and 1 were IgG anti-HEV–positive samples. Twenty-three HEV RNA–positive samples were segregated into Genotype 3 (n = 19) and Genotype 4 (n = 4). These constituted 21 males and 2 females ages 25 to 62 years. Some of the 23 HEV RNA–positive donors were repeat donors. The results of the tests with samples from their other donations revealed that HEV RNA was detected in the previous donation in Donor 12 (HRC-HE12). The sample was negative for the presence of both IgM and IgG

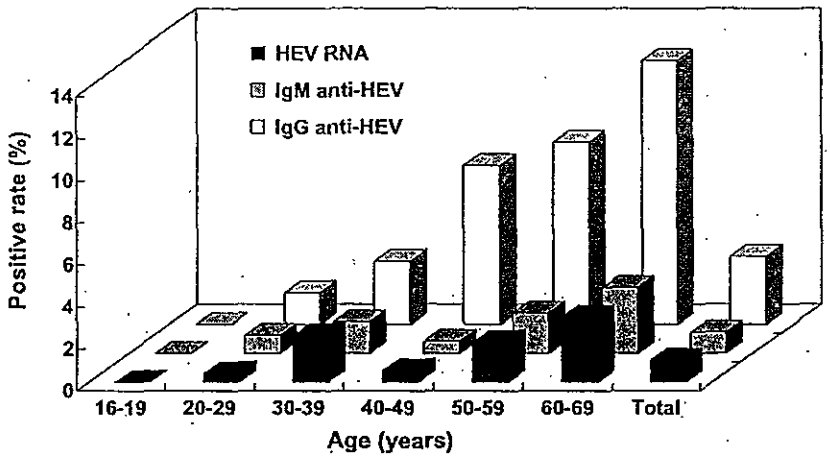


Fig. 2. Age-specific prevalence rates of HEV RNA (■), IgM anti-HEV (▨), and IgG anti-HEV (□) in Japanese donors with elevated ALT levels of 200 IU per L and greater from April 2003 through March 2004. The total number of tested donors was 1389.

anti-HEV with normal ALT. The donated blood (whole blood) was not used for transfusion, because of the low volume of red cells. The plasma was in quarantine. Except for Donor 12, neither HEV RNA nor anti-HEV was detected in other donations.

When the 412-nucleotide ORF2 partial sequences of the HEV-positive 23 isolates were compared with those of reported HEV isolates from pigs or pig livers of Japan, all had a high nucleotide sequence identity of higher than 92.2 percent. More specifically, HRC-HE8 and JRC-HE5 had the highest nucleotide sequence identity, of 99.8 percent, with swJ11-4 and swJ19-1, respectively. Also, JRC-HE1, HRC-HE12, and HRC-HE3 had 99.3, 99.3, and 98.8 percent identities with swJ18-3, swJ13-1, and swJL145, respectively (Table 3).

DISCUSSION

The aim of this study was to investigate the prevalence of HEV among elevated ALT blood donors in Japan. The results of the primary study suggest that HEV was a major causative agent among blood donors with ALT levels higher than 500 IU per L in Hokkaido, since we demonstrated that HEV RNA was detected in 8 of 41 (19.5%) of the high ALT donor samples. Subsequently, a nationwide survey for HEV prevalence in blood donor samples with elevated ALT from all JRC revealed that 1.1 percent (n = 15) of donor samples with elevated ALT levels higher than 200 IU per L were positive for the presence of HEV RNA. No HEV RNA–positive samples were detected in donor samples with elevated ALT levels of 61 to 199 IU per L. Although the 15 HEV RNA–positive donors were widely distributed over Japan, they were frequently found in eastern Japan, especially in Hokkaido (4/15), Miyagi (3/15), and Tokyo (4/15).

It should be noted that in Hokkaido, 8 of the 41 donors with ALT levels of 500 IU per L or greater were positive for the presence of HEV, which is known to be transmitted by transfusion. Thus, as a result of performing HEV tests as the following study among 124 blood donors with ALT levels of 200 to 499 IU per L in Hokkaido, 1 donor (0.8%) was HEV RNA–positive (data not shown). Based on these results, in the subsequent study we expanded the area of investigation to nationwide and studied HEV prevalence in Japanese blood donor samples with elevated ALT including levels of less than 500 IU per L, obtained from all Japan. As for the geographical distribution of hepatitis E in Japan, it was reported that there was a higher prevalence of HEV-infected donors in the eastern part of Japan (Hokkaido, Miyagi, and Tokyo blocks).[15] We cannot clearly explain the reason why blood donors with HEV markers were more frequent in eastern than western Japan. Further studies with a larger number of donors including normal ALT levels will be necessary to draw a definitive conclusion.

Twenty-three HEV RNA–positive samples were divided into Genotype 3 (n = 19) and Genotype 4 (n = 4). Because it is commonly assumed that blood donors are healthy adults, most of those HEV-positive donors appeared to be asymptomatic. Since the isolates of acute hepatitis E patient samples were predominantly Genotype 4 in Japan,[19] the genotypes may play an important role in clinical progression of HEV infection. HEV-positive donors with ALT levels higher than 500 IU per L appeared to be asymptomatic and their ALT elevation was transient (unpublished observation).

In this study, the routes of HEV transmission of infected donors are not clear. The HEV RNA–positive donors had no history of recent travel abroad in areas where HEV is hyperendemic. Yazaki and his colleagues[4] reported that of the 363 packages of raw pig liver sold in grocery stores as food in Hokkaido, 7 (1.9%) packages had detectable HEV RNA. In this study, some isolates from the HEV RNA–positive donor samples showed close sequence homology with the isolates from pigs in Japan, suggesting that HEV transmission may be associated with the consumption of undercooked or inadequately cooked pig meat. Emerson and colleagues[20] reported that some HEV would most likely survive the internal temperatures of rare-cooked meat. When the 412-nucleotide ORF2 partial sequences of the 23 HEV RNA–positive donor isolates were compared with those of reported HEV isolates from pigs or pig livers of Japan, at least 9 isolates (39%) showed close sequence homology (98.5%-99.8%) with the

TABLE 3. Profile of HEV RNA–positive donors

Donor*	Geographic blocks	Date of donation	Age (years)	Sex	ALT (IU/L)	HEV RNA (log copies/mL)	Anti-HEV IgM	Anti-HEV IgG	HEV genotype	Strain	HEV strain with the highest homology among the known swine isolates [Accession No.] (%)†		
1	Hokkaido	Dec. 2000	29	M	767	5.6	+	+	4	HRC-HE1	swJL145‡	[AB105902]	(98.5)§
2	Hokkaido	Mar. 2001	30	M	506	5.0	+	+	3	HRC-HE2	swJHR1-1	[AB194528]	(93.9)
3	Hokkaido	Apr. 2001	40	M	1,470	6.9	+	+	4	HRC-HE3	swJL145‡	[AB105902]	(98.8)§
4	Hokkaido	Jul. 2001	47	M	713	5.1	+	+	3	HRC-HE4	swJTT1-1	[AB194526]	(93.4)
5	Hokkaido	Oct. 2001	62	M	2,080	6.3	+	+	3	HRC-HE9	swJL234‡	[AB105903]	(98.5)§
6	Hokkaido	Oct. 2001	39	M	641	5.1	+	+	3	HRC-HE5	swJL234‡	[AB105903]	(98.5)§
7	Hokkaido	Nov. 2001	48	M	740	3.6	+	+	4	HRC-HE6	swJL145‡	[AB105902]	(98.5)§
8	Hokkaido	Feb. 2003	39	F	578	6.2	–	+	3	HRC-HE7	swJL234‡	[AB105903]	(96.1)
9	Hokkaido	Jul. 2003	35	M	575	5.0	+	+	3	HRC-HE8	swJ11-4‡	[AB094243]	(99.8)§
10	Hokkaido	Oct. 2003	38	M	244	3.4	–	–	3	HRC-HE10	swJHK5-1‡	[AB194486]	(95.4)
11	Hokkaido	Nov. 2003	52	M	576	3.9	+	+	3	HRC-HE11	swJL234‡	[AB105903]	(96.1)
12	Hokkaido	Jan. 2004	38	M	793	5.9	+	+	4	HRC-HE12	swJ13-1‡	[AB094254]	(99.3)§
13	Miyagi	Dec. 2003	39	M	470	5.4	+	+	3	JRC-HE4	swJ24-1	[AB094306]	(92.5)
14	Miyagi	May 2003	25	M	222	4.2	+	+	3	JRC-HE6	swJL234‡	[AB105903]	(95.1)
15	Miyagi	Jan. 2004	34	M	273	3.8	+	+	3	JRC-HE7	swJ2-1‡	[AB094207]	(92.7)
16	Tokyo	Mar. 2004	41	F	216	1.9	+	+	3	JRC-HE9	swJAK6-2	[AB194512]	(93.7)
17	Tokyo	Jun. 2003	34	M	211	3.1	+	+	3	JRC-HE5	swJ19-1	[AB094279]	(99.8)§
18	Tokyo	Nov. 2003	34	M	447	6.8	–	–	3	JRC-HE1	swJ18-3	[AB094277]	(99.3)§
19	Tokyo	Feb. 2004	36	M	328	5.2	+	–	3	JRC-HE10	swJC1990	[AB096756]	(92.7)
20	Aichi	Feb. 2004	62	M	281	3.9	+	+	3	JRC-HE11	swJSZ1-1	[AB194524]	(92.2)
21	Osaka	Mar. 2004	37	M	793	5.9	–	–	3	JRC-HE8	swJHR1-1	[AB194528]	(95.9)
22	Okayama	May 2003	29	M	554	5.3	+	+	3	JRC-HE2	swJIW4-1	[AB194496]	(92.7)
23	Fukuoka	Aug. 2003	57	M	398	7.5	+	–	3	JRC-HE3	swJHR1-1	[AB194528]	(93.4)

* HEV RNA–positive donors: samples from Donors 1 through 8 were obtained from the primary study (ALT ≥ 500 IU/L from Hokkaido) and Donors 9 through 23 from the secondary study (ALT ≥ 200 IU/L from all Japan).
† Nucleotide sequences were compared to the GenBank databases utilizing the BLAST program available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov as of March 2008.
‡ Isolates from Hokkaido.
§ Identities of 412-nucleotide ORF2 sequences over 98.5 percent are indicated.
+ = positive; – = negative; M = male; F = female.

isolates from pigs or liver of pigs.[2,4] It should be noted that among 12 HEV RNA–positive donors from Hokkaido, 10 isolates (83%) showed high nucleotide homology (>95%) of 412-nucleotide sequences with the isolates from pigs or pig livers from Hokkaido. The results are consistent with the possibility that at least some of the HEV RNA–positive donors were infected through the zoonotic food-borne route. Similarly, Feagins and colleagues[21] recently reported that of the 127 packages of commercial pig livers purchased from local grocery stores in the United States, 14 (11.0%) tested positive for the presence of HEV RNA. The widespread distribution of HEV is being clarified in developed countries other than Japan.[22,23]

In this study, IgM anti-HEV–positive as well as HEV RNA–positive samples were also frequently found in eastern Japan. IgM anti-HEV is known as a marker of the early seroconversion period. ALT elevation is observed in the early/middle stage of the infection; that is, ALT elevation follows viremia and accompanies/precedes seroconversion.[24] Most (12/15) of the HEV RNA–positive donor samples were positive for the presence of IgM anti-HEV. Of the 15 IgM anti-HEV–positive samples, 14 showed elevated ALT levels higher than 200 IU per L.

Although there were no HEV RNA–positive samples and only one IgM anti-HEV–positive sample detected in donors with elevated ALT levels of 61 to 199 IU per L, 2.7 percent of them were positive for the presence of IgG anti-HEV, which was comparable to the positive rate (3.2%) of IgG anti-HEV–positive donors with elevated ALT levels higher than 200 IU per L. In contrast to IgM anti-HEV–positive donors, IgG anti-HEV–positive donors were not associated with positive HEV RNA. There are several reports from Japan that IgG anti-HEV–positive samples are not rare (1.9%-14.1%) in blood donors with normal ALT levels who are mostly HEV RNA–negative.[13,25,26] In the present report we observed that the number of IgG anti-HEV–positive samples increased with advancing age in both groups, that is, one with an ALT level higher than 200 IU per L and the other with ALT levels of 61 to 199 IU per L. The IgG anti-HEV appears to be present for a prolonged period after infection. Ijaz and his colleagues[27] reported HEV-infected patients with non–travel-associated disease were more likely to be older and tended to be male in England. They estimated that male sex is a risk factor for acquiring the non–travel-associated disease. Most (14/15) of our HEV RNA–positive donors were also male. Because high-ALT-level donors were male-dominant, it will be necessary to investigate whether HEV RNA–positive donors were also male-dominant in ALT-normal donors. We also observed in this report that the number of IgG anti-HEV–positive donors increased with advancing age. This suggests that high prevalence of IgG anti-HEV in older Japanese persons is the consequence of their increased exposure to HEV with time. Among donors with ALT levels of higher than 200 IU per L, positive rates of IgG anti-HEV and HEV RNA were dissociated in Fukuoka (IgG anti-HEV vs. HEV RNA, 3.9% vs. 0.6%) and Tokyo (5.7% vs. 1.2%), in contrast to those (6.9% vs. 4.6%) in Hokkaido. These observations suggest that HEV infection was once prevalent in Fukuoka and Tokyo, while it is now prevalent in Hokkaido. It will be essential to investigate HEV prevalence among blood donors with normal ALT levels in each area of Japan to clarify these points.

As to the donors with ALT levels higher than 500 IU per L, our preliminary study indicated that, besides HEV, other viruses (hepatitis A virus [HAV], Epstein-Barr virus [EBV], cytomegalovirus [CMV], and human parvovirus B19 [B19] were detectable in some of the 41 donors (data not shown). Among hepatitis-associated viruses, screening tests including nucleic acid testing (NAT) for HCV and HBV have been implemented in Japan. Although ALT testing may not be very effective in the early stage of infection or as a surrogate test for HBV or HCV infection, it may be an effective method for eliminating the other hepatitis viruses in transfusion blood, especially HEV, HAV, EBV, CMV, and B19, which could be eliminated from blood for transfusion by ALT testing. Although the distinct populations collected during different periods, HEV RNA was detected in 8 of 41 (19.5%), 1 of 124 (0.8%), and 0 of 364 (0.0%) among donors with high ALT levels of 500 or greater, 200 to 499, and 61 to 199 IU per L in Hokkaido, respectively. Therefore, it is assumed that HEV RNA–positive rate may be lower among the ALT-normal donors (ALT < 61 IU/L) and that elimination of blood with high ALT levels may be effective in reducing the risk of infection caused by HEV. HEV NAT screening has been implemented as a trial in Hokkaido, the highest HEV-prevalent area in Japan.

Further, elimination of blood donors with ALT levels of 500 IU per L or greater would be an effective tool to reduce the infection risks of not only HEV but also HAV, EBV, CMV, and B19. Although ALT testing appears effective in decreasing the risk for infection of HEV, there are some problems. First, ALT testing resulted in the loss of much of the donor blood, which might have been appropriate for transfusion. Approximately 2 percent of donated blood is disqualified owing to an elevated ALT level of greater than 60 IU per L in Japan. Ninety-eight percent of these donors had an ALT level of less than 200 IU per L. Furthermore, studies in the United States and Europe have confirmed that values of ALT in normal males are considerably higher than those in normal females so that a single cutoff value for ALT rejects a higher proportion of men than women.[28,29] Second, hepatitis viruses including HEV RNA were detected in ALT-normal donors. It has been reported that HEV RNA–positive samples were detected in volunteer donors with ALT levels of 61 IU per L.[13] In the near future, it is necessary to compare the virus-positive rates both in normal and in high-ALT donors and to reevaluate

a cutoff value of ALT after considering the balance of the benefits and costs.

Besides ALT testing, IgM anti-HEV screening may be effective to eliminate asymptomatic HEV RNA–positive donors in the middle stage of infection. Most of the HEV-positive samples with high ALT levels were also positive for the presence of IgM anti-HEV, although neither ALT test nor IgM anti-HEV will be effective to eliminate HEV-positive donors in the window period. Since the zoonotic food-borne route appears to be a major cause of HEV infection in Japan,[1-8] it is most important to halt the potential spread of HEV by disseminating information on the risk of eating viscera or vaccination of animals as reservoirs.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Drs T.C. Li and N. Takeda (National Institute of Infectious Diseases) for donation of recombinant HEV virus-like particles as antigen for ELISA and to 46 JRC for collecting of high ALT blood donor samples.

REFERENCES

1. Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, Hatahara T, Ohta Y, Baba K, Mishiro S. Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. Virology 2001;287:9-12.
2. Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H, Gotanda Y, Iita T, Tsuda F, Okamoto H. Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. J Gen Virol 2003;84:851-62.
3. Nishizawa T, Takahashi M, Mizuo H, Miyajima H, Gotanda Y, Okamoto H. Characterization of Japanese swine and human hepatitis E virus isolates of genotype 4 with 99% identity over the entire genome. J Gen Virol 2003;84:1245-51.
4. Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Sasaki N, Gotanda Y, Okamoto H. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. J Gen Virol 2003;84:2351-7.
5. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. Lancet 2003;362:371-3.
6. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. J Infect Dis 2003;15:944.
7. Tamada Y, Yano K, Yatsuhashi H, Inoue O, Mawatari F, Ishibashi H. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. J Hepatol 2004;40:869-70.
8. Li TC, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, Kurata Y, Ishida M, Sakamoto S, Takeda N, Miyamura T. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. Emerg Infect Dis 2005;11:1958-60.
9. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, Takahashi K, Mishiro S, Imai M, Takeda N, Ikeda H. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. Transfusion 2004;44:934-40.
10. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, Teo CG. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. Transfus Med 2006;16:79-83.
11. Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, Kuroda K, Arakawa Y, Takahashi K, Mishiro S, Shimizu K, Moriyama M. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. Hepatol Res 2007;37:113-20.
12. Matsubayashi K, Kang J, Sakata H, Takahashi K, Shindo M, Kato M, Sato S, Kato T, Nishimori H, Tsuji K, Maguchi H, Yoshida J, Mackubo H, Mishiro S, Ikeda H. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. Transfusion 2008;48:1368-75.
13. Fukuda S, Sunaga J, Saito N, Fujimura K, Itoh Y, Sasaki M, Tsuda F, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among Japanese blood donors: identification of three blood donors infected with a genotype 3 hepatitis E virus. J Med Virol 2004;73:554-61.
14. Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H, Yoshikawa A, Mizoguchi H, Endo K, Takahashi M, Okamoto H. Ongoing subclinical infection of hepatitis E virus among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan. J Med Virol 2007;79:734-42.
15. Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, Sugai Y, Tokita H, Akahane Y, Itoh K, Gotanda Y, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. J Clin Microbiol 2002;40:3209-18.
16. Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, Fukai K, Muramatsu U, Yoshikawa A. Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan. Biochem Biophys Res Commun 2001;289:929-36.
17. Li TC, Yamakawa Y, Suzuki K, Tatsumi M, Razak MA, Uchida T, Takeda N, Miyamura T. Expression and self-assembly of empty virus-like particles of hepatitis E virus. J Virol 1997;71:7207-13.
18. Li TC, Zhang J, Shinzawa H, Ishibashi M, Sata M, Mast EE, Kim K, Miyamura T, Takeda N. Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. J Med Virol 2000;62:327-33.
19. Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, Tsuda F, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. J Med Virol 2005;76:341-9.

20. Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. Thermal stability of hepatitis E virus. J Infect Dis 2005;192:930-3.
21. Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG, Meng XJ. Detection and characterization of infectious hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. J Gen Virol 2007;88:912-7.
22. Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, Poirson H, Dubois M, Miedouge M, Vischi F, Alric L, Vinel JP, Izopet J. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. J Med Virol 2004;74:419-24.
23. Waar K, Herremans MM, Vennema H, Koopmans MP, Benne CA. Hepatitis E is a cause of unexplained hepatitis in The Netherlands. J Clin Virol 2005;33:145-9.
24. Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, Chawla YK, Kaur U, Ganguly NK. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. Lancet 1993;341:149-50.
25. Li TC, Zhang J, Shinzawa H, Ishibashi M, Sata M, Mast EE, Kim K, Miyamura T, Takeda N. Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. J Med Virol 2000;62:327-33.
26. Tanaka E, Takeda N, Tian-Chen L, Orii K, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Iijima T, Takayama T, Miyamura T, Kiyosawa K. Seroepidemiological study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly developed antibody assay. J Gastroenterol 2001;36:317-21.
27. Ijaz S, Arnold E, Banks M, Bendall RP, Cramp ME, Cunningham R, Dalton HR, Harrison TJ, Hill SF, Macfarlane L, Meigh RE, Shafi S, Sheppard MJ, Smithson J, Wilson MP. Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. J Infect Dis 2005;192:1166-72.
28. Lozano M, Cid J, Bedini JL, Mazzara R, Gimenez N, Mas E, Ballesta A, Ordinas A. Study of serum alanine-aminotransferase levels in blood donors in Spain. Haematologica 1998;83:237-9.
29. Grunenberg R, Banik N, Kruger J. Alanine aminotransferase (ALAT, GPT): a reevaluation of exclusion limits for blood donors. Infusionsther Transfusionsmed 1995;22:145-51. ◘

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	人血清アルブミン		研究報告の公表状況	Qu L, Triulzi D. TRANSFUSION 2008-Vol. 48 Supplement	公表国 米国	
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)					

研究報告の概要

○米国の供血者におけるヘルペスウイルス8(HHV 8)ゲノム

背景:カポジ肉腫の原因となるヘルペスウイルス8(HHV 8)について、これまで供血者のウイルスゲノム陽性率は系統的に調査されたことがなかった。

方法:ランダムに選択された米国供血者から分離したCD19+Bのリンパ球DNA抽出物からHHV8ゲノムを検出するため、高感度定量RT-PCR法を用いた。血液採取から24時間以内にCD19+Bリンパ球を選択し、HHV8のPCR反応のDNAインプットを決定するため、GAPDH遺伝子の細胞標的を用いて、DNAの細胞相当量を定量した。

結果:950名の供血者から検体を入手し、684名から1 × 10^6 B細胞相当以上の精製DNAが得られた。RT-PCRにてGAPDH細胞標的を増幅させ、それぞれの供血者の細胞DNA量を測定した。HHV8 RT-PCR反応には、3 × 10^5 B細胞(全血1 mL中のB細胞の総量に当たる)に相当する細胞DNAを加えた。検出限界8コピーのRT-PCRで、3～6 × 10^5 CD 19+ Bリンパ球相当のDNAからHHV8ゲノムは検出されなかった(95% CI : 0～3/684)。

結論:PCR反応の検出限界が8コピーであるRT-PCRにおいてHHV8ゲノムが検出されなかったことから、健康な供血者中のHHV8ゲノム陽性率は極めて低い。

報告企業の意見	今後の対応
米国の供血者のヘルペスウイルス8(HHV 8)ゲノム陽性率について、高感度定量RT-PCR法によりDNAの細胞相当量を定量した結果、684名の供血者からはHHV8ゲノムは検出されなかったとの報告である。 HHV-8は脂質膜を持つ大型DNAウイルスである。これまで、本剤によるHHV-8感染の報告はない。本剤の製造工程には、平成11年8月30日付医薬発第1047号に沿ったウイルス・プロセスバリデーションによって検証された2つの異なるウイルス除去・不活化工程が含まれていることから、本剤の安全性は確保されていると考える。	本剤の安全性は確保されていると考えるが、今後も情報収集に努める。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

赤十字アルブミン20
赤十字アルブミン25

血液を原料とすることに由来する感染症伝播等

8

Groups for Comparison	Crude Prev (% Positive)	Adjusted Odds Ratio* (95% CI)
Southeast vs. Northeast US	49.0 vs. 28.2	2.25 (2.2, 2.3)
Age group ≥70 years vs. <20-29 years	60.6 vs. 27.9	5.20 (5.0, 5.4)
Female vs. male	35.9 vs. 28.9	1.52 (1.5, 1.5)
US vs. Non-US born	31.0 vs. 62.7	0.40 (0.4, 0.4)
Asian vs. white	65.3 vs. 30.0	3.20 (3.0, 3.4)
Black vs. white	60.0 vs. 30.0	2.99 (2.9, 3.1)
Hispanic vs. white	50.3 vs. 30.0	2.27 (2.2, 2.4)
Transfused vs. non-transfused	40.3 vs. 31.7	1.13 (1.1, 1.2)
Body mass index (BMI, kg/M²) <18.5 vs. ≥35	27.5 vs. 34.7	0.8 (0.8, 0.9)

* Adjusted for region, gender, age, race/ethnicity, country of birth, body mass index (BMI), transfusion, collection procedure, and first-time vs. repeat status.

Disclosure of Conflict of Interest

Ram Kakaiya, Darrell Triulzi, John D. Roback, Junyong Fang, Yongling Tu, Steven Kleinman, Michael P. Busch, Jorge A. Rios, Christopher Hillyer, Simone Glynn, George Schreiber, for the Retrovirus Epidemiology Donor Study-II: Nothing to Disclose
Jerome L. Gottschall: Not Specified

SP197

Control Charts for Monitoring Viral Incidence Rates: An Illustration

Mart P Janssen[1] (c.vanderpoel@sanquin.nl), Cees L. van der Poel[2].
[1]University Medical Hospital Utrecht, Utrecht, Netherlands;[2]Sanquin Blood Supply Foundation, AmsterdamNetherlands.

Background: Monitoring of new and repeat donor incidence rates is a means to ensure control of transfusion related infectious disease transmission risks. In the Netherlands systematic evaluation of annual incidence rates is performed since the 1980s. Analysis of infection data allows identification of trends in incidence rates and of years with excessively deviating incidence rates. Analysis results can potentially pinpoint to areas for improvement of blood supply safety. **Methods:** HIV infection data from the years 1995 through 2006 were analyzed using a Shewhart Control Chart which is commonly applied in industrial statistics. The likelihood of the observed number of incidents in a particular year is calculated on basis of the mean incidence rate over the whole observation period and the population size in that particular year. The observed number of incidents is presumed to follow a Poisson distribution. **Results:** The results show that in the year 2002 there was an unusual increase in the HIV incidence rate. The likelihood of the observed 8 infections (or more) in that year on basis of the average HIV incidence rate (0.0000057) is less than 0.7% (1 in 138). **Conclusion:** Given the low exceedance probability it is unlikely that the observed 8 infections in 2002 were a chance finding. This conclusion holds even if the result is corrected for multiple testing (as there are 12 years of observation). Therefore other causes for the incidence rate increase in this particular year should be considered. Control Charts can be easily applied to monitor and control viral incidence rates. The graphical presentation of the Control Chart (not give here) provides an intuitive and easily interpretable result.

Disclosure of Conflict of Interest

Mart P. Janssen, Cees L. van der Poel: Nothing to Disclose

SP198

Cost-Utility of a Publicly Funded Hepatitis B Vaccination Program for Blood Donors in British Columbia, Canada

M Bigham[1] (watersshannon@hotmail.com), J Buxton[2], S Waters[3].
[1]Canadian Blood Services, Vancouver, BC, Canada;[2]BC Centre for Disease Control, Vancouver, Canada;[3]University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.

Background: The current strategy for preventing transfusion-transmitted hepatitis B virus (TT-HBV) infection in Canada and the United States relies on donor behavioral risk and laboratory screening. The objective of this study, undertaken in British Columbia (BC) Canada in 2007, was to assess the cost-utility and benefits to transfusion safety, of offering a publicly funded HB vaccination program for previously unvaccinated blood donors. **Methods:** A "health care payer" perspective, using deterministic estimates, was taken. Fixed costs (e.g. space) and savings from prevented infections were not included. Direct and indirect program costs associated with vaccinating eligible donors through the existing regional, mixed, public health/physician vaccine delivery model in BC, were included in the analysis, along with relevant blood donor and recipient data, obtained from Canadian Blood Services (CBS) and the BC Ministry of Health. Ninety percent of donors under 25 years were estimated to have had prior HB vaccination. Sensitivity analyses were conducted around estimates for prevalence of prior HB vaccination among donors >25 years (10-30%) and HB vaccine uptake (80-100%). **Results:** As of May 2007 there were 52,758 active donors in BC and CBS attracts approximately 8000 new donors per year in the province. Assuming 100% vaccine uptake among eligible donors, total program cost over the first program year ranged between $CDN 2.55 M and $CDN 3.04 M. Program cost would drop to $CDN 0.38 M in the following year. Up to 2.46 TT-HBV infections might be averted in the first 2 program years, with a corresponding range of cost-utility based on scenarios of 30% and 10% prevalence of prior HB vaccination among donors >25 years, of $CDN 6.92-$8.09 M per Quality Adjusted Life Year (QALY) gained. An estimated one TT-HBV related death would be averted over 40-80 years. **Conclusions:** Although costing about $2.90 M in the first year (assuming 100% uptake), program cost would drop by 87% to about $0.38 M in the following year and likely continue to decrease in ensuing years, as the proportion of new donors previously HB vaccinated increases, as a result of existing public health HB immunization programs. The estimated cost-utility of the program in its first 2 years, approximately $7.77 M per QALY, would also improve over the longer term. Although not within the usual cost-utility range of many healthcare interventions, it is comparable to that of other safety measures implemented by many blood suppliers over the past decade, such as donor nucleic acid testing for HIV and hepatitis C virus. Conceptually, this program could expand the current means of enhancing blood safety, which focus on donor risk behavior screening and testing, to include donor primary disease prevention, that better integrates blood safety into a comprehensive public health disease-prevention strategy.

Disclosure of Conflict of Interest

Mark Bigham, Jane Buxton, Shannon Waters: Nothing to Disclose

SP199

Detection of Hepatitis C Virus in Brazilian Blood Donors – Age Group Study

F Carvalho[1] (fabricio@colsan.org.br), J A Barreto[2], M Pares[3], I Rodart[2], M Reis[4], C Silva[2]. *[1]COLSAN, Sao Paulo, Brazil;[2]Sao PauloBrazil; [3]COLSAN/UNIFESP, Sao Paulo, Brazil;[4]Sao PauloBrazil.*

Background: Hepatitis C virus (HCV) is a public health problem worldwide; it is estimated that about 170 millions people are infected and 2.4 millions only in Brazil. Blood transfusion is one way of HCV transmission that fortunately has relative decreased after introduction of ELISA and genomic tests. The 3rd generation ELISA test (ELISA1) targeted to antibodies against HCV capsid and 4th generation ELISA test (ELISA2) directed to antibodies against the capsid and the core proteins allied to HCV genomic test provide most powerfull instruments of safe HCV detection. **Methods:** One year screening of 98,581 blood bank samples of healthy donors at COLSAN/UNIFESP using immunological and molecular HCV tests. It was studied 584 (0.59%) positive ELISA1 donors samples (ELISA Hepanostika HCV ultra – BioMerrieux); all these samples were submitted to ELISA2 (ELISA Ortho HCV – Ortho) and to genomic HCV amplification by Reverse Transcriptase Nested-Polimerase-Chain-Reaction (RT-NPCR). The blood donors were distributed in five age groups, to study the rate for HCV detection tests. **Results:** It was detected 333 samples (0.34%) positive to both ELISA tests and the presence of HCV genome in 208 samples (0.21%). The age groups rates were: 18-29 years – 0.41%/ELISA1 and 0.13%/RT-NPCR; 30-39 years – 0.62%/ELISA1 and 0.19%/RT-NPCR; 40-49 years – 0.75%/ELISA1 and 0.32%/RT-NPCR; 50-59 years – 0.96%/ELISA1 and 0.42%/RT-NPCR; 60-65 years – 1%/ELISA1 and 0.27%/RT-NPCR. **Conclusions:** Immunological and molecular tests comparison demonstrated that 65% HCV positive ELISA1 test do not correspond to positive viral genome detection in brazilian blood donors at COLSAN/UNIFESP. Despite been characterized as healthy donors 0.2% of the blood donators in our institution have positive genomic HCV test, remarkably groups 40-49 and 50-59 years.

Disclosure of Conflict of Interest

Fabricio Carvalho, Jose Augusto Barreto, Madalena Pares, Italiana Rodart, Cleidenice Silva, Mittermeyer Reis: Nothing to Disclose

SP200

Herpesvirus 8 (HHV 8) Genomes in US Blood Donors

L Qu[1] (dtriulzi@itxm.org), D Triulzi[2]. *[1]The Institute for Transfusion Medicine, Pittsburgh, PA;[2]Institute of Transfusion Medicine.*

Background: HHV-8 is a gamma-herpesvirus that causes Kaposi's sarcoma. The prevalence of viral genomes in blood donors has not been systemically studied. **Methods:** We employed a sensitive and quantitative real-time PCR

assay to detect HHV 8 genomes from DNA extracted from purified CD19+ B lymphocytes from randomly selected US whole blood donors. Blood specimens were stored at 4C overnight prior to processing. CD19+ B lymphocytes were selected within 24 hours of specimen collection. Cellular target for the GAPDH gene was used to quantify cell-equivalent DNA in order to determine the DNA input into the HHV 8 PCR reaction. Real-time HHV 8 PCR was run in duplicate for each donor specimen along with an HHV 8 genomic copy standard. Five-fold dilution series of a calibrated HHV8 DNA provided 200, 40, 8 and 1.6 copies for a standard curve. Two sets of standard DNA were run with each plate, the 8 copy HHV 8 genome standard was always detected; the 1.6 copy control was detected at greater than 50% of the time. **Results:** Specimens were obtained from 950 blood donors and purified DNA from greater than 1×10^6 B cell-equivalents was obtained from 684 donors. DNA of lesser amount was obtained from168 donors. The remaining 98 specimens did not produce sufficient DNA for HHV 8 PCR. The quantity of cellular DNA from each donor was measured with a real-time PCR target amplifying cellular GAPDH target. Cellular DNA equivalent to 3×10^5 B cells (which approximates total B cells from 1 ml whole blood) was used as input material for each real-time HHV8 PCR reaction. No HHV 8 DNA was detected from any of the blood donor specimens. For the 684 donors from whom sufficient DNA were obtained, HHV 8 genomes were not detected in the DNA equivalent of 3 to 6×10^5 CD19+ B lymphocytes with real time PCR which has a detection limit of 8 copies per PCR reaction (95% CI: 0-3/684). Negative results from the 168 donors were potentially confounded by insufficient input DNA into the PCR reactions. **Conclusions:** HHV8 genomes were not detected from 684 blood donors using DNA equivalent of 3 to 6×10^5 CD19+ B lymphocytes with a real-time PCR, which has a detection limit of 8 copies per PCR reaction. Therefore, the prevalence of detectable HHV8 genomes in healthy blood donors is very low.

Disclosure of Conflict of Interest

Lirong Qu, Darrell Triulzi: Nothing to Disclose

SP201

Identification of a Parvovirus B19 Genotype 3 Isolate in the United States

M Gray[1] (Doug.Lee@Talecris.com), L Rinckel[1], T Gierman[2], D Lee[1].
[1]Talecris Biotherapeutics, Raleigh, NC;[2].

Background: Parvovirus B19 (B19V) is a human pathogen frequently detected in plasma donations through the detection of nucleic acids. Three B19V genotypes have been defined based on isolates having greater than 10% divergence in overall DNA sequence. B19V genotype 3 is a rarely occurring genotype that has been detected primarily in Ghana with sporadic reports in Brazil and France. B19V genotype 3 has not been previously reported in North America. **Methods:** A multi-probe fluorogenic PCR assay has been developed to ensure broad specificity for the detection of B19V. A detection probe specific for genotype 1 contains the DNA sequence of the B19V Au prototype strain and a second probe contains a DNA consensus sequence derived from the A6 (genotype 2) prototype strain and the V9 and D91.1 (genotype 3) isolates. The assay was used to evaluate over 400,000 clinical samples. Determinations of the B19V virus titer and antibody concentration were performed on samples of interest. **Results:** This evaluation identified a series of 8 plasma donations spanning 28 days from a single donor in the United States. DNA sequence analysis of nucleic acids isolated from the index donation indicates significant homology with B19V genotype 3. The B19V titer of this series of donations showed virus titers that peaked at greater than 10^{11} International Units (IU)/mL. The virus titer decreased significantly over the next several donations coinciding with an increase in IgM levels. The IgG levels also increased but lagged approximately 7 days after the IgM levels. **Conclusions:** Recent reports surrounding the incidence of the B19V genotype 3 infection among blood and Source Plasma donors indicate that the prevalence of this genotype is quite low. Our data corroborate these reports since testing over 400,000 clinical samples yielded only one donor that tested positive for genotype 3. Analysis of the viral load through the course of infection for this donor suggests an infection cycle similar to that associated with B19V genotype 1 infection. The significance of detecting this rare B19V genotype 3 and its importance to public health is unclear.

Disclosure of Conflict of Interest

Michael Gray, Lori Rinckel, Todd Gierman, Douglas Lee: Nothing to Disclose

SP202

Methoxypoly (Ethylene Glycol) Modification of Viruses or Host Cells: A Broad Spectrum Antiviral Prophylactic

T Sutton[1] (mdscott@interchange.ubc.ca), M Scott[2]. *[1]UBC-Canadian Blood Services, Vancouver, BC, Canada;[2]Canadian Blood Services, Vancouver, BC, Canada.*

Background: Nosocomial viral infections (both transfusion and non-transfusion associated) pose a risk to patients. Previously, we have demonstrated that covalent grafting of methoxypoly (ethylene glycol) (mPEG; pegylation) to the surface of RBC and WBC prevented cell-cell interaction, allorecognition, and cell activation. Thus, as a novel means of viral inactivation, we evaluated the efficacy of mPEG-modification of respiratory syncytial virus (RSV) or its host cells as a model system. **Methods:** Four mPEG linker chemistries (cyanuric chloride mPEG (CmPEG), benzotriazole carbonate mPEG (BTCmPEG), succinimidyl propionate mPEG (SPAmPEG) and succinimidyl carbonate mPEG (SCmPEG)) were tested. These mPEGs were assessed via syncytia formation and immunostaining using two polymer sizes (2 and 5 kDa) and at concentrations ranging from 0-15 mM mPEG. For direct viral modification, ~120 syncytia forming units of RSV were modified with mPEG, overlaid on Vero cells, and examined over 5 days. For host cell modification, Vero cells were similarly modified with mPEG, challenged with unmodified-RSV and followed for 5 days. **Results:** For all linker chemistries examined direct modification of RSV significantly reduced the number of syncytia. For example, modification with 15 mM, 5 kDa SCmPEG significantly reduced the number of syncytia from 12612 to 145 ($p < 0.001$) per well (1.9 cm). Furthermore, at the same concentration, modification with 2 kDa SCmPEG showed complete inhibition of viral infection. For host cell modification, 5 kDa CmPEG and 2 kDa SCmPEG grafting also inhibited infection, resulting in a 33 and 45% reduction in the number of syncytia, respectively ($p < 0.001$). Immunostaining over 96 hours further demonstrated the efficacy of pegylating either the virus or host cells. Pegylation of RSV with 15 mM SCmPEG (2 kDa) resulted in a >95% reduction in RSV infection at 24 hours ($p < 0.001$). **Conclusions:** Our findings demonstrate that mPEG modification of RSV or its host cell can effectively limit or prevent viral invasion. Application of this technology to blood products could prove to be a valuable method for inactivating known and unknown blood-borne viruses. Furthermore, additional studies demonstrate that pegylation of viruses, or their host cells provide, a broad spectrum anti-viral prophylaxis effective against both enveloped and non-enveloped viruses.

Disclosure of Conflict of Interest

Troy Sutton, Mark Scott: Nothing to Disclose

SP203

Prevalence of Transfusion Transmitted Infections in Brazilian Blood Donors as Determined by a Dual EIA Strategy

E Sabino[1] (sabinoec@usp.br), Anna Carneiro-Proietti[2], S Leao[3], F Proietti[4], Thelma T Goncalez[5], J E Ferreira[6], A Mendrone[7], B Custer[8], G Schreiber[9], II International Retrovirus Epidemiology Donor Study[10].
[1]Fundacao Pro Sangue, Sao Paulo, Brazil;[2]Hemominas Foundation, Belo Horizonte, Brazil;[3]Recife, Brazil;[4]Belo Horizonte, Brazil;[5]Blood Systems Research Institute, San Francisco, CA;[6]University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil;[7]Sao Paulo, Brazil;[8]Blood Systems Research Institute, San Francisco;[9]Westat, MD;[10]NHLBI, Rockville, MD.

Background: Representative data on prevalence of infection markers among Brazilian blood donors are scarce due to the lack of common informational systems infrastructure and because confirmatory assays are not routinely performed on reactive samples at the time of screening. Here we describe infectious marker prevalence results obtained in Brazil during the first year of the study. **Methods:** Donation data including supplemental testing results were collected and compiled from 3 Brazilian blood centers located in states of São Paulo, Minas Gerais and Pernambuco for 2007. Donation samples that tested EIA repeat reactive were tested with alternative EIA assays to confirm infection. Prevalence of transfusion transmissible infections (TTI) were calculated using the number of donors reactive on the confirmatory EIA at their index donation divided by the total number of donors screened for that disease in 2007. **Results:** There were 307,085 blood donations collected from 245,445 donors at these three blood centers. Thirty-five percent were first time (FT) donors (n = 85,954). HIV prevalence was 2x higher in FT compared to repeat donors. Whereas for the other markers prevalence was 10x or more higher in FT donors. Stratified prevalence in FT donors is reported in the lower portion of the table. Strong differences were noted by demographic characteristics for all agents. For example HIV prevalence in FT donors in Pernambuco is over 2x that of Sao Paulo. Patterns of the epidemic for each agent were dramatically different

別紙様式第2-1

No. 12

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
				2009. 1. 20	該当なし	

一般的名称	人血清アルブミン	研究報告の公表状況		公表国
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)		van de Laar MJ, Likatavicius G, Stengaard AR, Donoghoe MC. Euro Surveill. 2008 Dec 11;13(50). pii: 19066.	WHO

研究報告の概要

○欧州のHIV/AIDS調査:2007年最新データ
ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症はヨーロッパの公衆衛生にとって重要な問題であり、複数の国でHIV感染増加のエビデンスが示されている。本稿は、HIVおよび後天性免疫不全症候群(AIDS)の調査データの概要を提供し、ヨーロッパにおいて症例報告された人口100万人当たりの新規HIV感染率が、2000年以降にほぼ2倍となったことを示す。
2007年は、当該地域53カ国中49カ国から合計48,892例のHIV感染が報告され、エストニア、ウクライナ、ポルトガルとモルドバ共和国で感染率が最も高かった。欧州連合(EU)および欧州自由貿易連合(EFTA)諸国において、HIV感染の主要感染経路は男性間の性行為であり、次いで異性間接触である。WHO欧州地域東部では、現在も静注薬物使用が主な感染経路であるが、中部では異性接触が主要な感染経路である。2007年のAIDS診断症例の報告件数は、東部を除く全域で減少した。
HIV/AIDS調査データは、HIV流行の傾向をモニターし、公衆衛生の対応を評価するために不可欠である。

報告企業の意見	今後の対応
ヨーロッパにおいて症例報告された人口100万人当たりの新規HIV感染率は、2000年以降ほぼ2倍となった。2007年は、当該地域53カ国中49カ国から合計48,892例のHIV感染が報告され、エストニア、ウクライナ、ポルトガルとモルドバ共和国で感染率が最も高かったとの報告である。 これまで、本剤によるHIV感染の報告はない。また本剤の製造工程には、平成11年8月30日付医薬発第1047号に沿ったウイルス・プロセスバリデーションによって検証された2つの異なるウイルス除去・不活化工程が含まれている。さらに最終製品についてHIV-NAT陰性であることを確認している事から本剤の安全性は確保されていると考える。	本剤の安全性は確保されていると考えるが、今後も情報の収集に努める。なお、日本赤十字社ではHIV抗体検査にこれまでの凝集法と比べてより感度の高い化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)を導入したことに加え、20プールNATについてもHIV-2及びHIVグループOの検出が可能な新NATシステムを導入し、陽性血液を排除している。また、輸血感染症対策として、男性と性的接触を持った男性は1年間献血不適としている。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

赤十字アルブミン20
赤十字アルブミン25

血液を原料とすることに由来する感染症伝播等

(9)

Rapid communications

HIV/AIDS surveillance in Europe: update 2007

M J van de Laar (marita.van.de.laar@ecdc.europa.eu)[1], G Likatavicius[1], A R Stengaard[2], M C Donoghoe[2]
1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
2. World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

Human immunodeficiency virus (HIV) infection remains of major public health importance in Europe, with evidence of increasing transmission of HIV in several countries. This article provides an overview of HIV and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) surveillance data, and indicates that since 2000 the rate of newly reported cases of HIV per million population has almost doubled in Europe. In 2007, a total of 48,892 cases of HIV infection were reported from 49 of 53 countries in the Region, with the highest rates in Estonia, Ukraine, Portugal and the Republic of Moldova. In the European Union (EU) and European Free Trade Association (EFTA) countries, the predominant mode of transmission for HIV infection is sex between men followed by heterosexual contact. Injecting drug use is still the main mode of transmission in the eastern part of the WHO European region, while in the central part heterosexual contact is the predominant mode of transmission. In 2007, the reported number of AIDS cases diagnosed decreased in the Region overall, except in the eastern part. HIV/AIDS surveillance data are vital to monitor the trends of the HIV epidemic and evaluate public health responses.

Introduction

Since January 2008, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the World Health Organization Regional Office for Europe have been jointly carrying out the HIV/AIDS surveillance in Europe [1]. This article presents the main findings for the whole WHO European Region, the three geographical regions of the WHO European Region (West, Centre and East)* and the European Union (EU) and European Free Trade Association (EFTA) countries.

HIV case reports in WHO European Region

In 2007, 48,892 newly diagnosed HIV cases (76 per million population) were reported from 49 of the 53 countries in the WHO European Region (no data from Austria, Italy, Monaco and the Russian Federation). In the three parts of the WHO European Region, the rate of newly reported cases of HIV per million population was highest in the East (Table 1); whereas among individual countries, the highest rates were reported in: Estonia (472 per million), Ukraine (285 per million), Portugal (217 per million) and the Republic of Moldova (204 per million). Between

Table 2

Characteristics of newly diagnosed cases of HIV infection reported in the EU/EFTA countries*, 2007

	EU/EFTA countries*
Number of HIV cases	26279
Rate per million population	64.1
Percentage of cases:	
Age 15–29 years	28%
Female	31%
Transmission mode**	
Heterosexual***	29%
Men who have sex with men	39%
Injecting drug users	9%

* Missing data: Italy, Austria.
** Transmission group unknown is excluded in the percentages.
*** Excludes persons originating from countries with generalised epidemics (4422 in total).

Table 1

Characteristics of newly diagnosed cases of HIV infection reported in the WHO European Region and by geographical area, 2007

	WHO European Region*	West*	Centre	East*
Number of HIV cases	48892	24202	1897	22793
Rate per million population	76.4	77.0	10.1	164.8
Percentage of cases:				
Age 15–29 years	33%	26%	41%	40%
Female	33%	31%	24%	36%
Transmission mode**				
Heterosexual***	36%	29%	53%	42%
Men who have sex with men	20%	40%	30%	0.4%
Injecting drug users	32%	8%	13%	57%

* Missing data: Austria, Italy, Monaco, Russian Federation.
** Transmission group unknown is excluded from the percentages.
*** Excludes persons originating from countries with generalised epidemics (4555 in total; 4540 in West).

2000 and 2007, the annual rate of newly reported cases of HIV per million population has increased from 39 to 75 per million (90% increase) among the 44 countries that have consistently reported.

HIV case reports in the EU/EFTA

In 28 of the 30 EU/EFTA countries, 26,279 cases of HIV infection (64 per million) were reported in 2007 (Table 2), with the highest rates reported in Estonia (472 per million), Portugal (217 per million) and Latvia (149 per million). The predominant mode of transmission is sexual contact between men (39%), followed by heterosexual contact (29%), when persons originating from countries with generalised epidemics are excluded. Injecting drug use accounted for 9% of newly reported infections. Among the countries that have consistently reported, the rate has increased from 44 per million in 2000 to 58 per million in 2007. Rates of reported HIV infection have doubled in Bulgaria, Czech Republic, Hungary, the Netherlands, Slovakia, Slovenia, Sweden and the United Kingdom.

The number of HIV reports among men who have sex with men (MSM) has increased by 39% between 2003 and 2007 (Figure 1). The number of heterosexually acquired cases has remained fairly stable at around 6,000 cases (although higher numbers were reported in 2004-2006). Further, the number of cases originating from countries with generalised epidemics amongst heterosexually acquired cases varied between 5,000 in 2005 and 4,400 in 2007. The number of HIV reports among injecting drug users (IDUs) has declined by 30% between 2003 and 2007.

HIV case reports by geographical area

The HIV epidemics across the three geographical areas show remarkable differences (Figure 2).

The data suggest that the HIV epidemic in the western part of the WHO European Region is characterised by a continuing increase in sexual transmission of HIV infection. The distribution of transmission modes largely mirrors that described for the EU/EFTA countries. In 2007, 24,202 new cases of HIV infec¬tion (77/million) were reported from 20 countries (Table 1).

The HIV epidemic in the central part of the WHO European Region remains at low and stable levels (1,897 cases; 10 per million), although there is evidence of increasing sexual (both heterosexual and homosexual) transmission in many countries (Table 1). Heterosexual transmission accounted for 53% of all reported cases, followed by 30% cases reported among MSM and 13% cases among IDUs, data on transmission mode were missing for 33% of cases.

In the eastern part of the WHO European Region, in 2007, 14 countries reported 22,793 new HIV cases (165 per million), of which 58% were from Ukraine. The predominant mode of trans¬mission in this region is through IDUs, accounting for 57% of the reported cases. Between 2000 and 2007, the rate of newly reported HIV infections has in¬creased from 54 per million to 160 per million. However, the numbers in this region are greatly underestimated as no data were reported from the Russian Federation.

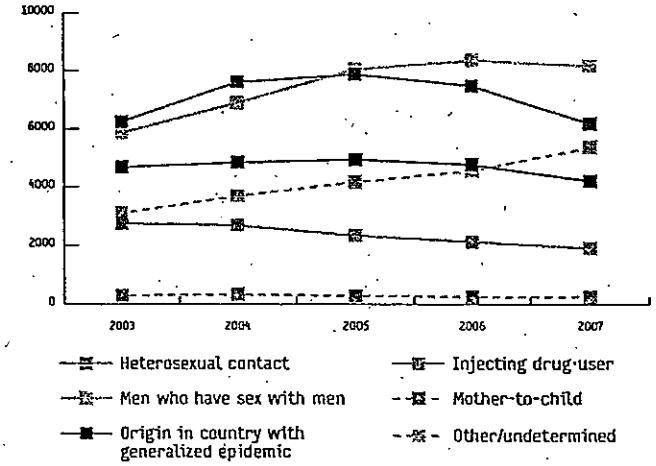
AIDS diagnoses

In 2007, 5,244 AIDS cases were reported as being diagnosed in 48 of the 53 countries (9 per million) in the WHO European Region (no data from Italy, Kazakhstan, Monaco, Russian Federation and Ukraine). Due to incomplete reporting and no adjustment for reporting delays the total number of AIDS cases is underestimated.

Trends in AIDS diagnoses per million population (Figure 3) have continued to decrease in the WHO European Region overall, from 16 per million in 2000 to 9 per million in 2007, mainly due to decrease in western and central regions probably due to a combination of reporting delay and the effect of highly active

FIGURE 1

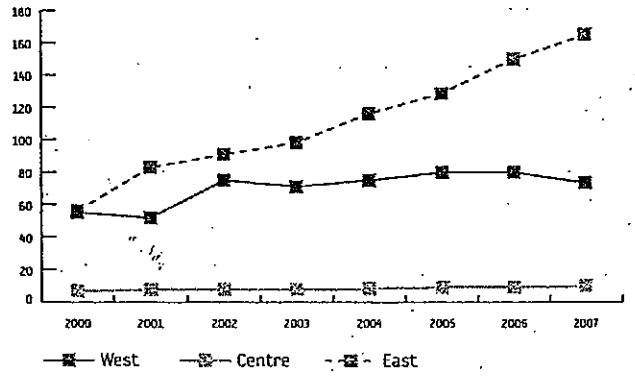
Number of reported HIV infections by transmission mode, origin and year of notification, EU/EFTA, 2003–2007



Data were not available for: Austria, Estonia (except for IDU), Italy, and Malta.

FIGURE 2

HIV cases per million population in geographic areas of the WHO European Region (West, Centre, East) by year of notification, 2000-2007



Data not included from: West: Andorra, Austria, France, Italy, Malta, Monaco, Spain; Centre: Serbia; East: Russian Federation.

antiretroviral therapy (HAART) [2]. However, during the same period, the rate increased in 21 (mainly eastern) countries, with the largest increases in Belarus and the Republic of Moldova.

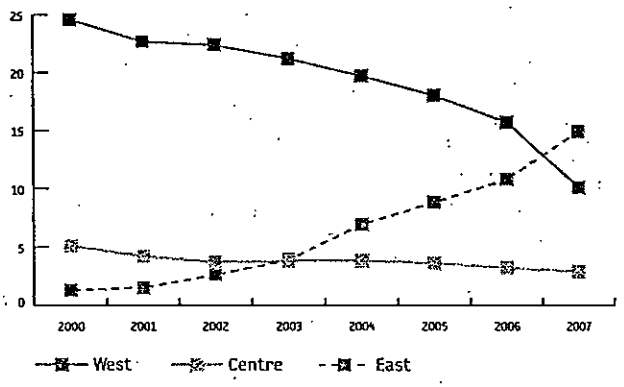
Discussion and conclusion

HIV infection remains of major public health importance in Europe with a continued increase in the number of HIV cases reported [1,3]. In contrast, the number of AIDS cases diagnosed (not adjusted for reporting delays) has continued to decline, except in the eastern part of the WHO European Region. The data suggest evidence of increased transmission of HIV in many countries. However, the predominant transmission group varies by country and geographical area and the data illustrate the wide diversity in the epidemiology of HIV in Europe.

In 2007, in the EU/EFTA countries, also reflecting the western part of the WHO European Region, the highest proportion of HIV cases was reported among MSM. National prevention programmes aimed at reducing HIV transmission within Europe should have a strong focus on MSM [4]. Migrant populations should also be targeted in national prevention programmes and access to treatment and care services should be ensured. Although there seems to be a decline in the number of new diagnoses among IDUs, this is still the predominant transmission group in the Baltic States. In the central part of the WHO European Region, levels of HIV remain low and stable, although there is evidence of increasing sexual transmission in many countries. In the eastern part, the number of HIV cases has increased substantially, mainly driven by an increase in cases acquired through IDU but also by an increase in heterosexually-acquired cases. Interventions to control HIV among IDUs should be the cornerstone of HIV prevention strategies in the eastern part but measures should also be strengthened to prevent heterosexual transmission, especially targeted at those with high-risk partners.

FIGURE 3

Number of diagnosed AIDS cases per million population in the geographic areas of WHO European Region (West, Centre, East) by year of diagnosis, 2000-2007



Data not included from: West: Andorra, Italy, Monaco; East: Kazakhstan, Russian Federation, Ukraine

In interpreting the presented data, it should be taken into account that data are incomplete due to non-reporting from a few large countries. Therefore the findings and conclusions are limited to the surveillance data reported by these 49 countries. Had all data from all countries been available, the total number of reported HIV infections could have doubled to almost 100,000 cases in 2007.

Surveillance of HIV/AIDS is essential to monitor the epidemic and evaluate the public health response to control the transmission of infections. Countries in Europe need to ensure that surveillance data is of high quality by implementing case-based reporting systems for HIV and AIDS cases and ensuring its completeness, especially regarding the probable mode of transmission. Achieving full coverage of reporting from all countries in Europe is of utmost importance.

*The WHO European Region comprises:

The West, 23 countries: Andorra, Austria (EU), Belgium (EU), Denmark (EU), Finland (EU), France (EU), Germany (EU), Greece (EU), Iceland (EFTA), Ireland (EU), Israel, Italy (EU), Luxembourg (EU), Malta (EU), Monaco, the Netherlands (EU), Norway (EFTA), Portugal (EU), San Marino, Spain (EU), Sweden (EU), Switzerland (EFTA), United Kingdom (EU).

The Centre, 15 countries: Albania, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria (EU), Croatia, Cyprus (EU), Czech Republic (EU), Hungary (EU), the Former Yugoslav Republic of Macedonia, Montenegro, Poland (EU), Romania (EU), Serbia, Slovakia (EU), Slovenia (EU), Turkey.

The East, 15 countries: Armenia, Azerbaijan, Belarus, Estonia (EU), Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia (EU), Lithuania (EU), Republic of Moldova, Russian Federation, Tajikistan, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan.

Acknowledgements

We would like to thank all participating countries and national institutions of the European network for HIV/AIDS surveillance for their important contributions.

References

1. European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe: HIV/AIDS Surveillance in Europe 2007. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2008. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Publications/20081201_Annual_HIV_Report.pdf
2. Sterne JAC, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. Lancet 2005;366(9483):378 84.
3. EuroHIV. HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-Year report 2006. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2007. No. 75.
4. Likatavicius G, Klavs I, Devaux I, Alix J, Nardone A. An increase in newly diagnosed HIV cases reported among men who have sex with men in Europe, 2000-6: implications for a European public health strategy. Sex Transm Infect. 2008;84(6):499-505.

This article was published on 11 December 2008.

Citation style for this article: van de Laar MJ, Likatavicius G, Stengaard AR, Donoghoe MC. HIV/AIDS surveillance in Europe: update 2007. Euro Surveill. 2008;13(50):pii=19066. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19066

別紙様式第2-1

No. 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	新医薬品等の区分	総合機構処理欄
				2008. 11. 20	該当なし	
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, Krysztof 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 米国	
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)					

研究報告の概要

○米国における供血者の*Trypanosoma Cruzi*抗体スクリーニング:米国赤十字の1年間の経験

背景:*Trypanosoma Cruzi* (*T. cruzi*)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:*T. cruzi* 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。

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*T. cruzi*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。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

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

(9)

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[1] (jiesteba@vhebron.net), Silvia Sauleda[2], Lluis Puig[1], Josep Quer[3], Maria Cubero[3], Juan Esteban[3]. *[1]Banc de Sang i Teixits, Barcelona, Spain;[2]Banc de Sang i Teixits de Catalunya, Barcelona, Spain;[3]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 anergy-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 determinate 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 92.8 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 anergy-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
Lluis 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[1] (Dodd@usa.redcross.org), G Foster[2], R Townsend[3], D Krysztof[2], E Notari[4], J Trouern-Trend[3], J Brodsky[5], B Lenes[6], M Nguyen[3], M Proctor[3], A Bet[3], D Leiby[3], C Rouault[5], R Dodd[4]. *[1]American Red Cross Biomedical Services, Gaithersburg, MD;[2]American Red Cross – Scientific Support Office, MD;[3]American Red Cross, Rockville, MD;[4]American Red Cross Blood Services, Holland Lab, Rockville, MD;[5]Quality Analytics, Inc., Glenview, IL;[6]Community Blood Centers of South Florida, Lauderhill, 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 (75) 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	
販売名(企業名)	別紙のとおり				

研究報告の概要

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。

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。
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。
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。
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。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

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。

MedDRA/J ver.11.1

別紙

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人免役グロブリン、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役グロブリン*、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献血ベニロンー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アンスロビンP1500注射用
報告企業の意見	ユ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官と消化器官で増殖する。幼児を中心として感染するが、ほとんどが無症候性と見られている。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。ユ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。 本研究報告はユ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。今回報告したユンガンウイルスは、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ユンガンウイルスの感染の報告例は無い。 以上の点から、本剤はユンガンウイルスに対する安全性を確保していると考える。

*現在製造を行っていない

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>

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, Sjoholm 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, Sjoholm 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, Kawecki A, Hornfeldt B, Saade GR, et al. Association of zoonotic Ljungan virus with

intrauterine fetal deaths. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2007 Jun;79(6):488-93.

--

Bo Niklasson,
Professor
Uppsala University
<bo.niklasson@medcellbiol.uu.se>

[The genus _Parechovirus_ is one of the 9 genera comprising the family _Picornaviridae_ and includes 2 species, _Human parechovirus_ and _Ljungan virus_. According to Virus Taxonomy (The Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses), the human parechoviruses replicate in the respiratory and gastrointestinal tracts. Infection is particularly prevalent in young children but is probably mostly asymptomatic. In addition to respiratory infections and diarrhea, infections of the central nervous system have been reported occasionally. The cytopathology may be unusual in including changes in granularity and chromatin distribution in the nucleus when viewed by the electron microscope. Isolates of Ljungan virus appear to infect predominantly rodents. The predicted protein sequences of parechoviruses are highly divergent, with no protein having a greater than 30 percent level of identity compared with corresponding proteins of any other member of the family _Picornaviridae_. The American and Swedish isolates of Ljungan virus show some divergence.

*****Professor Niklasson has indicated that he is seeking collaborators to pursue these observations in greater depth. Anyone with an interest or involvement in the field should contact Professor Niklasson directly.*****
- Mod.CP]

[see also:
2008

Cardioviruses, human (02): global presence 20080911.2845
Cardioviruses, human: 1st report 20080910.2824
1998

Myocarditis, rodent vector - Sweden 19980720.1371]
.....chc/cp/msp/jw

##
****
ProMED-mail makes every effort to verify the reports that are posted, but the accuracy and completeness of the information, and of any statements or opinions based thereon, are not guaranteed. The reader assumes all risks in using information posted or archived by ProMED-mail. ISID and its associated service providers shall not be held responsible for errors or omissions or held liable for any damages incurred as a result of use or reliance upon posted or archived material.
****
Become a ProMED-mail Premium Subscriber at <http://www.isid.org/ProMEDMail Premium.shtml>
****
Visit ProMED-mail's web site at <http://www.promedmail.org>.
Send all items for posting to: promed@promedmail.org

(NOT to an individual moderator). If you do not give your full name and affiliation, it may not be posted. Send commands to subscribe/unsubscribe, get archives, help, etc. to: majordomo@promedmail.org. For assistance from a human being send mail to: owner-promed@promedmail.org

##
##

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

©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.

別紙様式第2-1

No. 15

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
				2009. 2. 18	該当なし	

一般的名称	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	研究報告の公表状況	ProMED 20090218.0669, 2009 Feb 18. 情報源:AllAfrica, This Day report, 2009 Feb 16.	公表国 ナイジェリア
販売名(企業名)	クロスエイトM250(日本赤十字社) クロスエイトM500(日本赤十字社) クロスエイトM1000(日本赤十字社)			

研究報告の概要

○ナイジェリア:ラッサ熱ー専門家が拡大に対する懸念を表明
Irrua の専門病院院長は、最近のラッサ熱の広範囲の感染拡大を懸念しており、2008年1月から12月にかけて、229人の感染疑い患者が報告され、30人が死亡していることを明らかにした。
2009年2月14～15日のNational Lassa Fever Stakeholders Forum〈全国ラッサ熱関係者フォーラム〉において、2008年12月～2009年1月に感染の疑いのある患者および感染確定患者が、それぞれ60%、80%急増したことが報告された。
しかし、Irruaの専門病院は、ドイツ・ハンブルグのBehard-Notch熱帯疾患協会、米国ハーバード大学の協力を得て、ラッサ熱に対する対策が実施されていることも明らかにした。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

クロスエイトM250
クロスエイトM500
クロスエイトM1000

血液を原料とすることに由来する感染症伝播等
vCJD等の伝播のリスク

報告企業の意見	今後の対応
ナイジェリアでは、2008年1月から12月にかけて、229人のラッサ熱感染疑い患者が報告され、30人が死亡している。また、2008年12月～2009年1月に感染の疑いのある患者および感染確定患者は、それぞれ60%、80%急増したとの報告である。 ラッサウイルスはアレナウイルス群に属する、脂質膜を持つ比較的大型のRNAウイルスである。これまで、本剤によるラッサウイルス感染の報告はない。本剤の製造工程には、平成11年8月30日付医薬発第1047号に沿ったウイルス・プロセスバリデーションによって検証された2つの異なるウイルス除去・不活化工程が含まれていることから、本剤の安全性は確保されていると考える。	本剤の安全性は確保されていると考えるが、念のため今後も情報収集に努める。なお、日本赤十字社では帰国(入国)後4週間は献血不適とし、輸入感染症の防止に努めている。

(12)

SNAP LINKS

allAfrica.com
THISDAY

Nigeria: Lassa Fever - Specialist Expresses Concern Over Spread

Adibe Emenyonu 16 February 200

ıin — The Chief Medical Director of Irrua Specialist Hospital, Prof George Akpede, has expressed concern over th wide spread of Lassa fever in recent times, disclosing that out of 229 suspected cases reported between January and December 2008, 30 people died.

Prof Akpede, who spoke at National Lassa Fever Stakeholders Forum at Ekpoma, weekend noted that there had bee a marked rise in the number of suspected and confirmed cases between December 2008 and January 2009 representing about 60 percent and 80 percent increases respectively.

West African Markets
Take a Free Trial Today. Latest Political and Economic Analysis
www.businessmonitor.com/westafrica

Ads by Google

ɔ, however, disclosed that some drastic measures were under way as the Irrua Specialist Teaching Hopital had entered into partnerships with Behard-Notch Institutue of Tropical Medicine, Hamburg, Germany and Harvard University, USA for collaboartion in lassa fever research and control efforts.

Part of of the collaboration according to him had resulted in the donation of diagnostic facilities for the confirmation of the disease in the hospital without samples being nedded to be sent out of the country any longer.

In his contribution, member representing Esan Central/Esan West/Igueben Federal Constituency in the House of Representatives, Mr. Patrick Ikhariale, also expressed concern over the spread of the lassa fever epidemic nation-wid and called for urgent control measures at the national level.

Ikhariale assured that he would draw the attention of the National Assembly to the menace posed by the disease to millions of Nigerians.

Copyright © 2009 This Day. All rights reserved. Distributed by AllAfrica Global Media (allAfrica.com).

GET YOUR UNITED STATES GREEN CARD Click Here To Register Online
www.USAGREENCARDLOTTERY.org
Ads by Google

Back

Archive Number 20090218.0669
Published Date 18-FEB-2009
Subject PRO/AH/EDR> Lassa fever - Nigeria

LASSA FEVER - NIGERIA
****
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: Mon 16 Feb 2009
Source: AllAfrica, This Day report [edited]
<http://allafrica.com/stories/200902160188.html>

Nigeria: Lassa fever -- specialist expresses concern over spread

The chief medical director of Irrua Specialist Hospital, Prof George Akpede, has expressed concern over the wide spread of Lassa fever in recent times, disclosing that out of 229 suspected cases reported between January and December 2008, 30 people died.

Prof Akpede, who spoke at National Lassa Fever Stakeholders Forum at Ekpoma [at the] weekend [14-15 Feb 2009] noted that there had been a marked rise in the number of suspected and confirmed cases between December 2008 and January 2009 representing about 60 percent and 80 percent increases respectively. He, however, disclosed that some drastic measures were under way as the Irrua Specialist Teaching Hospital had entered into partnerships with Behard-Notch Institute of Tropical Medicine, Hamburg, Germany, and Harvard University, USA for collaboration in Lassa fever research and control efforts. Part of the collaboration, according to him, had resulted in the donation of diagnostic facilities for the confirmation of the disease in the hospital without samples having to be sent out of the country any longer.

In his contribution, [the] member representing Esan Central/Esan West/Igueben Federal Constituency in the House of Representatives, Mr. Patrick Ikhariale, also expressed concern over the spread of the Lassa fever epidemic nation-wide and called for urgent control measures at the national level. Ikhariale assured that he would draw the attention of the National Assembly to the menace posed by the disease to millions of Nigerians.

[Byline: Adibe Emenyonu]

--
Communicated by:
ProMED-mail Rapporteur A-Lan Banks

[Lassa fever is a zoonotic disease, whereby humans become infected from contact with infected animals. The animal reservoirs of Lassa virus are rodents of the genus _Mastomys_, the "multimammate rat." Lassa virus-infected animals do not become ill, but they can shed the virus in their urine and faeces. (A photograph of a multimammate rat can be accessed at
<http://i127.photobucket.com/albums/p145/hawthornrats/other%20pets/multis/

In humans Lassa viral haemorrhagic fever is an acute illness of 1-4 weeks duration that occurs in West Africa. The virus is a single-stranded RNA virus belonging to the virus family _Arenaviridae_. Lassa fever is known to be endemic in Guinea (Conakry), Liberia, Sierra Leone, and parts of Nigeria, but probably exists in other West African countries as well.

About 80 percent of human infections are asymptomatic; the remaining cases have severe multi-system disease, where the virus affects several organs in the body, such as the liver, spleen, and kidneys. The incubation period of Lassa fever ranges from 6-21 days. It has been estimated that about 300 000 to 500 000 cases of Lassa fever and 5000 deaths occur yearly across West Africa. The overall case-fatality rate is 1 percent, and up to 15 percent among hospitalized patients.

The disease is especially severe late in pregnancy, with maternal death and/or fetal loss occurring in greater than 80 percent of cases during the 3rd trimester.

Humans usually become infected with Lassa virus from exposure to excreta of infected _Mastomys_. Lassa virus may also be spread between humans through direct contact with the blood, urine, faeces, or other bodily secretions of a person with Lassa fever. There is no epidemiological evidence supporting airborne spread between humans. Person-to-person transmission occurs in both community and health care settings, where the virus may be spread by contaminated medical equipment, such as re-used needles.

The current increase in cases of Lassa fever in some parts of Nigeria may by a consequence of increased abundance of the vector or some other factor resulting in increased contact between humans and rodents promoting the spread of the disease in the human population. - Mod.

The HealthMap/ProMED-mail interactive map of Nigeria is available at <http://healthmap.org/promed/en?v=9.6,6.1,6>. - CopyEd.MJ]

[see also:
Lassa fever - UK ex Nigeria (03): fatal 20090130.0414
Lassa fever - UK ex Nigeria (02) 20090124.0308
Lassa fever - UK ex Nigeria 20090123.0296
2008

Lassa fever - Nigeria (02) 20080611.1847
Lassa fever - Nigeria: (Ebonyi) 20080323.1100
2007

Lassa fever - Nigeria 20071205.3925
Lassa Fever - South Africa ex Nigeria 20070222.0657
2005

Lassa fever - Nigeria (Edo) 20050303.0654
2004

Lassa fever - Nigeria (Edo) 20040214.0487
Lassa fever - Nigeria: RFI 20040213.0482
2001

Lassa fever, suspected - Nigeria (Edo) (02) 20010319.0552
Lassa fever, suspected - Nigeria (Edo): RFI 20010315.0524
2000

Lassa fever - Germany ex Nigeria (03) 20000424.0609
Lassa fever - Germany ex Nigeria (02) 20000405.0497
Lassa fever - Germany ex Nigeria 20000404.0495]
.....cp/mj/dk

##
****
ProMED-mail makes every effort to verify the reports that are posted, but the accuracy and completeness of the information, and of any statements or opinions based thereon, are not guaranteed. The reader assumes all risks in using information posted or archived by ProMED-mail. ISID and its associated service providers shall not be held responsible for errors or omissions or held liable for any damages incurred as a result of use or reliance upon posted or archived material.
****
Become a ProMED-mail Premium Subscriber at <http://www.isid.org/ProMEDMail_Premium.shtml>
****
Visit ProMED-mail's website at <http://www.promedmail.org>.

Send all items for posting to: promed@promedmail.org (NOT to an individual moderator). If you do not give your full name and affiliation, it may not be posted. Send commands to subscribe/unsubscribe, get archives, help, etc. to: majordomo@promedmail.org. For assistance from a human being send mail to: owner-promed@promedmail.org.
##
##

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

©2001,2009 International Society for Infectious Diseases
All Rights Reserved.
Read our privacy guidelines.
Use of this web site and related services is governed by the Terms of Service.

番号：3

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 平成21年4月6日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	テクネチウム人血清アルブミン（^{99m}Tc）		研究報告の公表状況	Promed 20090402.1272	公表国 ブラジル	
販売名（企業名）	テクネアルブミンキット（富士フイルムＲＩファーマ株式会社）					

研究報告の概要	使用上の注意記載状況・その他参考事項等
要約：サンパウロでの黄熱の母子感染に関する初めての報告： サンパウロ奥地において、2009年2月末より黄熱が流行しているが、その中で母子感染が確認された。黄熱における母子感染の報告は前例のないことである。息子への感染は血清学的検査で確認されている。 報告者は、「今後は我々は黄熱症例の妊婦により注意をはらう必要がある」と説明している。 住民の 90%以上への大量のワクチン接種により、黄熱のリスクは減少しており、現在の一番の懸念事項は、奥地で流行している黄熱が都市部へ移動し拡大することである。	特になし

報告企業の意見	今後の対応
編集者によれば、黄熱が属するフラビウイルス属では、胎盤経由の感染伝播の可能性が元々言われていること、また、今回の流行で最も懸念されているのは、現在の奥地での発生が、都市部へ拡大することであって、この母子の垂直感染により、現地規制当局でも特に措置等を講じるということではないということである。また、子への感染は血清学的検査で確認されていることであるので、詳細は不明であるものの、重大な感染症の新規感染経路に関する報告と判断する。	ヒト血液を原料とする血漿分画製剤とは直接関連のない報告であり、現時点では特に措置等は必要ないと判断する。

MedDRA/J Version(12.0)

Archive Number 20090402.1272
Published Date 02-APR-2009
Subject PRO/AH/EDR> Yellow fever - South America (20): Brazil (SP)

YELLOW FEVER - SOUTH AMERICA (20): BRAZIL (SAO PAULO)
****
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: Tue 31 Mar 2009
Source: Terra [in Portuguese, trans & summ. Mod. TY, edited]
<http://noticias.terra.com.br/brasil/interna/0,,OI3672572-EI306,00.html>

Public health physicians of Universidade Estadual Paulista (UNESP) who are fighting the epidemic of yellow fever [YF] in the interior of Sao Paulo [state] were surprised on Tuesday [31 Mar 2009] to see the transmission of disease from a mother to her child. The discovery is unprecedented. "This type of transmission scared us because it has never been reported before in the medical literature," said Tania Ruiz, Coordinator of the Center for Epidemiological Surveillance of the Hospital of Unesp in Botucatu (Sao Paulo).

According to the Coordinator, the serological tests proved that a baby, son of a [YF] infected mother, was born with the disease. The serological tests are results of studies by researchers from UNESP and other institutions of the country According to Tania, the immediate importance of discovery is in the procedures adopted in epidemics the disease. "From now on, we need to take more care with pregnant [YF cases]," she explained.

The epidemic of yellow fever in Sao Paulo began on 27 February [2009]. This Tuesday [31 Mar 2009], 2 more cases were reported. The total documented confirmed deaths from the disease reached 8 in the cities of Piraju, Sarutaia and Itatinga in the southern part of the state. So far, 15 total reported [YF cases] were confirmed.

Mass vaccination is still being done in health posts and even supermarkets. According to Tania, over 90 percent of residents of these municipalities are immunized, which reduces the risks [of YF infection]. However, most health concern is to prevent the disease, currently considered to be a sylvan [jungle transmission cycle], that might move into an urban area.

So far, all cases are related to victims who were in rural areas. According to public health officials, the expansion of the disease into urban areas would be "a disaster."

--
Communicated by:
ProMED-PORT
<promed@promedmail.org>

[This is not surprising, nor is it a reason for alarm. The yellow fever virus is a flavivirus; other flaviviruses, such as dengue virus, can have transplacental transmission.

The poor infant, now an orphan, is not a public health threat for urbanization of yellow fever, should it happen, it would certainly not be by means of a case (rare) of vertical transmission. - Mod.LJS]

[A map of Brazil showing the location of Sao Paulo state can be accessed at <http://www.lib.utexas.edu/maps/americas/brazil.jpg>.
A HealthMap/ProMED-mail interactive map of Brazil can be accessed at <http://healthmap.org/promed/en?q=3451133&v=-10.8,-53.1,4>.
- Mod.TY]

[see also:
Yellow fever - South America (19): Brazil (SP) 20090326.1180
Yellow fever - South America (18): Brazil (SP) 20090323.1140
Yellow fever - South America (17): Brazil (RS), monkey 20090223.0748
Yellow fever - South America (16): 20090219.0700
Yellow fever - South America (15): Brazil (RS) 20090211.0618
Yellow fever - South America (14): Brazil (MG ex RS) 20090201.0456
Yellow fever - South America (12): Brazil (RS) 20090128.0389
Yellow fever - South America (08): Brazil (RS) monkey, susp. 20090122.0279
Yellow fever - South America (07): Brazil (RS), susp. 20090120.0251
Yellow fever - South America (06): Brazil (RS), susp 20090118.0211
Yellow fever - South America (02): Brazil (RS), susp., corr. 20090109.0091
Yellow fever - South America (02): Brazil (RS), susp. 20090108.0079
2008

Yellow fever - South America (26): Brazil (SP), Peru 20080608.1823
Yellow fever - South America (19): Paraguay 20080326.1136
Yellow fever - South America (18): Brazil (PR) 20080319.1061]
.....jw/ty/ejp/mpp

##
****
ProMED-mail makes every effort to verify the reports that are posted, but the accuracy and completeness of the information, and of any statements or opinions based thereon, are not guaranteed. The reader assumes all risks in using information posted or archived by ProMED-mail. ISID and its associated service providers shall not be held responsible for errors or omissions or held liable for any damages incurred as a result of use or reliance upon posted or archived material.
****
Become a ProMED-mail Premium Subscriber at <http://www.isid.org/ProMEDMail_Premium.shtml>
****
Visit ProMED-mail's web site at <http://www.promedmail.org>. Send all items for posting to: promed@promedmail.org (NOT to an individual moderator). If you do not give your full name and affiliation, it may not be posted. Send commands to subscribe/unsubscribe, get archives, help, etc. to: majordomo@promedmail.org. For assistance from a human being send mail to: owner-promed@promedmail.org.
##
##

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

©2001,2009 International Society for Infectious Diseases
All Rights Reserved.
Read our privacy guidelines.
Use of this web site and related services is governed by the Terms of Service.

番号：1

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 平成21年1月19日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	ﾃｸﾈﾁｳﾑ人血清ｱﾙﾌﾞﾐﾝ (^{99m}Tc)		研究報告の公表状況	CDC/MMWR 58(01)4-7/2009.1.16	公表国 米国	
販売名（企業名）	テクネアルブミンキット（富士フイルムＲＩファーマ株式会社）					

研究報告の概要	使用上の注意記載状況・その他参考事項等
要約：ラクロス(La Crosse)脳炎ウイルスの先天性感染の可能性―ウエストヴァージニア,2006-2007： 米国ウエストヴァージニアで、妊婦における初めてのラクロス脳炎ウイルス（LACV）感染症例に関する報告があり、その後分娩時の臍帯血清からLACV特異的IgM抗体が検出されたことから、子の先天性LACV感染の可能性が示唆された。子は出生時及び出生後６ヶ月間はとくに異常は認められておらず、LACVの兆候も示していない。さらに母親が子の血清等の検体の採取を拒絶していることから、血清中のLACV特異的IgM抗体の有無等は確認できていないため、子の先天性LACV感染は可能性であり、確定されたものではない。ウエストヴァージニアは、蚊媒介性のLACVが多発する地域であるため、それらの地域の妊婦は蚊を避けるようアドバイスすべきと提言している。	特になし

報告企業の意見	今後の対応
子のLACV先天性感染については、確定したものではなく可能性の報告ではあるが、重大な感染症の新規感染経路（可能性）に関する報告であるため、感染症定期報告の対象と判断する。	ヒト血液を原料とする血漿分画製剤とは直接関連のない報告であり、現時点では特に措置等は必要ないと判断する。

MedDRA/J Version(12.0)

DRL 2008-003

The findings in this report are subject to at least three limitations. First, identification of hospitalizations for pneumonia and nonpneumonia ARI was based on ICD-9-CM codes and might be subject to misclassification, despite internal quality control and validation for consistency within the Nationwide Inpatient Sample. Second, establishing the etiology of pneumonia is difficult. Nationwide Inpatient Sample data are deidentified before public release and chart reviews cannot be performed to confirm recorded diagnoses. Because most pneumococcal pneumonias are classified as pneumonias without further characterization, this report provides an estimate of the effect of PCV7 on all-cause pneumonia without regard to pneumococcal serotypes. Furthermore, serotyping is not part of routine diagnostic work-ups, and this information would not be recorded in medical charts. However, the decrease in nonpneumonia ARI hospitalizations among children aged <2 years suggests that the decreases in pneumonia hospitalizations were unlikely to result from a shift in coding of pneumonia to nonpneumonia ARI codes. Finally, factors other than shifts in coding could affect hospitalization rates. Reduced clinician concerns for severe pneumococcal disease among immunized children, for example, might lead to outpatient treatment rather than hospitalization. However, other data indicate that ambulatory-care visits for pneumonia among children aged <2 years also have decreased since introduction of PCV7 (*5*). In addition, the proportion of all hospitalizations that were attributable to pneumonia or nonpneumonia ARI decreased significantly, suggesting that the declines were unlikely to result from a secular reduction in overall hospitalization rate.

Despite the substantial morbidity associated with childhood pneumonia, no pneumonia-specific prospective population-based surveillance system exists for monitoring trends in the incidence of pneumonia hospitalizations or pneumonia-related ambulatory-care visits in the United States. Monitoring childhood pneumonia is important for the evaluation of effects of current and future pneumococcal immunization programs. Increases in pneumococcal disease caused by serotypes not included in PCV7 could result in some increase in pneumonia, even though observed increases in non-PCV7 serotype IPD have been modest thus far (*9*). In addition, extended-valency pneumococcal conjugate vaccines are expected to be licensed by late 2009 to early 2010 and might further reduce pneumonia rates. Finally, vaccination of children against influenza, as recommended by the Advisory Committee on Immunization Practices, is increasing and also might reduce pneumonia hospitalization rates (*10*).

References

1. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. N Engl J Med 2002;346:429–37.
2. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000;49(No. RR-9).
3. CDC. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998–2005. MMWR 2008;57:144–8.
4. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. Lancet 2007;369:1179–86.
5. Zhou F, Kyaw MH, Shefer A, Winston CA, Nuorti JP. Health care utilization for pneumonia in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in the United States. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:1162–8.
6. Agency for Healthcare Research and Quality. Introduction to the HCUP Nationwide Inpatient Sample (NIS), 2006. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2006. Available at http://www.hcup-us.ahrq.gov/db/nation/nis/NIS_Introduction_2006.jsp.
7. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. Pediatr Infect Dis J 2001;20:951–8.
8. Madhi SA, Klugman KP; Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. Nat Med 2004;10:811–3.
9. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. J Infect Dis 2007;196:1346–54.
10. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. MMWR 2007;56(No. RR-6).

Possible Congenital Infection with La Crosse Encephalitis Virus — West Virginia, 2006–2007

La Crosse encephalitis virus (LACV) is a mosquitoborne bunyavirus of the California encephalitis serogroup (*1*). During 2003–2007, West Virginia had the greatest number of cases (95) and highest incidence of LACV disease (5.1 cases per 100,000 population) of any state.* The majority of persons infected with LACV either have no symptoms or a mild febrile illness; a limited number experience encephalitis (*2*). Although only 1%–4% of those infected with LACV develop any symptoms, children aged <16 years are at highest risk for severe neurologic disease and possible long-term sequelae (*2,3*). The effects of LACV infection during pregnancy and the potential for intrauterine transmission and adverse birth or developmental outcomes are unknown. This report describes the first known case of LACV infection in a pregnant woman, with evidence of possible congenital infection with LACV in her infant, based on the presence of immunoglobulin M (IgM)

*Confirmed and probable California serogroup viral (mainly La Crosse) encephalitis cases, human, United States, 1964–2007, by state. Available at http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/pdf/cal_lac.pdf.

antibodies in umbilical cord serum at delivery. The infant was born healthy with normal neurologic and cognitive functions and no LACV symptoms. Further investigation is needed to confirm the potential for intrauterine LACV transmission and to identify immediate and long-term health risks posed to infants. Because of the potential for congenital infection, pregnant women in areas where LACV is endemic should be advised to avoid mosquitoes; health-care providers should monitor for LACV infection and sequelae among infants born to women infected with LACV during pregnancy.

In August 2006, a previously healthy woman aged 43 years in week 21 of her pregnancy was admitted to a West Virginia hospital after experiencing severe headaches, photophobia, stiff neck, fever, weakness, confusion, and a red papular rash. The patient had reported a 3-month history of severe headaches, which were diagnosed initially as migraines and treated with morphine for pain. Two previous pregnancies had proceeded without complication, and each resulted in delivery of a healthy infant. The patient's medical history included anxiety, depression, and hypothyroidism, for which she received ongoing thyroid hormone replacement therapy.

After hospital admission, analysis of cerebrospinal fluid revealed an elevated white blood cell count (556 cells/mm^3 [94% lymphocytes, 5% monocytes, and 1% polymorphonuclear neutrophilic leukocytes]), elevated protein (66 mg/dL), and normal glucose (55 mg/dL). A diagnostic panel for viral encephalitis was performed, and the patient's serum was determined positive for the presence of LACV-specific IgM and immunoglobulin G (IgG) antibodies by immunofluorescence assay and for IgM by capture enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Table). The patient's serum was negative for IgM and IgG antibodies to the other three diseases in the diagnostic panel: eastern equine encephalitis, western equine encephalitis, and St. Louis encephalitis. A diagnosis of La Crosse encephalitis was made, and supportive therapy was initiated. During hospitalization, the patient experienced a low-grade fever and exhibited panleukocytosis (absolute neutrophil count: 12,800/μL), which persisted after discharge despite resolution of clinical signs.

After reporting the case to the West Virginia Department of Health and Human Resources, active follow-up of the patient and her fetus was initiated in collaboration with the patient's primary-care providers and CDC. With her consent, the patient's medical and prenatal histories were reviewed. Because guidelines for evaluating pregnant women infected with LACV do not exist, interim guidelines for West Nile virus were used to direct maternal and infant follow-up (*4*). Specifically, collection of blood and tissue products at time of delivery was arranged with the patient's obstetrician. Umbilical cord serum and maternal serum were tested for LACV-specific antibodies by ELISA and serum-dilution plaque-reduction neutralization test (PRNT). Sera also were tested for neutralizing antibodies to the closely related Jamestown Canyon virus by PRNT to rule out potential cross-reactivity. Umbilical cord and placental tissue were tested for LACV RNA by reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR). Data were collected regarding the infant's health at delivery and through routine well-child visits during the first 6 months of life.

The patient had a normal, spontaneous, vaginal delivery of a healthy girl at approximately 40 weeks gestation. The child

TABLE. Summary of laboratory test results during investigation and follow-up of possible congenital infection with La Crosse encephalitis virus (LACV) — West Virginia, 2006–2007

Collection date	Specimen	Test	Result
August 20, 2006	Maternal serum	LACV IgM* capture ELISA†	Positive
	Maternal serum	LACV IgM IFA§	Positive
	Maternal serum	LACV IgG¶ IFA	Positive
	Maternal serum	LACV neutralizing antibodies PRNT**	Positive
	Maternal serum	JCV†† neutralizing antibodies PRNT	Negative
January 5, 2007	Placental tissue	LACV RNA RT-PCR§§	Negative
	Umbilical cord tissue	LACV RNA RT-PCR	Negative
	Umbilical cord serum	LACV IgM capture ELISA	Positive
	Umbilical cord serum	LACV IgG capture ELISA	Equivocal
	Umbilical cord serum	LACV neutralizing antibodies PRNT	Positive
	Umbilical cord serum	JCV neutralizing antibodies PRNT	Negative
March 23, 2007	Maternal serum	LACV IgM capture ELISA	Negative
	Maternal serum	LACV IgG capture ELISA	Positive

* Immunoglobulin M.
† Enzyme-linked immunosorbent assay.
§ Immunofluorescence assay.
¶ Immunoglobulin G.
** Plaque-reduction neutralization test.
†† Jamestown Canyon virus.
§§ Reverse transcription–polymerase chain reaction.

had normal birth weight (2,970 g), length (52 cm), and head circumference (33 cm). Apgar scores at 1 minute and 5 minutes postpartum were within normal limits (8 and 9, respectively). LACV-specific IgM antibodies were detected in umbilical cord serum, although no evidence of LACV RNA was detected in umbilical cord tissue or placental tissue by RT-PCR (Table).

The mother declined collection of additional specimens of infant serum for confirmation of congenital LACV infection. Maternal serum collected at 11 weeks postpartum was positive for LACV IgG antibodies but negative for IgM. Except for intermittent nasal congestion associated with upper respiratory infections, the infant remained healthy and exhibited appropriate growth and development through the first 6 months of life. No neurologic abnormalities or decreased cognitive functions were observed.

Reported by: *A Hinckley, PhD, Div of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Zoonotic, Vector-Borne, and Enteric Diseases; A Hall, DVM, EIS Officer, CDC.*

Editorial Note: This report summarizes the first case of symptomatic LACV infection identified during pregnancy. Congenital LACV infection of the fetus was suggested through identification of IgM antibodies in umbilical cord serum, although the newborn was asymptomatic and development was normal. Although unlikely to cross the placental barrier, LACV IgM antibodies detected in cord serum might have been attributable to transplacental leakage induced by uterine contractions that disrupt placental barriers during labor, which has been documented for anti-*Toxoplasma* IgM antibodies (*5*). Because specificity of standard laboratory techniques used to detect LACV IgM antibodies in cord serum or newborn serum is unknown, a follow-up evaluation of infant serum is necessary to confirm congenital infection. However, in this case, the mother declined collection of any additional specimens from her infant.

Certain infectious diseases have more severe clinical presentations in pregnant women (*6*). Symptomatic LACV infection is rare among adults; therefore, effects of pregnancy on the risk for or severity of illness are unknown. Because LACV-specific IgM can be present for as long as 9 months after infection (*1*), LACV might not have been responsible for the symptoms reported during this woman's pregnancy. However, the woman resided in an area where LACV is known to be endemic; during 2006, 16 (24%) of 67 LACV cases in the United States reported to CDC occurred in West Virginia, including three other cases from the same county as this patient.† Although antimicrobial treatment of pregnant women often is controversial because of limited information regarding efficacy and risk to the developing infant (*7*), certain in vitro evidence indicates that the antiviral agent ribavirin might be useful for treating LACV infection in nonpregnant patients (*2*). However, supportive treatment continues as the standard of care for managing all LACV patients (*2*).

Congenital infection with other arboviral diseases has been reviewed and documented previously (*8*). Although no human congenital infection with a bunyavirus of the California serogroup has been reported, congenital infection with other bunyaviruses of the Bunyamwera serogroup has been associated with macrocephaly. In addition, animal studies have determined that infection with LACV during pregnancy can cause teratogenic effects in domestic rabbits, Mongolian gerbils, and sheep (*9,10*).

Pregnant women in areas where LACV is endemic should take precautions to reduce risk for infection by avoiding mosquitoes, wearing protective clothing, and applying a mosquito repellent to skin and clothing. Additionally, health-care providers serving areas where LACV is endemic should consider LACV in the differential diagnosis of viral encephalitis. As a nationally notifiable disease, all probable and confirmed cases of LACV should be reported to the appropriate state and local public health authorities. When LACV infection is suspected in a pregnant woman or infant, appropriate serologic and virologic testing by a public health reference laboratory is recommended. Testing breast milk for the presence of LACV also might be reasonable to evaluate the potential for maternal-infant transmission and to determine the suitability for continued breastfeeding. Additional investigations are needed to confirm the potential for congenital infection with LACV and to identify immediate and long-term health risks LACV poses to infants.

Acknowledgments

This report is based, in part, on contributions by the collaborating physicians and health-care providers; D Bixler, MD, and M del Rosario, MD, West Virginia Dept of Health and Human Resources; E Hayes, MD, N Lindsey, MS, O Kosoy, MA, A Lambert, J Laven, and R Lanciotti, PhD, Div of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Zoonotic, Vector-Borne, and Enteric Diseases; and D Bensyl, PhD, Office of Workforce and Career Development, CDC.

References

1. McJunkin JE, Minnich LL, Tsai TE. La Crosse encephalitis and other *California serogroup viruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook* of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2004:2403–11.
2. McJunkin JE, Khan RR, Tsai TF. California-La Crosse encephalitis. Infect Dis Clin North Am 1998;12:83–93.
3. Kappus KD, Monath TP, Kaminski RM, et al. Reported encephalitis associated with California serogroup virus infections in the United States, 1963–1981. In: Thompson WH, Calisher CD, eds. California serogroup viruses. New York, NY: Alan R. Liss; 1983:31–41.

† La Crosse encephalitis, human: cumulative 2006 data. Available at http://diseasemaps.usgs.gov/2006/lac_us_human.html.

4. CDC. Interim guidelines for the evaluation of infants born to mothers infected with West Nile virus during pregnancy. MMWR 2004; 53:154–7.
5. Pinon JM, Dumon H, Chemla C, et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. J Clin Microbiol 2001;39:2267–71.
6. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. Emerg Infect Dis 2006;12:1638–43.
7. Cono J, Cragan JD, Jamieson DJ, Rasmussen SA. Prophylaxis and treatment of pregnant women for emerging infections and bioterrorism emergencies. Emerg Infect Dis 2006;12:1631–7.
8. Tsai TF. Congenital arboviral infections: something new, something old. Pediatrics 2006;117:936–9.
9. Osorio JE, Schoepp RJ, Yuill TM. Effects of La Crosse infection on pregnant domestic rabbits and Mongolian gerbils. Am J Trop Med Hyg 1996;55:384–90.
10. Edwards JF, Karabatsos N, Collisson EW, de la Concha Bermejillo A. Ovine fetal malformations induced by in utero inoculation with Main Drain, San Angelo, and LaCrosse viruses. Am J Trop Med Hyg 1997;56:171–6.

Updated Guidelines for the Use of Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Tuberculosis

Guidelines for the use of nucleic acid amplification (NAA) tests for the diagnosis of tuberculosis (TB) were published in 1996 (*1*) and updated in 2000 (*2*). Since then, NAA testing has become a routine procedure in many settings because NAA tests can reliably detect *Mycobacterium tuberculosis* bacteria in specimens 1 or more weeks earlier than culture (*3*). Earlier laboratory confirmation of TB can lead to earlier treatment initiation, improved patient outcomes, increased opportunities to interrupt transmission, and more effective public health interventions (*4,5*). Because of the increasing use of NAA tests and the potential impact on patient care and public health, in June 2008, CDC and the Association of Public Health Laboratories (APHL) convened a panel of clinicians, laboratorians, and TB control officials to assess existing guidelines (*1,2*) and make recommendations for using NAA tests for laboratory confirmation of TB. On the basis of the panel's report and consultations with the Advisory Council for the Elimination of TB (ACET),* CDC recommends that NAA testing be performed on at least one respiratory specimen from each patient with signs and symptoms of pulmonary TB for whom a diagnosis of TB is being considered but has not yet been established, and for whom the test result would alter case management or TB control activities, such as contact investigations. These guidelines update the previously published guidelines (*1,2*).

Background

Conventional tests for laboratory confirmation of TB include acid-fast bacilli (AFB) smear microscopy, which can produce results in 24 hours, and culture, which requires 2–6 weeks to produce results (*5,6*). Although rapid and inexpensive, AFB smear microscopy is limited by its poor sensitivity (45%–80% with culture-confirmed pulmonary TB cases) and its poor positive predictive value (50%–80%) for TB in settings in which nontuberculous mycobacteria are commonly isolated (*3,6,7*).

NAA tests can provide results within 24–48 hours. The Amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct Test (MTD, Gen-Probe, San Diego, California) was approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 1995 for use with AFB smear-positive respiratory specimens, and in a supplement application, an enhanced MTD test was approved in 1999 for use with AFB smear-negative respiratory specimens from patients suspected to have TB. In addition, the Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* Test (Amplicor, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) was approved by FDA in 1996 for use with AFB smear-positive respiratory specimens from patients suspected to have TB. NAA tests for TB that have not been FDA-approved also have been used clinically (e.g., NAA tests based on analyte specific reagents, often called "home-brew" or "in-house" tests) (*8,9*).

Compared with AFB smear microscopy, the added value of NAA testing lies in its 1) greater positive predictive value (>95%) with AFB smear-positive specimens in settings in which nontuberculous mycobacteria are common and 2) ability to confirm rapidly the presence of *M. tuberculosis* in 50%–80% of AFB smear-negative, culture-positive specimens (*3,7–9*). Compared with culture, NAA tests can detect the presence of *M. tuberculosis* bacteria in a specimen weeks earlier than culture for 80%–90% of patients suspected to have pulmonary TB whose TB is ultimately confirmed by culture (*3,8,9*). These advantages can impact patient care and TB control efforts, such as by avoiding unnecessary contact investigations or respiratory isolation for patients whose AFB smear-positive specimens do not contain *M. tuberculosis*.

Despite being commercially available for more than a decade (*1*), NAA tests for TB have not been widely used in the United States largely because of 1) an uncertainty as to whether NAA test results influence case-management decisions or TB control activities; 2) a lack of information on the overall cost-effectiveness of NAA testing for TB; and 3) a lack of demand from clinicians and public health authorities. However, recent

*Additional information regarding ACET is available at http://www.cdc.gov/maso/facm/facmacet.htm.

別紙様式第 2-1
番号 1

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 2009 年 1 月 13 日	新医薬品等の区分	厚生労働省処理欄

一般的名称	①献血アルブミン-Wf ②献血アルブミン(5%)-Wf ③ノイアート ④ノイアート静注用 1500 単位 ⑤ハプトグロビン注-ヨシトミ ⑥コンコエイト-HT	研究報告の公表状況	OIE/2008/12/23	公表国 フィリピン
販売名 （企業名）	①②人血清アルブミン ③④乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ ⑤人ハプトグロビン ⑥乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子			

研究報告の概要

ブタにおける Ebola-Reston ウイルスの初めての検出：
フィリピンにおいて，ブタから Ebola-Reston ウイルスが検出されたことを受けて，フィリピン政府が国連 FAO，OIE および WHO に専門家の派遣を要請したことが発表された。
2007 年および 2008 年に Nueva Ecija および Bulacan の農場においてブタの死亡が増加したことから調査が開始され，2008 年 5 月，6 月および 9 月に病気のブタのサンプルが研究所に送付され，10 月に豚繁殖・呼吸器障害症候群（RRRS）および Ebola-Reston ウイルス感染が確認された。
ブタにおいて Ebola-Reston ウイルスが検出されたのは世界的に初めてである。フィリピンのサルにおいては 1989-1990 年，1992 年および 1996 年にアウトブレイクしたことが確認されている。
フィリピン保健当局は，感染したブタと接触したと思われる人における初期検査は Ebola-Reston ウイルス感染陰性であったと報告した。
フィリピンの農務省動物産業局（BAI）は感染した家畜はすべて破棄され、埋められるか焼却され、施設は消毒されたこと、また、感染地域は厳しい検疫と管理体制の下にあることを OIE に報告した。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

使用状の注意にヘパリン由来の感染症に関連する記載なし。

報告企業の意見	今後の対応
フィロウイルス科エボラウイルス属には、エボラ・アイボリーコーストウイルス、エボラ・ザイールウイルス、エボラ・スーダンウイルス、エボラ・レストンウイルスの４種がある。エボラレストンウイルスは、長径 800～1,500nm、短径 80～100nm のエンベロープを有する RNA ウイルスであり、人にも感染するが重病や死に至る危険性はないと言われている。ヘパリンからのエボラウイルス感染に関する報告は、入手していない。 万一、ブタ原料にエボラ・レストンウイルスが混入したとしても、BVDをモデルウイルスとしたウイルスバリデーション試験成績から、ヘパリンの製造工程中の過酸化水素処理、加熱処理工程で十分に不活化・除去されると考えている。	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。

51

- The OIE
- The Veterinary Services
- Press releases/Editorials
  - Editorials
  - Press releases
- International meetings
- World animal health situation
- Official country disease status
- Animal diseases data
- OIE Expertise
- Certification of diagnostic assays
- Health standards
- Online Bookshop
- Jobs/Internships/Services
- Links

First detection of Ebola-Reston virus in pigs

FAO/OIE/WHO offer assistance to the Philippines

MANILA 23 December 2008 – Following the detection of the Ebola-Reston virus in pigs in the Philippines, the UN Food and Agriculture Organization (FAO), the World Organisation for Animal Health (OIE) and the World Health Organization (WHO) announced today that the government of the Philippines has requested the three agencies send an expert mission to work with human and animal health experts in the Philippines to further investigate the situation.

An increase in pig mortality on swine farms in the provinces of Nueva Ecija and Bulacan in 2007 and 2008 prompted the Government of the Philippines to initiate laboratory investigations. Samples taken from ill pigs in May, June and September 2008 were sent to international reference laboratories which confirmed in late October that the pigs were infected with a highly virulent strain of Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) as well as the Ebola-Reston virus.

Although co-infection in pigs is not unusual, this is the first time globally that an Ebola-Reston virus has been isolated in swine. It is not, however, the first time that the Ebola-Reston virus has been found in the Philippines : it was found in monkeys from the Philippines in outbreak s that occurred in 1989-1990, 1992, and 1996.

The E bola virus belongs to the Filoviridae family (filovirus) and is comprised of five distinct species: Zaïre , Sudan , Côte d'Ivoire, Bundibugyo and Reston . Zaïre , Sudan and Bundibugyo species have been associated with large Ebola hemorrhagic fever (EHF) outbreak s in Africa with high case fatality ratio (25–90%) while Côte d'Ivoire and Reston have not. Reston species can infect humans but no serious illness or death in humans have been reported to date.

Since being informed of this event in late November, FAO, OIE and WHO have been making every effort to gain a better understanding of the situation and are working closely with the Philippines Government and local animal and human health experts.

The Department of Health of the Philippines has reported that initial laboratory tests on animal handlers and slaughterhouse workers who were thought to have come into contact with infected pigs were negative for Ebola Reston infection, and that additional testing is ongoing. The Bureau of Animal Industry (BAI) of the Philippines Department of Agriculture has notified the OIE that all infected animals were destroyed and buried or burned, the infected premises and establishments have been disinfected and the affected areas are under strict quarantine and movement control. Vaccination of swine against PRRS is ongoing in the Province of Bucalan. PRRS is not transmissible to humans.

The planned joint FAO/OIE/WHO team will work with country counterparts to address, through field and laboratory investigation, important questions as to the source of the virus, its transmission, its virulence and its natural habitat, in order to provide appropriate guidance for animal and human health protection.

Until these questions can be answered, the FAO and WHO stressed the importance of carrying out basic good hygiene practices and food handling measures.

Ebola viruses are normally transmitted via contact with the blood or other bodily fluids of an infected animal or person. In all situations, even in the absence of identified risks, meat handling and preparation should be done in a clean environment (table top, utensils, knives) and meat handlers should follow good personal hygiene practices (e.g. clean hands, clean protective clothing). In general, hands should be r egularly washed while handling raw meat.

Pork from healthy pigs is safe to eat as long as either the fresh meat is cooked properly (i.e. 70°C in all part of the food, so that there is no pink meat and the juices run clear), or, in the case of uncooked processed pork, national safety standards have been met during production, processing and distribution.

Meat from sick pigs or pigs found dead should not be eaten and should not enter the food

chain or be given to other animals. Ill animals should be reported to the competent authorities and proper hygiene precautions and protection should be taken when destroying and disposing of sick or dead pigs. The Philippines Department of Agriculture has advised the Philippine public to buy its meat only from National Meat Inspection Services certified sources.

As a general rule, proper hygiene and precautionary measures (wearing gloves, goggles and protective clothing) should also be exercised when slaughtering or butchering pigs. This applies both to industrial and home-slaughtering of pigs. Children and those not involved in the process of slaughtering should be kept away.

December 2008

[top]

Maria Zampaglione

Updated : 23-Déc-2008

Copyright © 2009 OIE - World Organisation for Animal Health, 12 rue de Prony 75017 Paris (France)
Tel: +33 (0)1 44 15 18 88 - Fax: +33 (0)1 42 67 09 87 - Email: oie@oie.int

医薬品
医薬部外品　研究報告　調査報告書
化粧品

別紙 3-3

識別番号・報告回数		回	報告日 年　月　日	第一報入手日 2009 年 2 月 17 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	Ebola-Reston in pigs and humans in the Philippines. www.who.int/csr/don/2009_02_03/en/print.html	公表国 スイス	
販売名（企業名）						

研究報告の概要	使用上の注意記載状況・その他参考事項等
2009 年 1 月，フィリピン政府はエボラレストンウイルス株（ERV）罹患ブタからヒトへの最初の伝播が認められた可能性が高いことを公表した。罹患ブタとの直接接触があったと考えられた 5 名は抗 ERV 抗体に対して陽性結果を示しているもののいずれも良好な健康状態にあると考えられ，臨床徴候を呈した者はいなかった。しかしながら，感染した 5 名は健康成人であり，当該ウイルスが高齢者，免疫が低下した者，妊婦，小児或いは基礎疾患のある者などの他の集団に及ぼし得る影響については不明である。フィリピン政府はこれら 5 名に関連する接触者の追跡などの ERV によるヒトおよび動物の健康リスクを制限する方策を実施中である。	BYL-2009-0369 The Lancet Infectious Disease 9; 148, 2009

報告企業の意見	今後の対応
米国ではアジアを起源とする ERV の感染が，動物において報告されており，そのため弊社の組換え製品の培養培地に用いる血漿分画製剤を製造するための血漿ドナーが，感染動物と接触していた可能性があるという理論上のリスクがある。しかしながら，こうした状況に至る可能性は極めて低く，また，エボラウイルスはエンベロープウイルスであるため，製造工程におけるウイルス除去・不活化工程が有効である。	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，米国における ERV 感染のアウトブレイクが発生した場合には，動物からヒトへの感染の情報収集に努める。

BYL-2009-0369

World Health Organization

Ebola Reston in pigs and humans in the Philippines

3 February 2009 -- On 23 January 2009, the Government of the Philippines announced that a person thought to have come in contact with sick pigs had tested positive for Ebola Reston Virus (ERV) antibodies (IgG). On 30 January 2009 the Government announced that a further four individuals had been found positive for ERV antibodies: two farm workers in Bulacan and one farm worker in Pangasinan - the two farms currently under quarantine in northern Luzon because of ERV infection was found in pigs - and one butcher from a slaughterhouse in Pangasinan. The person announced on 23 January to have tested positive for ERV antibodies is reported to be a backyard pig farmer from Valenzuela City - a neighbourhood within Metro Manila.

The Philippine Department of Health has said that the people who tested positive appear to be in good health and have not suffered from any significant illnesses in the past 12 months. The investigation team reported that it was possible that all 5 individuals had been exposed to the virus as a result of direct contact with sick pigs. The use of personal protective equipment (PPE) is not common practice among these animal handlers.

From these observations and previous studies of ERV, the virus has shown it can be transmitted to humans, without resulting in illness. However, the evidence available relates only to healthy adults and it would be premature to conclude the health effects of the virus on all population groups. The threat to human health is likely to be low for healthy adults but is unknown for all other population groups, such as immuno-compromised persons, persons with underlying medical conditions, pregnant women and children.

The Philippine Government is conducting contact tracing in relation to the five individuals who tested positive for antibodies. In addition, testing is ongoing for other persons who could have come into contact with sick pigs on the two quarantined farms in the provinces of Bulacan and Pangasinan where pigs co-infected with the Porcine Respiratory and Reproductive Syndrome (PRRS) and ERV were reported in 2008. The two farms remain under quarantine and the Philippine Government is maintaining its voluntary hold of exports of live pigs and fresh and frozen pork meat.

The Philippine Government has announced a combined Department of Health and Department of Agriculture strategy to limit the animal and human health risks of the Ebola Reston Virus and emphasized that local governments, the pig farming industry and the public will play a critical role in the strategy.

Along with its international partners, the WHO will continue to support the Philippine Government in its efforts to gain a better understanding of the Ebola Reston virus, its effects on humans, and the measures that need to be taken to reduce any risks to human health.

Contacts | E-mail scams | Employment | FAQs | Feedback | Privacy | RSS feeds
© WHO 2009

別紙様式第2-1

No. 6

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
				2009. 2. 18	該当なし	

一般的名称	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	研究報告の公表状況	Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Emerg Infect Dis. 2009 Feb;15(2):265-71.	公表国 日本
販売名（企業名）	クロスエイトM250（日本赤十字社） クロスエイトM500（日本赤十字社） クロスエイトM1000（日本赤十字社）			

研究報告の概要

○医学的処置と孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病のリスク（日本、1999～2008年）

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD）と医学的処置との関連性を解明するため、日本において1999～2008年の期間にCJDサーベイランス委員会により登録された患者の医学的処置（すべての外科治療、脳神経外科手術、眼科手術および輸血）について分析した。

sCJD患者753名および対照210名の年齢層別化症例対照調査および同一病院で神経外科的処置または眼科処置を受けた患者についての調査を行った。比較的小規模な対照群であったが、sCJD発症前に施行された当該医学的処置によりプリオン病が感染したという証拠は見つからなかった。sCJD発症後にsCJD患者の4.5%が手術を受けた（脳外科手術0.8%、眼科手術1.9%を含む）。プリオン病伝播に対する特別な予防措置はとられなかったが、幸いにも、これらの手術に起因するプリオン病患者は特定されなかった。

我々の所見は、外科的処置または輸血はsCJDの発生にほとんど影響を及ぼさないことを示している。

報告企業の意見	今後の対応
日本において1999～2008年の期間にCJDサーベイランス委員会により登録された患者の医学的処置と孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD）との関連性について分析した結果、外科的処置または輸血はsCJDの発生にほとんど影響を及ぼさないことを示しているとの報告である。	本報告を含めて、これまでの疫学研究等では、血液製剤を介して古典的CJD（孤発性、遺伝性および医原性CJD）が伝播するという証拠はない。またCJDの病原因子とされる異常プリオンが本製剤の製造工程で効果的に除去されるとの成績もあるが、第Ⅷ因子製剤を介しvCJDに感染する可能性が示唆された報告もあることから、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渡航歴（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。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

クロスエイトM250
クロスエイトM500
クロスエイトM1000

血液を原料とすることに由来する感染症伝播等
vCJD等の伝播のリスク

Medical Procedures and Risk for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease, Japan, 1999–2008

Tsuyoshi Hamaguchi, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Yosikazu Nakamura, Takeshi Sato, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa, and Masahito Yamada

To elucidate the association between medical procedures and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD), we analyzed medical procedures (any surgical procedure, neurosurgery, ophthalmic surgery, and blood transfusion) for patients registered by the CJD Surveillance Committee in Japan during 1999–2008. We conducted an age-stratified case–control study with 753 sCJD patients and 210 controls and a study of patients who underwent neurosurgical or ophthalmic surgical procedures at the same hospital. Although the control group was relatively small, no evidence was found that prion disease was transmitted through the investigated medical procedures before onset of sCJD. After onset of sCJD, 4.5% of the sCJD patients underwent operations, including neurosurgical for 0.8% and ophthalmic for 1.9%; no special precautions against transmission of prion diseases were taken. Fortunately, we have not identified patients with prion disease attributed to these operations. Our findings indicate that surgical procedures or blood transfusion had little effect on the incidence of sCJD.

Prion disease is characterized by spongiform change and abnormal prion protein deposition in the brain and is transmissible under certain situations. Human prion disease is divided into 3 categories: genetic prion diseases with mutations of the prion protein (PrP) gene; prion diseases acquired by transmission of the prion through exposure to contaminated materials, including iatrogenic transmission; and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) with no PrP mutation or evidence of exposure to prion. To date, >400 patients with iatrogenic CJD, who received prions through contaminated neurosurgical instruments, intracerebral electroencephalographic electrodes, human pituitary hormone, corneal transplants, or dura mater grafts, have been reported (*1*). Furthermore, some case–control studies reported that medical procedures were possible risk factors for sCJD (*2–6*). However, other studies did not demonstrate any significant association between medical procedures and sCJD (*7–10*).

After a results of a case–control study that found an association between CJD and medical procedures was reported from Japan in 1982 (*2*), 132 patients with dura mater graft–associated CJD (dCJD) have been found in Japan (*11,12*); however, no recent studies have investigated medical procedures as a risk for acquiring sCJD. In Japan, 66 (8.6%) of 766 patients with prion diseases had iatrogenic cases that were all dCJD (*12*), and the outbreak of iatrogenic CJD required a new study about the association between sCJD and medical procedures in Japan. Here we analyzed the role of medical procedures in cases of sCJD by using relevant data from CJD surveillance in Japan.

Methods

Patients

We investigated 1,339 patients with suspected prion diseases who had been registered by the CJD Surveillance Committee in Japan from April 1999 through February 2008. The surveillance system was initiated in April 1999, and each patient was prospectively assessed with a surveillance protocol that assembled information about life

Author affiliations: Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan (T. Hamaguchi, M. Noguchi-Shinohara, I. Nozaki, M. Yamada); Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan (Y. Nakamura); Kohnodai Hospital, Ichikawa, Japan (T. Sato); Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan (T. Kitamoto); Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan (H. Mizusawa); and Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee, Japan (Y. Nakamura, T. Sato, J. Mizusawa, T. Kitamoto, M. Yamada)

DOI: 10.3201/eid1502.080749

history; previous medical history, including the history of surgical treatment and blood transfusion; clinical history; laboratory data; and results of molecular genetic and pathologic examinations. Information on patients with suspected prion diseases were obtained through 1) the application for registration with the Japanese Intractable Diseases Information Center (www.nanbyou.or.jp/english/nan_kenkyu_45.htm) by each patient's family, 2) the law on infectious diseases, or 3) request for genetic or cerebrospinal fluid analyses sent to members of the CJD Surveillance Committee by the physicians. In Japan, 123 diseases have been defined as intractable disease, and for 45 of them, including prion diseases, patients receive additional economic support for medical costs. Furthermore, medical doctors must report patients suspected of having prion disease to the local public health department within 7 days after the diagnosis, according to the law on infectious diseases (which has been enforced since April 1999 in Japan to monitor some specific infectious diseases). After written consent approved by the Institutional Ethics Committee was obtained from each patient's family, members of the CJD Surveillance Committee directly examined the patient and collected data from the clinical records. For each patient with a history of surgery, we collected information about the underlying disease from the patient's family, including the date and hospital in which the operation was performed. For each patient with a history of blood transfusion, we collected information about the date of blood transfusion. Most information was collected by interviewing the patient's family members.

On the basis of discussions by the CJD Surveillance Committee, we confirmed or denied the diagnosis of prion disease in each case. In patients with a confirmed diagnosis of prion disease, we classified prion diseases into 4 categories: sCJD, acquired prion disease, genetic prion disease, and unclassified prion disease. sCJD was diagnosed according to the revised classical criteria established by Masters et al. (*13*): definite CJD (neuropathologically confirmed spongiform encephalopathy or abnormal prion protein deposition in the brain); and probable CJD (neuropathologically unconfirmed cases showing progressive dementia, periodic sharp-wave complexes on electroencephalogram, and at least 2 of the following features: myoclonus, pyramidal signs/extrapyramidal signs, cerebellar signs or visual symptoms, and akinetic mutism). Acquired prion diseases included iatrogenic CJD, in which the criteria for sCJD were applied for a diagnosis with a history of iatrogenic exposure, and variant CJD, in which the diagnosis was based on the World Health Organization (WHO) 2001 criteria (*14*). Regarding the accuracy of the diagnosis of genetic prion diseases, pathologically verified cases were defined as "definite," and cases demonstrating mutations in the PrP gene and neuropsychiatric manifestations compatible with prion diseases were defined as "probable." We selected patients with definite or probable sCJD for analysis.

Patients who did not receive a diagnosis of prion diseases were classified into 3 categories: prion diseases definitely denied; prion diseases probably denied; and diagnosis unclear. "Prion diseases definitely denied" indicated patients whose conditions were definitively diagnosed as diseases other than prion diseases, and "prion diseases probably denied" indicated patients for whom the diagnosis of prion diseases was clearly unlikely due to the improving or nonprogressive disease course or for other reasons, although a definitive diagnosis of another disease was not established. Because patients with "prion diseases definitely denied" or "prion disease probably denied" had no or little possibility of prion disease, we selected these cases as the controls in our case–control study.

Surgical Procedures and Blood Transfusions before Onset of sCJD

To estimate the risk for sCJD through past surgery or blood transfusion, we performed a case–control study. Operations were divided into the following categories: neurosurgery, ophthalmic surgery, and surgery other than neurosurgery or ophthalmic surgery (other surgery), because neurosurgery or ophthalmic surgery for those with prion diseases are categorized in the guidelines of the CJD Incident Panel in the United Kingdom as high- or medium-risk procedures for transmission of infective PrP (*15*). In these guidelines, procedures involving the olfactory epithelium are also categorized as medium risk (*15*). However, the number of persons who underwent the operation possibly involving the olfactory epithelium is too small to be estimated by statistical analysis (2 sCJD patients and 2 controls underwent surgery for sinusitis), and we categorized these operations as other surgery. Neurosurgery included operations on the brain, cerebral blood vessels, and spinal cord. Ophthalmic surgery included all operations involving the eyeball and optic nerve. Other surgery included all surgical procedures other than neurosurgery and ophthalmic surgery. Furthermore, the committee performed a detailed investigation of sCJD patients who underwent neurosurgery or ophthalmic surgery at a hospital where other patients with any type of prion disease had ever undergone neurosurgery or ophthalmic surgery.

Surgical Procedures after Onset of sCJD

We analyzed sCJD patients who underwent surgical procedures after the onset of sCJD because such procedures might cause secondary transmission of the disease through contaminated instruments. In particular, for neurosurgery and ophthalmic surgery, we investigated the reason for the operation, interval between the operation and onset

of sCJD symptoms, age at onset of sCJD, and symptoms at onset of sCJD.

Statistical Analyses

Between the sCJD and control groups, age at onset was compared by Student *t* test, and medical procedures before the onset of diseases were compared by Fisher exact test. The case–control study of surgical procedures and blood transfusions before the onset of diseases was estimated by logistic-regression analysis. Because age at onset was different among sCJD patients (mean ± SD, 67.7 ± 9.5 years) and controls (59.3 ± 16.6 years) ($p<0.0001$), we divided the sCJD patients and controls into 3 categories according to age at disease onset; 31–50 years, 51–70 years, and ≥71 years. We performed a single regression analysis for any operation, neurosurgical procedure, ophthalmic surgical procedure, other operation, and blood transfusion in each age group. The strength of association between sCJD and putative risk factors was assessed by the odds ratios and 95% confidence intervals. Significance was defined as $p<0.05$. Statistical analyses were performed by using StatView J-7.5 (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA).

Results

A total of 990 patients received a diagnosis of definite or probable prion disease. Summary of the characteristics of patients with prion diseases is shown in Table 1, in which 760 patients with sCJD are included. There were 221 patients with "prion disease definitely denied" and "prion disease probably denied." Seven sCJD patients and 11 control patients were excluded from the case–control study because information on medical history was not sufficient for analysis. Diagnoses of the 210 control patients is shown in Table 2.

Medical Procedures before Onset of sCJD

Frequencies of medical procedures before the onset of sCJD in sCJD patients and in controls are compared in Table 3. For both the sCJD and control groups, ≈50% had a history of surgery, and ≈10% had received a blood transfusion. No significant differences were found between them in frequency of any surgery, neurosurgery, ophthalmic surgery, other surgery, or blood transfusion (Table 3). In the logistic-regression analysis, no significant risk was associated with any medical procedures investigated in this study (Table 4).

Five sCJD patients had a history of neurosurgery or ophthalmic surgery at hospitals where neurosurgery or ophthalmic surgery had been performed on patients in whom prion disease later developed (Table 5); intervals between operations at the same hospitals were >3 years (Table 5).

Table 1. Characteristics of patients with definite or probable prion disease, Japan, 1999–2008*

Type of prion disease	No. (%) patients
Sporadic CJD	760 (76.8)
Genetic prion diseases	167 (16.9)
Acquired prion diseases†	62 (6.3)
Unclassified CJD	1 (0.1)
Total	990

*CJD, Creutzfeldt-Jakob disease.
†Acquired prion diseases included 61 cases of dura mater CJD and 1 case of variant CJD.

Surgical Procedures after Onset of sCJD

Except for 2 patients suspected of having prion disease, who had undergone brain biopsy with disposable instruments, 34 (4.5%) of 760 sCJD patients underwent some type of surgical procedure before the diagnosis of prion disease, including neurosurgery in 6 (0.8%), ophthalmic surgery in 14 (1.8%), and other surgery in 16 (2.1%). The 6 case-patients who underwent neurosurgery had these operations within 3 months after sCJD onset: procedures performed for subdural hematoma (n = 3), aneurysm (n = 2), and menigioma (n = 1) (Table 6). All 14 case-patients who underwent ophthalmic surgery underwent operations for cataracts, and 7 of these patients had had visual disturbance as an initial symptom of sCJD (Table 7). Among 5 patients for whom information on the effects of ophthalmic surgery could be obtained, 2 had some improvement of visual symptoms after surgery, but the other 3 patients had no improvement. Although both cataracts and sCJD could contribute to the visual symptoms, sCJD would contribute to visual symptoms in patients who had no effects of ophthalmic surgery. We have obtained information about instrument cleaning and sterilization procedures for 3 of 5 patients who underwent neurosurgery and for 5 of 14 patients who underwent ophthalmic surgery after the onset

Table 2. Diagnoses for 210 controls in case–control study of sCJD, Japan, 1999–2008*

Disease	No. diagnoses
Encephalitis	27
Alzheimer disease	21
Frontotemporal dementia	15
Metabolic encephalopathy	15
Cerebrovascular disorders	12
Spinocerebellar degeneration	12
Corticobasal degeneration	9
Epilepsy	7
Psychiatric disorders	7
Hypoxic encephalopathy	7
Hashimoto encephalopathy	6
Dementia with Lewy bodies	6
Paraneoplastic syndrome	5
Mitochondrial encephalopathy	4
Malignant lymphoma	3
Other disorders	54

*sCJD, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

Table 3. Medical procedures before disease onset, case–control study of sCJD, Japan, 1999–2008*

Medical procedures	sCJD case-patients, no. (%), n = 753	Controls, no. (%), n = 210
Surgery	372 (49.4)	104 (49.5)
Neurologic	25 (3.3)	13 (6.2)
Ophthalmic	42 (5.6)	11 (5.2)
Other	337 (44.8)	89 (42.4)
Blood transfusion	78 (10.4)	20 (9.5)

*sCJD, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. p values were not significant.

of sCJD. All surgeons reused some of the surgical instruments, but according to the WHO guidelines (*16*), the sterilization methods of the instruments were not appropriate for eliminating infectious PrP, including the use of ethylene oxide gas or incomplete autoclaving.

Discussion

In this case–control study, we found no evidence of increased sCJD risk associated with patient's history of surgical procedures or blood transfusions. In the previous case–control study and in our study, receipt of a blood transfusion was not shown to be a significant risk for CJD (*2–10*). However, whether surgical procedures contribute to the risk for sCJD has been controversial. Our results, in which any operation was not a significant risk for sCJD, were consistent with results of 2 previous large case–control studies (*8,9*) and a reanalysis of results of 3 case–control studies (*10*). Even in the studies with positive results, some different results were provided when the surgical procedures were categorized by affected organ. One previous case–control study indicated significant risk for sCJD after neurosurgical procedures (*3*), but no significant risk was shown in other studies (*5,6,8–10*). Ophthalmic surgery was reported as causing significant risk for sCJD in a case–control study in Australia (*4*) but not in other studies (*5,6–10*). In a recent study in the United Kingdom (*6*), the increased risk associated with having undergone surgical procedures was restricted to the category "other surgery," which included such procedures as sutures to skin, and the association largely disappeared when the whole of the other-surgery category was excluded. These different results may show little possibility for transmission of infectious PrP through surgical procedures, although we cannot exclude the possibility that such transmission occurs occasionally because iatrogenic CJD exists.

The conflicting results in case–control studies, including ours, may be explained by differences in the area, race, period in which studies were performed, number of patients, and methods as discussed below. Our study, which attempted to determine when medical procedures were associated with an increased risk for sCJD, had the largest number of sCJD patients in case–control studies to date. The relatively small number of controls is a potential limitation. In case–control studies, methods of obtaining data from controls should be the same as those from patients. In our study, patients in the groups "prion diseases definitely denied" or "prion diseases probably denied" in our CJD surveillance, who had no or little possibility of having prion disease, were used as the controls. Therefore, data from controls could be collected at the same level of precision as those from the sCJD cases. Because the ages of the sCJD patients and controls were significantly different, age-stratified analysis was required in our study. A recent study reported that some methodologic differences might partially explain conflicting data regarding the association between surgical procedures and CJD (*17*). The report suggested that the use of controls from the community would be preferable to using those from the hospital because community-based controls are often more representative and would result in a more valid comparison (*17*). Furthermore,

Table 4. Medical procedures and risk for sCJD, by age at disease onset, Japan, 1999–2008*

Age range, y	Data category	Total no. patients	Any surgery	Neurosurgery	Ophthalmic surgery	Other surgery	Blood transfusion
31–50	sCJD	32	50.0%	6.3%	6.3%	40.6%	3.1%
	Control	37	45.9%	10.8%	2.7%	37.8%	5.4%
	OR		1.66	0.38	2.15	0.78	0.64
	95% CI		0.04–74.09	0.02–6.64	0.05–101.51	0.02 – 33.39	0.05–9.09
	p value		0.79	0.50	0.70	0.90	0.74
51–70	sCJD	414	43.7%	1.7%	2.2%	41.8%	9.4%
	Control	97	46.4%	5.2%	3.1%	40.2%	11.3%
	OR		0.18	0.69	2.71	5.57	0.84
	95% CI		0.02–1.73	0.13–3.62	0.24–30.38	0.62–50.05	0.40–1.77
	p value		0.14	0.66	0.42	0.13	0.64
≥71	sCJD	317	57.0%	5.2%	10.1%	49.2%	12.4%
	Control	60	65.0%	6.7%	10.0%	56.7%	11.7%
	OR		0.81	0.76	1.15	0.83	1.27
	95% CI		0.15–4.37	0.15–3.80	0.38–3.48	0.17–4.02	0.52–3.10
	p value		0.80	0.74	0.81	0.82	0.60

*sCJD, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 5. Characteristics of 5 sCJD patients who underwent neurosurgery or ophthalmic surgery at hospitals where other patients with prion diseases had previously undergone neurosurgery or ophthalmic surgery, Japan, 1999–2008*

Patient	Type of CJD	Onset of CJD	Date of surgery	Reason for surgery
1	sCJD	2003 Aug	1991 Aug	Subarachinoid hemorrhage
	dCJD	2001 May	1976	Spinal cord tumor
			1986 Aug	Spinal cord tumor
2	sCJD	2002 Feb	1994 Sep	Subdural hematoma
			1997 Sep	Cataract
	dCJD	1998 Jan	1987 Jan	Meningioma
3	sCJD	2001 Jan	1989 Apr	Subarachinoid hemorrhage
	dCJD	1995 Jul	1980 Jul	Aneurysm
4	sCJD	2001 Jul	1999	Spinal cord lesion (details unknown)
	dCJD	2001 Aug	1978 Sep	Astrocytoma
5	sCJD	2002 May	2002 Apr	Cataract
	sCJD	2002 May	1997 Aug	Cataract
			1999 Jan	Cataract

*CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; sCJD, sporadic CJD; dCJD, Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater graft.

using proxy informants for controls may be advisable for the purpose of comparability with case-patients, although this practice does not necessarily offset biases in data ascertainment (*17*). In our case–control study, we used proxy informants for controls who were recruited from hospitals under the same condition as the sCJD case-patients.

Regarding the 5 sCJD patients with a history of neurosurgical or ophthalmic surgical procedures at hospitals where other patients with prion disease had previously undergone such procedures, we consider that the possibility of transmission through these procedures was extremely limited because the intervals between procedures and the acquisition of sCJD had been >3 years for all patients. According to the Incident Panel in the United Kingdom, most instruments that have gone through 10 cycles of use and decontamination are unlikely to pose a substantial risk (*15*). We assume that all instruments had gone through >10 cycles of use during the 3-year interval, and almost no infectivity remained on the instruments. In Japan, a large number of dCJD patients have been recognized with no other types of iatrogenic CJD (*11,12*); this study confirmed that no surgically transmitted cases occurred among patients with sCJD.

It is noteworthy that 4.5% of the sCJD patients underwent some types of surgical procedures after the disease onset, including neurosurgical (0.8%) and ophthalmic procedures (1.8%). Through surgical instruments, neurosurgical operations may transmit high infectivity from the brain tissues of sCJD patients, and ophthalmic operations may transmit moderate infectivity of the eye tissues in cases of cataracts (*15*). In this study, all these neurosurgical and ophthalmic procedures were performed without suspicion of prion diseases or special precautions to reduce the risk for secondary transmission of prion infection through the instruments. These findings suggest that delayed diagnosis of sCJD would be linked to increased risk for secondary transmission of prion diseases through surgical instruments. In neurosurgical procedures, the symptoms of sCJD were misdiagnosed as those of other neurologic diseases, and operations were performed near the time of disease onset. In terms of ophthalmic surgery, all patients underwent operations for cataracts, and 7 (50%) of 14 patients had visual disturbances as an initial symptom of sCJD. These data are similar to those in a report from the United Kingdom (*18*). Visual disturbances might prompt ophthalmic surgery. More seriously, 3 patients underwent operations ≥8 months after sCJD onset. In this study, all surgeons who provided information reused the surgical instruments with incomplete sterilization, and the potential for infection was the same as in our previous study of ophthalmic surgery (*19*).

Neurosurgeons and ophthalmologists should become better informed about prion diseases and the necessity of using disposable instruments whenever possible. Further-

Table 6. Data for sCJD patients who underwent neurosurgery after onset of sCJD symptoms, Japan, 1999–2008*

Patient no.	Reason for surgery	Interval between onset of sCJD symptoms and surgery, mo	Age at onset of sCJD, y	Symptom at onset of sCJD
1	Subdural hematoma	0	71	Dementia
2	Subdural hematoma	0	77	Apathy
3	Subdural hematoma	1	57	Dementia
4	Meningioma	1	74	Vertigo
5	Aneurysm	2	46	Dementia
6	Aneurysm	3	67	Vertigo

*sCJD, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

Table 7. Data for sCJD patients who had ophthalmic surgery for cataracts after onset of sCJD symptoms, Japan, 1999–2008*

Patient no.	Interval between onset of sCJD symptoms and surgery, mo	Age at onset of sCJD, y	Symptom at onset of sCJD
1	0	60	Gait disturbance
2	0	61	Dementia
3	0	63	Visual impairment
4	0	71	Visual impairment
5	0	74	Visual impairment
6	0	74	Visual impairment
7	1	66	Dementia
8	1	74	Depression
9	1	85	Visual impairment
10	2	79	Tremor
11	4	81	Visual impairment
12	8	77	Anxiety
13	10	57	Dementia
14	14	64	Visual impairment

*sCJD, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

more, a more sensitive method for early diagnosis of sCJD is needed because clinical diagnosis is sometimes difficult, particularly in atypical sCJD cases, such as MM2, MV2, VV1, or VV2 types (*20–23*), according to 6 phenotypes of sCJD divided by codon 129 polymorphisms of PrP (methionine/valine) and type of infectious PrP by Western blotting (*24*). Even neurologists may misdiagnose the initial stage of the atypical sCJD cases as being another neurodegenrative disease such as Alzheimer disease and progressive supranuclear palsy (*20*). Moreover, patients who have undergone surgical procedures with possibly contaminated instruments need to undergo a risk assessment with long-term follow-up after careful ethical consideration. Since June 2004, we have identified and monitored all patients who underwent neurosurgical procedures with possibly contaminated instruments, CJD has developed in none of those patients.

In conclusion, we did not demonstrate any evidence of increased risk for sCJD associated with a history of surgery or blood transfusion in the Japanese surveillance system. However, the fact that some patients had surgeries, including neurosurgery, even after the onset of sCJD indicates that we cannot deny any possibility of transmission of prion diseases by medical procedures. Neurosurgeons, ophthalmologists, and other surgeons need to focus more attention on prion diseases to reduce the iatrogenic risk, as well as realize that prolonged, careful surveillance of prion diseases is necessary.

Acknowledgments

We thank Fumio Moriwaka, Yoshiyuki Kuroiwa, Masatoyo Nishizawa, Nobuyuki Sodeyama, Nobuo Sanjo, Masatoshi Takeda, Yusei Shiga, Shigetoshi Kuroda, Shigeki Kuzuhara, Jun Tateishi, Hiroyuki Murai, and Shigeo Murayama for the CJD surveillance.

The CJD Surveillance Committee belongs to the Research Group on Prion Disease and Slow Virus Infection, funded by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan; the funding source had no involvement in the process of publication of this article.

Dr Hamaguchi is an assistant professor of the Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan. His research interests focus on prion diseases.

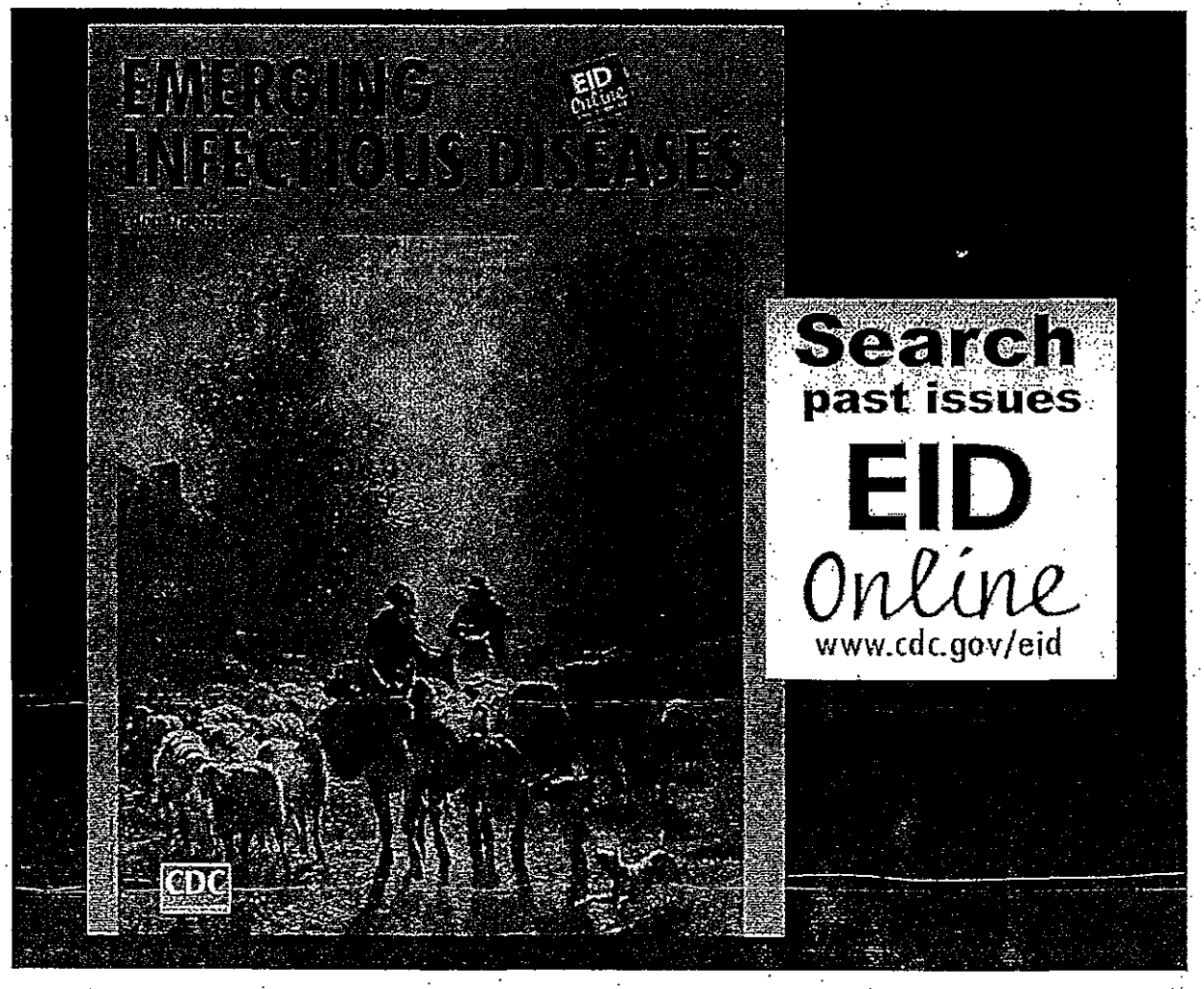
References

1. Brown P, Brandel JP, Preese M, Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. The waning of an era. Neurology. 2006;67:389–93. DOI: 10.1212/01.wnl.0000231528.65069.3f
2. Kondo K, Kuroiwa Y. A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease: association with physical injuries. Ann Neurol. 1982;11:377–81. DOI: 10.1002/ana.410110410
3. Davanipour Z, Alter M, Sobel E, Asher D, Gajdusek C. Creutzfeldt-Jakob disease: possible medical risk factors. Neurology. 1985;35:1483–6.
4. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)08138-0
5. Ward HJ, Everington D, Croes EA, Alperovitch A, Delasnerie-Laupêtre N, Zerr I, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery. A case-control study using community controls. Neurology. 2002;59:543–8.
6. Ward HJ, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Gillies M, Murray K, et al. Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol. 2008;63:347–54. DOI: 10.1002/ana.21294
7. Harries-Jones R, Knight R, Will RG, Cousens S, Smith PG, Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980–1984: a case-control study of potential risk factors. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:1113–9. DOI: 10.1136/jnnp.51.9.1113
8. van Duijn CM, Delasnerie-Laupêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DP, et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993–95. Lancet. 1998;351:1081–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)09468-3
9. Zerr I, Brandel JP, Masullo C, Wientjens D, de Silva R, Zeidler M, et al. European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. J Clin Epidemiol. 2000;53:747–54. DOI: 10.1016/S0895-4356(99)00207-3
10. Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. Neurology. 1996;46:1287–91.
11. Nakamura Y, Uehara R, Wanatabe M, Sadakane A, Yamada M, Mizusawa H, et al. Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts—Japan, 1978–2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57:1152–4.
12. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft–associated Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology. 2007;69:360–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000266624.63387.4a
13. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol. 1979;5:177–88. DOI: 10.1002/ana.410050212
14. World Health Organization (WHO). The revision of the variant Creutzfeldt-Jakob (vCJD) case definition. Report of a WHO Consultation; 2001 May 17; Edinburgh (UK); (WHO/CDS/CSR/EPH/2001.5). Geneva: The Organization; 2001.

15. CJD Incident Panel [cited 2008 Mar 23]. Available from http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/cjd/incidents_panel.htm
16. World Health Organization. WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation; 1999 Mar 23–26; Geneva, Geneva: The Organization; 1999.
17. Barash JA, Johnson BT, Gregorio DI. Is surgery a risk factor for Creutzfeldt-Jakob disease? Outcome variation by control choice and exposure assessments. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:212–8. DOI: 10.1086/527514
18. S-Juan P, Ward HJ, de Silva R, Knight RS, Will RG. Ophthalmic surgery and Creutzfeldt-Jakob disease. Br J Ophthalmol. 2004;88:446–9. DOI: 10.1136/bjo.2003.028373
19. Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, et al. Ophthalmic surgery in prion diseases. Emerg Infect Dis. 2007;13:162–4.
20. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology. 2005;64:643–8.
21. Krásnianski A, Meissner B, Schulz-Shaeffer W, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann V, et al. Clinical features and diagnosis of MM2 cortical subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol. 2006;63:876–80. DOI: 10.1001/archneur.63.6.876
22. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, van Duijn C, Poleggi A, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain. 2006;129:2278–87. DOI: 10.1093/brain/awl159
23. Meissner B, Westner IM, Kallenberg K, Krasnianski A, Bartl M, Varges D, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and diagnosis characteristics of the rare VV1 type. Neurology. 2005;65:1544–50. DOI: 10.1212/01.wnl.0000184674.32924.c9
24. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol. 1999;46:224–33. DOI: 10.1002/1531-8249(199908)46:2<224::AID-ANA12>3.0.CO;2-W

Address for correspondence: Masahito Yamada, Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, 13-1, Takara-machi, Kanazawa 920-8640, Japan; email: m-yamada@med.kanazawa-u.ac.jp

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



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9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	CDC／Travelers' Health（Updated: February 04, 2009）	公表国 ジンバブエ	
販売名（企業名）	別紙のとおり					

研究報告の概要

問題点：ジンバブエにおけるコレラのアウトブレイクで61,304人の感染疑い例、3,181人の死亡例が報告されている。

ジンバブエの保健当局からコレラのアウトブレイクについて報告されている。国連人道問題調整事務所によると、2008年8月26日から2009年1月31日までにジンバブエ国内で61,304人の感染疑い例、3,181人の死亡例が報告されている。被害が大きい地域は、首都のHarare（14,126人感染、592人死亡）、Mashonaland WestManicaland South（7,081人感染、458人死亡）である。コレラの発生例は、ジンバブエの全ての州から報告されている。また、ボツワナ、モザンビーク、ケニヤ、マラウイ、ナミビア、ナイジェリア、ギニアビサウ及びトーゴといった周辺国からも発生例が報告されている。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

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。

別紙

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人免役グロブリン、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役グロブリン*、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献血ベニロンー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アンスロビンP1500 注射用
報告企業の意見	コレラは代表的な経口感染症の１つで、コレラ菌で汚染された水や食物を摂取することによって感染する。コレラ菌は、菌体表面のO抗原（リポ多糖体）の違いによって、現在 205 種類（11 種類は未発表）に分類されている。このうち、コレラを起こすのは O1 および O139 血清型のみである。わが国におけるコレラは、最近はほとんどが輸入感染症として発見される。すなわち熱帯・亜熱帯のコレラ流行地域への旅行者の現地での感染例である。国内での感染例の報告もあるが、輸入魚介類などの汚染が原因であろうと推定されていて、二次感染例と思われる例はほとんど無い。(http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k00-g15/k00_01/k00_01.html) 仮に、本剤の原材料であるヒト血液にコレラ菌が混入していたとしても、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 0.2μm の「無菌ろ過工程」および、コレラ菌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、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コレラ菌感染の報告例は無い。 以上の点から、本剤はコレラ菌感染に対して一定の安全性を確保していると考えるが、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。

*現在製造を行っていない

Outbreak Notice

Cholera in Zimbabwe and Neighboring Countries

This information is current as of today, February 11, 2009 at 23:51

Updated: February 04, 2009

An outbreak of cholera has been reported by health officials in Zimbabwe. According to the United Nations Office of the Coordination of Humanitarian Affairs, from August 26 through January 31, 2009, 61,304 suspected cases and 3,181 deaths have been reported in the country. The worst-affected areas are the capital city of Harare (14,126 cases and 592 deaths), Mashonaland West (14,259 cases and 685 deaths), Manicaland South (7,081 cases and 458 deaths). Cases of cholera have been reported in all of Zimbabwe's provinces. Cases have also been confirmed in the neighboring countries of Botswana, Mozambique, South Africa, and Zambia. Additional sources have reported cases in Angola, Burundi, Democratic Republic of Congo, Kenya, Malawi, Namibia, Nigeria, Guinea-Bissau and Togo.

Cholera is a potentially fatal bacterial infection that causes severe diarrhea and dehydration. The disease is spread through untreated sewage and contaminated drinking water. There is no cholera vaccine available in the United States.

Advice for People Traveling to Zimbabwe

Most travelers are not at high risk for getting cholera, but travelers should be aware of the outbreak and make sure they are taking steps to prevent getting sick. Although no cholera vaccine is available in the United States, U.S. travelers can greatly reduce their risk for cholera by following CDC's safe food and water advice:

- Before departing for Zimbabwe, talk to your doctor about getting a prescription for an antibiotic to treat traveler's diarrhea.
- Drink water that you have boiled for at least one minute or treated with chlorine or iodine. Other safe beverages include tea and coffee made with boiled or treated water, as well as drinks that have been bottled and sealed (such as bottled water, carbonated drinks, and sports drinks).
- Do not put ice in drinks, unless the ice is made from boiled or treated water.
- Eat only foods that have been thoroughly cooked and are still hot, or fruit that you have peeled yourself.
- Do not eat undercooked or raw fish or shellfish, including ceviche.
- Make sure all vegetables are cooked. Do not eat salads or other raw vegetables.
- Do not eat foods and drink beverages from street vendors.
- Do not bring perishable seafood back to the United States.

A simple rule of thumb for safe food and water is *"Boil it, cook it, peel it, or forget it."*
If you are traveling in Zimbabwe or neighboring countries and have severe watery diarrhea seek medical care right away. It is important to remember to drink fluids and use oral rehydration solution (ORS) to prevent dehydration.

More Information

The United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs in Zimbabwe has reported that new cases and deaths due to cholera are increasing. Although Zimbabwe has reported several smaller cholera outbreaks in recent years, this outbreak is more severe and may worsen with the onset of the rainy season. On December 3, the government of Zimbabwe declared a national emergency and appealed for international assistance. The humanitarian community has already been responding to this outbreak with water, sanitation, and hygiene initiatives in outbreak areas. WHO and its Health Cluster partners are finalizing a "Cholera Response Operational Plan" to evaluate and control the current outbreak.

For more information about the cholera outbreak in Zimbabwe, including maps:

- Weekly Situation Report (/travel/forward.aspx?t=aHR0cDovL29jaGFvbmxpbmUudW4ub3JnL0RtZmF1bHQuYXNweD9hbGlhcz1vY2hhb25saW5lLnVuLm9yZy96aW1iYWJ3ZQ%3d%3d-uddp6JMnq70%3d) —United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs (February 3, 2009)
- Cholera in Zimbabwe (/travel/forward.aspx?t=aHR0cDovL3d3dy53aG8uaW50L2Nzci9kb24vMjAwOF8xMl8wMi9lbi9pbmRleC5odG1s-SD6LRlB9hkU%3d) —World Health Organization (December 2, 2008)
- Relief Web (/travel/forward.aspx?t=aHR0cDovL3d3dy5yZWxpZWZ3ZWIuaW50L3J3L2RiYy5uc2YvZG9jMTE1P09wZW5Gb3JfJnJjPTE%3d-HYAtd4y5GyY%3d) ; Zimbabwe—United Nations, Office of the Coordination of Humanitarian Affairs, (January 31, 2009)

For more information for travelers:

- Warden Message about cholera, November 26, 2008 (/travel/forward.aspx?t=aHR0cDovL2hhcmFyZS51c2VtYmFzc3kuZ292LzExLzI2LzIwMDguaHRtbA%3d%3d-l2qel6aC740%3d) —American Embassy in Harare, Zimbabwe Warden messages (/travel/forward.aspx?t=aHR0cDovL2hhcmFyZS51c2VtYmFzc3kuZ292L3dhcmRlbi5odG1s-PuVXy907AcA%3d)
- Travel Warning about cholera, December 12, 2008 (/travel/forward.aspx?t=aHR0cDovL2hhcmFyZS51c2VtYmFzc3kuZ292L3ppbWJhYndlX3RyYXZlbHdhcm5pbmcyLmh0bWw%3d-dhUsw8uJ%2bDU%3d) —American Embassy in Harare, Zimbabwe

- Cholera (yellowBookCh4-Cholera.aspx) (from *CDC Health Information for International Travel 2008*)
- Safe food and water (contentSafeFoodWater.aspx) (CDC Travelers' Health website)

For more information about cholera, see the following CDC links:

- Cholera (http://www.cdc.gov/nczved/dfbmd/disease_listing/cholera_gi.html) (from CDC, Division of Foodborne, Bacterial, and Mycotic Diseases)
- Cholera (yellowBookCh4-Cholera.aspx) (from *CDC Health Information for International Travel 2008*)

To find medical care in Zimbabwe:

- On the web: List of local medical specialists (/travel/forward.aspx?t=aHR0cDovL2hhcmFyZS51c2VtYmFzc3kuZ292L21lZGljYWxfaW5mb3JtYXRpb24uaHRtbA%3d%3d-U8dFKbSICao%3d) (Embassy of the United States, Harare, Zimbabwe)
- By phone: 263-4-250593/4 Consular section of the United States Embassy, Harare, Zimbabwe: American Citizen Services

- Page last reviewed: December 19, 2008
- Page last updated: February 04, 2009
- Page created: December 19, 2008
- Content source:
  Division of Global Migration and Quarantine
  National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases

---

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

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1月21日	新医薬品等の区分 該当なし	厚生労働省処理欄
一般的名称	①～③、⑥～⑧人血清アルブミン ④⑨人血液凝固第 XIII 因子 ⑤フィブリノゲン加第 XIII 因子	研究報告の公表状況	*Babesia* Infection through Blood Transfusions: Reports Received by the US Food and Drug Administration, 1997–2007 Clinical Infectious Diseases, 1 January 2009, Vol. 48, No. 1: pp. 25-30	公表国 米国	
販売名（企業名）	①アルブミン－ベーリング②アルブミナー5% ③アルブミナー25%④フィブロガミン P⑤ベリプラスト P コンビセット⑥アルブミン-ベーリング 20%静注 10.0g/50mL⑦アルブミナー5%静注 12.5g/250mL⑧アルブミナー25%静注 12.5g/50mL⑨フィブロガミン P 静注用（CSL ベーリング株式会社）				

研究報告の概要

問題点（輸血によるバベシア感染による死亡報告）

FDA は血液収集や輸血の合併症疑いに関する情報を、供血者及び受血者の死亡報告、副作用報告システム（MedWatch を含む）、生物学的製剤逸脱報告システム（Biological Product Deviations Reporting System: BPDR）の安全性調査システムにより入手している。FDA は 1996 年 10 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日に報告されたバベシア症の傾向を評価するため、これらのシステムを照会し、分析した。

FDA は 2005 年に 2 例、2006 年に 3 例、2007 年に 3 例の供血者及び受血者のバベシア症による死亡報告を受けていた。臨床経過は、無脾症患者、免疫不全患者や他の内科の慢性疾患患者に発症したダニ媒体バベシア感染症と一致していた。全員が B.microti に感染し、赤血球輸血を受けていた。受血者は輸血後 2.5-7 週で症状が進展し、輸血後 2 ヶ月以内に死亡した。

FDA は各死亡例が医学的な検討で輸血によるバベシア症であるとしている。

BPDR において、輸血関連のバベシア感染疑い例と供血後のバベシア症感染は 1999 年の 0 件から 2007 年の 25 件に増加していた。副作用報告システムでは 1997 年から輸血によるバベシア感染は報告されていなかった。

各死亡例を蛍光抗体法で測定すると B.microti 抗体価は 128 倍以上であった。これらデータにより輸血によるバベシア感染は増加していることが示唆された。バベシア種は血液銀行の製造工程である冷凍、白血球除去やろ過の工程で生存できるため、赤血球、脱グリセル赤血球や血小板の輸血により病原体が感染する。症状発現から死亡まで短期間（5-17 日）であることを考慮して、輸血後の最初の数週間に起きる原因不明の発熱を評価するため、特に無脾症患者や免疫不全患者では、末梢血塗抹標本の試験などでバベシア種を早期に検討すべきである。

バベシア症はアメリカで届出義務はないが、輸血によるバベシア感染を当局に報告することにより感染供血者を特定し、残存している血液の使用を禁止することができる。

血液収集者は、潜在的に感染している使用期限内の血液成分を速やかに廃棄するため、直ちに供血後のバベシア症について輸血を実施する施設に報告すべきである。また血液事業者は、死亡報告及び BPDR を FDA に報告すべきである。

以上のことから、輸血によるバベシア感染は増加していることが示された。

報告企業の意見	今後の対応
バベシア症は赤血球等内にバベシア原虫が寄生するため発症するが、本剤は血漿を原材料にしているため感染はないと考えられる。	今後とも新しい感染症に関する情報収集に努める所存である。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

ABJ2009201

Babesia Infection through Blood Transfusions: Reports Received by the US Food and Drug Administration, 1997–2007

Diane M. Gubernot,[1] Charles T. Lucey,[1] Karen C. Lee,[2] Gilliam B. Conley,[3] Leslie G. Holness,[1] and Robert P. Wise[2]

[1]Office of Blood Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, [2]Office of Biostatistics and Epidemiology and US Public Health Service, and [3]Office of Compliance and Biologic Quality, Rockville, Maryland

Background. Human babesiosis is an illness with clinical manifestations that range from asymptomatic to fatal. Although babesiosis is not nationally notifiable, the US incidence appears to be increasing. *Babesia* infection is a transfusion-transmissable disease. An estimated 70 cases were reported during 1979–2007; most of these cases were reported during the past decade.

Methods. We queried the 3 following US Food and Drug Administration safety surveillance systems to assess trends in babesiosis reporting since 1997: fatality reports for blood donors and transfusion recipients, the Adverse Event Reporting System (which includes MedWatch), and the Biological Product Deviations Reporting system. We analyzed fatality reports for time frames, clinical presentations, and patient and donor demographic characteristics.

Results. Eight of 9 deaths due to transfusion-transmitted babesiosis that were reported since 1997 occurred within the past 3 years (2005–2007). Four implicated donors and 5 patients lived in areas where *Babesia* infection is not endemic. Increasing numbers of Biological Product Deviations Reports were submitted to the US Food and Drug Administration over the past decade; the Adverse Event Reporting System received no reports.

Conclusions. After nearly a decade with no reported death due to transfusion-transmitted babesiosis, the US Food and Drug Administration received 8 reports from November 2005 onward. The increased numbers of deaths reported and Biological Product Deviations Reports suggest an increasing incidence of transfusion-transmitted babesiosis. Physicians should consider babesiosis in the differential diagnosis in immunocompromised, febrile patients with a history of recent transfusion, even in areas where *Babesia* infection is not endemic. Accurate and timely reporting of babesiosis-related donor and transfusion events assists the US Food and Drug Administration in developing appropriate public health–control measures.

Human babesiosis is a protozoal zoonotic illness that is transmitted primarily by *Ixodes scapularis* ticks in North America. Of >100 *Babesia* species that infect vertebrate hosts, *Babesia microti, Babesia divergens*–like organisms, *Babesia duncani* (previously known as WA-1), CA-1, and MO-1 infect humans in the United States [1]. The majority of US babesiosis cases are attributed to *B. microti*, which is found mostly in the northeastern and upper midwestern states.

Received 19 August 2008; accepted 1 October 2008; electronically published 26 November 2008.

Data in this article are based on information provided to the US Food and Drug Administration in required reports of potentially transfusion-related deaths.

Reprints or correspondence: Diane Gubernot, 1401 Rockville Pike, HFM-394, Rockville, MD 20852–1448 (diane.gubernot@fda.hhs.gov).

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:25–30
This article is in the public domain, and no copyright is claimed.
1058-4838/2009/4801-0004
DOI: 10.1086/595010

Clinical manifestations range from mild, self-limited flu-like symptoms to severe malaise, fatigue, fever, anorexia, arthralgia, myalgia, depression, vomiting, and anemia. Complications can include acute respiratory failure, congestive heart failure, and renal failure [2, 3]. Patients who are immunocompromised, asplenic, coinfected with other tick-transmitted infectious pathogens, and/or elderly are at risk of increased disease severity [1, 4, 5].

After acquiring *Babesia* parasites from a tick bite, infected individuals may develop symptoms within 1–4 weeks. Most cases are probably not reported, because many infections are asymptomatic, symptoms are mild, or a patient may be coinfected with *Borrelia burgdorferi* (with *Babesia* infection remaining undiagnosed) [6–8]. In addition to a probable lack of clinical awareness, especially in areas of nonendemicity, many states have

no reporting requirement [6, 9, 10], and babesiosis, unlike Lyme disease, is not nationally notifiable. Infected patients can harbor circulating parasites for months or years without symptoms; patients with chronic low-level parasitemia may unknowingly transmit the organisms through donating blood [7, 8]. There is no licensed test for *Babesia* screening of donated blood products.

The majority of an estimated 70 transfusion-transmitted *Babesia* infections since 1979 involved *B. microti;* most of these infections were reported in the past decade (D. Leiby, personal communication) [7]. The national standard blood donor questionnaire includes questions about prior babesiosis infection and general donor health [11]. Individuals with previously diagnosed babesiosis are indefinitely deferred (ineligible to donate blood). However, mild *Babesia* infections may remain unrecognized, and infected individuals may not recall recent tick bites [12].

The purpose of this article is to alert clinicians and the public health community of reported deaths related to transfusion-transmitted babesiosis; to describe the US Food and Drug Administration's (FDA's) surveillance systems for adverse events and product manufacturing deviations related to donor blood collection, distribution, and transfusion; and to encourage the reporting of suspected cases of transfusion-transmitted babesiosis.

METHODS

The FDA's surveillance systems. The FDA receives information about suspected complications of blood collection and transfusion via the 3 following systems: fatality reports for blood donors and transfusion recipients, the Adverse Event Reporting System (AERS; which includes the FDA MedWatch program), and the Biological Product Deviations Reporting (BPDR) system (table 1).

Blood establishments are required to notify the FDA "when a complication of blood collection or transfusion is confirmed to be fatal" [13, p. 58]. Center for Biologics Evaluation and Research medical officers review documentation from the reporting facility and reports from FDA investigators to assess the relationship, if any, to the blood donation or transfusion.

Biologics manufacturers are required to submit reports of adverse experiences to the AERS, the FDA's computerized database for postmarketing safety surveillance. The voluntary MedWatch program allows health care professionals and consumers to report adverse events to the AERS.

The FDA's BPDR system receives reports of "any event...associated with the manufacturing, to include testing, processing, packing, labeling, or storage, or with the holding or distribution of a licensed biological product or blood or blood components... in which the safety, purity, or potency of a distributed product may be affected" [14].

Data query. We queried these systems for babesiosis-related blood donation or transfusion events reported from 1 October 1996 (FDA fiscal year 1997) through 31 December 2007 (first quarter of fiscal year 2008). We analyzed fatality reports for time frames, clinical presentations, and patient and donor demographic characteristics. Babesiosis-related reports to the BPDR system typically describe either possible transfusion-transmitted disease or postdonation illness, with potential implications for the safety of the donated blood units. We categorized cases reported to the BPDR system as postdonation illness and potential transfusion transmission–related events. To avoid distortion of BPDR trends, we excluded reports of infected donors identified prospectively through antibody assay research [7].

RESULTS

Reported deaths of blood donors and recipients. Before 2005, the FDA received the last fatality report of transfusion-transmitted babesiosis in 1998; there were 2 reports in 2005, 3 in 2006, and 3 in 2007. Clinical presentations (table 2) were consistent with natural tick-borne *Babesia* infection in asplenic, immunocompromised, or other patients with serious comorbid chronic disease [12]. All were infected with *B. microti* and had received RBCs; 1 death was attributable to a unit of frozen deglycerolized RBCs. Recipients developed symptoms in 2.5–7 weeks and died within 2 months after transfusion of the implicated blood units (table 3). FDA medical review verified that transfusion-transmitted babesiosis contributed to each death.

BPDR. Figure 1 summarizes 10 years of BPDRs for potential transfusion-transmitted *Babesia* infection and postdonation babesiosis. The numbers that were received range from 0 in fiscal year 1999 to 25 in fiscal year 2007.

AERS. Since 1997, the AERS has not received any report of transfusion-transmitted babesiosis.

Laboratory and blood establishment investigations. All fatal cases (in blood recipients) reported here were initially diagnosed with use of a thin peripheral blood smear. For each fatality, subsequent donor testing by immunofluorescence antibody assay revealed elevated *B. microti* antibody titers ($\geq$1:128). All implicated donors were indefinitely deferred from donating blood.

DISCUSSION

Babesiosis has gained attention as an emerging zoonotic disease with an expanding known geographical range [6, 9, 15, 16]. Since November 2005, the FDA learned of 8 deaths involving transfusion-transmitted babesiosis and has received increasing reports of nonfatal cases and postdonation illness. Because of the likelihood of underreporting to the FDA's surveillance systems, these data suggest that the incidence of transfusion-transmitted babesiosis may be increasing.

Table 1. US Food and Drug Administration (FDA) surveillance systems for biologics.

Surveillance system	Regulatory authority	Products covered	Reporting entity	Additional information	Publicly accessible data
Fatalities	Required per 21 CFR 606.170(b)	Blood and blood-product collection and transfusion	Blood establishments	Guidance: "Notifying the FDA of Deaths Related to Blood Collection or Transfusion" (http://www.fda.gov/cber/gdlns/bldfatal.htm)	Annual summaries (http://www.fda.gov/cber/blood/fatal0506.htm)
AERS	Required per 21 CFR 600.80	Drugs and therapeutic biologics	Manufacturer	http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm	Quarterly data files (http://www.fda.gov/cder/aers/extract.htm)
MedWatch	Voluntary	Blood, blood products, biologics, and drugs	Health care professionals and consumers	http://www.fda.gov/medwatch/report/hcp.htm	Quarterly data in AERS files (http://www.fda.gov/cder/aers/extract.htm)
BPDR	Required per 21 CFR 600.14 and 21 CFR 606.171	Blood and blood products	Blood establishments	http://www.fda.gov/cber/biodev/biodev.htm	Annual summaries (http://www.fda.gov/cber/biodev/reports.htm)

NOTE. AERS, Adverse Reporting System; BPDR, Biological Product Deviations Reports; CFR, Code of Federal Regulations.

Table 2. Summary of deaths attributed to transfusion-transmitted *Babesia* infection that were reported to the US Food and Drug Administration.

Patient	Age, years	Sex	State of residence	Medical history	Presenting complaint	Clinical course	Donor information
1	81	Female	Maryland	Hypercholesterolemia, hypertension, severe nosebleeds requiring transfusion but otherwise in good health	Severe fatigue and lethargy	CBC showing a hemocrit of 21%, a platelet level of 21,000 platelets/mL, BUN level of 80 mg/dL, and a creatinine level of 2.5 mg/dL (indicating renal failure); examination for anemia and fatigue identified *Babesia* species on PB smear (positive PCR result); treated with quinine and clindamycin; developed signs of adult respiratory distress syndrome; experienced thrombotic cerebrovascular accident on day 5 of treatment with high fever	Resident of Maryland; traveled to New York (Long Island); positive PB smear result; *B. microti* IFA titer of 1:512
2	88	Male	Rhode Island	Chronic myelomonocytic leukemia with chronic anemia (transfusion dependent) and GI bleed	4-Day history of progressive weakness, fatigue, and anorexia with low-grade fever	*Babesia* species identified by PB smear; treated with atovaquone and azithromycin; died on hospital day 12 with persistent parasitemia, progressive renal failure, anemia, and altered mental status	Resident of Rhode Island; *B. microti* IFA titer of 1:1024
3	57	Male	Texas	Recent history of melena and previous hepatitis B and C virus infection, cirrhosis, coronary artery disease, congestive heart failure, receipt of coronary artery bypass grafts, and GI bleed requiring transfusion	10–12-Day history of fever, night sweats, chills, and other complaints of melena, weakness, dizziness, anorexia, and increasing ascites	*Babesia* species identified by PB smear; treated; developed altered mental status, respiratory distress and GI bleed	Resident of Texas; history of travel to Massachusetts; *B. microti* IFA titer of 1:256
4	76	Male	Minnesota	Transfusion-dependent acute myelocytic leukemia, rheumatoid arthritis, steroid-induced immunosuppression, and history of splenectomy, coronary artery disease, idiopathic thrombocytopenia, and multiple other medical problems	Several-day history of fever, cough, weakness, and dyspnea	Sepsis examination and broad-spectrum antibiotics started at hospital admission, with *Babesia* infection diagnosed (by PB smear) and treated on hospital day 2; death due to multiple medical problems	Resident of Minnesota; *B. microti* IFA titer of 1:256; negative PCR result
5	71	Female	Connecticut	Chronic liver disease (portal hypertension with gastroesophageal varices and hepatorenal syndrome), chronic transfusion-dependent anemia and diabetes, splenectomy, and cholecystectomy	Low-grade fever, complaints of chills and weakness for several days, with hemocrit decreasing from 29% to 23% at routine outpatient CBC monitoring	*Babesia* species identified by PB smear; treated; developed acute tubular necrosis, altered mental status, and progressive hypotension	Resident of Connecticut; *B. microti* IFA titer of 1:256; positive Western Blot result; negative PCR result
6	82	Female	Ohio	Receipt of coronary artery bypass grafts and aortic valve replacement with transfusion, atrial fibrillation, cerebrovascular accident, and hyperlipidemia	Several-day history of fever and chills, with anemia and thrombocytopenia diagnosed at hospital admission	*Babesia* species identified by PB smear; treated with clindamycin and quinine plus automated RBC exchange by apheresis, which reduced parasitemia from 26% to 5%; developed altered mental status; the patient died of multiple-organ failure, *Staphylococcus aureus* pneumonia, and acute myocardial infarction	Resident of Ohio; traveled to Connecticut 2 months before donating blood; *B. microti* IFA titer of 1:256
7	74	Female	New Jersey	Insulin-dependent diabetes, end-stage renal disease (receiving dialysis), coronary artery disease (receipt of coronary artery bypass graft), GI bleeding, and polyp removal with transfusion	Nausea, cough, vomiting, weakness, and fever	Low platelet count on CBC with 8% *Babesia* species found by manual PB smear, confirmed by PCR as *B. microti*; atovaquone, clindamycin, and quinine failed to prevent respiratory failure, hypotension, cardiac complications, and progressive shock	Resident of New Jersey; *B. microti* IFA titer of 1:128
8	61	Female	Indiana	End-stage renal disease (receipt of hemodialysis), congestive heart failure, GI bleed requiring transfusion at previous hospital admission	Nausea with fever while receiving hemodialysis	Initially treated for bacterial sepsis (vancomycin and ceftazidime), then parasitemia was treated with exchange transfusion; originally received a misdiagnosis of malaria; treated with clindamycin and quinidine; developed altered mental status and disseminated intravascular coagulation and died; positive PCR results and an IgG titer of 1:2048 for *B. microti*	Resident of Indiana; traveled to wooded areas of Wisconsin 2 months before donating blood; no known tick bite; IgG titer of >1:256 and IgM titer of 1:20 for *B. microti*; negative PCR result after donation
9	43	Female	Delaware	Congenital hypoplastic anemia (Diamond-Blackfan syndrome), splenectomy, hepatitis C virus infection, pulmonary hypertension, iron overload, and multiple transfusions	Fatigue, "shakes" for 4 days without fever, decreased appetite and loose bowel movements for 1 week, chronic dry cough with infiltrates on chest radiograph	Treated for pneumonia with levaquin, vancomycin, and oseltamivir; previous PB smear reexamined as positive for *Babesia* species treated with clindamycin and quinine and transferred to ICU because of respiratory distress	Resident of New Jersey; traveled to Rhode Island but no known tick bite; *B. microti* IFA titer of 1:1024; negative PCR result; donated RBC unit was frozen and deglycerolized before transfusion

NOTE. The information in this table was reported through a passive surveillance system; we report here the information provided. BUN, blood urea nitrogen; CBC, complete blood count; GI, gastrointestinal; ICU, intensive care unit; IFA, indirect immunofluorescence antibody assay; PB, peripheral blood.

Table 3. Timing of clinical events in fatal cases involving transfusion-transmitted *Babesia* infection reported to the US Food and Drug Administration.

Timing	Patient								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Date of implicated blood unit transfusion	9 April 1998	16 November 2005	6 December 2005	24 August 2006	20 September 2006	6 September 2006	17 September 2007	20 September 2007	26 November 2007
Latency period,[a] days	35	38	50	30	18	30	29	43	41
Time to diagnosis,[b] days	43	42	50	34	19	36	31	57[c]	45
Time to death, days	49	55	57	42	26	41	34	50	47

[a] Periods from the date of implicated transfusion to the onset of symptoms are approximate (based on available estimated dates of symptom onset).
[b] Posttransfusion diagnosis of *Babesia* infection.
[c] The patient died prior to diagnosis of *Babesia* infection.

Babesia infection should be considered among potential etiologies for otherwise unexplained fever in patients who have recently received blood products. Because of the mobility of donors and transportation of blood products, babesiosis should be considered even beyond geographical regions with naturally occurring disease. As noted in table 2, several donors did not live in areas of endemicity but had traveled to these regions before donating blood.

Patients presented with symptoms (table 2) that were typical of natural infections. Most developed altered mental status, renal failure, or respiratory distress. The interval from blood transfusion to symptom onset was 2.5–7 weeks (table 3). An earlier article reported a 1–9-week time frame for transfusion-transmitted babesiosis [17]. These ranges of latency periods contrast with the natural infection incubation time of 2–4 weeks.

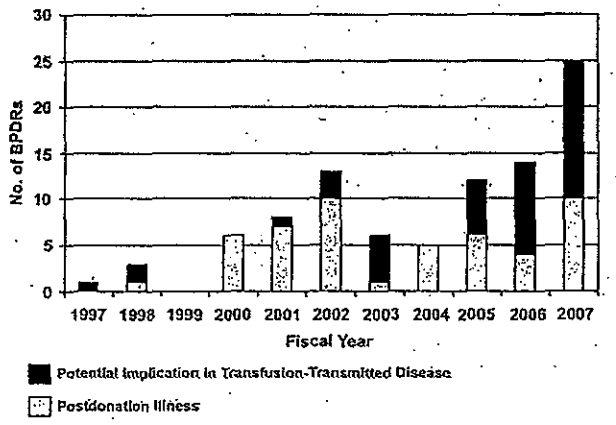


Figure 1. Summary of babesiosis-related Biological Product Deviation Reports (BPDRs) received by the US Food and Drug Administration (FDA) during fiscal years 1997–2007 (the FDA fiscal year is from 1 October through 31 September). These data do not include reports of infected donors identified prospectively through antibody assay research trials. BPDRs may include >1 recipient, unit, or donation. Potential implication in transfusion-transmitted disease refers to reports that indicate the safety of a blood component unit that may have been affected (e.g., instances when a blood transfusion recipient received a diagnosis of babesiosis, but the donor could not be contacted for confirmation). Postdonation illness refers to illness in donors who notified the blood collection establishment after donation that they had received a diagnosis of babesiosis. Whether these donors were infected at the time of donation was unknown; all units (not yet transfused) from these donors were withdrawn; and the donors were indefinitely deferred.

With 1 exception, all patients received transfusions from August through December, consistent with the seasonality of *Babesia* infection. Chronic parasitemia in the donor may have accounted for the 1 case involving a blood transfusion in April.

Implicated donations were identified in all cases; the donors tested positive by peripheral blood smear or immunofluorescence antibody assay. Four donors' samples also tested by PCR had negative results. They may have been convalescent and no longer parasitemic or were PCR negative because of the small sampling volume. All donors were asymptomatic at donation and remembered no tick bite.

Because many babesiosis cases may escape recognition, questioning donors has limited preventive value [17]. *Babesia* species can survive blood banking procedures, including refrigeration, leukoreduction, and filtration; pathogen transmission through transfusion of RBCs, deglycerolized RBCs, or platelets can occur [1, 18–21]. *Babesia* parasites can survive in frozen RBCs, because the glycerol treatment prevents lysis.

In view of the short periods between symptom onset and death (5–17 days) (table 3), examination of a peripheral blood smear (or other testing, depending on availability and the level of clinical suspicion) for possible *Babesia* species should be considered early in the evaluation of unexplained fever during the first few weeks after transfusions, particularly in asplenic or otherwise immunocompromised patients. Infectious disease consultation may be required to microscopically distinguish *Babesia* species from *Plasmodium* organisms.

Although babesiosis is not nationally notifiable, reporting transfusion-transmitted *Babesia* infections to public health authorities can allow investigators to identify infected donors and interdict remaining units. Investigation of prior donations also allows testing of associated recipients.

Similarly, blood collectors should immediately report postdonation babesiosis to the transfusion facilities to expedite

prompt withdrawal of potentially infected unexpired blood components. We remind blood establishments of the requirement to submit fatality and BPDRs to the FDA.

Our data cannot distinguish whether the increase in the numbers of deaths and reports to the BPDR system reflect an increasing incidence of babesiosis and/or improved diagnosis and reporting. State Health Departments (e.g., in New York and Connecticut) have also seen an increase in the number of babesiosis case reports over the past 10 years [22–25].

Each year, >5 million recipients receive >14 million transfusions of whole blood or RBCs [26]. Transfusion-transmitted babesiosis appears to be rare, but increased clinician awareness of the possibility of babesiosis in febrile transfusion recipients may facilitate earlier diagnosis and more successful treatment. It will also trigger timely public health investigations to interdict extant infected units and alert other associated recipients, protecting others from this potentially fatal blood-borne pathogen.

Addendum. During final revisions of this article in late September 2008, the FDA received a report of another death associated with transfusion-transmitted babesiosis. An elderly woman in Minnesota died ~3 weeks after receipt of 2 units of RBCs. One of the donated units' retention segments was positive for *Babesia* species by serologic testing and PCR.

Acknowledgments

We thank Susan L. Cannon and Sharon L. O'Callaghan, for providing fatality and Biological Products Deviations Reporting data; Joseph M. Tonning, for initial MedWatch assessment; and Sanjai Kumar, Toby A. Silverman, M. Miles Braun, Barbara L. Herwaldt, and the anonymous reviewers, for their reviews of an advanced draft of this work.

Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

References

1. Horner MJ, Aguilar-Delfin I, Telford SR III, Krause PJ, Persing DH. Babesiosis. Clin Microbiol Rev 2000; 13:451–69.
2. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43:1089–134.
3. Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J, Jimenez-Lucho VE. Severe babesiosis in Long Island: review of 34 cases and their complications. Clin Infect Dis 2001; 32:1117–25.
4. Hunfeld K-P, Hildebrandt A, Gray JS. Babesiosis: recent insights into an ancient disease. Int J Parasitol 2008; 38:1219–37.
5. Thompson C, Spielman A, Krause PJ. Coinfecting deer-associated zoonoses: Lyme disease, babesiosis, and ehrlichiosis. Clin Infect Dis 2001; 33:676–85.
6. Cable RG, Leiby DA. Risk and prevention of transfusion-transmitted babesiosis and other tick-borne diseases. Curr Opin Hematol 2003; 10:405–11.
7. Leiby DA, Chung APS, Gill JE, et al. Demonstrable parasitemia among Connecticut blood donors with antibodies to *Babesia microti*. Transfusion 2005; 45:1804–10.
8. Krause PJ, Spielman A, Telford SR III, et al. Persistent parasitemia after acute babesiosis. N Engl J Med 1998; 339:160–5.
9. Krause PJ, McKay K, Gadbaw J, et al. Increasing health burden of human babesiosis in endemic sites. Am J Trop Med Hyg 2003; 68: 431–6.
10. Kjemtrup AM, Conrad PA. Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. Int J Parasitol 2000; 30:1323–37.
11. American Association of Blood Banks. Blood donor history questionnaire. Available at: http://www.aabb.org/Content/Donate_Blood/Donor_History_Questionnaires/AABB_Blood_Donor_History_Questionnaire/. Accessed 11 April 2008.
12. White DJ, Talarico J, Chang H-G, et al. Human babesiosis in New York State—review of 139 hospitalized cases and analysis of prognostic factors. Arch Intern Med 1998; 158:2149–54.
13. US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Current good manufacturing practice for blood and blood components. Code of Federal Regulations. Title 21, part 606.170(b). 2008:58.
14. US Food and Drug Administration. Biologic Product Deviation Reporting. Available at: http://www.fda.gov/cber/biodev/biodev.htm. Accessed 13 November 2008.
15. Krause PJ. Babesiosis diagnosis and treatment. Vector Borne Zoonotic Dis 2003; 3:45–51.
16. Rodgers SE, Mather TN. Human *Babesia microti* incidence and *Ixodes scapularis* distribution, Rhode Island, 1998–2004. Emerg Infect Dis 2007. Available at: http://www.cdc.gov/EID/content/13/4/633.htm. Accessed 6 June 2008.
17. Leiby DA, Gill JE. Transfusion-transmitted tick-borne infections: a cornucopia of threats. Transfus Med Rev 2004; 18:293–306.
18. Leiby DA. Babesiosis and blood transfusion: flying under the radar. Vox Sang 2006; 90:157–65.
19. McQuiston JH, Childs JE, Chamberland ME, Tabor E. Transmission of tick-borne agents of disease by blood transfusion: a review of known and potential risks in the United States. Transfusion 2000; 40:274–84.
20. Eberhard ML, Walker EM, Steurer FJ. Survival of infectivity of *Babesia* in blood maintained at 25 C and 2–4 C. J Parasitol 1995; 81:790–2.
21. 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.
22. New York State Department of Health. Communicable disease annual reports and related information. Available at: http://www.health.state.ny.us/statistics/diseases/communicable/. Accessed 9 April 2008.
23. Connecticut Department of Public Health. Reported cases of disease: 1990–1999. Available at: http://www.ct.gov/dph/lib/dph/CT_Disease_Cases_90_99_FNL.pdf. Accessed 9 April 2008.
24. Connecticut Department of Public Health. Reported cases of disease: 2000–2005. Available at: http://www.ct.gov/dph/lib/dph/CT_Disease_Cases_00_05_FNL.pdf. Accessed 9 April 2008.
25. Connecticut Department of Public Health. Reported cases of disease by county: 2006. http://www.ct.gov/dph/lib/dph/CT_Disease_Cases_by_County_2006_FNL.pdf. Accessed 9 April 2008.
26. Whitaker BI, Sullivan M. The 2005 Nationwide Blood Collection and Utilization Survey Report. U.S. Department of Health and Human Services. 2005. Available at: http://www.hhs.gov/ophs/bloodsafety/index.html. Accessed 27 December 2007.

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
				2008. 11. 20	該当なし	

一般的名称	新鮮凍結人血漿	研究報告の公表状況		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)		Seed C, Kee G, Ismay S, Wong T, Keller A.. AABB Annual Meeting and TXPO 2008; 2008 Oct 4-7; Montreal.	オーストラリア

研究報告の概要

○マラリア抗体検査-輸血伝播マラリア(TTM)のリスクを最小に抑える安全かつ有効な戦略

背景:マラリアのスクリーニングに関して、オーストラリア赤十字(ARCBS)は2005年7月から、従来の医療歴、渡航歴の収集から、リスクのある供血者に対し、リスクへの暴露を特定したときから最低4ヶ月間のマラリア抗体の検査を実施する代替戦略を導入した。

方法:マラリアに罹患後回復した、あるいは過去3年間にマラリア流行国へ渡航・居住した供血者の血液を、市販のマラリア抗体EIAを用いて検査した。陰性血液は輸血用として供給され、供血者は再度供血可能とされた。EIA反復陽性(RR)の血液は追加検査(リアルタイムプラスモジウムPCR及び 免疫抗原クロマトグラフィー)に供された。追加検査陰性の供血者は現在の感染を示す証拠がない「抗体陽性」と見なされた。追加検査で陽性となった供血者は感染の可能性があると見なされ、直ちに臨床診断に紹介された。

結果:2005年7月～2008年2月に合計122,713の供血血液のEIA検査が実施され、そのうち117,900(96.1%)は陰性であり、ARCBSは159,287本のRBCおよび17,815本の血小板を供給した。EIA RR 4,813(3.9%)のうち1例で、PCRによる低レベルのプラスモジウムDNA が検出された(初回検体31、追加検体50copies/mL)が、抗原は陰性であった。この供血者はリベリア移民で幼少時にマラリアの既往歴があったが、追跡調査時には症状はなかった。

結論:この検査戦略の開始以降、既存の供血者に由来する輸血可能製剤の製造効率は著しく向上し、TTM症例の報告もなかった。

報告企業の意見	今後の対応
オーストラリア赤十字(ARCBS)は2005年7月から、マラリア感染のリスクがある供血者に対し、リスクへの暴露を特定したときから最低4ヶ月間のマラリア抗体のスクリーニングを実施する代替戦略を導入した結果、既存の供血者に由来する輸血可能な製剤の製造効率が著しく向上し、輸血伝播マラリア症例の報告もないとの報告である。	日本赤十字社では、輸血感染症対策として問診時に海外渡航歴の有無を確認し、帰国(入国)後4週間は献血不適としている。また、マラリア流行地への旅行者または居住経験者の献血を一定期間延期している(1～3年の延期を行うとともに、帰国(入国)後マラリアを思わせる症状があった場合は、感染が否定されるまでの間についても献血を見合わせる)。今後も引き続き、マラリア感染に関する新たな知見及び情報の収集、対応に努める。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

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

these findings, and showed both haplotypes have altered hr^S and hr^B antigen expression, and the associated c and e antigens are altered to the extent that alloanti-c and alloanti-e were produced. We also describe a homozygous proband with an alloantibody to the high-prevalence antigen that is antithetical to JAL. **Methods:** Samples from 15 JAL+ persons (11 probands and 4 family members including two Caucasian, six African American Blacks, one Puerto Rican Black, and six Brazilian Blacks) were tested. Hemagglutination studies were performed by standard methods using reagents from multiple sources. **Results:** The JAL+ status of the RBCs was determined with three anti-JAL (J Pas., Allen, MacD). RBCs from both Caucasian JAL+ probands had the (C)(e) haplotype and altered C, e, hr^S, and hr^B antigens. RBCs from Black JAL+ persons had the (c)(e) haplotype and expressed altered c, e, f, V, hr^S, VS, and hr^B antigens. Of six anti-C reagents, all agglutinated the two Caucasian samples moderately. Of nine anti-c reagents tested with RBCs from the non-Caucasian probands, reactivity ranged from strong to negative; notably, clone MS42 reacted strongly, MS33 and BS240 reacted moderately, and Gamma clone 951 was non-reactive. Of 12 anti-e reagents, reactivity ranged from strong to negative; notably, clone MS62 and MS63 reacted moderately, MS69 and HIRO38, 41, and 43 reacted weakly to moderately, and MS16 (depending on the formulation) was weakly reactive or non-reactive. All RBC samples were tested with at least two examples of anti-V, -hr^S, -VS, and -hr^B; some gave weak reactions while others did not react. Plasma from one proband contained alloanti-c, from another contained alloanti-e, and from a third contained an alloantibody that failed to react with D- – and Rh_{null} RBCs. This apparent anti-Rh17 recognizes the high-prevalence antigen antithetical to JAL that we have named CEST. **Conclusions:** The presence of the JAL antigen has a quantitative and qualitative effect on the expression of, in Caucasians C, e, hr^S, and hr^B antigens, and in people of Black African ancestry c, e, f, V, hr^S, VS, and hr^B antigens. The qualitative effect on two antigens is revealed by two patients who received blood transfusions and made alloanti-c or alloanti-e. This is the first description of an antibody to the high-prevalence antigen antithetical to JAL.

Disclosure of Conflict of Interest

Christine Lomas-Francis, Connie Westhoff, Denden Alcantara, Pamela Nickle, Joan Uehlinger: Nothing to Disclose
Marion E. Reid: Not Specified

S36-020D

The JAL Antigen (RH48) Is Encoded by an ARG114TRP Mutation

C Westhoff[1] (mreid@nybloodcenter.org), S Vege[1], C Lomas-Francis[2], K Hue-Roye[3], L Castilho[3], M E Reid[4]. *[1]American Red Cross, Philadelphia, PA;[2]New York Blood Center, Long Island City, NY; [3]New York Blood Center, New York;[4]Hemocentro, Unicamp, Campinas, Brazil.*

Background: Two JAL-positive (Rh48+) haplotypes have been described. One, found in Caucasians, has altered C and e antigens [(C)(e)], and the other, found in people of African Black ancestry, has altered c and e antigens [(c)(e)] (Lomas, et al., Vox Sang 1990;59:39). The purpose of this study was to determine the molecular basis associated with expression of the JAL antigen. **Methods:** Samples from fifteen JAL+ probands; two Caucasian, six African American Blacks, six Brazilian Blacks, and one Puerto Rican were included in the study. Hemagglutination studies were performed by standard methods. DNA, extracted from peripheral blood leukocytes, was amplified by PCR and analyzed by sequencing. Reticulocyte RNA isolation and Rh-cDNA analysis was performed by standard molecular methods. **Results:** Samples from Caucasian JAL+ probands had RHCE*Ce, and those from Black JAL+ probands had RHCE*ce, but all had a 340C > T (Arg114Trp) missense mutation in exon 3 of RHCE regardless of the Ce or ce background allele. The JAL-encoding RHCE*ce allele also had 733C > G (Leu245Val) and red cells from informative heterozygotes and homozygotes did not express f, hr^S, or hr^B antigens, and had dramatically weakened V, and VS antigens. Expression of c antigen was also altered, as the RBCs were non-reactive with one of three monoclonal anti-c tested. In kind, expression of C on the Ce allele was altered, as was the e antigen expressed from both the ce or Ce allele that encoded JAL. **Conclusions:** Expression of the JAL (Rh48) antigen results from 340C > T (Arg114Trp) on either a Ce or ce background. Although the Ce allele encoding the JAL antigen has been reported as CeMA by Noizat-Pirenne et al., (Transfusion 2002;42:627) and the ce allele as ceS(340) by the same authors (Blood 2002; 100:4223), these alleles have not previously been recognized as encoding the JAL antigen. Those samples were studied because of altered expression of C or e antigen, respectively. We show here for the first time that, in addition to altered expression of C or c and e, the 114Trp mutation encodes the low-prevalence Rh antigen, JAL.

Disclosure of Conflict of Interest

Connie Westhoff, Sunitha Vege, Christine Lomas-Francis, Kim Hue-Roye, Lilian Castilho, Marion E. Reid: Nothing to Disclose

Transfusion Transmitted Diseases: Malaria and Chagas Disease

S37-020E

Malaria Antibody Testing—A Safe and Efficient Strategy to Minimise the Risk of Transfusion Transmitted Malaria (TTM)

C Seed[1] (akeller@arcbs.redcross.org.au), G Kee[2], S Ismay[2], T Wong[2], A Keller[1]. *[1]Australian Red Cross Blood Service, Perth, Australia;[2]Sydney, Australia.*

Background: Until recently, owing to the lack of a suitable test, screening for malaria in Australian blood donors involved collecting a medical and travel history and excluding the 'cellular' blood components from donors with a potential malaria exposure. This strategy minimised the residual risk of TTM to less than 1 in 10 million but resulted in the unavailability for transfusion of approximately 35,000 red blood cells (RBC) per annum. In July 2005 the Australian Red Cross Blood Service (ARCBS) implemented an alternative strategy based on screening donors with potential malaria exposure for malaria antibodies a minimum of 4 months after their last identified risk exposure. **Methods:** Since July 2005, donations from donors identified as having had malaria and recovered, or having travelled to or resided in a malarial country within the last 3 years are eligible for testing. RBC from these donors were collected, quarantined and samples tested using a commercial malaria antibody EIA. Non reactive (NR) donations were then issued for transfusion and the associated donors re-instated for cellular component manufacture. EIA repeatedly reactive (RR) donations were not issued and subject to supplementary testing (real-time plasmodial PCR and antigen immuno-chromatographic test). Concordantly supplemental test negative donors were considered 'antibody positive' without evidence of current infection. Donors reactive on either or both supplemental tests were considered potentially infected and referred immediately for clinical assessment. **Results:** A total of 122,713 donations were tested by EIA between July 2005 and February 2008, of which 117,900 (96.1%) were NR and the remaining 4,813 (3.9%) repeat reactive (RR). From donors re-instated by a NR EIA, ARCBS issued for transfusion an additional 159,287 RBC and 17,815 platelets representing the combined return from their tested donation, and subsequent donations made during the period of their original restriction. Of the 4,813 EIA RR samples, one had low level but reproducibly detectable plasmodial DNA by PCR (index sample 31 and follow-up sample 50 copies/uL) but was antigen negative. The donor, a migrant from Liberia had a history of malaria during childhood but was asymptomatic at follow up. **Conclusions:** The testing strategy has delivered in excess of 50,000 additional RBC and 5,000 additional platelets annually since inception. This has markedly improved manufacturing efficiency by increasing the proportion of transfusible components from existing donors. The lack of a reported TTM case since implementing the new strategy suggests that this dividend has been achieved without measurably impacting recipient safety.

Disclosure of Conflict of Interest

Clive Seed, Glenda Kee, Susan Ismay, Timothy Wong, Anthony Keller: Nothing to Disclose

S38-020E

Malaria Deferrals: Time to Lessen the Impact of Travel Deferrals

M Nguyen[1] (gibble@usa.redcross.org), D Leiby[1], T Goff[2], J Gibble[3]. *[1]American Red Cross, Rockville, MD;[2]American Red Cross, Baltimore, MD;[3]American Red Cross, Blood Services, Baltimore, MD.*

Background: Human malaria, caused by five species of the intraerythrocytic protozoan parasite Plasmodium, remains a blood safety concern. However, blood banks are adversely impacted by ongoing donor loss due to an increasing number of malaria deferrals. Among the 1% of donors lost because of malaria deferrals, the majority (91%) were associated with travel to malaria endemic areas. In contrast, the only 2 transfusion-transmitted malaria cases reported in the US since 1998 were attributed to donors with past residence in an endemic region. This study investigated the relationship

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
				2009. 2. 18	該当なし	

一般的名称	新鮮凍結人血漿	研究報告の公表状況	Am J Trop Med Hyg. 2009 Feb;80(2):215-7. Lee KS, Kim TH, Kim ES, Lim HS, Yeom JS, Jun G, Park JW.	公表国 韓国
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)			

研究報告の概要

○韓国におけるクロロキン耐性三日熱マラリア

韓国において、三日熱マラリア(*Plasmodium vivax* malaria)が再興した1993年以降の患者は約100万人と推定される。この状況に対処するため、1997年より韓国軍はヒドロキシクロロキンおよびプリマキンを用いた予防的化学療法を実施している。予防的化学療法を受けた韓国軍兵士の累積者数は、2007年までに140万人を超えた。広範な予防化学療法を実施することで、韓国軍におけるマラリア患者の急増を防ぐことができたが、クロロキン(CQ)耐性*P. vivax*株発現の可能性が高まった。

本調査では、2003～2007年の期間に、韓国の*P. vivax*マラリア患者の治療効果のモニタリングを行い、調査登録患者484名中2名にCQ耐性を確認した。本結果は、アジア温帯地域におけるCQ耐性*P. vivax*の初めての報告である。韓国における*P. vivax*のCQ耐性発現頻度の変動をモニターするには、継続的調査が必要である。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

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
1997年より韓国軍はヒドロキシクロロキンおよびプリマキンを用いた予防的化学療法を実施し、マラリア患者の急増を防ぐことができたが、調査登録患者484名中2名にクロロキン(CQ)耐性*Plasmodium vivax*を確認したとの報告である。	日本赤十字社では、輸血感染症対策として問診時に海外渡航歴の有無を確認し、帰国(入国)後4週間は献血不適としている。また、マラリア流行地への旅行者または居住経験者の献血を一定期間延期している(1～3年の延期を行うとともに、帰国(入国)後マラリアを思わせる症状があった場合は、感染が否定されるまでの間についても献血を見合わせる)。今後も引き続き、マラリア感染に関する新たな知見及び情報の収集、対応に努める。

Am. J. Trop. Med. Hyg., 80(2), 2009, pp. 215–217
Copyright © 2009 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Short Report: Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in the Republic of Korea

Kkot Sil Lee,† Tae Hyong Kim,† Eu Suk Kim, Hyeong-Seok Lim, Joon-Sup Yeom, Gyo Jun, and Jae-Won Park*

Department of Internal Medicine, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; Department of Pharmacology, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea; Departments of Microbiology and Biochemistry, Graduate School of Medicine, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Republic of Korea

Abstract. The number of *Plasmodium vivax* malaria patients in the Republic of Korea and North Korea since the re-emergence of malaria in 1993 is estimated to be approximately one million. To cope with this situation, the Army of the Republic of Korea has performed chemoprophylaxis with hydroxychloroquine and primaquine since 1997. The cumulative number of soldiers in the Army of the Republic of Korea given chemoprophylaxis exceeded 1.4 million by 2007. Extensive chemoprophylaxis contributed to preventing a rapid increase of malaria patients in the Army of the Republic of Korea, but increased the possibility of the occurrence of chloroquine (CQ)–resistant *P. vivax* strains. In this study, treatment responses of *P. vivax* malaria patients in the Republic of Korea monitored during 2003–2007, and CQ resistance was confirmed in 2 of 484 enrolled patients. Our results are the first report of CQ-resistant *P. vivax* in a temperate region of Asia. Continuous surveillance is warranted to monitor the change in CQ resistance frequency of *P. vivax* in the Republic of Korea.

Plasmodium vivax malaria, which was endemic on the Korean Peninsula for many centuries until the late 1970s, re-emerged in 1993 in the Republic of Korea.[1] The malaria-prevalent area has been confined to the area adjacent to the Demilitarized Zone (DMZ) from the early stage of the re-emergence, and malaria occurrence in the Republic of Korea has been directly influenced by the prevalence of malaria in the region of North Korea located near the DMZ.[1–3] The total number of malaria patients in the Republic of Korea and North Korea since the re-emergence likely approaches one million.[1–4] To cope with the situation, the Army of the Republic of Korea has performed chemoprophylaxis with hydroxychloroquine (HCQ) and presumptive anti-relapse therapy with primaquine since 1997.[5] The cumulative number of the soldiers in the Army of the Republic of Korea given chemoprophylaxis exceeded 1.4 million by 2007. This extensive chemoprophylaxis campaign has helped prevent a rapid increase of malaria patients in the Army of the Republic of Korea. However, this success is tempered by the increased possibility of chloroquine (CQ)–resistant *P. vivax* strains.[5]

In this study, 484 patients from 6 hospitals in the Republic of Korea (5 in the malaria-prevalent region and 1 in Seoul) were enrolled during 2003–2007. Blood samples were collected from all patients before HCQ treatment and 24 hours after completion of treatment. Treatment responses were monitored by investigation of fever clearance time and parasite clearance time. Plasma concentrations of HCQ before and 24 hours after completion of treatment were measured by validated reversed-phase high-performance liquid chromatography[6] with slight modifications.[7] Additional examinations or blood collection were not performed. The study protocols were reviewed and approved by the institutional review board of each hospital. All patients enrolled in this study were admitted to the hospitals during HCQ treatment, and HCQ was taken under the physician supervision. There were no problems with HCQ treatment compliance.

Among 484 patients enrolled in the five-year study, HCQ treatment failed in two patients (Table 1). These two patients had not been in malaria-prevalent areas in other nations during the two years prior to their present hospitalization.

Patient A was a 26-year-old man (civilian) who had been discharged from the military in May 1998. Chemoprophylaxis was not performed during his military service. He was admitted to hospital I located in Goyang, a malaria-prevalent area in Kyonggi Province, on July 30, 2003. *Plasmodium vivax* malaria was confirmed and he was administered 2,000 mg of HCQ over a three-day period. More specifically, on day 0, he was given 800 mg of HCQ, with doses of 400 mg administered 6 hours and 24 hours later (day 1), and 48 hours later (day 2). Despite administration of the first cycle of HCQ treatment, fever did not subside until day 6 and *P. vivax* trophozoites were evident in a peripheral blood smear obtained on day 6. Parasite density on day 0 (before the treatment) and day 3 (24 h after completion of HCQ treatment) were 3,500/μL and 300/μL, respectively. Gene amplification by species-specific primers for small subunit ribosomal RNA[8] showed that *Plasmodia* in the patient's peripheral blood was *P. vivax*. The plasma concentration of HCQ 24 hours after the completion of HCQ treatment was 165 ng/mL. The patient was completely cured by administration of an additional cycle of HCQ treatment commencing on day 6.

Patient B was a 72-year-old woman. She was admitted to hospital II located in Seoul on July 24, 2007 (day 0), because of fever and chills. *Plasmodium vivax* malaria was diagnosed and HCQ was administered on July 25–27 (days 1–3). Treatment was unsuccessful in resolving the fever and severe headache, and parasites were evident both microscopically and by small subunit ribosomal RNA amplification until day 4. Parasite density on days 0 and 4 was 3,800/μL.

* Address correspondence to Jae-Won Park, Department of Microbiology, Graduate School of Medicine, Gachon University of Medicine and Science 1198, Kuwol-1-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Republic of Korea. E-mail: seorak@dreamwiz.com
† These authors contributed equally to this work.

TABLE 1
Demographic and clinical characteristics of two patients unsuccessfully treated with the conventional HCQ regimen, Republic of Korea*

Patient	Hospital (location)	Period of HCQ administration	Plasma concentration of HCQ† (ng/mL)	Parasite density before/after† HCQ treatment (parasites/μL)	Regimen for complete cure
A	I (Goyang)	July 30–August 1, 2003	165	3,500/300	Additional administration of HCQ
B	II (Seoul)	July 25–27, 2007	150	3,800/440	Quinine sulfate and doxycycline

* HCQ = hydroxychloroquine.
† Measured 24 hours after completion of HCQ treatment.

and 440/μL, respectively. The plasma concentration of HCQ 24 hours after the completion of HCQ treatment was 150 ng/mL. Salvage treatment with quinine sulfate and doxycycline was carried out for seven days beginning on day 4, followed by administration of primaquine. This regimen completely resolved the infection.

Chloroquine-resistant *P. vivax* strains have been reported from various areas[9–12] since its emergence in Papua New Guinea in 1989.[13] In the Republic of Korea, a large-scale chemoprophylaxis campaign has been performed since 1997. However, prophylaxis has consistently failed in many cases despite attainment of sufficiently high plasma concentrations of HCQ. Moreover, the length of time required for the elimination of *P. vivax* from patients' blood by HCQ treatment has increased in the current decade.[14]

Hydroxychloroquine has been reported to be as active as CQ against malaria parasites,[15,16] and 400 mg of HCQ is the molar equivalent of 309.6 mg of HCQ base and 295.0 mg of CQ base. Therefore, a CQ concentration of 10 ng/mL in plasma, which is the minimum effective concentration against CQ-susceptible *P. vivax*, is equivalent to an HCQ concentration of 10.5 ng/mL of plasma. In this study, treatment with 2,000 mg of HCQ over a three-day period was not effective in 2 (0.4%) of 484 patients. For these two patients, plasma concentrations of HCQ 24 hours after completion of HCQ treatments were much higher than the minimum effective concentration of CQ against *P. vivax*.[17] For the 482 patients with successful therapeutic outcomes, the mean and the standard deviation of plasma concentrations of HCQ 24 hours after completion of HCQ treatments were 220 ng/mL and 121 ng/mL, respectively, which were in not distinct from the two patients in whom HCQ treatment failed. This indicates that HCQ was absorbed and metabolized normally in the two patients, precluding the possibility that the treatment failure was caused by personal factors. In the two patients, parasitemias were reduced markedly, but not cleared, by HCQ administration. Patient A was cured by additional administration of HCQ; this success may have been the result of the infecting *P. vivax* being exposed to an increased trough concentration of HCQ for an extended period because of the cumulative dosage.

The present observations are the first report of CQ-resistant *P. vivax* from a temperate region of Asia. Surveillance activity should be strengthened to monitor the change of CQ susceptibility of *P. vivax* in the Republic of Korea.

Received August 14, 2008. Accepted for publication November 1, 2008.

Acknowledgments: We thank Young-A Kim, Sun-Young Ahn, Mi-Young Shin, and Ji-Ae Yoo for technical support.

Financial support: This study was supported by a grant from the Korea Health 21 Research and Development project, the Ministry of Health and Welfare, the Republic of Korea (A030075), and a grant from the Korea Centers for Disease Control and Prevention, the Republic of Korea (no. 2008-E00139-00).

Authors' addresses: Kkot Sil Lee, Department of Internal Medicine, Kwandong University College of Medicine, 697-24, Hwajeong-dong, Deokyang-gu, Goyang-si, Kyonggi-do 412-270, Republic of Korea. Tae Hyong Kim, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, 657, Hannam-dong, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Republic of Korea. Eu Suk Kim, Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, 814, Siksa-dong, Ilsandong-gu, Goyang-si, Kyonggi-do 411-773, Republic of Korea. Hyeong-Seok Lim, Department of Pharmacology, Ulsan University College of Medicine, 388-1, Pungnap-2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Republic of Korea. Joon-Sup Yeom, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 108, Pyung-dong, Chongno-gu, Seoul 110-746, Republic of Korea. Gyo Jun, Department of Biochemistry, Graduate School of Medicine, Gachon University of Medicine and Science, 1198, Kuwol-1-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Republic of Korea. Jae-Won Park, Department of Microbiology, Graduate School of Medicine, Gachon University of Medicine and Science, 1198, Kuwol-1-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Republic of Korea.

REFERENCES

1. Park JW, Klein TA, Lee HC, Pacha LA, Ryu SH, Yeom JS, Moon SH, Kim TS, Chai JY, Oh MD, Choe KW, 2003. Vivax malaria: a continuing health threat to the Republic of Korea. *Am J Trop Med Hyg 69:* 159–167.
2. Yeom JS, Ryu SH, Oh S, Lee WJ, Kim TS, Kim KH, Kim YA, Ahn SY, Cha JE, Park JW, 2005. Status of *Plasmodium vivax* malaria in the Republic of Korea during 2001–2003. *Am J Trop Med Hyg 73:* 604–608.
3. Yeom JS, Kim TS, Oh S, Sim JB, Barn JS, Kim HJ, Kim YA, Ahn SY, Shin MY, Yoo JA, Park JW, 2007. *Plasmodium vivax* malaria in the Republic of Korea during 2004–2005; changing patterns of infection. *Am J Trop Med Hyg 76:* 865–868.
4. Roll Back Malaria Partnership, 2008. Democratic People's Republic of Korea: country profile. Available at: http://www.rbm.who.int/countryaction/index.html. Accessed July 11, 2008.
5. Yeom JS, Ryu SH, Oh S, Choi DH, Song KJ, Oh YH, Lee JH, Kim YA, Ahn SY, Yang HY, Cha JE, Park JW, 2005. Evaluation of anti-malarial effects of mass chemoprophylaxis in the Republic of Korea Army. *J Korean Med Sci 25:* 707–712.
6. Easterbrook M, 1999. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin 39:* 49–57.
7. McChesney EW, 1983. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med 75:* 11–18.
8. Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, do Rosario VE, Thaithong S, Brown KN, 1993. High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasitol 61:* 315–320.
9. Marlar T, Myat Phone K, Aye Yu S, Khaing Khaing G, Ma S, Myint O, 1995. Development of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg 89:* 307–308.
10. Baird JK, Sustriayu Nalim MF, Basri H, Masbar S, Leksana B, Tjitra E, Dewi RM, Khairani M, Wignall FS, 1996. Survey of

resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg 90:* 409–411.
11. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Luzz M, Llinas N, Cedeno N, Dunne M, Berman J, 2001. *Plasmodium vivax* clinically resistant to chloroquine in Colombia. *Am J Trop Med Hyg 65:* 90–93.
12. Kurcer MA, Simsek Z, Kurcer Z, 2006. The decreasing efficacy of chloroquine in the treatment of *Plasmodium vivax* malaria, in Sanliurfa, south-eastern Turkey. *Ann Trop Med Parasitol 100:* 109–113.
13. Rieckmann KH, Davis DR, Hutton DC, 1989. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine? *Lancet 2:* 1183–1184.
14. Park JW, 2007. Analysis of drug susceptibility of anti-malarial agents in Korean (in Korean). Korea centers for disease control and prevention. *Biological Strategies against Plasmodium vivax Malaria and Vector Control in Korea (Report of Research Results).* Seoul: Ministry of Health and Welfare, 89–103.
15. Nieto-Caicedo M, 1956. Hydroxychloroquine in the treatment of malaria. *Am J Trop Med Hyg 5:* 681–685.
16. McChesney EW, Fitch CD, 1984. Aminoquinolines. Peters W, Richards WH, eds. *Handbook of Experimental Pharmacology.* Berlin: Springer Verlag, 3–60.
17. Baird JK, 2004. Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax* (minireview). *Antimicrob Agents Chemother 48:* 4075–4083.

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
			2009年3月13日	該当なし	
一般的名称	別紙のとおり	研究報告の公表状況	Simian Malaria in a U.S. Traveler --- New York, 2008	公表国：米国	
販売名（企業名）	別紙のとおり				

研究報告の概要

問題点：サルマラリアである*Plasmodium knowlesi*のヒトへの感染例がマレーシアおよびその周辺の広範囲において多数報告され、人畜共通感染症の病原体として新興している可能性が示されている。

4種のプラスモディウム属の赤血球内原虫（熱帯熱マラリア原虫；*P. falciparum*、三日熱マラリア原虫；*P. vivax*、四日熱マラリア原虫；*P. malaride*および卵形マラリア原虫；*P. ovale*）がヒトでマラリアを起こすことが知られている。しかし、最近のアジアからのレポートで、5番目のマラリア原虫として*Plasmodium knowlesi*が人畜共通感染症の病原体として新興している可能性が示されている。20種類以上のマラリア原虫がヒト以外の霊長類に感染するが、これまでサルマラリアのヒトへの自然感染は、公衆衛生学に重要でない稀な事象とされてきた。光学顕微鏡による観察では、多くのサルマラリア原虫はヒトにマラリアを起こす4種のマラリア原虫との鑑別はほぼ困難で、PCRやマイクロサテライト分析といった分子的技術が種の確定に必要である。
最初の*P. knowlesi*感染は、1965年に東南アジアの任務から戻ってきた米国の兵士であった。その後の報告はほとんどなく、2002年にマレーシアの研究者らが非典型的な特徴をもつ四日熱マラリア症例の増加や、より重篤な臨床症状、より高度な寄生虫血症に気付いている。nested PCR assayにより、これらのマラリア症例の50%以上が*P. knowlesi*であると確認された。最初に顕微鏡診断されていた四日熱マラリアは1例もなかった。2001～2006年に同じ研究者らによって行われたレトロスペクティブな調査では、マレーシアのSarawak州の患者からの960検体のうち28%が*P. knowlesi*であった。以前は、そのほとんどが形態学的に四日熱マラリアと診断されていた。このグループはまた、四日熱マラリアによる重症のマラリアと考えられていた4例の異常な死亡が、後にPCRによって*P. knowlesi*と確認されたことも報告している。さらにヒトの*P. knowlesi*感染は、シンガポール、タイとミャンマーの国境、フィリピン、中国の雲南省、フィンランド（マレーシアから帰った旅行者が最初熱帯熱マラリアと誤診されていた）からも報告されている。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

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。

別紙

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人免役グロブリン、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役グロブリン*、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献血ベニロンー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アンスロビンP1500注射用
報告企業の意見	マラリアは、ハマダラ蚊によって媒介されるが、ヒトに感染すると赤血球に侵入し、増殖した後、赤血球を破壊し次の赤血球に侵入するサイクルを繰り返す。このような生活環から、稀ではあるが輸血によるマラリア感染も報告されている。 仮に、本剤の原材料であるヒト血液にマラリア原虫が混入していたとしても、当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0.2μmの「無菌ろ過工程」および、マラリア原虫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、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マラリアの報告例は無い。以上の点から、本剤はマラリアに対して一定の安全性を確保していると考える。

*現在製造を行っていない

CDC | CDC Home | Search | Health Topics A-Z

MMWR

Weekly

March 13, 2009 / 58(09);229-232

Simian Malaria in a U.S. Traveler --- New York, 2008

Four species of intraerythrocytic protozoa of the genus *Plasmodium* (*P. falciparum, P. vivax, P. ovale,* and *P. malariae*) are known to cause malaria in humans. However, recent reports from Asia suggest the possibility that a fifth malaria species, *Plasmodium knowlesi,* is emerging as an important zoonotic human pathogen. Although more than 20 species of *Plasmodium* can infect nonhuman primates, until recently, naturally acquired human infections of simian malaria were viewed as rare events lacking public health significance. When viewed by light microscopy (the gold standard for laboratory diagnosis of malaria), many of the simian species are almost indistinguishable from the four *Plasmodium* species that cause infection in humans (Table). Molecular techniques, such as polymerase chain reaction (PCR) amplification and microsatellite analysis, are needed for definitive species determination. This report describes the first recognized case of imported simian malaria in several decades in the United States, diagnosed in 2008 in a patient from New York who had traveled to the Philippines. Atypical features of the parasite seen on light microscopy triggered further molecular testing, which confirmed the diagnosis of *P. knowlesi.* To date, all simian malaria species have been susceptible to chloroquine treatment. Molecular analysis of certain malaria parasites isolated from ill travelers returning to the United States from Asia or South America can more accurately assess the burden of simian malaria parasite infections in humans.

The first recognized case of naturally acquired simian malaria was a 1965 case of *P. knowlesi* infection in an employee of the U.S. Army who had returned home from an assignment in Southeast Asia (*1*); subsequent reports were few and unconfirmed. In 2002, investigators in Malaysia noted an increasing number of *P. malariae* cases with atypical features, including increased clinical severity and higher parasitemia (*2*). By using a nested PCR assay, more than 50% of these malaria cases were determined to be *P. knowlesi;* none were *P. malariae,* as originally determined by microscopy (*2*). In a retrospective evaluation by the same investigators during 2001—2006, 28% of 960 specimens from patients in Sarawak, Malaysian Borneo, were found to be *P. knowlesi,* after being morphologically diagnosed most often as *P. malariae* (*3*). The group also reported four unusual fatalities attributed to severe malaria caused by *P. malariae* that was later confirmed as *P. knowlesi* by PCR. Additional cases of naturally occurring *P. knowlesi* infection in humans have been reported from Singapore (*4*), the Thai–Burma border (*5*), the Philippines (*6*), Yunnan Province in China (*7*), and Finland, where a returning traveler from Malaysia was misdiagnosed initially as having infection with *P. falciparum* (*8*).

Case Report

In the recent U.S. case, a woman aged 50 years with no previous history of malaria who was born in the Philippines but had lived in the United States for 25 years, returned to her home country to visit friends and relatives on October 17, 2008. While there, she stayed on the island of Palawan in a cabin located at the edge of a forested area known to be a habitat for long-tailed macaques. She had not taken malaria chemoprophylaxis and had not used any mosquito-avoidance measures, both of which are recommended preventive measures for travelers to this area.

The woman returned to the United States on October 30, 2008, and noted the onset of a headache. Fever and chills ensued, and symptoms persisted for several days, after which she sought medical attention. In the emergency department, she was noted to be hypotensive and to have thrombocytopenia. Examination of thick and thin malaria smears (Figure 1) was ordered, and an initial, erroneous diagnosis of babesiosis was made by a laboratory technician. Upon review by the laboratory supervisor the following morning, the diagnosis was reassessed as malaria with 2.9% of red cells parasitized. However, the atypical appearance of the *Plasmodium* sp. seen in the smears prevented a species-specific diagnosis. The woman was treated successfully with atovaquone-proguanil and primaquine for *Plasmodium* of undetermined species.

An ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) blood tube and two stained smears were sent to New York state's Wadsworth Center Parasitology Reference Laboratory for confirmation of malaria and molecular determination of species by PCR. The Wadsworth Center confirmed the presence of atypical rings and schizonts of a *Plasmodium* species (Figure 1), but conventional PCR targeting the small subunit (SSU) of rRNA did not yield a product consistent with any of the four species of *Plasmodium* known to infect humans. The specimen also was negative for the variants of *P. ovale,* which are commonly seen in Southeast Asia. However, primers specific for the SSU rDNA of the genus *Plasmodium* yielded a 1,055-bp PCR product that was sequenced and noted to be a 99% match over its full length to the SSU rRNA gene from *P. knowlesi* (H strain) (*9*). These data confirmed that the infection was caused by *P. knowlesi.*

Reported by: JG Ennis, AE Teal, A Habura, PhD, S Madison-Antenucci, PhD, JS Keithly, PhD, Div of Infectious Diseases, New York State Dept of Health. PM Arguin, MD, JW Barnwell, PhD, WE Collins, PhD, S Mali, MPH, L Slutsker, MD, A Dasilva, DSc, Div of Parasitic Diseases, National Center for Zoonotic, Vector-Borne, and Enteric Diseases; J Hwang, MD, EIS Officer, CDC.

Editorial Note:

Several conditions need to coincide for simian species of *Plasmodium* to infect humans: 1) human erythrocytes must be susceptible

to invasion by simian parasites, 2) humans must be near or in forests where nonhuman simians are infected, and 3) anopheline mosquitoes that feed on both humans and nonhuman simians must be present (*10*). Many areas in Asia and South America have overlapping populations of nonhuman primates that serve as reservoirs for simian malaria and competent *Anopheles* mosquito vectors that are necessary to transmit the infection to humans (Table, Figure 2) (*1*). For *P. knowlesi* in Asia, the normal hosts are long-tailed and pig-tailed macaques and mitered-leaf monkeys, which are found with *Anopheles* mosquito vectors of the Leucosphyrus group, enabling transmission of infection (*1*). Other simian malaria species known to infect humans include *P. simium* and *P. brasilianum* in South America and *P. cynomolgi* and *P. inui* in Asia (*1,10*).

Most simian malaria infections in humans can cause mild or moderate disease but often are self-limited, not requiring antimalarial therapy (*1*). However, *P. knowlesi*, with its 24-hour asexual replication cycle, can result in large parasite burden and severe, life-threatening disease (*3*). Severe malaria imported from Asia should alert the physician to the possibility of infection with *P. knowlesi*. Health-care providers also should consider hospitalization if the patient with malaria reports travel to forested areas of Asia, where *P. knowlesi* transmission occurs. Simian *Plasmodium* species are susceptible to all available antimalarials in the United States. Although definitive diagnosis as a simian species of *Plasmodium* cannot be made in time to guide selection of antimalarials at the initiation of therapy, treatment for undetermined *Plasmodium* species will effectively treat all simian species. Use of current treatment and chemoprophylaxis guidelines are appropriate for treating and preventing simian malaria infections in humans.

Health-care providers of patients with malaria and laboratories that diagnose malaria imported from Asia or non-falciparum malaria from South America should refer appropriate specimens to a Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)–verified state health reference laboratory or CDC's Division of Parasitic Diseases Reference Laboratory for species confirmation by molecular testing. In the United States, approximately 1,500 malaria cases are reported each year, almost all imported from areas where malaria is endemic; approximately 200 of these cases are imported from Asia or South America. In the United States, the potential for not recognizing a *Plasmodium* infection of simian origin is high because diagnosis usually relies on microscopic examination of Giemsa-stained smears rather than diagnosis by molecular techniques. Only a few laboratories (including state and federal public health reference and commercial laboratories) routinely use molecular assays, and even fewer have the capacity to confirm simian species.

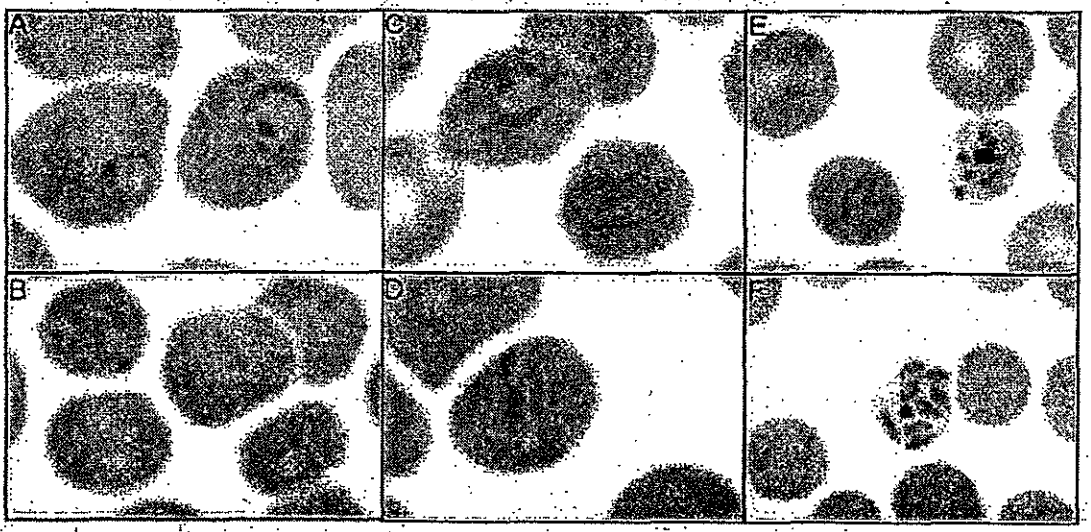
The substantial number of recent human cases of simian malaria reported in Malaysia and the wider region (including the travel-associated case described in this report) underscores the need to define the scope and magnitude of the problem (*2—8*). Persons wishing to send specimens for species confirmation by CDC should collect pretreatment blood in EDTA or acid citrate dextrose blood collection tubes. Instructions and specimen submission forms are available online at http://www.cdc.gov/malaria/smscs.htm. Contact information for local or state health department laboratories is available at http://www.aphl.org/aboutaphl/aboutphls/pages/memberlabs.aspx. As with all suspected cases of malaria, health-care providers with questions regarding diagnosis or treatment should call the CDC Malaria Hotline at 770-488-7788 (Monday—Friday, 8:30 a.m. to 4:30 p.m., EST). Health-care providers seeking emergency consultation after hours should call 770-488-7100 and request to speak with a CDC Malaria Branch clinician.

References

1. Coatney RG, Collins WE, Warren M, Contacos PG. The primate malarias. Bethesda, MD: US Department of Health, Education, and Welfare; 1971.
2. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. Lancet 2004;363:1017—24.
3. Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin Infect Dis 2008;46:165—71.
4. Ng OT, Ooi EE, Lee CC, et al. Naturally acquired human *Plasmodium knowlesi* infection, Singapore. Emerg Infect Dis 2008;14:814—6.
5. Jongwutiwes S, Putaporntip C, Iwasaki T, Sata T, Kanbara H. Naturally acquired *Plasmodium knowlesi* malaria in human, Thailand. Emerg Infect Dis 2004;10:2211—3.
6. Luchavez J, Espino F, Curameng P, et al. Human infections with *Plasmodium knowlesi*, the Philippines. Emerg Infect Dis 2008;14:811—3.
7. Zhu HM, Li J, Zheng H. Human natural infection of *Plasmodium knowlesi* [Chinese]. Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi 2006;24:70—1.
8. Kantele A, Marti H, Felger I, Mueller D, Jokiranta TS. Monkey malaria in a European traveler returning from Malaysia. Emerg Infect Dis 2008;14:1434—6.
9. Pain A, Bohme U, Berry AE, et al. The genome of the simian and human malaria parasite *Plasmodium knowlesi*. Nature 2008;455:799—803.
10. Deane LM. Simian malaria in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 1992;87(Suppl 3):1—20.

Figure 1

FIGURE 1. Giemsa-stained blood smears (1,000x magnification) from a reported case of *Plasmodium knowlesi* infection, highlighting the various features that often are mistaken for *Plasmodium malariae* or *Plasmodium falciparum** — New York, 2008

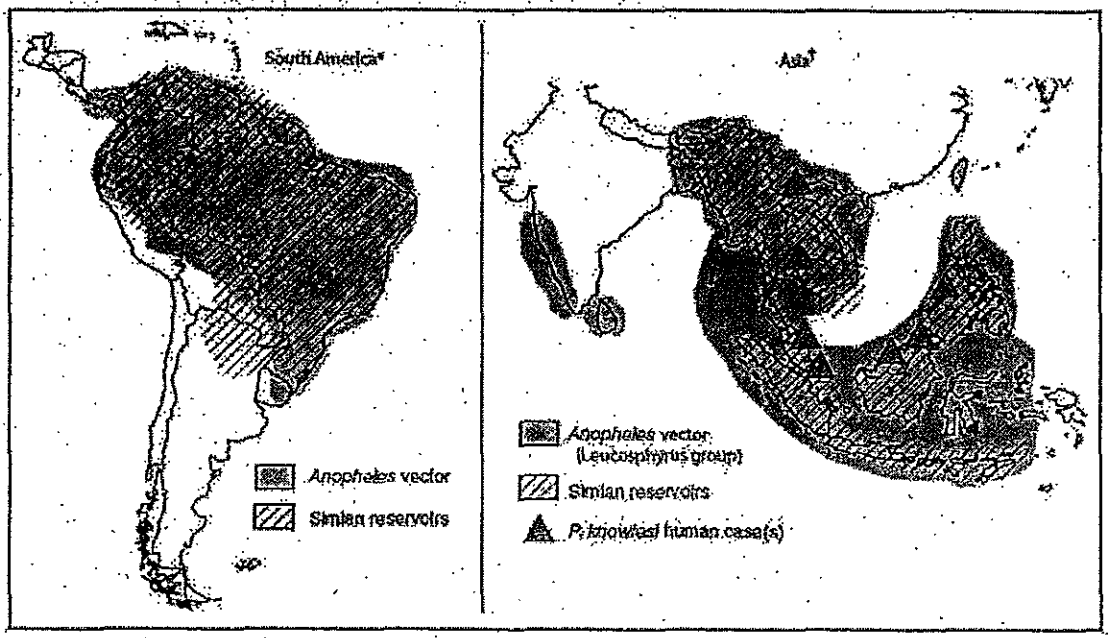


* Panel A. An infected red blood cell (RBC) with trophozoites resembling *P. malariae*. Panel B. Multiple infected RBCs, which are more commonly observed with *P. falciparum*. Panels C and D. Infected RBCs with "band-form" trophozoite resembling *P. malariae*. Panel E. RBC with eight merozoites in rosette-pattern resembling *P. malariae*. Panel F. *P. knowlesi* merozoites, although similar in appearance to *P. malariae*, are smaller and occupy less space in the infected RBC.

Return to top.

Figure 2

FIGURE 2. Overlapping distributions of competent *Anopheles* vectors and potential simian reservoirs for *Plasmodium brasilianum* and *Plasmodium simium* in South America and *Plasmodium knowlesi* in Asia



* Distribution of competent *Anopheles* and various simian reservoirs known to be infected with either *P. brasilianum* or *P. simium*.
† Distribution of *Anopheles* mosquitoes of the Leucosphyrus group and various simian reservoirs necessary for *P. knowlesi* human infection. Both single and clusters of human cases of *P. knowlesi* were reported from Malaysian Borneo, Peninsular Malaysia, China, Philippines, Singapore, and Thailand during 2001–2008.

Return to top.

Table

TABLE. Simian malaria species in Asia and South America with their associated geographic distribution and morphologic similarity to one of four human *Plasmodium* species*

Simian *Plasmodium* species	Geography	Human species they resemble
Asia		
P. coatneyi	Malaysia, Philippines	*P. falciparum*
P. cynomolgi	India, Indonesia, Malaysia, Sri Lanka, Taiwan	*P. vivax*
P. eylesi	Malaysia	*P. vivax*
P. fieldi	Malaysia	*P. ovale*
P. fragile	India, Sri Lanka	*P. falciparum*
P. hylobati	Indonesia	*P. vivax*
P. inui	India, Indonesia, Malaysia, Philippines, Sri Lanka, Taiwan	*P. malariae*
P. jefferyi	Indonesia, Malaysia	*P. vivax*
P. knowlesi	China, Indonesia, Malaysia, Philippines, Singapore, Thailand, Taiwan	*P. malariae*, *P. falciparum*
P. pinneyi	Malaysia	*P. vivax*
P. simiovale	Sri Lanka	*P. ovale*
P. silvaticum	Malaysia	*P. vivax*
P. youngi	Malaysia	*P. vivax*
South America		
P. brasilianum	Brazil, Colombia, Mexico, Panama, Peru, Venezuela	*P. malariae*
P. simium	Brazil	*P. vivax*

*Four species of intraerythrocytic protozoa of the genus *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, and *P. malariae*) are known to cause malaria in humans.

Return to top.

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

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

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

**Questions or messages regarding errors in formatting should be addressed to mmwrq@cdc.gov.

Date last reviewed: 3/12/2009

SAFER·HEALTHIER·PEOPLE™
Morbidity and Mortality Weekly Report
Centers for Disease Control and Prevention
1600 Clifton Rd, MailStop E-90, Atlanta, GA 30333, U.S.A

別紙様式第2-1

No. 13

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
				2008. 12. 15	該当なし	

一般的名称	新鮮凍結人血漿	研究報告の公表状況	Zhang L, Liu Y, Ni D, Li Q, Yu Y, Yu XJ, Wan K, Li D, Liang G, Jiang X, Jing H, Run J, Luan M, Fu X, Zhang J, Yang W, Wang Y, Dumler JS, Feng Z, Ren J, Xu J. JAMA. 2008 Nov 19;300(19):2263-70.	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)			中国

研究報告の概要

○中国におけるヒト顆粒球アナプラズマ症の院内感染

背景:ヒト顆粒球アナプラズマ症(HGA)は、中国の新興ダニ媒介性リケッチア疾患である。劇症HGA患者との接触後に医療従事者およびその家族の感染集団を認めたため調査が行われた。

目的:安徽省における発熱性疾患の院内感染と思われる症例の感染源および伝播について検討すること。

デザイン、実施場所、および患者:発熱、出血により病院の隔離病棟へ入院し死亡した発端患者への接触後に発熱性疾患を生じ、接触が疑われた二次症例患者の抗*Anaplasma phagocytophilum*抗体、PCR測定、*A. phagocytophilum* DNA配列決定を実施した。

主な評価項目:血清学的またはPCRによりHGAの確証が得られた症例を非感染接触者と比較し、発病率、疾患相対リスク、発端患者への医療提供時の曝露についての潜在的リスクを定義した。

結果:2006年11月9日～17日の期間に、白血球減少、血小板減少を伴う発熱と血清アミノトランスフェラーゼ値上昇を発現した9名の患者が、末梢血中*A. phagocytophilum* DNAのPCRおよび*A. phagocytophilum*へのセロコンバージョンによりHGAと診断された。ダニに刺咬された患者はいなかった。9名の患者はいずれも、発端患者が死亡する直前の12時間以内に患者と接触し、その12時間の間に当該患者は大量出血があり、また気管内挿管治療を受けた。発病率は、50cm以内の接触者が32.1% vs 0% (P=0.04)、2時間以上の接触者が45% vs 0% (P=0.001)、血性分泌物への接触報告者が75% vs 0% (P<0 .001)、発端患者の呼吸器分泌物への接触報告者が87.5% vs 0% (P=0.004)であった。

結論:中国におけるHGAの特定および血液や呼吸器分泌物への直接的な接触による院内HGA感染の可能性について報告する。

報告企業の意見	今後の対応
劇症ヒト顆粒球アナプラズマ症(HGA)患者との接触後の医療従事者および家族の感染集団についてPCR等で調査した結果HGAと特定され、血液や呼吸器分泌物への直接的な接触による院内*A. phagocytophilum*感染が示唆されたとの報告である。	日本赤十字社では、輸血感染症対策として問診時に海外渡航歴の有無を確認し、帰国(入国)後4週間は献血不適としている。また、発熱などの体調不良者を献血不適としている。今後も引き続き、新興・再興感染症の発生状況等に関する情報の収集に努める。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

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

ORIGINAL CONTRIBUTION

Nosocomial Transmission of Human Granulocytic Anaplasmosis in China

Lijuan Zhang, MD, PhD
Yan Liu, MD
Daxin Ni, MD
Qun Li, MD
Yanlin Yu, MD
Xue-jie Yu, MD, PhD
Kanglin Wan, MD, PhD
Dexin Li, MD
Guodong Liang, MD
Xiugao Jiang, MD
Huaiqi Jing, MD
Jing Run, MD
Mingchun Luan, MD
Xiuping Fu, MD
Jingshan Zhang
Weizhong Yang, MD
Yu Wang, MD, PhD
J. Stephen Dumler, MD
Zijian Feng, MD
Jun Ren, MD
Jianguo Xu, MD, PhD

Context Human granulocytic anaplasmosis (HGA) is an emerging tick-borne disease in China. A cluster of cases among health care workers and family members following exposure to a patient with fulminant disease consistent with HGA prompted investigation.

Objective To investigate the origin and transmission of apparent nosocomial cases of febrile illness in the Anhui Province.

Design, Setting, and Patients After exposure to an index patient whose fatal illness was characterized by fever and hemorrhage at a primary care hospital and regional tertiary care hospital's isolation ward, secondary cases with febrile illness who were suspected of being exposed were tested for antibodies against *Anaplasma phagocytophilum* and by polymerase chain reaction (PCR) and DNA sequencing for *A phagocytophilum* DNA. Potential sources of exposure were investigated.

Main Outcome Measure Cases with serological or PCR evidence of HGA were compared with uninfected contacts to define the attack rate, relative risk of illness, and potential risks for exposure during the provision of care to the index patient.

Results In a regional hospital of Anhui Province, China, between November 9 and 17, 2006, a cluster of 9 febrile patients with leukopenia, thrombocytopenia, and elevated serum aminotransferase levels were diagnosed with HGA by PCR for *A phagocytophilum* DNA in peripheral blood and by seroconversion to *A phagocytophilum*. No patients had tick bites. All 9 patients had contact with the index patient within 12 hours of her death from suspected fatal HGA while she experienced extensive hemorrhage and underwent endotracheal intubation. The attack rate was 32.1% vs 0% (P=.04) among contacts exposed at 50 cm or closer, 45% vs 0% (P = .001) among those exposed for more than 2 hours, 75% vs 0% (P<.001) among those reporting contact with blood secretions, and 87.5% vs 0% (P=.004) among those reporting contact with respiratory secretions from the index patient.

Conclusion We report the identification of HGA in China and likely nosocomial transmission of HGA from direct contact with blood or respiratory secretions.

JAMA. 2008;300(19):2263-2270 www.jama.com

HUMAN GRANULOCYTIC ANAPLASMOSIS (HGA) is an emerging tick-borne infectious disease that was recognized in the United States in 1990[1] and in Europe in 1997.[2] The disease name was changed from human granulocytic ehrlichiosis to HGA in 2001 when the causative rickettsia was reclassified from the genus ehrlichia as *Anaplasma phagocytophilum*.[3] Although the clinical presentation of HGA is variable and although it may be difficult to diagnose, the annual number of infections reported in the United States since 1990 has steadily increased.[4,5] Seroepidemiological data suggest that infection rates in endemic areas are as high as 15% to 36%,[6-8] implying that the diagnosis is often missed or that infection is mild or asymptomatic. Because epidemiological, clinical, and microbiological information about HGA is limited, the disease is likely underrecognized and underreported worldwide.[7]

Despite the pathogen's global distribution, only a limited number of laboratory-confirmed cases have been re-

For editorial comment see p 2308.

Author Affiliations: National Institute of Communicable Disease Control and Prevention, China CDC, Beijing (Drs L. Zhang, Wan, Jiang, Jing, Luan, Fu, and Xu and Mr J. Zhang); Anhui Center for Disease Control and Prevention, Hefei, Anhui Province, China (Drs Liu, Q. Li, and Ren); Chinese Center for Diseases Prevention and Control, Beijing (Drs Ni, Yang, Wang, and Feng); Yijishan Hospital, Wuhu, Anhui Province, China (Drs Yu and Run); Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston (Dr X. Yu); National Institute for Viral Diseases Prevention and Control, Beijing, China CDC (Drs D. Li and Liang); State Key Laboratory for Infectious Diseases Prevention and Control, Beijing, China (Drs Wan, D. Li, Liang, Jing, and Xu); and Department of Pathology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland (Dr Dumler).
Corresponding Author: Jianguo Xu, MD, PhD, National Institute of Communicable Disease Control and Prevention, China, CDC, Beijing, China, PO Box 5, Changping, Beijing, China 102206 (xujianguo@icdc.cn) and Jun Ren, MD, Anhui Center for Disease Control and Prevention, He Fei, Anhui Province, 230061, China (rj@ahcdc.com.ch).

©2008 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded from www.jama.com at JAPANESE RED CROSS SOCIETY on January 15, 2009

ported from countries in Europe, where the median seroprevalence rate is 6.2%, similar to that in North America.[9] Serological and molecular evidence also suggests that human infection exists in Korea, Japan, and China.[10-14] Herein, we report the first cases of HGA acquired in China, as well as the unusual finding of nosocomial human-to-human transmission.

METHODS

Laboratory Diagnosis

Patients suspected of HGA exposure were tested for serum IgG to *A phagocytophilum* using the IgG IFA kit (Focus Diagnostics, Cypress, California), screening at a 1:64 dilution and titrating if reactive.[15] Nested polymerase chain reaction (PCR) using blood DNA (QIAamp DNA Mini Kit, QIAGEN, Hilden, Germany) was used to detect *A phagocytophilum* DNA with *Anaplasma* and *Ehrlichia* genus-common and *A phagocytophilum* species-specific *rrs* primers (16S rRNA gene),[16] and *A phagocytophilum* species-specific *groEL* primers.[17] An *A phagocytophilum rrs* plasmid and DNA from healthy people or distilled water were used as controls. Positive reactions were confirmed by direct sequencing. Polymerase chain reaction was conducted in 2 independent laboratories, the National Institute for Communicable Disease Control and Prevention in Beijing, and at the Anhui Province Center for Disease Prevention and Control in Hefei city. Each laboratory used its own primers, reagents, and patient blood DNA. All samples were tested concurrently with negative and no template controls (water) under the same conditions. Polymerase chain reaction samples from healthy people and negative controls consistently had negative results.

To exclude other infections, serological, antigen detection, and PCR diagnostic tests were conducted. These included tests on blood from the first 3 to 5 days after onset for reverse transcription (RT)–PCR of PCR for nucleic acids of Lassa fever virus, Ebola virus, Marburg virus, Hantaan virus, Junin virus, yellow fever virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, coxsackievirus, respiratory syncytial virus, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* species, *Ehrlichia* species, *Rickettsia* species, and *Orientia tsutsugamushi*.

Tests were also conducted on oropharygeal swabs from the first 3 to 5 days after onset for influenza A virus antigens, and by PCR for influenza A viruses, influenza B virus, and influenza virus subtype H5 nucleic acids. Tests for acute-phase serum were conducted to detect IgM and IgG to severe acute respiratory syndrome virus, as well as to detect IgM or IgM plus IgG antibodies by capture enzyme-linked immunosorbent assay against Bunyaviridae, Filoviridae, Lassa fever virus, Ebola virus, Marburg virus, Hantaan virus, Junin virus, yellow fever virus, and Crimean-Congo hemorrhagic fever virus.

Epidemiological Investigation

All contacts of the index patient, including patients with similar clinical presentations and healthy persons, were interviewed before laboratory diagnostic results were obtained. A possible case of HGA was defined as a patient with a clinically compatible illness (fever, headache, chills) and laboratory findings including thrombocytopenia and leukopenia but who lacked serological or molecular tests for *A phagocytophilum*. A confirmed case was defined as a patient with a clinically compatible illness (as above) and in keeping with the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria (http://www.cdc.gov/ncphi/disss/nndss/casedef/ehrlichiosis_2008.htm) by either seroconversion, a 4-fold increase in *A phagocytophilum* IgG antibody titer in acute and convalescent sera, or a positive PCR result for both *A phagocytophilum rrs* and *groEL* confirmed by direct sequence analysis.[15]

Contact Questionnaire

All contacts of the index patient were asked to complete a questionnaire about their health status and profession; experience with tick bites; exposure to the index patient—where, when, and how they had contact; exposure to wild animals; extent of outdoor activity; exposure to the index patient's blood and respiratory secretions or to grossly bloody oropharyngeal secretions; presence of skin lesions during exposure; whether skin surfaces were washed after exposure; whether they were exposed to the patient's stool or urine; and the timing of these events. Health care workers were asked about their use of masks and gloves.

Ethical and Human Subjects Review

The study was approved by the ethics committee of China CDC, according to the medical research regulations of Ministry of Health, China. Oral informed consent was obtained from all study participants.

Statistical Analysis

All statistical calculations were performed using Epi Info 6.04d (http://www.cdc.gov/epiinfo). To identify specific exposure risk factors, retrospective cohort comparisons were evaluated by calculating attack rates, relative risk, and 95% confidence intervals and by Fisher exact test; significance was defined as a 2-tailed $P < .05$.

RESULTS

Index Case

A 50-year-old woman with a 1-day abrupt onset of sudden fever (39.2°C), headache, myalgia, arthralgia, dizziness, and malaise presented to the village clinic on October 31, 2006, and was treated with ribavirin, cephalothin, dexamethasone, and amidopyrine for 4 days. At 9 PM on November 3, she was admitted to the local hospital because of gum bleeding, facial edema, nausea, vomiting, and oliguria, a temperature of 39.7°C, blood pressure of 85/60 mm Hg, and pulse rate of 96/min; a rash was noted over her trunk. Laboratory testing showed leukopenia (white blood cell count, 3300/μL), thrombocytopenia (platelet count, 18×10^3/μL), elevated serum aspartate aminotransferase

©2008 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded from www.jama.com at JAPANESE RED CROSS SOCIETY on January 15, 2009

(629 U/L) and alanine aminotransferase (69 U/L), elevated creatinine (2.6 mg/dL), and elevated blood urea nitrogen (48 mg/dL) levels. Dipstick urinalysis revealed 3+ hematuria and 3+ proteinuria (protein, 3 g/L). (To convert aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase to microkat per liter, multiply by 0.0167; creatinine to micromole per liter, by 88.4; and urea nitrogen to millimole per liter, by 0.357.)

Her condition progressively deteriorated, so she was transferred to a regional hospital at 11 AM, November 4. By 7 PM, the patient became obtunded, cyanotic, and purpuric and was bleeding from her nose and mouth. This extensive mouth and nose bleeding required frequent aspiration and contaminated the working area surfaces, health care workers, and family members who were with her. Family members assisted with patient care by wiping blood from the patient's mouth and nose, rinsing and reusing the same towels. By 7:38 PM the patient developed rapidly progressive dyspnea and worsening oxygen saturation and required endotracheal intubation. The patient remained hypoxic and hypotensive with multiorgan failure and copious bleeding from the nose and mouth. Despite all efforts, the patient died at 6:45 AM, November 5, 2006. The final diagnosis was hemorrhagic fever with renal syndrome, even though no IgG antibodies to Hantaan virus were detected. A postmortem examination was not performed, and no blood or tissue samples remained for retrospective laboratory testing.

Retrospective questioning of the patient's family revealed that she was bitten by a tick 12 days before onset of fever; she had killed several mice in her home 9 days before onset, and her husband had hunted and brought home "wild animal carcasses" 3 days before onset of illness. A timeline of events is shown in the FIGURE.

Nosocomial Cases of HGA

Between November 9 and 17, 2006, 9 patients were identified at the regional hospital with fever higher than 38.0°C (9 of 9 patients), myalgia (5 of 9), diarrhea (7 of 9), leukopenia (white blood cell count, 1200-3700/μL in 9 of 9), thrombocytopenia (platelets, 39-115 × 10^3/μL in all 9), and elevated serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase (7 of 9) (TABLE 1). All patients had contact with the index patient, including 5 family members, 2 physicians, and 2 nurses who had accompanied or treated her between November 4 and 5 (Figure).

The initial secondary case experienced fever on November 9, 4 days after death of the index case, followed on November 11 by another patient, on November 12 by 3 patients, and on November 14 by 3 more patients. The last patient reported illness on November 17, 12 days after the death of the index patient. The patients were between 25 and 67 years (mean, 36.2 years), and 6 were men. All were previously healthy. The average incubation period was 7.8 days (range, 4-12 days). All had fever of at least 38.5°C for 1 to 6 days (mean, 4 days). Diarrhea was characterized as 1 to 3 loose stools per day persisting for 1 to 2 days. All patients had relative bradycardia. One patient developed acute respiratory distress syndrome as a complication of *Aspergillus* pneumonia and tuberculosis during his hospitalization. The other 8 patients were mildly affected, recovered, and were discharged in good health.

Contact Investigation

The index patient had contact with 63 persons after onset of illness: 21 family members and 42 health care workers. Of the 42 health care workers, 18 were from the local hospital, including 2 from the village clinic, and 24 were from the regional hospital. Of the 21 family members, 4 had contact with the index patient in only the local hospital, 13 only in the regional hospital, and 4 in both. The 9 secondary cases occurred among the 39 health care workers and relatives with patient exposure at the regional hospital, representing an attack rate of 23%. All 9 cared for the index case in the final 12 hours of her life while she was in the critical care unit and during the endotracheal intubation procedure. No one whose only contact with the index patient was before these 12 hours was infected.

Serological and Molecular Diagnosis

Anaplasma phagocytophilum IgG seroconversions were detected for all 9 patients, and a 4-fold IgG titer increase was observed in 7 of 9 patients (Table 1). Nested PCR using genus-common *rrs* and species-specific *rrs* and *groEL* primers identified *A phagocytophilum* DNA in the blood samples from all 9 patients when they were in the acute phase, whereas all healthy and template controls had negative test results. The identity of amplicons from each of the 9 patients was confirmed by sequencing; all *rrs* sequences (206 base pairs) were identical and all groEL sequences (446 nt) were identical (GenBank accession numbers: *rrs* EF211110-17 and EF473210; *groEL* EF47320108 and EF473209). Although the *rrs* sequences were identical to most other human-derived strains globally, sequences from *groEL* were identical to some US strains (Wisconsin and New York) but differed from *A phagocytophilum* in China (93.6%; EU008083), Germany (99.4%; AY281850), and California (99.7%; U96727). These data support the premise that a single clone was responsible for all of the 9 secondary cases. Although peripheral blood smears were examined for all 9 patients at the time of illness, no convincing evidence of *A phagocytophilum* morulae was observed. All RT-PCR, PCR, antigen detection, and IgM antibody detection tests for microbial and viral etiologies were negative.

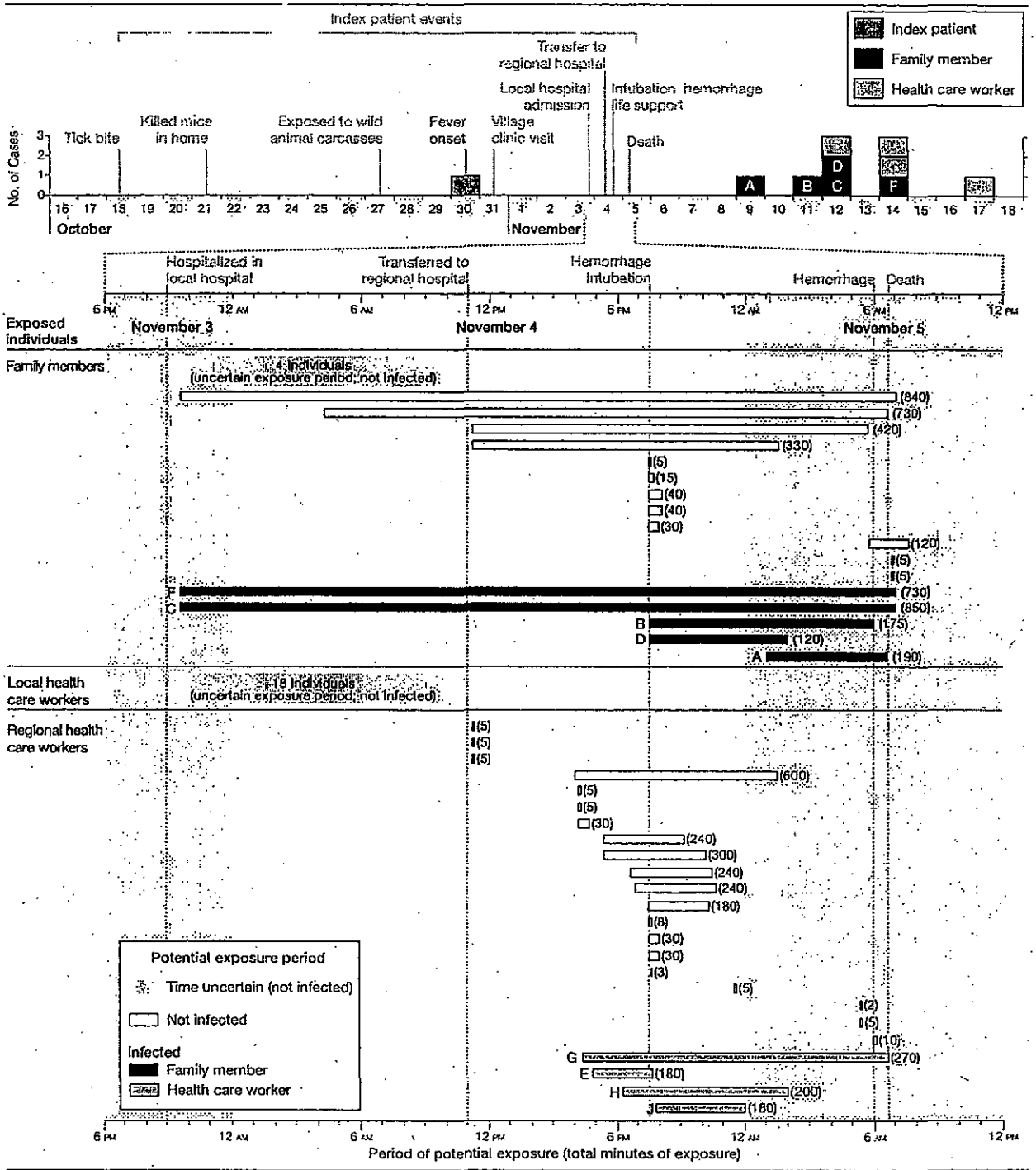
Risk Factors

The exposure data implicate transmission at the regional hospital, permitting focus on risk factors in 39 individuals, including 24 health care workers and 15 family members (TABLE 2). Two family members who

©2008 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded from www.jama.com at JAPANESE RED CROSS SOCIETY on January 15, 2009

Figure. Timeline of Critical Events for the Index Patient and Direct Contact Intervals of Family Members and Health Care Workers With the Index Patient and Exposure of Patients With Nosocomial Human Granulytic Anaplasmosis



Top, epidemic curve showing progression of outbreak and key events during the index patient's illness. Bottom, each bar indicates the period of potential exposure while family members were in the hospital and while health care workers were assigned to care for the index patient. Duration of exposure in minutes is shown in parentheses and may not have occurred continuously during the exposure period. Capital letters designate the corresponding secondary cases in the top and bottom panels.

©2008 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded from www.jama.com at JAPANESE RED CROSS SOCIETY on January 15, 2009

had contact with the index case after her death were not included.

None of the 9 secondary cases reported tick bites, exposure to wild animals, or participation in hunting activity in the preceding 2 months, and only 1 reported recent outdoor activity. For all 9 secondary cases, culture serological, antigen detection, and nucleic acid detection studies for other infectious etiologies were negative.

Of 24 regional hospital health care workers who had contact with the index patient, 18 were on duty during the final 12 hours, and 4 of the 18 who were involved in the endotracheal intubation were infected. Of these 4, 3 were involved in endotracheal intubation and care during times of hemorrhage. Sixteen of 24 health care workers (67%) from the regional hospital wore masks and 9 of 24 (38%) wore gloves.

Of 17 family members who reported contact with the index patient at the regional hospital, 13 were present during endotracheal intubation, 5 of whom were infected. Of these 5 individuals, 3 reported blood contamination of skin and possible mucocutaneous exposures, suggesting direct contact with blood or respiratory secretions as the mechanism of transmission.

Among the 28 individuals who reported close contact (≤50 cm) with the index patient during the final 12 hours of her life, 9 were infected. In contrast, none of the 11 individuals who reported a physical distance of more than 50 cm from the index patient during the same time was infected. The index patient was exposed to 20 contacts for more than 2 hours, and 9 were infected, whereas none of 19 contacts exposed fewer than 2 hours was infected. All 9 infected patients reported contact with blood ($P = .002$) and 7 had contact with respiratory secretions (relative risk, 7.0; 95% confidence interval, 1.7-29.1; Table 2). Those persons with skin expsoure to blood ($P < .001$) or respiratory secretions ($P = .004$), or those with preexisting skin lesions or injuries followed by exposure to blood (relative risk, 3.6; 95% confidence interval, 1.1-7.6; $P = .02$) were significantly more likely to be infected (TABLE 3). Neither exposure to stool nor exposure to

Table 1. Clinical, Laboratory, and Serological Findings of 9 Patients With Nosocomial Human Granulocytic Anaplasmosis

	Infected Patients								
	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Clinical findings[a]									
Days hospitalized	19	21	19	19	19	19	21	19	36
Temperature ≥38.5°C	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Malaise	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Chills	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Diarrhea	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Myalgia	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes
Coryza/pharyngitis	No	No	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes
Headache	Yes	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Nausea	No	No	Yes	No	No	No	No	No	Yes
Edema	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Gum bleeding	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Dysuria	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes
Laboratory values									
Lowest blood count, range of normal									
White blood cell, 4500-11 000/μL[a]	2600	1900	2700	2100	2500	1200	1800	3700	2200
Platelet, 150-350 × 10³/μL	46	49	85	39	115	47	40	52	42
Highest liver enzymes, U/L									
AST, men <38; women <32	252	116	ND	77	ND	50	50	77	78
ALT, men <40; women <31	84	66	ND	64	ND	89	89	74	139
Anaplasma phagocytophilum IgG titers									
Days after onset									
0-7	<64	<64	<64	64	64	<64	<64	<64	<64
20-25	ND	64	64	128	128	128	ND	64	128
55-70	256	256	<64	256	256	<64	64	128	ND
A Phagocytophilum PCR results									
rrs	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
groEL	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ND, not done; PCR, polymerase chain reaction.
[a] Clinical findings that were documented during the course of each patient's hospitalization.

©2008 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded from www.jama.com at JAPANESE RED CROSS SOCIETY on January 15, 2009

urine from the index case resulted in increased risk (0.6 and 1.1, respectively).

COMMENT

Nine cases of *A phagocytophilum* infection were confirmed at the regional hospital in the Anhui Province of China in a 9-day period. All presented with HGA as described in North America and Europe[7] and fulfilled the US CDC laboratory criteria for the diagnosis of HGA.[15] The most remarkable aspect of these cases was that transmission was very unlikely to be tick-borne, but was closely associated with blood or respiratory secretion exposure from an index patient who died of a fulminant febrile illness with hemorrhage. Although the index patient can only be categorized as a possible case, clinical and historical support for the diagnosis of HGA is strong. She had a tick bite within the known incubation period and had a clinical presentation compatible with severe HGA.[4] Moreover, the epidemiological investigation of exposed individuals with HGA implicates her as the index case. Unfortunately, no tissue or serum sample is available to confirm retrospectively her diagnosis.

Human granulocytic anaplasmosis and human monocytic ehrlichiosis were initially identified with presentations now recognized as relatively uncommon for their natural histories.[18,19] Infection can be severe, with intensive care unit admission required in 7% of patients and fatalities occurring in up to 1%, yet most infections are sporadic and probably self-limited.[4] Based on the mild to moderate severity observed in 8 of the 9 secondarily infected patients, Chinese HGA conforms to the spectrum of clinical severity observed in North America.[4,7,15] The fatal outcome in the index case is clinically similar to that observed for other HGA fatalities, including exsanguination with sepsis syndrome possibly relating to cytokine overproduction, opportunistic infections, and increased HGA severity in the setting of preexisting medical conditions such as diabetes mellitus.[7,20]

A phagocytophilum transmission in China and Asia is predicated on the presence of this zoonotic agent in vector ticks and vertebrate hosts. Although studies in Asia are limited, at least 8 have examined *A phagocytophilum* infection of ticks, including 2284 *Ixodes persulcatus* ticks, of which 4.4% carried *A phagocytophilum* DNA, a prevalence similar to that in European and North American *Ixodes* species ticks.[12,14,21-27] Likewise, 9% and 24% of *Apodemus* species field mice in northern China and Korea, respectively, and 64% of *Crosidura lasiura* shrews in Korea are infected.[13,21,24,28,29] Although no proven cases of HGA have been previously identified in China, at least 1 study describes *A phagocytophilum* DNA in the blood of 4 Chinese patients with tick bites,[14,30] and seroepidemiological investigations demonstrate that 2% to 9% of febrile patients in Korea,[10,11] and between 0.5% and 6% of healthy Chinese residents have *A phagocytophilum* antibodies.[31]

Rare examples of nontick transmission of HGA exist in the literature and include direct exposure to deer blood,[32] transfusion,[33] and transplacental transmission.[34] Similarly, under the proper circumstances other rickettsial infections are transmissible via aerosol, direct contact with mucous

Table 2. Risk Factors for Acquisition of Human Granulocytic Anaplasmosis Among 39 Contacts Exposed to Index Patient While at the Regional Hospital

Exposure to Index Patient	No./Total (%)		Relative Risk (95% Confidence Interval)[a]	*P* Value[b]
	Attack Rate With Exposure Factor	Attack Rate Without Exposure Factor		
≤50 cm to nose and mouth	9/28 (32.1)	0/11 (0)		.04
>2 h	9/20 (45.0)	0/19 (0)		.001
During or after intubation	9/30 (30.0)	0/9 (0)		.09
During massive hemorrhage period	4/9 (44.4)	5/30 (16.7)	2.7 (0.9-7.9)	.17
Any direct blood contact	9/22 (40.9)	0/17 (0)		.002
Direct respiratory or tracheal secretion contact	7/13 (53.8)	2/26 (7.7)	7.0 (1.7-29.1)	.003

[a] Infinite or not able to be calculated.
[b] Fisher exact test (2 tailed).

Table 3. Risk Factors for Human Granulocytic Anaplasmosis Associated With Direct Exposure to Index Patient's Blood and Respiratory Secretions

Exposure Factor	No./Total (%)		Relative Risk (95% Confidence Interval)[a]	*P* Value[b]
	Attack Rate With Exposure Factor	Attack Rate Without Exposure Factor		
Any direct blood contact during hemorrhage				
On skin	9/12 (75.0)	0/10 (0)		<.001
Open wounds or abrasions	4/4 (100.0)	5/18 (27.8)	3.6 (1.1-7.6)	.02
Not washed timely	4/8 (50.0)	5/14 (35.7)	1.4 (0.5-3.8)	.66
Direct respiratory or tracheal secretion contact				
On skin	7/8 (87.5)	0/5 (0)		.004
Open wounds or abrasions	4/4 (100.0)	3/9 (33.3)	3.0 (1.2-7.6)	.07
Not washed timely	3/6 (50.0)	4/7 (57.1)	0.9 (0.3-2.4)	>.99

[a] Infinite or not able to be calculated.
[b] Fisher exact test (2-tailed).

©2008 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded from www.jama.com at JAPANESE RED CROSS SOCIETY on January 15, 2009

membranes or conjunctivae, or mechanical fomite transmission.[35-38] Direct exposure to small blood volumes probably carries a low risk because experimental and natural infections of white-tailed deer result in only low-level bacteremia.[39] However, it is possible that this low risk may be offset by large volumes of animal blood and tissues, such as those to which butchers are exposed.

Another factor related to transmissibility is the blood burden of *A phagocytophilum*, which appears to increase with immunosuppression resulting in absolute infected neutrophil counts as high as 2.7 to 5.9×10^9/L.[18,40] It is unclear to what degree the sustained dexamethasone treatment of the index case contributed to transmission. The final consideration is the likelihood of health care worker and family member exposure to sufficient volumes of infectious body fluids to account for transmission. It is not unusual for occupational blood exposure to occur among those caring for patients with hemorrhage or during procedures such as intubation or surgery, for which the relative risk is 3 to 4 times higher than for other medical specialties.[41] In western societies, most family members are excluded from these events and health care workers are increasingly protected by training and barriers such as gloves, gowns, and masks.[42] However, retrospective questioning of our cases clearly indicated that both family members and health care workers not only participated in these events but were unlikely to use gloves and so reported that body surfaces were contaminated by potentially infectious fluids. Moreover, many participants did not acknowledge use of postexposure precautions, such as hand and skin washing.

Although it is likely that routine blood and body fluid precautions will protect against such future events, strict adherence to protective protocols is mandatory even if communicability is deemed unlikely. The lessons of this study remain relevant to the daily hospital and health care unit operations to prevent any additional nosocomial outbreaks of HGA. Moreover, as China advances into its future, it must also now become prepared to deal with the increasing threat that tick-borne rickettsial pathogens have been already brought to the United States and Europe.

Author Contributions: Dr Xu had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Drs Zhang, Liu, Ni, Li, Y. Yu, and X. Yu contributed equally to this work.
Study concept and design: L. Zhang, Liu, Ni, Li, Y. Yu, Wan, Jing, Rui, Yang, Wang, Dumler, Feng, Ren, Xu.
Acquisition of data: Liu, Ni, D. Li, Y. Yu, Wan, Q. Li, Liang, Jiang, Jing, Rui, Luan, Fu, J. Zhang, Xu.
Analysis and interpretation of data: L. Zhang, Liu, Ni, Li, Y. Yu, X. Yu, Wan, Liang, Jiang, Jing, Dumler, Feng, Xu.
Drafting of the manuscript: L. Zhang, Liu, Ni, Q. Li, Y. Yu, Wan, Liang, Jiang, Jing, Luan, Fu, J. Zhang, Dumler, Xu.
Critical revision of the manuscript for important intellectual content: X. Yu, Q. Li, Rui, Yang, Wang, Dumler, Feng, Ren, Xu.
Statistical analysis: L. Zhang, Ni, Q. Li, Y. Yu, Wan, Liang, Jiang, Jing, Rui, Luan, Fu, Zhang.
Obtained funding: Rui, Wang, Xu.
Administrative, technical, or material support: Liu, Ni, D. Li, Y. Yu, X. Yu, Wan, D. Li, Liang, Jiang, Jing, Rui, Yang, Feng, Ren, Xu.
Study supervision: Wang, Dumler, Feng, Xu.
Financial Disclosures: Dr Dumler reports that he holds a patent for a method for in vitro propagation of *A phagocytophilum* for which royalty fees are paid. Otherwise no other authors report disclosures of financial or potential conflicts of interest.
Funding/Support: This work was supported by grants 2005CB522904 and 200802016 (Dr Xu) from the Ministry of Science and Technology and by emerging response found from National Institute of Communicable Disease Control and Prevention, China CDC, Beijing, China.
Role of the Sponsor: The sponsors provided funding, but had no role in determining study design, data collection, or interpretation.

REFERENCES

1. Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, et al. Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol*. 1994; 32(3):589-595.
2. Petrovec M, Lotric Furlan S, Zupanc TA, et al. Human disease in Europe caused by a granulocytic *Ehrlichia* species. *J Clin Microbiol*. 1997;35(6):1556-1559.
3. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and "HGE agent" as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001;51(pt 6):2145-2165.
4. Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N, et al. Ehrlichioses in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis*. 2007;45 (suppl 1):S45-S51.
5. McNabb SJ, Jajosky RA, Hall-Baker PA, et al. Summary of notifiable diseases—United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;54(53): 2-92.
6. Bakken JS, Goellner P, Van Etten M, et al. Seroprevalence of human granulocytic ehrlichiosis among permanent residents of northwestern Wisconsin. *Clin Infect Dis*. 1998;27(6):1491-1496.
7. Dumler JS, Choi KS, Garcia-Garcia JC, et al. Human granulocytic anaplasmosis and *Anaplasma phagocytophilum*. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(12): 1828-1834.
8. Ijdo JW, Meek JI, Cartter ML, et al. The emergence of another tickborne infection in the 12-town area around Lyme, Connecticut: human granulocytic ehrlichiosis. *J Infect Dis*. 2000;181(4):1388-1393.
9. Dumler JS. Anaplasma and ehrlichia infection. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1063:361-373.
10. Heo EJ, Park JH, Koo JR, et al. Serologic and molecular detection of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophila* (human granulocytic ehrlichiosis agent) in Korean patients. *J Clin Microbiol*. 2002;40(8):3082-3085.
11. Park JH, Heo EJ, Choi KS, et al. Detection of antibodies to *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia chaffeensis* antigens in sera of Korean patients by western immunoblotting and indirect immunofluorescence assays. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003; 10(6):1059-1064.
12. Ohashi N, Inayoshi M, Kitamura K, et al. *Anaplasma phagocytophilum*–infected ticks, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(11):1780-1783.
13. Chae JS, Kim CM, Kim EH, et al. Molecular epidemiological study for tick-borne disease (*Ehrlichia* and *Anaplasma* spp.) surveillance at selected US military training sites/installations in Korea. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;990:118-125.
14. Wen B, Cao W, Pan H. Ehrlichiae and ehrlichial diseases in China. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;990: 45-53.
15. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55 (RR-4):1-27.
16. Wen B, Jian R, Zhang Y, et al. Simultaneous detection of *Anaplasma marginale* and a new *Ehrlichia* species closely related to *Ehrlichia chaffeensis* by sequence analyses of 16S ribosomal DNA in *Boophilus microplus* ticks from Tibet. *J Clin Microbiol*. 2002; 40(9):3286-3290.
17. Bell CA, Patel R. A real-time combined polymerase chain reaction assay for the rapid detection and differentiation of *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis*, and *Ehrlichia ewingii*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;53(4):301-306.
18. Bakken JS, Dumler JS, Chen SM, et al. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States: a new species emerging? *JAMA*. 1994; 272(3):212-218.
19. Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, et al. Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia. *N Engl J Med*. 1987;316(14):853-856.
20. Dumler JS, Barat NC, Barat CE, et al. Human granulocytic anaplasmosis and macrophage activation. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):199-204.
21. Cao WC, Zhan L, He J, et al. Natural *Anaplasma phagocytophilum* infection of ticks and rodents from a forest area of Jilin Province, China. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(4):664-668.
22. Cao WC, Zhao QM, Zhang PH, et al. Granulocytic Ehrlichiae in *Ixodes persulcatus* ticks from an area in China where Lyme disease is endemic. *J Clin Microbiol*. 2000;38(11):4208-4210.
23. Cao WC, Zhao QM, Zhang PH, et al. Prevalence of *Anaplasma phagocytophila* and *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes persulcatus* ticks from northeastern China. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(5):547-550.

©2008 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded from www.jama.com at JAPANESE RED CROSS SOCIETY on January 15, 2009

24. Kim CM, Yi YH, Yu DH, et al. Tick-borne rickettsial pathogens in ticks and small mammals in Korea. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(9):5766-5776.
25. Rar VA, Fomenko NV, Dobrotvorsky AK, et al. Tick-borne pathogen detection, Western Siberia, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(11):1708-1715.
26. Shpynov S, Fournier PE, Rudakov N, et al. Detection of members of the genera *Rickettsia*, *Anaplasma*, and *Ehrlichia* in ticks collected in the Asiatic part of Russia. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1078:378-383.
27. Kim CM, Kim MS, Park MS, et al. Identification of *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *A bovis* in *Haemaphysalis longicornis* and *Ixodes persulcatus* ticks from Korea. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2003;3(1):17-26.
28. Zhao QM, Wu XM, Zhang PH, et al. Study on the coinfection of three tick-borne infectious diseases in China using polymerase chain reaction method [in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2005;26(1):9-13.
29. Chahan B, Jian Z, Xuan X, et al. Serological evidence of infection of *Anaplasma* and *Ehrlichia* in domestic animals in Xinjiang Uygur Autonomous Region area, China. *Vet Parasitol*. 2005;134(3-4):273-278.
30. Gao D, Cao W, Zhang X. Investigations on Human ehrlichia infectious people in Daxingan Mountains [in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2001;22(2):137-141.
31. Zhang L, Shan A, Mathew B, et al. Rickettsial seroepidemiology among farm workers, Tianjin, People's Republic of China. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(16):938-940.
32. Bakken JS, Krueth JK, Lund T, et al. Exposure to deer blood may be a cause of human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis*. 1996;23(1):198.
33. Leiby DA, Gill JE. Transfusion-transmitted tickborne infections: a cornucopia of threats. *Transfus Med Rev*. 2004;18(4):293-306.
34. Horowitz HW, Kilchevsky E, Haber S, et al. Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med*. 1998;339(6):375-378.
35. Oster CN, Burke DS, Kenyon RH, et al. Laboratory-acquired Rocky Mountain spotted fever. The hazard of aerosol transmission. *N Engl J Med*. 1977;297(16):859-863.
36. Diez Ruiz A, Ramos Jiménez A, López Ruz MA, et al. Boutonneuse fever transmitted by conjunctival inoculation. *Klin Wochenschr*. 1988;66(24):1212-1213.
37. Kenyon RH, Kishimoto RA, Hall WC. Exposure of guinea pigs to *Rickettsia rickettsii* by aerosol, nasal, conjunctival, gastric, and subcutaneous routes and protection afforded by an experimental vaccine. *Infect Immun*. 1979;25(2):580-582.
38. Hawkins JA, Love JN, Hidalgo RJ. Mechanical transmission of anaplasmosis by tabanids (Diptera: Tabanidae). *Am J Vet Res*. 1982;43(4):732-734.
39. Tate CM, Mead DG, Luttrell MP, et al. Experimental infection of white-tailed deer with *Anaplasma phagocytophilum*, etiologic agent of human granulocytic anaplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(8):3595-3601.
40. Bayard-Mc Neeley M, Bansal A, Chowdhury I, et al. In vivo and in vitro studies on *Anaplasma phagocytophilum* infection of the myeloid cells of a patient with chronic myelogenous leukaemia and human granulocytic ehrlichiosis. *J Clin Pathol*. 2004;57(5):499-503.
41. Denis MA, Ecochard R, Bernadet A, et al. Risk of occupational blood exposure in a cohort of 24,000 hospital healthcare workers: position and environment analysis over three years. *J Occup Environ Med*. 2003;45(3):283-288.
42. Tarantola A, Golliot F, Astagneau P, et al. Occupational blood and body fluids exposures in health care workers: four-year surveillance from the Northern France network. *Am J Infect Control*. 2003;31(6):357-363.

> Nothing is more estimable than a physician who, having studied nature from his youth, knows the properties of the human body, the diseases which assail it, the means which will benefit it, exercises his art with caution, and pays equal attention to the rich and the poor.
>
> —Voltaire (1694-1778)

©2008 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded from www.jama.com at JAPANESE RED CROSS SOCIETY on January 15, 2009

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4月10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	第82回日本細菌学会総会 (2009年3月12日～14日)	公表国 日本	
販売名(企業名)	別紙のとおり					

研究報告の概要

問題点：retrospectiveな解析により、マダニ媒介性の新興感染症である「アナプラズマ症」のヒト感染症例が日本で初めて確認された。

「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16SrDNA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。

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。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

記載なし

MedDRA/J ver.12.0

別紙

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人免役グロブリン、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役グロブリン*、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献血ベニロンー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アンスロビンP1500 注射用
報告企業の意見	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 0.2～2μm 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、*Anaplasma phagocytophilum* 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。*A. phagocytophilum* 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.go.jp/iasr/27/312/dj312d.html) *A. phagocytophilum* 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 *A. phagocytophilum* がマダニから検出されたことが初めて報告された。 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 0.2μm の「無菌ろ過工程」および、*A. phagocytophilum* 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 *A. phagocytophilum* 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。 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るが、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。

*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[1]，烏 日図[1]，高 娃[1]，川森 文彦[1,2]，高野 愛[3,4]，川端 寛樹[3,4]，安藤 秀二[5]，岸本 壽男[5]（静岡県大・食品栄養科学・微生物[1]，静岡県環衛研・微生物[2]，岐阜大学院・連合獣医[3]，国立感染研・細菌一[4]，国立感染研・ウー[5]）

「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 2009年2月6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	第56回日本ウイルス学会学術集会 (2008年10月27日)	公表国 日本	
販売名(企業名)	別紙のとおり					

研究報告の概要

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。

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。

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。

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。

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。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

記載なし

MedDRA/J ver.11.1

別紙

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人免役グロブリン、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役グロブリン*、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献血ベニロンー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アンスロビンP 1500 注射用
報告企業の意見	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。 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。 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る。

*現在製造を行っていない

2P111

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[1)]、宮沢孝幸[2)]、杉山武毅[3)]、木村貴文[1)]
大阪府赤十字血液センター　研究部[1)]、
京都大学ウイルス研究所　付属新興ウイルス感染症研究センター　病態解明チーム[2)]、
兵庫県西脇市立西脇病院　泌尿器科[3)]
✉ 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、更なる検討を続け予定である。

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
				2008. 11. 20	該当なし	

一般的名称	新鮮凍結人血漿	研究報告の公表状況		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)		Lessa F, Leparc GF, Benson K, Sanderson R, Van Beneden CA, Shewmaker PL, Jensen B, Arduino MJ, Kuehnert MJ. Transfusion. 2008 Oct;48(10):2177-83.	米国

研究報告の概要 121

○ルーチンの細菌培養スクリーニングの実施にもかかわらず、細菌に汚染されたプール血小板の輸血が原因となったC群連鎖球菌感染死亡症例

背景:慢性骨髄単球性白血病の高齢男性が、全血8本から製造したプール血小板(PLT)の輸血後48時間以内に呼吸困難を発現し死亡した。当該受血者の血液及びバッグに残存したプールPLTの培養でC群連鎖球菌(GCS)が生育したため、感染源と検査が偽陰性となった原因を調査した。

試験デザインおよび方法:関連した8本の赤血球(RBC)の培養を行い、また、関連供血者の検体を入手した。16SのrRNAとパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)により分離株を特定した。血液センターのスクリーニング方法についても調査した。

結果:死亡した男性とRBC8本のうち1本から培養されたベータ溶血性GCSが一致した。供血から20日後に採取した当該供血者の咽頭スワブはGCS陽性であり、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*と同定された。受血者、RBC、残存PLTと供血者咽頭スワブの分離菌はPFGEで区別できなかった。供血者は供血前後の症状や感染について否定した。血液センターのPLT細菌スクリーニングは、検出限界が1バッグ当たり15 CFUの市販の細菌検出システム(BacT/ALERT, bioMérieux)を使用して行われていた。

結論:PLTのGCS汚染原因として、無症候の供血者の関与が示唆された。現在の検査法は、すべての細菌汚染を検出するのに十分ではなく、特に培養量が制限されるプールPLTでは難しい。PLTの細菌汚染検出の向上が求められる。

報告企業の意見	今後の対応
ルーチンの細菌培養スクリーニングを実施したプール血小板の輸血を受けた患者が、呼吸困難を発症、死亡し、患者血液、製剤及び無症候の供血者からC群連鎖球菌が検出されたとの報告である。	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を喚起しているほか、細菌感染が疑われる場合の対応を周知している。今後も細菌やウイルスの検出や不活化する方策について情報の収集に努める。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

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



TRANSFUSION COMPLICATION

Fatal group C streptococcal infection due to transfusion of a bacterially contaminated pooled platelet unit despite routine bacterial culture screening

Fernanda Lessa, German F. Leparc, Kaaron Benson, Roger Sanderson, Chris A. Van Beneden, Patricia L. Shewmaker, Bette Jensen, Matthew J. Arduino, and Matthew J. Kuehnert

BACKGROUND: An elderly man with chronic myelomonocytic leukemia developed respiratory distress and died less than 48 hours after transfusion of a pool of eight whole blood–derived platelets (PLTs). Blood cultures from the recipient and cultures of remnants from the pooled PLT bag grew group C streptococci (GCS). An investigation was conducted to identify both the infection's source and the reasons for the false-negative screening result.

STUDY DESIGN AND METHODS: Red blood cell (RBC) units (cocomponent from the eight donations) were traced, quarantined, and cultured. Specimens from the implicated donor were obtained. Isolates were identified and typed by 16S rRNA and pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). The blood center screening method was reviewed.

RESULTS: β-Hemolytic GCS, cultured from 1 of 8 RBC units, linked the fatal case to a single donor. The donor's throat swab collected 20 days after donation was positive for the presence of GCS, identified as *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. Isolates from the recipient, RBC unit, residual PLTs, and donor's throat swab were indistinguishable by PFGE. The donor denied any symptoms of infection before or after donation. PLT bacterial screening at the blood center was performed using a commercially available bacterial detection system (BacT/ALERT, bioMérieux) with a threshold of 15 colony-forming units per bag.

CONCLUSION: An asymptomatic donor was implicated as the source of GCS-contaminated PLTs. Current screening methods for PLTs are not sufficient to detect all bacterial contamination. Pooled PLTs are a particular challenge because the small volume of individual units places limits on culturing strategies. Improved detection of bacterial contamination of PLTs is needed.

Bacterial infection due to transfusion of contaminated platelet (PLT) components is an important patient safety concern.[1,2] Before the adoption of a standard requiring blood collection and transfusion service members to limit and detect bacterial contamination in all PLT components by AABB in 2004,[3] the estimated rate of bacterial contamination of PLT products ranged from 1 in 2000 to 1 in 3000 PLT units,[4] although the frequency of recognized sepsis from these products is much lower. Not all bacterially contaminated PLT units will result in a clinically recognized septic reaction; thus, the estimated rate of transfusion-related sepsis (1 in 100,000 units) for pooled PLTs before 2004 is likely to represent a substantial underestimation of the

ABBREVIATIONS: GCS = group C streptococci; PFGE = pulsed-field gel electrophoresis; WB = whole blood.

From the Epidemic Intelligence Service, Office of Workforce and Career Development, the Division of Healthcare Quality Promotion, and the Division of Bacterial Diseases, Coordinating Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; the Florida Department of Health, Tallahassee, Florida; the H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Florida; and Florida Blood Services, St Petersburg, Florida.

Address reprint requests to: Fernanda Lessa, MD, MPH, 1600 Clifton Road NE, MS A-24, Atlanta, GA 30333, e-mail: flessa@cdc.gov.

This investigation was supported by the Office of Workforce and Career Development, Centers for Disease Control and Prevention.

Disclaimer: The findings and conclusions in this report are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Department of Health and Human Services.

Received for publication February 26, 2008; revision received March 31, 2008, and accepted April 2, 2008.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01802.x

TRANSFUSION 2008;48:2177-2183.

problem.[5] Implementation of routine bacterial screening by blood centers represents an important advance toward ensuring the safety of PLT components. It does not, however, eliminate the risk of transfusion-related sepsis and death.[2,6,7] Current bacterial screening methods for PLTs have different levels of sensitivity, and none of them is likely to detect all pathogens.[8] Although culture is considered one of the best bacterial screening methods available, false-negative culture results can occur that lead to transfusion of bacterially contaminated blood components.[7]

Bacteria that contaminate blood products may originate from donor skin flora, from donor asymptomatic bacteremia, or from contamination during blood processing.[9-11] Most pathogens reported as causes of transfusion-related sepsis are organisms associated with skin contaminants,[2,3,7] suggesting that contamination is more likely to occur at the time of collection.

In this article, we report a PLT unit with a false-negative bacterial detection screening result. The event resulted in the death of the recipient by an unusual organism not previously associated with transfusion-related sepsis. An investigation was conducted to determine both the source of PLT contamination and the reasons for the false-negative screening result.

CASE REPORT

In April 2007, public health officials at the Florida Department of Health were notified of a fatal group C streptococcal infection after blood transfusion. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) was invited to assist in the investigation and the Food and Drug Administration (FDA) was notified of the potential transfusion-associated fatality. The patient was a 67-year-old man with refractory leukemia who received a pool of eight whole blood (WB)-derived PLTs. The patient was diagnosed with chronic myelomonocytic leukemia in April 2006. He never responded to chemotherapy treatments and required frequent transfusions. On April 16, 2007, when the patient presented to an outpatient infusion center to receive a PLT transfusion, his PLT count was 5×10^9 per L and he had no symptoms of infection. He received a pool of 8 (instead of the usual 8) WB-derived PLT units because of his previous history of poor response to PLT transfusions. No medication was given before transfusion. The PLT units were screened for bacteria using blood culture media (BacT/ALERT bottle, bioMérieux, Durham, NC), and no growth was observed after 5 days of incubation in the instrument.

At the end of the transfusion, the patient had chills for which a narcotic analgesic was administered. One hour after the transfusion was completed the patient became tachycardic, hypotensive, and hypoxic. The patient was transferred to the intensive care unit where his clinical status rapidly deteriorated, requiring ventilatory support and vasopressor agents. Sepsis was suspected, and broad-spectrum antibiotics were begun after blood cultures were collected. The following day, the patient's condition continued to worsen. He died less than 48 hours after the transfusion.

The patient's blood cultures were positive 1 day after the collection and showed Gram-positive cocci in pairs and in short chains, later identified as group C streptococci (GCS). Because the patient had onset of his illness soon after receiving PLTs, transfusion-related bacterial infection was suspected and an investigation was initiated.

MATERIAL AND METHODS

Culturing of blood components

The patient received PLTs derived from units of WB from eight different donors pooled by the hospital just before the time of transfusion. Seven of the 8 WB-derived PLT units were 3 days old, and 1 was 4 days old at the time of transfusion. Cultures of remnants from the pooled bag and of residual PLTs from each of the eight 50-mL individual-donor PLT bags were obtained. Cultures were performed at the hospital microbiology laboratory using the bacterial detection system (BacT/ALERT) for the recipient's blood and both chocolate agar plate and non-automated broth culture for residual PLTs and remnants of the pooled bag.

Cocomponents from each of the eight donations, including red blood cells (RBCs) and fresh-frozen plasma, were traced and quarantined. An 8-mL sample from each of the 8 RBC units was obtained and cultured by the blood center in the bacterial detection system.

Donor investigation and culturing

The implicated donor was interviewed, and specimens for culturing were collected including blood and swabs from throat, nose, antecubital skin, and perineal areas.

Isolate characterization

Isolates were submitted to the CDC for identification and typing. The isolates were characterized phenotypically using a conventional biochemical identification scheme and a rapid identification system (Rapid ID 32 Strep system, bioMérieux).[12-14] Comparative 16S rRNA gene sequencing[15] and pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) analysis were performed as previously described.[16,17] PFGE patterns were analyzed with computer software (Bionumerics, Applied Maths, Inc., Austin, TX). A dendrogram was generated using unweighted pair group with arithmetic means and the Dice coefficient with a position tolerance of 1.25 percent and an optimization of 0.5 percent.

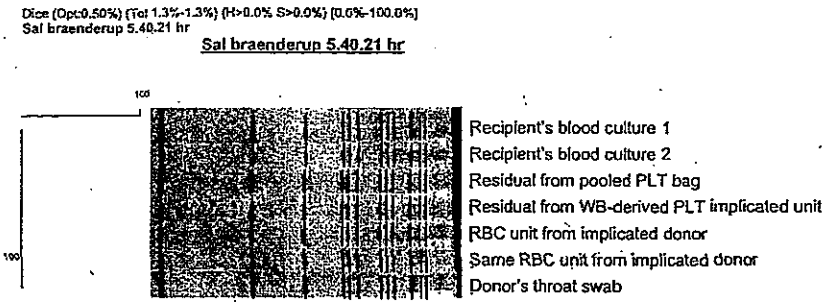


Fig. 1. PFGE and dendrogram of *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolates recovered from the recipient's blood, a pooled PLT bag, an individual PLT unit, and the donor's RBC unit and throat swab, Florida, 2007.

Blood center screening method and validation test

Because the WB-derived PLT units used to make the pool were screened for bacterial contamination before being released, the screening method and the quality control (QC) test validation were reviewed.

RESULTS

Culturing of blood components

Cultures of the remnants from the pooled bag and of the residual PLTs from four of the eight individual PLT bags grew Gram-positive cocci later identified as GCS. The remaining RBC units, cocomponents of the eight WB-derived PLTs, were still available at the blood center and one of these RBC units also grew GCS. The presence of GCS in one RBC cocomponent, in addition to the WB-derived PTL units, allowed the event to be linked to a single donor.

Donor investigation and culturing

The implicated blood donor was a healthy 18-year-old girl with no history of illness in the 2 weeks before or since donation. She denied exposure to any sick people before donation and reported living with her parents, both of whom were apparently healthy. She had a history of four prior WB donations in the previous 19 months. In two of these four prior donations, WB-derived PLT was prepared, cultured negative, and transfused uneventfully. Culture of the donor's throat swab taken approximately 20 days after donation was positive for the presence of GCS. All other cultures from the donor failed to demonstrate GCS growth.

CDC laboratory results

The β-hemolytic *Streptococcus* specimen isolated from recipient's blood, remnants from the pooled bag, RBC unit, and donor's throat swab were confirmed to possess the Lancefield group C antigen. The conventional biochemical test reactions and the rapid identification system results were identical for all isolates, and the isolates were identified as *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. The 16S rRNA sequences were identical for all strains. Comparative 16S rRNA sequence analysis with reference strain 16S sequences in the CDC *Streptococcus* database showed the highest similarity (99.86%) to *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. PFGE analysis revealed that all isolates were indistinguishable (Fig. 1).

Review of blood center screening method and validation test

The following methods describe the procedure for blood donation preparation and PLT culture screening performed at the blood center. Before blood collection, the antecubital area is scrubbed for 30 seconds using a single-use applicator with a solution of 2 percent (wt/vol) chlorhexidine gluconate and 70 percent (vol/vol) isopropyl alcohol (ChloraPrep, Enturia, Inc., Leawood, KS). Blood collection is then performed using a single-use blood collection kit (Fenwal, Chicago, IL).

After the separation of PLTs from PLT-rich plasma, units are rested at room temperature (e.g., 20-24°C) for 2 hours. The units have an integrally attached tubing segment 9 to 12 inches in length. After the resting period is completed, the attached tubing segment containing between 1.6 and 2.4 mL of PLT-rich plasma is stripped and refilled three times to ensure that the tubing is filled with PLT-rich plasma that is representative of the content of the bag. The segments are then sealed and labeled with the corresponding unit number, cut, and placed in an incubator at 37°C for 24 hours. This subsequent incubation is performed to accelerate the bacterial growth in the segments as demonstrated previously.[18] At the completion of the incubation time, the segments are welded to a sampling harness using a sterile connecting device (TSCD, Terumo Medical Corp., Sommerset, NJ). The content of up to six segments is drawn from the segments using the syringe in the harness (Fig. 2). The syringe content is then inoculated into a single aerobic blood culture bottle (BacT/ALERT), and the bottle is incubated for 5 days for bacterial growth. PLT units are released if no growth is detected after 12 hours of incubation in the culture bottle. A final interpretation on the culture bottle is made after 5 days of incubation at 37°C.

The test for the detection of bacterial contamination was validated by spiking studies using pellets with standardized concentration (EZ-CFU, MicroBiologics, St Cloud, MN) of *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Escherichia coli* (ATCC 8739), and *Staphylococcus*

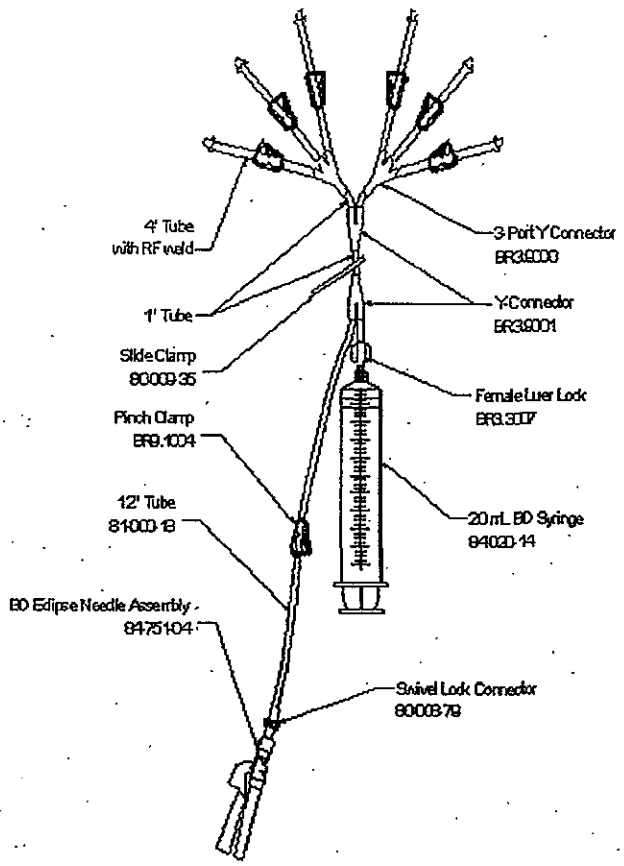


Fig. 2. Procedure for pooled PLT culture screening performed at the blood center. The syringe in the harness is used to draw the contents of up to six tubing segments containing PLT-rich plasma.

aureus (ATCC 6538).[19] During these validation tests, the detection limit for bacterial contamination was shown to be approximately 15 colony-forming units (CFUs) per bag.

DISCUSSION

This is the first reported case of infection and death due to transfusion of GCS-contaminated PLTs. β-Hemolytic GCS are pathogenic to humans and other mammals.[20-23] Although lesser known than groups A and B streptococci, both group C and group G streptococci are part of skin, oral cavity, nasopharynx, gastrointestinal, and vaginal normal flora.[24,25] Invasive infections due to GCS have been increasingly recognized,[21,22] likely due to improvement in diagnostic laboratory techniques and improved reporting. The most common species of GCS isolated in human infections is *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*.[22,23,26] Outbreaks of pharyngitis by GCS have been reported, especially among college students;[23,27] invasive infection by these microorganisms in otherwise healthy people is less common and includes skin and soft tissue infections (e.g., cellulitis, erysipelas), septic arthritis, abscesses, osteomyelitis, infective endocarditis, and bacteremia. Population-based surveillance for streptococcal infections in Denmark and Canada have shown that the incidence of invasive GCS infection ranges from 0.4 to 0.5 per 100,000 inhabitants per year, with a higher prevalence in persons older than 60 years of age or with underlying conditions.[28,29]

This fatal transfusion reaction associated with a false-negative screening test highlights the residual risk of sepsis and death from PLT units screened for bacterial contamination. Several factors could explain the reason for the negative culture result after 5 days of incubation in the blood culture bottle (BacT/ALERT): 1) the sampling process may have been inadequate and too little volume from individual WB-derived PLT bags was available in the tubing segments, resulting in no viable organisms in the culture bottle; 2) insufficient volume from the syringe may have been inoculated into a single aerobic culture bottle;[7,30] or 3) the bacterial load of PLT unit at the time of testing was below the detection limit of the blood center screening process (i.e., 15 CFUs/bag).

Although GCS also has been reported as a skin contaminant,[25,28] introduction through phlebotomy is less likely due to the aseptic processes used for venipuncture. Contamination of the PLT unit was probably due to bacteremia in the donor, although she had no clinical manifestations of skin or pharyngeal disease when evaluated. The implicated donor, an apparently healthy young girl, likely developed transient asymptomatic bacteremia due to the presence of GCS in her oral cavity at the time of donation. As a result of the investigation, this donor has been indefinitely deferred for blood donation.

GCS was also isolated from three other PLT units besides the implicated donor's unit. A probable explanation for this is that if the fifth PLT unit pooled in the bag by the hospital was from the implicated donor, this unit may have contaminated the port of the pooling bag, subsequently contaminating PLT Units 6, 7, and 8.

Persistence of bacterial growth in contaminated PLT components occurs due to the relatively warm storage temperature of PLT units. At 20 to 24°C, a small bacterial inoculum can grow quickly, resulting in a large number of organisms in the PLT unit by the time of transfusion. Because this rapid bacterial growth occurs under normal PLT storage conditions, older units (≥5-day storage) are more likely to have higher bacterial load than younger units (≤5-day storage). Because of this phenomenon, FDA mandates that the storage period of WB-derived PLT units cannot be longer than 5 days. More septic reactions including fatalities have been reported with older PLT units.[7] Interestingly, the fatal GCS case reported in this article was caused by a PLT unit transfused on Day 3 after collection, suggesting a very rapid bacterial growth during storage and hence a high bacterial load in this recently

collected unit; this phenomenon has previously been noted in association with Gram-negative organisms.[3]

Detection of bacterial contamination in pooled WB-derived PLTs remains a challenge. Because of the short storage time for WB-derived PLTs (i.e., 5 days), the blood center in our investigation performs sampling within 2 hours after separation of the components. This technique does not allow for an additional 24-hour holding period to improve the sensitivity of the test. Both the shorter holding period and the smaller sampling size (i.e., 1.6 to 2.4 mL in each tubing segment) are likely to decrease the sensitivity of the method when compared to comparable apheresis testing procedures. The sensitivity of the method described, however, is likely to be superior to pH and glucose measurements commonly used for WB-derived PLTs QC. At the blood center reporting this case, the overall incidence of true-positive bacterial contamination (i.e., confirmed by replicate growth on the units from which the tubing segment was obtained) using the method described is 1 in 21,000 WB-derived PLT units[18] (which can be estimated as 1 in 3500 WB-derived PLT pools if we assume that 1 segment in each pool of 6 was contaminated), whereas the incidence of true-positive bacterial detection on apheresis PLT units at this same institution is 1 in 2700.

Although alternative devices for prepooling and sampling for culture have been approved by the FDA,[31] these alternatives, as currently configured, require the use of proprietary blood collection bags, leukoreduction filter, and bacterial growth detection systems that are not compatible with the bacterial detection systems used at all blood establishments, including the blood establishment where the PLTs in this report were prepared.

The BacT/ALERT culture method was approved by the FDA in 2002 for QC of bacterial contamination of single-donor PLT (SDP) units only. Because use of the BacT/ALERT method for individual WB-derived PLT units is not practical due to the small volume of each unit, a study was conducted in 2005 to validate the use of this method for the detection of bacterial contamination in WB-derived PLTs in a pooled format.[32] This study demonstrated that the BacT/ALERT method is capable of detecting very low concentrations of bacteria in a single WB-derived PLT unit when the contaminated unit is pooled with 5 other sterile units for culturing. In this validation study, both aerobic and anaerobic bottles were used. Although the use of one aerobic bottle and one anaerobic bottle is strongly recommended by the manufacturers of BacT/ALERT, the majority of the blood centers only use one aerobic bottle[33] as reported in our investigation. A recent study done by Brecher and Hay[34] using *Staphylococcus lugdunensis* suggested that the use of both aerobic and anaerobic bottles may significantly increase sensitivity of screening, particularly when the inoculum is low. It is unclear, however, whether this increase in sensitivity is due to the use of anaerobic media or simply reflects an increase in total volume inoculated.

Non–culture-based screening methods have been suggested for detection of bacterial contamination in WB-derived PLT units;[8] however, these methods are typically less sensitive than culture. FDA recently approved a rapid test to be used to supplement current screening strategies for detection of bacterial contamination in PLTs.[35] This supplemental test is to be used near the time of transfusion and can detect bacterial contamination that was not detected by culture. The performance of this new test in WB-derived PLTs is unknown, however, since studies were conducted using leukoreduced apheresis PLTs.

Our report and others[2,6,7,36] indicate that current screening methods to prevent transfusion of bacterially contaminated PLTs can be improved. Further studies to evaluate the sensitivity of culture and non–culture-based screening methods for detection of bacterial contamination in WB-derived PLTs are needed. Efforts to improve recognition of bacterial contamination of PLTs also need to continue. If transfusion-related bacteremia is suspected, the residual blood product unit should be saved by the hospital and the blood center immediately informed. Timely information will allow blood centers to rapidly trace and quarantine potentially contaminated cocomponents made from the same donation. Finally, the BacT/ALERT package insert's recommendations should be followed, particularly concerning the use of one aerobic and one anaerobic culture bottle with sufficient volume. β-Hemolytic streptococci are facultative anaerobes and may be better recovered under anaerobic conditions.[37]

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge Bernard Beall, PhD, Roberta Carey, PhD, Roger Morey, and Arnie Steigerwalt of the Centers for Disease Control and Prevention and Maria Calcaterra, BS, MT, of the Florida Department of Health, for their laboratory support.

REFERENCES

1. Roth VR, Kuehnert MJ, Haley R, Gregory KR, Schreiber GB, Arduino MJ, Holt SC, Carson LA, Elder KV, Jarvis WR. Evaluation of a reporting system for bacterial contamination of blood components in the United States. Transfusion 2001;41:1486-92.
2. Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Muller TH, Weinauer F, Younis A, Holland-Letz T, Geis G, Asmus J, Bauerfeind U, Burkhart J, Deitenbeck R, Förstemann E, Gebauer W, Höchsmann B, Karakassopoulos A, Liebscher UM, Sänger W, Schmidt M, Schunter F, Sireis W, Seifried E. Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole

blood-derived platelets and apheresis platelets. Transfusion 2007;47:644-52.
3. AABB Standard 5.4.21. Standards for blood banks and transfusion services. 24th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2006.
4. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2003;575-89.
5. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB, Arduino MJ, Holt SC, Carson LA, Banerjee SN, Jarvis WR. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. Transfusion 2001; 41:1493-9.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal bacterial infections associated with platelet transfusions—United States, 2004. Morb Mortal Wkly Rep 2005;54:168-70.
7. Eder AF, Kennedy JM, Dy BA, Notari EP, Weiss JW, Fang CT, Wagner S, Dodd RY, Benjamin RJ; American Red Cross Regional Blood Centers. Bacterial screening of apheresis platelets and the residual risk of septic transfusion reactions: the American Red Cross experience (2004-2006). Transfusion 2007;47:1134-42.
8. Palavecino EL, Yomtovian RA, Jacobs MR. Detecting bacterial contamination in platelet products. Clin Lab 2006;52: 443-56.
9. Hogman CF, Fritz H, Sandberg L. Posttransfusion *Serratia marcescens* septicemia. Transfusion 1993;33:189-91.
10. AuBuchon JP, Pickard C, Herschel L. Sterility of plastic tubing welds in components stored at room temperature. Transfusion 1995;35:303-7.
11. Sazama K. Bacteria in blood for transfusion. A review. Arch Pathol Lab Med 1994;118:350-65.
12. Facklam RR, Elliott JA. Identification, classification, and clinical relevance of catalase-negative, gram-positive cocci, excluding the streptococci and enterococci. Clin Microbiol Rev 1995;8:479-95.
13. Freeny J, Bland S, Etienne J, Desmonceaux M, Boeufgras JM, Fleurette J. Description and evaluation of the semiautomated 4-h Rapid ID 32 Strep method for identification of streptococci and members of related genera. J Clin Microbiol 1992;30:2657-61.
14. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. Clin Microbiol Rev 2002;15:613-30.
15. Shewmaker PL, Steigerwalt AG, Morey RE, Carvalho Mda G, Elliott JA, Joyce K, Barrett TJ, Teixeira LM, Facklam RR. *Vagococcus carniphilus*, sp. nov., isolated from ground beef. Int J Syst Evol Microbiol 2004;54:1505-10.
16. Wrestler JC, Lipes BD, Birren BW, Lai E. Pulsed-field gel electrophoresis. Methods Enzymol 1996;270:255-72.
17. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. Clin Microbiol 1995;33:2233-9.
18. Malone T, Williams D, Leparc GF. Validation and product performance qualification of a blood culture method for the bacterial detection of whole blood derived platelets. Transfusion 2004;44 Suppl: AP85.
19. Malone TP, Williams DA, Haines PC, Leparc GF. Bacterial detection of whole blood-derived platelets tested from a pooled sample using a 37°C lag phase; two years of data. Transfusion 2006;46 Suppl:A7-020B.
20. Efstratiou A, Colman G, Hahn G, Timoney JF, Boeufgras JM, Monget D. Biochemical differences among human and animal streptococci of Lancefield group C or group G. J Med Microbiol 1994;41:145-8.
21. Bradley SF, Gordon JJ, Baumgartner DD, Marasco WA, Kauffman CA. Group C streptococcal bacteremia: analysis of 88 cases. Rev Infect Dis 1991;13:270-80.
22. Kumar A, Sandoe J, Kumar N. Three cases of vertebral osteomyelitis caused by *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*. J Med Microbiol 2005;54:1103-5.
23. Turner JC, Hayden FG, Lobo MC, Ramirez CE, Murren D. Epidemiologic evidence for Lancefield group C beta-hemolytic streptococci as a cause of exudative pharyngitis in college students. J Clin Microbiol 1997;35:1-4.
24. Haidan A, Talay SR, Rohde M, Sriprakash KS, Currie BJ, Chhatwal GS. Pharyngeal carriage of group C and group G streptococci and acute rheumatic fever in an Aboriginal population. Lancet 2000;356:1167-9.
25. Kalia A, Enright MC, Spratt BG, Bessen DE. Directional gene movement from human-pathogenic to commensal-like streptococci. Infect Immun 2001;69:4858-69.
26. Davies MR, McMillan DJ, Beiko RG, Barroso V, Geffers R, Sriprakash KS, Chhatwal GS. Virulence profiling of *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis* isolated from infected humans reveals 2 distinct genetic lineages that do not segregate with their phenotypes or propensity to cause diseases. Clin Infect Dis 2007;44:1442-54.
27. Turner JC, Hayden GF, Kiselica D, Lohr J, Fishburne CF, Murren D. Association of group C beta-hemolytic streptococci with endemic pharyngitis among college students. JAMA 1990;264:2644-7.
28. Ekelund K, Skinhoj P, Madsen J, Konradsen HB. Invasive group A, B, C and G streptococcal infections in Denmark 1999-2002: epidemiological and clinical aspects. Clin Microbiol Infect 2005;11:569-76.
29. Laupland KB, Ross T, Church DL, Gregson DB. Population-based surveillance of invasive pyogenic streptococcal infection in a large Canadian region. Clin Microbiol Infect 2006;12:224-30.
30. Benjamin RJ, Wagner SJ. The residual risk of sepsis: modeling the effect of concentration on bacterial detection in two-bottle culture systems and an estimation of false-negative culture rates. Transfusion 2007;47:1381-9.
31. Acrodose™ PL system for pre-storage pooling and testing of leukoreduced whole blood derived platelets. East Hill

(NY): Pall Medical; 2008. Available at http://www.pall.com/39378_39467.asp (accessed March 23, 2008).
32. Brecher ME, Hay SN, Rose AD, Rothenberg SJ. Evaluation of BacT/ALERT plastic culture bottles for use in testing pooled whole blood-derived leukoreduced platelet-rich plasma platelets with a single contaminated unit. Transfusion 2005;45:1512-7.
33. Silva MA, Gregory KR, Carr-Greer MA, Holmberg JA, Kuehnert MJ, ME B, Task F. Summary of the AABB interorganizational task force on bacterial contamination of platelets: fall 2004 impact survey. Transfusion 2006;46:636-41.
34. Brecher ME, Hay SN. Investigation of an isolate of *Staphylococcus lugdunensis* implicated in a platelet fatality: a possible advantage of the use of an anaerobic bottle. Transfusion 2007;47:1390-4.
35. Food and Drug Administration. Platelet PGD Test. Available at http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01702.html (accessed October 4, 2007).
36. Ramirez-Arcos S, Chin-Yee I, Hume H, Fearon M, Goldman M, Eckert K, Martincic I, Peters G, Kovach D, Richardson SE. Fatal septic shock associated with transfusion-transmitted *Serratia marcescens*. Transfusion 2006;46:679-81.
37. Civitelli F, Guglielmetti P, Partini N. Comparison of methods for isolation of beta-hemolytic streptococci. Quad Sclavo Diag 1987;23:225-7.

別紙様式第2-1

No. 11

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	総合機構処理欄
				2009. 2. 18	該当なし	

一般的名称	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	研究報告の公表状況	Health Protection Agency, 2009 Feb 17. Available from: http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859690542?p=1231252394302	公表国
販売名(企業名)	クロスエイトM250(日本赤十字社) クロスエイトM500(日本赤十字社) クロスエイトM1000(日本赤十字社)			英国

研究報告の概要

○血友病患者の剖検時にvCJD異常プリオンタンパク質が発見された

vCJDとは関係のない疾患により死亡した血友病患者(年齢70歳以上)の剖検時に、患者の脾臓からvCJDの異常プリオンタンパク質感染の証拠が見つかった。この患者は、生前vCJD及び神経学的症状は示していなかった。

英国健康保護局は、英国血友病センター医師会と共同し、現在詳細調査中であるこの予備情報が出血性疾患患者すべてに確実に伝わるよう尽力しているが、この新たな知見により血友病患者の看護や治療の方法が変わることはない。

伝播経路の調査は継続中であり最終的な見解はまだ得られていない。

当該患者は、vCJDに関する血液安全性改善措置が導入された1999年以前に、英国内で供血された凝固因子製剤による治療を受けたことが判明しており、その中に供血の6ヶ月後にvCJDの症状を発現した供血者由来血漿から製造された第VIII因子製剤1バッチが含まれていた。

血友病患者または血漿分画製剤の治療を受けた患者にvCJD異常プリオンタンパク質が見つかったのはこれが初めてである。

血友病患者は、すでに「公衆衛生上vCJDリスクを有する状態」に分類されることが医師から知らされているが、リスクの状態が変更されるものではない。

この新たな知見は、これまで理論上のリスクであったものが、血漿分画製剤を投与された特定の個人に対する現実のリスクとなる可能性を示すものと考えられるが、当該リスクはまだ非常に低いであろうと考えられる。

1999年以降、凝固因子製剤製造に英国内の血漿は使用されておらず、必要な患者には遺伝子組換製剤が使用されている。

報告企業の意見	今後の対応
英国でvCJDとは関係のない疾患により死亡した血友病患者の剖検時に、初めてvCJDの異常プリオンタンパク質感染の証拠が見つかり、当局はすべての出血性疾患患者への情報提供と伝播経路の調査を実施しているとの報告である。	プリオン病の原因とされる異常プリオンが分画製剤製造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如何なるプリオン病も、血漿分画製剤を介して伝播するという証拠は無かった。しかし、原因が特定されていないものの、本報告で初めて、第Ⅷ因子製剤を介してvCJDに感染する可能性が示唆された。引き続きプリオン病に関する新たな知見及び情報を収集するとともに、血漿分画製剤の製造工程における病原因子の除去・不活化技術の向上に努める。 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渡航歴(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。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

クロスエイトM250
クロスエイトM500
クロスエイトM1000

血液を原料とすることに由来する感染症伝播等
vCJD等の伝播のリスク

海外症例報告:
2009年03月05日付3-08000044

vCJD abnormal prion protein found in a patient with haemophilia at post mortem

17 February 2009

Evidence of infection with the agent (abnormal prion protein) that causes variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) has been found at post mortem in the spleen of a person with haemophilia.

The patient, who was over 70 years old, died of a condition unrelated to vCJD and had shown no symptoms of vCJD or any other neurological condition prior to his death. The vCJD abnormal prion protein was only identified during post mortem research tests.

The Health Protection Agency is working with the UK Haemophilia Centre Doctors Organisation to ensure all patients with bleeding disorders are made aware of this preliminary information which is being further investigated. This new finding will not change the way patients with haemophilia are cared for or treated.

A final view as to how vCJD abnormal prion protein was transmitted to this haemophilia patient has yet to be reached because investigations are continuing to determine the most likely route of transmission. It is known that the patient had been treated with several batches of UK sourced clotting factors before 1999, which is when measures to improve the safety of blood in relation to vCJD were introduced. The patient's treatment had included one batch of Factor VIII that was manufactured using plasma from a donor who went on to develop symptoms of vCJD six months after donating the plasma in 1996.

This is the first time that vCJD abnormal prion protein has been found in a patient with haemophilia, or any patient treated with plasma products. This new finding, however, does not change the public health vCJD 'at risk' status of patients with bleeding disorders.

Haemophilia patients have previously been informed by their doctors of their possible increased risk of exposure to vCJD via clotting factors. In 2004 all patients with bleeding disorders who had been treated with UK-sourced pooled plasma products between 1980 and 2001 were told that, owing to potential vCJD infectivity from these products they were to be classified as at-risk of vCJD for public health purposes.

Professor Mike Catchpole, Director of the Health Protection Agency's Centre for Infections, said:

"This new finding may indicate that what was until now a theoretical risk may be an actual risk to certain individuals who have received blood plasma products, although the risk could still be quite low. We recognise that this finding will be of concern for persons with haemophilia who will be awaiting the completion of the ongoing investigations and their interpretation.

The priority is to ensure that patients are informed of this development and have access to the latest information and specialist advice from their own haemophilia centre doctor as soon as possible.

"This finding does not change our understanding of the risk from vCJD for other people in any specific way. But it does reinforce the importance of the precautionary measures that have been taken over the years.

"Since the risk of vCJD transmission through blood was first considered, a number of precautionary measures have been introduced to minimise the risk from the UK blood supply. UK plasma has not been used for the manufacture of clotting factors since 1999 and synthetic clotting factors are provided for all patients for whom they are suitable."

Ends

Notes for editors

1) The post-mortem tests were carried out as part of a research study jointly coordinated by the UK Haemophilia Centre Doctors Organisation and the National CJD Surveillance Unit. The study was commissioned in 2001 and is ongoing.

2) The likelihood of a person who is infected with the vCJD abnormal prion protein going on to develop symptoms of the disease is uncertain and may depend on individual susceptibility. It is possible that infected individuals may never develop symptoms.

3) Haemophilia is a genetic blood condition in which an essential clotting factor is either partly or completely missing. This causes a person with haemophilia to bleed for longer than normal. Treatment for haemophilia is usually by replacing the missing clotting

factor (factor VIII) through regular injections which helps the blood to clot and minimises the likelihood of long term joint damage.

4) In 2004 all patients with bleeding disorders who had been treated with UK-sourced pooled plasma products (e.g. clotting factors for individuals with haemophilia) between 1980 and 2001 were told that, owing to potential vCJD infectivity from these products, they would be classified as at-risk of vCJD for public health purposes.

The start date of 1980 is thought to be the earliest date the agent (abnormal prion protein), that causes BSE in cattle and vCJD in humans, could have entered the food chain. The end date of 2001 is the last possible expiry date of any product manufactured by UK fractionators that had been sourced from UK donors up until 1998.

5) The government introduced a number of measures from 1997 onwards to safeguard blood and plasma supplies.

- Since 1997 all cases of vCJD that are reported to the National CJD Surveillance Unit and diagnosed as having 'probable' vCJD, result in a search of the UK Blood Services blood donor records. If the patient has donated blood, any unused parts of that blood are immediately removed from stock. The fate of all used components of blood from the donor is traced, and surviving recipients informed of their risk.
- In July 1998, the Department of Health announced that plasma for the manufacture of blood products, such as clotting factors, would be obtained from non-UK sources.
- Since October 1999, white blood cells (which may carry the greatest risk of transmitting vCJD) have been removed from all blood used for transfusion.
- In August 2002 the Department of Health announced that fresh frozen plasma for treating babies and young children born after 1 January 1996 would be obtained from the USA, extended to all children under 16 years of age (Summer 2005).
- In December 2002, the Department of Health completed its purchase of the largest remaining independent US plasma collector, Life Resources Incorporated. This secures long-term supplies of non-UK blood plasma for the benefit of NHS patients.
- Since April 2004, blood donations have not been accepted from people who have themselves received a blood transfusion in the UK since 1980. This has been extended to include apheresis donors and donors who are unsure if they had previously had a blood transfusion (August 2004).
- Since late 2005, blood donations have not been accepted from donors whose blood was transfused to patients who later developed vCJD.
- The UK Blood Services continue to promote the appropriate use of blood and tissues and alternatives throughout the NHS.

6) Specialist advice and care concerning vCJD is available from:

The National CJD Surveillance Unit, based at the Western General Hospital Edinburgh: www.cjd.ed.ac.uk. The NHS National Prion Clinic, based at The Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London http://www.nationalprionclinic.org/

7) For further information about vCJD go to:
www.hpa.org.uk/cjd
http://www.hpa.org.uk/vcjdplasmaproducts
http://www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/HealthAndSocialCareTopics/CJD/fs/en
http://www.blood.co.uk/
http://www.cjd.ed.ac.uk
http://www.nationalprionclinic.org/

8) For Health Protection Agency media enquiries please contact the Agency's Centre for Infections Press Office on:

Kate Swan	020 8327 7097
Alexandra Baker	0208 327 7098
Louise Brown	020 8327 7080
George Fletcher	020 8327 6690

Last reviewed: 17 February 2009

別紙様式第４

医薬品　研究報告　調査報告書

識別番号・報告回数	F	第1報	報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
			2009年03月04日	2009年02月18日	該当なし	

一般的名称	1. 乾燥濃縮人血液凝固第８因子（6343406） 2. ルリオクトコグアルファ（遺伝子組換え）（6343432） 3. 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（6343414）	研究報告の公表状況	http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859690542?p=1231252394302	公表国 イギリス
販売名（企業名）	1. ヘモフィルM（634340612）（Baxter） 2. リコネイト（634343201） 3. ファイバ（634341401） 4. ガンマガード（634342002） 5. プラズマプロティンフラクション（634342204			

研究報告の概要

（概要）：イギリスのおける血友病患者でのvCJDのリスクに関する報告

HPA（英国　Health Protection Agency）から、感染に対する規制が導入される以前に血漿分画製剤を投与された70歳代の血友病患者において、検死によりvCJD感染が報告された。他の死因や症状はなかったとHPAは報告している。

この血友病患者において vCJD 異常性プリオン蛋白質がどのように感染したかについての最終の評価はまだであるが、vCJD に対する安全性を確保する法案が導入された1999年以前、この患者が、1996年に血漿を提供し６カ月後にvCJDの症状を発現したドナーの血漿から生産された1バッチの第VIII因子製剤で治療されていたことは知られている。本報告は、vCJD異常性プリオン蛋白質が、初めて血友病患者において見いだされた、あるいは血漿分画製剤を使用された患者での最初の報告である。凝固因子製剤によるvCJの感染のリスクは、医師によって血友病患者へ伝えられており、2004年にはすでに1980から2001年の間に英国の血漿から生産された製剤で治療されていた血友病患者において、vCJD感染のリスクがあると言われていた。この新しい調査結果は、今まで理論的なリスクであったものが、リスクはまだ非常に小さいものであるが、血漿分画製剤で治療された患者にとって、実際のリスクがあることを示す。血液を通しての vCJD感染のリスクが最初に評価されていたときから、多くの予防措置が英国の血液の供給からリスクを最小にするために導入されている。英国の血漿が1999年から凝固因子製剤の製造のために使われておらず、合成された凝固因子製剤が患者に提供されている。

報告企業の意見	今後の対応
当該事象は、血漿分画製剤を投与された血友病患者で初めて報告されたものである。患者は、供血後にvCJDを発症したドナーから製造された血漿分画製剤を投与されていたことから、血漿分画製剤との関連を否定できないと考える。 なお、本報告で使用された製剤は、非加熱製剤の可能性が高いと考える。また、ヘモフィルMは承認を有しているが、本邦の市場には流通していない。リコネイトについても、販売を中止し本邦において、現在流通していない。ファイバ、ガンマガード、プラズマプロテインフラクション、ブミネートについては、当該報告と採血国も異なり、また、これまでにvCJD感染の報告もなく、感染のリスクは低いと考える。	今後も同様の情報収集に努める。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

[使用上の注意記載事項]

ヘモフィルM：記載なし

リコネイト：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、本剤の添加物である人血清アルブミンの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。

ファイバ、ガンマガード、プラズマプロテインフラクション、ブミネート：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。

別紙様式第４

医薬品　研究報告、調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	機構処理欄
一般的名称	4. 乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン（6343420） 5. 加熱人血漿たん白（6343422） 6. 人血清アルブミン（6343410）		研究報告の公表状況		公表国	
販売名（企業名）	） 6. ブミネート（634341005）					

研究報告の概要	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	今後の対応

Health Protection Agency

Protecting people
Preventing harm
Preparing for threats

vCJD abnormal prion protein found in a patient with haemophilia at post mortem

17 February 2009

Evidence of infection with the agent (abnormal prion protein) that causes variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) has been found at post mortem in the spleen of a person with haemophilia.

The patient, who was over 70 years old, died of a condition unrelated to vCJD and had shown no symptoms of vCJD or any other neurological condition prior to his death. The vCJD abnormal prion protein was only identified during post mortem research tests.

The Health Protection Agency is working with the UK Haemophilia Centre Doctors Organisation to ensure all patients with bleeding disorders are made aware of this preliminary information which is being further investigated. This new finding will not change the way patients with haemophilia are cared for or treated.

A final view as to how vCJD abnormal prion protein was transmitted to this haemophilia patient has yet to be reached because investigations are continuing to determine the most likely route of transmission. It is known that the patient had been treated with several batches of UK sourced clotting factors before 1999, which is when measures to improve the safety of blood in relation to vCJD were introduced. The patient's treatment had included one batch of Factor VIII that was manufactured using plasma from a donor who went on to develop symptoms of vCJD six months after donating the plasma in 1996.

This is the first time that vCJD abnormal prion protein has been found in a patient with haemophilia, or any patient treated with plasma products. This new finding, however, does not change the public health vCJD 'at risk' status of patients with bleeding disorders.

Haemophilia patients have previously been informed by their doctors of their possible increased risk of exposure to vCJD via clotting factors. In 2004 all patients with bleeding disorders who had been treated with UK-sourced pooled plasma products between 1980 and 2001 were told that, owing to potential vCJD infectivity from these products they were to be classified as at-risk of vCJD for public health purposes.

Professor Mike Catchpole, Director of the Health Protection Agency's Centre for Infections, said:

"This new finding may indicate that what was until now a theoretical risk may be an actual risk to certain individuals who have received blood plasma products, although the risk could still be quite low. We recognise that this finding will be of concern for persons with haemophilia who will be awaiting the completion of the ongoing investigations and their interpretation.

The priority is to ensure that patients are informed of this development and have access to the latest information and specialist advice from their own haemophilia centre doctor as soon as possible.

"This finding does not change our understanding of the risk from vCJD for other people in any specific way. But it does reinforce the importance of the precautionary measures that have been taken over the years.

"Since the risk of vCJD transmission through blood was first considered, a number of precautionary measures have been introduced to minimise the risk from the UK blood supply. UK plasma has not been used for the manufacture of clotting factors since 1999 and synthetic clotting factors are provided for all patients for whom they are suitable."

Ends

Notes for editors

1) The post-mortem tests were carried out as part of a research study jointly coordinated by the UK Haemophilia Centre Doctors Organisation and the National CJD Surveillance Unit. The study was commissioned in 2001 and is ongoing.

2) The likelihood of a person who is infected with the vCJD abnormal prion protein going on to develop symptoms of the disease is uncertain and may depend on individual susceptibility. It is possible that infected individuals may never develop symptoms.

3) Haemophilia is a genetic blood condition in which an essential clotting factor is either partly or completely missing. This causes a person with haemophilia to bleed for longer than normal. Treatment for haemophilia is usually by replacing the missing clotting factor

(factor VIII) through regular injections which helps the blood to clot and minimises the likelihood of long term joint damage.

4) In 2004 all patients with bleeding disorders who had been treated with UK-sourced pooled plasma products (e.g. clotting factors for individuals with haemophilia) between 1980 and 2001 were told that, owing to potential vCJD infectivity from these products, they would be classified as at-risk of vCJD for public health purposes.

The start date of 1980 is thought to be the earliest date the agent (abnormal prion protein), that causes BSE in cattle and vCJD in humans, could have entered the food chain. The end date of 2001 is the last possible expiry date of any product manufactured by UK fractionators that had been sourced from UK donors up until 1998.

5) The government introduced a number of measures from 1997 onwards to safeguard blood and plasma supplies.

- Since 1997 all cases of vCJD that are reported to the National CJD Surveillance Unit and diagnosed as having 'probable' vCJD, result in a search of the UK Blood Services blood donor records. If the patient has donated blood, any unused parts of that blood are immediately removed from stock. The fate of all used components of blood from the donor is traced, and surviving recipients informed of their risk.
- In July 1998, the Department of Health announced that plasma for the manufacture of blood products, such as clotting factors, would be obtained from non-UK sources.
- Since October 1999, white blood cells (which may carry the greatest risk of transmitting vCJD) have been removed from all blood used for transfusion.
- In August 2002 the Department of Health announced that fresh frozen plasma for treating babies and young children born after 1 January 1996 would be obtained from the USA, extended to all children under 16 years of age (Summer 2005).
- In December 2002, the Department of Health completed its purchase of the largest remaining independent US plasma collector, Life Resources Incorporated. This secures long-term supplies of non-UK blood plasma for the benefit of NHS patients.
- Since April 2004, blood donations have not been accepted from people who have themselves received a blood transfusion in the UK since 1980. This has been extended to include apheresis donors and donors who are unsure if they had previously had a blood transfusion (August 2004).
- Since late 2005, blood donations have not been accepted from donors whose blood was transfused to patients who later developed vCJD.
- The UK Blood Services continue to promote the appropriate use of blood and tissues and alternatives throughout the NHS.

6) Specialist advice and care concerning vCJD is available from:

The National CJD Surveillance Unit, based at the Western General Hospital Edinburgh: www.cjd.ed.ac.uk. The NHS National Prion Clinic, based at The Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London http://www.nationalprionclinic.org/

7) For further information about vCJD go to:
www.hpa.org.uk/cjd
http://www.hpa.org.uk/vcjdplasmaproducts
http://www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/HealthAndSocialCareTopics/CJD/fs/en
http://www.blood.co.uk/
http://www.cjd.ed.ac.uk
http://www.nationalprionclinic.org/

8) For Health Protection Agency media enquiries please contact the Agency's Centre for Infections Press Office on:

Kate Swan	020 8327 7097
Alexandra Baker	0208 327 7098
Louise Brown	020 8327 7080
George Fletcher	020 8327 6690

Last reviewed: 17 February 2009

医薬品
医薬部外品　研究報告　調査報告書
化粧品

別紙 3-1

識別番号・報告回数		回	報告日 年　月　日	第一報入手日 2009 年 3 月 4 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	Decontamination of prion protein (BSE301V) using a genetically engineered protease Dickinson, J. et al., J. Hosp. Infect. 72; 65-70, 2009	公表国 英国	
販売名（企業名）						

研究報告の概要

英国健康保護局は，手術器具の汚染除去に適すると考えられる新規のプリオン不活化法を開発する試みとして，Bacillus lentus，サブチリシン遺伝子を変異させて得られたアルカリプロテアーゼである MC3（または PrionzymeTM）の使用について説明している。この研究プログラムは，散発的クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)が神経外科手術で伝播するという所見によって進められた。新規変異株は野生型サブチリシンのアルカリプロテアーゼ中，3 つのアミノ酸が置換されており，より高い熱安定性ならびにより速い触媒速度を示す。著者らは本稿において，プリオンに感染したマウスの脳ホモジネートを MC3 とともに pH 8，10 および 12 で in vitro でインキュベートしたところ，すべての免疫反応性 PrP^{Sc}（感染性プリオンタンパク質）が完全に分解されたことをウェスタンブロット法で確認した。同条件下においては部分的にしか分解しないプロテイナーゼ K と比較すると，MC3 はより高い有効性を示した。これらの結果は in vivo の実験によって裏付けられており，この実験では MC3 で分解した感染性マウス脳ホモジネート（iMBH）でスパイクしたマウスの 66.6%が 18 ヵ月を超えて生存し（平均インキュベート期間 447±154 日間），一方 10^{-8} に希釈した iMBH をスパイクしたマウスの生存率は 30.4%（326±162 日間）であった。この有意差は 7 log 超のプリオンクリアランスに相当する。これに対して，プロテイナーゼ K で分解した iMBH をスパイクしたマウスの全生存率は 22.7%（327±151 日）と低かった。著者らは，アルカリ条件下における MC3 による分解は，簡単かつ安全な汚染除去法であり，医療器具に対し非破壊的であることから，医療上の管理および手術器具の汚染除去において広範に適用可能であると結論付けている。

報告企業の意見	今後の対応
この新規手法は，手術器具のプリオン汚染除去に関する興味深いものであり，また，適用された場合は，集団における外科的伝播のリスクならびに比較的高い有病率（英国など）を低減させるのに寄与すると考えられる。しかしながら，このような技術が血漿分画製剤の製造工程においてプリオンに対する病原体除去・不活化能力をさらに向上させることができるか否かは未だ不明である。	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，本手法の血漿分画製剤の製造工程への適用に関する情報収集に努める。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

BYL-2009-0371

BYL-2009-0371

Journal of Hospital Infection (2009) 72, 65–70

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

www.elsevierhealth.com/journals/jhin

Decontamination of prion protein (BSE301V) using a genetically engineered protease

J. Dickinson [a], H. Murdoch [a], M.J. Dennis [a], G.A. Hall [a], R. Bott [b], W.D. Crabb [b], C. Penet [b], J.M. Sutton [a,*], N.D.H. Raven [a]

[a] *Health Protection Agency, Porton Down, Salisbury, UK*
[b] *Danisco US Inc., Genencor Division, Rochester, NY, USA*

Received 15 July 2008; accepted 15 December 2008
Available online 6 February 2009

KEYWORDS
Bacillus lentus subtilisin; Bovine spongiform encephalopathy; Inactivation processes; Variant Creutzfeldt–Jakob disease

Summary A previous study has demonstrated the potential of alkaline proteases to inactivate bovine spongiform encephalopathy (BSE301V). Here we explored the use of MC3, a genetically engineered variant of *Bacillus lentus* subtilisin. MC3 was used to digest BSE301V infectious mouse brain homogenate (iMBH). MC3 eliminated all detectable 6H4-immunoreactive material at pH 10 and 12; however, Proteinase K was only partially effective at pH 12. When bioassayed in VM mice, MC3- and Proteinase K-digested iMBH gave respectively 66.6% and 22.7% survival rates. Using a titration series for disease incubation, this equates to a >7 log reduction in infectivity for MC3 and >6 log reduction for Proteinase K. This study demonstrates the potential for thermostable proteases to be developed as effective inactivation processes for prion agents in healthcare management.
Crown Copyright © 2009 Published by Elsevier Ltd on behalf of The Hospital Infection Society. All rights reserved.

Introduction

The emergence of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in cattle, believed to have given rise to variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD) in humans, has generated a number of public health issues. Although any residual risk of eating BSE-contaminated food has been minimised, there continues to be a threat of onward transmission by iatrogenic routes.

Defining the levels of risk of transmission of human prion disorders via surgery, transplant or transfusion has proved difficult due to the unique nature of these agents, uncertainties about the underlying prevalence of the disease and the absence of ante-mortem diagnostic methods. The number of clinical vCJD cases remains low: 167

* Corresponding author. Address: Technology Development Group, Health Protection Agency, CEPR, Porton Down, Salisbury, Wiltshire SP4 0JG, UK. Tel.: +44 1980 612100; fax: +44 1980 612622.
E-mail address: mark.sutton@hpa.org.uk

0195-6701/$ - see front matter Crown Copyright © 2009 Published by Elsevier Ltd on behalf of The Hospital Infection Society. All rights reserved.
doi:10.1016/j.jhin.2008.12.007

(dead and alive) definite or probable cases of vCJD in the UK with a further 43 cases worldwide to June 2008 [University of Edinburgh's National Creutzfeldt–Jakob Disease Surveillance Unit (NCJDSU) website]. All clinical cases have been restricted to a single genotype, being homozygous for methionine at codon 129 of the prion protein gene (*PRNP*). Further cases of potential infection, with no known clinical disease, have been identified in the two remaining genotypes: two valine homozygotes from a retrospective study looking at appendix samples and a heterozygote case of blood transfusion related transmission.[1–3] Studies suggest that clinical manifestation in these genotypes may require extended incubations and possibly present with different clinical symptoms.[4,5]

The estimation of transmission risk via vCJD is difficult as certain aspects of its presentation differ significantly from the historical forms of CJD. PrP^{Sc}, a biomarker for prion infectivity, has been found at much higher levels in vCJD-infected lymphoid and peripheral nervous tissue than sporadic CJD (sCJD) infected tissue.[6,7] This suggests that the iatrogenic transmission of vCJD is more likely than sCJD, which is supported by the identification of four cases of transfusion-related vCJD.[3,8,9] However, there are well-documented cases of transmission of sCJD via neurosurgery, transplant of dura mater and human growth hormone.[10–14] Some studies have also suggested that an increased rate of sCJD is associated with an increase in the number of surgical events an individual may have undergone.[15,16] In addition, PrP^{Sc} signal has been shown in sCJD-infected skeletal muscle and adrenal gland, suggesting that infectivity may be more widespread than originally thought.[17,18]

Given the high levels of uncertainty, validated methods for the decontamination of surgical instruments are urgently required. It is widely accepted that autoclaving only partially inactivates TSE agents.[19,20] The World Health Organization (WHO) recommends extended treatment with high concentrations of sodium hypochlorite or sodium hydroxide but these are not suitable for many applications, including routine decontamination of surgical instruments.[21] We report here an extension of our previous work using genetically engineered alkaline proteases in an inactivation model relevant to treatment of surgical instruments.

Methods

Reagents and models

Proteinase K was supplied by Finnzymes (Espoo, Finland) and MC3 ('Prionzyme™') by Danisco US Inc., Genencor Division (Rochester, NY, USA). Preparation of BSE301V mouse brain homogenate, analysis by sodium dodecyl sulphate (SDS)–polyacrylamide gel electrophoresis, western blotting and bioassays were carried out as previously described.[22] Animal studies were conducted in compliance with current UK Home Office regulations and licences.

Assessment of the subtilisin variants

The kinetic parameters k_{cat}, K_M, and k_{cat}/K_M were measured by hydrolysis of succinyl-L-Ala-L-Ala-L-Pro-L-Phe-*p*-nitroanilide (AAPFpna).[23] To assess thermal stability, purified enzyme (15 μg/mL in 0.1 mol/L glycine, 0.01% Tween-80, pH 10.0) ± 50 mmol/L $CaCl_2$ was incubated at 10 °C for 5 min, 10 °C to 60 °C over 1 min and 60 °C for 20 min, then placed on ice for 10 min and enzyme activity measured by hydrolysis as above.

Results

Protease digestion of infectious MBH (iMBH)

Digestion of BSE301V iMBH by MC3 was assessed at different pH values. At all pH values tested, MC3 was able to reduce the levels of 6H4-reactive material as detected by western blot (Figure 1). The western blots showed the presence of the characteristic triple bands corresponding to the unglycosylated, monoglycosylated and diglycosylated forms of PrP^{Sc}. Bands were fully digested at pH 8, 10 and 12: this is in line with previous results showing that alkaline pH is critical to effective digestion of PrP^{Sc} by subtilisin-type proteases.[22] At pH 4, PrP^{Sc} is only partially digested, whereas greater digestion is observed at pH 2 and 6, suggesting that the conformation at pH 4 may be especially resistant to proteolysis. Proteinase K was relatively poor at eliminating PrP^{Sc} with a smear of material evident even at pH 12, partial digestion of PrP^{Sc} at pH 8 and 10, resolution to PrP^{Sc} at pH 6 and little or no effect at pH 2 and 4 (Figure 1). Digestions of iMBH with MC3 at 50, 60, 70 and 80 °C were analysed by western blot; digestion at 60 °C appeared to be most effective (data not shown).

Assessment of MC3-digested iMBH by bioassay gave a highly significant reduction in the overall levels of infectivity compared with our previous study (Figure 2). Of the mice challenged with MC3-digested iMBH, 66.6% survived to the end of the study with a mean incubation of 447 ± 154 days (assuming that all animals had been culled at 18

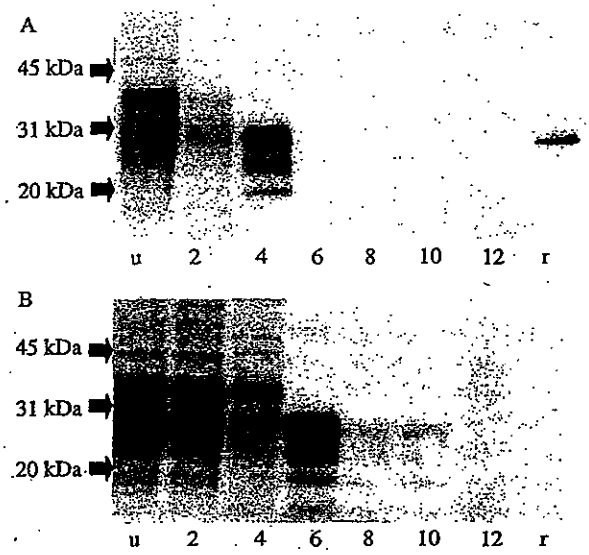


Figure 1 Degradation of 6H4-immunoreactive material by proteases under alkaline conditions. Infectious mouse brain homogenate (iMBH) dialysed against pH buffer indicated, digested for 30 min at 60 °C with 2 mg/mL MC3 (A) and Proteinase K (B). Digestion was assessed by western blot with 6H4. Lane r: recombinant PrP (Prionics); lane u: undigested iMBH in PBS.

months post challenge). This compares with 29.2% (315 ± 173 days) and 30.4% (326 ± 162 days) survival for 10^{-7} and 10^{-8} dilutions of iMBH respectively.[22] The incubation period (447 ± 154 days) is significantly different from the 10^{-8} dilution (326 ± 162 days), equating to a >7 log clearance, as assessed by Kaplan–Meier survival analysis ($P = 0.0195$). Data from our previous study show incubation of iMBH with pH 12 buffer resulted in a reduction in infectivity of ~1 log from 135.8 ± 5.59 to 142.8 ± 9.62 for an equivalent dilution of iMBH. Extended incubation periods of 327 ± 151 days were also obtained for Proteinase K digestion although there was a lower overall survival rate of 22.7%. These values were not significantly different from the 10^{-8} dilution ($P = 0.7971$). Histology was carried out to confirm disease pathology and showed complete correlation between clinical endpoint and signs of disease in the brain (results not shown).

Relevance of the genetic modifications to MC3 and its ability to digest prion material

MC3, a proprietary alkaline protease, represents a genetically engineered variant of the *Bacillus lentus* subtilisin with amino acid changes N76D/

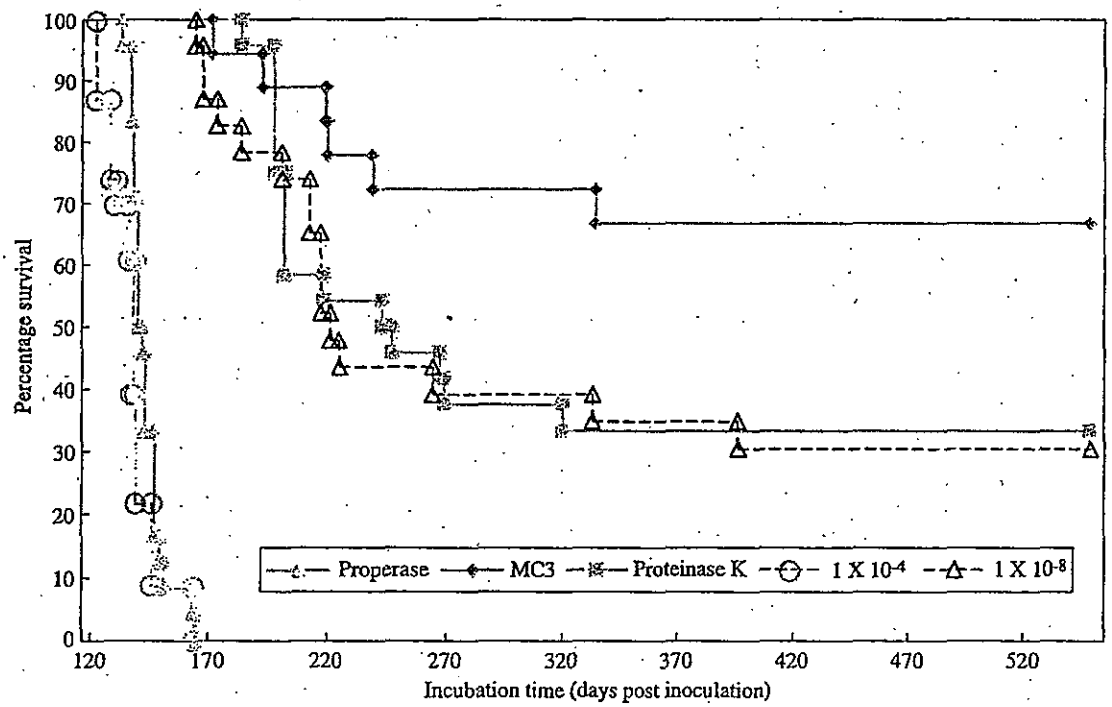


Figure 2 Bioassay survival curves of protease-treated BSE-301V infectious mouse brain homogenate (iMBH) in VM mice. Percentage survival of mice was assessed following protease digestion of 10% BSE301V iMBH. The values were compared to a titration of iMBH in naive MBH (nMBH) as published previously.[22]

Table I Thermal stability and enzymatic characteristics of engineered proteases[a]

	Thermal stability ($T_{1/2}$ min)[b] (% of Purafect)	Enzyme kinetic analysis		
		k_{cat} (1/s)	K_M (M)	k_{cat}/K_M
Purafect	100	170	0.78	2.20E+05
Properase	100	435	1.89	2.30E+05
MC3	460	830	1.6	5.20E+05

[a] Measured by hydrolysis of succinyl-L-Ala-L-Ala-L-Pro-L-Phe-*p*-nitroanilide at pH 8.6, 25 °C.
[b] pH 10 buffer.

S103A/V104I.[24] The effects of the three amino acid modifications in MC3 were compared with both the parent enzyme (wild type *Bacillus lentus* subtilisin; Purafect) and Properase (Table I). At pH 10, MC3 shows significantly improved thermal stability with the half-life of the enzyme extended by >4.5-fold compared with Purafect and Properase. Enzyme kinetics were measured by hydrolysis of the substrate AAPFpna. MC3 showed significantly improved catalytic properties with a higher catalytic rate (k_{cat}/K_M) of 5.2×10^5 compared with 2.3×10^5 for Properase and 2.2×10^5 for Purafect.

Discussion

This study demonstrates the ability of genetically engineered proteases, selected for improved stability and catalytic properties at alkaline pH, to digest prion material. We have reduced BSE301V infectivity from ~3 log with Properase in our previous study to >7 log with MC3. This compares favourably with established decontamination/disinfection processes and is beyond the 5 log reduction recommended by the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) on its website. MC3 can be easily introduced into existing healthcare practice and avoids the harsh conditions for instruments, operators and the environment that are associated with the WHO guideline conditions of 20 000 ppm active chlorine or 1 mol/L sodium hydroxide. The alkaline pH required for inactivation is comparable with other alkaline prion inactivating cleaners on the market (neodisher® Septo-Clean, Serchem Delta) and is compatible with stainless steel instruments. The 30 min contact time of the enzyme with iMBH was selected on the basis of compatibility with a pre-soak process for the final product.

Since the publication of our earlier study, several other groups have described approaches to the inactivation of prions including further protease-based, detergent-based and gas-phase inactivants.[20,25–35] Comparing data between these models is extremely difficult as a variety of TSE agents, animal models and challenge regimes have been used to assess decontamination. The relevance of different scrapie strains to the inactivation of human prion agents (and BSE) has been questioned, given their lower stability to thermal, chemical and enzymatic denaturation.[20,36,37] Given this uncertainty it would seem most appropriate to use a high titre TSE agent that is directly relevant to human disease in an animal model with no transmission barrier. At the moment such models are limited to the type of strain used here, a murine passaged BSE strain as a model for BSE and vCJD, or vCJD/sCJD in a human transgenic murine model.

Many inactivation studies have used the wire implant model as pioneered by Weissman and colleagues.[38] Although these studies are clearly directly relevant for assessing the effectiveness of prion removal from steel surfaces, they may be limited in their ability to show large reduction values due to the limited volume of material on the wire. Titration curves for 263K scrapie on wires consistently show a very rapid decrease in infectivity at ~4–6 log dilutions compared to the 8 log dilutions typical of this agent in solution.[30,31] Limited data using wire implants in overexpressing transgenic mouse models offer no improvement in sensitivity.[25,33] SEAC has highlighted on its website the need for a standardised model which can be used to compare the efficacy of decontamination technologies. The guidance suggests that a suitable model should mimic the clinical situation, for which the decontamination technology is to be used, as closely as possible. SEAC recognises that infectivity bound to a metal surface, particularly material that is dried on, may represent a tougher challenge than infectivity in solution. However, the guidance also suggests that any decontamination process should demonstrate a reduction in infectivity of ≥5 log, to offer an appreciable improvement over existing practices. In reality this may mean that two models need to be employed: a wire model to demonstrate clinical efficacy and an 'in-solution' model to ensure sufficient dynamic range.

The improved thermal stability and increased catalytic rate of MC3 have clearly contributed to its ability to inactivate prions. The ability of proteases to degrade prions appears to be dependent on the use of reaction conditions or additives that open up the structure of the infectious molecule to allow access to the peptide bonds. Based on previous results we continued to use alkaline conditions as this appeared to be generally more efficient at allowing protease digestion. This was supported by bioassay results showing a reduced log inactivation when experimentally the pH dropped below pH 12 (results not shown). Other groups have used detergent, principally SDS, usually in the presence of heat to effect similar conformational changes to promote protease digestion.[27,28,39]

There are many examples of the use of genetic engineering to enhance the properties of naturally occurring enzymes, and subtilisin-type proteases have been among the foremost of those modified.[22] Properase and MC3 are all engineered versions of the *B. lentus* subtilisin backbone and were selected for these studies on the basis of their stability and activity at alkaline pH. Clearly such an approach has applications in healthcare management with the methods being simple and safe to use and non-destructive to medical instruments.

Acknowledgements

We acknowledge the expert assistance of the Biological Investigations Group at the Centre for Emergency Preparedness and Response, Health Protection Agency. Statistical analysis was carried out by M. Vassey with input from G. Hatch. Histological assessment of brains was conducted by the Veterinary Laboratories Agency, Weybridge, UK.

Conflict of interest statement

The views expressed in the publication are those of the authors and not necessarily those of the Health Protection Agency or any other funding body.

Funding source

Danisco US Inc., Genencor Division, 200 Meridian Centre Blvd, Rochester, NY, USA.

References

1. Ironside JW, Bishop MT, Connolly K, *et al.* Variant Creutzfeldt–Jakob disease: prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study. *Br Med J* 2006;332:1186–1188.
2. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, *et al.* Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004;203:733–739.
3. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;364:527–529.
4. Bishop MT, Hart P, Aitchison L, *et al.* Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *Lancet Neurol* 2006;5:393–398.
5. Wadsworth JD, Asante EA, Desbruslais M, *et al.* Human prion protein with valine 129 prevents expression of variant CJD phenotype. *Science* 2004;306:1793–1796.
6. Head MW, Ritchie D, Smith N, *et al.* Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic, and variant Creutzfeldt–Jakob disease: an immunohistochemical, quantitative, and biochemical study. *Am J Pathol* 2004;164:143–153.
7. Herzog C, Sales N, Etchegaray N, *et al.* Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection. *Lancet* 2004;363:422–428.
8. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, *et al.* Possible transmission of variant Creutzfeldt–Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417–421.
9. Wroe SJ, Pal S, Siddique D, *et al.* Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt–Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006;368:2061–2067.
10. Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, *et al.* Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt–Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977;1:478–479.
11. Brown P, Preece M, Brandel JP, *et al.* Iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55:1075–1081.
12. Anonymous. Leads from the MMWR. Update: Creutzfeldt–Jakob disease in a patient receiving a cadaveric dura mater graft. *J Am Med Assoc* 1987;258:309–310.
13. Brooke FJ, Boyd A, Klug GM, Masters CL, Collins SJ. Lyodura use and the risk of iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease in Australia. *Med J Aust* 2004;180:177–181.
14. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Jones ME, Preece MA. Creutzfeldt–Jakob disease in United Kingdom patients treated with human pituitary growth hormone. *Neurology* 2003;61:783–791.
15. 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; 353:693–697.
16. Ward HJ, Everington D, Croes EA, *et al.* Sporadic Creutzfeldt–Jakob disease and surgery: a case–control study using community controls. *Neurology* 2002;59:543–548.
17. Peden AH, Ritchie DL, Head MW, Ironside JW. Detection and localization of PrPSc in the skeletal muscle of patients with variant, iatrogenic, and sporadic forms of Creutzfeldt–Jakob disease. *Am J Pathol* 2006;168:927–935.
18. Herzog C, Riviere J, Lescoutra-Etchegaray N, *et al.* PrPTSE distribution in a primate model of variant, sporadic, and iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease. *J Virol* 2005;79: 14339–14345.
19. Taylor D. Practical aspects of decontamination of the unconventional transmissible agents that cause sporadic and variant Creutzfeldt–Jakob disease and other similar human diseases. *Ig Sanita Pubbl* 2004;60:141–150.
20. Peretz D, Supattapone S, Giles K, *et al.* Inactivation of prions by acidic sodium dodecyl sulfate. *J Virol* 2006;80:322–331.
21. Anonymous. WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO

Consultation, Geneva, Switzerland, 23–26 March 1999. HO/CDS/CSR/APH/2000.3. Geneva: WHO.
22. McLeod AH, Murdoch H, Dickinson J, *et al.* Proteolytic inactivation of the bovine spongiform encephalopathy agent. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;317:1165–1170.
23. Bonneau PR, Graycar TP, Estell DA, Jones JB. Alteration of the specificity of subtilsin BPN' by site-directed mutagenesis in its S_1 and S_1' binding sites. *J Am Chem Soc* 1991; 113:1026–1030.
24. Graycar TP, Bott RR, Caldwell RM, *et al.* Altering the proteolytic activity of subtilisin through protein engineering. *Ann NY Acad Sci* 1992;672:71–79.
25. Lawson VA, Stewart JD, Masters CL. Enzymatic detergent treatment protocol that reduces protease-resistant prion protein load and infectivity from surgical-steel monofilaments contaminated with a human-derived prion strain. *J Gen Virol* 2007;88:2905–2914.
26. Muller-Hellwig S, Groschup MH, Pichner R, *et al.* Biochemical evidence for the proteolytic degradation of infectious prion protein PrPsc in hamster brain homogenates by foodborne bacteria. *Syst Appl Microbiol* 2006;29:165–171.
27. Yoshioka M, Murayama Y, Miwa T, *et al.* Assessment of prion inactivation by combined use of Bacillus-derived protease and SDS. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007;71:2565–2568.
28. Jackson GS, McKintosh E, Flechsig E, *et al.* An enzyme-detergent method for effective prion decontamination of surgical steel. *J Gen Virol* 2005;86:869–878.
29. Tsiroulnikov K, Rezai H, Bonch-Osmolovskaya E, *et al.* Hydrolysis of the amyloid prion protein and nonpathogenic meat and bone meal by anaerobic thermophilic prokaryotes and streptomyces subspecies. *J Agric Food Chem* 2004;52: 6353–6360.
30. Fichet G, Comoy E, Dehen C, *et al.* Investigations of a prion infectivity assay to evaluate methods of decontamination. *J Microbiol Methods* 2007;70:511–518.
31. Lemmer K, Mielke M, Kratzel C, *et al.* Decontamination of surgical instruments from prions. II. In vivo findings with a model system for testing the removal of scrapie infectivity from steel surfaces. *J Gen Virol* 2008;89:348–358.
32. Fichet G, Comoy E, Duval C, *et al.* Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices. *Lancet* 2004;364:521–526.
33. Fichet G, Antloga K, Comoy E, Deslys JP, McDonnell G. Prion inactivation using a new gaseous hydrogen peroxide sterilisation process. *J Hosp Infect* 2007;67:278–286.
34. Baxter HC, Campbell GA, Whittaker AG, *et al.* Elimination of transmissible spongiform encephalopathy infectivity and decontamination of surgical instruments by using radio-frequency gas-plasma treatment. *J Gen Virol* 2005; 86:2393–2399.
35. Yan ZX, Stitz L, Heeg P, Pfaff E, Roth K. Infectivity of prion protein bound to stainless steel wires: a model for testing decontamination procedures for transmissible spongiform encephalopathies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25: 280–283.
36. Taylor DM, Fernie K, Steele PJ, McConnell I, Somerville RA. Thermostability of mouse-passaged BSE and scrapie is independent of host PrP genotype: implications for the nature of the causal agents. *J Gen Virol* 2002;83:3199–3204.
37. Kuczius T, Groschup MH. Differences in proteinase K resistance and neuronal deposition of abnormal prion proteins characterize bovine spongiform encephalopathy (BSE) and scrapie strains. *Mol Med* 1999;5:406–418.
38. Zobeley E, Flechsig E, Cozzio A, Enari M, Weissmann C. Infectivity of scrapie prions bound to a stainless steel surface. *Mol Med* 1999;5:240–243.
39. Langeveld JP, Wang JJ, Van de Wiel DF, *et al.* Enzymatic degradation of prion protein in brain stem from infected cattle and sheep. *J Infect Dis* 2003;188:1782–1789.

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 2009年2月4日	新医薬品等の区分 該当なし	厚生労働省処理欄
一般的名称	①乾燥抗HBs人免疫グロブリン ②ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン	研究報告の公表状況	Lancet Neurology 2009; 8: 57-66	公表国 イギリス		
販売名 (企業名)	①ヘブスブリン（ベネシス） ②静注用ヘブスブリンーIH（ベネシス）					

研究報告の概要

〔変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の遺伝的危険因子：ゲノムワイド（全ゲノム）でのアソシエーション（関連性）研究〕

＜背景＞

ヒトおよび動物のプリオン病は遺伝子の管理下にあるが、PRNP（プリオンたん白をコード化する遺伝子）以外については変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の原因物質である牛海綿状脳症（BSE）プリオンに対するヒト罹患しやすさについてはほとんどわかっていない。

＜方法＞

我々はvCJDのリスクのゲノムワイドアソシエーション研究（GWAS:genome-wide association study ゲノム全体を対象とした疾病との関連性の研究）を行い、また、我々の知見の再現性確認のためにヒトプリオン病の多くのカテゴリーからのサンプル（929サンプル）および英国（UK）とパプアニューギニアから得られたコントロールサンプル（4254サンプル）で調べた。そのUKコントロールにはWellcome Trust Case Control Consortium（WTCCC）によってジェノタイピングされたものが含まれている。我々はまた、プリオン病の臨床的表現型の遺伝的調節に関してフォローアップ分析も行い、プリオン感染マウス細胞モデル中での候補遺伝子発現を分析した。

＜調査結果＞

PRNP遺伝子座はプリオン病のいくつかのマーカーと全てのカテゴリーを通じてリスクに強く関連していた（最も関連性が強いとされた単一のSNP〔一塩基多型〕のvCJDにおけるアソシエーションは$p=2.5\times10^{-17}$;vCJDにおいてハプロタイプアソシエーションは$p=1\times10^{-24}$）。疾病リスクへの主な寄与はPRNP多型コドン129によって付与されるものではあるが、別の近傍のSNPによってvCJDのリスクの増大がもたらされた。PRNPに加えて、RARB（レチノイン酸受容体βをコードする遺伝子）の上流に技術的にバリデートされたSNPアソシエーションが1つあり、それはゲノムワイドな有意性を示した（$p=1.9\times10^{-7}$）。類似のアソシエーションが医原性CJD（iCJD）患者の小規模なサンプルで見出されたが（p=0.030）、孤発性CJD（sCJD）やクールーでは認められなかった。培養細胞では、レチノイン酸はプリオンタンパク質の発現を調節している。我々はSTMN2（SCG10をコードする遺伝子）の上流の領域中に獲得性プリオン病とのアソシエーションを1つ見出し、そのアソシエーションは、vCJD（$p=5.6\times10^{-5}$）、クールー潜伏期間（p=0.017），およびクールーに対する抵抗性（$p=2.5\times10^{-4}$）であった。そのリスクジェノタイプはsCJDとは関連していなかったが発症年齢の早期化をもたらしていた。さらに、Stmn2の発現はプリオン病のマウス細胞モデルにおいては感染後30分の1に低減していた。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

代表として静注用ヘブスブリンーIH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。

報告企業の意見	今後の対応
vCJDの原因病原体であるBSEプリオンに対するヒトの感受性について遺伝子レベルでの解析を行ったことについての報告である。 血漿分画製剤は理論的なvCJD伝播リスクを完全に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、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。	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。

30

Genetic risk factors for variant Creutzfeldt–Jakob disease: a genome-wide association study

Simon Mead, Mark Poulter, James Uphill, John Beck, Jerome Whitfield, Thomas E F Webb, Tracy Campbell, Gary Adamson, Pelagia Deriziotis, Sarah J Tabrizi, Holger Hummerich, Claudio Verzilli, Michael P Alpers, John C Whittaker, John Collinge

Summary

Background Human and animal prion diseases are under genetic control, but apart from *PRNP* (the gene that encodes the prion protein), we understand little about human susceptibility to bovine spongiform encephalopathy (BSE) prions, the causal agent of variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD).

Methods We did a genome-wide association study of the risk of vCJD and tested for replication of our findings in samples from many categories of human prion disease (929 samples) and control samples from the UK and Papua New Guinea (4254 samples), including controls in the UK who were genotyped by the Wellcome Trust Case Control Consortium. We also did follow-up analyses of the genetic control of the clinical phenotype of prion disease and analysed candidate gene expression in a mouse cellular model of prion infection.

Findings The *PRNP* locus was strongly associated with risk across several markers and all categories of prion disease (best single SNP [single nucleotide polymorphism] association in vCJD $p=2\cdot5\times10^{-17}$; best haplotypic association in vCJD $p=1\times10^{-24}$). Although the main contribution to disease risk was conferred by *PRNP* polymorphic codon 129, another nearby SNP conferred increased risk of vCJD. In addition to *PRNP*, one technically validated SNP association upstream of *RARB* (the gene that encodes retinoic acid receptor beta) had nominal genome-wide significance ($p=1\cdot9\times10^{-7}$). A similar association was found in a small sample of patients with iatrogenic CJD ($p=0\cdot030$) but not in patients with sporadic CJD (sCJD) or kuru. In cultured cells, retinoic acid regulates the expression of the prion protein. We found an association with acquired prion disease, including vCJD ($p=5\cdot6\times10^{-5}$), kuru incubation time ($p=0\cdot017$), and resistance to kuru ($p=2\cdot5\times10^{-4}$), in a region upstream of *STMN2* (the gene that encodes SCG10). The risk genotype was not associated with sCJD but conferred an earlier age of onset. Furthermore, expression of *Stmn2* was reduced 30-fold post-infection in a mouse cellular model of prion disease.

Interpretation The polymorphic codon 129 of *PRNP* was the main genetic risk factor for vCJD; however, additional candidate loci have been identified, which justifies functional analyses of these biological pathways in prion disease.

Funding The UK Medical Research Council.

Lancet Neurol 2009; 8: 57–66

Published Online December 11, 2008 DOI:10.1016/S1474-4422(08)70265-5

See Reflection and Reaction page 25

Medical Research Council Prion Unit and Department of Neurodegenerative Disease, Institute of Neurology, Queen Square, London, UK (S Mead PhD, M Poulter BSc, J Uphill BSc, J Beck BSc, J Whitfield MA, T Webb MRCP, T Campbell BSc, G Adamson BS, P Deriziotis MSc, S J Tabrizi PhD, H Hummerich PhD, M P Alpers FRS, J Collinge FRS); Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka, Eastern Highlands Province, Papua New Guinea (J Whitfield); Centre for International Health, Curtin University, Perth, Australia (M P Alpers); and Department of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK (C Verzilli PhD, J C Whittaker PhD)

Correspondence to: John Collinge, MRC Prion Unit and Department of Neurodegenerative Disease, Institute of Neurology, Queen Square, London WC1N 3BG, UK j.collinge@prion.ucl.ac.uk

Introduction

Prion diseases are transmissible, fatal, neurodegenerative conditions of human beings and animals that are caused by the autocatalytic misfolding of host-encoded prion protein (PrP).[1] An epizootic prion disease, bovine spongiform encephalopathy (BSE), widely exposed the population of the UK (and, to a lesser extent, many other populations) to prion infection. The subsequent diagnosis of variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD) in young British adults, and the experimental finding that this was caused by BSE-like prions,[2–4] resulted in a major public and animal health crisis.

Although the number of recorded clinical cases of vCJD to date has been small (~200) in relation to the millions of people who were potentially exposed, how many individuals were infected is unclear. The clinically silent incubation period in human beings can exceed 50 years,[5] and estimates of the prevalence of subclinical infection made on the basis of screening archived surgical specimens predicts that thousands of individuals in the UK are infected.[6] Blood transfusion seems to be an efficient route of secondary transmission[7] but no screening test to ensure the safety of blood products is yet available. Case control studies have identified no unusual occupational, dietary, or other exposure to BSE prions among patients with vCJD,[8] which suggests that genetic factors might be crucial.

A known genetic factor for susceptibility to prion disease is the common single nucleotide polymorphism (SNP) at codon 129 in *PRNP*, the gene that encodes PrP in human beings. Here, either methionine (~60% allele frequency in Europeans) or valine is encoded.[9] All patients with vCJD who have been genotyped are homozygous for methionine,[10] which represents the strongest association to date of a common genotype with any disease. Although this is a powerful effect, about a third of the exposed UK population have this genotype. An important role for other genetic loci is supported by the results of mouse quantitative trait locus studies, which have identified many regions that are not linked to *Prnp* but control the highly variable prion disease incubation periods,[11,12] including that of BSE prions.[13] The importance to public health of understanding susceptibility to BSE prion infection in human beings is therefore clear.

We undertook a genome-wide association study with 100K and 500K Affymetrix arrays with all available samples

from white British patients with vCJD (n=119) compared with our own and publicly available UK control data, which was genotyped by the Wellcome Trust Case-Control Consortium (WTCCC). Because all available vCJD samples from the UK were included in the discovery phase, we went on to compare the top-ranked SNP associations and additional SNPs at the *PRNP* locus with a large and diverse collection of patients with prion disease, including those with iatrogenic CJD (iCJD), sporadic CJD (sCJD), and kuru.

Methods

Samples

Figure 1 shows the four tiers of genotyping in the study. Samples were obtained from 119 patients with vCJD (ten patients with probable vCJD and 109 patients with definite vCJD) who were diagnosed at the National Prion Clinic (NPC), London, or the National CJD Surveillance Unit (NCJDSU), Edinburgh, between 1995 and 2005 according to established criteria. Patients who acquired iatrogenic vCJD through blood transfusion were not included in this series. All patients with vCJD were thought to have acquired the disease in the UK and were of white British ethnic origin (60% were men; mean age of disease onset was 29·8 [SD 10·9] years).

For more on the criteria see http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/acdp/tseguidance/tseguidance_annexb.pdf

Samples were obtained from 506 patients with probable or definite sCJD diagnosed according to established criteria and from 28 patients with iCJD related to exposure to cadaver-derived growth hormone in the 1980s or earlier; these samples were obtained from the NPC or the NCJDSU or from other clinical colleagues in the UK. All patients were from the UK or elsewhere in northern Europe. Although most patients were of white British ethnic origin, and all patients of known non-white ethnic origin were excluded, this information was based on names and geographical location for some samples. 325 patients had pathologically confirmed sCJD and 181 patients had a diagnosis of probable sCJD with a high specificity according to published WHO criteria, although some of these patients might have had a neuropathological diagnosis made elsewhere.[14] Mean age of disease onset was 68·2 (SD 12·0) years for the patients with sCJD and 31·1 (6·3) years for the patients with iCJD. 50% of the samples from patients with sCJD were from men.

For WTCCC genotype data see http://www.wtccc.org.uk/info/access_to_data_samples.shtml

Before 1987, kuru surveillance was done by many different investigators; however, from 1987 to 1995 surveillance was done solely by the Kuru Surveillance Team of the Papua New Guinea Institute of Medical Research. From 1996, kuru surveillance was strengthened: a field base and basic laboratory for sample processing and storage were established in the village of Waisa in the South Fore, and a wide collection of population control samples were taken.[5] The samples from patients with kuru (n=151) were taken from young children, adolescents, and adults during the peak of the epidemic and from recent cases of kuru with long incubation times in elderly patients. The patients lived in the South Fore (n=53), North Fore (n=40), Gimi (n=3), and Keiagana (n=10) regions; linguistic group was not known in 45 patients.

Elderly women who had been exposed to kuru were defined as aged older than 50 years in 2000 and from a region that had been exposed to kuru: South Fore (n=74), North Fore (n=36), Gimi (n=13), and Keiagana (n=2). The modern-day healthy population from the exposed region was obtained by matching each elderly woman to at least two current residents of the same village who were aged less than 50 years in 2000. These mostly came from the South Fore, with some from the North Fore, and a small number of individuals from Gimi, Keiagana, and Yagaria linguistic groups, as indicated. First-degree relatives of the elderly women, identified by either genealogical data or microsatellite analysis, were excluded from these groups.

155 samples were from volunteers recruited by the Medical Research Council Prion Unit from the National Blood Service (NBS). Information was collected about their sex, age, ethnic origin, and birthplace divided into 12 regions. 90 samples genotyped with Affymetrix arrays were selected to match the vCJD collection for white British ethnic origin, birthplace (by 12 regions in UK, each region was represented in patients and controls with the same ranking), and sex (proportion of men with vCJD was 60%, and the proportion of men in the NBS controls was 57%).

A further 575 UK control samples were obtained for the replication phases of the study (730 healthy controls in total) from the NBS (95 white, random, healthy young blood donors) and from the European Collection of Cell Cultures (ECACC) human random control DNA collection (480 blood donors of known age and sex). No selection was done in the replication phase of the study. Not all control samples were genotyped for all replication studies; however, there is no reason to expect significant genetic heterogeneity in our collections of UK blood donors based on analyses of the UK population done by the WTCCC and others.[15] All UK control samples contained good quality unamplified DNA. The mean age at sampling was 38·7 (SD 10·8) years, and 51% were men. In addition, we used publicly available UK control data generated by the WTCCC. In brief, 1500 samples from the 1958 British Birth Cohort and 1500 samples from the UK Blood Service Control Group were genotyped with commercial Affymetrix 500K arrays with a Bayesian robust linear model with Mahalanobis distance (BRLMM) algorithm. We did not detect any duplicate individuals between the UK control collections nor any significant differences in allele frequency between our in-house UK control collections or those genotyped by the WTCCC.

The clinical and laboratory studies were approved by the local research ethics committee of University College London Institute of Neurology and National Hospital for Neurology and Neurosurgery and by the Medical Research Advisory Committee of the Government of Papua New Guinea. The full participation of the Papua New Guinea communities was established and maintained through discussions with village leaders, communities, families,

and individuals. Most of the UK samples were obtained with written consent from patients or next of kin; however, where this was not available, for example, for archival vCJD tissue obtained at post-mortem examination, we obtained the specific approval of our local ethics committee for the use of these samples in the research.

Procedures

For the samples from patients with vCJD, genomic DNA was mostly extracted from peripheral blood, although 45 samples were extracted from brain tissue. For a few samples, whole-genome amplification, either with a Φ29 protocol called multiple displacement amplification (MDA; Geneservice, Cambridge, UK; ten samples) or GenomePlex Complete Whole Genome Amplification Kit (WGA2; Sigma, UK; two samples) was necessary.

For the samples from patients with sCJD or iCJD, whole-genome amplification with either MDA in 138 samples or WGA2 in 29 samples was needed. Most of the samples from patients with sCJD and iCJD were extracted from blood, although DNA from eight samples in the iCJD group and 70 samples from the sCJD group was derived from brain tissue. 112 samples from patients with sCJD were sent as DNA to the MRC Prion Unit for analysis, most of which were extracted from blood. Genomic DNA was usually extracted from peripheral blood. PAXgene blood-derived RNA samples were also collected (Reanalytix, QIAGEN, UK).

DNA from degraded archival kuru sera was isolated by QIAamp Blood DNA minikit (QIAGEN, UK) followed by whole-genome amplification with WGA2 in all but seven samples. The validation of this process for the degraded kuru samples has been reported elsewhere.[16]

Good-quality genomic DNA extracted from blood was available for 278 of 285 (98%) healthy controls from Papua New Guinea and 122 of 125 (98%) healthy elderly women with many exposures to kuru at mortuary feasts. All control samples from Papua New Guinea were extracted from blood.

All DNA samples were checked for degradation on 1% agarose gel and stored at 50 ng/μL in low-concentration tris-EDTA buffer.

Rocky Mountain Laboratory (RML) prion-infected mouse brain homogenate (0·001%) or mock-infected brain homogenate from wild-type CD-1 mice (0·001%) was used to infect GT-1 hypothalamic neuronal cells. 5000 cells were seeded into 96-well plates and incubated with either homogenate in standard growth medium (Opti-MEM supplemented with 10% fetal calf serum and 1% penicillin/streptomycin [Invitrogen, CA, USA]). The inoculum was removed after 3 days and the cells were split 1:8. Cells were then split 1:8 twice more at intervals of 3 days. High levels of prion infectivity were confirmed with the scrapie cell assay.[17] Prion-infected and mock-infected cells were maintained in standard growth medium at 37°C in 5% CO_2. Total RNA was extracted in triplicate with the RNeasy Midi kits (QIAGEN, UK) according to the manufacturer's instructions, from prion-infected and mock-infected cells that had been grown on 10-cm-diameter plates. RNA was eluted in RNAase-free water and stored at −80°C. RNA samples adjusted to a concentration of 250 ng in 5 μL were incubated at 50°C for 30 mins with an equal volume of Glyoxyl (Ambion, Warrington, UK) loading dye containing ethidium bromide. Samples were run on a 1·5% agarose mini-gel in 1x NorthernMAx glyoxyl-based gel prep and running buffer (Ambion) at 100 mV for 90 min to check sample integrity. RNA was then sent to AROS Applied Biotechnology AS (Denmark) for the following microarray analyses according to Affymetrix standard protocols: first and second strand complementary DNA synthesis was done with the SuperScriptII System (Invitrogen) from 5 μg RNA (a minor modification was made to the protocol by using an oligo-dT primer that contained a T7 RNA polymerase promoter site); labelled antisense RNA (cRNA) was prepared with the BioArray High Yield RNA Transcript Labelling Kit with biotin-labelled CTP and UTP (Enzo Life Sciences, NY, USA) and unlabelled NTPs. Unincorporated nucleotides were removed using RNeasy columns (QIAGEN). 15 μg of cRNA was fragmented, loaded on to the Affymetrix mouse expression array 430_2.0 probe array cartridge, and hybridised for 16 h. Arrays were washed, stained in the Affymetrix fluidics station and scanned with

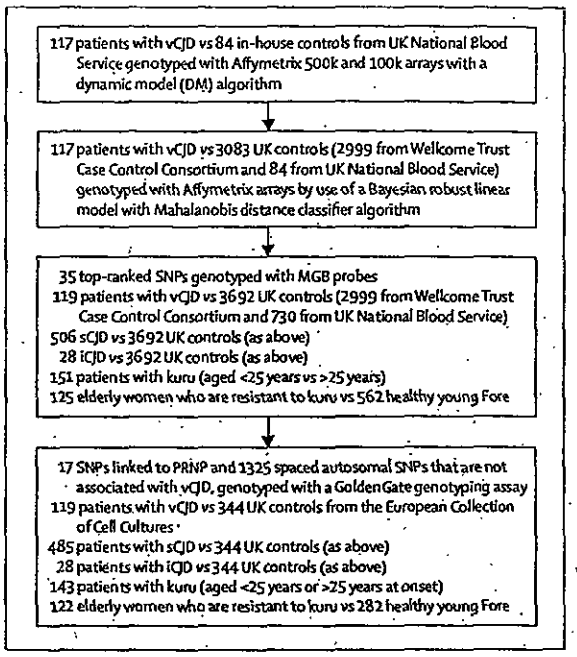


Figure 1: Flowchart of the genotyping in the tiered study
For each tier, the patient and control sample collections used are subsets of those genotypes in the minor groove-binding (MGB) probe study. In the first two tiers, the 117 samples from patients with vCJD are a subset of the 119 used in tiers three and four. In the second tier, the 84 samples from the UK National Blood Service are a subset of the 730 used in the third tier. In the final tier, the 485 samples from patients with sCJD, the 143 samples from patients with kuru, the 122 samples from elderly women, and the 282 samples from healthy young Fore are all subsets of the samples used in the third tier.

a confocal laser-scanning microscope (GeneChip Scanner 3000 System with Workstation and Autoloader).

The following sample comparisons were made in the association studies: vCJD versus UK controls genome-wide with Affymetrix array data; vCJD, sCJD, and iCJD versus UK controls in a validation and replication study with minor groove-binding [MGB] probes; healthy elderly women who were exposed to kuru at mortuary feasts versus geographically matched young individuals from the Eastern Highlands of Papua New Guinea in the replication study; young patients with kuru versus older kuru patients in the replication study. Figure 1 shows the tiered nature of the study. Subsets of each sample group have been used in previous studies of *PRNP* codon 129.[18] The comparison of young versus old patients with kuru was based on a hypothesis derived from mouse models that states that genetic factors control the incubation time of human prion diseases.[12] The incubation time of middle-aged or elderly patients who died of kuru at the peak of the epidemic cannot be calculated with precision and might have been many decades. Incubation times of up to 50 years or longer have been recorded in recently diagnosed patients,[5] whereas children, adolescents, or young adults have a limited incubation time.[5] Because the kuru collection was a mixture of samples from young and old patients, we hypothesised a priori that greater differences would be found between young people with kuru and old people with kuru than between people with kuru versus modern young healthy Fore. This strategy was supported by the precedent of homozygosity at codon 129 of *PRNP*, which was strongly associated with young versus old kuru, but was not significant in a comparison of all kuru with healthy Fore.

For the PLINK toolset see http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/index.shtml

Genotyping and statistical analysis

We used the Affymetrix 100K and 500K arrays (early access, EA-500K), which use four restriction enzymes in total. Our first case–control study used data generated by the Affymetrix DM (dynamic model) algorithm from 117 samples of patients with vCJD (two samples were not suitable for use with Affymetrix arrays) and 90 UK controls matched for birthplace. The 500K product is comprised of two arrays each of about 250K digested with the restriction endonucleases *Nsp*I or *Sty*I; the 100K product is comprised of two arrays each of about 50K digested with the restriction endonucleases *Xba*I and *Hind*I. Genotypes were called by the dynamic model (DM) and subsequently by BRLMM algorithms. Samples from patients with vCJD were repeated if the DM call rate was less than 85% or the BRLMM call rate was less than 90% and samples were excluded if they underperformed by these criteria (vCJD [n=0], NBS [n=6], WTCCC [n=5]). The median and mean BRLMM call rates (all non-WTCCC samples and all arrays) were 99·0% and 98·5%. No samples were excluded for excess or low heterozygosity. One duplicate sample but no related individuals were identified. With genome-wide SNP data, the PLINK toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis enables estimates of the relatedness of individuals. For the purposes of confirming unrelatedness, this can be expressed as a probability for identity by descent (IBD)=0 using complete linkage agglomerative clustering. This probability was greater than 0·75 for all study pairwise comparisons. No samples were identified as ethnic outliers by use of identity by state clustering.

Genotype data quality analysis and filtering was done with PLINK. From 598 676 unfiltered SNPs, the following were excluded from further analysis by standard quality control: monomorphic SNPs or those not genotyped by EA-500K or WTCCC arrays (n=170 334); greater than 10% missing genotypes in vCJD (n=66 659) or WTCCC (n=9828); evidence of Hardy–Weinberg disequilibrium (exact test, $p<0·001$) in our UK samples (n=4873) or (exact test, $p<1·0\times10^{-5}$) in WTCCC samples (n=7673); minor allele frequency less than 0·01 in vCJD and WTCCC samples (n=57 853); allelic test for differences in our in-house UK samples versus WTCCC ($p<0·001$; n=1888). After this trimming, 410 287 SNPs remained for testing in 117 patients with vCJD versus 3083 UK controls (84 in-house UK controls and 2999 WTCCC samples). A more stringent filter applied additional thresholds of less than 3% missing data overall, and minor allele frequencies greater than 3% (n=288 908 SNPs remaining). These stringently filtered data were assessed for whether the skewed quartile–quartile (QQ) plots (figure 2) were caused by cryptic population stratification between the UK control and vCJD groups or alternatively by inaccurate SNP genotyping. The absence of a significantly skewed QQ plot in the stringently filtered data supports the hypothesis that SNPs were inaccurately called, probably on the EA-500K platform. Subsequently this was confirmed by concordance testing with the GoldenGate platform.

Candidate SNPs for further study were identified in stringently filtered dataset or after standard filtering if there was additional evidence of genotype accuracy, by identifying an association signal in nearby SNPs in strong linkage disequilibrium with the candidate SNP. As a further test to identify false-positive associations related to differential genotyping accuracy between cases and controls, we validated (>99% concordance) all genotypes shown in vCJD and in-house UK controls with an independent platform (MGB probe and quantitative PCR) before attempting replication in other categories of prion disease with the same technology (35 SNPs were tested in this way). To maximise coverage, a further 17 SNPs were chosen from the *PRNP* locus (by maximising pairwise r^2 with HapMap build 35 using Haploview) and genotyped with GoldenGate technology. In total 52 SNPs were genotyped for association studies further to the discovery phase.

PLINK was used for association and permutation testing. The primary analysis was an allelic χ^2 test with use of empirical p values if any cell count was less than 15. A secondary analysis implemented genotypic,

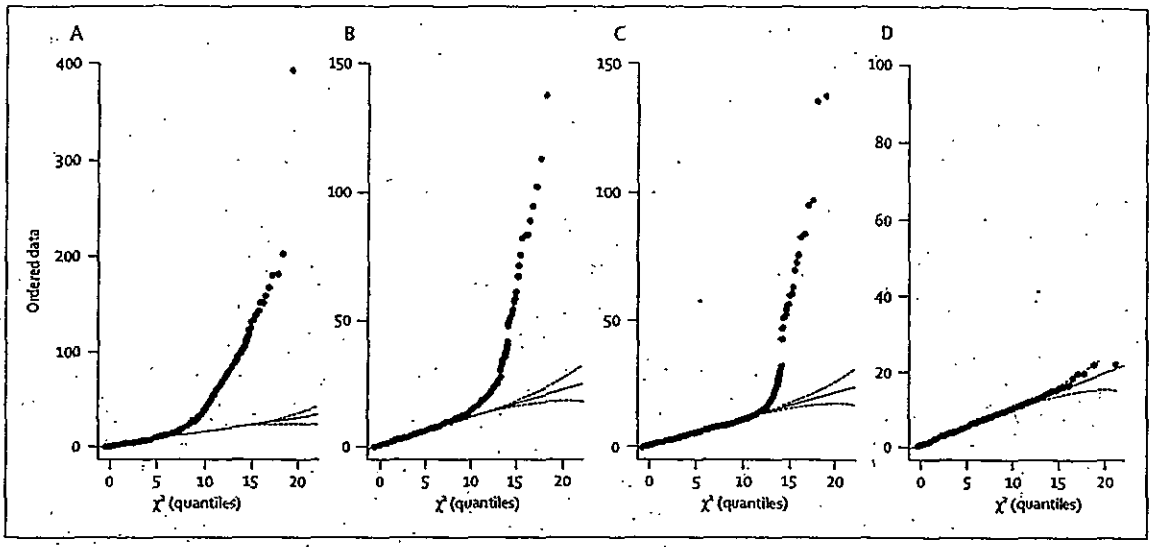


Figure 2: QQ (quartile–quartile) plots of different stages of quality control
(A) Unfiltered allelic χ^2 test of vCJD samples versus all UK samples (internal and Welcome Trust Case Control Consortium [WTCCC]) data. (B) Standard filtering allelic χ^2 test of vCJD versus all UK samples (internal and WTCCC data). (C) Standard filtering with allelic χ^2 test of vCJD versus only internal UK samples. (D) High-stringency filtering. With standard filtering, the inflation factor used for genomic control of confounding factors was estimated as 1·06 (1·01–1·09). Red dots=observed data. Blue lines=expected data. Broken blue lines=95% CI for expected data.

dominant, and recessive models, with empirical significance if necessary, controlling for the four tests done. Imputation of codon 129 genotype was done by the PLINK proxy-impute command (multimarker tagging) with dense SNP data around *PRNP*, including rs1799990, generated in 344 in-house UK controls. A nominal genome-wide significance threshold of $p<5\times10^{-7}$ was used in the primary analysis in concordance with the WTCCC. Owing to the large number of SNPs that were tested, this threshold takes into account multiple-hypothesis testing. In the replication phase of the study, the small number of tested SNPs permits a less stringent threshold of $p<0·001$.

Population structure was analysed with IBS clustering (implemented through PLINK) and principle components analysis (implemented through the Eigenstrat package[19]). Genome-wide data that were filtered to high stringency were used to compare samples from patients with vCJD and UK controls with PLINK and Eigenstrat (no significant eigenvectors were detected with default procedures). A separate low-density study was done with GoldenGate technology for several reasons: to investigate genotype accuracy in the SNPs filtered out by the high-stringency filtering step; to provide evidence with regard to the population structure in the samples from Papua New Guinea, which was previously unknown; to provide evidence that concordant genotypes consistent with the healthy population frequencies could be obtained from the amplified degraded samples from patients with kuru. 17 additional SNPs were genotyped to provide dense coverage of the *PRNP* locus, which is a region that confers susceptibility to prion disease, with a high probability of novel susceptibility being discovered here. These 17 SNPs complemented an existing dataset of 25 SNPs from the earlier genome-wide phase of the study. SNPs were selected from standard stringency filtered data in the genome-wide phase of the study; all autosomes were equally represented, with a median intermarker distance of 1·3 Mb. 1523 individuals were genotyped for 1325 SNPs: 344 randomly selected, non-related, white blood donors from the UK provided by the ECCCs; 119 patients with vCJD; 485 patients with sCJD; 28 patients with iCJD; 143 patients with kuru; 122 elderly women who are resistant to kuru and were born before 1950; and 282 young individuals from the kuru region matched to the elderly women by village of residence (figure 1). These patients were a subset of those included in the replication studies. SNPs were filtered for association with vCJD by comparison with UK controls by best permuted $p<0·001$ from any of four genetic models (allelic, trend, genotypic, or recessive) with the GoldenGate platform at the St Bartholomew's Hospital Genome Centre. Genotyping quality was assessed by Hardy–Weinberg equilibrium (excluding those assessed by exact test $p<0·001$) and visual inspection of all genotype clusters with Beadstudio version 3.1. The overall genotype call rate was 99·7%, and concordance of duplicate samples was excellent (nine WGA2 degraded amplified kuru samples [concordance 99·7%] and 20 healthy control duplicates [concordance >99·9%]). This study confirmed that the skew in the QQ plots was caused by inaccurate genotyping of SNPs in our genome-wide study that were not adequately filtered by the low-stringency criteria. For Eigenstrat, ten eigenvectors were

For more on the Genome Centr
see http://www.
bartsandthelondon.nhs.uk/
research/core_facilities_to_
support_research.asp#genome

	Chromosome	Locus	Minor allele	Major allele	vCJD genotypes	UK control genotypes	Model	p (vCJD)	OR
rs1799990	20	4628251	G	A	119/0/0	294/324/81	A	$2{\cdot}0\times10^{-27}$	..
rs6107516	20	4625092	A	G	117/2/0	1960/1227/227	A	$2{\cdot}5\times10^{-17}$	38·5 (9·6–155·2)
rs6116492	20	4646626	T	G	104/12/1	2979/104/0	A	$8{\cdot}2\times10^{-5}$	3·71 (2·09–6·59)
rs1460163	8	80390003	A	G	7/25/86	31/657/2734	R	$5{\cdot}6\times10^{-6}$	6·9 (3·0–16·0)
rs6794719	3	24777543	T	A	3/31/84	346/1465/1596	A	$1{\cdot}9\times10^{-7}$	2·5 (1·7–3·7)

Genetic models: A=allelic; G=genotypic.

Table 1: Discovery tests of rs1799990 and four novel candidate SNPs in patients with vCJD and UK controls

	Resistance to kuru despite exposure				Early-onset and late-onset kuru				Combined p value*
	Elderly women exposed to kuru	Healthy young Fore	Model	p value	Young kuru (age <25 years)	Older kuru (age >25 years)	Model	p value (kuru incubation)	
rs1799990	16/86/23	112/287/163	G	0·001	16/18/25	9/71/12	G	$9{\cdot}1\times10^{-4}$	$2{\cdot}2\times10^{-5}$
rs6116492	80/37/2	393/151/18	A	0·848	47/11/0	57/20/0	A	0·44	..
rs1460163	30/77/16	140/144/40	R	$2{\cdot}5\times10^{-4}$	23/29/5	26/42/23	A	0·017	$5{\cdot}7\times10^{-5}$
rs6794719	5/47/63	26/118/136	A	0·12	4/25/27	7/33/47	A	0·687	..

Genetic models: A=allelic; G=genotypic; R=recessive. *Fisher's method.

Table 2: rs1799990 and three novel candidate SNPs in samples from Papua New Guinea

	iCJD genotypes	UK control genotypes	Model	p (iCJD)	sCJD genotypes	Model	p (sCJD)
rs1799990	4/13/11	294/324/81	A	$2{\cdot}7\times10^{-5}$	307/98/101	G	$2{\cdot}3\times10^{-21}$
rs6107516	9/12/7	1960/1227/227	R	0·002	320/100/55	G	$3{\cdot}6\times10^{-11}$
rs6116492	28/0/0	2979/104/0	A	0·62	483/22/0	A	0·30
rs1460163	0/7/21	31/657/2734	A	0·66	7/93/396	A	0·83
rs6794719	1/8/19	346/1465/1596	A	0·03	61/207/207	A	0·08

Genetic models: A=allelic; G=genotypic; R=recessive.

Table 3: Replication tests of rs1799990 and four novel candidate SNPs in patients with iCJD, patients with sCJD, and UK controls

generated through default procedures and outlier detection (6 of 826 samples from Papua New Guinea were removed). No significant eigenvectors (p>0·01) were identified between patients with sCJD or iCJD and UK controls, or between patients with kuru, elderly women who are resistant to kuru, and healthy young Fore (five comparisons in total).

The Gene Expression Analysis Software (MAS 5.0) was used to analyse the raw image files from the quantitative scanning, which resulted in files that contained background corrected values for the probes. Significance analyses to compare prion versus mock-infected cells used a two-class unpaired test with a Benjamini–Hochberg (false discovery rate) p-value correction.

Role of the funding source

The sponsors had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. Simon Mead and John Collinge had full access to all the data in the study and final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

After standard quality control for call rate and minor allele frequency, Hardy–Weinberg disequilibrium, and differences between control datasets, we analysed 410 287 SNPs in the primary analysis. QQ plots showed an excess of large allelic χ^2 test statistics (figure 2) owing partly to the comparison between cases and controls among platforms and laboratories and was completely resolved by stringent filtering by call rate and minor allele frequency, leaving about 300K SNPs for association testing. Comparison of these stringently filtered data between vCJD and our own UK controls, ECACC controls, and WTCCC controls with Eigenstrat and GC methods did not provide evidence of significant population stratification; therefore, association statistics were not corrected. Similarly, we found no evidence of population stratification in comparisons of 1325 SNPs in replication cohorts (sCJD, iCJD, and control groups from the UK) or between patients with kuru, elderly women who were resistant to kuru, and healthy Fore from Papua New Guinea. In the stringently filtered data, two SNPs were significant at the genome-wide level ($p<5\times10^{-7}$) on the basis of allelic tests: rs6107516 in the intron of *PRNP* and rs6794719 in an intergenic region between *RARB* and *THRB*, which encodes thyroid hormone receptor beta (figure 3).

A block of linkage disequilibrium that was larger than ~100 kb and included all of *PRNP* was shown by 25 SNPs (figure 3). We added 17 more SNPs from vCJD and UK controls, including *PRNP* codon 129 (rs1799990). Unsurprisingly, rs6107516, which is located in the intron of *PRNP* and is in moderately strong linkage disequilibrium with codon 129 (rs1799990, $r^2=0{\cdot}6$), was the top-ranked single SNP in the discovery phase. All patients with vCJD who have been genotyped to date are homozygous for

rs1799990A (MM at *PRNP* codon 129). rs6107516 was most strongly associated in an allelic model ($p=2\cdot5\times10^{-17}$; OR 38·5, 95% CI 9·6–155·2).

From the 25 SNPs in the discovery phase, codon 129 of *PRNP* was best tagged by a two SNP haplotype formed by rs6031692 and rs6107516 ($r^2=0\cdot7$, based on Hapmap build 35 data) with a haplotypic association of $p=1\times10^{-24}$. To test for more association at the locus, we conditioned for the association of codon 129 by imputing this genotype and including only methionine-homozygous UK controls from the WTCCC series. We thus identified evidence of additional genetic risk at this locus. rs6116492, which is downstream of *PRNP* and also in strong linkage disequilibrium with rs1799990, had a frequency of 0·06 in patients with vCJD and 0·017 in UK controls (allelic model $p=8\cdot2\times10^{-5}$; 0·022 in 1544 UK controls with an imputed codon 129 methionine homozygous genotype; allelic model p=0·001, OR 2·63, 95% CI 1·43–4·82). rs6116492 is located in an intergenic region between *PRNP* and *PRND*, which encodes prion-like protein doppel. Genetic risk factors for sCJD have previously been identified upstream and downstream of *PRNP* but not for vCJD.[20,21] Because we cannot guarantee that the rs1799990 genotype has been imputed perfectly, we also compared cases of vCJD (n=119) with in-house UK controls genotyped at rs1799990 and rs6116492 (n=701); we again found a significant, independent association of rs6116492, both by haplotype test conditioned on codon 129 (PLINK, likelihood ratio test with one degree of freedom; p=0·037), or simply by excluding controls with methionine/valine or valine/valine encoded at codon 129 genotypes followed by an allelic test (119 patients with vCJD *vs* 294 in-house UK controls with the genotype that encodes methionine/methionine at codon 129; p=0·02). SNP-1368 (rs1029273C, 24466 base pairs upstream of codon 129), which we and others have confirmed to be associated with sporadic CJD but not vCJD, also showed no evidence of association with vCJD independent of codon 129.[20,21]

Because we tested the entire collection of samples from white British patients with vCJD (the majority of cases of vCJD), we then looked to closely related prion diseases to replicate independently and more broadly candidate SNPs with risk of prion disease. We tested for the association of rs6794719, rs6116492, and 33 other top-ranking SNP associations from the vCJD study in patients with iCJD who were exposed to prion disease through cadaver-derived growth hormone therapy versus UK controls (n=28); 506 patients with sCJD—a worldwide disease of uniform incidence that affects about 1–2 million people per year—versus UK controls. We also tested patients with kuru and healthy elderly women who were exposed to but survived the kuru epidemic from the Eastern Highlands Province of Papua New Guinea. In the groups from Papua New Guinea, we tested whether candidates for genetic risk of vCJD were associated with kuru incubation time (by comparison with a cohort of young-onset kuru [n=59] versus old-onset kuru [n=92]) or resistance to kuru, by comparison of elderly female survivors (n=125) with the young population (n=280–526). Homozygosity at codon 129 of *PRNP* was significantly associated with risk of iCJD ($p=2\cdot7\times10^{-4}$), sCJD ($p=2\cdot3\times10^{-21}$), and tests done in Papua New Guinea (Fisher's method $p=2\cdot2\times10^{-9}$; tables 1 and 2).

rs6794719A was associated with the risk of vCJD at a nominal genome-wide significance of $p=1\cdot9\times10^{-7}$. The more frequent allele, rs6794719A, was also associated with disease risk in the small collection (n=28) of patients with iCJD (p=0·030; table 3) but not those with sCJD, kuru, or resistance to kuru.

From the 33 top-ranked SNPs that failed to achieve genome-wide significance in patients with vCJD, the strongest overall evidence of association in replication cohorts was for rs1460163 (combined $p=6\cdot3\times10^{-8}$ by Fisher's method across orally acquired prion disease categories [combination of vCJD and Papua New Guinea

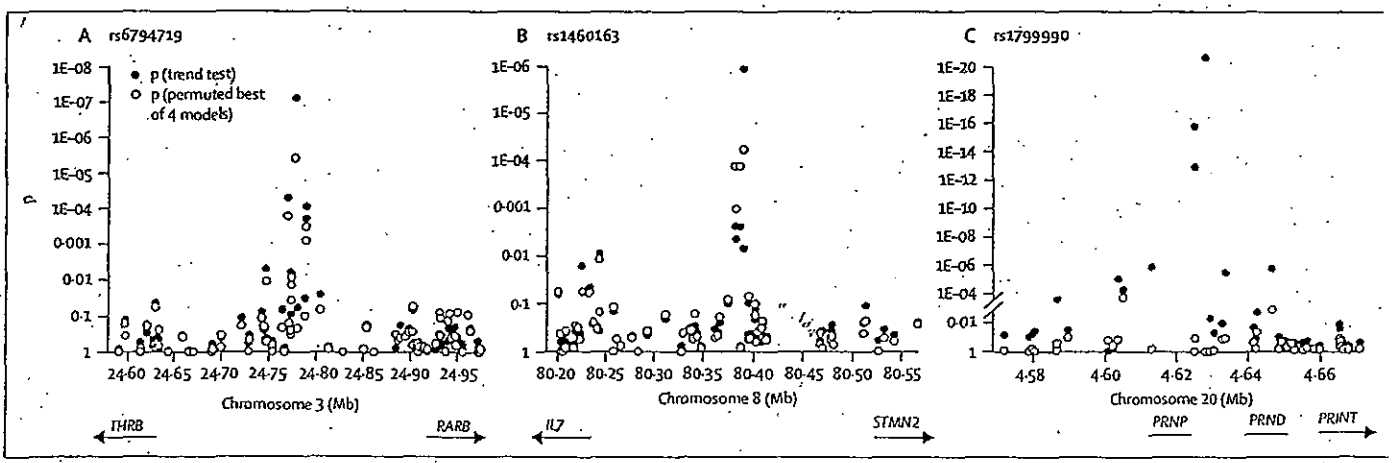


Figure 3: Physical location and p of allelic test and best of four genetic models
(A) SNPs between *THRB* and *RARB*, including rs6794719. (B) SNPs upstream of *STMN2* including rs1460163. (C) SNPs at the *PRNP* locus, including rs1799990, rs6107516, and rs6116492, showing trend test (filled circles) and a test comparing vCJD with UK controls with codon 129 methionine homozygous genotypes (empty circles [imputed for WTCCC controls]).

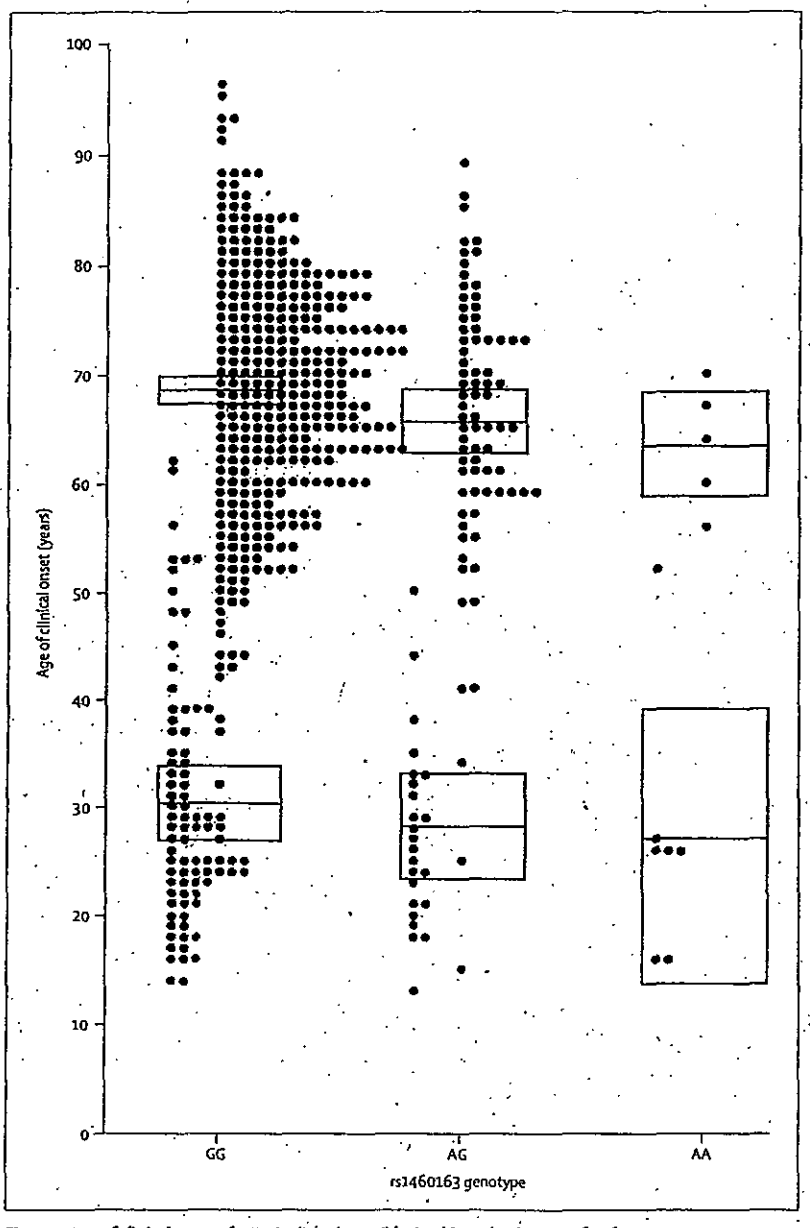


Figure 4: Age of clinical onset of vCJD (red) and sCJD (blue) patients against rs1460163 genotype
Clinical onset was defined as the age of the first symptom that progressed into a neurological or neuropsychiatric condition due to prion disease. The central bars indicate mean age of onset; boxes indicate 95% CI of the mean.

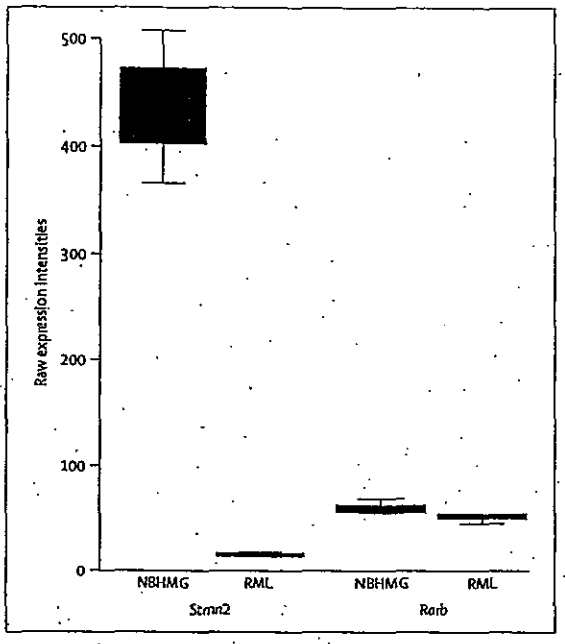


Figure 5: Boxplot of *Stmn2* and *Rarb* expression
Expression of *Stmn2* and *Rarb* in mouse neuronal cells (GT-1) treated with homogenate of healthy brain (NBHMG) or Rocky Mountain Laboratory scrapie brain homogenate (RML). Median is shown as a thick red horizontal line, IQR by boxes, and largest and smallest observations by whiskers.

tests]). rs1460163 was associated with age of kuru onset ($p=0\cdot017$) and resistance to kuru ($p=2\cdot5\times10^{-4}$), with the same highest-ranking risk allele for vCJD and kuru. rs1460163 is located in a large block of linkage disequilibrium that extends just 5′ to *STMN2* (figure 3). Other SNPs tested in the replication phase were either poorly genotyped in the discovery phase (concordance <99%), or showed no evidence of association in any prion disease category additional to vCJD ($p>0\cdot001$; best from four risk models).

We then analysed the clinical and molecular phenotype of UK prion disease for rs1460163, rs6116492, and rs6794719. In patients with sCJD, there was a significant modifying effect of the risk allele, with clinical onset 5 years earlier for those with risk genotype rs1460163AA compared with those with GG (linear regression of log-transformed age of onset against genotype $p=0\cdot02$; figure 4). In patients with vCJD, the mean age of onset for genotype AA was 3 years earlier than for those with GG, but this was not statistically significant ($p=0\cdot26$). By use of a linear regression model with disease type as a factor, the rs1460163AA allele was associated with age of onset in sCJD and vCJD (log-transformed $p=0\cdot01$) and was also independent of rs1799990. No effect was seen on year of presentation, which in part will determine incubation time in vCJD, but this analysis is confounded by uncertainty in the time of exposure. No effect was seen on sCJD PrP^{Sc} strain type as defined by partial protease K digestion and western blot. rs6116492 and rs6794719 had no effect on prion disease phenotype.

In a cellular model of mouse prion disease, the expression of *Stmn2* was profoundly altered by infection with prions. This difference was shown by comparison of the transcriptome of prion-infected and prion-uninfected cells in culture. Mouse hypothalamic neuronal (GT-1) cells that were infected with mouse brain homogenate (NBHMG) or RML-infected brain homogenate were analysed with the Affymetrix Mouse Expression Array 430_2.0. Comparison of the expression between NBHMG and RML showed that

Stmn2 is significantly ($p=3\cdot6\times10^{-18}$) downregulated by a factor of about 30 and ranked tenth out of more than 21537 genes that were represented by one or more transcripts on the array (figure 5). In this study, the expression of 543 of 21537 (2·5%) genes was altered, with a fold change of more than 2·83 (corrected Benjamini–Hochberg method). Neither *RARB* nor *STMN2* is significantly expressed in human blood cells, which obviates the analysis of the correlation of gene expression with genotypic risk in a large collection of samples.

Discussion

We describe the first genome-wide study of genetic risk in a human prion disease and replication of a small number of top-ranking candidate SNPs. Further genetic studies of human prion disease, including more extensive replication studies, are warranted because our power was limited by the small size of the vCJD sample and an early generation platform was used. Owing to the rarity of the disease, all available samples were used; the use of amplified DNA in a proportion of cases might have also affected the quality of genotyping. For these reasons, we used highly stringently filtered data and verified genotypes from candidate SNPs with an in-house assay. The potential exists for a larger scale study in sCJD that capitalises on decades of surveillance for human prion diseases across Europe and the rest of the world; however, this disease is undoubtedly more heterogeneous than vCJD.

The potential overlap in pathogenesis between vCJD and the other prion disease categories used in the replication phases of the study must also be considered. The pathogenesis of vCJD contrasts with the replication cohorts in terms of prion strain (all groups), tissue distribution, and route of infection (for iCJD and sCJD). Furthermore, in the case of our large collection from Papua New Guinea, the linkage-disequilibrium relationship between candidate SNPs and a putative functional SNP is not known and can therefore differ from that in the UK. For these reasons, an absence of association in one or more replication categories does not preclude a genuine association in vCJD.

The precedent of codon 129 was important to inform the comparisons in the replication phase. All UK prion diseases have strong associations with homozygous genotypes; for vCJD, only the methionine homozygous genotype. However, the groups from Papua New Guinea are the most relevant in the replication phase because our only precedent of a major acquired human prion disease epidemic is kuru, which was historically transmitted by cannibalism and had a devastating effect on the Fore and neighbouring linguistic groups of the Eastern Highland region of Papua New Guinea.[5] Kuru was extensively documented at its peak in the mid-20th century.[22] We amplified DNA from this archive and continued surveillance of kuru in the Fore in the late 20th century to identify recent cases of kuru with long incubation times and elderly Fore women with long-term survival after exposure to high doses of prions. At *PRNP* codon 129, elderly Fore women survivors of the kuru epidemic showed a profound Hardy–Weinberg disequilibrium, with an excess of the prion disease-resistance genotype 129MV relative to both homozygous genotypes 129MM and 129VV. The patients with kuru show an age stratification of codon 129, with young patients being mostly genotype MM or VV and adult or elderly patients being mostly MV, consistent with a powerful effect of codon 129 MV in extending kuru incubation time.[5,23,24] Our study thus confirms the strong association of *PRNP* codon 129 (rs1799990) across acquired and sporadic prion diseases as the outstanding genetic risk factor in human prion disease. Notably, the effect was detectable in a small sample, which should be encouraging for those contemplating studies of rare diseases with well characterised patients and a distinct pathogenesis.

The additional associations we report are not as strong or robust as those we confirm for *PRNP* codon 129 but each of these are beyond what would have been expected by chance when taking into account the problem with multiple testing. Although we cannot be certain that any of the three candidate SNPs we describe altered the expression of their nearest gene (*PRNP*, *STMN2*, or *RARB*), in each case these are excellent candidates for involvement in prion pathobiology. The risk conferred by rs6116492T could act through altered expression of *PRNP* owing to the crucial role for PrP in prion disease pathobiology; however, we have no direct evidence that a putative genetic risk conferred by rs1460163 or rs6794719 is manifest through their nearest genes (*STMN2* or *RARB*) because these SNPs have no linkage disequilibrium with coding regions. Regulatory regions often act on nearby genes but can also act over great distances or even on different chromosomes, implicating other genes.[25]

In the absence of further cohorts of orally acquired prion disease and taking into account the aforementioned caveats, we turn to functional evidence of a role for these candidate genes in prion disease. The expression of PrP in cultured neuronal and lymphoid cells is regulated by retinoic acid.[26–28] Furthermore, the production of the disease-associated isoform of PrP (designated PrP^{Sc}) in cultured mouse neuronal cells infected with mouse prions is increased by treatment with retinoic acid.[26] Whether retinoic acid acts through the receptor encoded by *RARB* or another retinoic acid receptor for these biological activities is not known at present. In addition to *PRNP*, the strongest overall genetic evidence we found is for a SNP association upstream of *STMN2*. SCG10, the protein product of this gene, is a regulator of microtubule stability in neuronal cells, with potential implications for aggresome formation and modulation of prion neurotoxicity.[29] We found that *Stmn2* is turned off by prion infection in mouse neuronal cells, in keeping with an early study,[30] but different from a recent and rigorously conducted study.[31] Whether prion infection or unknown experimental factors are responsible for this large effect is unclear; a role for SCG10 in prion infection has not

been established and speculation about a mechanism in prion disease would be premature.

Our data lend considerable support to the hypothesis that genetic susceptibility in addition to *PRNP* codon 129 genotype has contributed significantly to the outbreak of vCJD to date. Whether these effects are on the incubation period rather than susceptibility, such that further waves of BSE-associated prion disease with longer incubation periods might occur in the years ahead and be associated with different genotypes at many risk loci, is unknown.[32]

Contributors

SM assessed patients, conceived and designed the study, managed the data acquisition, undertook the quality control and some statistical analyses, and drafted the manuscript. MP, JU, and JB were involved in the design and conduct of the array and replication studies. GA and TW were involved in design and conduct of the MGB probe replication study. PD and SJT were involved in the design and conduct of the mouse cell expression work. JW and MPA did the Papua New Guinea field work and commented on the manuscript. CV and JCW advised on and conducted statistical analyses and commented on the manuscript. JC assessed patients, established the study and sample collections, provided overall direction, and finalised the manuscript. HH provided bioinformatics and database support.

Conflicts of interest

J Collinge is a director and shareholder for D-Gen, a company in the field of prion diagnosis, therapeutics, and decontamination. The other authors have no conflicts of interest.

Acknowledgments

This study would not have been possible without the generous support of patients, their families and carers, UK neurologists and other referring physicians, and co-workers at the National Prion Clinic, our colleagues at the National Creutzfeldt–Jakob Disease Surveillance Unit, Edinburgh, and the kuru-affected communities in Papua New Guinea. We thank the Medical Research Council/Papua New Guinea Institute of Medical Research team of local kuru reporters, including Auyana Wingaiya, Anua Senagaiya, Igana Aresagu, Kabina Yaraki, Anderson Puwa, David Pako, Henry Pako, Pibi Auyana, Jolam Ove, Jack Kosinto, Dasta Hutu, James Kisava, Sena Anua, and David Ikabala. We are grateful to Anthony Jackson, Peter Siba, John Reeder, and other staff of the Papua New Guinea Institute of Medical Research for their support. We gratefully acknowledge the help of Carleton Gajdusek, the late Joseph Gibbs, and their associates from the Laboratory of Central Nervous System Studies of the National Institutes of Health, USA, for archiving and sharing old kuru samples. The studies were initially funded by a Wellcome Trust Principal Research Fellowship in the Clinical Sciences to J Collinge, and since 2001 by the Medical Research Council. Some of this work was undertaken at University College London Hospital, which received a proportion of funding from the Department of Health's NIHR Biomedical Research Centres funding scheme.

References

1 Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 519–50.

2 Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996; 383: 685–90.

3 Bruce ME, Will RG, Ironside JW, et al. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389: 498–501.

4 Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389: 448–50.

5 Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* 2006; 367: 2068–74.

6 Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004; 203: 733–39.

7 Wroe SJ, Pal S, Siddique D, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt–Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006; 368: 2061–67.

8 Ward HJ, Everington D, Cousens SN, et al. Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Ann Neurol* 2005; 59: 111–20.

9 Owen F, Poulter M, Collinge J, Crow TJ. Codon 129 changes in the prion protein gene in Caucasians. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 1215–16.

10 Collinge J. Molecular neurology of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 2005; 76: 906–19.

11 Stephenson DA, Chiotti K, Ebeling C, et al. Quantitative trait loci affecting prion incubation time in mice. *Genomics* 2000; 69: 47–53.

12 Lloyd S, Onwuazor ON, Beck J, et al. Identification of multiple quantitative trait loci linked to prion disease incubation period in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6279–83.

13 Lloyd S, Uphill JB, Targonski PV, Fisher E, Collinge J. Identification of genetic loci affecting mouse-adapted bovine spongiform encephalopathy incubation time in mice. *Neurogenetics* 2002; 4: 77–81.

14 Poser S, Mollenhauer B, Krauss A, et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *Brain* 1999; 122: 2345–51.

15 The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661–67.

16 Mead S, Poulter M, Beck J, et al. Successful amplification of degraded DNA for use with high-throughput SNP genotyping platforms. *Hum Mutat* 2008; published online June 12. DOI:10.1002/humu.20782.

17 Klohn P, Stoltze L, Flechsig E, Enari M, Weissmann C. A quantitative, highly sensitive cell-based infectivity assay for mouse scrapie prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 11666–71.

18 Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Nature* 1991; 352: 340–42.

19 Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, et al. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nature Genetics* 2006; 38: 904–09.

20 Mead S, Mahal SP, Beck J, et al. Sporadic—but not variant—Creutzfeldt–Jakob disease is associated with polymorphisms upstream of *PRNP* exon 1. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1225–35.

21 Vollmert C, Windl O, Xiang W, et al. Significant association of a M129V independent polymorphism in the 5′ UTR of the *PRNP* gene with sporadic Creutzfeldt–Jakob disease in a large German case-control study. *J Med Genet* 2006; 43: e53.

22 Zigas V, Gajdusek DC. Kuru: clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the Eastern Highlands of Australian New Guinea. *Med J Aust* 1957; 2: 745–54.

23 Lee HS, Brown P, Cervenáková L, et al. Increased susceptibility to Kuru of carriers of the *PRNP* 129 methionine/methionine genotype. *J Infect Dis* 2001; 183: 192–96.

24 Mead S, Stumpf MP, Whitfield J, et al. Balancing selection at the prion protein gene consistent with prehistoric kuru-like epidemics. *Science* 2003; 300: 640–43.

25 Myers AJ, Gibbs JR, Webster J, et al. A survey of genetic human cortical gene expression. *Nature Genetics* 2007; 39: 1494–99.

26 Bate C, Langeveld J, Williams A. Manipulation of PrP(res) production in scrapie-infected neuroblastoma cells. *J Neurosci Methods* 2004; 138: 217–23.

27 Rybner C, Hillion J, Sahraoui T, Lanotte M, Botti J. All-trans retinoic acid down-regulates prion protein expression independently of granulocyte maturation. *Leukemia* 2002; 16: 940–48.

28 Cabral ALB, Lee KS, Martins VR. Regulation of the cellular prion protein gene expression depends on chromatin conformation. *J Biol Chem* 2002; 277: 5675–82.

29 Kristiansen M, Messenger MJ, Klohn P, et al. Disease-related prion protein forms aggresomes in neuronal cells leading to caspase-activation and apoptosis. *J Biol Chem* 2005; 280: 38851–61.

30 Greenwood AD, Horsch M, Stengel A, et al. Cell-line-dependent RNA expression profiles of prion-infected mouse neuronal cells. *J Mol Biol* 2005; 349: 487–500.

31 Julius C, Hutter G, Wagner u, et al. Transcriptional stability of cultured cells upon prion infection. *J Mol Biol* 2008; 375: 1222–33.

32 Collinge J. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999; 354: 317–23.

医薬品
医薬部外品　研究報告　調査報告書
化粧品

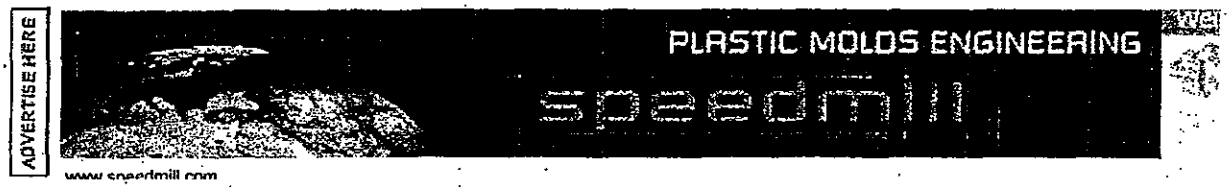
別紙 3-2

識別番号・報告回数		回	報告日 年　月　日	第一報入手日 2008 年 12 月 24 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	A vCJD blood test achieves 100% accuracy www.News-Medical.Net, 22 Dec 2008	公表国 オーストラリア	
販売名（企業名）						

研究報告の概要	使用上の注意記載状況・その他参考事項等
昨年 12 月，Amorfix Life Sciences 社（カナダ）は異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)のプリオンについて検討したヒト血液検体に関する第 2 回目の盲検試験の結果を公表した。当該試験は英国で実施された。同社は，多量の正常タンパク質がある検体中において非常に低レベルの凝集した異常折りたたみタンパク質を選択的に検出することができる，独自の特許権をもつ Epitope Protection™技術を開発した（詳細については，www.amorfix.com を参照のこと）。本試験の結果から，当該検査は 100%の感度および 100%の特異性を有すると主張している。試験では新鮮血漿および凍結血漿検体を用い，その一部に脳由来の vCJD プリオンを添加した。実に，脳ホモジネートを $1/10^6$ まで希釈したものを添加した検体を検出することに成功した。この技術は，vCJD 感染した集団を対象とした血漿を見極めるための大規模な検査にも適用できる。これらの結果は，以前は疾患に対し抵抗性を示すと考えられていた MV 遺伝子型をもつ人における vCJD の発症が，最近，初めて報告されたことを考慮すると，特に重要である。また，この検査法は明らかに献血および血液製剤の安全性を高めるのに役立つと考えられる。	BYL-2009-0366

報告企業の意見	今後の対応
この検査法はプリオン検出の向上をもたらす可能性がある。輸血用血液の安全性を高めるために有用であることが証明された場合，血漿分画製剤に用いる血漿プールにも使用される可能性がある。 弊社の血漿分画製剤の製造工程におけるプリオン除去能は 4 log を上回ることが確認されており，弊社製剤による vCJD 感染リスク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 Amorfix の輸血および血漿分画製剤のスクリーニングに関する情報収集に努める。

News-Medical.Net
Home > Newsletter > Medical A to
Archives > Information > Legals >
Child Health > Disease > Technology > Health Care > Conditions > Procedure
Research > Men's Health > Science > Miscellaneous > Pharmaceutical > Drug Trial



Search

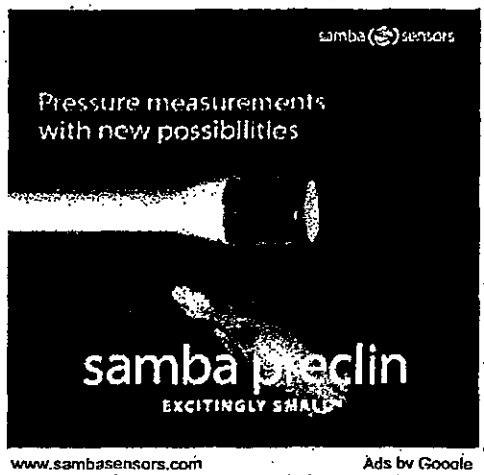
• Home Page

vCJD blood test achieves 100% accuracy

Published: Monday, 22-Dec-2008

Printer Friendly EMAIL

Disease/Infection News



Amorfix Life Sciences has announced it achieved 100% sensitivity and 100% specificity in a second blinded trial of human blood samples using its EP-vCJD blood test in collaboration with the National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) in the United Kingdom.

"We have now successfully completed both fresh and frozen human plasma testing, as part of a test validation process facilitated by NIBSC," said Dr. George Adams, Chief Executive Officer of Amorfix. "The company has 50,000 test kits available to begin large-scale testing to determine the fraction of the population infected with vCJD. This information is vital for determining the need for routine testing of blood donations."

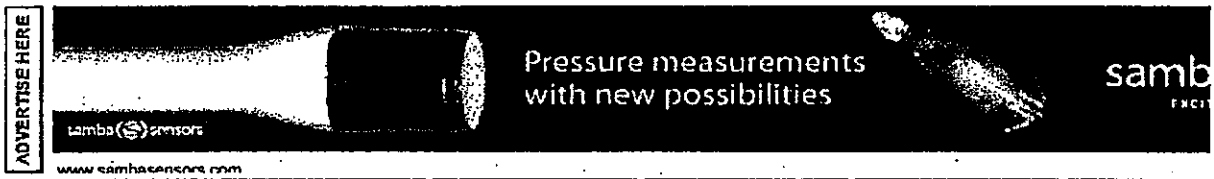
The UK Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) yesterday announced the first clinical case of vCJD in a patient with an MV genotype (all previous vCJD clinical cases were MM genotype) and suggested that 50 to 250 further cases might arise in the UK. This is consistent with a recent editorial in a leading medical journal, Lancet Neurology, published last week suggesting "waves" of vCJD cases could be expected.

"This first MV case of vCJD now shows people with MV genotypes are not resistant to vCJD, but may incubate the disease for a longer time before developing neurological symptoms. Yesterday's report of vCJD with MV genetics shows we are not out of the woods with this tragic epidemic, and also raises the possibility of ongoing blood-borne transmission of vCJD from silent carriers of the infection," said

Dr. Neil Cashman, Chief Science Officer of Amorfix.

In the most recent panel, NIBSC provided Amorfix with 500 frozen blinded human plasma samples which included some samples spiked with vCJD brain prions. The EP-vCJD(TM) test successfully detected all (100% sensitivity) of the spiked samples down to a 1 in 100,000 dilution of 10% brain homogenate (1/1,000,000 dilution of vCJD brain). The test scored one sample initially positive (initial reactivity of 99.8%) but upon repeat testing correctly identified the sample as negative (specificity of 100%). In the first blinded panel, Amorfix tested 1,000 fresh UK plasma samples with identical perfect results.

http://www.amorfix.com



HON @ CODE CERTIFIED 12/2007
News-Medical.Net complies with the HONcode standard for health trust worthy medical information: verify News-Medical.Net here.

News-Medical.Net provides this medical news service in accordance with these terms and conditions.
Please note that medical information found on this website is designed to support, not to replace
the relationship between patient and physician/doctor and the medical advice they may provide.

Version 2.0 Copyright © 2008 News-Medical.Net
News-Medical.Net - AZoNetwork | Suite 24 | 90 Mona Vale Rd | Mona Vale | NSW 2102 | Australia

Other AZoNetwork Sites | AZoM.com | AZoBuild.com | AZoOptics.com | AZoNano.com | AZoCleantech.com

別紙様式第2-1

No. 5

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
				2008. 11. 20	該当なし	

一般的名称	人血清アルブミン	研究報告の公表状況	Dorsey K, Zou S, Schonberger L, Fang C, Dodd R. TRANSFUSION 2008-Vol. 48 Supplement	公表国 米国
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)			

研究報告の概要

○古典的CJDの輸血伝播リスクは、仮にあるとしてもvCJDよりも有意に低い一USルックバック試験
背景:1995年に米国赤十字(ARC)と疾病管理予防センター(CDC)は、古典的クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)についてのルックバック調査による評価を開始した。これまで、ヒトにおける古典的CJDの輸血伝播の報告はない一方、変異型CJD(vCJD)の輸血伝播は英国で報告されている。
方法:供血後にCJDと診断された供血者(CJD供血者)に由来する血液成分の受血者を登録した。生存受血者については登録以降毎年バイタルサインをモニターした。受血者が死亡した場合は死因を調査し、2005年末までの死亡を網羅した。
結果:古典的CJDを発症した供血者計35名(2名を除き孤発性CJD)および受血者430名を本試験に登録した。2005年までに生存受血者88名(1,135人年)、死亡受血者326名(813.5人年)、後に追跡不能となった受血者16名(64.5人年)の合計2,013人年の輸血後追跡調査が行われた。受血者のうち、144名は5年以上生存(長期生存者)し、CJDによる死亡は確認されなかった。長期生存者については、さらに関係する製剤輸血日と供血者のCJD診断日の間隔を調査し、英国におけるvCJDの観察と比較した。CJDの輸血伝播リスクは、vCJDと比べて有意に低かった($p = 0.0117$, Fisher の直接確率検定)。
結論:今回のルックバック検査の結果は、孤発性CJDの受血者への輸血伝播の証拠がないことを示しており、CJDの輸血伝播のリスクは(仮にあったとしても)vCJDと比較して有意に低いことを示すものである。

報告企業の意見	今後の対応
古典的CJDを発症した供血者計35名に由来する血液成分の受血者430名のルックバック調査の結果、孤発性CJDが輸血で伝播する証拠はなく、リスクはvCJDと比較して有意に低いとの報告である。	これまでの疫学研究等では、血液製剤を介して古典的CJD(弧発性、遺伝性および医原性CJD)が伝播するという証拠はない。またCJDの病原因子とされる異常プリオンがアルブミン製剤の製造工程で効果的に除去されるとの報告もあるが、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たことから、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渡航歴(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。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

赤十字アルブミン20
赤十字アルブミン25

血液を原料とすることに由来する感染症伝播等

Disclosure of Conflict of Interest

Shadaba Asad, Leonard Mermel, Joseph Sweeney: Nothing to Disclose

S86-030K

Direct Assessment of CMV Transfusion Transmitted Risks Post Universal Leukoreduction

Y Y Wu[1] (Dodd@usa.redcross.org), R Cable[2], S Zou[3], K Dorsey[3], Y-L Tang[3], C Hapip[4], R Melmed[5], J Trouern-Trend[6], M Champion[7], C Fang[3], R Dodd[8]. *[1]Yale University, New Haven, CT;[2]American Red Cross Blood Services, New England Div, Farmington, CT;[3]American Red Cross, Rockville, MD;[4]American Red Cross/Holland Lab, Rockville, MD;[5]American Red Cross, CT;[6]American Red Cross, MD;[7]Yale-New Haven Hospital, CT;[8]American Red Cross Blood Services, MD.*

Background: CMV transmission through transfusion remains a clinical concern. Two effective strategies to reduce the risks of CMV TTD have been the provision of CMV seronegative blood and leukoreduction. Even though it is still under debate, these two methods have been considered operationally equivalent in many institutional policies. For many hospitals, universal leukoreduction has become the main strategy for the prevention of CMV TTD. Direct assessment of CMV TTD risk is lacking in the era of universal leukoreduction. In this study, through prospective clinical follow-up and testing of transfusion recipients (TR) for CMV Ab and nucleic acids and CMV Ab testing of their linked donors, the risk for CMV TTD was studied. **Methods:** As part of a prospective study of multiple donor exposure TRs, CMV TTD risk was assessed. Transfused units were all leukoreduced and not prospectively screened to be CMV seronegative. CMV total Ab and Nucleic Acid testing (NAT) were performed on all TRs baseline samples. For TR with negative baseline CMV testing, all follow-up TR samples were tested for CMV total Ab and NAT, and retained linked donor samples were tested for CMV total Ab. In cases when CMV TTD was suspected based on seroconversion, with or without supportive clinical evidence, donors were also tested for CMV NAT when possible. Evaluable transfusion was defined as a transfusion with TR sample(s) collected 14 to 180 days post transfusion in TR with a negative baseline CMV testing. **Results:** 46 evaluable TRs were negative for CMV at baseline. There were 1319 evaluable cellular blood component transfusions. Out of these, there were 655 RBCs for 43 TRs and 664 platelets for 31 TRs. Out of 1319 retained linked donor samples, 485 were positive for CMV total Ab. There were 19 case investigations due to changes in CMV testing results. Three appeared to be true infections or seroconversion. These may be related to transfusion; however, there was no definitive proof from donor follow-up that they were transfusion associated. Two were determined to be true infections but not transfusion related. Six were attributed to passive Ab transfer. Eight could not be determined due to inadequate information. **Conclusion:** Based on the No. of infections or seroconversions over the No. of TRs who were seronegative at baseline, the calculated CMV potential TTD rate was as high as 6.5% (3/46). Based on the No. of infection or seroconversions over the No. of transfused donor units, the calculated CMV potential TTD risks was: for leukoreduced but non-CMV screened cellular products, as high as 0.23% (3/1319); for leukoreduced and CMV sero-positive (tested after transfusion) cellular products, as high as 0.62% (3/485). In summary, post-universal leukoreduction, CMV-transfusion-transmission, while uncommon, may still occur.

Disclosure of Conflict of Interest

Richard Cable, Shimian Zou, Kerri Dorsey, Yanlin Tang, Cheryl Hapip, Russell Melmed, Jonathan Trouern-Trend, Chyang Fang, Melanie Champion, Roger Dodd: Nothing to Disclose
YanYun Wu: ARC – Grants or Research Support

S87-030K

A Linked Donor and Recipient Study of B19 Viral Transmission by Blood Component Transfusion

S Kleinman[1] (dkleinman@shaw.ca), S Glynn[2], T-H Lee[1], L Tobler[4], K Schlumpf[5], D Todd[5], M P Busch[6], for the NHLBI Retrovirus Epid Donor Study-II[7]. *[1]University of British Columbia, Vancouver, MD;[2]National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD;[4]Blood Systems Research Institute, San Francisco, CA;[5]Westat, Rockville, MD;[6]Blood Systems, Inc. & Blood Systems Research Institute, San Francsico, CA;[7]Bethesda, MD.*

Background: B19 virus (B19V) transmission by pooled plasma products has occurred from Factor VIII when DNA concentration (conc) exceeded 10^4 IU/mL and from SD plasma at a DNA conc of $>10^7$ IU/mL; this has led to *"in process" screening of recovered and source plasma units for high* B19V DNA concs (~10^6 IU/mL). Although several cases of B19V infection have occurred from component (cmpt) transfusion (tx), B19 screening is generally not performed for transfusable components as there has been no systematic study of this transmission rate or its association with B19 DNA conc. **Methods:** DNA positive (pos) donations (dntns) were identified by screening frozen repository plasma specimens using a previously validated sensitive kinetic PCR assay. Tx transmission was evaluated using various B19V assays to test pre- and 6-12 months post-tx specimens from adult surgical patients who received B19 DNA pos and negative (neg) control components; controls were selected in a 2:1 ratio and matched for factors influencing B19 transmission by non-tx routes. B19 transmission was inferred if either DNA, IgG, or IgM seroconversion occurred post-tx as demonstrated by replicate testing. Rates were determined in susceptible (susc) (i.e. pre-tx IgG antibody (Ab) neg) recipients and controls. **Results:** 105 of 12,529 donor specimens (0.83%) were B19 DNA pos; see the Table for plasma DNA concs. 110 components (mostly rbcs) from 103 pos donations with DNA <10^6 IU/mL (all of which were IgG Ab pos) were transfused to 105 recipients. There was no evidence of B19 infection in 21 susc case recipients (rate = 0.0%; 95% CI: 0.0-13.3) *or in 43 susc control recipients (rate = 0.0%;* 95% CI: 0.0-6.7). The estimated tx-transmission rate was thus 0.0% (95% CI: 0.0-13.3). Two components with >10^6 IU/mL were transfused to pre-tx B19 IgG Ab pos recipients, precluding assessment of tx transmission. **Conclusions:** Although we documented a high frequency of low conc (especially <10^3 IU/mL) B19 DNA and IgG Ab pos donations, the lack of tx transmission by these components indicates that such transmission does not occur, or if it occurs, is relatively uncommon (≤13%). These data do not support the need for real time screening of blood components with a sensitive B19 NAT assay.

TABLE. Linkage of B19 DNA pos components to recipients

B19 DNA conc (IU/mL)	# pos dntns	# DNA pos cmpts txd to susc recipients	# DNA pos cmpts txd to non-susc recipients	Total # DNA pos. cmpts txd to recipients
<20	56	15	45	60
20-<100	19	2	18	20
10^2-<10^3	23	3	22	25
10^3-<10^4	4	1	3	4
10^4-<10^5	0	0	0	0
10^5-<10^6	1	0	1	1
Subtotal	103	21	89*	110*
≥10^6	2	0	2	2
Total	105	21	91*	112*

* More than one component was txd for some pos donations; some recipients received more than 1 pos component.

Disclosure of Conflict of Interest

Steven Kleinman, Simone Glynn, Tzong-Hae Lee, Leslie Tobler, Karen Schlumpf, Deborah Todd, for the NHLBI Retrovirus Epid Donor Study-II, Michael P. Busch: Nothing to Disclose

S88-030K

The Risk of Transfusion Transmission of Classic CJD Is Lower Than vCJD, If not Zero – Results from US Look-Back Study

K Dorsey[1] (Dodd@usa.redcross.org), S Zou[1], L Schonberger[2], C Fang[1], R Dodd[3]. *[1]American Red Cross, Rockville, MD;[2]Atlanta, GA;[3]American Red Cross Blood Services, Rockville, MD.*

Background: In 1995, the American Red Cross (ARC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) initiated a look-back investigation to assess the risk of transfusion transmission of classic forms of Creutzfeldt – Jakob disease (CJD), sporadic, familial and iatrogenic CJD. The presence of the infectious agent of classic CJD in blood has been documented in experimental animals, but no transfusion transmission of classic CJD in humans has been reported. In contract, transfusion transmission of variant CJD (vCJD) has been documented in the United Kingdom. **Methods:** Blood donors who were subsequently diagnosed as having CJD (CJD donors) were identified by reports primarily from collaborating blood centers, the Food and Drug Administration (FDA), and family members. Following verification that the CJD diagnosis was made by a neurologist or confirmed by a pathologist, blood centers identified the donations made by the CJD donor and located the hospitals that received any of the blood components. The recipients of these components that were identified by hospitals were enrolled into the study. Their vital status, and cause of death, if deceased, was monitored by searching CDC's National Death Index (NDI) database at enrollment and every year thereafter for surviving recipients. The last NDI search covered deaths through the end of 2005. **Results:** A total of 35 blood donors with classic (non-variant) CJD and 430 recipients were enrolled in the study. All but 2 donors had sporadic CJD. Through 2005, recipients contributed a total of 2,013 person-years (py) of follow-up time since receipt of their blood transfusion, 1,135 py from 88 surviving recipients, 813.5 py

from 326 deceased recipients and 64.5 py from 16 recipients who were subsequently lost to follow up. Among the recipients, 144 survived 5 years or more (long-term survivors). No deaths from CJD were identified among the recipients. The most common causes of death among the recipients were cancers followed by cardiovascular diseases. The long-term survivors were further analyzed by the interval between the date of transfusion of the implicated unit and the date of diagnosis of CJD in the donor. A comparison of observations of vCJD in the UK (TMER study) using recipients who lived 5 or more years post-transfusion and had received the unit of blood from a donor whose symptoms occurred 60 months prior to onset of symptoms. The transfusion transmission risk of CJD was statistically significantly lower than that of vCJD ($p = 0.0117$, Fishers exact test). **Conclusions:** The results from this look-back study continue to show no evidence of transfusion transmission of sporadic CJD to recipients. The results indicate that the risk, if any, of transfusion transmission of CJD is significantly lower that than that of vCJD.

Disclosure of Conflict of Interest

Kerri Dorsey, Shimian Zou, Lawrence Schonberger, Chyang Fang, Roger Dodd: Nothing to Disclose

S89-030K

Current Value of Serologic Test for Syphilis as a Surrogate Marker for Bloodborne Viral Infections among US Blood Donors

S Zou[1] (Dodd@usa.redcross.org), E Notari[2], C Fang[1], S L Stramer[3], R Dodd[4]. *[1]American Red Cross, Rockville, MD;[2]American Red Cross Blood Services Holland Lab, Rockville, MD;[3]American Red Cross Biomedical Services, Gaithersburg, MD;[4]American Red Cross Blood Services, Rockville, MD.*

Background: Routine serologic screening for syphilis has been conducted for two reasons: 1) preventing transfusion transmission of syphilis although its value has been shown to be limited; 2) serving as a surrogate marker for infections caused by other pathogens such as HIV. This study assessed the current value of the test in safeguarding the blood supply against other presently tested viral infections. **Methods:** Testing results for voluntary and directed, whole blood, repeat donors in 2005-2006 with a large US blood supplier were analyzed. All donations were tested according to standard procedures for anti-HIV, HIV RNA, anti-HCV, HCV RNA, HBsAg, antibodies against human T-lymphotropic virus (anti-HTLV), syphilis and other markers. Incidence rate was defined as the number of confirmed seroconverters or viral RNA converters over total number of person-years observed. Sensitivity referred to the number of confirmed syphilis seroconverters among all confirmed converters for another infection, such as HIV, whereas positive predictive value (PPV) was the number of confirmed HIV converters among all confirmed syphilis seroconverters. Applying the sensitivity of syphilis testing in identifying new infections of another agent to the estimated number of donors during the window-period of the other infection gave the estimated number of window-period (w-p) units removed by syphilis testing. **Results:** There were significantly higher frequencies of HIV, HCV, HBsAg and HTLV positive donations among those with positive syphilis tests although such samples would not be expected to escape detection because of the use of multiple tests for most markers. Among 3,068,320 repeat donors with confirmed testing for both syphilis and anti-HIV, 168 seroconverted for syphilis but not for anti-HIV, 57 seroconverted for anti-HIV but not for syphilis, with only 1 seroconverted for both, resulting in an incidence ratio of 331 (95% CI: 46, 2390) between syphilis seroconverters vs. non-seroconverters, a sensitivity of 1.7% and a PPV of 0.6%. There were 4 additional HIV RNA converters who did not seroconvert for syphilis, resulting in an incidence ratio of 309 (43, 2231), a sensitivity of 1.6% and a PPV of 0.6%. No syphilis seroconverters converted for HCV, HBsAg or anti-HTLV. The result for HIV represented an estimated removal by syphilis testing of 0.11 w-p units out of a total of 9.5 million repeat donations during the two-year period if only anti-HIV is tested and of 0.07 w-p units if HIV RNA is also tested. **Conclusion:** Our data show that syphilis testing has a very low sensitivity and PPV for detecting other viral infections. It presents no surrogate value for HCV, HBV and HTLV infections and could only remove approximately one HIV window-period unit out of every 95 million donations from repeat donors.

Disclosure of Conflict of Interest

Shimian Zou, Edward Notari, Chyang Fang, Susan L. Stramer, Roger Dodd: Nothing to Disclose

Transfusion Practice/Clinical Case Studies

S90-030L

Accumulation of Thrombospondin-1 (TSP-1) in Packed Red Blood Cells Is Reduced by Whole Blood Leukoreduction Filters

L Cardo[1] (donna.wilder@na.amedd.army.mil), D Wilder[2]. *[1]Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, MD;[2]Silver Spring.*

Background: Independent of other factors related to shock, blood transfusion is a risk factor for multiorgan failure (MOF) in trauma. The risk of organ failure, sepsis, and death correlates with increasing transfusion amount. Pathological specimens of organs of patients with MOF and disseminated intravascular coagulation (DIC) show widespread microvascular thrombosis. Multiple hemostatic changes occur in MOF leading to DIC. Degranulation of platelet granule glycoproteins correlates with the severity of MOF. TSP-1(thrombin sensitive protein) is one of the most abundant proteins in the platelet α-granule comprising 25%, and is part of a class of extracellular proteins which modulate cell-matrix interactions. TSP-1 is produced by platelets, megakaryocytes, endothelial cells, fibroblasts, monocytes, macrophages, and osteoblasts. TSP-1 binds to extracellular molecules including heparin, collagen, fibrinogen, fibronectin, plasminogen, plasminogen activator, and osteonectin. TSP-1 also binds to cells via CD36, CD47, and integrins. TSP-1 plays a role in platelet adhesion with other cells and with extracellular proteins. The accumulation of TSP-1 in PRBC was evaluated during PRBC storage as a possible contributor to MOF due to transfusion. **Methods:** Ten units of whole blood were separated into equal aliquots, one filtered with whole blood leukoreduction filters (Leukotrap-SC RC, Pall) and one unfiltered. Half units of PRBC were prepared and stored at 4°C in CPD-AS3. Aliquots from each unit were removed weekly, and plasma was separated from the cellular component and frozen at −80°C for simultaneous testing of PRBC supernatant for TSP-1 by ELISA (Pierce Searchlight). **Results:** During storage TSP-1 levels in PRBC supernatant increased to 24 times that seen on the day of collection. Filtration at collection results in maintenance of day 0 levels throughout storage. **Conclusions:** RBCs adhere to endothelium as they age. In trauma, with massive transfusion of old RBCs, the RE system is overwhelmed by rapid infusion of PS expressing cells which can occlude small vessels. The presence of molecules in PRBC supernatant which can lead to adhesion of platelets and leukocytes with further occlusion may contribute to development of MOF. This is especially important in the face of ongoing endothelial injury. The use of leukoreduction filters at collection prevents accumulation of TSP-1 during PRBC storage keeping levels similar to those in fresh PRBC units.

	TSP-1 pg/mL			
Day	Filtered	SD	Unfiltered	SD
0	102,433	70,504	732,522	431,231
7	215,464	166,957	2,078,779	1,880,785
14	458,247	394,759	8,208,680	5,229,551
21	508,753	425,944	17,884,850	6,446,864
28	646,694	647,201	11,887,478	7,368,030
35	837,582	641,212	11,719,325	3,082,931
42	773,083	663,248	11,791,379	6,323,265

Disclosure of Conflict of Interest

Lisa Cardo, Donna Wilder: Nothing to Disclose

S91-030L

Does Leukoreduction of Blood Products Influence Outcomes? An Analysis of 842,738 Hospital Inpatients

R Spence[1] (mpopovsky@haemonetics.com), P Parce[2], L Rose[3], M A Popovsky[4]. *[1]Haemonetics, Ellicott City, MD;[2]Haemonetics Corporation, Braintree, MA;[4]Haemonetics Corporation, Braintree, MA.*

Background: Allogeneic leukocytes have been implicated as a cause of transfusion-related immunomodulation (TRIM) and have been associated with post-operative infection (POI) and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in transfused patients. Universal leukoreduction (LR) of red blood cell (RBC) units has been proposed as a means of eliminating TRIM and improving outcomes but the success of this strategy remains uncertain. We performed a retrospective analysis of 842,738 hospitalized patients from 20 hospitals treated between 2002 and 2007 included in our database (COMPARE™, Infonalé/Haemonetics®, Braintree, MA) to determine the influence of LR on the incidence of POI and SIRS in hospitalized patients. **Methods:** Primary diagnosis, age, gender, race, emergency admission, any surgery, co-morbidities, severity of illness, any RBC, only LR RBCs (LR), any NON LR RBCs (NON LR), and NON LR RBCs plus

別紙様式第2

別紙(2)-3

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3月30日	新医薬品等の区分 該当なし	厚生労働省処理欄
一般的名称	乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン		研究報告の公表状況	A recipient of immunoglobulin from a donor who developed vCJD Vox Sanguinis April 1, 2009, 96/3 (270)	公表国 英国	
販売名（企業名）	①サングロボール ②サングロボール点滴静注用 2.5g （CSL ベーリング株式会社）					

研究報告の概要 1690

問題点（vCJD に感染した供血者のプリオン伝播のリスク）

10 年間再発性の呼吸器感染に罹患していた 61 歳女性が分類不能型免疫不全症（CVID）と診断された。抗体欠乏の診断が遅延することは、残念ながら稀なことではない。患者は 1995 年から静注用人免疫グロブリン（商品名 Vigam 、BPL 社、英国）で週 3 回の治療を受けていた。1997 年 1 月から 1998 年 2 月の期間に当該患者は、後に vCJD を発症した供血者の血漿を含有した静注用人免疫グロブリンを投与された。患者は 5g 製剤 8V（バッチナンバーVGD049）、2.5g 製剤 4V（バッチナンバーVGD050）を投与された。これらのバッチの推定 ID50/g は、それぞれ 0.0000112 と 0.0000688 であった。患者は 72 歳で内臓の腺癌の再発のため死亡した。

国立クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスユニットで検死が実施された。死亡後に防腐処置を施された。この過程が体組織中のプリオン物質の検出に影響するかは不明である。脾臓とリンパ節中のプリオン蛋白をウエスタン・ブロット法で検査したが陰性であった。

組織学的、免疫化学的またはウエスタン・ブロット法による解析で、脳内にプリオン蛋白が存在するエビデンスは見出せなかった。

関与しているバッチによる治療と関連性の無い死亡との間隔が 9 年であったが、赤血球成分による vCJD 伝播症例の間隔（5-8.5 年）より長かった。そのため、もし異常プリオンが伝播していたならば、エビデンスが発見されるのは当然である。

vCJD を発症した供血者の血漿を含有した静注用人免疫グロブリンを投与されたが、当該患者は臨床的に vCJD を発症せず、組織病理学的及び分子技術によりプリオン蛋白が沈着しているエビデンスを発見できなかった。

現在まで赤血球成分によるプリオン伝播は 4 症例報告されているが、静注用人免疫グロブリンによるプリオン伝播の症例報告は無い。

静注用人免疫グロブリンなどのプール血漿の製品の安全性は、伝播する可能性を減少する製造方法での多数の工程により高まっている。

現在の静注用人免疫グロブリンの製造方法は $5\log_{10}$ までプリオン分子を削減できるので、たとえ供血にプリオン蛋白が含有されていても静注用人免疫グロブリンによる vCJD 伝播のリスクは低い。

静注用人免疫グロブリンによる vCJD 伝播の報告は無いが、伝播の可能性を避けるため予防的措置として 1997 年から英国の血漿は、血漿分画製剤の製造に使用されていない。

静注用人免疫グロブリンは多くの適応症があり、世界の需要は供給を上回っている。

現在、英国では静注用人免疫グロブリンの使用できる適応症が厳重に制限されている。世界の市場から英国の供給を賄うことが次第に困難になってきているため、血漿分画製剤の製造への英国血漿使用の禁止を継続すべきかどうか再調査するのが適切かもしれない。

このことから、現在の論争を巡る多くの問題点が浮かび上がってくると考える。

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	今後の対応
これまで本剤によるvCJDが伝播した報告はない。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を添付文書に記載し、注意喚起している。	今後とも新しい感染症に関する情報収集に努める所存である。

ABJ2009-03

Vox Sanguinis (2009) 96, 270

LETTER

© 2009 The Author(s)
Journal compilation © 2009 International Society of Blood Transfusion
DOI: 10.1111/j.1423-0410.2008.01148.x

A recipient of immunoglobulin from a donor who developed vCJD

Dear Editor,

We present the case of a female patient who at the age of 61 years was diagnosed with common variable immunodeficiency (CVID) after having suffered recurrent pulmonary infections for 10 years. A delay in the diagnosis of antibody deficiency is unfortunately not uncommon [1]. She received intravenous immunoglobulin (IVIG) replacement therapy with three weekly infusions of Vigam (BPL, Hertfordshire, UK) from 1995 onwards. During the period January 1997 to February 1998 she received batches of immunoglobulin that contained plasma from a donor who later developed variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD). She received 8 × 5 g vials from batch VGD 049 and 4 × 2·5 g vials from VGD 050. The estimated ID50/g of these batches were 0·0000112 and 0·0000688, respectively. At age 72, she died of recurrence of adenocarinoma of the bowel.

Post-mortem analysis of tissues was performed by the National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit. She had been embalmed after death, by the introduction of formaldehyde into her femoral artery, but this process is not known to affect the detection of prion material in the body tissues. Western blotting of spleen and lymph nodes was negative for prion protein. There was no evidence of prion protein being present in the brain on histological, immunocytochemical or Western blot analysis. The time interval between treatment with the implicated batches and death from unrelated causes was 9 years, which is longer than the interval from transfusion to death in the reported cases of vCJD transmission by red cell components (5–8·5 years) [2]. Therefore, it seems reasonable to expect to find evidence of abnormal prions if transmission had occurred in this case.

Although the patient received IVIG from a batch containing plasma from a donor who developed vCJD, the patient did not develop vCJD clinically, and there was no evidence of prion protein deposition using histopathological and molecular techniques. There are no known cases of prion transmission by IVIG, in contrast to transfusions of red cell components where four cases have been reported to date [2]. The safety of pooled plasma products such as IVIG has been enhanced by adding to their manufacturing scheme multiple steps that reduce the potential for such transmission. Current IVIG manufacturing schemes are able to remove prion particles with up to a 5 log reduction [3,4] such that the risk of transmission of vCJD by IVIG may be low, even when a donation contains prion protein.

Although there have been no reports of vCJD transmission by IVIG, UK plasma has not been used for fractionation of pooled plasma products since 1997 as a (continuing) precautionary measure to avoid possible transmission. There are many indications for the use of IVIG [5], and worldwide demand exceeds supply. More stringent indications for its use are currently being drawn up and implemented in the UK (http://www.ivig.nhs.uk). Increasing difficulty in UK supply from the world market suggests that it may be appropriate to re-examine whether the ban on the use of UK plasma to make fractionated pooled plasma products should continue. We believe that this case highlights many of the issues surrounding the current debate.

Received: 24 October 2008,
revised 8 December 2008,
accepted 14 December 2008

T. El-Shanawany
S. Jolles
D. J. Unsworth
P. Williams
Department of Immunology, University Hospital of Wales

T. El-Shanawany
Department of Immunology and Immunogenetics,
Southmead Hospital
E-mail: tariq.el-shanawany@cardiffandvale.wales.nhs.uk

References

1 Cunningham-Rundles C, Bodian C: Common variable immunodeficiency. Clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92:34–48
2 Editorial Team: Fourth case of transfusion-associated vCJD infection in the United Kingdom. *Euro Surveill* 2007; 12:3117
3 Reichl HE, Foster PR, Welch AG, Li Q, MacGregor IR, Somerville RA, Fernie K, Steele PJ, Taylor DM: Studies on the removal of a bovine spongiform encephalopathy-derived agent by processes used in the manufacture of human immunoglobulin. *Vox Sang* 2002; 83:137–145
4 Thyer J, Unal A, Thomas P, Eaton B, Bhashyam R, Ortenburg J, Uren E, Middleton D, Selleck P, Pal S: Prion-removal capacity of chromatographic and ethanol precipitation steps used in the production of albumin and immunoglobulins. *Vox Sang* 2006; 91:292–300
5 Jolles S, Sewell W, Misbah S: Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immun* 2005; 142:1–11

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	総合機構処理欄
				2008. 12. 18	該当なし	

一般的名称	新鮮凍結人血漿	研究報告の公表状況		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)		Watson R. BMJ 2008 Nov; 337(7680)	ベルギー

研究報告の概要

○クラミジアは2006年に欧州でもっとも多く報告された感染症であることが新しいデータで示された
欧州疾病管理予防センター(ECDC)の調査によると、クラミジア症は2006年に欧州において225,000件を上回る症例が記録され、もっとも報告頻度の高い感染疾患であった。以下、ランブル鞭毛虫症(193,000症例)、カンピロバクター症(180,000症例)、サルモネラ症(168,000症例)と続き、ストックホルム研究所に定期的に報告される47感染症のうちの上位10位を占めた他の感染症は、結核、流行性耳下腺炎、淋病、C型肝炎、侵襲性肺炎球菌疾患、HIVであった。
結核症例数はEU加盟27カ国とアイスランド、ノルウェー、リヒテンシュタインで減少傾向を示したが、英国、オランダ、スイス、ノルウェー、スウェーデンなどの移民では50%以上増加した。毎年、欧州では約90,000名が結核と診断され7,800名が死亡する。主に男性と性的な接触をもつ男性のHIV感染は増加し、毎年約30,000名がHIV / AIDSの診断を受け1,800名が死亡する。2010年までに欧州での根絶を目指している麻疹は6,279症例を記録している。
季節性インフルエンザは、年間2,500万人～5,000万人が感染し約40,000人が死亡する。また、欧州では毎年400万人ほどが院内感染し37,000名が死に至る。
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に関する状況は2002年以降ベルギー、オーストリアとスロベニアでは改善されたが、それ以外の国は横ばいまたは増加した。抗生物質の不適切な使用が公衆衛生における重大な脅威を招くこと、抗生物質の有効性を保つことは自身の責任であるとしたキャンペーンが展開されている。

報告企業の意見	今後の対応
欧州における2006年の感染症の発生報告はクラミジアが最も多く、以下、ランブル鞭毛虫症、カンピロバクター症、サルモネラ症、結核、流行性耳下腺炎、淋病、C型肝炎、侵襲性肺炎球菌疾患、HIVの順であったとの報告である。	今後も情報の収集に努める。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

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

34

BNF Prescribing Practice for Medical Students

In association with BMJ Learning

Search all BMJ Products

BMJ medical publication of the year

Search BMJ.com

Advanced search

Published 19 November 2008, doi:10.1136/bmj.a2622
Cite this as: BMJ 2008;337:a2622

News

Chlamydia was most often reported infection in Europe in 2006, new data show

Rory Watson

[1] Brussels

Just over 225 000 cases of chlamsydia were recorded in Europe in 2006, making it the most frequently reported infectious disease, the latest research by the European Centre for Disease Prevention and Control shows.s

The findings, which will be published in the Stockholm based centre's annual epidemiological report in a few weeks' time, also confirm that giardiasis was the second commonest disease, with 193 000 cases. This is considerably more than the 15 000 reported in 2005, but the increase is almost entirely due to the 170 000 cases that occurred in Romania.

Two other food and waterborne infections came in third and fourth place: campylobacteriosis (180 000 cases) and salmonellosis (168 000). Other infectious diseases to feature in the top 10 of the 47 that are routinely reported to the Stockholm agency were tuberculosis, mumps, gonorrhoea, hepatitis C, invasive pneumococcal disease, and HIV.

Andrea Ammon, head of the centre's surveillance unit, gave an early presentation of the report's contents at a meeting of the agency's management board in Paris last week.

She noted that although the number of cases of tuberculosis had tended to fall in the 27 European Union members and in Iceland, Norway, and Liechtenstein, increases of up to 50% or more were being found among immigrants in countries such as the United Kingdom, the Netherlands, Switzerland, Norway, and Sweden.

The report also confirms an increase in infections of HIV, mainly among men who have sex with men, and records 6279 cases of measles, a disease that Europe is committed to eradicate by 2010.

The centre says that some four million people in Europe are infected every year while being treated in hospitals or clinics, of whom 37 000 die as a result. Seasonal flu affects between 25 and 50 million people a year, killing around 40 000.

Each year some 90 000 diagnoses of tuberculosis are made, a disease that kills 7800 people, while HIV or AIDS is identified in about 30 000 people, 1800 of whom die from the disease.

Although the situation regarding meticillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) had improved in Belgium, Austria, and Slovenia since 2002, in all other countries the levels of resistance to MRSA had either remained the same or grown. Data presented by Dominique Monnet, programme coordinator for antimicrobial resistance, showed that a threefold gap exists between countries that prescribe antibiotics to outpatients the most and those that do so the least.

Drawing on the high profile information campaigns that have helped to reduce use of antibiotics in France and Belgium, the Stockholm centre has helped more than 30 countries throughout Europe to run antibiotic awareness events in recent weeks. The common messages at the different events are that inappropriate use of antibiotics poses a serious threat to public health and that ensuring that antibiotics remain effective is everyone's responsibility.

Cite this as: *BMJ* 2008;337:a2622

More information is at www.ecdc.europa.eu.

CiteULike Complore Connotea Del.icio.us Digg Reddit Technorati What's this?

Contact us - Privacy policy - Web site terms & conditions - Site map
HighWire Press - Feedback - Help - © 2008 BMJ Publishing Group Ltd.

別紙様式第2-1

No. 5

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
				2008. 12. 19	該当なし	

一般的名称	新鮮凍結人血漿	研究報告の公表状況		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)		FDA, CBER. Available from: http://www.fda.gov/cber/blood/fatal07.pdf.	米国

研究報告の概要

○FDAに報告された供血後及び輸血後の死亡例 2007年度概要

2005年度から2007年度にかけて米国食品医薬品局(FDA)に報告された供血後及び輸血後の死亡例の概要である。

2007年度に、FDAは受血者76件、供血者17件の死亡報告を受領した。受血者死亡例の内訳は、52件が輸血に関連したもの、11件が死亡原因として輸血を排除できないもの、13件が輸血と関連しないものであった。

過去3年間の合計は177例で、内訳はTRALIが98件(55%)で最も高く、微生物感染は21件(12%)であった。微生物感染の内5件(24%)をバベシア症が占め、ついで*Staphylococcus aureus*が4件(19%)となった。

アフェレーシス血小板に関連した致死性の微生物感染報告は、2005年度から2006年度にかけて減少が見られ、2007年度も低いままであった。

報告企業の意見	今後の対応
2005年度から2007年度にかけて米国食品医薬品局に報告された供血後及び輸血後の死亡例の概要である。	日本赤十字社では、薬事法及び関連法令に従い輸血副作用・感染症情報を収集し、医薬品医療機器総合機構を通じて国に報告している。今後も引き続き輸血副作用・感染症に関する情報の収集に努める。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

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

Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion

Annual Summary for Fiscal Year 2007

I. Background

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

CBER is distributing this summary of transfusion fatality reports received by the FDA to make public the data received in FY2007, to provide the combined data received over the last three fiscal years, and to compare the FY2007 reports to the fatality reports received in FY2006 and FY2005. We also include information on the infrequent reports of post-donation fatalities. Throughout this report we note changes over time, but the reader should interpret these changes cautiously, given the small numbers of reports and inherent variations in reporting accuracy. The significance of shifts in numbers derived from small populations may appear to be greater than they really are.

Refer to Sections 606.170(b) and 640.73 of Title 21, Code of Federal Regulations (21 CFR 606.170(b) and 21 CFR 640.73), for fatality reporting requirements. For information regarding the notification process, see our web page, Notification Process for Transfusion Related Fatalities and Donation Related Deaths, http://www.fda.gov/cber/transfusion.htm. For further information, see our *Guidance for Industry: Notifying FDA of Fatalities Related to Blood Collection or Transfusion*, September 2003.[2]

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

2 Guidance for Industry: Notifying FDA of Fatalities Related to Blood Collection or Transfusion, September, 2003. http://www.fda.gov/cber/gdlns/bldfatal.htm.

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

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

II. Results

During FY2007 (October 1, 2006, through September 30, 2007), we received a total of 93 fatality reports. Of these reports, 76 were transfusion recipient fatalities and 17 were post-donation fatalities.

Of the 76 transfusion recipient fatality reports, we concluded:
a) 52 of the fatalities were transfusion-related,
b) in 11 cases we were unable to rule out transfusion as the cause of the fatality,
c) 13 of the fatalities were unrelated to the transfusion.

We summarize the results of our review in the following sections. Sections A through D of this document present the transfusion-related fatalities. Sections E and F and Table 4 present the fatality reports which were unrelated to the transfusion, or in which we could not rule out the transfusion as the cause of death. Section G presents the post-donation fatality reports.

A. Overall Comparison of Transfusion-Related Fatalities Reported in FY2005, FY2006, and FY2007
B. Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)
C. Hemolytic Transfusion Reactions (HTR)
D. Microbial Infection
E. Transfusion Not Ruled Out as Cause of Fatality
F. Not Transfusion Related
G. Post-Donation Fatalities

A. Overall Comparison of Transfusion-Related Fatalities Reported in FY2005, FY2006, and FY2007

In combined FY2005, FY2006, and FY2007, Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) caused the highest number of reported fatalities (55%), followed by hemolytic transfusion reactions (22%) due to non-ABO (15%) and ABO (7%) incompatibilities. Complications of

microbial infection, Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO), and anaphylactic reactions each accounted for a smaller number of reported fatalities (Table 1 and Figure 1).

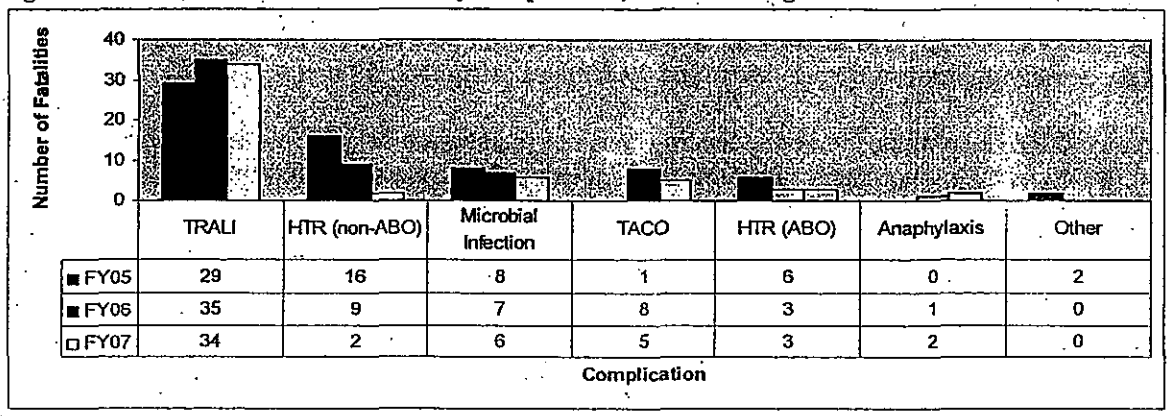
Table 1: Transfusion-Related Fatalities by Complication, FY2005 through FY2007

	FY05		FY06		FY07		Total (FY05+06+07)	
Complication	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
TRALI	29	47%	35	56%	34*	65%	98	55%
HTR (non-ABO)	16	26%	9	14%	2	4%	27	15%
Microbial Infection	8	13%	7	11%	6	12%	21	12%
TACO	1	2%	8	13%	5	10%	14	8%
HTR (ABO)	6	10%	3	5%	3	6%	12	7%
Anaphylaxis	0	0%	1	2%	2	4%	3	2%
Other	2**	3%	0	0%	0	0%	2	1%
Totals	62	100%	63	100%	52	100%	177	100%

*In FY2007, our review committee began using the Canadian Consensus Conference criteria[3,4] for evaluating TRALI cases – this number includes both "TRALI" and "possible TRALI" cases

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

Figure 1: Transfusion-Related Fatalities by Complication, FY2005 through FY2007



B. Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

In FY2007, as in the previous two fiscal years, TRALI continued to be the leading cause of transfusion related fatalities reported to CBER, representing 65% of confirmed transfusion related fatalities. Over the last three fiscal years, TRALI represented 55% of confirmed transfusion related fatalities. While the number of TRALI fatalities associated with receipt of Fresh Frozen Plasma (FFP) decreased from 22 (63% of TRALI cases) in FY2006 to 12 (35% of

[3] Goldman M, Webert KE, Arnold DM. et al. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. Transfus Med Rev 2005;19:2-31.

[4] Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion 2004;44:1774-1789

TRALI cases) in FY2007 (Figure 2), the number was comparable to that reported in FY2005 (13 cases). For the same three years there was an increase in reports of TRALI fatalities from Red Blood Cells (RBC) with 5 cases reported in each of FY2005 and FY2006 compared with 12 cases reported in FY2007.

When compared to the proportions of all transfused products, plasma products continue to be associated with a disproportionate share of TRALI cases. In Calendar Year 2006, for example, transfused plasma products accounted for approximately 13% of all transfused components, apheresis platelets (using platelet concentrate equivalent units) – approximately 30%, and red blood cell-containing products – approximately 49%.[5] In comparison, for the combined fiscal years 2005-2007, FFP and other plasma accounted for 52% (51/98) of reported TRALI fatalities, apheresis platelets accounted for 7% (7/98), and RBC's accounted for 22% (22/98).

In FY2007, there were 34 TRALI cases temporally associated with products from 162 donors. Of these donors, 104 (64%) were tested for white blood cell (WBC) antibodies (Table 2). Antibody tests were negative in 41% of those tested. Of those tested, Human Leukocyte Antibodies (HLA) were present in 43% of donors. Human Neutrophil Antibodies (HNA) were present in 22% of donors, but most of these reactions (12/17) were weak and non-specific. Many donors had multiple antibodies. Reporters who included patient testing data were able to match donor antibodies with recipient cognate antigens in 7 of the 34 cases, implicating 11 donors (In 2 of these cases, there were recipient matches with 3 donors).

The gender of 25 (15%) of the donors was unknown or not provided by the reporting facilities. Of the remaining donors, reports identified 79 females (49%) and 58 males (36%).

Because TRALI continues to be the leading cause of transfusion-related fatalities, the transfusion community is taking voluntary measures to reduce this risk. Data show that the largest percentage of fatal TRALI cases are associated with female donors with white blood cell antibodies, and recent literature describes efforts to selectively use plasma from male donors for transfusion.[6,7,8] In November, 2006, the American Association of Blood Banks (AABB) issued an Association Bulletin, which included a recommendation that blood collection and transfusion facilities begin implementation of TRALI risk reduction measures for all high plasma-volume components. The measures include interventions to minimize the preparation of these components from donors known to have white blood cell antibodies or who are at increased risk for developing these antibodies.[9]

---

[5] Whittaker BI, op.cit. Tables 4-1 and 4-2.

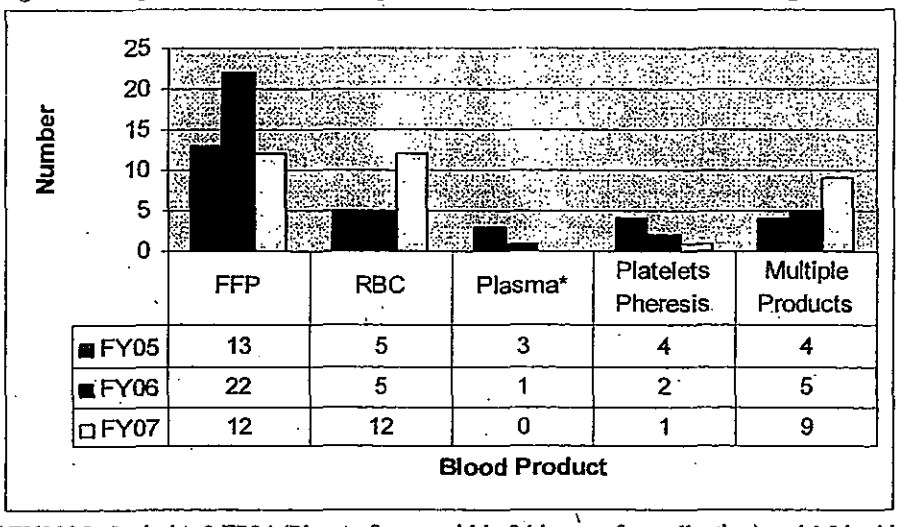
[6] Curtis, BR, Mcfarland JG. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): anti-leukocyte antibodies. Crit Care Med 2006;34(5 Suppl):S118-S123.

[7] Eder AF, Herron R, Strupp A, et al. Transfusion-related lung injury surveillance (2003-2005) and the potential impact of the selective use of plasma from male donors in the American Red Cross. Transfusion 2007;47:599-607.

[8] Chapman CE, Williamson LM, Cohen H, et al. The impact of using male donor plasma on hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury (TRALI) in the UK (abstract). Vox Sang 2006;91(Suppl 3):227.

[9] Transfusion-related acute lung injury. AABB Association Bulletin. Bethesda: American Association of Blood Banks;2006 Nov 3.

Figure 2: Reports of TRALI by Implicated Blood Product, FY2005 through FY2007



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

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

FY07 Donor Leukocyte Antibodies	No.	%
HLA Class I	18	17%
HLA Class II	6	6%
HLA Class I and II	15	14%
HNA	17	16%
HLA and HNA	6	6%
Negative	42	41%
Total Donors Tested	104	100%

This table does not include the 59 donors that were not tested for WBC antibodies

C. Hemolytic Transfusion Reactions

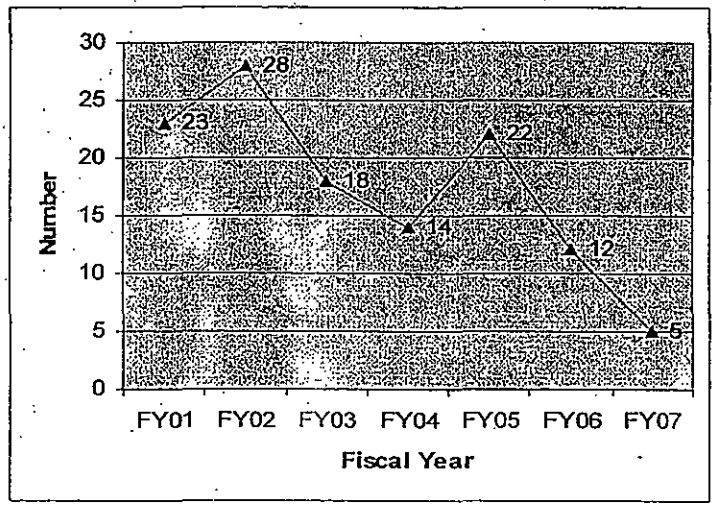
In FY2007, there was a continued decline in the number of reported fatal hemolytic transfusion reactions, with a total of five, as compared to 12 in FY2006, and 22 in FY2005. The recent decrease is due to a decline in reports of non-ABO hemolytic reactions, with reports of 16 fatalities in FY2005, 9 in FY2006 and 2 in FY2007 (Figure 1 and Table 3). We have seen an overall decrease in the number of reported fatal hemolytic transfusion reactions since FY2001 (Figure 3).

Table 3: Hemolytic Transfusion Reactions by Implicated Antibody, FY2005 through FY2007

	FY05		FY06		FY07		Total (FY05+06+07)	
Antibody	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
ABO	6	27%	3	25%	3	60%	12	31%
Multiple Antibodies*	6	27%	4	33%	1	20%	11	28%
Other**	3	14%	0	0%	0	0%	3	8%
Jk^b	3	14%	0	0%	0	0%	3	8%
Jk^a	1	5%	1	8%	1	20%	3	8%
K	1	5%	1	8%	0	0%	2	5%
Fy^a	0	0%	1	8%	0	0%	1	3%
Fy^b	0	0%	1	8%	0	0%	1	3%
E	1	5%	0	0%	0	0%	1	3%
I	1	5%	0	0%	0	0%	1	3%
Js^a	0	0%	1	8%	0	0%	1	3%
Totals	22	100%	12	100%	5	100%	39	100%

*FY2005 antibody combinations included E+c, Fy^a+K, Fy^a+Jk^b, E+I+A_1, possible C+E+K, Wr^a+warm autoantibody.
*FY2006 antibody combinations included E+c, S+K, Jk^b+cold agglutinin, unidentified auto- and alloantibodies.
*FY2007: anti-M+C
**Includes one report of non-immune hemolysis, one report of an unidentified antibody to a low incidence antigen, and one report of Cold Agglutinin Syndrome due to *Mycoplasma pneumonia* or Lymphoma.

Figure 3: Hemolytic Transfusion Reactions, FY2001 through FY2007



In FY2007, there were three reports of fatal hemolytic transfusion reactions due to ABO-incompatible blood transfusions:

- 1 case: recipient identification error at the time of transfusion
- 1 case: blood bank clerical error (incorrect sample used for testing)
- 1 case: initial recipient ABO/Rh typing results switched with another patient; ABO incompatible FFP issued prior to completion of required second typing

D. Microbial Infection

In FY2007, there were 6 reported fatalities attributed to microbial infection compared with 7 reported in FY2006 and 8 reported in FY2005. Three different bacteria were implicated in three fatalities, and three other fatalities resulted from Babesia transmission following Red Blood Cell transfusions from donors who subsequently tested positive for *Babesia microti*. The babesiosis cases accounted for 50% (3/6) of the microbial infections associated with transfusion fatalities in FY2007. Babesia accounted for 24% (5/21) of reported cases over the last three fiscal years, followed by Staphylococcus aureus, which accounted for 19% (4/21) (Table 4).

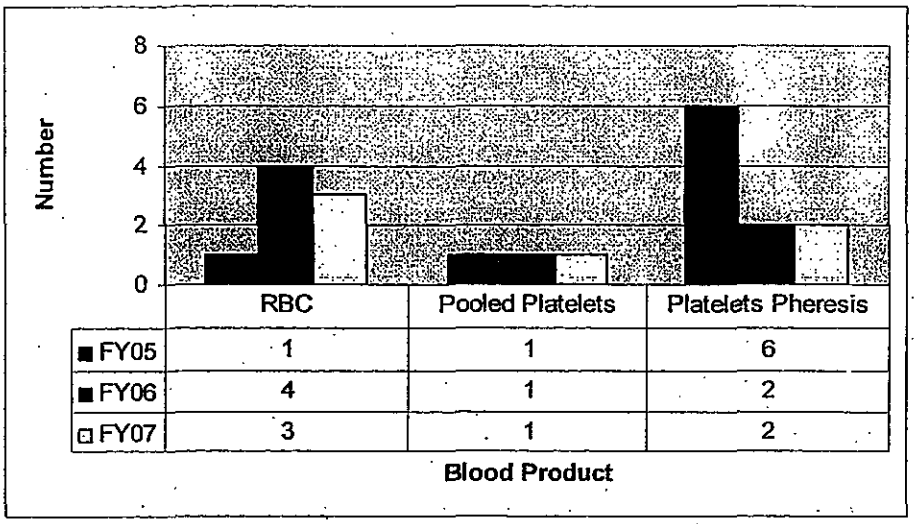
There was one strict anaerobe, *Eubacterium limosum,* implicated in a fatal bacterial infection during the 3-year reporting period; this fatality occurred in FY2005. The remaining bacteria are facultative anaerobes.

In FY2007, the decrease in reports of fatal microbial infections associated with apheresis platelets seen between FY2005 and FY2006 persisted (Figure 4). This finding is consistent with an overall decrease in the number of bacterial infections associated with apheresis platelets since FY2001 (Figure 5).

Table 4: Microbial Infection by Implicated Organism, FY2005 through FY2007

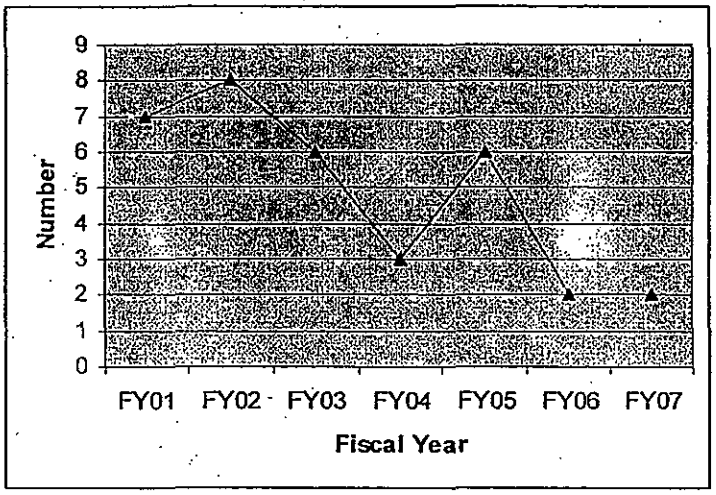
	FY05		FY06		FY07		Total (FY05+06+07)	
Organism	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Babesia microti	0	0%	2	29%	3	50%	5	24%
Staphylococcus aureus	3	37%	0	0%	1	17%	4	19%
Escherichia coli	0	0%	3	43%	0	0%	3	14%
Serratia marcescens	2	24%	0	0%	0	0%	2	10%
Staphylococcus lugdunensis	1	13%	0	0%	0	0%	1	5%
Staphylococcus epidermidis	1	13%	0	0%	0	0%	1	5%
Eubacterium limosum	1	13%	0	0%	0	0%	1	5%
Morganella morganii	0	0%	1	14%	0	0%	1	5%
Yersinia enterocolitica	0	0%	1	14%	0	0%	1	5%
Streptococcus dysgalactiae	0	0%	0	0%	1	17%	1	5%
Klebsiella oxytoca	0	0%	0	0%	1	17%	1	5%
Total	8	100%	7	100%	6	100%	21	100%

Figure 4: Microbial Infection by Implicated Blood Product, FY2005 through FY2007



Red Blood Cells microorganisms: *S. marcescens (1), E. coli (1), Y. enterocolitica (1), B. microti (5)*
Pooled Platelets microorganisms: *S. aureus (1), E. coli (1), Streptococcus dysgalactiae (1)*
Platelets Pheresis microorganisms: *S. aureus (3), S. marcescens (1), S. lugdunensis (1), S. epidermidis (1), E. limosum (1), E. coli (1), M. morganii (1), K. oxytoca (1)*

Figure 5: Bacterial Infection by Apheresis Platelets, FY2001 through FY2007



E. Transfusion Not Ruled Out as Cause of Fatality

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

Combining the transfusion related fatalities with those that our medical officers could not rule out, there was a decrease in total reported fatalities from 73 in FY2006 to 63 in FY2007.

F. Not Transfusion Related

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

Table 5: Fatalities Not Related to Transfusion or Transfusion Not Ruled Out, FY2005 through FY2007

	FY05	FY06	FY07
Not Transfusion Related	21	8	13
Not Ruled Out	14	10	11
Totals	35	18	24

G. Post-Donation Fatalities

There was a small increase in the number of fatalities following Source Plasma donation, and two fatalities following donation of Apheresis Platelets (Table 6). In two cases (both Source Plasma donors), our medical reviewers determined that clear medical evidence supported a cause of death that was not donation related. For the remaining 13 of the 15 FY2007 fatalities following Source Plasma and Apheresis Platelet donations, our medical reviewers concluded that, while there was a temporal link between the donations and the fatalities, there was no evidence to support a causal relationship between the Source Plasma or Apheresis Platelet donations and subsequent death of the donors. This was also the case for the 12 fatalities following Source Plasma donation in FY2005 and FY2006.

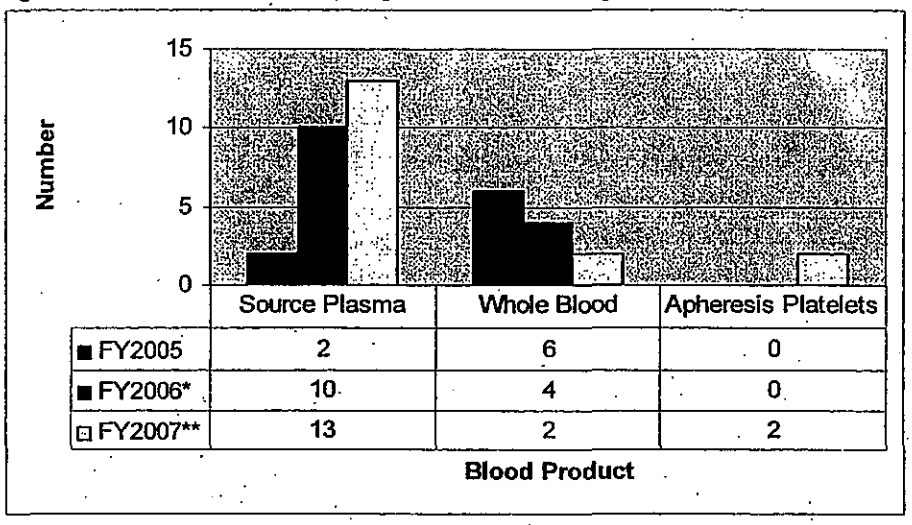
In FY2007, we received reports of two fatalities following Whole Blood donation, both autologous, collected by manual methods. In both cases, our medical reviewers found no evidence to support a causal relationship between the donation and subsequent death of the donor. For eight of the nine Whole Blood donations (includes two autologous donations) reported in FY2005 and FY2006, our medical reviewers found no evidence to support a causal relationship between the donation and subsequent death of the donor. In one FY2006 case, an autologous donation, our medical reviewers could neither confirm nor rule out the donation as contributing to the donor's death.

Table 6: Post-Donation Fatality Reports by Donated Product, FY2005 through FY2007

Donated Product	FY05	FY06	FY07
Source Plasma	2	10	13
Whole Blood	6	4*	2**
Apheresis Platelets	0	0	2
Total	8	14	17

*Includes 2 autologous donations
**Autologous donations

Figure 6: Post-Donation Fatality Reports, FY2005 through FY2007



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

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	総合機構処理欄
				2008. 11. 20	該当なし	

一般的名称	新鮮凍結人血漿	研究報告の公表状況		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)		Gubernot D, Lucey C, Lee K, Conley G, Holness L, Wise R. AABB Annual Meeting and TXPO 2008; 2008 Oct 4-7; Montreal.	米国

研究報告の概要

○輸血を介したバベシア症の伝播:FDAに届けられた最近の死亡報告

背景:バベシア症は輸血を介した伝播リスクが知られているが、認可されたスクリーニング法は存在しない。本試験は、FDAに報告されたバベシア関連輸血事象の重症度と特徴について、最近の輸血関連バベシア症死亡報告と生物学的製品逸脱報告サマリー(BPDRs)に焦点を当て検討した。

方法:過去10年間にFDAに報告された3つのFDA調査システム(採血および輸血死亡報告、MedWatchプログラム、BPDRs)のデータを収集した。

結果:輸血感染バベシア症死亡報告は1998年の1例以降しばらく無かったが、2006年1月～10月にはFDAに5例が報告された。受血者は関連血液製剤の輸血から4～7週間後に発症し、全員が*Babesia microti*に感染していた。過去10年間のバベシア症関連のBPDRsは68件であり、近年この報告が増加傾向にあることは、当該寄生虫による輸血関連リスクが増加していることを示している。

結論:最近の死亡報告は、増加中のBPDRsと合わせて、稀な輸血後合併症であるバベシア症のリスク増大を明らかにした。発熱を呈した受血者にはバベシア症の可能性があることを医師が認識することにより、効果的治療のための迅速な診断を容易にし、また、残存する血液製剤を差止める検査の実施が促進されると考える。バベシア症供血者および輸血関連事象の報告は、FDAによるリスク範囲の評価、公衆衛生上の感染制御対策の一助となる。

報告企業の意見	今後の対応
FDAに報告されたバベシア関連輸血事象の重症度と特徴について、最近の輸血関連バベシア症死亡報告と生物学的製品逸脱報告サマリーに焦点を当て検討した結果、近年、当該寄生虫による輸血関連リスクが増加していることを示しているとの報告である。	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。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

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

JRC2008T-078

SP246

Quantitative Real-time PCR Assay for *Trypanosoma cruzi*

T-H Lee[1] (BJohnson@bloodsystems.org), E Sabino[2], L Montalvo[3], L Wen[4], D Chafets[5], B Custer[6], Michael P Busch[7], for the Retrovirus Epidemiology Donor Studies-II (REDS-II) International[8]. *[1,2]Fundacao Pro Sangue, Sao Paulo, Brazil;[3]Bloodsystems Research Institute, CA;[4]Blood systems Research Institute, San Francisco, CA;[5]Blood Systems Research Institute, San Francisco, CA;[6]Blood Systems Research Institute, San Francisco, CA;[7]Blood Systems, Inc.;& Blood Systems Research Institute, San Francisco, CA;[8]Blood Systems Research Institute, CA.*

Background: *Trypanosoma cruzi* infects about 18 million people, and results in 50,000 deaths from Chagas disease annually, primarily in Latin America. Latin American blood donors in the US may harbor chronic *T. cruzi* infection and be potential reservoir of *T. cruzi* transmission by blood transfusion. US blood centers began donor screening for *T. cruzi* antibody (Ab) in early 2007 and have identified hundreds of seropos blood donors. Our objective was to develop a sensitive assay for *T. cruzi* parasite detection and quantitation in whole blood (WB) samples from seropos donors. The assay is also needed for studies of *T. cruzi* transfusion-transmission and disease pathogenesis. **Methods:** Trypomastigotes of *T. cruzi*, grown in culture, were harvested, counted, and spiked into fresh WB to create samples containing 8, 4, 2, and 1 parasite/20 mL WB. Lysis of parasites was performed by adding 20 mL of Guanidium-EDTA lysis buffer (6M Guanidine HCl with 0.2M EDTA, pH8.0) to 20 mL WB and vortexing. The lysed WB was heated at 100C for 15 mins to disentangle minicircle kinetoplast DNA present at ~10,000 copies/parasite. Total DNA was prepared from 0.4 mL of the lysate by precipitating hemoglobin and inhibitors: Parasitic DNA was captured by *T. cruzi* specific oligonucleotide probes bound to magnetic beads. After being eluted from the beads, parasite DNA was amplified by real-time (RT)-PCR with SyBr green dye & an optimized buffer system using a *T. cruzi* kinetoplast DNA specific primer pair (Tc-121/Tc-S36). **Results:** Table summarizes RT-PCR results for 5 replicate amplifications of the spiked dilution series. A single parasite in 20 mL WB gave strong signal (~10 cycles below 45-cycle cutoff) & good precision quantitation of up to 8 parasites. We tested 27 coded specimens from *T. cruzi* Ab-reactive donors: 2/7 RIPA(+) and 0/20 RIPA(–) donors tested PCR(+); the 2 pos donors had ~1 parasite/20 mL WB. **Conclusion:** We can detect single *T. cruzi* parasites in 20 mL WB with this sensitive quantitative RT-PCR assay. Additional *T. cruzi* seropos donor blood samples from the US, Argentina, Honduras & Brazil are being collected for analysis.

	# of *T. cruzi* Spiked into 20 mL Whole Blood				
n = 5	8	4	2	1	0
Mean Cp (±STD)	31.4 (±0.5)	32.64 (±0.1)	33.48 (±.01)	15.18 (±–0.0)	>45

A one unit change in Cp in a real-time PCR assay is expected to equate to an ~ doubling of parasite load. Our assay performs as expected in the range of 1-8 parasites.

Disclosure of Conflict of Interest

Tzong-Hae Lee, Ester Sabino, Lani Montalvo, Li Wen, Daniel Chafets, Brian Custer, Michael P. Busch, for the Retrovirus Epidemiology Donor Studies-II (REDS-II): Nothing to Disclose

SP247

Screening for *Trypanosoma cruzi* in the Blood Donor Setting

R Gammon[1] (mpratt@floridasbloodcenters.org), M Pratt[1]. *[1]Florida's Blood Centers, Orlando, FL.*

Background: Our blood donor center recently began testing for antibodies to the agent that causes Chagas' Disease (*Trypanosoma cruzi*). We reviewed incidence among our current blood donor population and all look-back cases to determine if there were any reports of transfusion-transmitted *Trypanosoma cruzi*. **Methods:** At our center all allogeneic and autologous donations were tested for antibodies to *T. cruzi* using a US Food and Drug Administration licensed enzyme immunoassay (EIA) methodology. Those donations that were repeat reactive (RR) on EIA were sent for an unlicensed confirmatory radioimmunoprecipitation assay (RIPA). In accordance with AABB Association Bulletin 06-08 donors RR on EIA were indefinitely deferred and notified of results. Look-back was performed on those donors who tested RIPA positive and included all electronic donor records available. **Results:** From 7/30/07-3/15/08 222,059 donations (212,505 whole blood, 7,520 autologous, 2,034 directed and of which 51,298 were first-time donors) were tested by EIA for anti-*T. cruzi*. 16/222,059 (0.007%) donations were EIA RR donations. Confirmatory RIPA results were as follows: 7/16 (43.75%) or 7/222,059 (0.003%) were positive and 9/16 (56.25%) were negative. 2/7 (28.6%) or 2/51,298 (0.004%) RIPA positive results were from first-time donors. Look-back was performed on the 5 RIPA positive repeat donors and involved 75 transfusable blood components (70 were transfused, 2 discarded and 3 no information was provided). There were no reports of recipients of the 70 transfused blood components testing reactive for antibodies to *T. cruzi*. **Conclusions:** At our blood center, the introduction of testing for *T. cruzi* prevented transfusion of a small number of units that confirmed positive for the presence of antibodies. Look-back revealed no reports of transfusion-transmission of *T. cruzi* from previously donated untested units.

Disclosure of Conflict of Interest

Richard Gammon, Michael Pratt: Nothing to Disclose

TTID 2: Tideborne Disease, CJD

SP248

A Fatal Case of Transfusion-Transmitted Babesiosis in the State of Delaware

Y Zhao[1] (fbeardell@dclp.com), K Love[2], S Hall[3], F Beardell[4]. *[1]Christiana Care Health System, Newark, DE;[2]Christiana Care, Newark, DE;[3]DCLP, Newark, DE;[4]Delaware Clinical and Laboratory Physicians, PA, Newark, DE.*

Background: Babesiosis is an emerging zoonotic disease caused by intraerythrocytic protozoa. Although the disease is usually transmitted by tick bite, there has been an increase in the number of transfusion-transmitted cases reported. This report describes a fatal case of transfusion-transmitted babesiosis in Delaware. **Case Report:** The patient was a 43-year-old Caucasian woman with history of transfusion-dependent Diamond-Blackfan Syndrome, hepatitis C, pulmonary hypertension and splenectomy. She had been receiving two units of RBCs every 2 weeks. She presented on 1/9/08 with fever, chills, cough and fatigue, and was treated with antibiotics initially for presumptive pneumonia. Examination of the peripheral blood smears revealed numerous intraerythrocytic ring forms, consistent with Babesia. The diagnosis of babesiosis was confirmed by positive polymerase chain reaction (PCR) for B. microti DNA and high titer of antibody to B. microti (1:2048). Despite aggressive therapy including Clindamycin and Quinine, the patient's condition rapidly deteriorated with multi-system organ failure and she expired 3 days after admission. The patient resided in Delaware and had no history of tick bites or recent travel history outside Delaware. Thirteen implicated donors were subsequently tested for B. microti. All tested donors were negative by PCR for B. microti. However, one of them had a significantly elevated B. microti antibody titer (1:1024). This donor resides in New Jersey and had recently traveled to Rhode Island. The donor has no known history of tick bites or flu-like symptoms within the past 2 years. The donor has not been diagnosed with Babesiosis, Lyme's disease or Ehrlichiosis, and has never received a blood transfusion. The implicated unit was donated on 8/8/07, frozen, and transfused as a deglycerolized unit on 11/27/07, 6 weeks prior to development of the patient's symptoms. **Conclusion:** This case emphasizes the need to review peripheral blood smears in febrile, immunocompromised patients who have been recently transfused. Prompt recognition and treatment are important, as Babesia infections can be severe or fatal in splenectomized and/or immunocompromised patients. It also illustrates the need for better strategies, including more sensitive, specific and rapid screening tests, to prevent transfusion-transmitted babesiosis.

Disclosure of Conflict of Interest

Yong Zhao, Ken Love, Scott Hall, Frank Beardell: Nothing to Disclose

SP249

Babesiosis Transmission through Blood Transfusion: Recent Fatality Reports Received by FDA

D Gubernot[1] (robert.wise@fda.hhs.gov), C Lucey[2], K Lee[3], G Conley[4], L Holness[5], R Wise[6]. *[1]FDA/CBER, Rockville, MD;[2]FDA/CBER/OBRR/DETTD, Rockville, MD;[3]Food & Drug Administration, Rockville, MD;[4]FDA/CBER/Office of Compliance & Biologics Quality, Rockville, MD;[5,6]Food and Drug Administration, Rockville, MD.*

Background: Babesiosis is a known transfusion-transmitted disease risk, with no licensed donor screening assay. There are estimates that 70 transfusion-transmitted cases have occurred from 1979 through 2007. This research evaluated the magnitude and characteristics of Babesia-related transfusion events reported to the Food and Drug Administration (FDA) with focus on the recent transfusion-related babesiosis fatality reports and a

summary of Biological Product Deviation Reports (BPDRs) submitted to the FDA. **Methods:** Data were collected by querying three FDA surveillance systems for reports received within the past decade: Blood Collection and Transfusion Fatality Reporting, the MedWatch. Program, and BPDRs. **Results:** Between January and October 2006, the FDA received five transfusion-related babesiosis fatality reports after only one prior report in 1998. Recipients presented with symptoms 4 to 7 weeks after transfusion of implicated blood units, and all were infected with Babesia microti. No MedWatch report was received; however 68 Babesia-related BPDRs over the past decade, with increasing numbers in more recent years, suggest a rising risk for transfusion-transmission from this parasite. **Conclusions:** The recent fatality reports, along with growing numbers of BPDRs, underscore babesiosis as a rare post-transfusion complication whose risk may be increasing. Enhanced clinician awareness of the possibility of babesiosis in febrile transfusion recipients may facilitate prompt diagnosis with more effective treatment and timely investigations to interdict extant infected units. Reporting of babesiosis donor and transfusion-related events assists the FDA in assessing the scope of the risk and developing appropriate public health control measures. Disclaimer: The findings and conclusions in this abstract have not been formally disseminated by the Food and Drug Administration and should not be construed to represent any Agency determination or policy.

Disclosure of Conflict of Interest

Diane Gubernot, Charles Lucey, Karen Lee, Gilliam Conley, Leslie Holness, Robert Wise: Nothing to Disclose

SP250

Evaluation of Candidate Reentry Proposals for *Babesia microti* Infection

R Cable[1] (leibyd@usa.redcross.org), S Johnson[2], L Tonnetti[3], D Leiby[3].
[1]American Red Cross Blood Services, New England Div, Farmington, CT;[2]American Red Cross, Farmington, CT;[3]American Red Cross, Rockville, MD.

Background: B. microti (Bm) is a tick-borne rbc parasite which can be transmitted by transfusion from chronically infected donors. Implication in transfusion babesiosis (TB) or clinical babesiosis (CB) requires permanent donor deferral. As part of a multi-year longitudinal research study in New England, Bm seropositive blood donors are deferred despite apparent clearance of infection in many cases. We evaluated several candidate donor reentry proposals (Schemes) that also may be applicable to donors with CB or implicated in TB. **Methods:** Consenting blood donors were screened by IFA for Bm (positive ≥1:64) using retention tubes (index sample). Consenting positive donors agreed to provide subsequent samples at 1-2 month intervals which were screened by IFA and nested- or RT-PCR. 18 donors were released from study before 1 year after 3 consecutive negative bleeds. 45 donors dropped out and could not be evaluated. Study data were used to evaluate 4 potential reentry Schemes based on the initial PCR result (<12 week after the initial IFA) and on the first IFA and PCR result ≥11 months following the index sample (Table 1). Reentry failure was defined as a PCR positive samples following successful reentry. **Results:** 76/139 donors completed 1 year or more of follow-up and were eligible for assessment using the four candidate reentry Schemes (Table 2). All 43 eligible donors with IFA titers ≤1:128 after the index sample could be reentered. Only 21/33 (64%) donors with 1 or more IFA titers >1:128 after the index sample could be reentered. Requiring all IFA titers to be ≤1:128 would eliminate only 1/3 Scheme failures, but would require multiple donor samples. Requiring 2 rather than 1 year wait after the seropositive screen would eliminate the observed Scheme failures in all cases. However, this could not be fully assessed because of limited follow-up. **Conclusion:** Reentry for Bm is feasible using approaches similar to other TTD markers. Evaluated Schemes could reenter a significant portion of donors; however, there was a small, but unacceptable failure rate. In addition, 18 donors released from the study before a year could also be considered for reentry, but there was no follow-up to assess this approach. Sampling beyond 1 year may be required to develop an acceptable reentry Scheme. Such a Scheme could be useful for donor management if Bm screening is implemented, and could allow reentry of donors implicated in TB or recovered CB.

TABLE 1. Reentry schemes

#	Initial IFA	Initial PCR	IFA 1 Year	PCR 1 Year	Other PCR
1a	≥1:64	Neg	≤1:128	Neg	All Neg
1b	≥1:64	Neg	≤1:128	Neg	Any
2a	≥1:64	Pos or NA	≤1:128	Neg	All Neg
2b	≥1:64	Pos or NA	≤1:128	Neg	Any

TABLE 2. Evaluation of reentry schemes

Reentry scheme	1a	1b	2a	2b
Eligible initially	116	116	139	139
Followed 1 year	55	55	76	76
Reentered	42	47	55	64
% reentered	76%	85%	72%	84%
Scheme failures*	2	3	2	3

* PCR positive samples following successful reentry

Disclosure of Conflict of Interest

Ritchard Cable, Stephanie Johnson, Laura Tonnetti: Nothing to Disclose
David Leiby: Not Specified

SP251

Seasonal and Geographic Distribution of *Babesia microti* Seroprevalence in Connecticut Blood Donors: 2006 and 2007

S Johnson[1] (tonnettil@usa.redcross.org), R Cable[2], D Leiby[3], E V Tassell[4], L Tonnetti[3]. *[1]American Red Cross, Farmington, CT; [2]American Red Cross Blood Services, New England Div, Farmington, CT;[3]American Red Cross, Rockville, MD;[4]Farmington.*

Background: *Babesia microti* is an intraerythrocytic parasite, transmitted by *Ixodes* ticks, that is found throughout the northeastern United States. *B. microti* is also transmitted by blood transfusion, with over 70 cases reported to date. Individuals exposed to the parasite may develop babesiosis, a potentially life threatening illness. Those at greatest risk for developing serious disease include asplenic, elderly and immunocompromised individuals. Our blood center has been studying the presence of antibodies to *B. microti* in Connecticut blood donors since 1999. The purpose of this analysis is to provide data, and highlight the need, for the development of methods for screening the blood supply to improve blood safety. **Methods:** Consenting blood donors are tested at select blood drives. A donor is considered seropositive when they test positive for *B. microti* antibodies by IFA (≥1:64). Beginning in 2006 testing was conducted year round and included blood drives in all eight counties of Connecticut. **Results:** Seropositive individuals were identified in every county (Table 1), although the two southeastern counties (Middlesex and New London) each had significantly higher seroprevalence rates when compared to the remaining six counties ($p < 0.05$ for both). Seropositive individuals were identified in every month and seroprevalence varied month to month but there was no apparent seasonal pattern. **Conclusions:** Seroprevalence of *B. microti* in Connecticut varies significantly by county, but every county had substantial seroprevalence, 0.4% or greater seropositive rate (40/10,000 donors). Seropositive donors were identified in every month of the year. Based on these results, using seasonal or geographic exclusion criteria to interdict *Babesia* from the blood supply would be an ineffective approach. These data support the need for developing efficient methods for screening the blood supply for *Babesia*, and thereby improving blood safety.

TABLE 1. 2006 & 2007

County	# Tested	# Positive	Seroprevalence per 10,000 Donors
Fairfield	1631	10	61
Hartford	2609	17	65
Litchfield	375	2	53
Middlesex	654	10	153
New Haven	1521	10	66
New London	1062	19	179
Tolland	418	3	72
Windham	252	1	40

Disclosure of Conflict of Interest

Stephanie Johnson, Ritchard Cable, Eric Van Tassell, Laura Tonnetti: Nothing to Disclose
David Leiby: Not Specified

SP252

Transfusion Transmitted Babesiosis in an ITP Patient: A Case Report

Juan Merayo-Rodriguez[1] (Ramon.kranwinkel@danhosp.org), R Duran[2], R Birusingh[1], J Stratidis[1], P Nee[1], R Kranwinkel[3]. *[1]Danbury Hospital, Danbury, CT;[2]University of Pennsylvania, Philadelphia, PA;[3]Danbury.*

Our case is a 79 years old male who presented to Danbury Hospital Emergency Department (ED) complaining of fever and chills that started a few hours earlier. The patient was discharged 2 weeks prior following a Clostridium difficile (C. difficile) infection. On physical examination the patient

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
				2008. 12. 16	該当なし	

一般的名称	新鮮凍結人血漿	研究報告の公表状況	Benjamin RJ, Kline L, Dy BA, Kennedy J, Pisciotto P, Sapatnekar S, Mercado R, Eder AF. Transfusion. 2008 Nov;48(11):2348-55. Epub 2008 Jul 22.	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

研究報告の概要

○全血由来血小板の細菌汚染:米国赤十字(ARC)の初流血除去および保存前プール培養検査の導入
背景:全血由来血小板(WBP)輸血後の細菌性敗血症は、現在も患者にとって大きなリスクであり、これは細菌汚染の抑制あるいは検出するための実用的、効果的な方法がないことが主な原因である。我々は、WBPと初流血除去後のプール全血由来血小板(PSP)の敗血症性反応リスクおよび細菌培養結果について報告する。
試験デザインおよび方法:Acrodose PLシステム(Pall Medical)で調べた製品適合および品質管理(QC)について、4つの地域血液センターにて評価を行った。細菌汚染リスクは、報告されたWBPによる敗血症性輸血反応の調査および自動化細菌検出システム培養(BacT/ALERT 3D, bioMérieux)を用いた白血球除去PSPの好気QC培養により評価した。
結果:PSP実施前(2003年1月～2006年12月)には2,535,043単位のWBPが供給され、死亡2例を含む敗血症性反応20例の報告があった(敗血症性反応:100万あたり7.9[1:126,752]、死亡:100万あたり0.79[1:1,267,522])。2006年10月にPSPが導入され製品適合率は99.6%となり、1プールあたりのPLT数は平均4.0×10^{11}であった。実施トライアル中に初流血除去技術を用いた全血採血セットが導入され、PSP細菌培養の確定陽性率は100万あたり2,111(1:474)から965(1:1036)に減少した(オッズ比0.46;95%信頼区間0.22～0.95)。供給されたPSP 25,936単位による敗血症性反応は報告されなかった。
結論:初流血除去および細菌培養は、WBP輸血の細菌リスクを低減させる有効な方法である。PSPの細菌汚染率は、同等の培養プロトコールを用いたARCの現在のアフェレーシスPLTの5.8倍であると評価された。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

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
全血由来血小板の細菌汚染リスクを低減させるためには、初流血除去および細菌培養によるスクリーニングが有効な方法であるとの報告である。	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を喚起しているほか、細菌感染が疑われる場合の対応を周知している。今後も細菌やウイルスの検出や不活化する方策について情報の収集に努める。

BLOOD COMPONENTS

Bacterial contamination of whole blood–derived platelets: the introduction of sample diversion and prestorage pooling with culture testing in the American Red Cross

Richard J. Benjamin, Linda Kline, Beth A. Dy, Jean Kennedy, Patricia Pisciotto, Suneeti Sapatnekar, Rachel Mercado, and Anne F. Eder

BACKGROUND: Bacterial sepsis following whole blood–derived platelet (WBP) transfusion has remained a substantial patient risk, primarily due to a lack of practical and effective means to limit or detect bacterial contamination. We describe the risk of reported septic reactions to WBPs and the introduction of prestorage-pooled whole blood–derived platelets (PSPs) collected using initial sample diversion and cultured for bacterial contamination.

STUDY DESIGN AND METHODS: Product qualification and quality control (QC) testing with the Acrodose PL system (Pall Medical) were evaluated in four regional blood centers. Bacterial contamination risk was assessed by review of reported septic transfusion reactions to WBPs and by aerobic QC culture of leukoreduced PSPs utilizing automated microbial detection system cultures (BacT/ALERT 3D, bioMérieux).

RESULTS: Before implementing PSPs (January 2003-December 2006), we distributed 2,535,043 WBP units and received 20 reports of septic reactions including 2 fatalities (7.9 per million [1:126,752] reactions and 0.79 per million [1:1,267,522] fatalities). In October 2006, PSPs were effectively implemented with a product qualification success rate of 99.6 percent and a mean yield of 4.0×10^{11} platelets (PLTs) per pool. Whole blood collection sets with sample diversion technology were introduced during the operational trial and decreased the rate of confirmed-positive bacterial culture of PSPs from 2111 (1:474) to 965 (1:1036) per million (odds ratio, 0.46; 95% confidence interval, 0.22-0.95). No septic reactions to PSPs were reported (25,936 PSP units distributed).

CONCLUSION: Sample diversion and bacterial culture are effective methods to reduce bacterial risk with WBP transfusion. Bacterial contamination of PSPs was assessed at 5.8-fold our current rate for apheresis PLTs utilizing comparable culture protocols.

The introduction of the Food and Drug Administration (FDA)-approved Acrodose PL system (Pall Medical, East Hills, NY) for producing prestorage-pooled, leukoreduced whole blood–derived platelets (PSPs) now offers the possibility of quality control (QC) bacterial culture testing of whole blood–derived platelets (WBP) at the blood center, utilizing either the eBDS (Pall Medical) or the BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Durham, NC) culture systems.[1,2] In addition to providing a means to screen WBPs, the Acrodose PL system offers the potential advantages of eliminating the time and labor needed for point-of-issue pooling at the hospital transfusion service and reducing outdate rates, because PSPs do not evoke a 4-hour outdate after pooling. PSPs, however, carry a disadvantage that confirmed-positive and indeterminate culture results lead to the discard of not only the final pooled product, but also to the retrieval and discard of all the associated red blood cell (RBC) and plasma products from the original whole blood

ABBREVIATIONS: PSP(s) = prestorage-pooled whole blood–derived platelet(s); WBP(s) = whole blood–derived platelet(s).

From the National Headquarters, American Red Cross, Washington, DC; the Jerome H. Holland Laboratory, American Red Cross, Rockville, Maryland; the Connecticut Region, American Red Cross, Farmington, Connecticut; and the Northern Ohio Region, American Red Cross, Cleveland, Ohio.

Address reprint requests to: Richard J. Benjamin, MD, PhD, American Red Cross Blood Services, National Headquarters, 2025 E Streets NW, Washington, DC 20006; e-mail: BenjaminR@USA.Redcross.org.

RJB is a consultant to Immucor, Inc., and Cerus Corp. The authors attest that they have no conflicts of interest with respect to this study.

Received for publication April 25, 2008; revision received May 24, 2008; and accepted May 26, 2008.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01853.x

TRANSFUSION 2008;48:2348-2355.

collections, because the single implicated WBP component in the pool is generally not identified. Limiting the initial bacterial contamination of each WBP component in the pool therefore is critical and expected to occur with optimized skin preparation techniques and initial whole blood diversion at collection.[3,4]

In this report we describe the baseline risk of sepsis associated with transfusion of WBPs, as measured by the rate of septic transfusion reactions reported to the American Red Cross Hemovigilance Program in 2003 through 2006.[5] After successful implementation of PSPs at four American Red Cross regional blood centers, we assess the impact of sample diversion on the risk of contamination during collection and document the ability of culture testing to identify contaminated products and prevent their release into inventory.

MATERIALS AND METHODS

Whole blood was collected into collection sets with or without a sample diversion system (Leukotrap-RCPL, Pall Medical) from routine blood donors in four American Red Cross Blood Services Regions (A-D). The time frame for the introduction of PSPs and whole blood collection utilizing sample diversion strategies overlapped, such that the first 5211 PSPs were manufactured with WBP that lacked sample diversion. The phlebotomy site was prepared by our standard, FDA-recommended, skin disinfection protocol utilizing povidone-iodine scrubs (or chlorhexidine gluconate in 70% isopropyl alcohol scrubs for donors allergic to iodine)[4] throughout the study. Leukoreduced WBP concentrates were prepared and stored at 20 to 24°C. After a minimum of 24 hours, five ABO-identical WBP concentrates were pooled into a 1.5-L CLX storage bag (Acrodose PL System, Pall Medical) by means of multiple sterile connections (TSCD or SCD sterile tube welders, Terumo Medical Corp., Elkton, MD). Pools were labeled D+ if there was one or more D+ WBP unit in the pool.

An 8-mL sample for bacterial testing was removed from the storage bag using a platelet (PLT) sampling device (SampLok sampling kit, ITL, Reston, VA; or accessory sampling assembly, Gambro BCT, Lakewood, CO). An additional 1.5 to 2 mL was used for product qualification testing (PLT count, pH). PLT yield was calculated from the PLT concentration and the volume of the PSPs.

At the start of the evaluation of the Acrodose PL system, process control testing was performed. PLT yield, concentration and product volume, sterility by bacterial culture, and pH were determined and success was defined by our standard process control procedures. This entailed testing the first 60 pools with no failures or 91 pools with one allowable failure. pH testing was performed for 60 pools by determining the pH of 40 PSPs at issue, 10 PSPs on Day 5, and 10 PSPs at outdate; for 90 pools: by determining pH of 61 PSPs at issue, 15 PSPs on Day 5 and 15 PSPs at outdate. After successfully completing process control, monthly QC testing of 1 percent of PSPs was initiated.

Detection of bacterial contamination

An automated microbial detection system (BacT/ALERT 3D, bioMérieux) was used for aerobic cultures, with bottle inoculation performed in a laminar-flow hood, as previously described.[6-8] PSPs were released into inventory for distribution after at least 12 hours with negative culture results, and cultures were monitored until product outdate on Day 5. All components associated with positive initial culture results were quarantined or retrieved if already distributed to transfusion services. A second 8-mL sample was taken from the initially positive PSPs and/or cocomponents and inoculated into a new aerobic bottle for confirmatory culture. The initial and subsequent positive culture bottles were sent to independent microbiology laboratories for bacterial isolation and identification. Bacterial culture test results were classified according to AABB Bulletin 04-07[9] with further subcategorization as follows: A confirmed-positive result is a true-positive result with the growth of the *same organism* in the initial and confirmatory sample; a false-positive result is a positive bottle signal but a negative result on subsequent culture. False-positive results were further characterized as either possible sampling contamination, if bacteria were detected in the initial bottle but not the confirmatory culture, or instrument error, if the initial culture bottle was found to be sterile.[6] If PLT components were not available for confirmatory culture because they were transfused or destroyed during the manufacturing process, the initial-positive signal could not be resolved and the results were classified as "indeterminate." Occasions where an initial-positive culture was detected but the subsequent confirmatory culture revealed a different bacterial isolate were labeled "discrepant." In the AABB classification, these cases would be included in the "true-positive" category.

Septic transfusion reactions

All septic transfusion reactions reported to the 35 regional American Red Cross blood centers were investigated and compiled in a centralized database through the American Red Cross Hemovigilance Program, as previously described.[5] Clinical criteria for a possible septic transfusion reaction to apheresis PLTs were any of the following symptoms within 4 hours of transfusion: fever of 39°C or greater or a change of 2°C or more from pretransfusion value, rigors, tachycardia greater than 120 bpm or a change of 40 bpm or more from pretransfusion value, or a change of more than 30 mm Hg in systolic or diastolic blood pressure.[10] A definite septic transfusion reaction

fulfilled the clinical criteria and yielded the same bacterial species from the residual PSP component and the patient. A probable septic transfusion reaction fulfilled the clinical criteria but was associated with a positive culture on the residual component without a matching positive blood culture result in the recipient. Transfusion reactions that did not meet the criteria of probable or definite septic reactions were excluded.

Statistical analysis

Odds ratios (ORs) and 95 percent confidence intervals (CIs) were computed to compare the odds of contamination before and after the implementation of sample diversion strategies.[11] Differences between groups were significant at p value of less than 0.05. The American Red Cross Institutional Review Board determined that the operational trial was exempt under 45CFR46, 21CFR50.

RESULTS

Baseline risk of bacterial sepsis from WBPs before implementation of PSPs

We assessed the baseline risk of bacterial sepsis with WBPs as reported to the American Red Cross Hemovigilance Program, before the introduction of PSPs and sample diversion. Between January 1, 2003, and December 31, 2006, the 35 American Red Cross blood regions distributed 2,535,043 WBP units and 20 septic reactions were reported, including 2 fatalities, for an overall rate of 7.9 per million (1:126,752) reactions and 0.79 per million (1:1,267,522) fatalities per distributed component (Table 1). Products involved in septic reactions were pooled at the transfusion service in a median pool size of 5 components (mean, 4.75; range, 2-8 components). The median calculated risk per transfused product, assuming that 5 products were pooled, was therefore 39.4 per million (1:25,350) for sepsis and 3.94 per million (1:253,504) for fatality.

Eight of the reported reactions fulfilled the criteria for definite septic reactions and 12 were probable septic reactions, because the incriminated organism was not cultured from the patient, either due to lack of blood culture testing (5 cases) or due to negative culture results for patients on antibiotic therapy (7 cases). The most common bacterial contaminants were likely commensal skin organisms (16 cases; 80%); 4 (20%) were likely enteric organisms (Table 1). The components that comprised each pool of WBPs were of uniform storage age, and 15 reactions occurred on Day 5 (75%), 3 on Day 4 (15%), 1 on Day 3 (5%), and 1 on Day 2 (5%) after collection. The two fatalities implicated *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* and were transfused on Day 5 of storage.

TABLE 1. Bacteria implicated in septic transfusion reactions to WBPs distributed between January 1, 2003, and December 31, 2006

Bacterial isolate	Number of septic reactions
Coagulase-negative *Staphylococcus*	11
*S. aureus**	2
Staphylococcus spp. (mixed culture)†	1
Bacillus spp.	1
Corynebacterium spp.	1
Likely skin contaminants (subtotal)	16
S. bovis	1
*E. coli**	2
Multiple (*Klebsiella pneumonia, E. coli*)	1
Likely enteric organisms (subtotal)	4
Total reactions	20
Number of WBP units distributed	2,535,043
Septic reactions, rate per 10^6	7.9
Fatalities, rate per 10^6	0.79

* Associated with a fatality.
† Coagulase-negative and coagulase-positive *Staphylococcus*.

Operational trial and implementation of PSPs

Because of the potential safety benefit of QC bacterial detection and other operational advantages, we implemented the Acrodose PL PSP system. In an initial operational trial, four regions of the American Red Cross manufactured 7628 PSP units, of which 5211 were produced before and 2417 after the implementation of whole blood collection sets with initial sample diversion. A pool size of 5 units was necessary to produce a consistent component containing more than 3×10^{11} PLTs, as losses due to pooling and sampling for QC tests and bacterial culture amounted, on average, to 16.1 percent (range, 8.3%-31.5%) of the PLT yield. The pooling and sampling procedure was accomplished on average in 17.5 minutes (range, 13.5-21.3 min) once staff were fully trained and familiar with the technique.

All four regions successfully completed the phase of process control testing. Two regions had no failures in their first 60 pools and two regions had one failure in their first 91 pools (see *Guidance for Industry and FDA Review Staff Collection of Platelets by Automated Methods*, December 2007 for current criteria[12]). One failure was due to a high PLT concentration greater than 2300×10^3 per µL, and the other, to PLT yield less than 2.2×10^{11} per pool. Once process control was established, monthly QC testing was then initiated, involving pH testing between Day 2 and outdate, of at least 1 percent of PSPs or 4 PSP units per month if fewer than 400 pools were prepared. A total of 131 pools (all four regions) were tested over 2 to 6 months and 100 percent had pH values of 6.2 or greater within a range of 6.58 to 7.70.

The vast majority of PSPs had PLT yields equivalent to the minimum yield for plateletpheresis (i.e., $\geq 3.0 \times 10^{11}$; Table 2). The Acrodose PL system incorporates acceptance product qualification criteria that are determined by

TABLE 2. Product qualification data (±1 standard deviation) during the operation trial for the Acrodose PL system for PLTs pooled in four regions of the American Red Cross

	Region					
Total pools: 7628	A	B	C	D	Mean	Requirement
Number of pools	2224	4313	604	487		
Volume (mL)	253 ± 8	266 ± 10	232 ± 9	250 ± 6	258 ± 13	180-420
PLTs ($\times 10^3/\mu L$)	1547 ± 206	1530 ± 224	1647 ± 240	1548 ± 193	1546 ± 220	≤2300
Yield ($\times 10^{11}$)	3.9 ± 0.5	4.1 ± 0.6	3.8 ± 0.6	3.9 ± 0.5	4.0 ± 0.6	2.2-5.8
Pools ≥ 3.0×10^{11} (%)	97.10	98.10	94.50	98.80	97.60	
pH ≥ 6.2* (%)	100	100	100	100	100	100
PLT qualification success (%)	99.96	99.56	98.68	100	99.60	

* Includes process control and monthly QC.

TABLE 3. Bacterial detection in PSPs before and after the implementation of sample diversion (SD)

	Before SD		After SD		
Variable	Number	Rate per 10^6	Number	Rate per 10^6	After SD vs. before SD OR (95% CI)
Pools	5,211		20,725		
Confirmed-positive	11	2111	20	965	0.46 (0.22-0.95)
False-positive (machine error)	3	576	8	386	0.67 (0.18-2.53)
False-positive (contamination)	5	960	6	290	0.30 (0.09-0.99)
Indeterminate	2	384	4	193	0.50 (0.09-2.75)
Discordant	0	0	2	97	ND
Total	21	4030	40	1930	0.48 (0.28-0.81)

ND = not determined.

the manufacturer for PLT yield ($2.2 \times 10^{11} - 5.8 \times 10^{11}$ per pool), pool volume (180-240 mL), PLT concentration ($<2.3 \times 10^6/\mu L$), pH at the time of issue (≥6.2), and sterility (bacterial culture–negative). The product qualification success rate was 99.6 percent for pools manufactured during the operational trial (Table 2). Twenty-eight of 7628 pools failed, due to a concentration of greater than 2.3×10^6 per mL (11 cases), a yield of less than 2.2×10^{11} per pool (8 cases), or a yield of more than 5.8×10^{11} per pool (14 cases; 5 pools failed on multiple criteria).

Sample diversion during collection of WBPs

The first 5211 PSP units were manufactured from collection sets lacking sample diversion and 21 products yielded an initial-positive result (4030 per million [1:248]; Table 3). In each case, the PSPs and all cocomponents (RBCs and plasma) were retrieved and destroyed if they had not yet been transfused. After the introduction of sample diversion, 20,725 pools were manufactured and tested by culture (during the operational trial and subsequent routine production until December 31, 2007). Only 40 of the 20,725 PSPs yielded an initial-positive culture result (1930 per million [1:518]) indicating a significant 52 percent reduction in the rate of bacterial contamination (OR, 0.48; 95% CI, 0.28-0.81). This reduction reflected a significant decrease associated with sample diversion in the rates of both confirmed-positive culture rates (2111 vs. 965 per million; OR, 0.46; 95% CI, 0.22-0.95) and false-positive (contamination) rates (960 vs. 290 per million; OR, 0.30; 95% CI, 0.09-0.99), but not in the rates of indeterminate or false-positive samples due to machine error (Table 3). Most of the bacterial isolates in confirmed-positive cultures were likely skin flora (Table 4), and the rate of detection was significantly decreased after implementation of sample diversion (1727 vs. 724 per million; OR, 0.42; 95% CI, 0.18-0.96). The rate of detection for likely enteric organisms, however, did not change with sample diversion (384 vs. 241 per million; OR, 0.63; 95% CI, 0.12-3.24). All organisms detected as false-positive samples due to contamination were likely skin commensal organisms (Table 4).

PSPs with confirmed-positive or false-positive cultures were all successfully removed from inventory and not distributed for transfusion. Four pools with indeterminate culture results were transfused on Day 3 or Day 4 of storage, before the initial-positive culture was detected, but no adverse reactions to these components were reported.

DISCUSSION

Retrospective passive surveillance studies performed before the advent of screening cultures, initial sample diversion, and standardized skin preparations, revealed that the risk of a septic reaction with transfusion of WBPs ranged from 1:14,000 to 1:95,000.[10,13,14] The data presented herein from the American Red Cross Hemovigilance

TABLE 4. Bacteria detection and time to initial culture-positive in PSPs before and after the introduction of sample diversion (SD)

	Confirmed-positive				False-positive (contamination)			
	Before SD* (5,211 pools)		After SD (20,725 pools)		Before SD (5,211 pools)		After SD (20,725 pools)	
Bacterial isolate	Number (rate per 10^6)	Mean time to positive (hr)	Number (rate per 10^6)	Mean time to positive (hr)	Number (rate per 10^6)	Mean time to positive (hr)	n (rate per 10^6)	Mean time to positive (hr)
Coagulase-negative *Staphylococcus*	8	17.5	13	17.5	3	22.7†	4	30.6
S. aureus	1	10.5	1	10.5				
Streptococcus spp. (β-hemolytic)			1	7.0				
Bacillus spp.							2	28.6
Corynebacterium spp.					2	44.1		
Likely skin contaminants	9 (1727)		15 (724)		5 (960)		6 (290)	
S. bovis			2	9.3				
E. coli			1	7.7				
Serratia marcescens	2	7.5						
Proteus mirabilis			1	14.5				
Enterococcus faecalis			1	4.9				
Likely enteric organisms	2 (384)		5 (241)		0		0	
All isolates	11 (2111)		20 (965)		5 (960)		6 (290)	

* SD = initial sample diversion.
† Mean time to a positive culture for all (before SD and after SD) coagulase-negative *Staphylococcus* confirmed-positive cultures was 17.5 hours and for all false-positive cultures was 27.2 hours.

Program provide an estimate derived from 2,535,043 distributed WBP units between January 1, 2003, and December 31, 2006, with 20 reports of sepsis after transfusion, including 2 fatalities. Assuming a mean pool size of 5 WBP components, we calculated a rate per distributed product of 39.4 per million (1:25,350) for sepsis and 3.94 per million (1:253,504) for septic fatality. A limitation of this approach is that the actual number of transfused PLT doses is not known with certainty. The 2005 National Blood Collection and Distribution Survey records that a mean of 18.1 percent of WBPs were discarded before use, further suggesting that the actual septic transfusion rate per transfusion was higher than documented here.[15] Furthermore, several small studies and a large single-institution active surveillance study performed over 15 years have established that active surveillance may detect considerably more contaminated products and septic reactions than passive surveillance, supporting a higher actual contamination rate, currently estimated at 1:1000 to 1:3000 transfused products.[16,17] For comparison, our published estimates of the risk of plateletpheresis samples tested by bacterial culture and distributed by the American Red Cross during the same period (2004-2006) was 1:74,807 for septic reactions and 1:498,711 for fatalities, suggesting that WBPs may have been associated with a greater bacterial risk than apheresis PLTs for each transfused dose.[5] Similarly, the organisms involved in these reactions were mostly skin organisms; fatalities occurred predominantly on Day 5 of storage and frequently involved major pathogens.[16]

In an effort to improve the safety profile of WBPs, we successfully implemented and validated PSPs with the Acrodose PL system and sample diversion and demonstrated reduced contamination at the time of collection. Our preliminary experience suggested that the Acrodose PL system requires a significant investment in staff training and hands-on experience to optimize yields and to minimize QC loses (data not shown). We therefore performed an operational trial in four regions that routinely distribute WBPs. After successful production and distribution of 7628 PSPs over a 5-month period, we implemented PSPs for routine manufacture. We demonstrated the ability to consistently meet all of the manufacturers' quality variables for PSPs; indeed, 97.6 percent contained more than 3×10^{11} PLTs and only 0.4 percent (28 of 7628 pools) of pools failed QC testing, either on yield or on PLT concentration variables.

For bacterial culture, we selected the bioMérieux BacT/ALERT 3D system rather than the Pall eBDS system, because the former approach allows greater culture sensitivity by testing 8-mL rather than 3- to 4-mL samples, allows product release into inventory at 12 hours rather than 24 to 36 hours after culture inoculation, and is consistent with our laboratory approach with apheresis PLTs.

Bacterial culture of 5211 PSPs before and 20,725 PSPs after the introduction of sample diversion at the time of collection revealed a significant reduction in the overall rate of initial positive samples, which was accounted for by a significant decrease in the rate of confirmed-positive and false-positive (contamination) cultures. In contrast, the rate of indeterminate cultures and false-positive cultures due to machine error were unchanged. Similar decreases in confirmed-positive cultures with sample diversion have been previously documented in WBPs.[18,19] In our hands, sample diversion reduced the confirmed positive rates by 54 percent, from 2111 per million to 965 per million pools (OR, 0.46; 95% CI, 0.22-0.95) and the false-positive (contamination) rate by 70 percent from 960 per million to 290 per million pools (OR, 0.30; 95% CI, 0.09-0.99; Table 3).

Sample diversion technology likely reduces bacterial contamination by skin commensal bacteria mobilized during phlebotomy.[3,20] Our finding (Table 4) that confirmed-positive cultures derived from skin commensal bacteria decreased from 1727 to 724 per million after the implementation of sample diversion (OR, 0.42; 95% CI, 0.18-0.96), while the rates of enteric contaminants were unchanged (384 vs. 241 per million: OR, 0.63; 95% CI, 0.12-3.24), supports this concept. The finding that false-positive cultures (contamination) were also significantly reduced supports our previously published hypothesis that some false-positive samples are likely due to components contaminated by low levels of bacteria that do not proliferate on PLT storage.[21] In this view, a truly contaminated product that gives rise to an initial-positive culture is labeled a false-positive culture due to inadequate sampling during reculture of the product, such that the sample is sterile. Further evidence to support the hypothesis is provided by analyzing the time between culture inoculation and the initial positive test result. The most frequent species involved in false-positive (contamination) cultures is *Staphylococcus* (coagulase-negative), which took significantly longer to grow in false-positive than confirmed-positive cultures (mean, 27.2 hr vs. 17.5 hr; $p = 0.02$, t test; Table 4). This delay in growth may be ascribed to lower initial concentrations, prolonged lag phase of growth, or longer doubling times in culture, although the latter is less likely for a given species of bacteria.

PSP implementation required appropriate management of cocomponents associated with initial-positive cultures, directed by the culture results. After implementation of sample diversion, there were 40 initial-positive cultures of 20,725 pools tested (1930 per million [1:518]), and these products and their cocomponents were placed into hold quarantine; 14 of the initial-positive samples were shown to be false-positive samples and their cocomponents were released into inventory. The other positive culture results were associated with 130 RBCs and 130 plasma cocomponents that were retrieved and discarded if they had not been transfused. Because only a single WBP component likely contaminated the pool but could not be isolated in retrospect as the source by the current procedure, approximately 80 percent of the destroyed cocomponents were likely sterile and acceptable for transfusion. The direct and indirect cost of these component losses represent a disadvantage of the Acrodose PL system and should be accounted for in the cost analysis of PSP manufacturing. Of the 20 confirmed-positive cultures after implementation of sample diversion, 15 (75%) were still skin commensal organisms, raising the possibility that further improvements in skin preparation may be effective at lowering contamination and mitigating the loss of cocomponents with PSP production. Two of the four enteric organism contaminants were *Streptococcus bovis*, a species that has been linked to colonic carcinoma, and the donors of these products were counseled to seek further medical investigation.[22]

The confirmed-positive rate of 965 per million (1:1036) bacterial cultures of PSPs after the implementation of sample diversion is 5.2-fold greater than our published rate for apheresis PLTs of 185 per million (1:5399) collected between 2004 and 2006. In that report, the BacT/ALERT cultures were inoculated with 4-mL samples and only a proportion (~39%) of the products were collected with inlet line sample diversion strategies.[5] We recently implemented universal inlet line sample diversion for plateletpheresis, doubled the BacT/ALERT sample volume to 8 mL, and report a confirmed-positive culture rate of 167 per million (1:5,922) after testing 431,490 collections (Table 5 and A.E. Eder et al., submitted for publication).

These data suggest that when utilizing a standardized protocol of skin preparation, sample diversion, and culture, a unit-per-unit comparison of PSPs and plateletpheresis reveals a 5.8-fold (OR, 5.8; 95% CI, 3.5-9.5) greater risk of confirmed-positive contamination for PSPs, suggesting that individual WBP and plateletpheresis collections carry a similar risk of contamination (given the pooling of 5 WBP products in PSPs). These data raise the possibility that PSPs may pose a greater risk of sepsis to transfusion recipients due to false-negative bacterial culture results, after pooling five components. Despite this theoretical risk, PSPs offer to supplement the available PLT inventory at relatively low cost and may mitigate the risk of some transfusion reactions (e.g., transfusion-related acute lung injury, immune hemolysis), due to lower plasma volume derived from individual donors. The counterargument that there may be greater risk from increased donor exposure will need careful evaluation.

Direct comparison of absolute PLT contamination rates assessed by different institutions is not possible, due to variations in sampling time, volume of sample, and conditions of culture (e.g., aerobic/anaerobic conditions). Nevertheless, in those institutions where WBP and

TABLE 5. Comparison of confirmed-positive bacterial contamination rates of apheresis and WBP-derived samples utilizing the PLT-rich plasma (PRP) or buffy coat (BC) methods[7,16,23,24]

	WBPs				Apheresis PLTs		
Study	PLT pool size	PLT preparation	Products tested	Rate per million (95% CI)	Products tested	Rate per million (95% CI)	OR (95% CI)
This report	5	PRP	20,725	965 (542-1,388)	431,490	167 (128-205)	5.8 (3.5-9.5)
Kleinman et al.[7]	1	PRP	13,579	74 (0-218)	21,914	46 (0-135)	NS
Yomtovian et al.[17]	5	PRP	12,961	2,392 (1,550-3,234)	15,493	452 (117-787)	5.3 (2.3-12.0)
Schrezenmeier et al.[23]	5	BC	22,044	726 (370-1,081)	15,198	855 (390-1,320)	NS
Murphy et al.[24]	5	BC	30,407	329 (125-533)	12,823	312 (6-618)	NS
de Korte et al.[16]	5	BC	6,749	1,322 (397-2,519)	4,963	2,418 (1050-3,786)	NS

NS = not significant, $p \geq 0.05$.

plateletpheresis collections were assessed utilizing a standard protocol, the relative contamination rates are informative. Our finding that individual WBPs are likely contaminated at similar rates as plateletpheresis collections is substantiated by the report of Kleinman and colleagues,[7] who tested individual WBP and plateletpheresis products using the BacT/ALERT system and by Yomtovian and coworkers who tested pooled WBP and plateletpheresis products at issue using plate cultures[17] (Table 5). In all three cases, the WBPs were manufactured using the PLT-rich plasma method. These results are in contrast to those reported from Europe, where WBPs are produced using the buffy coat technique: In these reports, prestorage-pooled buffy coat PLTs have the same confirmed-positive contamination rate as similarly tested plateletpheresis (Table 5).[16,23,24] This difference has been ascribed to the overnight hold process in the manufacture of buffy coat PLTs, which may allow some bacteria to be inactivated by white cells before leukoreduction.[24]

We remain aware of the continued, residual risk of sepsis from bacterially contaminated WBP units. In 2007, the American Red Cross distributed 381,884, single WBP components and received one report of a severe septic reaction to a single WBP unit transfused to an infant, in which coagulase-negative *Staphylococcus* was implicated after pulsed-field gel electrophoresis demonstrated identical isolates from both the patient and residual product. We received no reports of septic reactions to PSPs in 2006 or 2007, although a false-negative QC culture result in 1 of 543 PSPs tested was detected by a transfusion service using a culture-based point-of-issue test. In this case, the PSP unit was transfused on Day 4 without reaction, but a 1- to 2-mL sample of the PSPs collected at the time of issue grew coagulase-negative *Staphylococcus* on plate culture at a titer of 2×10^4 colony-forming units per mL (M. Jacobs and R. Yomtovian, personal communication, 2008).[16]

In summary, the successful implementation of Acrodose PL PLTs by the American Red Cross now provides an alternative source of QC-cultured PLTs for transfusion. PSPs undoubtedly present lower bacterial risk to patients than WBPs that are pooled at the point of issue and tested with non–FDA-approved surrogate tests, such as pH or glucose content. Ongoing hemovigilance for septic transfusion reactions, however, will be required to document the relative safety of PSPs considering their approximately 5.8-fold higher rate in detectable contamination compared to that of plateletpheresis.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank T. Donato, American Red Cross, Penn-Jersey Region; M. Gaughan, American Red Cross, North Central Region; G. Kotnik, American Red Cross, Northern Ohio Region; and P. Sundara, American Red Cross, Connecticut Region, for their hard work in ensuring the success of the Acrodose PL operational trial.

REFERENCES

1. Sweeney J, Kouttab N, Holme S, Cheves T, Nelson E. In vitro evaluation of pre-storage pools consisting of mixed A and O platelet concentrates. Transfusion 2007;47:1154-61.
2. Sweeney JD, Kouttab NM, Holme S, Kurtis JD, Cheves TA, Nelson EJ. Pre-storage pooled whole-blood-derived leukoreduced platelets stored for seven days, preserve acceptable quality and do not show evidence of a mixed lymphocyte reaction. Transfusion 2004;44:1212-9.
3. McDonald CP, Roy A, Mahajan P, Smith R, Charlett A, Barbara JA. Relative values of the interventions of diversion and improved donor-arm disinfection to reduce the bacterial risk from blood transfusion. Vox Sang 2004;86:178-82.
4. McDonald CP, Lowe P, Roy A, Robbins S, Hartley S, Harrison JF, Slopecki A, Verlander N, Barbara JA. Evaluation of donor arm disinfection techniques. Vox Sang 2001;80:135-41.
5. Eder AF, Kennedy JM, Dy B, Notari EP, Weiss JW, Fang CT, Wagner S, Dodd RY, Benjamin RJ, and the American Red Cross Regional Blood Centers. Bacterial screening of apheresis platelets and the residual risk of septic transfusion reactions: The American Red Cross experience (2004-6). Transfusion 2007;47:1134-42.
6. Fang CT, Chambers LA, Kennedy J, Strupp A, Fucci MC, Janas JA, Tang Y, Hapip CA, Lawrence TB, Dodd RY, American Red Cross Regional Blood Centers. Detection of bacterial contamination in apheresis products: American Red Cross experience, 2004. Transfusion 2005;45:1845-52.
7. Kleinman SH, Kamel HT, Harpool DR, Vanderpool SK, Custer B, Wiltbank TB, Nguyen KA, Tomasulo PA. Two-year experience with aerobic culturing of apheresis and whole blood-derived platelets. Transfusion 2006;46:1787-94.
8. Silva MA, Gregory KR, Carr-Greer MA, Holmberg JA, Kuehnert MJ, Brecher ME, Task Force. Summary of the AABB Interorganizational Task Force on Bacterial Contamination of Platelets: Fall 2004 impact survey. Transfusion 2006;46:636-41.
9. AABB Bulletin #04-07. Actions following an initial positive test for possible bacterial contamination of a platelet unit. Bethesda (MD): American Association of Blood Banks; 2004.
10. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB, Arduino MJ, Holt SC, Carson LA, Banerjee SN, Jarvis WR. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. Transfusion 2001;41:1493-9.
11. Pezzullo JC. 2-way contingency table analysis [computer software]. c2006 [accessed 2006 Dec 1]. [cited May 24, 2008.] Available from: http://www.statpages.org/ctab2x2.html
12. Food and Drug Administration. Guidance for industry and FDA review staff collection of platelets by automated methods. Rockville (MD): FDA; issued 12/17/2007 [cited May 24, 2008]. Available from: http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm
13. Perez P, Salmi LR, Follea G, Schmit JL, de Barbeyrac B, Sudre P, Salamon R, BACTHEM Group; French Haemovigilance Network. Determinants of transfusion-associated bacterial contamination: results of the French BACTHEM Case-Control Study. Transfusion 2001;41:862-72.
14. Ness P, Braine H, King K, Barrasso C, Kickler T, Fuller A, Blades N. Single-donor platelets reduce the risk of septic platelet transfusion reactions. Transfusion 2001;41:857-61.
15. Whitaker BI, Sullivan M. The 2005 nationwide blood collection and utilization survey report. Besthesda (MD): Department of Health and Human Services; 2006.
16. Jacobs MR, Good CE, Lazarus HM, Yomtovian RA. Relationship between bacterial load, species virulence and transfusion reaction with transfusion of bacterially contaminated platelets. Clin Infect Dis 2008;46:1214-20.
17. Yomtovian RA, Palavecino EL, Dysktra AH, Downes KA, Morrissey AM, Bajaksouzian S, Pokorny MA, Lazarus HM, Jacobs MR. Evolution of surveillance methods for detection of bacterial contamination of platelets in a university hospital, 1991 through 2004. Transfusion 2006;46:719-30.
18. de Korte D, Curvers J, de Kort WL, Hoekstra T, van der Poel CL, Beckers EA, Marcelis JH. Effects of skin disinfection method, deviation bag, and bacterial screening on clinical safety of platelet transfusions in the Netherlands. Transfusion 2006;46:476-85.
19. Bruneau C, Perez P, Chassaigne M, Allouch P, Audurier A, Gulian C, Janus G, Boulard G, De Micco P, Salmi LR, Noel L. Efficacy of a new collection procedure for preventing bacterial contamination of whole-blood donations. Transfusion 2001;41:74-81.
20. de Korte D, Marcelis JH, Verhoeven AJ, Soeterboek AM. Diversion of first blood volume results in a reduction of bacterial contamination for whole-blood collections. Vox Sang 2002;83:13-6.
21. Benjamin RJ, Wagner S. The residual risk of sepsis: modeling bacterial detection in a two bottle culture system and an analysis of sampling error. Transfusion 2007;47:1381-9.
22. Haimowitz MD, Hernandez LA, Herron RM Jr. A blood donor with bacteraemia. Lancet 2005;365:1596.
23. Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Muller TH, Weinauer F, Younis A, Holland-Letz T, Geis G, Asmus J, Bauerfeind U, Burkhart J, Deitenbeck R, Förstemann E, Gebauer W, Höchsmann B, Karakassopoulos A, Liebscher UM, Sänger W, Schmidt M, Schunter F, Sireis W, Seifried E. Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets. Transfusion 2007;47:644-52.
24. Murphy WG, Foley M, Doherty C, Tierney G, Kinsella A, Salami A, Cadden E, Coakley P. Screening platelet concentrates for bacterial contamination: low numbers of bacteria and slow growth in contaminated units mandate an alternative approach to product safety. Vox Sang 2008;95:13-9.

別紙様式第2-1
番号7

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 2009年2月13日	新医薬品等の区分 該当なし	厚生労働省処理欄
一般的名称	①乾燥抗HBs人免疫グロブリン ②ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン		研究報告の公表状況	CDC/MMWR 2009; 58(5): 105-109	公表国 アメリカ	
販売名 (企業名)	①ヘブスブリン（ベネシス） ②静注用ヘブスブリンーIH（ベネシス）					

研究報告の概要

カリフォルニア州において Confidential Morbidity Reports (CMR) のデータの入手が常に可能になった 1995 年以降に収集された、2000-2007 年の間のコクシジオイデス症の報告症例数および入院数の増加、ならびに最も高い罹患率について報告する。
コクシジオイデス症は、土壌中の真菌である Coccidioides immitis または Coccidioides posadasii の浮遊胞子を吸い込むことによって感染する。1995-2000 年の間、カリフォルニア州でのコクシジオイデス症の報告症例数は、人口 100,000 人当たりで毎年平均 2.5 であった。しかし、2000-2006 年の報告数は 3 倍を超え、人口 100,000 人当たり 2.4 から 8.0 に増加した。この増加を特徴付けるため、カリフォルニア州公衆衛生局は 2000-2007 年の症例および入院データ、ならびに 2008 年の予備的症例報告データを分析した。その結果の示すところによれば、2000-2006 年の間、カリフォルニア州におけるコクシジオイデス症の報告症例数および入院数は毎年増加しており、2007 年に減少した。2000-2007 年の間の年間症例数は Kern 郡が最も高く（人口 100,000 人当たり 150.0）、入院率は非ヒスパニックの黒人が最も高く、人口 100,000 人当たりで 3.0 から 7.5 に増加した。
カリフォルニア州のコクシジオイデス症の増加は隣のアリゾナ州および米国全体に観察された増加と類似している。アリゾナ州は毎年米国のコクシジオイデス症例全体の約 60%を報告しており、1999 年の 1,812 症例（人口 100,000 人当たり 37）から 2006 年の 5,535 症例（人口 100,000 人当たり 91）と実質的な増加を報告した。米国全体では、コクシジオイデス症報告症例数は 1996 年の 1,697 症例（人口 100,000 人当たり 0.64）から 2006 年の 8,917 症例（人口 100,000 人当たり 6.79）に増加した。コクシジオイデス症報告数が最近増加している理由については、十分に解明されていない。

報告企業の意見	今後の対応
コクシジオイデス症はカルフォルニア州で最近３倍以上に大幅増加し、米国全体においても同じ傾向にあることについての報告である。 コクシジオイデス・イミチスは、コクシジオイデス症の原因となる真菌であり、宿主の体内で観察される最も小さな単位は2～5μmの内生胞子である。万一、原料血漿にコクシジオイデス・イミチスが混入したとしても、除菌ろ過等の製造工程にて十分に除去されると考えている。	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。

使用上の注意記載状況・その他参考事項等

代表として静注用ヘブスブリンーIH の記載を示す。
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤の原材料となる血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体陰性で、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高力価の抗HBs抗体を含有する血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により抗HBs人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

BENESIS2009-0

MMWR
Weekly
February 13, 2009 / 58(05);105-109

Increase in Coccidioidomycosis --- California, 2000--2007

Coccidioidomycosis is an infection resulting from inhalation of airborne spores of Coccidioides immitis or Coccidioides posadasii, soil-dwelling fungi endemic to California's San Joaquin Valley, southern regions of Arizona, Utah, Nevada, and New Mexico; western Texas; and regions of Mexico and Central and South America (1). Of an estimated 150,000 new infections annually in the United States (2), approximately 60% are asymptomatic (1). Patients with symptoms usually experience a self-limited influenza-like illness (ILI), although some develop severe pneumonia. Fewer than 1% of patients develop disseminated disease. Infection usually produces immunity to reinfection. During 1995--2000, the number of reported coccidioidomycosis cases in California averaged 2.5 per 100,000 population annually. However, from 2000 to 2006, the incidence rate more than tripled, increasing from 2.4 to 8.0 per 100,000 population. To characterize this increase, the California Department of Public Health (CDPH) analyzed case and hospitalization data for the period 2000--2007 and preliminary case report data for 2008. The results indicated that, during 2000--2006, the number of reported cases and hospitalizations for coccidioidomycosis in California increased each year, before decreasing in 2007. Annual incidence during 2000--2007 was highest in Kern County (150.0 cases per 100,000 population), and the hospitalization rate was highest among non-Hispanic blacks, increasing from 3.0 to 7.5 per 100,000 population. Health-care providers should maintain heightened suspicion for coccidioidomycosis in patients who live or have traveled in areas where the disease is endemic and who have signs of ILI, pneumonia, or disseminated infection.

Coccidioidomycosis is a reportable disease in California, although laboratories are not required to report. During 1991--1995, California experienced a large epidemic of coccidioidomycosis in the San Joaquin Valley; since 1995, cases of coccidioidomycosis have been reported consistently to local health departments in California using Confidential Morbidity Reports (CMRs). For the analysis summarized in this report, CDPH reviewed case and hospitalization data for the period 2000--2007 using CMRs and California Patient Discharge Data Set (CPDDS) data. Preliminary CMR case data for 2008 also were analyzed. CMRs include data on the patient's county of residence, sex, and dates of birth, illness onset, diagnosis, and case report. CPDDS data include inpatient discharge diagnoses from all California nonfederal hospitals. Cases with codes for coccidioidomycosis (114--114.5 and 114.9) from the *International Classification of Diseases, Ninth Edition* were selected. Duplicate records were removed so that the CMR data set retained only the first report of a case and the CPDDS retained only the first report of a patient's hospitalization. For the 3% of reported CMR cases with no date of illness onset or diagnosis, year of illness onset was presumed to be year of case report. CMR data were used to calculate incidence rates of reported cases overall and by age, sex, region, and county. Because 34% of reported CMR cases had missing data on race, incidence rates by race were not calculated. CPDDS data were used to calculate rates of first hospitalization overall and by age, sex, race/ethnicity, region, and county. California Department of Finance population projections were used for denominators (*3*). Negative binomial regression was used to test for statistical significance of change in rates of reported cases and hospitalizations during 2000--2006, the period of annual increase in reported cases and hospitalizations. Fatality rates among hospitalized patients were calculated by using CPDDS data for 2000--2007.

After remaining stable since 1995, reported coccidioidomycosis cases in California increased from 816 in 2000 (incidence rate: 2.4 per 100,000 population) to 2,981 in 2006 (8.0 per 100,000 population) ($p<0.001$) (Figure 1), before decreasing in 2007 to 2,791 cases (7.4 per 100,000 population). Preliminary 2008 CMR data indicated that 1,718 cases were reported in California during January 1--December 6, 2008, compared with 2,210 and 2,426 cases reported during the same period in 2006 and 2007, respectively.

During 2000--2007, estimated average annual incidence was highest among adults aged 40--49 years (3,518 cases [8.0 per 100,000 population]) versus other age groups (Table). A total of 10,909 (65%) cases were reported in male patients, for an average annual rate of 7.6 per 100,000 population, compared with 5,848 cases in females (4.0 per 100,000 population) (Table). The greatest incidence occurred in the San Joaquin Valley region, where coccidioidomycosis is endemic. A total of 12,855 (76%) of California's 16,970 cases were reported from the San Joaquin Valley during 2000--2007. Reported cases from this region increased from 490 (14.7 per 100,000 population) in 2000 to 2,135 (53.9 per 100,000 population) in 2007. Within the region, Kern County reported the highest incidence every year. Rates of reported cases in Kern County averaged 150.0 per 100,000 population during 2000--2007 (Figure 2), peaking in 2004 at 195.3 per 100,000 population.

In California, coccidioidomycosis cases requiring hospitalization increased from 611 in 2000 (1.8 per 100,000 population) to 1,587 in 2006 (4.3 per 100,000 population) ($p<0.001$), before decreasing to 1,368 (3.6 per 100,000 population) in 2007 (Figure 1). Hospitalizations for coccidioidomycosis were highest among persons aged 60--79 years, averaging 5.8 per 100,000 population during 2000--2007 (Table). By race/ethnicity, hospitalizations were highest among non-Hispanic blacks, compared with non-Hispanic whites, Hispanics, and Asians/Pacific Islanders. From 2000 to 2007, hospitalizations among non-Hispanic blacks increased from 66 (3.0 per 100,000 population) to 169 (7.5 per 100,000 population). Hospitalizations among non-Hispanic whites increased from 297 (1.9 per 100,000 population) in 2000 to 570 (3.5 per 100,000 population) in 2007; hospitalizations among Hispanics increased from 182 (1.6 per 100,000 population) to 485 (3.6 per 100,000 population), and hospitalizations among Asians/Pacific Islanders increased from 36 (0.9 per 100,000 population) to 86 (1.9 per 100,000 population).

By geographic region, hospitalizations for coccidioidomycosis in the San Joaquin Valley increased from 230 (6.9 per 100,000 population) in 2000 to 701 (17.7 per 100,000 population) in 2007. Within the region, Kern County reported the highest hospitalization rates, increasing from 121 (18.2 per 100,000 population) in 2000 to 285 (34.9 per 100,000 population) in 2007, and peaking in 2005 at 353 hospitalizations (45.8 per 100,000 population). Overall in California, during 2000--2007, a total of 752 (8.7%) of the 8,657 persons hospitalized for coccidioidomycosis died.

Reported by: *DJ Vugia, MD, C Wheeler, MD, KC Cummings, MPH, California Dept of Public Health. A Karon, DVM, EIS Officer, CDC.*

Editorial Note:

This report describes increases in reported coccidioidomycosis cases and hospitalizations during 2000--2007 and the highest incidence rate in California since 1995, the first year that CMR data were available consistently. The number of reported cases and hospitalizations decreased in 2007, and preliminary data indicate those decreases might have continued in 2008. However, rates of coccidioidomycosis in California remain substantially higher than during 1995--2000. These increased rates likely are real, rather than surveillance artifact, because no major changes in diagnosis or reporting of coccidioidomycosis in California occurred before or during the period studied.

Increases in coccidioidomycosis in California are similar to those observed in neighboring Arizona and in the United States overall. Arizona, which annually reports approximately 60% of all coccidioidomycosis cases in the United States, reported a substantial increase in coccidioidomycosis from 1,812 cases (37 per 100,000 population) in 1999 to 5,535 cases (91 per 100,000 population) in 2006 (*4*). In the United States overall, the number of reported coccidioidomycosis cases increased from 1,697 (0.64 per 100,000 population) in 1996 to 8,917 (6.79 per 100,000 population in 2006) (*5*). Reasons for these recent increases in reported coccidioidomycosis are not fully understood. Some previous increases have been associated with local environmental and climatic variations (*6*). Other hypothesized causes include aerosolization of spores caused by soil disturbance during periods of increased construction activity (*4*), growing numbers of persons who are immunocompromised or have other risk factors for severe disease (*7*), and immigration of previously unexposed persons from areas where coccidioidomycosis is not endemic (*2*). Recent increases in coccidioidomycosis in California are partially attributable to several hundred cases reported from two San Joaquin Valley prisons (*8*) with inmates from areas where the disease is not endemic. Multiple clusters also have been reported at California military bases, where personnel often have intensive dust exposure (*9*). Such exposure is hypothesized to increase the risk for infection; local outbreaks of coccidioidomycosis have been noted after dust storms (*1*).

Coccidioidomycosis hospitalization rates in California were highest among persons aged 60--79 years, which is consistent with previous reports that older age might be a risk factor for severe coccidioidomycosis (*7*).

Hospitalization rates also were substantially higher among non-Hispanic blacks, compared with non-Hispanic whites, Hispanics, and Asians/Pacific Islanders. Black race has been associated previously with increased risk for coccidioidomycosis hospitalization (*7*). In addition, blacks and persons of Filipino ancestry have been found to have increased risk for disseminated coccidioidomycosis, possibly because of underlying differences in susceptible host genetics (*1,10*). Immunocompromised persons and women in their second and third trimesters of pregnancy also have increased risk for disseminated disease (*1*).

The findings in this report are subject to at least three limitations. First, because not all persons with coccidioidomycosis seek medical care and not all diagnosed cases are reported to local health departments, this report likely underestimates the actual rate of coccidioidomycosis in California. Second, for cases in which patients were hospitalized, medical chart review was not performed to confirm laboratory diagnosis or cause of death from coccidioidomycosis, resulting in possible overestimation of hospitalizations and deaths in persons with coccidioidomycosis diagnosed. Finally, Kern County's public health laboratory performs much of the coccidioidomycosis testing for patients in that county and might be more likely to report cases routinely than laboratories in most other counties in the San Joaquin Valley region where this is not the practice. In 2009, California plans to make coccidioidomycosis a laboratory-reportable disease to improve completeness and timeliness of case reporting and delivery of targeted public health recommendations during periods of increased disease.

Given the recent increases in coccidioidomycosis in California and Arizona, heightened consideration of this disease is warranted in the differential diagnosis of any patient with ILI, pneumonia, or signs of disseminated infection who has lived or traveled in areas where coccidioidomycosis is endemic. Because intensive dust exposure appears to increase the risk for infection, CDC recommends that persons living or traveling in regions where coccidioidomycosis is endemic who are at risk for severe or disseminated disease (e.g., older persons, pregnant women, immunocompromised persons, and persons of black race or Filipino ancestry) should avoid exposure to outdoor dust as much as possible.* When such exposure is unavoidable, measures to reduce inhalation of outdoor dust, such as wetting soil and using respiratory protection when engaging in soil-disturbing activities, might be effective. However, options for environmental control of coccidioidomycosis are limited, and no safe, effective vaccine for the disease exists currently. Developing such a vaccine appears to be the best option for preventing disease in those persons at risk for coccidioidomycosis (*9*).

Acknowledgments

The findings in this report are based, in part, on contributions by SR Bissell, MS, California Department of Health; and EC Weiss, MD, Office of Workforce and Career Development, CDC.

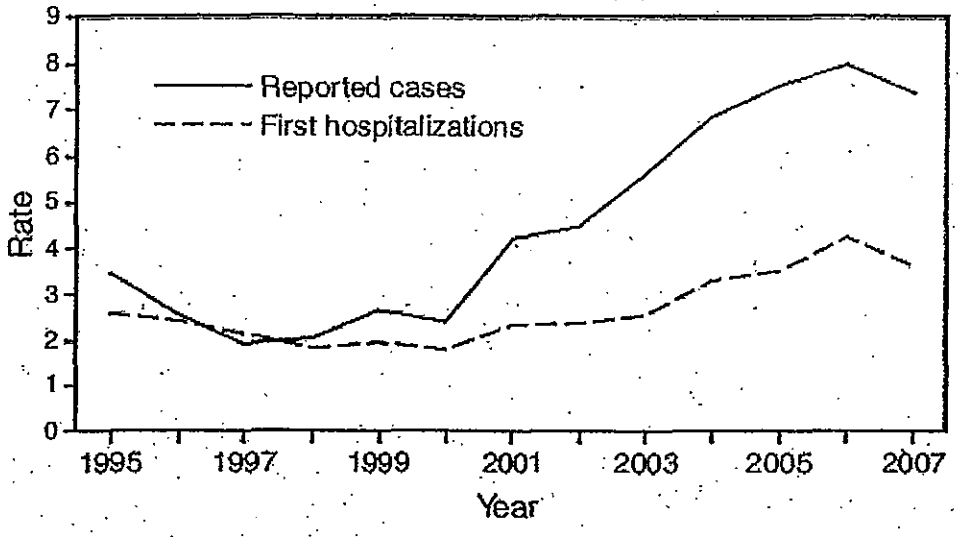
References

1. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. Infect Dis Clin N Am 2003;17:41--57.
2. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2005;41:1217--23.
3. State of California Department of Finance. Race/ethnic population with age and sex detail, 1990--1999; 2000--2050. Sacramento, CA: State of California Department of Finance; July 2007.
4. Sunenshine RH, Anderson S, Erhart L, et al. Public health surveillance for coccidioidomycosis in Arizona. Ann NY Acad Sci 2007;1111:96--102.
5. CDC. Summary of notifiable diseases---United States, 2006. MMWR 2008;55.
6. Park BJ, Sigel K, Vaz V, et al. An epidemic of coccidioidomycosis in Arizona associated with climatic changes, 1998--2001. J Infect Dis 2005;191:1981--7.
7. Flaherman V, Hector R, Rutherford G. Estimating severe coccidioidomycosis in California. Emerg Infect Dis 2007;13:1087--9.
8. Pappagianis D. Coccidioidomycosis in California state correctional institutions. Ann NY Acad Sci 2007;1111:103--11.
9. Crum N, Lamb C, Utz G, Amundson D, Wallace M. Coccidioidomycosis outbreak among United States Navy SEALs training in a *Coccidioides immitis*--endemic area---Coalinga, California. J Infect Dis 2002;186:865--8.
10. Louie L, Ng S, Hajjeh R, et al. Influence of host genetics on the severity of coccidioidomycosis. Emerg Infect Dis 1999;5:672--80.

* Additional information available at http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowbookch4-coccidioidomycosis.aspx.

Figure 1

FIGURE 1. Rates* of reported cases of coccidioidomycosis and first hospitalizations among persons with coccidioidomycosis diagnosed — California, 1995–2007†

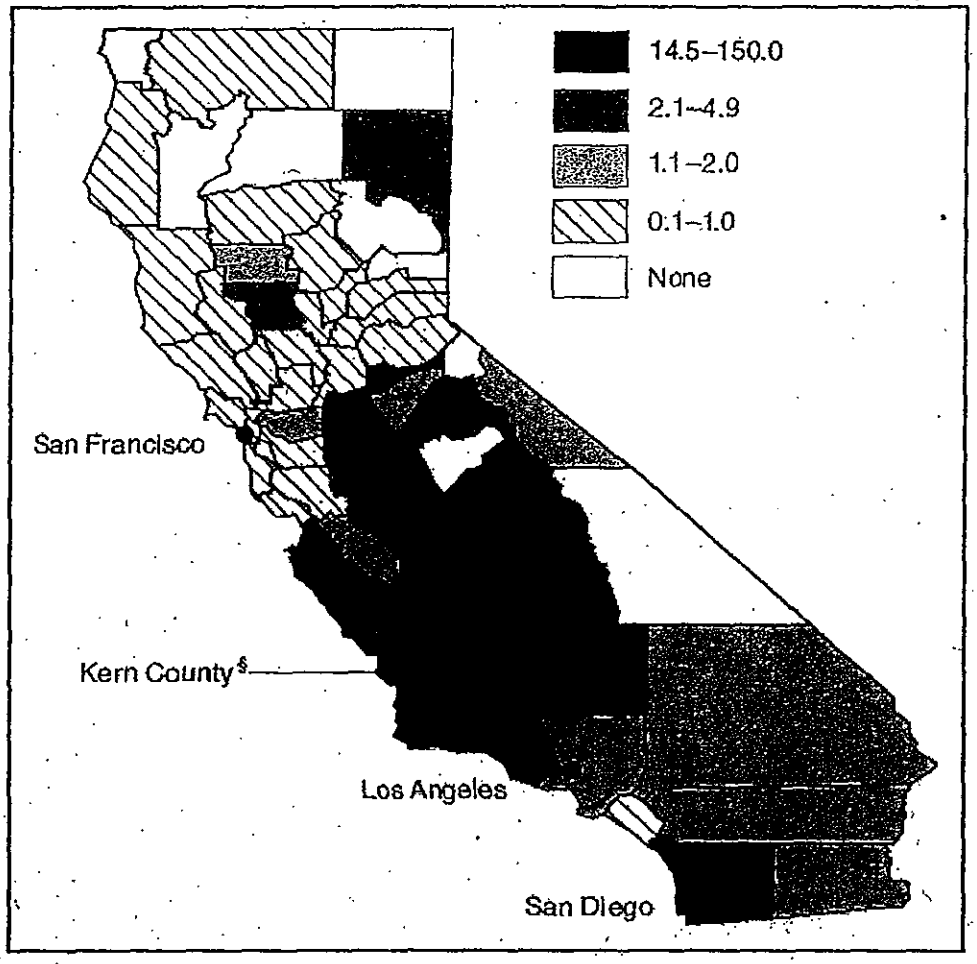


* Per 100,000 population.
† Data on reported cases of coccidioidomycosis are from California Department of Public Health Confidential Morbidity Reports. Data on first hospitalizations of persons with coccidioidomycosis diagnosed are from the California Patient Discharge Data Set. Population data are from California Department of Finance population projections.

Return to top.

Figure 2

FIGURE 2. Average annual rate* of reported cases of coccidioidomycosis, by county — California, 2000–2007†



* Per 100,000 population.
† Data on reported cases are from California Department of Public Health Confidential Morbidity Reports. County population data are from California Department of Finance population projections.
§ Kern County, located in the San Joaquin Valley region, where coccidioidomycosis is endemic, had the highest rate among counties (150.0 cases per 100,000 population).

Return to top.

Table

TABLE. Total numbers and average annual rates* of reported cases of coccidioidomycosis and first hospitalizations and deaths among persons with coccidioidomycosis diagnosed, by selected characteristics — California, 1995–1999 and 2000–2007†

Characteristic	1995–1999 No. of cases	1995–1999 Rate	2000–2007 No. of cases	2000–2007 Rate
Reported cases				
Age group (yrs)				
0–9	182	0.7	532	1.3
10–19	393	1.7	1,695	3.9
20–29	677	2.7	2,793	7.0
30–39	921	3.4	3,379	7.7
40–49	761	3.3	3,518	8.0
50–59	528	3.6	2,180	7.5
60–69	350	3.5	1,307	6.7
70–79	220	2.8	755	5.5
≥80	95	2.3	365	4.2
Sex				
Male	2,572	3.2	10,909	7.6
Female	1,529	1.9	5,848	4.0
Region				
California, overall	4,126	2.5	16,970	5.9
San Joaquin Valley§	2,829	17.9	12,855	44.1
Kern County	2,003	63.1	8,847	150.0
First hospitalizations				
Age group (yrs)				
0–9	47	0.2	151	0.4
10–19	148	0.6	361	0.8
20–29	348	1.4	853	2.1
30–39	574	2.1	1,409	3.2
40–49	709	3.1	1,851	4.2
50–59	609	4.1	1,690	5.1
60–69	509	5.0	1,130	5.8
70–79	439	5.6	785	5.8
≥80	170	4.2	427	5.0
Sex				
Male	2,237	2.8	5,960	4.1
Female	1,316	1.6	2,696	1.9
Region				
California, overall	3,553	2.2	8,657	3.0
San Joaquin Valley§	1,418	9.0	4,360	15.0
Kern County	704	22.2	2,206	37.4
Race/Ethnicity¶				
Black, non-Hispanic	349	—	1,005	5.3
White, non-Hispanic	1,947	—	3,800	3.0
Hispanic	881	—	2,869	2.9
Asian/Pacific Islander	212	—	552	1.7
American Indian/ Alaska Native	13	—	28	1.4
Multiracial/Other	60	—	192	3.4
Deaths	307	0.19	752	0.26

* Per 100,000 population.

† Data on reported cases are from California Department of Public Health Confidential Morbidity Reports. Data on first hospitalizations of persons with coccidioidomycosis diagnosed are from the California Patient Discharge Data Set. Denominator data are from California Department of Finance population projections.

§ Includes the following California counties: Fresno, Kern, Kings, Madera, Merced, San Joaquin, Stanislaus, and Tulare.

¶ Hospitalization rates by racial/ethnic population could not be calculated for 1995–1999 because population estimates for this period included inconsistent race/ethnicity categories.

Return to top.

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

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

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

**Questions or messages regarding errors in formatting should be addressed to mmwrq@cdc.gov.

Date last reviewed: 2/12/2009

SAFER·HEALTHIER·PEOPLE™
Morbidity and Mortality Weekly Report
Centers for Disease Control and Prevention
1600 Clifton Rd, MailStop E-90, Atlanta, GA 30333, U.S.A

USA.gov Government Made Easy
Department of Health and Human Services

Ｂ　個別症例報告概要

○　総括一覧表
○　報告リスト

個別症例報告のまとめ方について

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

感染症定期報告の報告状況（2008/3/1～2009/5/29）

血対課ID	受理日	報告社名	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	措置報告
90097	2009/3/26	化学及血清療法研究所	乾燥抗破傷風人免疫グロブリン	抗破傷風人免疫グロブリン	ヒト血液	米国	有効成分	あり	なし	なし
90098	2009/3/17	日本メジフィジックス	放射性医薬品基準テクネチウム大凝集人血清アルブミン（99mTc）注射液	テクネチウム大凝集人血清アルブミン	生物学的製剤基準人血清アルブミン	日本	有効成分	なし	なし	なし
90099	2009/3/19	ベネシス	人血清アルブミン 乾燥濃縮人アンチトロンビンIII 人ハプトグロブリン	ヘパリン	ブタ小腸粘膜	中国	製造工程	あり	なし	なし
90100	2009/3/19	ベネシス	人血清アルブミン 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	人血清アルブミン	人血液	日本	有効成分添加物	あり	なし	なし
90101	2009/3/19	ベネシス	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	血液凝固第Ⅷ因子	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90102	2009/3/19	ベネシス	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 人免疫グロブリン	人免疫グロブリンG	人血液	①日本、②米国、日本	有効成分	あり	なし	なし
90103	2009/3/26	日本製薬	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリ	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90104	2009/3/26	日本製薬	乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	人アンチトロンビンIII	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90105	2009/3/26	日本製薬	トロンビン	トロンビン	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90106	2009/3/26	日本製薬	人血清アルブミン（20%）加熱人血漿たん白 人血清アルブミン（25%） 人血清アルブミン（5%）	人血清アルブミン	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90107	2009/3/27	化学及血清療法研究所	フィブリノゲン加第ＸIII因子	アプロチニン	ウシ肺臓	ウルグアイ、ニュージーランド	有効成分	なし	なし	なし
90108	2009/3/27	バクスター	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	人血漿	米国	有効成分	あり	なし	なし
90109	2009/3/27	バクスター	乾燥濃縮人血液凝固Ⅷ因子	乾燥濃縮人血液凝固Ⅷ因子	人血漿	米国	有効成分	あり	あり	なし
90110	2009/3/27	バクスター	乾燥濃縮人血液凝固Ⅷ因子	人アルブミン	人血漿	米国	添加物	あり	あり	なし
90111	2009/3/27	ＣＳＬベーリング	フィブリノゲン加第ＸIII因子	アプロチニン液	ウシ肺	ウルグアイ、ニュージーランド	有効成分	なし	なし	なし
90112	2009/3/27	ＣＳＬベーリング	フィブリノゲン加第ＸIII因子	アンチトロンビン	ヒト血液	米国、ドイツ、オーストリア	製造工程	あり	あり	なし
90113	2009/3/27	ＣＳＬベーリング	フィブリノゲン加第ＸIII因子	フィブリノゲン	ヒト血液	米国、ドイツ、オーストリア	有効成分	あり	なし	なし
90114	2009/3/27	ＣＳＬベーリング	人血清アルブミン 人血液凝固ＸIII因子 フィブリノゲン加第ＸIII因子	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	あり	なし	なし
90115	2009/3/27	ＣＳＬベーリング	フィブリノゲン加第ＸIII因子	トロンビン末	ヒト血液	米国、ドイツ、オーストリア	有効成分	あり	なし	なし
90116	2009/3/30	日本赤十字社	人血清アルブミン	人血清アルブミン	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90117	2009/4/1	化学及血清療法研究所	乾燥人血液凝固第IX因子複合体 乾燥濃縮人血液凝固第IX因	血液凝固第IX因子	ヒト血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90118	2009/4/15	化学及血清療法研究所	乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	アンチトロンビンIII	ヒト血液	日本	有効成分	あり	あり	なし

90119	2009/4/15	化学及血清療法研究所	人免疫グロブリン ヒスタミン加人免疫グロブリン製剤	免疫グロブリン	ヒト血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90120	2009/4/15	化学及血清療法研究所	乾燥濃縮人活性化プロテインC 乾燥濃縮人血液凝固第IX因	マウス由来モノクローナル抗体	マウス脾臓	日本	製造工程	なし	なし	なし
90121	2009/4/20	ＣＳＬベーリング	フィブリノゲン加第XIII因子 人血液凝固第XIII因子	人血液凝固第XIII因子	ヒト血液	米国、ドイツ、オーストラリア	有効成分	あり	なし	なし
90122	2009/4/20	ＣＳＬベーリング	乾燥pH4処理人免疫グロブリン	ペプシン	ブタ胃粘膜	米国	製造工程	なし	なし	なし
90123	2009/4/20	ＣＳＬベーリング	抗破傷風人免疫グロブリン	破傷風抗毒素	ヒト血液	米国、ドイツ、オーストラリア	有効成分	あり	なし	なし
90124	2009/4/20	ＣＳＬベーリング	乾燥pH4処理人免疫グロブリン	人免疫グロブリンG	ヒト血液	ドイツ	有効成分	あり	なし	なし
90125	2009/4/23	化学及血清療法研究所	フィブリノゲン加第ＸIII因子	人フィブリノゲン	ヒト血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90126	2009/4/23	化学及血清療法研究所	フィブリノゲン加第ＸIII因子	人血液凝固代ＸIII因子	ヒト血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90127	2009/4/23	化学及血清療法研究所	トロンビン フィブリノゲン加第ＸIII因子 乾燥濃縮人活性化プロテイン	トロンビン	ヒト血液	日本	有効成分 製造工程	あり	なし	なし
90128	2009/4/23	化学及血清療法研究所	フィブリノゲン加第ＸIII因子 乾燥濃縮人活性化プロテインC 乾燥濃縮人血液凝固第IX因子 乾燥スルホ化人免疫グロブリ	人血清アルブミン	ヒト血液	日本	有効成分 添加物	あり	あり	なし
90129	2009/4/23	化学及血清療法研究所	乾燥濃縮人活性化プロテインC	プロテインC	ヒト血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90130	2009/4/24	日本赤十字社	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90131	2009/4/24	日本赤十字社	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	人血清アルブミン	人血清	日本	添加物	あり	なし	
90132	2009/4/24	ベネシス	乾燥抗HBs人免疫グロブリン ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン	抗HBs抗体	人血液	米国	有効成分	あり	なし	なし
90133	2009/4/24	ベネシス	乾燥濃縮人血液凝固第IX因子	マウスモノクローナル抗体	マウス脾臓細胞と骨髄腫細胞のハイブリドーマ	イギリス	製造工程	なし	なし	なし
90134	2009/4/24	ベネシス	子	ウサギIgG	ウサギ血液	日本	製造工程	なし	なし	なし
90135	2009/4/24	日本メジフィジックス	放射性医薬品基準人血清アルブミン五酢酸テクネチウム(99mTc)注射液	人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム(99mTc)	生物学的製剤基準人血清アルブミン	日本	有効成分	なし	なし	なし
90136	2009/4/27	バイエル薬品	オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）	加熱人血漿たん白	ヒト血液	米国	製造工程	あり	なし	なし
90137	2009/4/27	バイエル薬品	オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）	人血清アルブミン	ヒト血液	米国	製造工程	あり	なし	なし
90138	2009/4/27	バイエル薬品	オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）	ウシインスリン	ウシ膵臓	米国	製造工程	あり	なし	なし
90139	2009/4/27	バイエル薬品	オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）	ヒトトランスフェリン	ヒト血液	米国	製造工程	あり	なし	なし
90140	2009/4/27	日本製薬	乾燥抗破傷風人免疫グロブリン	破傷風抗毒素	人血液	米国	有効成分	あり	なし	
90141	2009/4/27	日本製薬	乾燥抗HBs人免疫グロブリン	抗HBs抗体	人血液	米国	有効成分	あり	なし	なし
90142	2009/4/28	日本赤十字社	人免疫グロブリン	人免疫グロブリン	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90143	2009/4/28	日本赤十字社	pH4処理酸性人免疫グロブリン	pH4処理酸性人免疫グロブリン	人血液	日本	有効成分	あり	なし	あり
90144	2009/4/30	バクスター	人血清アルブミン	人血清アルブミン	人血漿	米国	有効成分	あり	なし	なし

90145	2009/5/1	日本赤十字社	新鮮凍結人血漿	新鮮凍結人血漿	人血液	日本	有効成分	あり	あり	あり
90146	2009/5/1	日本赤十字社	人血小板濃厚液	人血小板濃厚液	人血液	日本	有効成分	あり	あり	あり
90147	2009/5/20	富士フイルムRIファーマ	テクネチウム人血清アルブミン(99mTc)	テクネチウム人血清アルブミン(99	ヒト血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90148	2009/5/22	ベネシス	乾燥濃縮人血液凝固第IX因子	血液凝固第IX因子	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90149	2009/5/22	ベネシス	トロンビン	トロンビン	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90150	2009/5/22	ベネシス	乾燥人フィブリノゲン	凝固性たん白質	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90151	2009/5/22	ベネシス	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D(Rho)抗体含有人免疫グロブリンG	人血液	米国	有効成分	あり	あり	なし
90152	2009/5/22	ベネシス	乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	人アンチトロンビンIII	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90153	2009/5/25	化学及血清療法研究所	抗HBs人免疫グロブリン	抗HBs人免疫グロブリン	ヒト血液	米国	有効成分	あり	なし	なし
90154	2009/5/27	日本製薬	人免疫グロブリン	免疫グロブリンG	人血液	日本	有効成分	あり	なし	なし
90155	2009/5/27	日本製薬	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D(Rho)抗体	人血液	米国	有効成分	あり	なし	なし

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５回	5-1	感染症および寄生虫症	伝染性紅斑	アメリカ	男	47	2001 年	不明	その他	外国製品	文献 ID：BENE2005-症例 001

90101	2009/3/19	ベネシス	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	血液凝固第Ⅷ因子

MedDRA/J Version11.1 使用

第Ⅷ因子

別紙様式第４

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
第11回	11-1	臨床検査	Ｃ型肝炎ウイルス	ブラジル	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	登録番号：05000274 報告日：2008年4月21日 MedDRA: Version(11.0)
	11-1	感染症および寄生虫症	ＨＩＶ感染	ブラジル	男	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	登録番号：05000274 報告日：2008年4月21日 MedDRA: Version(11.0)
	11-2	臨床検査	Ｃ型肝炎ウイルス	ブラジル	男	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	登録番号：07000030 報告日：2008年3月5日 MedDRA: Version(11.0)
	11-2	感染症および寄生虫症	急性ＨＩＶ感染	ブラジル	男	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	登録番号：07000030 報告日：2008年3月5日 MedDRA: Version(11.0)
第10回	10-1	臨床検査	Ｃ型肝炎ウイルス	ブラジル	男	小児	2004/5/25	不明	症例報告	外国製品	登録番号：07000015 報告日：2007年10月29日 MedDRA: Version(10.1)
	10-1	臨床検査	Ｃ型肝炎ウイルス	ブラジル	男	小児	2004/5/25	不明	症例報告	外国製品	登録番号：07000015(追加報告) 報告日：2007年12月28日 MedDRA: Version(10.1)
第9回	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

別紙様式第４

	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第８回	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
第７回	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
第６回	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
第５回	5-1	感染症および寄生虫症	Ｃ型肝炎	フランス	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	登録番号：05000319（追加報告） 報告日：2005年８月15日 MedDRA: Version(8.0)
	5-1	感染症および寄生虫症	Ｃ型肝炎	フランス	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	登録番号：05000319（完了報告） 報告日：2005年７月27日 MedDRA: Version(8.0)

＊ 当該調査期間に対象となる感染症報告はなかった。

90108	2009/3/27	バクスター	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第12回	12-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	08000023	2008/10/27	11.0	
第12回	12-2	感染症および寄生虫症	急性HIV感染	アメリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	08000023	2008/10/27	11.0	
第11回	5-231	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000274	2008/4/21	11.0	第11回症例番号5-231は第5回症例番号5-231において報告したものの追加報告
第11回	5-231	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000274	2008/4/21	11.0	第11回症例番号5-231は第5回症例番号5-231において報告したものの追加報告
第10回	10-1	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	小児	2004/5/25	不明	症例報告	外国製品	07000015	2007/10/29	10.1	
第10回	10-1	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	小児	2004/5/25	不明	症例報告	外国製品	07000015	2007/12/28	10.1	追加報告
第10回	10-2	感染症および寄生虫症	急性HIV感染	アメリカ	男性	34	不明	不明	症例報告	外国製品	07000017	2007/12/6	10.1	
第10回	10-2	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	34	不明	不明	症例報告	外国製品	07000017	2007/12/6	10.1	
第10回	10-3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベルギー	男性	不明	1991	未回復	症例報告	外国製品	07000028	2008/2/25	10.1	
第9回		0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	* 当該調査期間に対象となる感染症報告はなかった
第8回	7-012	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	11	2006/5/2	不明	症例報告	外国製品	06000019	2006/9/1	9.0	第8回症例番号7-012は第7回症例番号7-012において報告したものの追加報告
第8回	7-012	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	11	2006/5/2	不明	症例報告	外国製品	06000019	2006/9/25	9.0	第8回症例番号7-012は第7回症例番号7-012において報告したものの追加報告
第8回	7-012	臨床検査	ウイルス負荷増加	アルゼンチン	男性	11	2006/5/2	不明	症例報告	外国製品	06000019	2006/9/25	9.0	第8回症例番号7-012は第7回症例番号7-012において報告したものの追加報告
第7回	7-022	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000648	2006/3/3	8.1	
第7回	7-007	感染症および寄生虫症	A型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000013	2006/5/15	9.0	
第7回	7-023	臨床検査	A型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000649	2006/3/3	8.1	
第7回	7-021	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000647	2006/3/3	8.1	
第7回	7-001	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	24	不明	不明	症例報告	外国製品	06000007	2006/5/1	9.0	
第7回	7-002	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	9	不明	不明	症例報告	外国製品	06000009	2006/5/10	9.0	
第7回	7-008	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000011	2006/5/10	9.0	
第7回	7-007	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000013	2006/5/15	9.0	
第7回	7-006	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000018	2006/5/22	9.0	
第7回	7-023	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000649	2006/3/3	8.1	
第7回	7-024	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000650	2006/3/3	8.1	
第7回	7-011	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000635	2006/3/2	8.1	
第7回	7-009	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000637	2006/3/3	8.1	
第7回	7-013	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000638	2006/3/3	8.1	
第7回	7-014	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000639	2006/3/3	8.1	
第7回	7-015	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000640	2006/3/3	8.1	
第7回	7-016	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000641	2006/3/3	8.1	
第7回	7-017	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000642	2006/3/3	8.1	
第7回	7-018	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000643	2006/3/3	8.1	
第7回	7-019	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000644	2006/3/3	8.1	
第7回	7-020	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000645	2006/3/3	8.1	
第7回	7-004	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000646	2006/3/3	8.1	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第7回	7-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000648	2006/3/3	8.1	
第7回	7-059	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	55	不明	不明	症例報告	外国製品	06000006	2006/5/1	9.0	
第7回	7-001	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	24	不明	不明	症例報告	外国製品	06000007	2006/5/1	9.0	
第7回	7-060	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000008	2006/5/1	9.0	
第7回	7-002	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	9	不明	不明	症例報告	外国製品	06000009	2006/5/10	9.0	
第7回	7-003	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000010	2006/5/10	9.0	
第7回	7-008	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000011	2006/5/10	9.0	
第7回	7-007	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000013	2006/5/15	9.0	
第7回	7-061	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000014	2006/5/15	9.0	
第7回	7-010	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	06000015	2006/5/15	9.0	
第7回	7-005	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000016	2006/5/15	9.0	
第7回	7-062	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000017	2006/5/15	9.0	
第7回	7-006	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000018	2006/5/22	9.0	
第7回	7-012	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	11	2006/5/2	不明	症例報告	外国製品	06000019	2006/6/16	9.0	
第7回	5-130	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000065	2006/3/30	9.0	第7回症例番号5-130は第5回症例番号5-130と重複症例のため報告破棄
第7回	5-139	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000104	2006/3/2	8.1	第7回症例番号5-139は第5回症例番号5-139において報告したものの追加報告
第7回	7-023	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000649	2006/3/3	8.1	
第7回	7-024	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000650	2006/3/3	8.1	
第7回	7-025	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000651	2006/3/3	8.1	
第7回	7-026	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000652	2006/3/3	8.1	
第7回	7-027	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000653	2006/3/3	8.1	
第7回	7-028	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000654	2006/3/3	8.1	
第7回	7-029	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000655	2006/3/3	8.1	
第7回	7-030	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000656	2006/3/3	8.1	
第7回	7-031	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000657	2006/3/3	8.1	
第7回	7-032	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000658	2006/3/3	8.1	
第7回	7-033	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000659	2006/3/3	8.1	
第7回	7-034	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000660	2006/3/3	8.1	
第7回	7-035	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000661	2006/3/13	8.1	
第7回	7-036	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000662	2006/3/13	8.1	
第7回	7-037	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000663	2006/3/13	8.1	
第7回	7-038	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000664	2006/3/13	8.1	
第7回	7-039	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000665	2006/3/13	8.1	
第7回	7-040	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000666	2006/3/13	8.1	
第7回	7-041	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000667	2006/3/13	8.1	
第7回	7-042	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000668	2006/3/13	8.1	
第7回	7-043	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000669	2006/3/13	8.1	
第7回	7-044	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000670	2006/3/13	8.1	
第7回	7-045	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000671	2006/3/13	8.1	
第7回	7-046	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000672	2006/3/13	8.1	
第7回	7-047	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000673	2006/3/13	8.1	
第7回	7-048	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000674	2006/3/13	8.1	
第7回	7-049	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000675	2006/3/13	8.1	
第7回	7-050	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000676	2006/3/13	8.1	
第7回	7-051	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000677	2006/3/13	8.1	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第7回	7-052	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000678	2006/3/13	8.1	
第7回	7-053	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000679	2006/3/13	8.1	
第7回	7-054	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000680	2006/3/13	8.1	
第7回	7-055	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000681	2006/3/13	8.1	
第7回	7-056	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000682	2006/3/13	8.1	
第7回	7-057	臨床検査	C型肝炎ウイルス	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000683	2006/3/13	8.1	
第7回	7-058	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000684	2006/3/13	8.1	
第7回	5-139	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	1985	死亡	症例報告	外国製品	05000104	2006/3/2	8.1	第7回症例番号5-139は第5回症例番号5-139において報告したものの追加報告
第7回	7-001	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	24	1985	不明	症例報告	外国製品	06000007	2006/5/1	9.0	
第7回	7-002	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	9	1985	不明	症例報告	外国製品	06000009	2006/5/10	9.0	
第7回	7-003	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	不明	1985/10/4	不明	症例報告	外国製品	06000010	2006/5/10	9.0	
第7回	7-004	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000646	2006/3/3	8.1	
第7回	7-005	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	06000016	2006/5/15	9.0	
第7回	7-006	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	06000018	2006/5/22	9.0	
第7回	7-007	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	不明	1986/3	不明	症例報告	外国製品	06000013	2006/5/15	9.0	
第7回	7-008	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	不明	1986/4/9	不明	症例報告	外国製品	06000011	2006/5/10	9.0	
第7回	7-009	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1988	不明	症例報告	外国製品	05000637	2006/3/3	8.1	
第7回	7-010	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	不明	1988/5	死亡	症例報告	外国製品	06000015	2006/5/15	9.0	
第7回	7-011	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1997/4/17	不明	症例報告	外国製品	05000635	2006/3/2	8.1	
第7回	5-130	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000065	2006/3/30	9.0	第7回症例番号5-130は第5回症例番号5-130と重複症例のため報告破棄
第7回	7-013	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000638	2006/3/3	8.1	
第7回	7-020	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000645	2006/3/3	8.1	
第7回	7-021	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000647	2006/3/3	8.1	
第7回	7-044	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000670	2006/3/13	8.1	
第7回	7-045	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000671	2006/3/13	8.1	
第7回	7-046	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000672	2006/3/13	8.1	
第7回	7-047	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000673	2006/3/13	8.1	
第7回	7-048	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000674	2006/3/13	8.1	
第7回	7-049	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000675	2006/3/13	8.1	
第7回	7-057	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000683	2006/3/13	8.1	
第7回	7-058	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000684	2006/3/13	8.1	
第6回	6-126	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	回復	症例報告	外国製品	05000534	2006/2/8	8.1	
第6回	6-148	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	回復	症例報告	外国製品	05000559	2006/2/13	8.1	
第6回	6-153	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000565	2006/2/13	8.1	
第6回	6-159	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000587	2006/2/16	8.1	
第6回	6-161	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000589	2006/2/16	8.1	
第6回	6-032	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	14	1994	不明	症例報告	外国製品	05000458	2005/10/28	8.1	
第6回	4-06	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2005/9/16	8.1	第6回症例番号4-06は前回報告における第4回症例番号4-06において報告したものの追加報告
第6回	5-136	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-136は前回報告における第5回症例番号5-136において報告したものの追加報告
第6回	5-101	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/10/21	8.1	第6回症例番号5-101は前回報告における第5回症例番号5-101において報告したものの追加報告

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢（歳）	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語（PT）								識別番号	報告日	MedDRA（Ver.）	
第6回	6-059	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000453	2005/10/25	8.1	
第6回	6-087	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000490	2005/12/20	8.1	
第6回	6-146	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000558	2006/2/13	8.1	
第6回	6-013	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000567	2006/2/13	8.1	
第6回	6-002	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000569	2006/2/13	8.1	
第6回	6-003	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000585	2006/2/16	8.1	
第6回	6-163	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000591	2006/2/16	8.1	
第6回	6-166	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000598	2006/2/16	8.1	
第6回	6-176	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000613	2006/2/22	8.1	
第6回	6-007	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000571	2006/2/13	8.1	
第6回	6-015	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000619	2006/2/22	8.1	
第6回	6-025	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000536	2006/2/8	8.1	
第6回	6-026	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000537	2006/2/8	8.1	
第6回	6-032	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	14	1994	不明	症例報告	外国製品	05000458	2005/10/28	8.1	
第6回	6-035	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	32	1995/5/24	不明	症例報告	外国製品	05000607	2006/2/22	8.1	
第6回	6-037	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	2001	不明	症例報告	外国製品	05000562	2006/2/13	8.1	
第6回	6-038	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	女性	不明	2003	不明	症例報告	外国製品	05000628	2006/2/24	8.1	
第6回	4-06	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2005/9/16	8.1	第6回症例番号4-06は前回報告における第4回症例番号4-06において報告したものの追加報告
第6回	5-101	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/10/21	8.1	第6回症例番号5-101は前回報告における第5回症例番号5-101において報告したものの追加報告
第6回	6-045	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000439	2005/9/9	8.0	
第6回	6-049	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000443	2005/9/14	8.0	
第6回	6-050	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	41	不明	不明	症例報告	外国製品	05000444	2005/9/14	8.0	
第6回	6-051	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000445	2005/9/14	8.0	
第6回	6-052	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000446	2005/9/14	8.0	
第6回	6-054	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000448	2005/9/16	8.0	
第6回	6-055	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	当該製品	05000449	2005/9/22	8.1	
第6回	6-056	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000450	2005/10/4	8.1	
第6回	6-057	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000451	2005/10/19	8.1	
第6回	6-058	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000452	2005/10/25	8.1	
第6回	6-059	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000453	2005/10/25	8.1	
第6回	6-060	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000454	2005/10/25	8.1	
第6回	6-061	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000455	2005/10/27	8.1	
第6回	6-062	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	24	不明	不明	症例報告	外国製品	05000457	2005/10/27	8.1	
第6回	6-063	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000459	2005/10/28	8.1	
第6回	6-064	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000460	2005/10/28	8.1	
第6回	6-066	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000464	2005/11/2	8.1	
第6回	6-069	感染症および寄生虫症	C型肝炎	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000467	2005/11/2	8.1	
第6回	6-070	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000468	2005/11/2	8.1	
第6回	6-071	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ペルー	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000469	2005/11/2	8.1	
第6回	6-072	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000470	2005/11/2	8.1	
第6回	6-075	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000478	2005/12/2	8.1	
第6回	6-076	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000479	2005/12/2	8.1	
第6回	6-077	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000480	2005/12/2	8.1	
第6回	6-079	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000482	2005/12/2	8.1	
第6回	6-080	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000483	2005/12/2	8.1	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第6回	6-086	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000489	2005/12/2	8.1
第6回	6-087	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000490	2005/12/20	8.1
第6回	6-088	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000496	2006/2/6	8.1
第6回	6-125	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000533	2006/2/8	8.1
第6回	6-126	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	未回復	症例報告	外国製品	05000534	2006/2/8	8.1
第6回	6-128	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000538	2006/2/8	8.1
第6回	6-129	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000539	2006/2/8	8.1
第6回	6-131	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000543	2006/2/10	8.1
第6回	6-132	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000544	2006/2/10	8.1
第6回	6-133	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000545	2006/2/10	8.1
第6回	6-134	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000546	2006/2/10	8.1
第6回	6-135	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000547	2006/2/10	8.1
第6回	6-136	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000548	2006/2/10	8.1
第6回	6-144	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000556	2006/2/13	8.1
第6回	6-145	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000557	2006/2/13	8.1
第6回	6-146	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000558	2006/2/13	8.1
第6回	6-147	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000573	2006/2/14	8.1
第6回	6-148	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	未回復	症例報告	外国製品	05000559	2006/2/13	8.1
第6回	6-149	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000560	2006/2/13	8.1
第6回	6-150	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000561	2006/2/13	8.1
第6回	6-152	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000564	2006/2/13	8.1
第6回	6-153	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000565	2006/2/13	8.1
第6回	6-154	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000566	2006/2/13	8.1
第6回	6-013	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000567	2006/2/13	8.1
第6回	6-155	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000568	2006/2/13	8.1
第6回	6-157	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000579	2006/2/16	8.1
第6回	6-158	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000580	2006/2/16	8.1
第6回	6-001	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000582	2006/2/16	8.1
第6回	6-159	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000587	2006/2/16	8.1
第6回	6-160	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000588	2006/2/16	8.1
第6回	6-161	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000589	2006/2/16	8.1
第6回	6-162	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000590	2006/2/16	8.1
第6回	6-163	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000591	2006/2/16	8.1
第6回	6-014	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000592	2006/2/16	8.1
第6回	6-018	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000593	2006/2/16	8.1
第6回	6-019	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000594	2006/2/16	8.1
第6回	6-004	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000595	2006/2/16	8.1
第6回	6-164	感染症および寄生虫症	C型肝炎	パラグアイ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000596	2006/2/16	8.1
第6回	6-165	感染症および寄生虫症	C型肝炎	パラグアイ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000597	2006/2/16	8.1
第6回	6-166	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000598	2006/2/16	8.1
第6回	6-169	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000601	2006/2/21	8.1
第6回	6-173	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000605	2006/2/21	8.1
第6回	6-174	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000606	2006/2/21	8.1
第6回	6-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000609	2006/2/22	8.1
第6回	6-175	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000612	2006/2/22	8.1
第6回	6-024	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000624	2006/2/24	8.1
第6回	6-183	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000625	2006/2/24	8.1

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第6回	6-184	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000626	2006/2/24	8.1	
第6回	6-185	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000627	2006/2/24	8.1	
第6回	6-012	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000629	2006/2/24	8.1	
第6回	6-010	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000630	2006/2/24	8.1	
第6回	6-011	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000633	2006/2/24	8.1	
第6回	6-001	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1983	不明	症例報告	外国製品	05000582	2006/2/16	8.1	
第6回	6-002	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	不明	不明	1984	不明	症例報告	外国製品	05000569	2006/2/13	8.1	
第6回	6-003	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1984	不明	症例報告	外国製品	05000585	2006/2/16	8.1	
第6回	6-004	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1984	不明	症例報告	外国製品	05000595	2006/2/16	8.1	
第6回	6-005	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1984/10/18	不明	症例報告	外国製品	05000620	2006/2/22	8.1	
第6回	6-006	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000570	2006/2/13	8.1	
第6回	6-008	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000608	2006/2/22	8.1	
第6回	6-009	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000610	2006/2/22	8.1	
第6回	6-010	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1985/1/3	不明	症例報告	外国製品	05000630	2006/2/24	8.1	
第6回	6-011	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1985/11/13	不明	症例報告	外国製品	05000633	2006/2/24	8.1	
第6回	6-012	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1985/5/1	不明	症例報告	外国製品	05000629	2006/2/24	8.1	
第6回	6-013	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000567	2006/2/13	8.1	
第6回	6-014	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000592	2006/2/16	8.1	
第6回	6-015	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000619	2006/2/22	8.1	
第6回	5-136	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-136は前回報告における第5回症例番号5-136において報告したものの追加報告
第6回	5-101	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1986/7/16	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/10/21	8.1	第6回症例番号5-101は前回報告における第5回症例番号5-101において報告したものの追加報告
第6回	6-016	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000541	2006/2/9	8.1	
第6回	6-017	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	女性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000581	2006/2/16	8.1	
第6回	6-018	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000593	2006/2/16	8.1	
第6回	6-019	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000594	2006/2/16	8.1	
第6回	6-036	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	2000	不明	症例報告	外国製品	05000542	2006/2/9	8.1	
第6回	6-020	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1988	不明	症例報告	外国製品	05000576	2006/2/16	8.1	
第6回	6-021	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1988	不明	症例報告	外国製品	05000584	2006/2/16	8.1	
第6回	6-022	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1989	不明	症例報告	外国製品	05000609	2006/2/22	8.1	
第6回	6-023	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1989	不明	症例報告	外国製品	05000611	2006/2/22	8.1	
第6回	6-024	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1989	不明	症例報告	外国製品	05000624	2006/2/24	8.1	
第6回	6-028	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000623	2006/2/24	8.1	
第6回	6-029	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1990/1/3	不明	症例報告	外国製品	05000578	2006/2/16	8.1	
第6回	6-030	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1992	不明	症例報告	外国製品	05000583	2006/2/16	8.1	
第6回	6-034	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1994	不明	症例報告	外国製品	05000586	2006/2/16	8.1	
第6回	5-271	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-271は第6回症例番号5-101と重複症例のため報告破棄
第6回	6-040	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000434	2005/9/1	8.0	
第6回	6-045	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000439	2005/9/9	8.0	
第6回	6-046	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000440	2005/9/9	8.0	
第6回	6-048	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000442	2005/9/9	8.0	
第6回	6-053	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000447	2005/9/16	8.0	
第6回	6-065	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000463	2005/11/2	8.1	
第6回	6-066	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000464	2005/11/2	8.1	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第6回	6-067	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000465	2005/11/2	8.1	
第6回	6-068	感染症および寄生虫症	HIV感染	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000466	2005/11/2	8.1	
第6回	6-071	感染症および寄生虫症	HIV感染	ペルー	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000469	2005/11/2	8.1	
第6回	6-072	感染症および寄生虫症	HIV感染	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000470	2005/11/2	8.1	
第6回	6-076	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000479	2005/12/2	8.1	
第6回	6-077	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000480	2005/12/2	8.1	
第6回	6-078	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000481	2005/12/2	8.1	
第6回	6-080	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000483	2005/12/2	8.1	
第6回	6-081	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000484	2005/12/2	8.1	
第6回	6-082	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000485	2005/12/2	8.1	
第6回	6-083	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000486	2005/12/2	8.1	
第6回	6-084	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000487	2005/12/2	8.1	
第6回	6-085	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000488	2005/12/2	8.1	
第6回	6-086	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000489	2005/12/2	8.1	
第6回	6-090	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000498	2006/2/6	8.1	
第6回	6-101	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000509	2006/2/8	8.1	
第6回	6-105	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000513	2006/2/8	8.1	
第6回	6-107	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000515	2006/2/8	8.1	
第6回	6-108	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000516	2006/2/8	8.1	
第6回	6-111	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000519	2006/2/8	8.1	
第6回	6-112	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000520	2006/2/8	8.1	
第6回	6-117	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000525	2006/2/8	8.1	
第6回	6-118	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000526	2006/2/8	8.1	
第6回	6-144	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000556	2006/2/13	8.1	
第6回	6-162	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000590	2006/2/16	8.1	
第6回	6-176	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000613	2006/2/22	8.1	
第6回	4-06	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	11	1981/11/23	不明	症例報告	外国製品	04000081	2005/9/16	8.1	第6回症例番号4-06は前回報告における第4回症例番号4-06において報告したものの追加報告
第6回	6-020	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	1988	不明	症例報告	外国製品	05000576	2006/2/16	8.1	
第6回	6-027	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000575	2006/2/16	8.1	
第6回	6-031	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	1993	不明	症例報告	外国製品	05000618	2006/2/22	8.1	
第6回	5-286	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	13	1994	不明	症例報告	外国製品	05000273	2006/2/15	8.0	第6回症例番号5-286は第6回症例番号6-033と重複症例のため報告破棄
第6回	6-033	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	13	1994	不明	症例報告	外国製品	05000572	2006/2/13	8.1	
第6回	6-036	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	2000	不明	症例報告	外国製品	05000542	2006/2/9	8.1	
第6回	6-151	肝胆道系障害	肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000563	2006/2/13	8.1	
第6回	6-156	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000577	2006/2/16	8.1	
第6回	6-089	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000497	2006/2/6	8.1	
第6回	6-093	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000501	2006/2/6	8.1	
第6回	6-096	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000503	2006/2/6	8.1	
第6回	6-097	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000504	2006/2/6	8.1	
第6回	6-091	臨床検査	A型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000499	2006/2/6	8.1	
第6回	6-137	臨床検査	A型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000549	2006/2/10	8.1	
第6回	6-091	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000499	2006/2/6	8.1	
第6回	6-137	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000549	2006/2/10	8.1	
第6回	6-142	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000554	2006/2/10	8.1	
第6回	6-187	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000632	2006/2/24	8.1	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢（歳）	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語（PT）								識別番号	報告日	MedDRA（Ver.）	
第6回	5-136	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-136は前回報告における第5回症例番号5-136において報告したものの追加報告
第6回	5-271	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-271は第6回症例番号5-101と重複症例のため報告破棄
第6回	6-039	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000433	2005/9/1	8.0	
第6回	6-040	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000434	2005/9/1	8.0	
第6回	6-041	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000435	2005/9/1	8.0	
第6回	6-042	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000436	2005/9/1	8.0	
第6回	6-043	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000437	2005/9/1	8.0	
第6回	6-044	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000438	2005/9/9	8.0	
第6回	6-046	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000440	2005/9/9	8.0	
第6回	6-047	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000441	2005/9/9	8.0	
第6回	6-065	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000463	2005/11/2	8.1	
第6回	6-067	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000465	2005/11/2	8.1	
第6回	6-068	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000466	2005/11/2	8.1	
第6回	6-073	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000473	2005/11/21	8.1	
第6回	6-074	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000476	2005/11/30	8.1	
第6回	6-090	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000498	2006/2/6	8.1	
第6回	6-091	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000499	2006/2/6	8.1	
第6回	6-092	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000500	2006/2/6	8.1	
第6回	6-094	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000502	2006/2/6	8.1	
第6回	6-095	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000506	2006/2/6	8.1	
第6回	6-098	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000505	2006/2/6	8.1	
第6回	6-099	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000507	2006/2/8	8.1	
第6回	6-100	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000508	2006/2/8	8.1	
第6回	6-101	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000509	2006/2/8	8.1	
第6回	6-102	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000510	2006/2/8	8.1	
第6回	6-103	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000511	2006/2/8	8.1	
第6回	6-104	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000512	2006/2/8	8.1	
第6回	6-105	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000513	2006/2/8	8.1	
第6回	6-106	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000514	2006/2/8	8.1	
第6回	6-109	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000517	2006/2/8	8.1	
第6回	6-110	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000518	2006/2/8	8.1	
第6回	6-113	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000521	2006/2/8	8.1	
第6回	6-114	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000522	2006/2/8	8.1	
第6回	6-115	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000523	2006/2/8	8.1	
第6回	6-116	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000524	2006/2/8	8.1	
第6回	6-118	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000526	2006/2/8	8.1	
第6回	6-119	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000527	2006/2/8	8.1	
第6回	6-120	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000528	2006/2/8	8.1	
第6回	6-121	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000529	2006/2/8	8.1	
第6回	6-122	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000530	2006/2/8	8.1	
第6回	6-123	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000531	2006/2/8	8.1	
第6回	6-124	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000532	2006/2/8	8.1	
第6回	6-127	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000535	2006/2/8	8.1	
第6回	6-130	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000540	2006/2/9	8.1	
第6回	6-137	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000549	2006/2/10	8.1	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第6回	6-138	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000550	2006/2/10	8.1
第6回	6-139	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000551	2006/2/10	8.1
第6回	6-140	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000552	2006/2/10	8.1
第6回	6-141	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000553	2006/2/10	8.1
第6回	6-142	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000554	2006/2/10	8.1
第6回	6-143	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000555	2006/2/10	8.1
第6回	6-029	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000578	2006/2/16	8.1
第6回	6-167	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000599	2006/2/16	8.1
第6回	6-168	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000600	2006/2/21	8.1
第6回	6-170	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000602	2006/2/21	8.1
第6回	6-171	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000603	2006/2/21	8.1
第6回	6-172	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000604	2006/2/21	8.1
第6回	6-177	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000614	2006/2/22	8.1
第6回	6-178	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000615	2006/2/22	8.1
第6回	6-179	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000616	2006/2/22	8.1
第6回	6-180	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000617	2006/2/22	8.1
第6回	6-181	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000621	2006/2/22	8.1
第6回	6-182	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000622	2006/2/22	8.1
第6回	6-186	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000631	2006/2/24	8.1
第6回	6-187	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000632	2006/2/24	8.1
第5回	5-001	感染症および寄生虫症	A型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0
第5回	5-004	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	1994	不明	症例報告	外国製品	05000225	2005/7/11	8.0
第5回	5-001	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0
第5回	5-005	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アメリカ	男性	53	不明	不明	症例報告	当該製品	04000114	2005/3/15	7.1
第5回	5-006	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000119	2005/3/18	8.0
第5回	5-007	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000118	2005/6/9	8.0
第5回	5-008	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000147	2005/6/20	8.0
第5回	5-004	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	1994	不明	症例報告	外国製品	05000225	2005/7/11	8.0
第5回	5-009	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イタリア	男性	不明	1992	不明	症例報告	外国製品	04000127	2005/3/31	8.0
第5回	5-001	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0
第5回	5-005	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	53	不明	不明	症例報告	当該製品	04000114	2005/3/15	7.1
第5回	5-006	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000119	2005/3/18	8.0
第5回	5-007	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000118	2005/6/9	8.0
第5回	5-008	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000147	2005/6/20	8.0
第5回	5-010	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	52	不明	不明	症例報告	外国製品	04000103	2005/3/3	7.1
第5回	5-011	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	21	不明	不明	症例報告	外国製品	04000106	2005/3/3	7.1
第5回	5-012	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	49	不明	不明	症例報告	外国製品	04000111	2005/3/10	7.1
第5回	5-013	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	24	不明	不明	症例報告	当該製品	04000112	2005/3/15	7.1
第5回	5-014	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	35	不明	不明	症例報告	当該製品	04000113	2005/3/15	7.1
第5回	5-015	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	26	不明	不明	症例報告	当該製品	04000115	2005/3/15	7.1
第5回	5-016	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000117	2005/3/17	8.0
第5回	5-017	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000005	2005/4/25	8.0
第5回	5-018	感染症および寄生虫症	C型肝炎	スペイン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000007	2005/4/25	8.0

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第5回	5-019	感染症および寄生虫症	C型肝炎	スペイン	男性	48	不明	不明	症例報告	外国製品	05000091	2005/6/1	8.0
第5回	5-020	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000069	2005/6/1	8.0
第5回	5-020	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000069	2005/6/15	8.0
第5回	5-021	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000070	2005/6/1	8.0
第5回	5-021	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000070	2005/6/15	8.0
第5回	5-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000071	2005/6/1	8.0
第5回	5-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000071	2005/6/15	8.0
第5回	5-023	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000072	2005/6/1	8.0
第5回	5-023	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000072	2005/6/15	8.0
第5回	5-024	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000073	2005/6/1	8.0
第5回	5-024	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000073	2005/6/15	8.0
第5回	5-025	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000074	2005/6/1	8.0
第5回	5-025	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000074	2005/6/15	8.0
第5回	5-026	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000075	2005/6/1	8.0
第5回	5-027	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000076	2005/6/1	8.0
第5回	5-028	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000092	2005/6/1	8.0
第5回	5-029	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000093	2005/6/1	8.0
第5回	5-030	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000094	2005/6/1	8.0
第5回	5-031	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000095	2005/6/1	8.0
第5回	5-032	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000096	2005/6/1	8.0
第5回	5-033	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000097	2005/6/1	8.0
第5回	5-034	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000077	2005/6/1	8.0
第5回	5-035	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000078	2005/6/1	8.0
第5回	5-035	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000078	2005/6/15	8.0
第5回	5-036	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000079	2005/6/1	8.0
第5回	5-037	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000080	2005/6/1	8.0
第5回	5-038	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000081	2005/6/1	8.0
第5回	5-039	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000082	2005/6/1	8.0
第5回	5-040	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000083	2005/6/1	8.0
第5回	5-041	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000084	2005/6/1	8.0
第5回	5-042	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000088	2005/6/1	8.0
第5回	5-043	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000089	2005/6/1	8.0
第5回	5-043	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000089	2005/6/15	8.0
第5回	5-044	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000090	2005/6/1	8.0
第5回	5-044	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000090	2005/6/15	8.0
第5回	5-045	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000109	2005/6/9	8.0
第5回	5-046	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000114	2005/6/9	8.0
第5回	5-047	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000135	2005/6/20	8.0
第5回	5-048	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000136	2005/6/20	8.0
第5回	5-049	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000137	2005/6/20	8.0
第5回	5-050	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000144	2005/6/20	8.0
第5回	5-051	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000145	2005/6/20	8.0
第5回	5-052	感染症および寄生虫症	C型肝炎	コロンビア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000150	2005/6/27	8.0
第5回	5-053	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000155	2005/6/27	8.0
第5回	5-054	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000183	2005/7/4	8.0
第5回	5-055	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000195	2005/7/8	8.0
第5回	5-056	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000196	2005/7/8	8.0
第5回	5-057	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000215	2005/7/11	8.0
第5回	5-058	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000218	2005/7/11	8.0

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第5回	5-059	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000221	2005/7/11	8.0
第5回	5-060	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000223	2005/7/11	8.0
第5回	5-061	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000226	2005/7/11	8.0
第5回	5-062	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000227	2005/7/11	8.0
第5回	5-063	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000228	2005/7/11	8.0
第5回	5-064	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000231	2005/7/12	8.0
第5回	5-065	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000234	2005/7/12	8.0
第5回	5-066	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000238	2005/7/15	8.0
第5回	5-067	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000239	2005/7/15	8.0
第5回	5-068	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000243	2005/7/15	8.0
第5回	5-069	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000246	2005/7/15	8.0
第5回	5-070	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000253	2005/7/19	8.0
第5回	5-070	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000253	2005/8/2	8.0
第5回	5-071	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000262	2005/7/22	8.0
第5回	5-072	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000263	2005/7/22	8.0
第5回	5-073	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000281	2005/7/26	8.0
第5回	5-074	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000310	2005/7/27	8.0
第5回	5-075	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000311	2005/7/27	8.0
第5回	5-076	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000312	2005/7/27	8.0
第5回	5-077	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000324	2005/7/27	8.0
第5回	5-078	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000325	2005/7/27	8.0
第5回	5-079	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000327	2005/7/29	8.0
第5回	5-080	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000328	2005/7/29	8.0
第5回	5-081	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000347	2005/8/2	8.0
第5回	5-082	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000348	2005/8/2	8.0
第5回	5-083	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000349	2005/8/2	8.0
第5回	5-084	感染症および寄生虫症	C型肝炎	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000352	2005/8/2	8.0
第5回	5-085	感染症および寄生虫症	C型肝炎	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000361	2005/8/2	8.0
第5回	5-086	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000363	2005/8/2	8.0
第5回	5-087	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000364	2005/8/2	8.0
第5回	5-088	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000365	2005/8/2	8.0
第5回	5-089	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000366	2005/8/2	8.0
第5回	5-090	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000367	2005/8/3	8.0
第5回	5-091	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000369	2005/8/3	8.0
第5回	5-092	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000371	2005/8/3	8.0
第5回	5-093	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000372	2005/8/3	8.0
第5回	5-094	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000375	2005/8/3	8.0
第5回	5-095	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000376	2005/8/3	8.0
第5回	5-096	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000379	2005/8/3	8.0
第5回	5-097	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000380	2005/8/3	8.0
第5回	5-098	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000386	2005/8/3	8.0
第5回	5-099	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000392	2005/8/8	8.0
第5回	5-100	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000393	2005/8/8	8.0
第5回	5-101	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/8/15	8.0
第5回	5-102	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000416	2005/8/26	8.0
第5回	5-103	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000419	2005/8/26	8.0
第5回	5-009	感染症および寄生虫症	HIV感染	イタリア	男性	不明	1985/3	不明	症例報告	外国製品	04000127	2005/3/31	8.0
第5回	5-072	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000263	2005/7/22	8.0
第5回	5-080	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000328	2005/7/29	8.0

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0	
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0	
第5回	5-017	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000005	2005/4/25	8.0	
第5回	5-018	感染症および寄生虫症	HIV感染	スペイン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000007	2005/4/25	8.0	
第5回	5-020	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000069	2005/6/1	8.0	
第5回	5-020	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000069	2005/6/15	8.0	
第5回	5-021	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000070	2005/6/1	8.0	
第5回	5-021	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000070	2005/6/15	8.0	
第5回	5-022	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000071	2005/6/1	8.0	
第5回	5-022	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000071	2005/6/15	8.0	
第5回	5-023	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000072	2005/6/1	8.0	
第5回	5-023	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000072	2005/6/15	8.0	
第5回	5-024	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000073	2005/6/1	8.0	
第5回	5-024	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000073	2005/6/15	8.0	
第5回	5-025	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000074	2005/6/15	8.0	
第5回	5-025	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000074	2005/6/1	8.0	
第5回	5-026	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000075	2005/6/1	8.0	
第5回	5-027	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000076	2005/6/1	8.0	
第5回	5-028	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000092	2005/6/1	8.0	
第5回	5-029	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000093	2005/6/1	8.0	
第5回	5-030	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000094	2005/6/1	8.0	
第5回	5-031	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000095	2005/6/1	8.0	
第5回	5-032	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000096	2005/6/1	8.0	
第5回	5-033	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000097	2005/6/1	8.0	
第5回	5-034	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000077	2005/6/1	8.0	
第5回	5-035	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000078	2005/6/1	8.0	
第5回	5-035	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000078	2005/6/15	8.0	
第5回	5-036	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000079	2005/6/1	8.0	
第5回	5-037	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000080	2005/6/1	8.0	
第5回	5-038	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000081	2005/6/1	8.0	
第5回	5-039	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000082	2005/6/1	8.0	
第5回	5-040	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000083	2005/6/1	8.0	
第5回	5-041	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000084	2005/6/1	8.0	
第5回	5-042	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000088	2005/6/1	8.0	
第5回	5-053	感染症および寄生虫症	HIV感染	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000155	2005/6/27	8.0	
第5回	5-055	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000195	2005/7/8	8.0	
第5回	5-056	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000196	2005/7/8	8.0	
第5回	5-067	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000239	2005/7/15	8.0	
第5回	5-068	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000243	2005/7/15	8.0	
第5回	5-069	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000246	2005/7/15	8.0	
第5回	5-071	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000262	2005/7/22	8.0	
第5回	5-073	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000281	2005/7/26	8.0	
第5回	5-079	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000327	2005/7/29	8.0	
第5回	5-082	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000348	2005/8/2	8.0	
第5回	5-083	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000349	2005/8/2	8.0	
第5回	5-085	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000361	2005/8/2	8.0	
第5回	5-089	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000366	2005/8/2	8.0	
第5回	5-096	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000379	2005/8/3	8.0	
第5回	5-097	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000380	2005/8/3	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-100	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000393	2005/8/8	8.0	
第5回	5-101	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/8/15	8.0	
第5回	5-103	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000419	2005/8/26	8.0	
第5回	5-104	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000004	2005/4/25	8.0	
第5回	5-105	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000006	2005/4/25	8.0	
第5回	5-106	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000008	2005/4/28	8.0	
第5回	5-107	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000012	2005/5/12	8.0	
第5回	5-108	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000013	2005/5/12	8.0	
第5回	5-109	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000015	2005/5/23	8.0	
第5回	5-110	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000016	2005/5/23	8.0	
第5回	5-111	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000017	2005/5/23	8.0	
第5回	5-112	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000018	2005/5/23	8.0	
第5回	5-113	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000019	2005/5/23	8.0	
第5回	5-114	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000020	2005/5/23	8.0	
第5回	5-115	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000021	2005/5/23	8.0	
第5回	5-116	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000022	2005/5/23	8.0	
第5回	5-117	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000023	2005/5/23	8.0	
第5回	5-118	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000025	2005/5/26	8.0	
第5回	5-119	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000026	2005/5/26	8.0	
第5回	5-120	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000027	2005/5/26	8.0	
第5回	5-121	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000053	2005/5/30	8.0	
第5回	5-122	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000054	2005/5/30	8.0	
第5回	5-123	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000056	2005/5/30	8.0	
第5回	5-124	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000057	2005/5/30	8.0	
第5回	5-125	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000058	2005/5/30	8.0	
第5回	5-126	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000061	2005/5/30	8.0	
第5回	5-127	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000062	2005/5/30	8.0	
第5回	5-128	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000063	2005/5/30	8.0	
第5回	5-129	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000064	2005/5/30	8.0	
第5回	5-130	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000065	2005/5/30	8.0	
第5回	5-131	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000066	2005/5/30	8.0	
第5回	5-132	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000067	2005/5/30	8.0	
第5回	5-133	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000068	2005/5/30	8.0	
第5回	5-134	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000098	2005/6/1	8.0	
第5回	5-135	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000099	2005/6/1	8.0	
第5回	5-136	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/6/1	8.0	
第5回	5-137	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000102	2005/6/1	8.0	
第5回	5-138	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000103	2005/6/2	8.0	
第5回	5-139	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000104	2005/6/2	8.0	
第5回	5-140	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000105	2005/6/2	8.0	
第5回	5-141	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000085	2005/6/1	8.0	
第5回	5-142	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000086	2005/6/1	8.0	
第5回	5-142	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000086	2005/6/15	8.0	
第5回	5-143	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000087	2005/6/1	8.0	
第5回	5-143	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000087	2005/6/15	8.0	
第5回	5-144	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000030	2005/5/30	8.0	
第5回	5-144	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000030	2005/6/15	8.0	
第5回	5-145	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000031	2005/5/30	8.0	
第5回	5-145	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000031	2005/6/15	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第5回	5-146	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000032	2005/5/30	8.0
第5回	5-146	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000032	2005/6/15	8.0
第5回	5-147	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000033	2005/5/30	8.0
第5回	5-148	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000034	2005/5/30	8.0
第5回	5-149	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000035	2005/5/30	8.0
第5回	5-150	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000036	2005/5/30	8.0
第5回	5-151	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000111	2005/6/9	8.0
第5回	5-152	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000112	2005/6/9	8.0
第5回	5-153	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	4	不明	不明	症例報告	外国製品	05000113	2005/6/9	8.0
第5回	5-154	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000037	2005/5/30	8.0
第5回	5-155	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000038	2005/5/30	8.0
第5回	5-156	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000039	2005/5/30	8.0
第5回	5-157	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000040	2005/5/30	8.0
第5回	5-158	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000116	2005/6/9	8.0
第5回	5-159	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000041	2005/5/30	8.0
第5回	5-160	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000042	2005/5/30	8.0
第5回	5-161	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000043	2005/5/30	8.0
第5回	5-162	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000044	2005/5/30	8.0
第5回	5-162	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000044	2005/6/27	8.0
第5回	5-163	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000045	2005/5/30	8.0
第5回	5-163	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000045	2005/6/15	8.0
第5回	5-164	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000046	2005/5/30	8.0
第5回	5-165	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000047	2005/5/30	8.0
第5回	5-166	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000048	2005/5/30	8.0
第5回	5-167	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000049	2005/5/30	8.0
第5回	5-167	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000049	2005/6/15	8.0
第5回	5-168	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000050	2005/5/30	8.0
第5回	5-168	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000050	2005/6/15	8.0
第5回	5-169	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000051	2005/5/30	8.0
第5回	5-169	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000051	2005/6/15	8.0
第5回	5-170	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000052	2005/5/30	8.0
第5回	5-170	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000052	2005/6/15	8.0
第5回	5-171	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000119	2005/6/13	8.0
第5回	5-172	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000120	2005/6/13	8.0
第5回	5-173	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000121	2005/6/13	8.0
第5回	5-174	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000122	2005/6/13	8.0
第5回	5-175	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000124	2005/6/13	8.0
第5回	5-176	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000126	2005/6/15	8.0
第5回	5-177	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000129	2005/6/15	8.0
第5回	5-178	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000133	2005/6/20	8.0
第5回	5-179	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000134	2005/6/20	8.0
第5回	5-180	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000148	2005/6/20	8.0
第5回	5-181	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000156	2005/6/27	8.0
第5回	5-182	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000159	2005/6/27	8.0
第5回	5-183	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000161	2005/6/27	8.0
第5回	5-184	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000162	2005/6/27	8.0
第5回	5-185	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000164	2005/6/27	8.0
第5回	5-186	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000165	2005/6/27	8.0
第5回	5-187	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000167	2005/6/27	8.0

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第5回	5-188	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000171	2005/6/30	8.0
第5回	5-189	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000173	2005/6/30	8.0
第5回	5-190	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000175	2005/6/30	8.0
第5回	5-191	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000176	2005/6/30	8.0
第5回	5-192	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000181	2005/6/30	8.0
第5回	5-193	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000182	2005/6/30	8.0
第5回	5-193	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000182	2005/8/8	8.0
第5回	5-194	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000185	2005/7/4	8.0
第5回	5-195	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000186	2005/7/4	8.0
第5回	5-196	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000187	2005/7/4	8.0
第5回	5-197	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000189	2005/7/4	8.0
第5回	5-198	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000190	2005/7/4	8.0
第5回	5-199	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000191	2005/7/4	8.0
第5回	5-200	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000194	2005/7/4	8.0
第5回	5-201	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000202	2005/7/8	8.0
第5回	5-202	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000203	2005/7/8	8.0
第5回	5-203	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000204	2005/7/8	8.0
第5回	5-204	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000206	2005/7/8	8.0
第5回	5-205	感染症および寄生虫症	HIV感染	コロンビア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000209	2005/7/8	8.0
第5回	5-206	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000212	2005/7/8	8.0
第5回	5-207	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000213	2005/7/11	8.0
第5回	5-208	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000214	2005/7/11	8.0
第5回	5-209	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000219	2005/7/11	8.0
第5回	5-210	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000230	2005/7/11	8.0
第5回	5-211	感染症および寄生虫症	HIV感染	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000232	2005/7/12	8.0
第5回	5-212	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000233	2005/7/12	8.0
第5回	5-213	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000235	2005/7/12	8.0
第5回	5-214	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000237	2005/7/12	8.0
第5回	5-215	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000240	2005/7/15	8.0
第5回	5-216	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000241	2005/7/15	8.0
第5回	5-217	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000242	2005/7/15	8.0
第5回	5-218	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000248	2005/7/15	8.0
第5回	5-219	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000249	2005/7/15	8.0
第5回	5-220	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000250	2005/7/15	8.0
第5回	5-221	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000251	2005/7/15	8.0
第5回	5-222	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	女性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000252	2005/7/19	8.0
第5回	5-223	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000254	2005/7/19	8.0
第5回	5-224	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000256	2005/7/19	8.0
第5回	5-225	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000257	2005/7/22	8.0
第5回	5-226	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000258	2005/7/22	8.0
第5回	5-227	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000259	2005/7/22	8.0
第5回	5-228	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000261	2005/7/22	8.0
第5回	5-229	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000264	2005/7/22	8.0
第5回	5-230	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000267	2005/7/22	8.0
第5回	5-231	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000274	2005/7/26	8.0
第5回	5-232	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000276	2005/7/26	8.0
第5回	5-233	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000279	2005/7/26	8.0
第5回	5-234	感染症および寄生虫症	HIV感染	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000297	2005/7/26	8.0
第5回	5-235	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000299	2005/7/26	8.0

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢（歳）	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語（PT）								識別番号	報告日	MedDRA（Ver.）	
第5回	5-236	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000302	2005/7/26	8.0	
第5回	5-237	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000282	2005/7/26	8.0	
第5回	5-238	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000283	2005/7/26	8.0	
第5回	5-239	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000284	2005/7/26	8.0	
第5回	5-240	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000285	2005/7/26	8.0	
第5回	5-241	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000286	2005/7/26	8.0	
第5回	5-242	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000287	2005/7/26	8.0	
第5回	5-243	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000288	2005/7/26	8.0	
第5回	5-244	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000292	2005/7/26	8.0	
第5回	5-245	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000293	2005/7/26	8.0	
第5回	5-246	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000295	2005/7/26	8.0	
第5回	5-247	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000296	2005/7/26	8.0	
第5回	5-248	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000305	2005/7/26	8.0	
第5回	5-249	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000308	2005/7/26	8.0	
第5回	5-250	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000314	2005/7/27	8.0	
第5回	5-251	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000315	2005/7/27	8.0	
第5回	5-252	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000316	2005/7/27	8.0	
第5回	5-253	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000317	2005/7/27	8.0	
第5回	5-254	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000320	2005/7/27	8.0	
第5回	5-255	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000321	2005/7/27	8.0	
第5回	5-256	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000334	2005/7/29	8.0	
第5回	5-257	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000335	2005/7/29	8.0	
第5回	5-258	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000342	2005/8/2	8.0	
第5回	5-259	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000350	2005/8/2	8.0	
第5回	5-260	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000353	2005/8/2	8.0	
第5回	5-261	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000356	2005/8/2	8.0	
第5回	5-262	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000358	2005/8/2	8.0	
第5回	5-263	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000360	2005/8/2	8.0	
第5回	5-264	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000368	2005/8/3	8.0	
第5回	5-265	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000383	2005/8/3	8.0	
第5回	5-266	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000387	2005/8/3	8.0	
第5回	5-267	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000390	2005/8/8	8.0	
第5回	5-268	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000396	2005/8/10	8.0	
第5回	5-269	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000397	2005/8/10	8.0	
第5回	5-270	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000401	2005/8/10	8.0	
第5回	5-271	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/8/11	8.0	
第5回	5-272	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000407	2005/8/23	8.0	
第5回	5-273	感染症および寄生虫症	HIV感染	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000408	2005/8/23	8.0	
第5回	5-274	感染症および寄生虫症	HIV感染	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000410	2005/8/24	8.0	
第5回	5-275	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000415	2005/8/24	8.0	
第5回	5-276	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000422	2005/8/30	8.0	
第5回	5-277	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000423	2005/8/30	8.0	
第5回	5-278	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000424	2005/8/30	8.0	
第5回	5-279	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000425	2005/8/30	8.0	
第5回	5-280	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000427	2005/8/30	8.0	
第5回	5-281	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000428	2005/8/30	8.0	
第5回	5-282	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000429	2005/8/30	8.0	
第5回	5-283	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000430	2005/8/30	8.0	
第5回	5-284	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000431	2005/8/30	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第5回	5-285	感染症および寄生虫症	後天性免疫不全症候群	イギリス	男性	不明	2002	不明	症例報告	外国製品	04000128	2005/3/31	8.0
第5回	5-115	感染症および寄生虫症	後天性免疫不全症候群	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000021	2005/5/23	8.0
第5回	5-153	感染症および寄生虫症	後天性免疫不全症候群	香港	男性	4	不明	不明	症例報告	外国製品	05000113	2005/6/9	8.0
第5回	5-286	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	13	不明	不明	症例報告	外国製品	05000273	2005/7/22	8.0
第5回	5-287	臨床検査	B型肝炎ウイルス	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000107	2005/3/3	7.1
第5回	5-288	臨床検査	B型肝炎ウイルス	イギリス	男性	25	不明	不明	症例報告	外国製品	05000003	2005/4/18	8.0
第5回	5-285	臨床検査	C型肝炎ウイルス	イギリス	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	04000128	2005/3/31	8.0
第5回	5-107	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000012	2005/7/29	8.0
第5回	5-108	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000013	2005/5/12	8.0
第5回	5-109	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000015	2005/5/23	8.0
第5回	5-110	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000016	2005/5/23	8.0
第5回	5-111	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000017	2005/5/23	8.0
第5回	5-112	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000018	2005/5/23	8.0
第5回	5-113	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000019	2005/5/23	8.0
第5回	5-114	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000020	2005/5/23	8.0
第5回	5-115	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000021	2005/5/23	8.0
第5回	5-116	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000022	2005/5/23	8.0
第5回	5-117	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000023	2005/5/23	8.0
第5回	5-118	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000025	2005/5/26	8.0
第5回	5-119	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000026	2005/5/26	8.0
第5回	5-120	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000027	2005/5/26	8.0
第5回	5-121	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000053	2005/5/30	8.0
第5回	5-122	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000054	2005/5/30	8.0
第5回	5-123	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000056	2005/5/30	8.0
第5回	5-124	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000057	2005/5/30	8.0
第5回	5-125	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000058	2005/5/30	8.0
第5回	5-126	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000061	2005/5/30	8.0
第5回	5-127	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000062	2005/5/30	8.0
第5回	5-128	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000063	2005/5/30	8.0
第5回	5-129	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000064	2005/5/30	8.0
第5回	5-130	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000065	2005/5/30	8.0
第5回	5-131	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000066	2005/5/30	8.0
第5回	5-132	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000067	2005/5/30	8.0
第5回	5-133	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000068	2005/5/30	8.0
第5回	5-134	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000098	2005/6/1	8.0
第5回	5-135	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000099	2005/6/1	8.0
第5回	5-136	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/6/1	8.0
第5回	5-138	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000103	2005/6/2	8.0
第5回	5-139	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000104	2005/6/2	8.0
第5回	5-140	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000105	2005/6/2	8.0
第5回	5-144	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000030	2005/5/30	8.0
第5回	5-144	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000030	2005/6/15	8.0
第5回	5-145	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000031	2005/5/30	8.0
第5回	5-145	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000031	2005/6/15	8.0
第5回	5-146	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000032	2005/5/30	8.0
第5回	5-146	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000032	2005/6/15	8.0
第5回	5-147	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000033	2005/5/30	8.0
第5回	5-148	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000034	2005/5/30	8.0
第5回	5-149	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000035	2005/5/30	8.0

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第5回	5-151	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000111	2005/6/9	8.0
第5回	5-152	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000112	2005/6/9	8.0
第5回	5-153	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	4	不明	不明	症例報告	外国製品	05000113	2005/6/9	8.0
第5回	5-154	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000037	2005/5/30	8.0
第5回	5-156	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000039	2005/5/30	8.0
第5回	5-157	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000040	2005/5/30	8.0
第5回	5-158	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000116	2005/6/9	8.0
第5回	5-159	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000041	2005/5/30	8.0
第5回	5-161	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000043	2005/5/30	8.0
第5回	5-162	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000044	2005/5/30	8.0
第5回	5-162	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000044	2005/6/27	8.0
第5回	5-163	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000045	2005/5/30	8.0
第5回	5-163	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000045	2005/6/15	8.0
第5回	5-164	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000046	2005/5/30	8.0
第5回	5-165	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000047	2005/5/30	8.0
第5回	5-166	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000048	2005/5/30	8.0
第5回	5-167	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000049	2005/5/30	8.0
第5回	5-167	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000049	2005/6/15	8.0
第5回	5-168	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000050	2005/5/30	8.0
第5回	5-168	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000050	2005/6/15	8.0
第5回	5-169	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000051	2005/5/30	8.0
第5回	5-169	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000051	2005/6/15	8.0
第5回	5-170	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000052	2005/5/30	8.0
第5回	5-170	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000052	2005/6/15	8.0
第5回	5-173	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000121	2005/6/13	8.0
第5回	5-174	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000122	2005/6/13	8.0
第5回	5-177	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000129	2005/6/15	8.0
第5回	5-180	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000148	2005/6/20	8.0
第5回	5-181	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000156	2005/6/27	8.0
第5回	5-182	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000159	2005/6/27	8.0
第5回	5-185	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000164	2005/6/27	8.0
第5回	5-186	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000165	2005/6/27	8.0
第5回	5-187	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000167	2005/6/27	8.0
第5回	5-187	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000167	2005/8/18	8.0
第5回	5-188	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000171	2005/6/30	8.0
第5回	5-189	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000173	2005/6/30	8.0
第5回	5-190	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000175	2005/6/30	8.0
第5回	5-191	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000176	2005/6/30	8.0
第5回	5-192	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000181	2005/6/30	8.0
第5回	5-194	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000185	2005/7/4	8.0
第5回	5-195	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000186	2005/7/4	8.0
第5回	5-196	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000187	2005/7/4	8.0
第5回	5-197	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000189	2005/7/4	8.0
第5回	5-198	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000190	2005/7/4	8.0
第5回	5-200	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000194	2005/7/4	8.0
第5回	5-201	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000202	2005/7/8	8.0
第5回	5-202	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000203	2005/7/8	8.0
第5回	5-203	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000204	2005/7/8	8.0
第5回	5-204	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000206	2005/7/8	8.0

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第5回	5-205	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コロンビア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000209	2005/7/8	8.0
第5回	5-207	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000213	2005/7/11	8.0
第5回	5-208	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000214	2005/7/11	8.0
第5回	5-209	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000219	2005/7/11	8.0
第5回	5-210	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000230	2005/7/11	8.0
第5回	5-211	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000232	2005/7/12	8.0
第5回	5-213	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000235	2005/7/12	8.0
第5回	5-215	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000240	2005/7/15	8.0
第5回	5-216	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000241	2005/7/15	8.0
第5回	5-217	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000242	2005/7/15	8.0
第5回	5-218	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000248	2005/7/15	8.0
第5回	5-219	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000249	2005/7/15	8.0
第5回	5-220	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000250	2005/7/15	8.0
第5回	5-221	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000251	2005/7/15	8.0
第5回	5-223	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000254	2005/7/19	8.0
第5回	5-224	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000256	2005/7/19	8.0
第5回	5-225	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000257	2005/7/22	8.0
第5回	5-226	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000258	2005/7/22	8.0
第5回	5-227	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000259	2005/7/22	8.0
第5回	5-228	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000261	2005/7/22	8.0
第5回	5-229	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000264	2005/7/22	8.0
第5回	5-230	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000267	2005/7/22	8.0
第5回	5-231	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000274	2005/7/26	8.0
第5回	5-232	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000276	2005/7/26	8.0
第5回	5-233	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000279	2005/7/26	8.0
第5回	5-234	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000297	2005/7/26	8.0
第5回	5-235	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000299	2005/7/26	8.0
第5回	5-236	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000302	2005/7/26	8.0
第5回	5-237	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000282	2005/7/26	8.0
第5回	5-239	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000284	2005/7/26	8.0
第5回	5-241	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000286	2005/7/26	8.0
第5回	5-242	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000287	2005/7/26	8.0
第5回	5-243	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000288	2005/7/26	8.0
第5回	5-245	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000293	2005/7/26	8.0
第5回	5-249	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000308	2005/7/26	8.0
第5回	5-250	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000314	2005/7/27	8.0
第5回	5-251	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000315	2005/7/27	8.0
第5回	5-252	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000316	2005/7/27	8.0
第5回	5-253	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000317	2005/7/27	8.0
第5回	5-254	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000320	2005/7/27	8.0
第5回	5-255	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000321	2005/7/27	8.0
第5回	5-256	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000334	2005/7/29	8.0
第5回	5-258	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000342	2005/8/2	8.0
第5回	5-260	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000353	2005/8/2	8.0
第5回	5-262	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000358	2005/8/2	8.0
第5回	5-265	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000383	2005/8/3	8.0
第5回	5-266	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000387	2005/8/3	8.0
第5回	5-268	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000396	2005/8/10	8.0
第5回	5-269	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000397	2005/8/10	8.0

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-270	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000401	2005/8/10	8.0	
第5回	5-271	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/8/11	8.0	
第5回	5-272	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000407	2005/8/23	8.0	
第5回	5-273	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000408	2005/8/23	8.0	
第5回	5-274	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000410	2005/8/24	8.0	
第5回	5-275	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000415	2005/8/24	8.0	
第5回	5-277	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000423	2005/8/30	8.0	
第5回	5-278	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000424	2005/8/30	8.0	
第5回	5-279	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000425	2005/8/30	8.0	
第5回	5-280	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000427	2005/8/30	8.0	
第5回	5-282	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000429	2005/8/30	8.0	
第5回	5-283	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000430	2005/8/30	8.0	
第5回	5-284	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000431	2005/8/30	8.0	
第5回	5-287	臨床検査	C型肝炎ウイルス	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000107	2005/3/3	7.1	
第5回	5-288	臨床検査	C型肝炎ウイルス	イギリス	男性	25	不明	不明	症例報告	外国製品	05000003	2005/4/18	8.0	
第5回	5-289	臨床検査	C型肝炎ウイルス	イギリス	男性	57	不明	不明	症例報告	外国製品	04000102	2005/3/3	7.1	
第5回	5-290	臨床検査	C型肝炎ウイルス	イギリス	男性	58	不明	不明	症例報告	外国製品	04000104	2005/3/3	7.1	
第5回	5-291	臨床検査	C型肝炎ウイルス	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000120	2005/3/18	8.0	
第5回	5-292	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000024	2005/5/26	8.0	
第5回	5-293	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000055	2005/5/30	8.0	
第5回	5-294	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000059	2005/5/30	8.0	
第5回	5-295	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000060	2005/5/30	8.0	
第5回	5-296	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000101	2005/6/1	8.0	
第5回	5-297	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000108	2005/6/7	8.0	
第5回	5-298	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000110	2005/6/9	8.0	
第5回	5-299	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000115	2005/6/9	8.0	
第5回	5-300	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000117	2005/6/9	8.0	
第5回	5-301	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000123	2005/6/13	8.0	
第5回	5-302	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000127	2005/6/15	8.0	
第5回	5-303	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000128	2005/6/15	8.0	
第5回	5-304	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000130	2005/6/15	8.0	
第5回	5-305	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000131	2005/6/15	8.0	
第5回	5-306	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000132	2005/6/15	8.0	
第5回	5-307	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000138	2005/6/20	8.0	
第5回	5-308	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000139	2005/6/20	8.0	
第5回	5-309	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000140	2005/6/20	8.0	
第5回	5-310	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000141	2005/6/20	8.0	
第5回	5-311	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000142	2005/6/20	8.0	
第5回	5-312	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000143	2005/6/20	8.0	
第5回	5-313	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000146	2005/6/20	8.0	
第5回	5-314	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000149	2005/6/27	8.0	
第5回	5-315	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000151	2005/6/27	8.0	
第5回	5-316	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000152	2005/6/27	8.0	
第5回	5-317	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ		不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000153	2005/6/27	8.0	
第5回	5-318	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000154	2005/6/27	8.0	
第5回	5-319	臨床検査	C型肝炎ウイルス	カナダ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000157	2005/6/27	8.0	
第5回	5-320	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000158	2005/6/27	8.0	
第5回	5-321	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000160	2005/6/27	8.0	
第5回	5-322	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000163	2005/6/27	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-323	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000166	2005/6/27	8.0	
第5回	5-324	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000170	2005/6/30	8.0	
第5回	5-325	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000172	2005/6/30	8.0	
第5回	5-326	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000174	2005/6/30	8.0	
第5回	5-327	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000177	2005/6/30	8.0	
第5回	5-328	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000178	2005/6/30	8.0	
第5回	5-329	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000179	2005/6/30	8.0	
第5回	5-330	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000180	2005/6/30	8.0	
第5回	5-331	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000184	2005/7/4	8.0	
第5回	5-332	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000188	2005/7/4	8.0	
第5回	5-333	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000192	2005/7/4	8.0	
第5回	5-334	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000193	2005/7/4	8.0	
第5回	5-335	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000197	2005/7/8	8.0	
第5回	5-336	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000198	2005/7/8	8.0	
第5回	5-337	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000199	2005/7/8	8.0	
第5回	5-338	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000200	2005/7/8	8.0	
第5回	5-339	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000201	2005/7/8	8.0	
第5回	5-340	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000205	2005/7/8	8.0	
第5回	5-341	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000207	2005/7/8	8.0	
第5回	5-342	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000208	2005/7/8	8.0	
第5回	5-343	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000210	2005/7/8	8.0	
第5回	5-344	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000211	2005/7/8	8.0	
第5回	5-345	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000216	2005/7/11	8.0	
第5回	5-346	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000217	2005/7/11	8.0	
第5回	5-347	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000220	2005/7/11	8.0	
第5回	5-348	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000222	2005/7/11	8.0	
第5回	5-349	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000224	2005/7/11	8.0	
第5回	5-350	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000229	2005/7/11	8.0	
第5回	5-351	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000236	2005/7/12	8.0	
第5回	5-352	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000247	2005/7/15	8.0	
第5回	5-353	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000255	2005/7/19	8.0	
第5回	5-354	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000260	2005/7/22	8.0	
第5回	5-355	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000265	2005/7/22	8.0	
第5回	5-356	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000266	2005/7/22	8.0	
第5回	5-357	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000268	2005/7/22	8.0	
第5回	5-358	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000269	2005/7/22	8.0	
第5回	5-359	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000270	2005/7/22	8.0	
第5回	5-360	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000271	2005/7/22	8.0	
第5回	5-361	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000275	2005/7/26	8.0	
第5回	5-362	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000277	2005/7/26	8.0	
第5回	5-363	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000278	2005/7/26	8.0	
第5回	5-364	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000298	2005/7/26	8.0	
第5回	5-365	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000300	2005/7/26	8.0	
第5回	5-366	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000301	2005/7/26	8.0	
第5回	5-367	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000303	2005/7/26	8.0	
第5回	5-368	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000304	2005/7/26	8.0	
第5回	5-369	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000280	2005/7/26	8.0	
第5回	5-370	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000289	2005/7/26	8.0	
第5回	5-371	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000290	2005/7/26	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-372	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000291	2005/7/26	8.0	
第5回	5-373	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000294	2005/7/26	8.0	
第5回	5-374	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000306	2005/7/26	8.0	
第5回	5-375	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000307	2005/7/26	8.0	
第5回	5-376	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000309	2005/7/27	8.0	
第5回	5-377	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000313	2005/7/27	8.0	
第5回	5-378	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000318	2005/7/27	8.0	
第5回	5-379	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000322	2005/7/27	8.0	
第5回	5-380	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000323	2005/7/27	8.0	
第5回	5-381	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	41	不明	不明	症例報告	外国製品	05000326	2005/7/27	8.0	
第5回	5-382	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000329	2005/7/29	8.0	
第5回	5-383	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000330	2005/7/29	8.0	
第5回	5-384	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000331	2005/7/29	8.0	
第5回	5-385	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000332	2005/7/29	8.0	
第5回	5-386	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000333	2005/7/29	8.0	
第5回	5-387	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000336	2005/7/29	8.0	
第5回	5-388	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000337	2005/7/29	8.0	
第5回	5-389	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000338	2005/7/29	8.0	
第5回	5-390	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000339	2005/7/29	8.0	
第5回	5-391	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000343	2005/8/2	8.0	
第5回	5-392	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000344	2005/8/2	8.0	
第5回	5-393	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000345	2005/8/2	8.0	
第5回	5-394	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000346	2005/8/2	8.0	
第5回	5-395	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000351	2005/8/2	8.0	
第5回	5-396	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000354	2005/8/2	8.0	
第5回	5-397	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000355	2005/8/2	8.0	
第5回	5-398	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000357	2005/8/2	8.0	
第5回	5-399	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000359	2005/8/2	8.0	
第5回	5-400	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000362	2005/8/2	8.0	
第5回	5-401	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000370	2005/8/3	8.0	
第5回	5-402	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000373	2005/8/3	8.0	
第5回	5-403	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000374	2005/8/3	8.0	
第5回	5-404	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000377	2005/8/3	8.0	
第5回	5-405	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000378	2005/8/3	8.0	
第5回	5-406	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000381	2005/8/3	8.0	
第5回	5-407	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000382	2005/8/3	8.0	
第5回	5-408	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000384	2005/8/3	8.0	
第5回	5-409	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000385	2005/8/3	8.0	
第5回	5-410	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000388	2005/8/8	8.0	
第5回	5-411	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000389	2005/8/8	8.0	
第5回	5-412	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000391	2005/8/8	8.0	
第5回	5-413	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000395	2005/8/10	8.0	
第5回	5-414	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000398	2005/8/10	8.0	
第5回	5-415	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000399	2005/8/10	8.0	
第5回	5-416	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000400	2005/8/10	8.0	
第5回	5-417	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000405	2005/8/18	8.0	
第5回	5-418	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000409	2005/8/24	8.0	
第5回	5-419	臨床検査	C型肝炎ウイルス	オーストラリア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000411	2005/8/24	8.0	
第5回	5-420	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000412	2005/8/24	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢（歳）	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語（PT）								識別番号	報告日	MedDRA（Ver.）	
第5回	5-421	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000413	2005/8/24	8.0	
第5回	5-422	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000414	2005/8/24	8.0	
第5回	5-423	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000418	2005/8/26	8.0	
第5回	5-424	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000420	2005/8/26	8.0	
第5回	5-425	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000421	2005/8/30	8.0	
第5回	5-426	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000426	2005/8/30	8.0	
第5回	5-427	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000432	2005/8/30	8.0	
第5回	5-001	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1986/3	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0	
第5回	5-288	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	25	1985/10/25	不明	症例報告	外国製品	05000003	2005/4/18	8.0	
第5回	5-006	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	04000119	2005/3/18	8.0	
第5回	5-287	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1984/2/16	不明	症例報告	外国製品	04000107	2005/3/3	7.1	
第5回	5-285	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1983/12	不明	症例報告	外国製品	04000128	2005/3/31	8.0	
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	A型肝炎	イギリス	男性	29	不明	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1	
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	29	不明	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1	
第4回	4-02	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000078	2004/10/8	7.1	
第4回	4-03	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2004/10/8	7.1	
第4回	4-04	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	15	1990/7	不明	症例報告	外国製品	04000076	2004/10/8	7.1	
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	29	不明	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1	
第4回	4-02	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000078	2004/10/8	7.1	
第4回	4-03	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2004/10/8	7.1	
第4回	4-05	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	31	不明	不明	症例報告	外国製品	04000080	2004/10/8	7.1	
第4回	4-06	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	34	不明	不明	症例報告	外国製品	04000079	2004/10/8	7.1	
第4回	4-07	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	25	不明	不明	症例報告	当該製品	04000100	2005/2/24	7.1	
第4回	4-08	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	41	不明	不明	症例報告	当該製品	04000099	2005/2/24	7.1	
第4回	4-09	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	27	不明	不明	症例報告	外国製品	04000098	2005/2/24	7.1	
第4回	4-10	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	女性	22	不明	不明	症例報告	外国製品	04000095	2005/2/21	7.1	
第4回	4-11	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	17	不明	不明	症例報告	外国製品	04000094	2005/2/21	7.1	
第4回	4-12	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000075	2004/10/8	7.1	
第4回	4-13	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	32	1988/8	不明	症例報告	外国製品	04000074	2004/10/8	7.1	
第4回	4-06	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	34	1985/1/9	不明	症例報告	外国製品	04000079	2004/10/8	7.1	
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	29	1985	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1	
第4回	4-04	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	15	1984/12/14	不明	症例報告	外国製品	04000076	2004/10/8	7.1	
第4回	4-05	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	31	1987	不明	症例報告	外国製品	04000080	2004/10/8	7.1	
第4回	4-03	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	11	1981/11/23	不明	症例報告	外国製品	04000081	2004/10/8	7.1	
第3回	3-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	トルコ	男性	44	2001/11/22	不明	症例報告	当該製品	04000001	2004/4/1	7.0	

90109	2009/3/27	バクスター	乾燥濃縮人血液凝固Ⅷ因子	乾燥濃縮人血液凝固Ⅷ因子

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号		感染症の種類		発現国	性別	年齢（歳）	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考			
			器官別大分類	基本語（PT）								識別番号	報告日	MedDRA（Ver.）	
第12回	12-	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	08000023	2008/10/27	11.0	
第12回	12-	2	感染症および寄生虫症	急性HIV感染	アメリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	08000023	2008/10/27	11.0	
第11回	5-	231	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000274	2008/4/21	11.0	第11回症例番号5-231は第5回症例番号5-231において報告したものの追加報告
第11回	5-	231	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000274	2008/4/21	11.0	第11回症例番号5-231は第5回症例番号5-231において報告したものの追加報告
第10回	10-	1	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	小児	2004/5/25	不明	症例報告	外国製品	07000015	2007/10/29	10.1	
第10回	10-	1	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	小児	2004/5/25	不明	症例報告	外国製品	07000015	2007/12/28	10.1	追加報告
第10回	10-	2	感染症および寄生虫症	急性HIV感染	アメリカ	男性	34	不明	不明	症例報告	外国製品	07000017	2007/12/6	10.1	
第10回	10-	2	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	34	不明	不明	症例報告	外国製品	07000017	2007/12/6	10.1	
第10回	10-	3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベルギー	男性	不明	1991	未回復	症例報告	外国製品	07000028	2008/2/25	10.1	
第9回			0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	* 当該調査期間に対象となる感染症報告はなかった
第8回	7-	012	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	11	2006/5/2	不明	症例報告	外国製品	06000019	2006/9/1	9.0	第8回症例番号7-012は第7回症例番号7-012において報告したものの追加報告
第8回	7-	012	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	11	2006/5/2	不明	症例報告	外国製品	06000019	2006/9/25	9.0	第8回症例番号7-012は第7回症例番号7-012において報告したものの追加報告
第8回	7-	012	臨床検査	ウイルス負荷増加	アルゼンチン	男性	11	2006/5/2	不明	症例報告	外国製品	06000019	2006/9/25	9.0	第8回症例番号7-012は第7回症例番号7-012において報告したものの追加報告
第7回	7-	022	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000648	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	007	感染症および寄生虫症	A型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000013	2006/5/15	9.0	
第7回	7-	023	臨床検査	A型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000649	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	021	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000647	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	001	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	24	不明	不明	症例報告	外国製品	06000007	2006/5/1	9.0	
第7回	7-	002	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	9	不明	不明	症例報告	外国製品	06000009	2006/5/10	9.0	
第7回	7-	008	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000011	2006/5/10	9.0	
第7回	7-	007	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000013	2006/5/15	9.0	
第7回	7-	006	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000018	2006/5/22	9.0	
第7回	7-	023	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000649	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	024	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000650	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	011	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000635	2006/3/2	8.1	
第7回	7-	009	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000637	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	013	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000638	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	014	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000639	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	015	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000640	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	016	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000641	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	017	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000642	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	018	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000643	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	019	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000644	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	020	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000645	2006/3/3	8.1	
第7回	7-	004	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000646	2006/3/3	8.1	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第7回	7-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000648	2006/3/3	8.1	
第7回	7-059	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	55	不明	不明	症例報告	外国製品	06000006	2006/5/1	9.0	
第7回	7-001	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	24	不明	不明	症例報告	外国製品	06000007	2006/5/1	9.0	
第7回	7-060	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000008	2006/5/1	9.0	
第7回	7-002	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	9	不明	不明	症例報告	外国製品	06000009	2006/5/10	9.0	
第7回	7-003	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000010	2006/5/10	9.0	
第7回	7-008	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000011	2006/5/10	9.0	
第7回	7-007	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000013	2006/5/15	9.0	
第7回	7-061	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000014	2006/5/15	9.0	
第7回	7-010	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	06000015	2006/5/15	9.0	
第7回	7-005	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000016	2006/5/15	9.0	
第7回	7-062	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000017	2006/5/15	9.0	
第7回	7-006	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000018	2006/5/22	9.0	
第7回	7-012	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	11	2006/5/2	不明	症例報告	外国製品	06000019	2006/6/16	9.0	
第7回	5-130	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000065	2006/3/30	9.0	第7回症例番号5-130は第5回症例番号5-130と重複症例のため報告破棄
第7回	5-139	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000104	2006/3/2	8.1	第7回症例番号5-139は第5回症例番号5-139において報告したものの追加報告
第7回	7-023	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000649	2006/3/3	8.1	
第7回	7-024	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000650	2006/3/3	8.1	
第7回	7-025	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000651	2006/3/3	8.1	
第7回	7-026	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000652	2006/3/3	8.1	
第7回	7-027	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000653	2006/3/3	8.1	
第7回	7-028	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000654	2006/3/3	8.1	
第7回	7-029	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000655	2006/3/3	8.1	
第7回	7-030	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000656	2006/3/3	8.1	
第7回	7-031	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000657	2006/3/3	8.1	
第7回	7-032	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000658	2006/3/3	8.1	
第7回	7-033	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000659	2006/3/3	8.1	
第7回	7-034	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000660	2006/3/3	8.1	
第7回	7-035	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000661	2006/3/13	8.1	
第7回	7-036	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000662	2006/3/13	8.1	
第7回	7-037	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000663	2006/3/13	8.1	
第7回	7-038	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000664	2006/3/13	8.1	
第7回	7-039	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000665	2006/3/13	8.1	
第7回	7-040	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000666	2006/3/13	8.1	
第7回	7-041	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000667	2006/3/13	8.1	
第7回	7-042	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000668	2006/3/13	8.1	
第7回	7-043	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000669	2006/3/13	8.1	
第7回	7-044	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000670	2006/3/13	8.1	
第7回	7-045	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000671	2006/3/13	8.1	
第7回	7-046	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000672	2006/3/13	8.1	
第7回	7-047	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000673	2006/3/13	8.1	
第7回	7-048	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000674	2006/3/13	8.1	
第7回	7-049	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000675	2006/3/13	8.1	
第7回	7-050	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000676	2006/3/13	8.1	
第7回	7-051	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000677	2006/3/13	8.1	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第7回	7-052	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000678	2006/3/13	8.1	
第7回	7-053	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000679	2006/3/13	8.1	
第7回	7-054	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000680	2006/3/13	8.1	
第7回	7-055	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000681	2006/3/13	8.1	
第7回	7-056	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000682	2006/3/13	8.1	
第7回	7-057	臨床検査	C型肝炎ウイルス	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000683	2006/3/13	8.1	
第7回	7-058	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000684	2006/3/13	8.1	
第7回	5-139	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	1985	死亡	症例報告	外国製品	05000104	2006/3/2	8.1	第7回症例番号5-139は第5回症例番号5-139において報告したものの追加報告
第7回	7-001	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	24	1985	不明	症例報告	外国製品	06000007	2006/5/1	9.0	
第7回	7-002	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	9	1985	不明	症例報告	外国製品	06000009	2006/5/10	9.0	
第7回	7-003	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	不明	1985/10/4	不明	症例報告	外国製品	06000010	2006/5/10	9.0	
第7回	7-004	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000646	2006/3/3	8.1	
第7回	7-005	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	06000016	2006/5/15	9.0	
第7回	7-006	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	06000018	2006/5/22	9.0	
第7回	7-007	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	不明	1986/3	不明	症例報告	外国製品	06000013	2006/5/15	9.0	
第7回	7-008	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	不明	1986/4/9	不明	症例報告	外国製品	06000011	2006/5/10	9.0	
第7回	7-009	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1988	不明	症例報告	外国製品	05000637	2006/3/3	8.1	
第7回	7-010	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	不明	1988/5	死亡	症例報告	外国製品	06000015	2006/5/15	9.0	
第7回	7-011	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1997/4/17	不明	症例報告	外国製品	05000635	2006/3/2	8.1	
第7回	5-130	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000065	2006/3/30	9.0	第7回症例番号5-130は第5回症例番号5-130と重複症例のため報告破棄
第7回	7-013	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000638	2006/3/3	8.1	
第7回	7-020	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000645	2006/3/3	8.1	
第7回	7-021	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000647	2006/3/3	8.1	
第7回	7-044	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000670	2006/3/13	8.1	
第7回	7-045	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000671	2006/3/13	8.1	
第7回	7-046	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000672	2006/3/13	8.1	
第7回	7-047	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000673	2006/3/13	8.1	
第7回	7-048	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000674	2006/3/13	8.1	
第7回	7-049	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000675	2006/3/13	8.1	
第7回	7-057	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000683	2006/3/13	8.1	
第7回	7-058	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000684	2006/3/13	8.1	
第6回	6-126	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	回復	症例報告	外国製品	05000534	2006/2/8	8.1	
第6回	6-148	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	回復	症例報告	外国製品	05000559	2006/2/13	8.1	
第6回	6-153	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000565	2006/2/13	8.1	
第6回	6-159	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000587	2006/2/16	8.1	
第6回	6-161	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000589	2006/2/16	8.1	
第6回	6-032	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	14	1994	不明	症例報告	外国製品	05000458	2005/10/28	8.1	
第6回	4-06	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2005/9/16	8.1	第6回症例番号4-06は前回報告における第4回症例番号4-06において報告したものの追加報告
第6回	5-136	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-136は前回報告における第5回症例番号5-136において報告したものの追加報告
第6回	5-101	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/10/21	8.1	第6回症例番号5-101は前回報告における第5回症例番号5-101において報告したものの追加報告

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第6回	6-059	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000453	2005/10/25	8.1	
第6回	6-087	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000490	2005/12/20	8.1	
第6回	6-146	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000558	2006/2/13	8.1	
第6回	6-013	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000567	2006/2/13	8.1	
第6回	6-002	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000569	2006/2/13	8.1	
第6回	6-003	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000585	2006/2/16	8.1	
第6回	6-163	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000591	2006/2/16	8.1	
第6回	6-166	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000598	2006/2/16	8.1	
第6回	6-176	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000613	2006/2/22	8.1	
第6回	6-007	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000571	2006/2/13	8.1	
第6回	6-015	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000619	2006/2/22	8.1	
第6回	6-025	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000536	2006/2/8	8.1	
第6回	6-026	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000537	2006/2/8	8.1	
第6回	6-032	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	14	1994	不明	症例報告	外国製品	05000458	2005/10/28	8.1	
第6回	6-035	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	32	1995/5/24	不明	症例報告	外国製品	05000607	2006/2/22	8.1	
第6回	6-037	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	2001	不明	症例報告	外国製品	05000562	2006/2/13	8.1	
第6回	6-038	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	女性	不明	2003	不明	症例報告	外国製品	05000628	2006/2/24	8.1	
第6回	4-06	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2005/9/16	8.1	第6回症例番号4-06は前回報告における第4回症例番号4-06において報告したものの追加報告
第6回	5-101	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/10/21	8.1	第6回症例番号5-101は前回報告における第5回症例番号5-101において報告したものの追加報告
第6回	6-045	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000439	2005/9/9	8.0	
第6回	6-049	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000443	2005/9/14	8.0	
第6回	6-050	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	41	不明	不明	症例報告	外国製品	05000444	2005/9/14	8.0	
第6回	6-051	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000445	2005/9/14	8.0	
第6回	6-052	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000446	2005/9/14	8.0	
第6回	6-054	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000448	2005/9/16	8.0	
第6回	6-055	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	当該製品	05000449	2005/9/22	8.1	
第6回	6-056	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000450	2005/10/4	8.1	
第6回	6-057	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000451	2005/10/19	8.1	
第6回	6-058	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000452	2005/10/25	8.1	
第6回	6-059	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000453	2005/10/25	8.1	
第6回	6-060	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000454	2005/10/25	8.1	
第6回	6-061	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000455	2005/10/27	8.1	
第6回	6-062	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	24	不明	不明	症例報告	外国製品	05000457	2005/10/27	8.1	
第6回	6-063	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000459	2005/10/28	8.1	
第6回	6-064	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000460	2005/10/28	8.1	
第6回	6-066	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000464	2005/11/2	8.1	
第6回	6-069	感染症および寄生虫症	C型肝炎	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000467	2005/11/2	8.1	
第6回	6-070	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000468	2005/11/2	8.1	
第6回	6-071	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ペルー	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000469	2005/11/2	8.1	
第6回	6-072	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000470	2005/11/2	8.1	
第6回	6-075	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000478	2005/12/2	8.1	
第6回	6-076	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000479	2005/12/2	8.1	
第6回	6-077	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000480	2005/12/2	8.1	
第6回	6-079	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000482	2005/12/2	8.1	
第6回	6-080	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000483	2005/12/2	8.1	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第6回	6-086	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000489	2005/12/2	8.1
第6回	6-087	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000490	2005/12/20	8.1
第6回	6-088	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000496	2006/2/6	8.1
第6回	6-125	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000533	2006/2/8	8.1
第6回	6-126	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	未回復	症例報告	外国製品	05000534	2006/2/8	8.1
第6回	6-128	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000538	2006/2/8	8.1
第6回	6-129	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000539	2006/2/8	8.1
第6回	6-131	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000543	2006/2/10	8.1
第6回	6-132	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000544	2006/2/10	8.1
第6回	6-133	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000545	2006/2/10	8.1
第6回	6-134	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000546	2006/2/10	8.1
第6回	6-135	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000547	2006/2/10	8.1
第6回	6-136	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000548	2006/2/10	8.1
第6回	6-144	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000556	2006/2/13	8.1
第6回	6-145	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000557	2006/2/13	8.1
第6回	6-146	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000558	2006/2/13	8.1
第6回	6-147	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000573	2006/2/14	8.1
第6回	6-148	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	未回復	症例報告	外国製品	05000559	2006/2/13	8.1
第6回	6-149	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000560	2006/2/13	8.1
第6回	6-150	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000561	2006/2/13	8.1
第6回	6-152	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000564	2006/2/13	8.1
第6回	6-153	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000565	2006/2/13	8.1
第6回	6-154	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000566	2006/2/13	8.1
第6回	6-013	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000567	2006/2/13	8.1
第6回	6-155	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000568	2006/2/13	8.1
第6回	6-157	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000579	2006/2/16	8.1
第6回	6-158	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000580	2006/2/16	8.1
第6回	6-001	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000582	2006/2/16	8.1
第6回	6-159	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000587	2006/2/16	8.1
第6回	6-160	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000588	2006/2/16	8.1
第6回	6-161	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000589	2006/2/16	8.1
第6回	6-162	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000590	2006/2/16	8.1
第6回	6-163	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000591	2006/2/16	8.1
第6回	6-014	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000592	2006/2/16	8.1
第6回	6-018	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000593	2006/2/16	8.1
第6回	6-019	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000594	2006/2/16	8.1
第6回	6-004	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000595	2006/2/16	8.1
第6回	6-164	感染症および寄生虫症	C型肝炎	パラグアイ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000596	2006/2/16	8.1
第6回	6-165	感染症および寄生虫症	C型肝炎	パラグアイ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000597	2006/2/16	8.1
第6回	6-166	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000598	2006/2/16	8.1
第6回	6-169	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000601	2006/2/21	8.1
第6回	6-173	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000605	2006/2/21	8.1
第6回	6-174	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000606	2006/2/21	8.1
第6回	6-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000609	2006/2/22	8.1
第6回	6-175	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000612	2006/2/22	8.1
第6回	6-024	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000624	2006/2/24	8.1
第6回	6-183	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000625	2006/2/24	8.1

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第6回	6-184	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000626	2006/2/24	8.1	
第6回	6-185	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000627	2006/2/24	8.1	
第6回	6-012	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000629	2006/2/24	8.1	
第6回	6-010	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000630	2006/2/24	8.1	
第6回	6-011	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000633	2006/2/24	8.1	
第6回	6-001	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1983	不明	症例報告	外国製品	05000582	2006/2/16	8.1	
第6回	6-002	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	不明	不明	1984	不明	症例報告	外国製品	05000569	2006/2/13	8.1	
第6回	6-003	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1984	不明	症例報告	外国製品	05000585	2006/2/16	8.1	
第6回	6-004	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1984	不明	症例報告	外国製品	05000595	2006/2/16	8.1	
第6回	6-005	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1984/10/18	不明	症例報告	外国製品	05000620	2006/2/22	8.1	
第6回	6-006	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000570	2006/2/13	8.1	
第6回	6-008	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000608	2006/2/22	8.1	
第6回	6-009	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000610	2006/2/22	8.1	
第6回	6-010	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1985/1/3	不明	症例報告	外国製品	05000630	2006/2/24	8.1	
第6回	6-011	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1985/11/13	不明	症例報告	外国製品	05000633	2006/2/24	8.1	
第6回	6-012	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1985/5/1	不明	症例報告	外国製品	05000629	2006/2/24	8.1	
第6回	6-013	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000567	2006/2/13	8.1	
第6回	6-014	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000592	2006/2/16	8.1	
第6回	6-015	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000619	2006/2/22	8.1	
第6回	5-136	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-136は前回報告における第5回症例番号5-136において報告したものの追加報告
第6回	5-101	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1986/7/16	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/10/21	8.1	第6回症例番号5-101は前回報告における第5回症例番号5-101において報告したものの追加報告
第6回	6-016	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000541	2006/2/9	8.1	
第6回	6-017	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	女性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000581	2006/2/16	8.1	
第6回	6-018	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000593	2006/2/16	8.1	
第6回	6-019	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000594	2006/2/16	8.1	
第6回	6-036	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	2000	不明	症例報告	外国製品	05000542	2006/2/9	8.1	
第6回	6-020	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1988	不明	症例報告	外国製品	05000576	2006/2/16	8.1	
第6回	6-021	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1988	不明	症例報告	外国製品	05000584	2006/2/16	8.1	
第6回	6-022	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1989	不明	症例報告	外国製品	05000609	2006/2/22	8.1	
第6回	6-023	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1989	不明	症例報告	外国製品	05000611	2006/2/22	8.1	
第6回	6-024	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1989	不明	症例報告	外国製品	05000624	2006/2/24	8.1	
第6回	6-028	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000623	2006/2/24	8.1	
第6回	6-029	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1990/1/3	不明	症例報告	外国製品	05000578	2006/2/16	8.1	
第6回	6-030	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1992	不明	症例報告	外国製品	05000583	2006/2/16	8.1	
第6回	6-034	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1994	不明	症例報告	外国製品	05000586	2006/2/16	8.1	
第6回	5-271	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-271は第6回症例番号5-101と重複症例のため報告破棄
第6回	6-040	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000434	2005/9/1	8.0	
第6回	6-045	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000439	2005/9/9	8.0	
第6回	6-046	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000440	2005/9/9	8.0	
第6回	6-048	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000442	2005/9/9	8.0	
第6回	6-053	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000447	2005/9/16	8.0	
第6回	6-065	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000463	2005/11/2	8.1	
第6回	6-066	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000464	2005/11/2	8.1	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第6回	6-067	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000465	2005/11/2	8.1	
第6回	6-068	感染症および寄生虫症	HIV感染	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000466	2005/11/2	8.1	
第6回	6-071	感染症および寄生虫症	HIV感染	ペルー	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000469	2005/11/2	8.1	
第6回	6-072	感染症および寄生虫症	HIV感染	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000470	2005/11/2	8.1	
第6回	6-076	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000479	2005/12/2	8.1	
第6回	6-077	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000480	2005/12/2	8.1	
第6回	6-078	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000481	2005/12/2	8.1	
第6回	6-080	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000483	2005/12/2	8.1	
第6回	6-081	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000484	2005/12/2	8.1	
第6回	6-082	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000485	2005/12/2	8.1	
第6回	6-083	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000486	2005/12/2	8.1	
第6回	6-084	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000487	2005/12/2	8.1	
第6回	6-085	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000488	2005/12/2	8.1	
第6回	6-086	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000489	2005/12/2	8.1	
第6回	6-090	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000498	2006/2/6	8.1	
第6回	6-101	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000509	2006/2/8	8.1	
第6回	6-105	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000513	2006/2/8	8.1	
第6回	6-107	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000515	2006/2/8	8.1	
第6回	6-108	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000516	2006/2/8	8.1	
第6回	6-111	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000519	2006/2/8	8.1	
第6回	6-112	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000520	2006/2/8	8.1	
第6回	6-117	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000525	2006/2/8	8.1	
第6回	6-118	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000526	2006/2/8	8.1	
第6回	6-144	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000556	2006/2/13	8.1	
第6回	6-162	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000590	2006/2/16	8.1	
第6回	6-176	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000613	2006/2/22	8.1	
第6回	4-06	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	11	1981/11/23	不明	症例報告	外国製品	04000081	2005/9/16	8.1	第6回症例番号4-06は前回報告における第4回症例番号4-06において報告したものの追加報告
第6回	6-020	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	1988	不明	症例報告	外国製品	05000576	2006/2/16	8.1	
第6回	6-027	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000575	2006/2/16	8.1	
第6回	6-031	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	1993	不明	症例報告	外国製品	05000618	2006/2/22	8.1	
第6回	5-286	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	13	1994	不明	症例報告	外国製品	05000273	2006/2/15	8.0	第6回症例番号5-286は第6回症例番号6-033と重複症例のため報告破棄
第6回	6-033	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	13	1994	不明	症例報告	外国製品	05000572	2006/2/13	8.1	
第6回	6-036	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	2000	不明	症例報告	外国製品	05000542	2006/2/9	8.1	
第6回	6-151	肝胆道系障害	肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000563	2006/2/13	8.1	
第6回	6-156	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000577	2006/2/16	8.1	
第6回	6-089	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000497	2006/2/6	8.1	
第6回	6-093	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000501	2006/2/6	8.1	
第6回	6-096	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000503	2006/2/6	8.1	
第6回	6-097	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000504	2006/2/6	8.1	
第6回	6-091	臨床検査	A型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000499	2006/2/6	8.1	
第6回	6-137	臨床検査	A型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000549	2006/2/10	8.1	
第6回	6-091	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000499	2006/2/6	8.1	
第6回	6-137	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000549	2006/2/10	8.1	
第6回	6-142	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000554	2006/2/10	8.1	
第6回	6-187	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000632	2006/2/24	8.1	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢（歳）	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語（PT）								識別番号	報告日	MedDRA（Ver.）	
第6回	5-136	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-136は前回報告における第5回症例番号5-136において報告したものの追加報告
第6回	5-271	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-271は第6回症例番号5-101と重複症例のため報告破棄
第6回	6-039	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000433	2005/9/1	8.0	
第6回	6-040	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000434	2005/9/1	8.0	
第6回	6-041	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000435	2005/9/1	8.0	
第6回	6-042	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000436	2005/9/1	8.0	
第6回	6-043	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000437	2005/9/1	8.0	
第6回	6-044	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000438	2005/9/9	8.0	
第6回	6-046	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000440	2005/9/9	8.0	
第6回	6-047	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000441	2005/9/9	8.0	
第6回	6-065	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000463	2005/11/2	8.1	
第6回	6-067	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000465	2005/11/2	8.1	
第6回	6-068	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000466	2005/11/2	8.1	
第6回	6-073	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000473	2005/11/21	8.1	
第6回	6-074	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000476	2005/11/30	8.1	
第6回	6-090	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000498	2006/2/6	8.1	
第6回	6-091	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000499	2006/2/6	8.1	
第6回	6-092	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000500	2006/2/6	8.1	
第6回	6-094	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000502	2006/2/6	8.1	
第6回	6-095	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000506	2006/2/6	8.1	
第6回	6-098	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000505	2006/2/6	8.1	
第6回	6-099	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000507	2006/2/8	8.1	
第6回	6-100	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000508	2006/2/8	8.1	
第6回	6-101	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000509	2006/2/8	8.1	
第6回	6-102	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000510	2006/2/8	8.1	
第6回	6-103	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000511	2006/2/8	8.1	
第6回	6-104	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000512	2006/2/8	8.1	
第6回	6-105	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000513	2006/2/8	8.1	
第6回	6-106	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000514	2006/2/8	8.1	
第6回	6-109	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000517	2006/2/8	8.1	
第6回	6-110	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000518	2006/2/8	8.1	
第6回	6-113	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000521	2006/2/8	8.1	
第6回	6-114	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000522	2006/2/8	8.1	
第6回	6-115	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000523	2006/2/8	8.1	
第6回	6-116	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000524	2006/2/8	8.1	
第6回	6-118	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000526	2006/2/8	8.1	
第6回	6-119	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000527	2006/2/8	8.1	
第6回	6-120	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000528	2006/2/8	8.1	
第6回	6-121	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000529	2006/2/8	8.1	
第6回	6-122	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000530	2006/2/8	8.1	
第6回	6-123	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000531	2006/2/8	8.1	
第6回	6-124	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000532	2006/2/8	8.1	
第6回	6-127	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000535	2006/2/8	8.1	
第6回	6-130	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000540	2006/2/9	8.1	
第6回	6-137	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000549	2006/2/10	8.1	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第6回	6-138	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000550	2006/2/10	8.1	
第6回	6-139	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000551	2006/2/10	8.1	
第6回	6-140	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000552	2006/2/10	8.1	
第6回	6-141	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000553	2006/2/10	8.1	
第6回	6-142	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000554	2006/2/10	8.1	
第6回	6-143	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000555	2006/2/10	8.1	
第6回	6-029	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000578	2006/2/16	8.1	
第6回	6-167	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000599	2006/2/16	8.1	
第6回	6-168	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000600	2006/2/21	8.1	
第6回	6-170	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000602	2006/2/21	8.1	
第6回	6-171	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000603	2006/2/21	8.1	
第6回	6-172	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000604	2006/2/21	8.1	
第6回	6-177	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000614	2006/2/22	8.1	
第6回	6-178	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000615	2006/2/22	8.1	
第6回	6-179	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000616	2006/2/22	8.1	
第6回	6-180	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000617	2006/2/22	8.1	
第6回	6-181	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000621	2006/2/22	8.1	
第6回	6-182	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000622	2006/2/22	8.1	
第6回	6-186	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000631	2006/2/24	8.1	
第6回	6-187	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000632	2006/2/24	8.1	
第5回	5-001	感染症および寄生虫症	A型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0	
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0	
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0	
第5回	5-004	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	1994	不明	症例報告	外国製品	05000225	2005/7/11	8.0	
第5回	5-001	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0	
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0	
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0	
第5回	5-005	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アメリカ	男性	53	不明	不明	症例報告	当該製品	04000114	2005/3/15	7.1	
第5回	5-006	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000119	2005/3/18	8.0	
第5回	5-007	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000118	2005/6/9	8.0	
第5回	5-008	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000147	2005/6/20	8.0	
第5回	5-004	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	1994	不明	症例報告	外国製品	05000225	2005/7/11	8.0	
第5回	5-009	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イタリア	男性	不明	1992	不明	症例報告	外国製品	04000127	2005/3/31	8.0	
第5回	5-001	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0	
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0	
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0	
第5回	5-005	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	53	不明	不明	症例報告	当該製品	04000114	2005/3/15	7.1	
第5回	5-006	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000119	2005/3/18	8.0	
第5回	5-007	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000118	2005/6/9	8.0	
第5回	5-008	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000147	2005/6/20	8.0	
第5回	5-010	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	52	不明	不明	症例報告	外国製品	04000103	2005/3/3	7.1	
第5回	5-011	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	21	不明	不明	症例報告	外国製品	04000106	2005/3/3	7.1	
第5回	5-012	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	49	不明	不明	症例報告	外国製品	04000111	2005/3/10	7.1	
第5回	5-013	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	24	不明	不明	症例報告	当該製品	04000112	2005/3/15	7.1	
第5回	5-014	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	35	不明	不明	症例報告	当該製品	04000113	2005/3/15	7.1	
第5回	5-015	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	26	不明	不明	症例報告	当該製品	04000115	2005/3/15	7.1	
第5回	5-016	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000117	2005/3/17	8.0	
第5回	5-017	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000005	2005/4/25	8.0	
第5回	5-018	感染症および寄生虫症	C型肝炎	スペイン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000007	2005/4/25	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-019	感染症および寄生虫症	C型肝炎	スペイン	男性	48	不明	不明	症例報告	外国製品	05000091	2005/6/1	8.0	
第5回	5-020	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000069	2005/6/1	8.0	
第5回	5-020	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000069	2005/6/15	8.0	
第5回	5-021	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000070	2005/6/1	8.0	
第5回	5-021	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000070	2005/6/15	8.0	
第5回	5-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000071	2005/6/1	8.0	
第5回	5-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000071	2005/6/15	8.0	
第5回	5-023	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000072	2005/6/1	8.0	
第5回	5-023	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000072	2005/6/15	8.0	
第5回	5-024	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000073	2005/6/1	8.0	
第5回	5-024	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000073	2005/6/15	8.0	
第5回	5-025	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000074	2005/6/1	8.0	
第5回	5-025	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000074	2005/6/15	8.0	
第5回	5-026	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000075	2005/6/1	8.0	
第5回	5-027	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000076	2005/6/1	8.0	
第5回	5-028	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000092	2005/6/1	8.0	
第5回	5-029	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000093	2005/6/1	8.0	
第5回	5-030	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000094	2005/6/1	8.0	
第5回	5-031	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000095	2005/6/1	8.0	
第5回	5-032	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000096	2005/6/1	8.0	
第5回	5-033	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000097	2005/6/1	8.0	
第5回	5-034	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000077	2005/6/1	8.0	
第5回	5-035	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000078	2005/6/1	8.0	
第5回	5-035	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000078	2005/6/15	8.0	
第5回	5-036	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000079	2005/6/1	8.0	
第5回	5-037	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000080	2005/6/1	8.0	
第5回	5-038	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000081	2005/6/1	8.0	
第5回	5-039	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000082	2005/6/1	8.0	
第5回	5-040	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000083	2005/6/1	8.0	
第5回	5-041	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000084	2005/6/1	8.0	
第5回	5-042	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000088	2005/6/1	8.0	
第5回	5-043	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000089	2005/6/1	8.0	
第5回	5-043	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000089	2005/6/15	8.0	
第5回	5-044	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000090	2005/6/1	8.0	
第5回	5-044	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000090	2005/6/15	8.0	
第5回	5-045	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000109	2005/6/9	8.0	
第5回	5-046	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000114	2005/6/9	8.0	
第5回	5-047	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000135	2005/6/20	8.0	
第5回	5-048	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000136	2005/6/20	8.0	
第5回	5-049	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000137	2005/6/20	8.0	
第5回	5-050	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000144	2005/6/20	8.0	
第5回	5-051	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000145	2005/6/20	8.0	
第5回	5-052	感染症および寄生虫症	C型肝炎	コロンビア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000150	2005/6/27	8.0	
第5回	5-053	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000155	2005/6/27	8.0	
第5回	5-054	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000183	2005/7/4	8.0	
第5回	5-055	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000195	2005/7/8	8.0	
第5回	5-056	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000196	2005/7/8	8.0	
第5回	5-057	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000215	2005/7/11	8.0	
第5回	5-058	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000218	2005/7/11	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-059	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000221	2005/7/11	8.0	
第5回	5-060	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000223	2005/7/11	8.0	
第5回	5-061	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000226	2005/7/11	8.0	
第5回	5-062	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000227	2005/7/11	8.0	
第5回	5-063	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000228	2005/7/11	8.0	
第5回	5-064	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000231	2005/7/12	8.0	
第5回	5-065	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000234	2005/7/12	8.0	
第5回	5-066	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000238	2005/7/15	8.0	
第5回	5-067	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000239	2005/7/15	8.0	
第5回	5-068	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000243	2005/7/15	8.0	
第5回	5-069	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000246	2005/7/15	8.0	
第5回	5-070	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000253	2005/7/19	8.0	
第5回	5-070	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000253	2005/8/2	8.0	
第5回	5-071	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000262	2005/7/22	8.0	
第5回	5-072	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000263	2005/7/22	8.0	
第5回	5-073	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000281	2005/7/26	8.0	
第5回	5-074	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000310	2005/7/27	8.0	
第5回	5-075	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000311	2005/7/27	8.0	
第5回	5-076	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000312	2005/7/27	8.0	
第5回	5-077	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000324	2005/7/27	8.0	
第5回	5-078	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000325	2005/7/27	8.0	
第5回	5-079	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000327	2005/7/29	8.0	
第5回	5-080	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000328	2005/7/29	8.0	
第5回	5-081	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000347	2005/8/2	8.0	
第5回	5-082	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000348	2005/8/2	8.0	
第5回	5-083	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000349	2005/8/2	8.0	
第5回	5-084	感染症および寄生虫症	C型肝炎	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000352	2005/8/2	8.0	
第5回	5-085	感染症および寄生虫症	C型肝炎	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000361	2005/8/2	8.0	
第5回	5-086	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000363	2005/8/2	8.0	
第5回	5-087	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000364	2005/8/2	8.0	
第5回	5-088	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000365	2005/8/2	8.0	
第5回	5-089	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000366	2005/8/2	8.0	
第5回	5-090	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000367	2005/8/3	8.0	
第5回	5-091	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000369	2005/8/3	8.0	
第5回	5-092	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000371	2005/8/3	8.0	
第5回	5-093	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000372	2005/8/3	8.0	
第5回	5-094	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000375	2005/8/3	8.0	
第5回	5-095	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000376	2005/8/3	8.0	
第5回	5-096	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000379	2005/8/3	8.0	
第5回	5-097	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000380	2005/8/3	8.0	
第5回	5-098	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000386	2005/8/3	8.0	
第5回	5-099	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000392	2005/8/8	8.0	
第5回	5-100	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000393	2005/8/8	8.0	
第5回	5-101	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/8/15	8.0	
第5回	5-102	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000416	2005/8/26	8.0	
第5回	5-103	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000419	2005/8/26	8.0	
第5回	5-009	感染症および寄生虫症	HIV感染	イタリア	男性	不明	1985/3	不明	症例報告	外国製品	04000127	2005/3/31	8.0	
第5回	5-072	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000263	2005/7/22	8.0	
第5回	5-080	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000328	2005/7/29	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0	
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0	
第5回	5-017	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000005	2005/4/25	8.0	
第5回	5-018	感染症および寄生虫症	HIV感染	スペイン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000007	2005/4/25	8.0	
第5回	5-020	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000069	2005/6/1	8.0	
第5回	5-020	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000069	2005/6/15	8.0	
第5回	5-021	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000070	2005/6/1	8.0	
第5回	5-021	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000070	2005/6/15	8.0	
第5回	5-022	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000071	2005/6/1	8.0	
第5回	5-022	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000071	2005/6/15	8.0	
第5回	5-023	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000072	2005/6/1	8.0	
第5回	5-023	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000072	2005/6/15	8.0	
第5回	5-024	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000073	2005/6/1	8.0	
第5回	5-024	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000073	2005/6/15	8.0	
第5回	5-025	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000074	2005/6/15	8.0	
第5回	5-025	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000074	2005/6/1	8.0	
第5回	5-026	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000075	2005/6/1	8.0	
第5回	5-027	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000076	2005/6/1	8.0	
第5回	5-028	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000092	2005/6/1	8.0	
第5回	5-029	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000093	2005/6/1	8.0	
第5回	5-030	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000094	2005/6/1	8.0	
第5回	5-031	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000095	2005/6/1	8.0	
第5回	5-032	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000096	2005/6/1	8.0	
第5回	5-033	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000097	2005/6/1	8.0	
第5回	5-034	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000077	2005/6/1	8.0	
第5回	5-035	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000078	2005/6/1	8.0	
第5回	5-035	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000078	2005/6/15	8.0	
第5回	5-036	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000079	2005/6/1	8.0	
第5回	5-037	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000080	2005/6/1	8.0	
第5回	5-038	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000081	2005/6/1	8.0	
第5回	5-039	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000082	2005/6/1	8.0	
第5回	5-040	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000083	2005/6/1	8.0	
第5回	5-041	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000084	2005/6/1	8.0	
第5回	5-042	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000088	2005/6/1	8.0	
第5回	5-053	感染症および寄生虫症	HIV感染	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000155	2005/6/27	8.0	
第5回	5-055	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000195	2005/7/8	8.0	
第5回	5-056	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000196	2005/7/8	8.0	
第5回	5-067	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000239	2005/7/15	8.0	
第5回	5-068	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000243	2005/7/15	8.0	
第5回	5-069	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000246	2005/7/15	8.0	
第5回	5-071	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000262	2005/7/22	8.0	
第5回	5-073	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000281	2005/7/26	8.0	
第5回	5-079	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000327	2005/7/29	8.0	
第5回	5-082	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000348	2005/8/2	8.0	
第5回	5-083	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000349	2005/8/2	8.0	
第5回	5-085	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000361	2005/8/2	8.0	
第5回	5-089	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000366	2005/8/2	8.0	
第5回	5-096	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000379	2005/8/3	8.0	
第5回	5-097	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000380	2005/8/3	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第5回	5-100	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000393	2005/8/8	8.0
第5回	5-101	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/8/15	8.0
第5回	5-103	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000419	2005/8/26	8.0
第5回	5-104	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000004	2005/4/25	8.0
第5回	5-105	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000006	2005/4/25	8.0
第5回	5-106	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000008	2005/4/28	8.0
第5回	5-107	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000012	2005/5/12	8.0
第5回	5-108	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000013	2005/5/12	8.0
第5回	5-109	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000015	2005/5/23	8.0
第5回	5-110	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	*05000016*	*2005/5/23*	*8.0*
第5回	5-111	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000017	2005/5/23	8.0
第5回	5-112	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000018	2005/5/23	8.0
第5回	5-113	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000019	2005/5/23	8.0
第5回	5-114	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000020	2005/5/23	8.0
第5回	5-115	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000021	2005/5/23	8.0
第5回	5-116	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000022	2005/5/23	8.0
第5回	5-117	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000023	2005/5/23	8.0
第5回	5-118	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000025	2005/5/26	8.0
第5回	5-119	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000026	2005/5/26	8.0
第5回	5-120	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000027	2005/5/26	8.0
第5回	5-121	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	*05000053*	*2005/5/30*	*8.0*
第5回	5-122	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000054	2005/5/30	8.0
第5回	5-123	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000056	2005/5/30	8.0
第5回	5-124	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000057	2005/5/30	8.0
第5回	5-125	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000058	2005/5/30	8.0
第5回	5-126	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000061	2005/5/30	8.0
第5回	5-127	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000062	2005/5/30	8.0
第5回	5-128	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000063	2005/5/30	8.0
第5回	5-129	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000064	2005/5/30	8.0
第5回	5-130	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000065	2005/5/30	8.0
第5回	5-131	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000066	2005/5/30	8.0
第5回	5-132	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000067	2005/5/30	8.0
第5回	5-133	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000068	2005/5/30	8.0
第5回	5-134	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000098	2005/6/1	8.0
第5回	5-135	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000099	2005/6/1	8.0
第5回	5-136	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	*05000100*	*2005/6/1*	*8.0*
第5回	5-137	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000102	2005/6/1	8.0
第5回	5-138	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000103	2005/6/2	8.0
第5回	5-139	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000104	2005/6/2	8.0
第5回	5-140	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000105	2005/6/2	8.0
第5回	5-141	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000085	2005/6/1	8.0
第5回	5-142	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000086	2005/6/1	8.0
第5回	5-142	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000086	2005/6/15	8.0
第5回	5-143	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000087	2005/6/1	8.0
第5回	5-143	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000087	2005/6/15	8.0
第5回	5-144	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000030	2005/5/30	8.0
第5回	5-144	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	*05000030*	*2005/6/15*	*8.0*
第5回	5-145	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000031	2005/5/30	8.0
第5回	5-145	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000031	2005/6/15	8.0

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-146	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000032	2005/5/30	8.0	
第5回	5-146	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000032	2005/6/15	8.0	
第5回	5-147	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000033	2005/5/30	8.0	
第5回	5-148	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000034	2005/5/30	8.0	
第5回	5-149	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000035	2005/5/30	8.0	
第5回	5-150	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000036	2005/5/30	8.0	
第5回	5-151	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000111	2005/6/9	8.0	
第5回	5-152	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000112	2005/6/9	8.0	
第5回	5-153	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	4	不明	不明	症例報告	外国製品	05000113	2005/6/9	8.0	
第5回	5-154	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000037	2005/5/30	8.0	
第5回	5-155	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000038	2005/5/30	8.0	
第5回	5-156	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000039	2005/5/30	8.0	
第5回	5-157	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000040	2005/5/30	8.0	
第5回	5-158	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000116	2005/6/9	8.0	
第5回	5-159	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000041	2005/5/30	8.0	
第5回	5-160	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000042	2005/5/30	8.0	
第5回	5-161	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000043	2005/5/30	8.0	
第5回	5-162	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000044	2005/5/30	8.0	
第5回	5-162	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000044	2005/6/27	8.0	
第5回	5-163	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000045	2005/5/30	8.0	
第5回	5-163	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000045	2005/6/15	8.0	
第5回	5-164	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000046	2005/5/30	8.0	
第5回	5-165	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000047	2005/5/30	8.0	
第5回	5-166	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000048	2005/5/30	8.0	
第5回	5-167	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000049	2005/5/30	8.0	
第5回	5-167	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000049	2005/6/15	8.0	
第5回	5-168	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000050	2005/5/30	8.0	
第5回	5-168	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000050	2005/6/15	8.0	
第5回	5-169	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000051	2005/5/30	8.0	
第5回	5-169	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000051	2005/6/15	8.0	
第5回	5-170	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000052	2005/5/30	8.0	
第5回	5-170	感染症および寄生虫症	HIV感染	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000052	2005/6/15	8.0	
第5回	5-171	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000119	2005/6/13	8.0	
第5回	5-172	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000120	2005/6/13	8.0	
第5回	5-173	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000121	2005/6/13	8.0	
第5回	5-174	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000122	2005/6/13	8.0	
第5回	5-175	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000124	2005/6/13	8.0	
第5回	5-176	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000126	2005/6/15	8.0	
第5回	5-177	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000129	2005/6/15	8.0	
第5回	5-178	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000133	2005/6/20	8.0	
第5回	5-179	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000134	2005/6/20	8.0	
第5回	5-180	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000148	2005/6/20	8.0	
第5回	5-181	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000156	2005/6/27	8.0	
第5回	5-182	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000159	2005/6/27	8.0	
第5回	5-183	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000161	2005/6/27	8.0	
第5回	5-184	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000162	2005/6/27	8.0	
第5回	5-185	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000164	2005/6/27	8.0	
第5回	5-186	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000165	2005/6/27	8.0	
第5回	5-187	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000167	2005/6/27	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第5回	5-188	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000171	2005/6/30	8.0
第5回	5-189	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000173	2005/6/30	8.0
第5回	5-190	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000175	2005/6/30	8.0
第5回	5-191	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000176	2005/6/30	8.0
第5回	5-192	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000181	2005/6/30	8.0
第5回	5-193	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000182	2005/6/30	8.0
第5回	5-193	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000182	2005/8/8	8.0
第5回	5-194	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000185	2005/7/4	8.0
第5回	5-195	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000186	2005/7/4	8.0
第5回	5-196	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000187	2005/7/4	8.0
第5回	5-197	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000189	2005/7/4	8.0
第5回	5-198	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000190	2005/7/4	8.0
第5回	5-199	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000191	2005/7/4	8.0
第5回	5-200	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000194	2005/7/4	8.0
第5回	5-201	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000202	2005/7/8	8.0
第5回	5-202	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000203	2005/7/8	8.0
第5回	5-203	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000204	2005/7/8	8.0
第5回	5-204	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000206	2005/7/8	8.0
第5回	5-205	感染症および寄生虫症	HIV感染	コロンビア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000209	2005/7/8	8.0
第5回	5-206	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000212	2005/7/8	8.0
第5回	5-207	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000213	2005/7/11	8.0
第5回	5-208	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000214	2005/7/11	8.0
第5回	5-209	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000219	2005/7/11	8.0
第5回	5-210	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000230	2005/7/11	8.0
第5回	5-211	感染症および寄生虫症	HIV感染	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000232	2005/7/12	8.0
第5回	5-212	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000233	2005/7/12	8.0
第5回	5-213	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000235	2005/7/12	8.0
第5回	5-214	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000237	2005/7/12	8.0
第5回	5-215	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000240	2005/7/15	8.0
第5回	5-216	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000241	2005/7/15	8.0
第5回	5-217	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000242	2005/7/15	8.0
第5回	5-218	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000248	2005/7/15	8.0
第5回	5-219	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000249	2005/7/15	8.0
第5回	5-220	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000250	2005/7/15	8.0
第5回	5-221	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000251	2005/7/15	8.0
第5回	5-222	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	女性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000252	2005/7/19	8.0
第5回	5-223	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000254	2005/7/19	8.0
第5回	5-224	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000256	2005/7/19	8.0
第5回	5-225	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000257	2005/7/22	8.0
第5回	5-226	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000258	2005/7/22	8.0
第5回	5-227	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000259	2005/7/22	8.0
第5回	5-228	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000261	2005/7/22	8.0
第5回	5-229	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000264	2005/7/22	8.0
第5回	5-230	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000267	2005/7/22	8.0
第5回	5-231	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000274	2005/7/26	8.0
第5回	5-232	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000276	2005/7/26	8.0
第5回	5-233	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000279	2005/7/26	8.0
第5回	5-234	感染症および寄生虫症	HIV感染	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000297	2005/7/26	8.0
第5回	5-235	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000299	2005/7/26	8.0

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-236	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000302	2005/7/26	8.0	
第5回	5-237	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000282	2005/7/26	8.0	
第5回	5-238	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000283	2005/7/26	8.0	
第5回	5-239	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000284	2005/7/26	8.0	
第5回	5-240	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000285	2005/7/26	8.0	
第5回	5-241	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000286	2005/7/26	8.0	
第5回	5-242	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000287	2005/7/26	8.0	
第5回	5-243	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000288	2005/7/26	8.0	
第5回	5-244	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000292	2005/7/26	8.0	
第5回	5-245	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000293	2005/7/26	8.0	
第5回	5-246	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000295	2005/7/26	8.0	
第5回	5-247	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000296	2005/7/26	8.0	
第5回	5-248	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000305	2005/7/26	8.0	
第5回	5-249	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000308	2005/7/26	8.0	
第5回	5-250	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000314	2005/7/27	8.0	
第5回	5-251	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000315	2005/7/27	8.0	
第5回	5-252	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000316	2005/7/27	8.0	
第5回	5-253	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000317	2005/7/27	8.0	
第5回	5-254	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000320	2005/7/27	8.0	
第5回	5-255	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000321	2005/7/27	8.0	
第5回	5-256	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000334	2005/7/29	8.0	
第5回	5-257	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000335	2005/7/29	8.0	
第5回	5-258	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000342	2005/8/2	8.0	
第5回	5-259	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000350	2005/8/2	8.0	
第5回	5-260	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000353	2005/8/2	8.0	
第5回	5-261	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000356	2005/8/2	8.0	
第5回	5-262	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000358	2005/8/2	8.0	
第5回	5-263	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000360	2005/8/2	8.0	
第5回	5-264	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000368	2005/8/3	8.0	
第5回	5-265	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000383	2005/8/3	8.0	
第5回	5-266	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000387	2005/8/3	8.0	
第5回	5-267	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000390	2005/8/8	8.0	
第5回	5-268	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000396	2005/8/10	8.0	
第5回	5-269	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000397	2005/8/10	8.0	
第5回	5-270	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000401	2005/8/10	8.0	
第5回	5-271	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/8/11	8.0	
第5回	5-272	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000407	2005/8/23	8.0	
第5回	5-273	感染症および寄生虫症	HIV感染	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000408	2005/8/23	8.0	
第5回	5-274	感染症および寄生虫症	HIV感染	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000410	2005/8/24	8.0	
第5回	5-275	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000415	2005/8/24	8.0	
第5回	5-276	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000422	2005/8/30	8.0	
第5回	5-277	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000423	2005/8/30	8.0	
第5回	5-278	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000424	2005/8/30	8.0	
第5回	5-279	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000425	2005/8/30	8.0	
第5回	5-280	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000427	2005/8/30	8.0	
第5回	5-281	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000428	2005/8/30	8.0	
第5回	5-282	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000429	2005/8/30	8.0	
第5回	5-283	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000430	2005/8/30	8.0	
第5回	5-284	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000431	2005/8/30	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢（歳）	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語（PT）								識別番号	報告日	MedDRA（Ver.）
第5回	5-285	感染症および寄生虫症	後天性免疫不全症候群	イギリス	男性	不明	2002	不明	症例報告	外国製品	04000128	2005/3/31	8.0
第5回	5-115	感染症および寄生虫症	後天性免疫不全症候群	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000021	2005/5/23	8.0
第5回	5-153	感染症および寄生虫症	後天性免疫不全症候群	香港	男性	4	不明	不明	症例報告	外国製品	05000113	2005/6/9	8.0
第5回	5-286	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	13	不明	不明	症例報告	外国製品	05000273	2005/7/22	8.0
第5回	5-287	臨床検査	B型肝炎ウイルス	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000107	2005/3/3	7.1
第5回	5-288	臨床検査	B型肝炎ウイルス	イギリス	男性	25	不明	不明	症例報告	外国製品	05000003	2005/4/18	8.0
第5回	5-285	臨床検査	C型肝炎ウイルス	イギリス	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	04000128	2005/3/31	8.0
第5回	5-107	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000012	2005/7/29	8.0
第5回	5-108	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000013	2005/5/12	8.0
第5回	5-109	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000015	2005/5/23	8.0
第5回	5-110	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000016	2005/5/23	8.0
第5回	5-111	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000017	2005/5/23	8.0
第5回	5-112	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000018	2005/5/23	8.0
第5回	5-113	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000019	2005/5/23	8.0
第5回	5-114	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000020	2005/5/23	8.0
第5回	5-115	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000021	2005/5/23	8.0
第5回	5-116	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000022	2005/5/23	8.0
第5回	5-117	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000023	2005/5/23	8.0
第5回	5-118	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000025	2005/5/26	8.0
第5回	5-119	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000026	2005/5/26	8.0
第5回	5-120	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000027	2005/5/26	8.0
第5回	5-121	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000053	2005/5/30	8.0
第5回	5-122	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000054	2005/5/30	8.0
第5回	5-123	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000056	2005/5/30	8.0
第5回	5-124	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000057	2005/5/30	8.0
第5回	5-125	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000058	2005/5/30	8.0
第5回	5-126	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000061	2005/5/30	8.0
第5回	5-127	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000062	2005/5/30	8.0
第5回	5-128	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000063	2005/5/30	8.0
第5回	5-129	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000064	2005/5/30	8.0
第5回	5-130	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000065	2005/5/30	8.0
第5回	5-131	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000066	2005/5/30	8.0
第5回	5-132	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000067	2005/5/30	8.0
第5回	5-133	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000068	2005/5/30	8.0
第5回	5-134	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000098	2005/6/1	8.0
第5回	5-135	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000099	2005/6/1	8.0
第5回	5-136	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/6/1	8.0
第5回	5-138	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000103	2005/6/2	8.0
第5回	5-139	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000104	2005/6/2	8.0
第5回	5-140	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000105	2005/6/2	8.0
第5回	5-144	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000030	2005/5/30	8.0
第5回	5-144	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000030	2005/6/15	8.0
第5回	5-145	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000031	2005/5/30	8.0
第5回	5-145	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000031	2005/6/15	8.0
第5回	5-146	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000032	2005/5/30	8.0
第5回	5-146	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000032	2005/6/15	8.0
第5回	5-147	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000033	2005/5/30	8.0
第5回	5-148	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000034	2005/5/30	8.0
第5回	5-149	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000035	2005/5/30	8.0

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢（歳）	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語（PT）								識別番号	報告日	MedDRA（Ver.）	
第5回	5-151	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000111	2005/6/9	8.0	
第5回	5-152	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000112	2005/6/9	8.0	
第5回	5-153	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	4	不明	不明	症例報告	外国製品	05000113	2005/6/9	8.0	
第5回	5-154	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000037	2005/5/30	8.0	
第5回	5-156	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000039	2005/5/30	8.0	
第5回	5-157	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000040	2005/5/30	8.0	
第5回	5-158	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000116	2005/6/9	8.0	
第5回	5-159	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000041	2005/5/30	8.0	
第5回	5-161	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000043	2005/5/30	8.0	
第5回	5-162	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000044	2005/5/30	8.0	
第5回	5-162	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000044	2005/6/27	8.0	
第5回	5-163	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000045	2005/5/30	8.0	
第5回	5-163	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000045	2005/6/15	8.0	
第5回	5-164	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000046	2005/5/30	8.0	
第5回	5-165	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000047	2005/5/30	8.0	
第5回	5-166	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000048	2005/5/30	8.0	
第5回	5-167	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000049	2005/5/30	8.0	
第5回	5-167	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000049	2005/6/15	8.0	
第5回	5-168	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000050	2005/5/30	8.0	
第5回	5-168	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000050	2005/6/15	8.0	
第5回	5-169	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000051	2005/5/30	8.0	
第5回	5-169	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000051	2005/6/15	8.0	
第5回	5-170	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000052	2005/5/30	8.0	
第5回	5-170	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000052	2005/6/15	8.0	
第5回	5-173	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000121	2005/6/13	8.0	
第5回	5-174	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000122	2005/6/13	8.0	
第5回	5-177	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000129	2005/6/15	8.0	
第5回	5-180	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000148	2005/6/20	8.0	
第5回	5-181	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000156	2005/6/27	8.0	
第5回	5-182	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000159	2005/6/27	8.0	
第5回	5-185	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000164	2005/6/27	8.0	
第5回	5-186	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000165	2005/6/27	8.0	
第5回	5-187	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000167	2005/6/27	8.0	
第5回	5-187	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000167	2005/8/18	8.0	
第5回	5-188	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000171	2005/6/30	8.0	
第5回	5-189	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000173	2005/6/30	8.0	
第5回	5-190	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000175	2005/6/30	8.0	
第5回	5-191	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000176	2005/6/30	8.0	
第5回	5-192	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000181	2005/6/30	8.0	
第5回	5-194	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000185	2005/7/4	8.0	
第5回	5-195	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000186	2005/7/4	8.0	
第5回	5-196	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000187	2005/7/4	8.0	
第5回	5-197	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000189	2005/7/4	8.0	
第5回	5-198	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000190	2005/7/4	8.0	
第5回	5-200	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000194	2005/7/4	8.0	
第5回	5-201	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000202	2005/7/8	8.0	
第5回	5-202	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000203	2005/7/8	8.0	
第5回	5-203	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000204	2005/7/8	8.0	
第5回	5-204	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000206	2005/7/8	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢（歳）	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語（PT）								識別番号	報告日	MedDRA（Ver.）	
第5回	5-205	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コロンビア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000209	2005/7/8	8.0	
第5回	5-207	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000213	2005/7/11	8.0	
第5回	5-208	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000214	2005/7/11	8.0	
第5回	5-209	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000219	2005/7/11	8.0	
第5回	5-210	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000230	2005/7/11	8.0	
第5回	5-211	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000232	2005/7/12	8.0	
第5回	5-213	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000235	2005/7/12	8.0	
第5回	5-215	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000240	2005/7/15	8.0	
第5回	5-216	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000241	2005/7/15	8.0	
第5回	5-217	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000242	2005/7/15	8.0	
第5回	5-218	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000248	2005/7/15	8.0	
第5回	5-219	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000249	2005/7/15	8.0	
第5回	5-220	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000250	2005/7/15	8.0	
第5回	5-221	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000251	2005/7/15	8.0	
第5回	5-223	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000254	2005/7/19	8.0	
第5回	5-224	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000256	2005/7/19	8.0	
第5回	5-225	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000257	2005/7/22	8.0	
第5回	5-226	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000258	2005/7/22	8.0	
第5回	5-227	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000259	2005/7/22	8.0	
第5回	5-228	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000261	2005/7/22	8.0	
第5回	5-229	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000264	2005/7/22	8.0	
第5回	5-230	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000267	2005/7/22	8.0	
第5回	5-231	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000274	2005/7/26	8.0	
第5回	5-232	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000276	2005/7/26	8.0	
第5回	5-233	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000279	2005/7/26	8.0	
第5回	5-234	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000297	2005/7/26	8.0	
第5回	5-235	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000299	2005/7/26	8.0	
第5回	5-236	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000302	2005/7/26	8.0	
第5回	5-237	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000282	2005/7/26	8.0	
第5回	5-239	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000284	2005/7/26	8.0	
第5回	5-241	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000286	2005/7/26	8.0	
第5回	5-242	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000287	2005/7/26	8.0	
第5回	5-243	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000288	2005/7/26	8.0	
第5回	5-245	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000293	2005/7/26	8.0	
第5回	5-249	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000308	2005/7/26	8.0	
第5回	5-250	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000314	2005/7/27	8.0	
第5回	5-251	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000315	2005/7/27	8.0	
第5回	5-252	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000316	2005/7/27	8.0	
第5回	5-253	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000317	2005/7/27	8.0	
第5回	5-254	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000320	2005/7/27	8.0	
第5回	5-255	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000321	2005/7/27	8.0	
第5回	5-256	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000334	2005/7/29	8.0	
第5回	5-258	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000342	2005/8/2	8.0	
第5回	5-260	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000353	2005/8/2	8.0	
第5回	5-262	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000358	2005/8/2	8.0	
第5回	5-265	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000383	2005/8/3	8.0	
第5回	5-266	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000387	2005/8/3	8.0	
第5回	5-268	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000396	2005/8/10	8.0	
第5回	5-269	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000397	2005/8/10	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-270	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000401	2005/8/10	8.0	
第5回	5-271	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/8/11	8.0	
第5回	5-272	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000407	2005/8/23	8.0	
第5回	5-273	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000408	2005/8/23	8.0	
第5回	5-274	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000410	2005/8/24	8.0	
第5回	5-275	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000415	2005/8/24	8.0	
第5回	5-277	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000423	2005/8/30	8.0	
第5回	5-278	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000424	2005/8/30	8.0	
第5回	5-279	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000425	2005/8/30	8.0	
第5回	5-280	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000427	2005/8/30	8.0	
第5回	5-282	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000429	2005/8/30	8.0	
第5回	5-283	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000430	2005/8/30	8.0	
第5回	5-284	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000431	2005/8/30	8.0	
第5回	5-287	臨床検査	C型肝炎ウイルス	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000107	2005/3/3	7.1	
第5回	5-288	臨床検査	C型肝炎ウイルス	イギリス	男性	25	不明	不明	症例報告	外国製品	05000003	2005/4/18	8.0	
第5回	5-289	臨床検査	C型肝炎ウイルス	イギリス	男性	57	不明	不明	症例報告	外国製品	04000102	2005/3/3	7.1	
第5回	5-290	臨床検査	C型肝炎ウイルス	イギリス	男性	58	不明	不明	症例報告	外国製品	04000104	2005/3/3	7.1	
第5回	5-291	臨床検査	C型肝炎ウイルス	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000120	2005/3/18	8.0	
第5回	5-292	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000024	2005/5/26	8.0	
第5回	5-293	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000055	2005/5/30	8.0	
第5回	5-294	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000059	2005/5/30	8.0	
第5回	5-295	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000060	2005/5/30	8.0	
第5回	5-296	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000101	2005/6/1	8.0	
第5回	5-297	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000108	2005/6/7	8.0	
第5回	5-298	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000110	2005/6/9	8.0	
第5回	5-299	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000115	2005/6/9	8.0	
第5回	5-300	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000117	2005/6/9	8.0	
第5回	5-301	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000123	2005/6/13	8.0	
第5回	5-302	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000127	2005/6/15	8.0	
第5回	5-303	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000128	2005/6/15	8.0	
第5回	5-304	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000130	2005/6/15	8.0	
第5回	5-305	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000131	2005/6/15	8.0	
第5回	5-306	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000132	2005/6/15	8.0	
第5回	5-307	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000138	2005/6/20	8.0	
第5回	5-308	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000139	2005/6/20	8.0	
第5回	5-309	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000140	2005/6/20	8.0	
第5回	5-310	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000141	2005/6/20	8.0	
第5回	5-311	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000142	2005/6/20	8.0	
第5回	5-312	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000143	2005/6/20	8.0	
第5回	5-313	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000146	2005/6/20	8.0	
第5回	5-314	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000149	2005/6/27	8.0	
第5回	5-315	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000151	2005/6/27	8.0	
第5回	5-316	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000152	2005/6/27	8.0	
第5回	5-317	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ		不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000153	2005/6/27	8.0	
第5回	5-318	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000154	2005/6/27	8.0	
第5回	5-319	臨床検査	C型肝炎ウイルス	カナダ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000157	2005/6/27	8.0	
第5回	5-320	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000158	2005/6/27	8.0	
第5回	5-321	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000160	2005/6/27	8.0	
第5回	5-322	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000163	2005/6/27	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-323	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000166	2005/6/27	8.0	
第5回	5-324	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000170	2005/6/30	8.0	
第5回	5-325	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000172	2005/6/30	8.0	
第5回	5-326	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000174	2005/6/30	8.0	
第5回	5-327	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000177	2005/6/30	8.0	
第5回	5-328	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000178	2005/6/30	8.0	
第5回	5-329	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000179	2005/6/30	8.0	
第5回	5-330	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000180	2005/6/30	8.0	
第5回	5-331	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000184	2005/7/4	8.0	
第5回	5-332	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000188	2005/7/4	8.0	
第5回	5-333	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000192	2005/7/4	8.0	
第5回	5-334	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000193	2005/7/4	8.0	
第5回	5-335	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000197	2005/7/8	8.0	
第5回	5-336	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000198	2005/7/8	8.0	
第5回	5-337	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000199	2005/7/8	8.0	
第5回	5-338	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000200	2005/7/8	8.0	
第5回	5-339	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000201	2005/7/8	8.0	
第5回	5-340	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000205	2005/7/8	8.0	
第5回	5-341	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000207	2005/7/8	8.0	
第5回	5-342	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000208	2005/7/8	8.0	
第5回	5-343	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000210	2005/7/8	8.0	
第5回	5-344	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000211	2005/7/8	8.0	
第5回	5-345	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000216	2005/7/11	8.0	
第5回	5-346	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000217	2005/7/11	8.0	
第5回	5-347	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000220	2005/7/11	8.0	
第5回	5-348	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000222	2005/7/11	8.0	
第5回	5-349	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000224	2005/7/11	8.0	
第5回	5-350	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000229	2005/7/11	8.0	
第5回	5-351	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000236	2005/7/12	8.0	
第5回	5-352	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000247	2005/7/15	8.0	
第5回	5-353	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000255	2005/7/19	8.0	
第5回	5-354	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000260	2005/7/22	8.0	
第5回	5-355	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000265	2005/7/22	8.0	
第5回	5-356	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000266	2005/7/22	8.0	
第5回	5-357	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000268	2005/7/22	8.0	
第5回	5-358	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000269	2005/7/22	8.0	
第5回	5-359	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000270	2005/7/22	8.0	
第5回	5-360	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000271	2005/7/22	8.0	
第5回	5-361	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000275	2005/7/26	8.0	
第5回	5-362	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000277	2005/7/26	8.0	
第5回	5-363	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000278	2005/7/26	8.0	
第5回	5-364	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000298	2005/7/26	8.0	
第5回	5-365	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000300	2005/7/26	8.0	
第5回	5-366	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000301	2005/7/26	8.0	
第5回	5-367	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000303	2005/7/26	8.0	
第5回	5-368	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000304	2005/7/26	8.0	
第5回	5-369	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000280	2005/7/26	8.0	
第5回	5-370	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000289	2005/7/26	8.0	
第5回	5-371	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000290	2005/7/26	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢（歳）	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語（PT）								識別番号	報告日	MedDRA（Ver.）	
第5回	5-372	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000291	2005/7/26	8.0	
第5回	5-373	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000294	2005/7/26	8.0	
第5回	5-374	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000306	2005/7/26	8.0	
第5回	5-375	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000307	2005/7/26	8.0	
第5回	5-376	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000309	2005/7/27	8.0	
第5回	5-377	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000313	2005/7/27	8.0	
第5回	5-378	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000318	2005/7/27	8.0	
第5回	5-379	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000322	2005/7/27	8.0	
第5回	5-380	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000323	2005/7/27	8.0	
第5回	5-381	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	41	不明	不明	症例報告	外国製品	05000326	2005/7/27	8.0	
第5回	5-382	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000329	2005/7/29	8.0	
第5回	5-383	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000330	2005/7/29	8.0	
第5回	5-384	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000331	2005/7/29	8.0	
第5回	5-385	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000332	2005/7/29	8.0	
第5回	5-386	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000333	2005/7/29	8.0	
第5回	5-387	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000336	2005/7/29	8.0	
第5回	5-388	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000337	2005/7/29	8.0	
第5回	5-389	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000338	2005/7/29	8.0	
第5回	5-390	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000339	2005/7/29	8.0	
第5回	5-391	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000343	2005/8/2	8.0	
第5回	5-392	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000344	2005/8/2	8.0	
第5回	5-393	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000345	2005/8/2	8.0	
第5回	5-394	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000346	2005/8/2	8.0	
第5回	5-395	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000351	2005/8/2	8.0	
第5回	5-396	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000354	2005/8/2	8.0	
第5回	5-397	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000355	2005/8/2	8.0	
第5回	5-398	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000357	2005/8/2	8.0	
第5回	5-399	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000359	2005/8/2	8.0	
第5回	5-400	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000362	2005/8/2	8.0	
第5回	5-401	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000370	2005/8/3	8.0	
第5回	5-402	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000373	2005/8/3	8.0	
第5回	5-403	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000374	2005/8/3	8.0	
第5回	5-404	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000377	2005/8/3	8.0	
第5回	5-405	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000378	2005/8/3	8.0	
第5回	5-406	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000381	2005/8/3	8.0	
第5回	5-407	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000382	2005/8/3	8.0	
第5回	5-408	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000384	2005/8/3	8.0	
第5回	5-409	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000385	2005/8/3	8.0	
第5回	5-410	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000388	2005/8/8	8.0	
第5回	5-411	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000389	2005/8/8	8.0	
第5回	5-412	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000391	2005/8/8	8.0	
第5回	5-413	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000395	2005/8/10	8.0	
第5回	5-414	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000398	2005/8/10	8.0	
第5回	5-415	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000399	2005/8/10	8.0	
第5回	5-416	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000400	2005/8/10	8.0	
第5回	5-417	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000405	2005/8/18	8.0	
第5回	5-418	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000409	2005/8/24	8.0	
第5回	5-419	臨床検査	C型肝炎ウイルス	オーストラリア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000411	2005/8/24	8.0	
第5回	5-420	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000412	2005/8/24	8.0	

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢(歳)	発現時期(年/月/日)	転帰	出典	区分	備考		
		器官別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)
第5回	5-421	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000413	2005/8/24	8.0
第5回	5-422	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000414	2005/8/24	8.0
第5回	5-423	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000418	2005/8/26	8.0
第5回	5-424	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000420	2005/8/26	8.0
第5回	5-425	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000421	2005/8/30	8.0
第5回	5-426	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000426	2005/8/30	8.0
第5回	5-427	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000432	2005/8/30	8.0
第5回	5-001	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1986/3	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0
第5回	5-288	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	25	1985/10/25	不明	症例報告	外国製品	05000003	2005/4/18	8.0
第5回	5-006	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	04000119	2005/3/18	8.0
第5回	5-287	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1984/2/16	不明	症例報告	外国製品	04000107	2005/3/3	7.1
第5回	5-285	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1983/12	不明	症例報告	外国製品	04000128	2005/3/31	8.0
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	A型肝炎	イギリス	男性	29	不明	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	29	不明	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1
第4回	4-02	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000078	2004/10/8	7.1
第4回	4-03	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2004/10/8	7.1
第4回	4-04	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	15	1990/7	不明	症例報告	外国製品	04000076	2004/10/8	7.1
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	29	不明	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1
第4回	4-02	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000078	2004/10/8	7.1
第4回	4-03	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2004/10/8	7.1
第4回	4-05	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	31	不明	不明	症例報告	外国製品	04000080	2004/10/8	7.1
第4回	4-06	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	34	不明	不明	症例報告	外国製品	04000079	2004/10/8	7.1
第4回	4-07	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	25	不明	不明	症例報告	当該製品	04000100	2005/2/24	7.1
第4回	4-08	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	41	不明	不明	症例報告	当該製品	04000099	2005/2/24	7.1
第4回	4-09	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	27	不明	不明	症例報告	外国製品	04000098	2005/2/24	7.1
第4回	4-10	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	女性	22	不明	不明	症例報告	外国製品	04000095	2005/2/21	7.1
第4回	4-11	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	17	不明	不明	症例報告	外国製品	04000094	2005/2/21	7.1
第4回	4-12	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000075	2004/10/8	7.1
第4回	4-13	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	32	1988/8	不明	症例報告	外国製品	04000074	2004/10/8	7.1
第4回	4-06	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	34	1985/1/9	不明	症例報告	外国製品	04000079	2004/10/8	7.1
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	29	1985	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1
第4回	4-04	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	15	1984/12/14	不明	症例報告	外国製品	04000076	2004/10/8	7.1
第4回	4-05	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	31	1987	不明	症例報告	外国製品	04000080	2004/10/8	7.1
第4回	4-03	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	11	1981/11/23	不明	症例報告	外国製品	04000081	2004/10/8	7.1
第3回	3-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	トルコ	男性	44	2001/11/22	不明	症例報告	当該製品	04000001	2004/4/1	7.0

90110	2009/3/27	バクスター	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	人アルブミン	

別紙様式第4

別紙(3)

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回	報告なし										
第11回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	37	2007/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-07000251 報告日:2008年4月30日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2007/8/7	回復	症例報告	当該製品	識別番号1-07000093 報告日:2007年10月11日
第9回	報告なし										
第8回	報告なし										
第7回	報告なし										
第6回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	77	2005/9/28	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000493 報告日:2005年12月27日
第5回	報告なし										
第4回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	ドイツ	男	68	2004/08	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-04000088 報告日:2004年11月22日
第3回	報告なし										
第2回	報告なし										
第1回	報告なし										

MedDRA /J Ver.11.1

90111	2009/3/27	CSLベーリング	フィブリノゲン加第X III因子	アプロチニン液

別紙様式第4

別紙(4)

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回	1	感染症および寄生虫症	HIV感染	ドイツ	男	35	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000029 報告日:2009年02月17日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	35	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000029 報告日:2009年02月17日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	77	2009/1/5	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000039 報告日:2009年02月17日
第11回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	37	2007/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-07000251 報告日:2008年4月30日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	60	2007/4/13	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000005 報告日:2008年5月29日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	24	2008/1/10	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000026 報告日:2008年4月1日
	2	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2007/8/7	回復	症例報告	当該製品	識別番号1-07000093 報告日:2007年10月11日
第9回		報告なし									
第8回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	41	2006/11/21	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000029 報告日：2006年12月20日
	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	ドイツ	女	41	2006/11/21	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000029 報告日：2006年12月20日
	1	臨床検査	C型肝炎RNA陽性	ドイツ	女	41	2006/11/21	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000029 報告日：2006年12月20日
第7回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	63	2005年11月	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-06000004 報告日:2006年5月18日
第6回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	74	2005/10/21	死亡	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000494 報告日:2005年12月27日
	1	感染症および寄生虫症	輸血後肝炎	ドイツ	男	74	2005/10/21	死亡	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000494 報告日:2005年12月27日
	1	臨床検査	抗HBs抗体陽性	ドイツ	男	74	2005/10/21	死亡	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000494 報告日:2005年12月27日
	2	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	77	2005/9/28	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000493 報告日:2005年12月27日
第5回	1	感染症および寄生虫症	ウイルス性肝炎	ドイツ	女	55	1995年	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-04000122 報告日:2005年6月8日
第4回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	フランス	男	68	2004/08	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-04000088 報告日:2004年11月22日
第3回		報告なし									
第2回		報告なし									
	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男	64歳	2003/7/2	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-51 報告日:2003年10月10日
	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	ドイツ	男	64歳	2003/7/2	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-51 報告日:2003年10月10日
	1	臨床検査	C型肝炎RNA陽性	ドイツ	男	64歳	2003/7/2	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-51 報告日:2003年10月10日
	2	感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス感染	ドイツ	男	0歳	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003年11月19日

	番号	感染症の種類		発生国	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1回	2	臨床検査	サイトメガロウイルス抗体陽性	ドイツ	男	0歳	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003年11月19日
	2	臨床検査	サイトメガロウイルス抗体陽性	ドイツ	男	0歳	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003年11月19日
	2	臨床検査	サイトメガロウイルス検査陽性	ドイツ	男	0歳	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003年11月19日
	3	臨床検査	C型肝炎RNA陽性	ドイツ	女	71歳	2003/6/27	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-41 報告日:2003年9月11日
	4	感染症および寄生虫症	HIV感染	ドイツ	男	67歳	2000/4頃	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-47 報告日:2003年10月3日
	5	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男	不明	不明	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-40 報告日:2003年9月11日

MedDRA /J Ver.11.1

90112	2009/3/27	CSLベーリング	フィブリノゲン加第X因子	アンチトロンビン

別紙様式第4

別紙(3)

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回	報告なし										
第11回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	37	2007/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-07000251 報告日:2008年4月30日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2007/8/7	回復	症例報告	当該製品	識別番号1-07000093 報告日:2007年10月11日
第9回	報告なし										
第8回	報告なし										
第7回	報告なし										
第6回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	77	2005/9/28	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000493 報告日:2005年12月27日
第5回	報告なし										
第4回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	ドイツ	男	68	2004/08	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-04000088 報告日:2004年11月22日
第3回	報告なし										
第2回	報告なし										
第1回	報告なし										

MedDRA /J Ver.11.1

90113	2009/3/27	CSLベーリング	フィブリノゲン加第XIII因子	フィブリノゲン

別紙様式第4

別紙(4)

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回		報告なし									
第11回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	24	2008/1/10	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000031 報告日:2008年3月25日
	2	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	37	2007/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-07000251 報告日:2008年4月30日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2007/8/7	回復	症例報告	当該製品	識別番号1-07000093 報告日:2007年10月11日
第9回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男	50	2007/6/18	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000010 報告日:2007年8月6日
	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	ドイツ	男	50	2007/6/18	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000010 報告日:2007年8月6日
	1	臨床検査	C型肝炎RNA陽性	ドイツ	男	50	2007/6/18	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000010 報告日:2007年8月6日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	61	2007年1月	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000032 報告日:2007年3月30日
	2	臨床検査	C型肝炎陽性	ドイツ	女	61	2007年1月	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000032 報告日:2007年3月30日
第8回		報告なし									
第7回		報告なし									
第6回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	77	2005/9/28	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000493 報告日:2005年12月27日
第5回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	68	2004/7/6	未回復	症例報告	当該製品	識別番号:1-04000325 報告日:2005年3月18日
第4回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	フランス	男	68	2004/08	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-04000088 報告日:2004年11月22日
第3回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	81	1996	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-04000048 報告日:2004年07月30日
第2回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	78	2003/10/20	未回復	症例報告	当該製品	識別番号:1-03000030 報告日:2003/12/26
	2	肝胆道系障害	肝機能異常NOS	日本	男	62	2003/04/07	軽快	症例報告	当該製品	識別番号:A03-22 報告日:2003/08/14
第1回		報告なし									

MedDRA /J Ver.11.1

90114	2009/3/27	CSLベーリング	人血清アルブミン 人血液凝固X因子 フィブリノゲン加第XIII因子	人血清アルブミン

別紙様式第4

別紙(3)

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回	報告なし										
第11回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	37	2007/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-07000251 報告日:2008年4月30日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2007/8/7	回復	症例報告	当該製品	識別番号1-07000093 報告日:2007年10月11日
第9回	報告なし										
第8回	報告なし										
第7回	報告なし										
第6回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	77	2005/9/28	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000493 報告日:2005年12月27日
第5回	報告なし										
第4回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	ドイツ	男	68	2004/08	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-04000088 報告日:2004年11月22日
第3回	報告なし										
第2回	報告なし										
第1回	報告なし										

MedDRA /J Ver.11.1

90115	2009/3/27	CSLベーリング	フィブリノゲン加第X III因子	トロンビン末

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12回	12-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	78	2009/01/05	不明	自発報告	外国製品	8000037、1 回(未完了;同一症例をアルブミンの番号12-1で報告予定) 平成21年2月5日 MedDRA ver.11.1
	12-1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	35	不明	不明	自発報告	外国製品	8000027、3回(完了) 平成21年2月12日 MedDRA ver.11.1
	12-1	感染症および寄生虫症	HIV感染	ドイツ	男	35	不明	不明	自発報告	外国製品	8000027、3回(完了) 平成21年2月12日 MedDRA ver.11.1
	12-1	感染症および寄生虫症	医薬品を介する感染因子の伝播	ドイツ	男	35	不明	不明	自発報告	外国製品	8000027、3回(完了) 平成21年2月12日 MedDRA ver.11.1
第11回	11-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	60	2007/04/13	不明	自発報告	外国製品	08000001、3回(完了) 平成20年7月25日 MedDRA ver.11.0
	11-1	感染症および寄生虫症	医薬品を介する感染因子の伝播	ドイツ	女	60	不明	不明	自発報告	外国製品	08000001、3回(完了) 平成20年7月25日 MedDRA ver.11.0
第10回	10-1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	24	2008/01/10	不明	自発報告	外国製品	07000022、3回(完了;同一症例をアルブミンの番号10-1で報告) 平成20年3月31日 MedDRA ver.10.1
第8回	8-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	41	2006/11/21	不明	自発報告	外国製品	06000026、2回(完了) 平成18年12月27日 MedDRA ver.9.1

	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第6回	6-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	63	2005/11/10	不明	自発報告	外国製品	06000003、2回(追加) 平成18年5月15日 MedDRA ver.9.0
	6-1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	74	2005/10/21	未回復	自発報告	外国製品	05000491、1回(完了) 平成17年12月22日 MedDRA ver.8.1

90118	2009/4/15	化学及血清療法研究所	乾燥濃縮人アンチトロンビンIII		アンチトロンビンIII

別紙様式第4

別紙(4)

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回	報告なし										
第11回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	37	2007/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-07000251 報告日:2008年4月30日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2007/8/7	回復	症例報告	当該製品	識別番号1-07000093 報告日:2007年10月11日
第9回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男	50	2007/6/18	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000010 報告日:2007年8月6日
	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	ドイツ	男	50	2007/6/18	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000010 報告日:2007年8月6日
	1	臨床検査	C型肝炎RNA陽性	ドイツ	男	50	2007/6/18	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000010 報告日:2007年8月6日
第8回	報告なし										
第7回	報告なし										
第6回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	77	2005/9/28	未回復	症例報告	外国製品	識別番号3-05000493 報告日:2005年12月27日
第5回	報告なし										
第4回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	フランス	男	68	2004/08	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-04000088 報告日:2004年11月22日
第3回	報告なし										
第2回	報告なし										
第1回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	フランス	男	57	2003/6/16	不明	症例報告	外国製品	識別番号D03-38 報告日:2003年9月4日 取り下げ報告:2003年11月7日

MedDRA /J Ver.11.1

90121	2009/4/20	CSLベーリング	フィブリノゲン加第XIII因子 人血液凝固第XIII因子	人血液凝固第XIII因子

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回	報告なし										
第11回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	17歳	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000008 報告日:2008年6月6日 取り下げ報告:2008年6月24日
第10回	報告なし										
第9回	報告なし										
第8回	1	臨床検査	HIV検査陽性	英国	男	28ヶ月	1983年	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000035 報告日:2007年4月24日
	1	感染症および寄生虫症	後天性免疫不全症候群	英国	男	28ヶ月	1993年	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000035 報告日:2007年4月24日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	英国	男	28ヶ月	1985年	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000035 報告日:2007年4月24日
	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	英国	男	28ヶ月	1994年	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000035 報告日:2007年4月24日
	1	感染症および寄生虫症	A型肝炎	英国	男	28ヶ月	1994年	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000035 報告日:2007年4月24日
	2	臨床検査	C型肝炎抗体	米国	男	8	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000002 報告日:2007年4月24日 取り下げ報告:2007年5月21日
第7回	報告なし										
第6回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	51	2005年9月	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000477 報告日:2005年11月30日
	2	臨床検査	HIV抗体陽性	英国	女	40	2005年	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000492 報告日:2005年12月27日
	3	臨床検査	B型肝炎抗体	米国	男	10	不明	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000461 報告日:2005年12月6日
	3	臨床検査	抗HBcIgG抗体陽性	米国	男	10	不明	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000461 報告日:2005年12月6日
	3	臨床検査	抗HBe抗体陽性	米国	男	10	不明	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000461 報告日:2005年12月6日
第5回	報告なし										
第4回	報告なし										
第3回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	41	2004年4月30日	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-04000047 報告日:2004年9月24日
第2回	報告なし										
第1回	1	臨床検査	抗HBcIgG抗体陽性	英国	女	48歳	2003年4月28日	不明	症例報告	外国製品	識別番号D03-54 報告日:2003年10月23日
	2	感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス	ドイツ	男	1ヶ月	2003年6月28日	不明	症例報告	外国製品	識別番号D03-39 報告日:2003年9月5日

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回	報告なし										
第11回	報告なし										
第10回	報告なし										
第9回	報告なし										
第8回	報告なし										
第7回	報告なし										
第6回	報告なし										
第5回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-04000125 報告日:2005年5月27日
第4回	報告なし										
第3回	報告なし										
第2回	報告なし										
第1回	報告なし										

MedDRA/J Ver.11.1

90123	2009/4/20	CSLベーリング	抗破傷風ヒト免疫グロブリン	破傷風抗毒素

別紙(3)

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回	報告なし										
第11回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	17歳	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000008 報告日:2008年6月6日 取り下げ報告:2008年6月24日
第10回	報告なし										
第9回	報告なし										
第8回	1	臨床検査	HIV検査陽性	英国	男	28ヶ月	1983年	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000035 報告日:2007年4月24日
	1	感染症および寄生虫症	後天性免疫不全症候群	英国	男	28ヶ月	1993年	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000035 報告日:2007年4月24日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	英国	男	28ヶ月	1985年	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000035 報告日:2007年4月24日
	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	英国	男	28ヶ月	1994年	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000035 報告日:2007年4月24日
	1	感染症および寄生虫症	A型肝炎	英国	男	28ヶ月	1994年	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000035 報告日:2007年4月24日
	2	臨床検査	C型肝炎抗体	米国	男	8	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000002 報告日:2007年4月24日 取り下げ報告:2007年5月21日
第7回	報告なし										
第6回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	米国	男	51	2005年9月	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000477 報告日:2005年11月30日
	2	臨床検査	HIV抗体陽性	英国	女	40	2005年	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000492 報告日:2005年12月27日
	3	臨床検査	B型肝炎抗体	米国	男	10	不明	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000461 報告日:2005年12月6日
	3	臨床検査	抗HBcIgG抗体陽性	米国	男	10	不明	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000461 報告日:2005年12月6日
	3	臨床検査	抗HBe抗体陽性	米国	男	10	不明	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000461 報告日:2005年12月6日
第5回	報告なし										
第4回	報告なし										
第3回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	41	2004年4月30日	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-04000047 報告日:2004年9月24日
第2回	報告なし										
第1回	1	臨床検査	抗HBcIgG抗体陽性	英国	女	48歳	2003年4月28日	不明	症例報告	外国製品	識別番号D03-54 報告日:2003年10月23日
	2	感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス	ドイツ	男	1ヶ月	2003年6月28日	不明	症例報告	外国製品	識別番号D03-39 報告日:2003年9月5日

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12回	12-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	78	2009/01/05	不明	自発報告	外国製品	8000037、1 回(未完了;同一症例をアンチトロンビンⅢの番号12-2で報告) 平成21年2月5日 MedDRA ver.11.1
第11回	11-1	肝胆道系障害	肝機能異常	日本	男	63	2004/02/13	不明	自発報告	当該製品	08000292、2 回(完了) 平成20年7月1日 MedDRA ver.11.0
第10回	10-1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	24	2008/01/10	不明	自発報告	外国製品	07000022、3 回(完了;同一症例をアンスロビンP番号10-1で報告) 平成20年3月31日 MedDRA ver.10.1
第7回	7-2	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	70	不明	死亡	自発報告	当該製品	06000076、2 回(完了;因果関係が否定されたため、報告対象外として完了報告) 平成18年10月20日 (第7回の番号7-2の症例と同一である) MedDRA ver.9.0
	7-1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	34	2005/12/21	回復	自発報告	当該製品	06000004、2 回(完了) 平成18年5月15日 MedDRA ver.8.1
第5回	5-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	87	2005/8/4	不明	自発報告	当該製品	05000116、2 回(取下) 平成17年9月5日 MedDRA ver.8.0

		化学及血清療法研	フィブリノゲン加第Ⅹ因子 乾燥濃縮人活性化プロテインC 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	人血清アル

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12回	12-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	13歳	2008/8/13	未回復	症例報告	当該製品	取下
第11回	11-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2008/05/15、3-08000006
第6回	6-1	感染症および寄生虫症	肝炎ウイルスキャリアー	フランス	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2005/11/15、3-05000462
第4回	4-1	感染症および寄生虫症	細菌性関節炎	フランス	男	不明	2004/3	不明	症例報告	外国製品	2004/09/28、3-04000067
	4-2	感染症および寄生虫症	パルボウイルス感染	日本	不明	不明	不明	不明	その他	当該製品	2005/01/27、5-04000014
	4-3	感染症および寄生虫症	パルボウイルス感染	日本	不明	不明	不明	不明	その他	当該製品	2005/01/27、5-04000014
	4-4	感染症および寄生虫症	パルボウイルス感染	日本	不明	不明	不明	不明	その他	当該製品	2005/01/27、5-04000014
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	43歳	2003/8/20	不明	症例報告	外国製品	2004/04/20、3-04000004
	2-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	29歳	2000/2/14	不明	症例報告	外国製品	2004/08/05、3-03000002
第2回	2-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	29歳	2000/2/14	不明	症例報告	外国製品	2004/01/13、3-03000002

MedDRAバージョン11.1により集計した。

第10回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第9回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第8回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第7回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第5回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第3回症例番号2-1は，第2回症例番号2-1において報告したものの追加報告。

第1回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

90135	2009/4/24	日本メジフィジックス	放射性医薬品基準人血清アルブミン五酢酸テクネチウム(^{99m}Tc)注射液	人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム(^{99m}Tc)

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12回	12-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	13歳	2008/8/13	未回復	症例報告	当該製品	取下
第11回	11-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎.	アメリカ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2008/05/15、3-08000006
第6回	6-1	感染症および寄生虫症	肝炎ウイルスキャリアー	フランス	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2005/11/15、3-05000462
第4回	4-1	感染症および寄生虫症	細菌性関節炎	フランス	男	不明	2004/3	不明	症例報告	外国製品	2004/09/28、3-04000067
	4-2	感染症および寄生虫症	パルボウイルス感染	日本	不明	不明	不明	不明	その他	当該製品	2005/01/27、5-04000014
	4-3	感染症および寄生虫症	パルボウイルス感染	日本	不明	不明	不明	不明	その他	当該製品	2005/01/27、5-04000014
	4-4	感染症および寄生虫症	パルボウイルス感染	日本	不明	不明	不明	不明	その他	当該製品	2005/01/27、5-04000014
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	43歳	2003/8/20	不明	症例報告	外国製品	2004/04/20、3-04000004
	2-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	29歳	2000/2/14	不明	症例報告	外国製品	2004/08/05、3-03000002
第2回	2-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	29歳	2000/2/14	不明	症例報告	外国製品	2004/01/13、3-03000002

MedDRAバージョン11.1により集計した。

第10回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第9回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第8回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第7回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第5回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第3回症例番号2-1は，第2回症例番号2-1において報告したものの追加報告。

第1回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

90136	2009/4/27	バイエル薬品	オクトコグアルファ(遺伝子組換え)		加熱人血液たんぱく

別紙様式第4

別紙5

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12回	12-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	13歳	2008/8/13	未回復	症例報告	当該製品	取下
第11回	11-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2008/05/15、3-08000006
第10回	9-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	55歳	2007/1/3	未回復	症例報告	外国製品	2007/12/19、3-07000007
第9回	9-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	55歳	2007/1/3	未回復	症例報告	外国製品	2007/07/25、3-07000007
第7回	7-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2006/06/19、3-06000020
第6回	5-2	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2005/10/25、3-05000341
	6-2	感染症および寄生虫症	肝炎ウイルスキャリアー	フランス	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2005/11/15、3-05000462
第5回	5-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	31歳	1998/6/4	不明	症例報告	外国製品	2005/03/25、3-04000123
	5-2	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2005/08/01、3-05000341
第4回	4-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	31歳	2004/5/25	不明	症例報告	外国製品	2004/11/12、3-04000085
	4-2	感染症および寄生虫症	細菌性関節炎	フランス	男	不明	2004/3	不明	症例報告	外国製品	2004/09/28、3-04000067
	4-3	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	63歳	2001/5/17	不明	症例報告	外国製品	2004/09/10、3-04000064
	3-35	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	68歳	2001/3/27	不明	症例報告	外国製品	2004/09/14、3-04000057
	4-5	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	47歳	2000/2/25	不明	症例報告	外国製品	2004/10/05、3-04000071
	4-6	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	65歳	1999/3/11	不明	症例報告	外国製品	2004/10/06、3-04000070
	3-6	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	72歳	1998/7/13	不明	症例報告	外国製品	2004/08/31、3-04000056
	4-8	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	58歳	1998/6/2	不明	症例報告	外国製品	2004/09/17、3-04000063
	3-8	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	34歳	1996/10/16	不明	症例報告	外国製品	2004/08/31、3-04000042
	3-34	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/08/31、3-04000054
	3-36	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/08/31、3-04000058
	4-12	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/09/17、3-04000061
	4-13	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/09/10、3-04000062
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	69歳	2004/1/13	不明	症例報告	外国製品	2004/04/27、3-04000005
	3-2	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	43歳	2003/8/20	不明	症例報告	外国製品	2004/04/20、3-04000004
	2-2	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	29歳	2000/2/14	不明	症例報告	外国製品	2004/08/05、3-03000002
	3-4	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	57歳	1999/11/9	不明	症例報告	外国製品	2004/05/10、3-04000008
	3-5	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	84歳	1999/3/16	不明	症例報告	外国製品	2004/07/29、3-04000046

別紙様式第4

別紙5

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3回	3-6	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	72歳	1998/7/13	不明	症例報告	外国製品	2004/08/31、3-04000056
	3-7	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	52歳	1997/1/9	不明	症例報告	外国製品	2004/07/23、3-04000037
	3-8	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	34歳	1996/10/16	不明	症例報告	外国製品	2004/08/31、3-04000042
	3-9	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	80歳	1996/2/26	不明	症例報告	外国製品	2004/08/05、3-04000031
	3-10	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	72歳	1996/1/31	不明	症例報告	外国製品	2004/08/24、3-04000045
	3-11	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	76歳	1996/1/11	不明	症例報告	外国製品	2004/07/13、3-04000033
	2-3	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	75歳	1995/12/13	不明	症例報告	外国製品	2004/08/03、3-03000001
	3-13	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	21歳	1992/2/11	不明	症例報告	外国製品	2004/07/13、3-04000040
	3-14	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	49歳	1992/2/10	不明	症例報告	外国製品	2004/05/19、3-04000010
	2-8	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/08/04、3-03000003
	2-10	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/03/25、3-03000023
	2-11	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/03/25、3-03000024
	2-12	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/03/25、3-03000025
	2-13	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/03/25、3-03000027
	3-20	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/05/19、3-04000009
	3-21	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/06/01、3-04000012
	3-22	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/07/01、3-04000024
	3-23	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/06/28、3-04000019
	3-24	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	46歳	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/07/13、3-04000036
	3-25	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	70歳	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/07/23、3-04000035
	3-26	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	95歳	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/07/13、3-04000034
	3-27	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	68歳	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/07/13、3-04000041
	3-28	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/07/23、3-04000039
	3-29	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	不明	74歳	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/07/13、3-04000038

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3回	3-30	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/07/28、3-04000044
	3-31	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/08/24、3-04000050
	3-32	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/08/24、3-04000051
	3-33	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/08/17、3-04000053
	3-34	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/08/31、3-04000054
	3-35	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/08/31、3-04000057
	3-36	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/08/31、3-04000058
第2回	2-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	88歳	2001/4/20	不明	症例報告	外国製品	2003/12/26、3-03000016
	2-2	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	29歳	2000/2/14	不明	症例報告	外国製品	2004/01/13、3-03000002
	2-3	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	不明	1995/12/13	不明	症例報告	外国製品	2004/01/14、3-03000001
	2-4	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	1991/9	不明	症例報告	外国製品	2003/12/26、3-03000015
	2-5	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2003/10/07、D03-00050
	2-6	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2003/10/07、D03-00049
	2-7	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2003/10/07、D03-00048
	2-8	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2003/11/13、3-03000003
	2-9	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2003/12/24、3-03000009
	2-10	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/02/26、3-03000023
	2-11	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	女	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/02/26、3-03000024
	2-12	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/02/26、3-03000025
	2-13	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2004/02/25、3-03000027
	2-14	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	不明	2003/5	不明	症例報告	外国製品	2003/09/17、D03-00045
	2-15	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2003/09/17、D03-00046

MedDRAバージョン11.1により集計した。

第10回症例番号9-1は，第9回症例番号9-1において報告したものの追加報告。

第8回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第6回症例番号5-2は，第5回症例番号5-2において報告したものの追加報告。

第4回症例番号3-35, 3-6, 3-8, 3-34, 3-36は，それぞれ第3回症例番号3-35, 3-6, 3-8, 3-34, 3-36において報告したものの追加報告。

第3回症例番号2-2, 2-3, 2-8, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13は，それぞれ第2回症例番号2-2, 2-3, 2-8, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13において報告したものの追加報告。

第1回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回	12-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	13歳	2008/8/13	未回復	症例報告	当該製品	取下
第11回	11-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2008/05/15、3-08000007
第6回	6-1	感染症および寄生虫症	肝炎ウイルスキャリアー	フランス	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2005/11/15、3-05000462
第4回	4-1	感染症および寄生虫症	細菌性関節炎	フランス	男	不明	2004/3	不明	症例報告	外国製品	2004/09/28、3-04000067
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	43歳	2003/8/20	不明	症例報告	外国製品	2004/04/20、3-04000004
	2-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	29歳	2000/2/14	不明	症例報告	外国製品	2004/08/05、3-03000002
第2回	2-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	29歳	2000/2/14	不明	症例報告	外国製品	2004/01/13、3-03000002

MedDRAバージョン11.1により集計した。

第10回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第9回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第8回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第7回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第5回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第3回症例番号2-1は,第2回症例番号2-1において報告したものの追加報告。

第1回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

90138	2009/4/27	バイエル薬品	オクトコグアルファ(遺伝子組換え)	ウイルス不活化	

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
		器官別大分類	基本語								
第12回	12-1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	男	13歳	2008/8/13	未回復	症例報告	当該製品	取下
第11回	11-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2008/05/15、3-08000007
第6回	6-1	感染症および寄生虫症	肝炎ウイルスキャリアー	フランス	男	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	2005/11/15、3-05000462
第4回	4-1	感染症および寄生虫症	細菌性関節炎	フランス	男	不明	2004/3	不明	症例報告	外国製品	2004/09/28、3-04000067
第3回	3-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	43歳	2003/8/20	不明	症例報告	外国製品	2004/04/20、3-04000004
	2-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	29歳	2000/2/14	不明	症例報告	外国製品	2004/08/05、3-03000002
第2回	2-1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	29歳	2000/2/14	不明	症例報告	外国製品	2004/01/13、3-03000002

MedDRAバージョン11.1により集計した。

第10回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第9回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第8回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第7回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第5回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

第3回症例番号2-1は，第2回症例番号2-1において報告したものの追加報告。

第1回調査期間中に当該生物由来製品によると疑われる感染症の報告はなかった(初回および追加報告ともに)。

90139	2009/4/27	バイエル薬品	オクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	ヒトトランスフェリン

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期（年/月/日）	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語（PT）								識別番号	報告日	MedDRA（Ver.）	
第12回	該当なし													
第11回	10- 1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男性	24歳	2008/1/10	不明	症例報告	外国製品	07000029	2008年4月4日	10.1	2008年2月28日に報告したものの追加報告
第11回	10- 4	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男性	44歳	2007/10/29	未回復	症例報告	外国製品	07000032	2008年4月7日	11.0	2008年3月21日に報告したものの追加報告
第11回	10- 3	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	女性	64歳	1992/7	未回復	症例報告	当該製品	07000252	2008年6月27日	10.1	2008年3月12日に報告したものの追加報告
第10回	10- 1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男性	24歳	2008/1/10	不明	症例報告	外国製品	07000029	2008年2月28日	10.1	
第10回	10- 2	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	女性	78歳	2008/2	不明	症例報告	当該製品	07000245	2008年3月5日	10.1	
第10回	10- 2	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	女性	78歳	2008/12	不明	症例報告	当該製品	07000245	2008年3月21日	10.1	2008年3月5日に報告したものの追加報告
第10回	10- 3	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	女性	64歳	1992/7	未回復	症例報告	当該製品	07000252	2008年3月12日	10.1	
第10回	10- 4	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男性	44歳	2007/10/29	未回復	症例報告	外国製品	07000032	2008年3月21日	11.0	
第9回	9- 1	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	男性	58歳	2007/5/31	未回復	症例報告	当該製品	07000048	2007年6月29日	10.0	
第9回	9- 1	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	男性	58歳	2007/5/31	未回復	症例報告	当該製品	07000048	2007年8月29日	10.0	2007年6月29日に報告したものの追加報告
第9回	9- 1	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	男性	58歳	2007/5/31	未回復	症例報告	当該製品	07000048	2007年9月4日	10.0	2007年6月29日に報告したものの完了報告
第8回	該当なし													
第7回	7- 1	臨床検査	C型肝炎ウイルス	米国	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000021	2006年8月1日	9.1	
第6回	該当なし													
第5回	該当なし													
第4回	4- 1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男性	68歳	2004/7/6	未回復	症例報告	当該製品	04000186	2004年12月16日	7.1	
第3回	1- 1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女性	78歳	2003/4/2	未回復	症例報告	当該製品	04000023	2004年4月27日	7.0	第1回症例番号1-1において報告したもの（未完了報告）の完了報告
第2回	該当なし													
第1回	1- 1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女性	78歳	2003/4/2	不明	症例報告	当該製品	A03-51	2003/8/8（未完了報告）	6.1	

90144	2009/4/30	バクスター	人血清アルブミン	人血清アルブミン

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
	器官別大分類	基本語								
1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	4	2009/1/8	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/2/20提出、識別番号1-08000855　未完了報告
2	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	2	2008/12/8	②軽快	症例報告	当該製品	2008/12/26提出、識別番号1-08000842　未完了報告
3	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	2	2008/12/8	②軽快	症例報告	当該製品	2009/1/9提出、識別番号1-08000842　未完了報告(2番と同一症例)
4	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	21	2008/11/7	②軽快	症例報告	当該製品	2008/12/1提出、識別番号1-08000827　未完了報告
5	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	21	2008/11/7	②軽快	症例報告	当該製品	2008/12/15提出、識別番号1-08000827　未完了報告（4番と同一症例）
6	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	72	2008/10/27	③未回復	症例報告	当該製品	2008/11/19提出、識別番号1-08000821　未完了報告
7	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	76	2008/10/17	③未回復	症例報告	当該製品	2008/12/3提出、識別番号1-08000829　未完了報告
8	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	56	2008/10/16	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/12/3提出、識別番号1-08000830　未完了報告
9	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	24	2008/9/29	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/2/18提出、識別番号1-08000852　未完了報告
10	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	80	2008/9/19	③未回復	症例報告	当該製品	2008/11/4提出、識別番号1-08000817　未完了報告
11	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	0	2008/9/9	②軽快	症例報告	当該製品	2008/10/15提出、識別番号1-08000731　未完了報告
12	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	男	0	2008/9/9	②軽快	症例報告	当該製品	2008/10/15提出、識別番号1-08000731　未完了報告（11番と同一症例）
13	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	0	2008/9/9	②軽快	症例報告	当該製品	2008/11/12提出、識別番号1-08000731　完了報告（11番と同一症例）
14	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	男	0	2008/9/9	②軽快	症例報告	当該製品	2008/11/12提出、識別番号1-08000731　完了報告（11番と同一症例）
15	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	54	2008/8/21	③未回復	症例報告	当該製品	2008/10/24提出、識別番号1-08000716　未完了報告
16	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	70	2008/8/14	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/9/29提出、識別番号1-08000722　未完了報告
17	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	48	2008/7/26	③未回復	症例報告	当該製品	2009/2/10提出、識別番号1-08000848　未完了報告
18	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	31	2008/7/16	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/16提出、識別番号1-08000512　未完了報告 第12回症例番号18は前回報告における第11回症例番号2において報告したものの追加報告
19	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	75	2008/7/10	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/10/24提出、識別番号1-08000511　完了報告 第12回症例番号19は前回報告における第11回症例番号5において報告したものの追加報告
20	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	72	2008/6/6	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/9/29提出、識別番号1-08000721　未完了報告
21	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	55	2008/5/17	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/10提出、識別番号1-08000656　未完了報告
22	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	55	2008/5/17	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/25提出、識別番号1-08000656　未完了報告（21番と同一症例）
23	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	72	2008/1/23	②軽快	症例報告	当該製品	2008/12/15提出、識別番号1-07000277　完了報告 第12回症例番号23は前回報告における第11回症例番号20において報告したものの追加報告
24	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	59	2007/10/26	①回復	症例報告	当該製品	2009/1/7提出、識別番号1-07000123　完了報告 第12回症例番号24は前回報告における第11回症例番号23、24及び前々回報告における第10回症例番号11において報告したものの追加報告

別紙

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

25	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	30	2007/10/15	③未回復	症例報告	当該製品	2009/1/7提出、識別番号1-07000136　完了報告 第12回症例番号25は前回報告における第11回症例番号25及び前々回報告における第10回症例番号14、15において報告したものの追加報告
26	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	48	2007/4/24	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/2/3提出、識別番号1-08000404　完了報告 第12回症例番号26は前回報告における第11回症例番号26において報告したものの追加報告
27	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	52	2007/1/19	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/2/12提出、識別番号1-06000236　完了報告 第12回症例番号27は前々々回報告における第9回症例番号16において報告したものの追加報告
28	感染症および寄生虫症	デング熱	シンガポール	男	64	2007年	①回復	文献	当該製品	2008/10/20提出、識別番号3-08000019　完了報告
29	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	10	2006/11/27	②軽快	症例報告	当該製品	2008/12/3提出、識別番号1-06000192　完了報告 第12回症例番号28は前々々々回報告における第8回症例番号5において報告したものの追加報告
30	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	62	2006/11/24	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/10/8提出、識別番号1-06000196　完了報告 第12回症例番号29は前々々々回報告における第8回症例番号6において報告したものの追加報告
31	感染症および寄生虫症	クレブシエラ感染	日本	男	20	2006/11/18	⑤死亡	症例報告	当該製品	2009/1/22提出、識別番号1-06000186　完了報告
32	感染症および寄生虫症	バシラス感染	日本	男	20	2006/11/18	⑤死亡	症例報告	当該製品	2009/1/22提出、識別番号1-06000186　完了報告(30番と同一症例)
33	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	3	2006/11/2	②軽快	症例報告	当該製品	2008/10/31提出、識別番号1-06000184　完了報告 第12回症例番号32は前々々々回報告における第8回症例番号8において報告したものの追加報告
34	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	80	2006/10/30	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/10/7提出、識別番号1-06000171　完了報告 第12回症例番号33は前々々々回報告における第8回症例番号9において報告したものの追加報告
35	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	42	2006/10/16	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/19提出、識別番号1-06000183　完了報告 第12回症例番号34は前々々々回報告における第8回症例番号11において報告したものの追加報告
36	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	34	2006/9/21	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/11/17提出、識別番号1-06000132　完了報告 第12回症例番号35は前々々々回報告における第8回症例番号13において報告したものの追加報告
37	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	64	2006/9/21	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/1/16提出、識別番号1-06000139　完了報告 第12回症例番号36は前々々々回報告における第8回症例番号12において報告したものの追加報告
38	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	50	2006/9/15	①回復	症例報告	当該製品	2008/11/17提出、識別番号1-06000134　完了報告 第12回症例番号37は前々々々回報告における第8回症例番号14において報告したものの追加報告
39	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	73	2006/8/3	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/18提出、識別番号1-06000109　完了報告 第12回症例番号38は前々々々々回報告における第7回症例番号42において報告したものの追加報告

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

	40	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	53	2006/7/27	②軽快	症例報告	当該製品	2009/2/17提出、識別番号1-06000200　完了報告　第12回症例番号39は前々々々回報告における第8回症例番号15において報告したものの追加報告
	41	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	男	81	2006/7/25	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/1/27提出、識別番号1-06000099　完了報告　第12回症例番号40は前々々々々回報告における第7回症例番号40において報告したものの追加報告
	42	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	31	2006/7/25	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/9/18提出、識別番号1-06000104　完了報告　第12回症例番号41は前々々々々回報告における第7回症例番号41において報告したものの追加報告
	43	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	57	2006/7/20	②軽快	症例報告	当該製品	2008/10/31提出、識別番号1-06000112　完了報告　第12回症例番号42は前々々々回報告における第8回症例番号16において報告したものの追加報告
	44	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	61	2006/7/19	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/2/17提出、識別番号1-06000096　完了報告　第12回症例番号43は前々々々々回報告における第7回症例番号39において報告したものの追加報告
	45	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	82	2006/7/7	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/10/31提出、識別番号1-06000114　完了報告　第12回症例番号44は前々々々回報告における第8回症例番号17において報告したものの追加報告
	46	感染症および寄生虫症	アシネトバクター感染	日本	男	56	2006/7/1	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/1/27提出、識別番号1-06000071　完了報告　第12回症例番号45は前々々々々回報告における第7回症例番号30において報告したものの追加報告
	47	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	35	2006/6/22	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/2/13提出、識別番号1-06000063　完了報告　第12回症例番号46は前々々々々回報告における第7回症例番号27において報告したものの追加報告
	48	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	82	2006/5/19	⑤死亡	症例報告	当該製品	2009/2/13提出、識別番号1-06000049　完了報告　第12回症例番号47は前々々々々回報告における第7回症例番号23、24において報告したものの追加報告
	49	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	83	2005/1/26	③未回復	症例報告	当該製品	2008/10/15提出、識別番号1-08000462　完了報告　第12回症例番号48は前回報告における第11回症例番号47において報告したものの追加報告
第11回	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	31	2008/7/16	②軽快	症例報告	当該製品	2008/8/13 提出、識別番号 1-08000512 未完了報告
	5	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	75	2008/7/10	⑤死亡	症例報告	当該製品	2008/8/12 提出、識別番号 1-08000511 未完了報告
	20	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	72	2008/1/23	②軽快	症例報告	当該製品	2008/3/21 提出、識別番号 1-07000277 未完了報告
	22	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	58	2007/10/26	①回復	症例報告	当該製品	2008/4/22 提出、識別番号 1-07000123 完了報告
	23	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	58	2007/10/26	①回復	症例報告	当該製品	2008/6/24 提出、識別番号 1-07000123 完了報告
	24	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	30	2007/10/15	③未回復	症例報告	当該製品	2008/3/31 提出、識別番号 1-07000136 完了報告
	26	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	47	2007/4/24	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/7/14 提出、識別番号 1-08000404 未完了報告
	47	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	79	2005/1/26	③未回復	症例報告	当該製品	2008/8/5 提出、識別番号 1-08000462 未完了報告
第10回	11	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	58	2007/10/26	②軽快	症例報告	当該製品	2007/11/19 提出、識別番号 1-07000123 未完了報告
	14	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	30	2007/10/15	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/12/4 提出、識別番号 1-07000136 未完了報告

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

	15	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	30	2007/10/15	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/12/11 提出、識別番号 1-07000136 未完了報告
第9回	16	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	52	2007/1/19	③未回復	症例報告	当該製品	2007/3/6 提出、識別番号 1-06000236 未完了報告
第8回	5	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	9	2006/11/27	⑥不明	症例報告	当該製品	2006/12/18 提出、識別番号 1-06000192 未完了報告
	6	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	62	2006/11/24	③未回復	症例報告	当該製品	2006/12/22 提出、識別番号 1-06000196 未完了報告
	8	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	3	2006/11/2	③未回復	症例報告	当該製品	2006/11/30 提出、識別番号 1-06000184 未完了報告
	9	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	80	2006/10/30	⑥不明	症例報告	当該製品	2006/11/13 提出、識別番号 1-06000171 未完了報告
	11	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	42	2006/10/16	③未回復	症例報告	当該製品	2006/11/30 提出、識別番号 1-06000183 未完了報告
	12	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	65	2006/9/21	③未回復	症例報告	当該製品	2006/10/18 提出、識別番号 1-06000139 未完了報告
	13	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	34	2006/9/21	③未回復	症例報告	当該製品	2006/10/11 提出、識別番号 1-06000132 未完了報告
	14	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	50	2006/9/15	①回復	症例報告	当該製品	2006/10/11 提出、識別番号 1-06000134 未完了報告
	15	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	53	2006/7/27	②軽快	症例報告	当該製品	2006/12/27 提出、識別番号 1-06000200 未完了報告
	16	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	57	2006/7/20	②軽快	症例報告	当該製品	2006/9/4 提出、識別番号 1-06000112 未完了報告
	17	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	82	2006/7/7	⑥不明	症例報告	当該製品	2006/9/14 提出、識別番号 1-06000114 未完了報告
第7回	23	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	82	2006/5/19	⑥不明	症例報告	当該製品	2006/6/16 提出、識別番号 1-06000049 未完了報告
	24	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	82	2006/5/19	⑤死亡	症例報告	当該製品	2006/7/6 提出、識別番号 1-06000049 未完了報告
	27	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	35	2006/6/22	⑥不明	症例報告	当該製品	2006/7/6 提出、識別番号 1-06000063 未完了報告
	30	感染症および寄生虫症	アシネトバクター感染	日本	男	56	2006/7/1	③未回復	症例報告	当該製品	2006/7/18 提出、識別番号 1-06000071 未完了報告
	39	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	61	2006/7/19	③未回復	症例報告	当該製品	2006/8/10 提出、識別番号 1-06000096 未完了報告
	40	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	男	81	2006/7/25	③未回復	症例報告	当該製品	2006/8/11 提出、識別番号 1-06000099 未完了報告
	41	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	31	2006/7/25	③未回復	症例報告	当該製品	2006/8/18 提出、識別番号 1-06000104 未完了報告
	42	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	73	2006/8/3	②軽快	症例報告	当該製品	2006/8/28 提出、識別番号 1-06000109 未完了報告

90145	2009/5/1	日本赤十字社	新鮮凍結人血漿	新鮮凍結人血漿

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
	器官別大分類	基本語								
1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	4	2009/1/8	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/2/20提出、識別番号1-08000855　未完了報告
2	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	2	2008/12/8	②軽快	症例報告	当該製品	2008/12/26提出、識別番号1-08000842　未完了報告
3	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	2	2008/12/8	②軽快	症例報告	当該製品	2009/1/9提出、識別番号1-08000842　未完了報告(2番と同一症例)
4	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	21	2008/11/7	②軽快	症例報告	当該製品	2008/12/1提出、識別番号1-08000827　未完了報告
5	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	21	2008/11/7	②軽快	症例報告	当該製品	2008/12/15提出、識別番号1-08000827　未完了報告（4番と同一症例）
6	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	72	2008/10/27	③未回復	症例報告	当該製品	2008/11/19提出、識別番号1-08000821　未完了報告
7	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	76	2008/10/17	③未回復	症例報告	当該製品	2008/12/3提出、識別番号1-08000829　未完了報告
8	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	56	2008/10/16	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/12/3提出、識別番号1-08000830　未完了報告
9	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	24	2008/9/29	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/2/18提出、識別番号1-08000852　未完了報告
10	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	80	2008/9/19	③未回復	症例報告	当該製品	2008/11/4提出、識別番号1-08000817　未完了報告
11	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	0	2008/9/9	②軽快	症例報告	当該製品	2008/10/15提出、識別番号1-08000731　未完了報告
12	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	男	0	2008/9/9	②軽快	症例報告	当該製品	2008/10/15提出、識別番号1-08000731　未完了報告（11番と同一症例）
13	感染症および寄生虫症	細菌感染	日本	男	0	2008/9/9	②軽快	症例報告	当該製品	2008/11/12提出、識別番号1-08000731　完了報告（11番と同一症例）
14	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	男	0	2008/9/9	②軽快	症例報告	当該製品	2008/11/12提出、識別番号1-08000731　完了報告（11番と同一症例）
15	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	54	2008/8/21	③未回復	症例報告	当該製品	2008/10/24提出、識別番号1-08000716　未完了報告
16	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	70	2008/8/14	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/9/29提出、識別番号1-08000722　未完了報告
17	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	48	2008/7/26	③未回復	症例報告	当該製品	2009/2/10提出、識別番号1-08000848　未完了報告
18	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	31	2008/7/16	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/16提出、識別番号1-08000512　未完了報告 第12回症例番号18は前回報告における第11回症例番号2において報告したものの追加報告
19	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	75	2008/7/10	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/10/24提出、識別番号1-08000511　完了報告 第12回症例番号19は前回報告における第11回症例番号5において報告したものの追加報告
20	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	72	2008/6/6	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/9/29提出、識別番号1-08000721　未完了報告
21	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	55	2008/5/17	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/10提出、識別番号1-08000656　未完了報告
22	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	55	2008/5/17	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/25提出、識別番号1-08000656　未完了報告（21番と同一症例）
23	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	72	2008/1/23	②軽快	症例報告	当該製品	2008/12/15提出、識別番号1-07000277　完了報告 第12回症例番号23は前回報告における第11回症例番号20において報告したものの追加報告
24	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	59	2007/10/26	①回復	症例報告	当該製品	2009/1/7提出、識別番号1-07000123　完了報告 第12回症例番号24は前回報告における第11回症例番号23、24及び前々回報告における第10回症例番号11において報告したものの追加報告

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

25	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	30	2007/10/15	③未回復	症例報告	当該製品	2009/1/7提出、識別番号1-07000136　完了報告　第12回症例番号25は前回報告における第11回症例番号25及び前々回報告における第10回症例番号14、15において報告したものの追加報告
26	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	48	2007/4/24	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/2/3提出、識別番号1-08000404　完了報告　第12回症例番号26は前回報告における第11回症例番号26において報告したものの追加報告
27	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	52	2007/1/19	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/2/12提出、識別番号1-06000236　完了報告　第12回症例番号27は前々々回報告における第9回症例番号16において報告したものの追加報告
28	感染症および寄生虫症	デング熱	シンガポール	男	64	2007年	①回復	文献	当該製品	2008/10/20提出、識別番号3-08000019　完了報告
29	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	10	2006/11/27	②軽快	症例報告	当該製品	2008/12/3提出、識別番号1-06000192　完了報告　第12回症例番号28は前々々々回報告における第8回症例番号5において報告したものの追加報告
30	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	62	2006/11/24	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/10/8提出、識別番号1-06000196　完了報告　第12回症例番号29は前々々々回報告における第8回症例番号6において報告したものの追加報告
31	感染症および寄生虫症	クレブシエラ感染	日本	男	20	2006/11/18	⑤死亡	症例報告	当該製品	2009/1/22提出、識別番号1-06000186　完了報告
32	感染症および寄生虫症	バシラス感染	日本	男	20	2006/11/18	⑤死亡	症例報告	当該製品	2009/1/22提出、識別番号1-06000186　完了報告(30番と同一症例)
33	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	3	2006/11/2	②軽快	症例報告	当該製品	2008/10/31提出、識別番号1-06000184　完了報告　第12回症例番号32は前々々々回報告における第8回症例番号8において報告したものの追加報告
34	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	80	2006/10/30	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/10/7提出、識別番号1-06000171　完了報告　第12回症例番号33は前々々々回報告における第8回症例番号9において報告したものの追加報告
35	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	42	2006/10/16	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/19提出、識別番号1-06000183　完了報告　第12回症例番号34は前々々々回報告における第8回症例番号11において報告したものの追加報告
36	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	34	2006/9/21	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/11/17提出、識別番号1-06000132　完了報告　第12回症例番号35は前々々々回報告における第8回症例番号13において報告したものの追加報告
37	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	64	2006/9/21	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/1/16提出、識別番号1-06000139　完了報告　第12回症例番号36は前々々々回報告における第8回症例番号12において報告したものの追加報告
38	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	50	2006/9/15	①回復	症例報告	当該製品	2008/11/17提出、識別番号1-06000134　完了報告　第12回症例番号37は前々々々回報告における第8回症例番号14において報告したものの追加報告
39	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	73	2006/8/3	②軽快	症例報告	当該製品	2008/9/18提出、識別番号1-06000109　完了報告　第12回症例番号38は前々々々々回報告における第7回症例番号42において報告したものの追加報告

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

	40	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	53	2006/7/27	②軽快	症例報告	当該製品	2009/2/17提出、識別番号1-06000200　完了報告　第12回症例番号39は前々々々回報告における第8回症例番号15において報告したものの追加報告
	41	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	男	81	2006/7/25	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/1/27提出、識別番号1-06000099　完了報告　第12回症例番号40は前々々々々回報告における第7回症例番号40において報告したものの追加報告
	42	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	31	2006/7/25	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/9/18提出、識別番号1-06000104　完了報告　第12回症例番号41は前々々々々回報告における第7回症例番号41において報告したものの追加報告
	43	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	57	2006/7/20	②軽快	症例報告	当該製品	2008/10/31提出、識別番号1-06000112　完了報告　第12回症例番号42は前々々々回報告における第8回症例番号16において報告したものの追加報告
	44	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	61	2006/7/19	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/2/17提出、識別番号1-06000096　完了報告　第12回症例番号43は前々々々々回報告における第7回症例番号39において報告したものの追加報告
	45	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	82	2006/7/7	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/10/31提出、識別番号1-06000114　完了報告　第12回症例番号44は前々々々回報告における第8回症例番号17において報告したものの追加報告
	46	感染症および寄生虫症	アシネトバクター感染	日本	男	56	2006/7/1	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/1/27提出、識別番号1-06000071　完了報告　第12回症例番号45は前々々々々回報告における第7回症例番号30において報告したものの追加報告
	47	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	35	2006/6/22	⑥不明	症例報告	当該製品	2009/2/13提出、識別番号1-06000063　完了報告　第12回症例番号46は前々々々々回報告における第7回症例番号27において報告したものの追加報告
	48	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	82	2006/5/19	⑤死亡	症例報告	当該製品	2009/2/13提出、識別番号1-06000049　完了報告　第12回症例番号47は前々々々々回報告における第7回症例番号23、24において報告したものの追加報告
	49	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	83	2005/1/26	③未回復	症例報告	当該製品	2008/10/15提出、識別番号1-08000462　完了報告　第12回症例番号48は前回報告における第11回症例番号47において報告したものの追加報告
第11回	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	31	2008/7/16	②軽快	症例報告	当該製品	2008/8/13 提出、識別番号 1-08000512 未完了報告
	5	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	75	2008/7/10	⑤死亡	症例報告	当該製品	2008/8/12 提出、識別番号 1-08000511 未完了報告
	20	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	72	2008/1/23	②軽快	症例報告	当該製品	2008/3/21 提出、識別番号 1-07000277 未完了報告
	22	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	58	2007/10/26	①回復	症例報告	当該製品	2008/4/22 提出、識別番号 1-07000123 完了報告
	23	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	58	2007/10/26	①回復	症例報告	当該製品	2008/6/24 提出、識別番号 1-07000123 完了報告
	24	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	30	2007/10/15	③未回復	症例報告	当該製品	2008/3/31 提出、識別番号 1-07000136 完了報告
	26	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	47	2007/4/24	⑥不明	症例報告	当該製品	2008/7/14 提出、識別番号 1-08000404 未完了報告
	47	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	79	2005/1/26	③未回復	症例報告	当該製品	2008/8/5 提出、識別番号 1-08000462 未完了報告
第10回	11	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	58	2007/10/26	②軽快	症例報告	当該製品	2007/11/19 提出、識別番号 1-07000123 未完了報告
	14	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	30	2007/10/15	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/12/4 提出、識別番号 1-07000136 未完了報告

別紙様式第4

感染症発生症例一覧

	15	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	30	2007/10/15	⑥不明	症例報告	当該製品	2007/12/11 提出、識別番号 1-07000136 未完了報告
第9回	16	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	52	2007/1/19	③未回復	症例報告	当該製品	2007/3/6 提出、識別番号 1-06000236 未完了報告
第8回	5	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	9	2006/11/27	⑥不明	症例報告	当該製品	2006/12/18 提出、識別番号 1-06000192 未完了報告
	6	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	62	2006/11/24	③未回復	症例報告	当該製品	2006/12/22 提出、識別番号 1-06000196 未完了報告
	8	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	3	2006/11/2	③未回復	症例報告	当該製品	2006/11/30 提出、識別番号 1-06000184 未完了報告
	9	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	80	2006/10/30	⑥不明	症例報告	当該製品	2006/11/13 提出、識別番号 1-06000171 未完了報告
	11	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	42	2006/10/16	③未回復	症例報告	当該製品	2006/11/30 提出、識別番号 1-06000183 未完了報告
	12	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	65	2006/9/21	③未回復	症例報告	当該製品	2006/10/18 提出、識別番号 1-06000139 未完了報告
	13	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	34	2006/9/21	③未回復	症例報告	当該製品	2006/10/11 提出、識別番号 1-06000132 未完了報告
	14	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	50	2006/9/15	①回復	症例報告	当該製品	2006/10/11 提出、識別番号 1-06000134 未完了報告
	15	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	53	2006/7/27	②軽快	症例報告	当該製品	2006/12/27 提出、識別番号 1-06000200 未完了報告
	16	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	57	2006/7/20	②軽快	症例報告	当該製品	2006/9/4 提出、識別番号 1-06000112 未完了報告
	17	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	82	2006/7/7	⑥不明	症例報告	当該製品	2006/9/14 提出、識別番号 1-06000114 未完了報告
第7回	23	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	82	2006/5/19	⑥不明	症例報告	当該製品	2006/6/16 提出、識別番号 1-06000049 未完了報告
	24	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	82	2006/5/19	⑤死亡	症例報告	当該製品	2006/7/6 提出、識別番号 1-06000049 未完了報告
	27	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	35	2006/6/22	⑥不明	症例報告	当該製品	2006/7/6 提出、識別番号 1-06000063 未完了報告
	30	感染症および寄生虫症	アシネトバクター感染	日本	男	56	2006/7/1	③未回復	症例報告	当該製品	2006/7/18 提出、識別番号 1-06000071 未完了報告
	39	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	男	61	2006/7/19	③未回復	症例報告	当該製品	2006/8/10 提出、識別番号 1-06000096 未完了報告
	40	感染症および寄生虫症	敗血症	日本	男	81	2006/7/25	③未回復	症例報告	当該製品	2006/8/11 提出、識別番号 1-06000099 未完了報告
	41	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	31	2006/7/25	③未回復	症例報告	当該製品	2006/8/18 提出、識別番号 1-06000104 未完了報告
	42	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	73	2006/8/3	②軽快	症例報告	当該製品	2006/8/28 提出、識別番号 1-06000109 未完了報告

90146	2009/5/1	日本赤十字社	人血小板濃厚液	人血小板濃厚液

MedDRA/J Ver. 12.0J