

医薬品 研究報告 調査報告書

<p>識別番号・報告回数</p>			<p>報告日</p>	<p>第一報入手日 2009. 3. 18</p>	<p>新医薬品等の区分 該当なし</p>	<p>総合機構処理欄</p>
<p>一般的名称</p>	<p>解凍人赤血球濃厚液</p>			<p>山田典栄, 四柳宏, 小板橋優, 長瀬良彦, 高橋秀明, 奥瀬千晃, 安田清美, 鈴木通博, 伊東文生, 飯野四郎, 小池和彦, 第37回日本肝臓学会東部会; 2008 Dec 3-4; 東京.</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>解凍赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 解凍赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社) 照射解凍赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>		<p>日本</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○首都圏におけるB型急性肝炎の最近の動向 目的:わが国のB型急性肝炎(AH-B)はいまだ減少傾向にない。近年は慢性化率の高いgenotype AによるAH-Bが増加している。今回、2006年以降のB型急性肝炎の実態を2005年以前と比較し、現行のHBワクチンの有効性について検討した。 方法:首都圏3施設において診療したAH-B146例(1994-2005年109例、2006-2008年37例)に対しgenotype、感染経路、臨床経過を検討した。また、ワクチンの予防効果を検討するため63例に対し、a determinant regionのアミノ酸配列を決定した。 結果:(1)genotypeは1994-2005年ではA38%、B10%、C51%、D1%であった。2006-2008年ではA70.3%、B13.5%、C13.5%、F2.7%であり、Aの割合が急増していた。2006-2008年のgenotypeAの感染経路は同性間性交渉54%、異性間性交渉25%、不明21%であり、性交渉の相手は不特定の場合が多かったが、日本人特定パートナーからの感染を2例認めた。genotypeA26例中、慢性化1例、慢性化阻止のため核酸アナログを使用した2例を認めた。HIV抗体検査を37例中14例で施行し、陽性の2例はHBVgenotypeAだった。(2)ワクチン株3株間でAA126、131、143のアミノ酸配列の不一致を認めた。a determinant regionのアミノ酸配列は、genotype間で最高11個異なり、genotypeAの1例でVaccine-Induced Escape Mutantである145番のアミノ酸変異、genotypeCの4例で131番の変異を認めた。 考察:首都圏においてHBVgenotypeAは急増しており、新規日本人キャリアからの二次感染が疑われる。genotype間でアミノ酸配列は大きく異なり、ワクチンによる感染予防のためには十分な抗体価を誘導する必要がある。Vaccine-Induced Escape Mutantの蔓延状況を調査する必要がある。 結論:genotypeAのB型肝炎は急速に広がりつつあり、現行のワクチンの感染防御に関する検討、ユニバーサルワクチンを含めた感染対策の検討が必要である。</p>					<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>解凍赤血球濃厚液「日赤」 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」 解凍赤血球-LR「日赤」 照射解凍赤血球-LR「日赤」</p> <p>血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク</p>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>首都圏においてHBVgenotypeAは急速に増加しており、新規日本人キャリアからの二次感染が疑われることが急性B型肝炎症例の検討から明らかになったとの報告である。</p>			<p>日本赤十字社では、HBs抗原検査及びHBc抗体検査を実施することに加えて、HBVについて20プールでスクリーニングNATを行い、陽性血液を排除している。また、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)及び精度を向上させた新NATシステムを導入した。HBV感染に関する新たな知見等について今後も情報の収集に努める。</p>			



### O-85 首都圏における B 型急性肝炎の最近の動向

○山田典栄<sup>1</sup>, 四柳 宏<sup>2</sup>, 小坂橋優<sup>1</sup>, 長瀬良彦<sup>3</sup>, 高橋秀明<sup>1</sup>, 奥瀬千晃<sup>1</sup>, 安田清美<sup>1</sup>, 鈴木通博<sup>1</sup>, 伊東文生<sup>1</sup>, 飯野四郎<sup>1</sup>, 小池和彦<sup>2</sup>

聖マリアンナ医大消化器・肝臓内科<sup>1</sup>, 東京大感染症内科<sup>2</sup>, 川崎市立多摩病院消化器肝臓内科<sup>3</sup>, 清川病院肝臓病研究センター<sup>4</sup>

【目的】わが国における B 型急性肝炎 (AH-B) はいまだ減少傾向にない。さらに近年は慢性化率の高い genotype A による AH-B が増加している。今回、2006 年以降の B 型急性肝炎の実態について調査し 2005 年以前と比較を行った。また、現行の HB ワクチンの有効性について検討した。

【方法】首都圏 3 施設において診療した AH-B 146 例 (1994-2005 年 109 例, 2006-2008 年 37 例) に対し genotype, 感染経路, 臨床経過に関する検討を行った。また、ワクチンの予防効果を検討するため 63 例に対し、a determinant region のアミノ酸配列を決定した。

【結果】(1) genotype は 1994 年から 2005 年では type A 38%, type B 10%, type C 51%, type D 1% であった。2006 年から 2008 年では type A 70.3%, type B 13.5%, type C 13.5%, type F 2.7% であり, type A の割合が急増していた。2006 年から 2008 年の type A の感染経路は同性間性交渉 54%, 異性間性交渉 25%, 不明 21% であった。性交渉の相手は不特定の場合が多かったが日本人特定パートナーからの感染を 2 例認めた。Type A 26 例中, 慢性化 1 例, 慢性化阻止のため核酸アナログを使用した症例 2 例を認めた。HIV 抗体検査を 37 例中 14 例で施行し 2 例で HIV 陽性でありいずれも HBV type A であった。(2) ワクチン株 3 株間で AA126, 131, 143 のアミノ酸配列の不一致を認めた。A determinant region のアミノ酸配列は Genotype 間で最高 11 個異なり, アミノ酸の疎水性・親水性および 2 次構造も異なっていた。また Type A の 1 例で Vaccine-Induced Escape Mutant として知られる 145 番のアミノ酸変異, type C の 4 例で 131 番のアミノ酸変異を認めた。

【考察】首都圏において HBV type A は急速に増加しており, 新規日本人キャリアからの二次感染が生じていることが疑われる。Genotype 間でのアミノ酸配列は大きく異なっており, ワクチン接種による B 型肝炎の予防のためには十分な抗体価を誘導する必要がある。また, Vaccine-Induced Escape Mutant の蔓延状況を調査する必要がある。

【結論】Genotype A の B 型肝炎は急速に広がりつつあり, 現行の HB ワクチンの感染防御に関するさらなる検討, およびユニバーサルワクチンを含めた感染対策を検討する必要がある。

### O-86 抗 HIV 療法後の免疫再構築により B 型慢性肝炎の急性増悪をきたしたと考えられた 1 例

○菅野有紀子, 本間史子, 物江恭子, 坂本夏美, 齋藤広信, 阿部和道, 高橋敦史, 横川順子, 入澤篤志, 大平弘正

福島県立医科大学内科学第 2 講座

【症例】72 歳男性

【主訴】発熱

【既往歴】60 歳時: B 型慢性肝炎で 2 か月間入院。輸血歴なし。

【家族歴】肝疾患なし。

【生活歴】喫煙: なし。飲酒: 機会飲酒。

【海外渡航歴】60 歳頃から頻りにタイ, ミャンマーへ旅行。

【現病歴】

平成 19 年 2 月より 39℃ の発熱が出現し 4 月 11 日近医に入院。抗生剤で改善に乏しく抗 HIV 抗体陽性であったため, 4 月 25 日当科血液内科を紹介された。血液検査でトランスアミナーゼ正常, WBC 4100/μl, Ly 6% (CD4 3.93/μl), HBs 抗原陽性, HBs 抗体陰性, HBe 抗体陽性, HBe 抗原陽性, HBe 抗体陰性, HBV-DNA (TMA) 8.7 LGE 以上, HBV genotype Ba, precore 野生型, core promotor 変異型, HAV IgM 陰性, HCV 抗体陰性, CMV IgM 陰性, CMV IgG 陽性, HIV-1 RNA 120,000 copies/ml であった。5 月 16 日よりエムトリシタピン・フマル酸テノホビルジソプロキシル (TDF/FTC), リトナビル, 硫酸アタザナビルによる抗 HIV 療法が開始。6 月 20 日, AST 92 IU/l, ALT 95 IU/l, ALP 309 IU/l, TB 22 mg/dl と肝障害が出現。HBV-DNA (TMA) は 5.8 LGE と低下していた。7 月 4 日 AST 503 IU/l, ALT 657 IU/l, ALP 473 IU/l, TB 38 mg/dl と肝障害の増悪を認め当科紹介され入院。

【入院後経過】

肝機能障害の推移は CD4 の増加, HBV-DNA 量の低下の時期と一致しており, 抗 HIV 療法後の免疫再構築による B 型慢性肝炎の急性増悪と考えられた。TDF/FTC を内服していたため SNMC 投与にて経過観察していたところ肝機能は徐々に改善し 7 月 12 日に退院となった。

【考察】

HIV/HBV 重複感染患者における抗 HIV 療法は, HBV にも抗ウイルス効果を示す TDF を含む多剤併用療法 (HAART) が考慮される。HAART の効果がみられた際に, 免疫再構築に関連した免疫応答の改善が起こり, 細胞傷害性キラー T 細胞などを介する HBV 排除のため肝機能の悪化をみる場合がある。本症例も臨床経過から免疫再構築による肝機能障害と考えられた。HIV/HBV 重複感染患者の治療は, 薬剤耐性の問題や HAART の薬剤変更に伴う HBV 増殖の問題などがあり, 個々の症例の病態に応じた治療計画が必要である。当科で経験した HIV/HBV 重複感染患者の経過と問題点について若干の文献的考察を加えて報告する。

医薬品 研究報告 調査報告書

<p>識別番号・報告回数</p>			<p>報告日</p>	<p>第一報入手日 2009. 4. 10</p>	<p>新医薬品等の区分 該当なし</p>	<p>総合機構処理欄</p>
<p>一般的名称</p>	<p>人赤血球濃厚液</p>				<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤血球濃厚液-LR「日赤」(日本赤十字社) 照射赤血球濃厚液-LR「日赤」(日本赤十字社)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>FDA, CBER. Available from: <a href="http://www.fda.gov/cber/gdlns/c_hagas.htm">http://www.fda.gov/cber/gdlns/c_hagas.htm</a></p>	<p>米国</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○業界向けガイダンス案—輸血用全血・血液製剤およびヒト細胞・組織およびヒト細胞・組織由来製剤(HCT/Ps)の <i>Trypanosoma cruzi</i> が伝播する危険性を低減するための血清学的検査の使用 FDAは、輸血用全血・血液成分製剤、ヒト細胞・組織及びヒト細胞・組織由来製剤(HCT/Ps)の <i>Trypanosoma cruzi</i> (<i>T. cruzi</i>) が伝播する危険性を低減するための血清学的検査実施を勧告する。 ・全ての供血に対し、供血者血液を用いて認可された <i>T. cruzi</i> 抗体のスクリーニングを行う。 ・再検査にて <i>T. cruzi</i> 抗体陽性となった供血者及びシャーガス病の既往がある供血者は供血無期延期とし、その旨を本人に通知する。 ・認可された確認検査の手段が無いことから、再検査で陽性となった供血者についてのリエントリーは推奨しない。 ・再検査で陽性となった供血者には、感染の可能性について通知し、専門医や地域の保健機関等を紹介し、医学的診断検査に基づいたカウンセリングを実施する。 ・認可された試験法では、<i>T. cruzi</i> 以外の病原体との交差反応が認められることがあるため、リーシュマニア症等の <i>T. cruzi</i> 以外の病原体への曝露や、スクリーニング検査の偽陽性などについても検討することが望ましい。 ・再検査にて陽性となった供血者の一連の供血については製剤を確保し、廃棄又は研究用に転用とする。 ・過去の供血についてはルックバック(製剤の回収と受血者への通知)を実施する。 ・認可された <i>T. cruzi</i> 検査法を用いて血液検査を行うこと。認可された検査法以外であっても、<i>T. cruzi</i> 抗体陰性となった場合は、ドナーの適格性決定に使用してよい。陽性となった場合はドナー不適格とする。</p>					<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>赤血球濃厚液-LR「日赤」 照射赤血球濃厚液-LR「日赤」</p> <p>血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク</p>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>米国FDAより、輸血用全血・血液成分製剤、ヒト細胞・組織及びヒト細胞・組織由来製剤(HCT/Ps)の <i>Trypanosoma cruzi</i> が伝播する危険性を低減するための血清学的検査実施についてのガイダンス草案が策定されたとの報告である。</p>			<p>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。</p>			

②

# Guidance for Industry

## Use of Serological Tests to Reduce the Risk of Transmission of *Trypanosoma cruzi* Infection in Whole Blood and Blood Components for Transfusion and Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)

### DRAFT GUIDANCE

**This guidance document is for comment purposes only.**

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

Additional copies of this draft guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD) (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, or by calling 1-800-835-4709 or 301-827-1800, or from the Internet at <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers listed above.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Biologics Evaluation and Research  
March 2009

**Contains Nonbinding Recommendations**

*Draft – Not for Implementation*

**TABLE OF CONTENTS**

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>BACKGROUND .....</b>	<b>2</b>
	<b>A. Blood Donor Screening Tests for Chagas Disease in the United States.....</b>	<b>3</b>
	<b>B. Risk of <i>T. cruzi</i> Infection from Transfusion of Whole Blood and Blood Components.....</b>	<b>4</b>
	<b>C. Risk of <i>T. cruzi</i> Infection to Recipients of Donated HCT/Ps.....</b>	<b>4</b>
<b>III.</b>	<b>RECOMMENDATIONS FOR DONORS OF WHOLE BLOOD AND BLOOD COMPONENTS INTENDED FOR USE IN TRANSFUSION .....</b>	<b>6</b>
	<b>A. Blood Donor Testing and Management .....</b>	<b>6</b>
	<b>B. Product Management .....</b>	<b>7</b>
	<b>C. Reporting the Test Implementation .....</b>	<b>10</b>
<b>IV.</b>	<b>RECOMMENDATIONS FOR DONORS OF HCT/Ps.....</b>	<b>10</b>
	<b>A. Donor Screening—Risk Factors or Conditions.....</b>	<b>10</b>
	<b>B. Donor Testing.....</b>	<b>11</b>
<b>V.</b>	<b>REFERENCES.....</b>	<b>12</b>

Contains Nonbinding Recommendations

*Draft – Not for Implementation*

**Guidance for Industry**

**Use of Serological Tests to Reduce the Risk of Transmission of  
*Trypanosoma cruzi* Infection in Whole Blood and Blood Components  
for Transfusion and Human Cells, Tissues, and Cellular and  
Tissue-Based Products (HCT/Ps)**

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

**I. INTRODUCTION**

We, FDA, are notifying you, establishments that manufacture Whole Blood and blood components intended for use in transfusion, and establishments that make eligibility determinations for donors of HCT/Ps, about FDA approval of a Biologics License Application (BLA) for an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test system for the detection of antibodies to *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). This test is intended for use as a donor screening test to reduce the risk of transmission of *T. cruzi* infection by detecting antibodies to *T. cruzi* in plasma and serum samples from individual human donors, including donors of Whole Blood and blood components intended for use in transfusion, and HCT/P donors (living and cadaveric (non-heart beating)). This guidance document does not apply to the collection of Source Plasma.

In addition, we are providing you with recommendations for unit and donor management, labeling of Whole Blood and blood components, and procedures for reporting implementation of a licensed *T. cruzi* test at your facility or at your contract testing laboratory, as required for blood establishments under Title 21 Code of Federal Regulations 601.12 (21 CFR 601.12). For establishments that make donor eligibility determinations for HCT/P donors, we are notifying you that we have determined *T. cruzi* to be a relevant communicable disease agent under 21 CFR 1271.3(r)(2), and are providing you with recommendations for testing and screening donors for antibodies to *T. cruzi*.

The recommendations made in this guidance with respect to HCT/Ps are in addition to recommendations made in the document entitled "Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)," dated August 2007 (Ref. 1).

## Contains Nonbinding Recommendations

*Draft – Not for Implementation*

We recommend that you implement the recommendations provided in this guidance within one year after a final guidance is issued.

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

## II. BACKGROUND

Chagas disease is caused by the protozoan parasite, *T. cruzi*. The disease is found primarily in Mexico and Central and South America; the pathogenic agent has rarely been reported to cause human infection in the United States (U.S.) by natural vector transmission (Ref. 2). Natural infections are transmitted mainly when the feces of certain blood sucking insects (triatomine bugs, commonly referred to as kissing or chinch bugs) that harbor the infection are rubbed into a bug bite, other wound, or directly into the eyes or mucous membranes. Other primary forms of transmission include congenital (mother to unborn infant), organ transplantation, and blood transfusion. Current estimates are that at least 11 million persons in Mexico and Central and South America carry the parasite chronically and could present a potential source of infection should they become donors. The presence of the pathogenic agent in U.S. and Canadian donors is increasing due to immigration of infected individuals from endemic areas. Some experts estimate that there may be as many as 100,000 persons unknowingly infected with *T. cruzi*, who reside in the U.S. and Canada.

Vector-borne infections are mostly mild in the acute phase and then persist throughout life, usually without symptoms. Acute infection in patients with compromised immune systems, for example, from cancer therapy or organ transplantation, can be very serious and sometimes fatal. Treatment options are limited, but are most effective early in the infection. The lifetime risk of severe cardiac complications (cardiomegaly, heart failure and arrhythmias) or intestinal disorders (megacolon, megaesophagus) in infected individuals averages about 30% (range of 10 to 40% depending on a variety of factors) and may occur many years after the initial infection. During the acute phase of vector-borne Chagas disease, parasites are found in skin lesions at the site of transmission. The parasites are then spread through the bloodstream to various tissues, particularly skeletal muscle (Ref. 3). During the chronic stage of Chagas disease, most persons who harbor the parasite are asymptomatic and unaware of their infection. During this phase, parasites have been demonstrated in muscle (especially cardiac muscle), nerves, and digestive tract, but there has been very little investigation of tissue distribution during that phase (Refs. 3 through 10).