

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

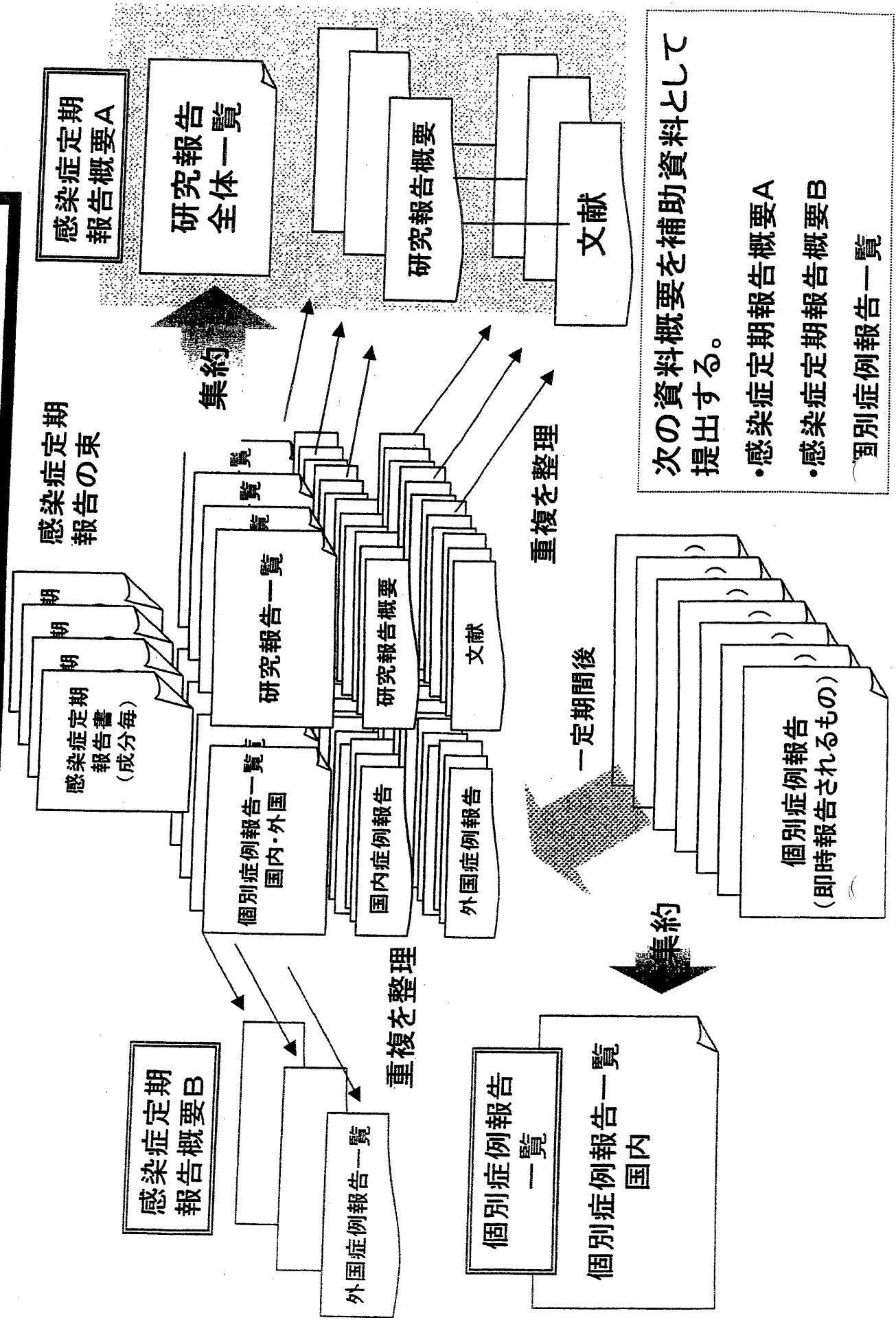
運営委員会に報告する資料においては、

- (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。

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3月2日)

平成21年9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9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(2009/9/1 ~ 2009/11/30)

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
100022	2009/10/1	90550	A型肝炎	Eurosurveillance 2009 April 16; 14(15)	2008年9月1日-3月9日、スペイン・バルセロナにおいてA型肝炎に感染した150症例が報告された。この数は、前の2年の同時期と比べて3倍である。症例のほとんどの症例は、男性と性的関係を持つ男性(MSM)でありことを報告した87名を含む、成人男性に発生した。これは、MSM集団におけるA型肝炎感染のアウトブレイクの可能性を示唆しており、感染リスクの高いコミュニティへのより効果的なワクチン接種プログラムの必要性を強調している。	1
100057	2009/11/2	90717	B・C型肝炎	Transfusion 2009; 49; 648-654	2005年8月、カナダ血液サービスは入れ墨や耳もしくは体のピアスに対する供血延期の期間を12ヶ月から6ヶ月に短縮した。本研究では、この変更が血液の安全性および安定供給に及ぼす影響を評価した。最近の供血者40,000名を対象とし、普及率を調べた結果、入れ墨、耳、体のピアスについてそれぞれ調査回答者の13.7、53.6、10.4%であり、過去6ヶ月以内の実施は最大0.7%であった。National Epidemiology Donor Databaseを用いて算出した供血延期期間変更前および後の感染症(TD)マーカー率は、100,000供血当たり21.6および19.2であった。症例対照試験はTD陽性供血者とマッチした対照者間のリスク因子を比較して行われ、最近の入れ墨やピアスはHCVまたはHBVのリスク因子ではなかった。延期期間の短縮により、供血延期の件数は入れ墨で20%、ピアスで32%減少した。供血期間の短縮後、検出できるほどの安全性に対する影響は少なく、血液供給においては期待効果以下ではあるが有効であった。	2
100057	2009/11/2	90717	B型肝炎	Hepatology 2009; 49; S156-165	B型肝炎の再燃とは、非活動型もしくはB型肝炎が治癒した患者にB型肝炎ウイルス(HBV)の急激な増幅が起きることである。最も説明が成されている例として、B型肝炎の再燃はリンパ腫または白血病の癌化学療法を受けている非活動性もしくはほとんど活動していないB型肝炎表面抗原(HBsAg)キャリアに起きている。通常は化学療法の間血清中HBV DNAが上昇し、化学療法中止後に免疫再構築による疾病増悪およびHBV DNAクリアランスと続く。いくつかの無作為化プラセボ対照試験は、抗ウイルス剤の予防投与によって再燃を防ぐことができることを示した。癌化学療法や移植を行っているHBsAg陽性者に定期的予防が推奨されるが、HBsAgスクリーニングを行う患者の選定や使用する抗ウイルス剤の種類や期間、およびHBsAg陰性のB型肝炎治癒患者への予防など疑問はある。再燃の分子生物学的メカニズムや異なる患者集団における診断、治療および予防の最適化についての研究が望まれる。	3
100034	2009/10/26	90666	B型肝炎	Transfusion 2009 July; 49; 1314-1320	HBsAg(hepatitis B surface antigen)に陽性を示した供血者とHBV(hepatitis B virus)感染者とのHBVgenotypeを比較するため、HBsAg陽性供血者の遺伝子型を決定した。2006年10月-2007年9月の日本人供血者のデータは日本赤十字社から提供を受け、1887例についてHBVの主な6genotypes(A-F)をELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)法によって決定した。HBsAg陽性ドナーについてHBVコア抗原に対するIgM抗体の有無の確認を行った。供血者と患者間で示されたHBVgenotype分布における有意差はC/B遺伝子型比で認められ、この比率は供血者で低く(2.0-3.9)、患者で高かった(5.3-18.2)。また、genotypeBの比率は10歳代の13.8%から増加し、50歳代では42.4%であったが、genotypeC比率は10歳代の83.1%から50歳代の55.1%に減少した。HBcAgに対するIgM抗体およびNAT(nucleic acid test)両者に陽性であるドナーでは、genotypeAおよびBは男性のみであった。日本人供血者におけるHBVgenotypeの年齢特異的な分布は、B/C遺伝子型比に特徴があり、米国もしくは西欧諸国由来であるHBVgenotypeAの性特異的な分布は、日本人男性ドナーに観察された。	4

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
100005	2009/9/28	90523	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。	
100022	2009/10/1	90550	B型肝炎	日本肝臓学会第37回東部会O-85	日本の首都圏において、HBVの中でも慢性化率の高いgenotypeA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。	
100022	2009/10/1	90550	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。	
100022	2009/10/1	90550	E型肝炎	Emerging Infectious Disease 2009; 15:704-708	E型肝炎ウイルス(HEV)のgenotype3は日本においては不顕性感染とされているが、重篤な肝炎を発症した国内8症例について、強毒性をもたらすHEVの遺伝的特徴を解析するため遺伝子配列を決定した。系統樹解析の結果、いずれも他のgenotype3とは区別され、JIO株と名付けられた固有のクラスターに分類された。このJIO関連ウイルスは他のHEVgenotype3とは異なる18のアミノ酸をコードしており、また、JIOクラスターのヒトHEV株のほぼすべてに共通する置換はヘリカーゼ領域(V239A)に位置し、V239Aはgenotype4では一般的であることから、毒性の増強と関連が示唆された。また、genotype3に属するswJ19株に感染した5匹のブタから遺伝子を解析した結果、同様にヘリカーゼにV239A置換が存在していたことから、JIO関連ウイルスが人獣共通であることが疑われた。	5
100022	2009/10/1	90550	E型肝炎	第57回日本輸血・細胞治療学会2009; 55; 244	北海道で献血者のHEV感染の実態を解析するため、2005年1月-2008年11月に北海道内の献血者1,075,793名について20本プールによるHEV NATを実施した。HEV NAT陽性者は140名であり、献血時のHEV抗体保有率は3割以下、感染初期の献血が多かった。陽性者のHEVのgenotypeは9割以上が3型で4型も認められた。陽性者の約7割は献血前に動物内臓肉の喫食歴があり、陽性者の半数にはその後ALT値の上昇が見られた。北海道内の献血者集団に於けるHEV RNA陽性頻度は高く、zoonotic infectionが起きていると考えられる。	6
100022	2009/10/1	90550	HHV-8感染	J Infect Dis. 2009; 199(11); 1592-1598	米国内で輸血を介したHHV-8感染の調査を行った。供血者-受血者のペアを明確にした米国内調査を行うため、1970年代に登録されたTTVS(Transfusion-transmitted Viruses Study)の参加者にHHV-8血清学的検査を行った。HHV-8抗体陽性率は、供血者では2.8%、受血者では7.1%、輸血されず手術を行った対照患者では7.7%、カポジ肉腫のある対照患者では96.3%であった。1例の受血者はセロコンバージョンしたが、この患者にはHHV-8陽性の血液ユニットは輸血されなかった。また、輸血されず手術を行った対照患者1例もセロコンバージョンした。セロコンバージョン率は、受血者が1.6(1000人-年あたり)であり、輸血を受けていない手術を行った対照患者では3.6(1000人-年あたり)であった。輸血群と非輸血群におけるHHV-8 seroconversion率には統計学的な差はなく、かつ過去の集団の特徴(例:白血球除去施行前)は現在の輸血を介した伝播が稀であることを示している。	7

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
100034	2009/10/26	90666	HIV	Nature Medicine 2009; 15; 871-872	2001年以降、フランスのレファレンス研究所はHIVの遺伝子多様性を調査しており、2004年に血清検査でHIV陽性であった62歳の女性の血清試料(RBF168)を分析した。この血清は女性がカメルーンからパリに移住したすぐ後に採取された。女性は現在AIDSの症状はない。RBF168からウイルスを分離し、ウイルス遺伝子を解析した結果、RBF168はゴリラのサル免疫不全ウイルス(SIVgor)と最も近縁であった。この新しいウイルスは新しいHIV-1のプロトタイプであると思われるが、HIV-1のグループM,N,Oとは異なり、グループPと命名された。RBF168株が発見される前は、HIVグループOが最もSIVgorに近縁であったが、変異の大きさから、現在のSIVgorから直接出現したのではなく、SIVgorのゴリラからヒトへの伝播が起因していると考えられた。これらの結果より、HIVの感染源としてチンパンジーに加えてゴリラが示された。	8
100022	2009/10/1	90550	HIV	Pediatrics 2009; 124; 658-666	米国において9、15および39ヶ月の子供3例は、臨床症状から検査が行われた結果、HIV感染と診断された。2例については、母親がHIV感染者であるが、母乳は与えず、また周産期感染は否定された。3例目は、母親ではなく養育していた叔母がHIV感染者であった。全例とも、HIV感染者である養育者が食べ物を噛んで与えており、2例では噛み与えた大人に口腔内出血があった。EnvのC2V3C3またはgp41コード領域とgagのp17コード領域を用いた系統発生解析の結果は、3例中2例は養育者の噛み与えによってHIV感染が起きたという疫学的結論を支持した。	9
100022	2009/10/1	90550	HIV	第83回日本感染症学会総会 2009 April 23-24; 314	名古屋医療センターにおいて、4例にHIV-2の感染が疑われた。HIV抗体陽性かつ血中HIV-1RNAコピー数が検出限度以下を示した4例(外国籍男性3例、日本国籍女性1例)の末梢白血球より抽出したDNAを鋳型にPCRによりgagおよびenv領域の増幅後、遺伝子配列を決定した。4例中3例はHIV-2であることを確認し、日本国籍女性については確定診断に至らなかった。解析に成功した3例の内、1例はサブタイプA、他の2例はサブタイプ判定には至らなかった。日本国内においてもHIV-2のスクリーニングを強化する必要がある。	10
100022	2009/10/1	90550	HTLV	47 news. 2009 Jun 27	厚生労働省研究班は2006-2007年に初めて献血した全国約119万人を対象に、HTLV-1の調査を実施し、3787人の感染が確認され、国内感染者数は約108万人と推計した。約20年前の前回調査の120万人と比べて大きな変化はなかった。研究班班長である山口一成国立感染症研究所客員研究員は、感染者の地域別割合の高かった九州で減少し、大都市圏(関東・中部・近畿)で増加したが、これは感染者が多い九州からの人の移動が背景にあると指摘した。	11
100057	2009/11/2	90717	Q熱	Eurosurveillance 2009; 14(19); 2009 May 14	オランダは2007および2008年のアウトブレイク後再びQ熱報告が2009年4月から急増し、1月1日-5月11日の間、総計345症例が報告された。男女比は約1.7:1で、年齢中央値は49(38-61)歳であった。ほとんどの患者が2007および2008年の報告と同様、Noord-Brabant地方の同地域の住民であるが、感染領域は拡大傾向にある。オランダにおけるQ熱の主な臨床症状は肺炎であり、2008年に報告された患者は、545例が肺炎、33例が肝炎、115例が他の発熱性疾患を発症した。Noord-Brabant地方には大規模なヤギ農場が集中しており、流産の増加している農場が発生源と疑われる。小型反芻動物へのワクチン接種義務化が始まっており、2010年には効果が出ると考えられる。	12
100057	2009/11/2	90717	アメリカ・トリパノソーマ症	CBER (http://www.fda.gov/cber/gdlns/chagas.htm)	CBERから、輸血用全血、血液成分製剤、ヒト細胞・組織及びヒト細胞・組織由来製剤のTrypanosoma cruzi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案を公表。	

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
100057	2009/11/2	90717	アメリカ・トリパノソーマ症	Emerg Infect Dis 2009; 15:653-655	ブラジルで2006年1～11月に発生したアメリカ・トリパノソーマ症のアウトブレイク(178症例)について、調査の結果、アサイー果実を潰す際に、原虫を媒介するサンガメの排泄物が混入した可能性が考えられた。	13
100009	2009/9/28	90527	アメリカ・トリパノソーマ症	FDA Guidance for Industry(draft) "Use of Serological Tests to Reduce the Risk of Transmission of Trypanosoma cruzi Infection in ..."	Trypanosoma cruzi抗体検出用のELISA検査システムがCBERにより許可されたことをうけ、米国において、全血、血液成分及びHCT/Psにおけるトリパノソーマ症伝播のリスク低減のためのドナースクリーニングについて、FDAよりドラフトガイダンスが公表された。最終版発表後1年以内にこのガイダンスに適合することが推奨されることとなる。	
100057	2009/11/2	90717	アメリカ・トリパノソーマ症	ProMED-mail20090406.1328	ベネズエラでグアヴァジュースの摂取によるアメリカ・トリパノソーマ症のアウトブレイクが発生し、同学校に通う児童47名と教師3名が感染。児童3名が死亡。	
100009	2009/9/28	90527	ウイルス感染	N Engl J Med 2009; 360; 2099-2107	New Yorkの62歳の男性は、シカダニウイルスに感染したシカダニの咬傷後に髄膜脳炎で死亡した。これまでシカダニウイルスのヒト感染は報告されていないが、この症例はシカダニウイルスが致命的脳炎の原因でありえることを示している。	14
100009	2009/9/28	90527	ウイルス感染	PLoS Pathogens 2009; 4; e1000455	2008年に南アで発生した致死性出血熱のアウトブレイクにおいて、30年ぶりに新規の旧世界アレナウイルスが分離された。発見された地名(Lusaka, Johannesburg)より、Lujo virusと命名された。	
100003	2009/9/17	90498	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。	
100022	2009/10/1	90550	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。	15
100034	2009/10/26	90666	ウイルス感染	ProMED-mail20090806.2782	2009年8月4日、ブラジルMazagaoで過去3ヵ月間に657例がオロポーチ熱に感染した事を当局は発表した。このうち29例はIEC(Instituto Evandro Chagas)によって確定診断がなされ、この病気の原因はCulicoides属ヌカカによる刺咬であると分かった。症状は Dengue熱やマラリアに似ており、発熱、頭痛および全身性筋肉痛である。初発例は2009年3月に発生し、4月および5月には報告が激増し、MazagaoのVelhoおよびCarvaoで600を超えた。オロポーチウイルスはブラジルで2番目のアルボウイルス熱の原因ウイルスであり、ブラジルでは過去30年間に約50万人の発熱例が起きている。オロポーチ熱のアウトブレイクはアマゾン地域でのみ報告がある。	
100040	2009/10/27	90673	ウイルス感染	Virilogy blog 2009 May 29	2008年に南アで発生した致死性出血熱のアウトブレイクにおいて、30年ぶりに新規の旧世界アレナウイルスが分離された。発見された地名(Lusaka, Johannesburg)より、Lujo virusと命名された。	

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
100022	2009/10/1	90550	ウイルス感染	日本感染症学会第83回総会 P224 O-171	2007年に初めて報告された新興感染症コウモリオルソレオウイルス(別名:マラッカウイルス)による急性上気道炎の報告である。2007年11月にインドネシア・バリ島から帰国した男性は帰国数日前から発熱、関節痛が出現し、帰国後も強い上気道炎症を呈し、オルソレオウイルス感染と判明した。本ウイルスはコウモリを宿主とし、本患者はコウモリとの接触はなかったが、渡航先で上気道症状を呈する現地住民との接触があった。本患者では回復期に抗体が検出されたが、他の接触者は全て陰性であった。	16
100022	2009/10/1	90550	ウエストナイルウイルス	CDC (http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&controlCaseCount08_detail.html)	2008年、米国におけるウエストナイルウイルス感染症例は46州から1356例が報告され、うち687例では脳炎や髄膜炎を発症、死亡に至ったのは44例だった。	
100057	2009/11/2	90717	細菌感染	第83回日本感染症学会総会 2009 April 23-24; 224 O-172	2002-2003年に高知県で日本紅斑熱が疑われた患者18名の保存血液を解析した結果、2名からヒトアナプラズマ(<i>Anaplasma phagocytophilum</i> :A.p.)に特異的なp44/msp2遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症の国内における存在を初めて確認した。1例はヒトアナプラズマ症で、もう1例はA.p.と日本紅斑熱リケッチア(<i>Rickettsia japonica</i> :R.j.)の混合感染症であった。	17
100003	2009/9/17	90498	細菌感染	日本細菌学会第82回総会 P2-182 (2009 March 12,13,14)	<i>Anaplasma phagocytophilum</i> 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、 <i>A. phagocytophilum</i> 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。	
100003	2009/9/17	90498	レトロウイルス	第56回日本ウイルス学会 2008 October 27 2P111	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。	
100022	2009/10/1	90550	感染症	第57回日本輸血・細胞治療学会 2009; 55; 245	日本赤十字社が2008年に収集し、報告した輸血関連感染(疑)症例149例の現状と解析結果である。149例の病原体別内訳は、HBV61例、HCV38例、細菌46例、HEV2例、HIV1例およびCMV1例であった。HBV4例、HEV2例および細菌2例については献血者検体から病原体を検出し、いずれも輸血と感染症との因果関係は高いと評価された。また、輸血後B型肝炎を発症した1例は、劇症肝炎により死亡した。日赤では2008年8月よりCLEIA法および新NATシステムを導入し、安全性の向上に努めている。	18
100009	2009/9/28	90527	インフルエンザ	CDC/MMWR 2009; 58: 1-3	2009/4/17米CDCはカリフォルニア南部の小児2例の熱性呼吸器疾患をブタインフルエンザA(H1N1)感染であると特定した。アマンダジン、リマンダジンに抵抗性があり、過去に報告されていない固有の遺伝子断片の組み合わせが含まれていた。ブタ接触歴は無く感染源は不明。	
100022	2009/10/1	90550	インフルエンザ	Virus Res. 2009; 140; 85-90	中国のブタからヒト様H1N1インフルエンザウイルスが検出され、ブタがヒトにおけるパンデミックを引き起こす古典的なインフルエンザウイルス保有宿主である証拠が示された。	

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
100022	2009/10/1	90550	新型インフルエンザ(H1N1)	N Engl J Med 2009; 360; 2605-15	4月15日から5月5日の間、米国の41州において、総計642症例からヒトにおける新規ブタインフルエンザA(H1N1)ウイルスの感染を確認した。	19
100064	2009/11/26	90745	新型インフルエンザ(H1N1)	The Canadian Press 2009 September 16	オーストラリアの研究グループは新型A1N1ウイルスに感染し重症となった妊婦では、ウイルスと戦い、体がワクチンに反応する助けとなる、特定の抗体が低値である事を発見した。ICUで治療中のブタインフルエンザ感染患者すべての抗体レベルを個々のサブタイプまで調べた結果、IgG2のレベルが低値であった。妊娠女性についてのみ調べた結果であるが、このIgG2欠損が、ほとんどの人はインフルエンザ症状のみで治癒するが少数例は危篤となる理由が説明できる可能性がある。	20
100005	2009/9/28	90523	新型インフルエンザ(H1N1)	CBER 2009 April 30	新型インフルエンザ(H1N1)の輸血を介した感染可能性について、輸血により季節性インフルエンザに感染した例はこれまで報告されたことが無く、新型インフルエンザについても報告されていない。現時点で、輸血のメリットは新型インフルエンザの理論的リスクをはるかに上回る。なお、血漿分画製剤については製造工程におけるクリアランスが十分であることが確認されている。	
100009	2009/9/28	90527	新型インフルエンザ(H1N1)	CDC/MMRW 2009; 58: 521-524	05~06年、06~07年、07~08年の季節性インフルエンザワクチン接種コホートの保存ペア血清を用いて、新型インフルエンザウイルスの交差反応性を検討した。18~64歳ではワクチン接種前に6~9%、60歳以上では33%が交差反応を示した。ワクチン接種後には交差反応を示した例が18~64歳で2倍程度に増え、60歳以上では全く増えなかった。	
100003	2009/9/17	90498	新型インフルエンザ(H1N1)	CDC/MMWR 2009; 58: 1-3	2009年4月、南カリフォルニア周辺郡の小児2人がブタインフルエンザA(H1N1)ウイルスに感染した。2症例から検出されたウイルスは、米国やそれ以外の国でも報告されたことがないブタ又はヒトインフルエンザウイルスの遺伝子片を併せ持っていた。いずれの小児もブタとの接触はなく、感染源は不明である。	
100009	2009/9/28	90527	新型インフルエンザ(H1N1)	CDC/MMWR 2009; 58; 773 - 778	2009年5月28日、Dallas County Department of Health and Human Services (DCHHS)は5月18~28日に、ダラス郡(County)内で入院した、新型インフルエンザA感染に関連した神経系の合併症を伴う4例の小児についてCDCに報告した。これまで季節性インフルエンザの気道感染に関連した神経系の合併症は報告されているが、新型インフルエンザに関しては報告がない。患者は7、10、11および17歳であり、ILI(influenza-like illness: インフルエンザ様症状)の症状と痙攣もしくは精神状態の変化のため入院し、3例に脳波に異常が認められた。また、4例すべてに新型インフルエンザA(H1N1)ウイルスRNAが鼻咽頭検査では認められ、脳脊髄液からは認められなかった。4例すべては回復し、神経学的後遺症はなかった。	21

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
100040	2009/10/27	90673	新型インフルエンザ(H1N1)	CFIA 2009 April 26	CFIA(Canadian Inspection Agency)はこれまでに米国南部やメキシコで発生したブタインフルエンザのヒト症例を報告してきた。今日までの情報は、ウイルスのヒト間での伝播が起きていることを示しており、PHAC(Public Health Agency of Canada)はこの状況に対するカナダ国民の応答を取りまとめており、CFIAは要求に応じたサポートや専門知識を提供している。現時点では、カナダのブタに病気が死亡の増加を示す兆候はないが、CFIAは生産者、獣医師や研究所に監視を強化し、ブタの病気を報告するよう要請している。ブタにおける疑わしい例は獣医師、州当局もしくはCFIAに報告し、重篤なインフルエンザ様症状を呈すヒトは医療従事者に連絡するよう推奨している。	22
100022	2009/10/1	90550	新型インフルエンザ(H1N1)	Eurosurveillance 2009; 14; 19244	2009年5月から6月における日本のインフルエンザA(H1N1)感染に関する疫学的な特徴がまとめられた。日本の16の都道府県から、インフルエンザA型(H1N1)ウイルス確定症例が合計401例報告された。最も感染の多かった2地域は、高校でアウトブレイクが発生し休校に至った大阪市および神戸市であり、6月4日までにこの2県で357例の感染が報告され、64%が15-19歳、10%が10-14歳であり、60歳以上は1%であった。既知の臨床症状が確認された217例の約90%はオセルタミビルもしくはザナミビルを投与され、2009年6月4日現在、重症患者および死亡例の報告はない。インフルエンザA(H1N1)に感染した患者の病状の程度は季節性インフルエンザと同程度であった。	23
100040	2009/10/27	90673	新型インフルエンザ(H1N1)	ProMEDmail-20090630.2359	2009年6月29日、ロッッシュ社はデンマークにおいてH1N1インフルエンザに感染した患者がタミフル治療に抵抗性を示した事を報告した。ブタインフルエンザでは初症例である。H1N1のタミフル耐性株が蔓延している兆候はなく、2009年にタミフル耐性株が出現し、広く蔓延している季節性H1N1インフルエンザとは対照的である。英国HPA(Health Protection Agency)においても新型インフルエンザのアウトブレイク当初から抗ウイルス薬耐性株の監視を行っているが、英国での定型調査では、オセルタミビルもしくはザナミビル耐性は検出されていない。	24
100009	2009/9/28	90527	新型インフルエンザ(H1N1)	Science 2009; 10.1126/SCIENCE.1176062	新型インフルエンザA(H1N1)ウイルスは世界中に急速に広まっている。パンデミックの可能性を判断するのはデータが限られているため難しいが、適切な保険対応を伝えるには必須である。メキシコでの大流行、国際的な広がり、早期情報およびウイルス遺伝的変異について分析することにより、感染力と重症度の早期評価を実施した。	
100040	2009/10/27	90673	新型インフルエンザ(H1N1)	WHO 2009 June 11	2009年6月11日、WHO事務局長Margaret Chan博士は声明を発表した。WHOはインフルエンザパンデミックの警戒レベルをフェーズ5から6に引き上げ、世界は2009インフルエンザパンデミックの始まりにある。各国は高い警戒態勢を維持し、感染防御の実施などについて協力するよう呼びかけた。	25
100061	2009/11/18	90726	新型インフルエンザ(H1N1)	農林水産省 新型インフルエンザに関する報道発表資料 2009 October 21	2009年10月21日、農林水産省は大阪府の養豚農場のブタから分離されたウイルスが新型インフルエンザであることを発表し、当該農場に対し、臨床検査および遺伝子検査により異常がないことを確認するまで飼育ブタの移動を自粛するよう要請した。(独)農研機構動物衛生研究所がHおよびN亜型検査(遺伝子解析)を実施した結果、本ウイルスはH1N1亜型であり、新型インフルエンザと同一であることを確認した。	26
100002	2009/9/16	90479	新型インフルエンザ(H1N1)	共同通信HP 2009 April 28 / WHO 2009 April 28	WHOは新型インフルエンザのPandemic Alertをフェーズ4に引き上げた。	

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
100003	2009/9/17	90498	新型インフルエンザ(H1N1)	厚生労働省 新型インフルエンザに関する報道発表資料 2009 May 16	兵庫県神戸市における新型インフルエンザ(インフルエンザA/H1N1)が疑われる患者発生についての報告。国内最初の新型インフルエンザ患者が確認された。患者は10代後半の男性。本人に渡航歴はない。国立感染症研究所からの検査の結果、A型(+)、ヒトH1(-)、ヒトH3(-)、新型H1(+)であったため、新型インフルエンザ(インフルエンザA/H1N1)が否定せず、新型インフルエンザが疑われる患者として神戸市に届出があった。患者は感染症法に基づき、神戸市内の感染症指定医療機関に入院した。	
100009	2009/9/28	90527	コクシジオイデス症	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、1995～2000年の3倍以上(8/10万人)となった。米国のコクシジオイデス症全体の約60%を占めるアリゾナ州でも同様に、2006年には5,535例(91/10万人)と増加している。米国全体でも、1996年の1,697例から2006年には8,917例(6.97/10万人)に増加しており、流行地への訪問や居住歴のあるインフルエンザ様症状や肺炎、播種性感染症の患者では本症が鑑別されるべきである。	
100003	2009/9/17	90498	コレラ	CDC/Travelers' Health 2009 February 4	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、ケニア、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。	
100022	2009/10/1	90550	チクングニヤウイルス感染	CDC 2009 August 17	2009年8月17日、米国CDCはアジアでのチクングニヤ熱のアウトブレイクに注意喚起をした。2009年1月以降、チクングニヤ熱症例数の増加がアジアの一部で報告されている。チクングニヤ熱は感染した蚊を介してもたらされるウイルスによって発症し、突発性発熱、関節痛、悪寒、頭痛、吐き気や発疹などを伴う。タイでは2009年7月22日現在、南部でアウトブレイクが起こり、34,200超の症例(死亡例なし)を報告した。マレーシアでは2009年7月18日現在、2900症例の発症を報告し、インドでは2009年4月29日現在、2700例の疑い症例(死亡例なし)が報告された。渡航者へのアドバイスとして、チクングニヤ熱を防ぐ薬物治療やワクチンはないため、CDCは、虫除けを使用し、蚊にさされないよう自己防衛し、発症を自覚した際には、医療機関を受診するよう奨めている。	27
100057	2009/11/2	90717	バベシア症	2009 Feb 23; New York City, Department of Health	2008年9月以降の6ヶ月間、ニューヨーク市において輸血関連バベシア症の報告急増。市衛生局は医療従事者に対し、3ヶ月以内に輸血又は臓器移植の既往歴があり、発熱/溶血性貧血を呈する患者の鑑別診断にバベシア症を考慮するよう勧告した。	
100009	2009/9/28	90527	パルボウイルス	Transfusion (Malden) 2009; 49: 1488-1492	米国において、パルボウイルスB19(B19V)のGenotype3がアメリカ人供血者から初めて検出された。B19Vを検出するための広範囲な特異性のあるPCRを用い、81,000人以上の供血者から集めた約440,000の臨床サンプルを調べ、更にはB19VタイタとDNA解析および抗体濃度を調べた。この評価の結果、DNA配列分析によってB19VGenotype3に感染していると確認された米国人1人のドナーから28日の間に8回の血漿ドネーションを行っていることが明らかとなった。ウイルス価はピーク時で1011IU/MLを示し、下がるに連れてIgMレベルが上昇し、IgGレベルは約7日遅れて上昇した。	28

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
100005	2009/9/28	90523	ヒトパルボウイルス	FDA/CBER Guidance for Industry 2009 July	FDAが血漿由来製品の製造業者向けに提供するガイダンス。血漿由来製品の製造に使用される原料血漿および転用血漿用の製造過程において、ヒトパルボウイルスB19を検出するための核酸増幅検査(nucleic acid test;NAT)を行う事を推奨している。すべての血漿由来製品について、製造プール中のパルボウイルスB19DNAのウイルス負荷が10000IU/mLを超えない事を保障するために、すべての血漿由来製剤に対し、製造用プール血漿中のHPV B19 DNAの濃度が10 ⁴ IU/mLを超えないように、工程内検査としてHPVB19 NATを実施すべきである。 血漿由来製剤の製造に投入する血漿ユニットのスクリーニングには、ミニプールサンプルに対してHPV B19 NATを実施すること。HPV B19 NATで用いるプライマーおよびプローブは、このウイルスの既知のすべての遺伝子型を検出できるものを用いること。 血漿由来製剤の製造に投入する血漿ユニットに、製造用プール血漿のHPV B19 DNA濃度が10 ⁴ IU/mLを超えるような高値を示すものが見つかった場合は、当該血漿ユニットは使用しないこと。	29
100003	2009/9/17	90498	マラリア	CDC/MMWR 2009; 58; 229-2	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。	
100064	2009/11/26	90745	マラリア	Clinical Infection Diseases 2009; 49; 852- 860	ヒトにおけるPlasmodium knowlesi感染の臨床的な特徴および検査結果を調べる目的で、急性P. knowlesi感染患者の背景と経過について系統的に調べ、2006年7月-2008年2月に、Kapit病院でPCRにより急性マラリアと確定された、治療歴の無い非妊娠成人から臨床データおよび検査結果を収集した。152例のうち、P.knowlesi、P.falciparumもしくはP.vivaxに感染した症例は107(70%)、24(16%)および21(14%)であり、非特異的発熱症状のあるP.knowlesi感染患者の入院時寄生虫値の中央値は1387parasite/uiであり、全例が血小板減少を示した。ほとんどのP.knowlesi感染患者には合併症はなく、クロロキンおよびプリマキン治療で治癒した。WHOの熱帯性マラリアの判断基準により7人は重症であった。入院時のP.knowlesi寄生虫血症は呼吸困難の独立した決定因子であり、入院時の血清クレアチニンレベル、血清ビリルビンおよび血小板数と同様であった。2例のP.knowlesi感染患者が死亡し、死亡率は1.8%(95%信頼区間、0.2-6.6%)であった。P.knowlesiは広範囲の疾病を引き起こすが、多くの場合合併症伴わず、治療に速やかに反応し、約10人に1人が死亡を伴う合併症となる。	30
100009	2009/9/28	90527	リケッチア症	第83回日本感染症学会総会 2009 April 23- 24	平成20年8月、仙台市においてリケッチア症を疑う患者が発生した。生検材料を用いたPCRにより陽性であったが、シーケンス解析により、ロシアや中国の患者から報告されているR.heilomgiangensisに一致した。国内に、日本紅斑熱とは異なる紅斑熱ケッチア症が存在することが示された。	
100002	2009/9/16	90479	レンサ球菌感染	日本化学療法学会第57回総会 201	50代後半の男性が右母指のウオノメをカッターで自己切除したところ黒変し、その範囲は急速に拡大。右下肢の腫脹が起こり入院。右母指には悪臭と壊疽を伴う重度の蜂巣炎、X線所見で右大腿部にガス像を認めた。Streptococcus dysgalactiae subsp. dysgalactiaeによる初めてのヒト感染例と考えられる。	

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
100022	2009/10/1	90550	BSE	OIE (http://www.oie.int/eng/info/en_esbmonde.htm .)	1989年から2008年までに、世界各国(英国を除く)から国際獣疫事務局(OIE)に報告されたBSEの報告数である。	
100022	2009/10/1	90550	BSE	OIE (http://www.oie.int/eng/info/en_esbru.htm .)	1987年以前から2008年までに、英国から国際獣疫事務局(OIE)に報告されたBSEの報告である。	
100013	2009/9/29	90532	クロイツフェルト・ヤコブ病	Transfusion 49(5) ; 977-984	米国での調査研究の結果は、輸血によるCJD伝播については根拠に欠けるとしている。2004年以降、英国ではvCJDの輸血による伝播が報告され、変異型でないCJDもしくは古典的CJDの伝播のリスクについて懸念が高まってきた。1995年、米国赤十字社はCDCと共同で輸血によるCJD伝播の懸念を評価する詳細な疫学的データを得るために、供血後にCJDと診断された供血者(CJDドナー)の長期後ろ向き調査を開始し、CJDドナーの血液成分を投与された受血者を特定した。本結果からは、CJDの輸血による伝播を示す根拠は示されなかった。CJDドナーによる異常プリオンの輸血伝播のリスクは、vCJDドナーによる伝播のリスクと比べて顕著に低いことを後押しする結果となった。	
100022	2009/10/1	90550	クロイツフェルト・ヤコブ病	Transfusion Epub 2009 January 5	米国、輸血のCJD伝播リスクについて、後にCJD発症した供血者36例と受血者436例を調査。受血者のうち生存91例、死亡329例、不明16例。受血後にCJDを発症した例は特定されず。	
100022	2009/10/1	90550	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	BMJ 2009 May 21	英国イングランドおよびスコットランドで扁桃摘出術により摘出された匿名の扁桃腺検体を対象に、プリオン蛋白質(PrPCJD)に関連した陽性率をcross sectional opportunistic survey (随時横断調査)により調査した。2008年9月末までに63,007の検査を行い、このうち12,753検体は最もvCJDが発症した1961-85年の出生コホート由来であり、19,908検体はBSEに曝露された可能性のある1986-95年コホートから集められた。2種類の酵素免疫法両方に明確に陽性を示す検体は無く、276検体はいずれかの検査に初回陽性を示し、その繰り返し陽性率は15%であった。免疫組織化学法もしくは免疫ブロット法を行った結果、この276検体を含め、陽性を示す検体はなかった。1961-85年の出生コホート由来の扁桃腺検体におけるPrPCJD陽性率は0/32661であり、1961-85年の出生コホート由来については、0であり、過去の虫垂組織の調査結果よりは低かったが、矛盾はなかった。	31
100009	2009/9/28	90527	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Department of Health 2009 June 5	血友病患者の脾臓中に異常プリオン蛋白質が発見されたことを受け、CJD事故委員会の要請により「vCJD Risk Assessment Calculations for a Patient with Multiple Routes of Exposure」報告書がDepartment of Healthによって作成された。感染可能性のある種々の経路を設定し、それぞれの相対的な感染確率を検討した報告である。	32

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
100040	2009/10/27	90673	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	EMA CPMP 2009 July 23	2009年7月23日、EMA(EMA)は「CJDと血漿・尿由来医薬品に関するCHMPの見解書(CHMP position statement)」を改訂する必要性についてconcept paperを発表した。このCHMP見解書が最後に改訂されたのは2004年6月であり、2004年以降、白血球非除去赤血球輸血と関連した4例のvCJD感染や、動物モデルにおける尿中に検出されたTSE感染性など、更なるエビデンスが蓄積してきた内容について改訂する。また、後にvCJDを発症した供血者由来の血液製剤を投与された血友病患者の脾臓に異常プリオン蛋白が検出されが、その調査結果も考慮する必要がある。2005および2007年にEMAで開催されたCJDと血漿・尿由来医薬品に関する会議結果も今回の改訂に盛り込む。更に、血漿由来医薬製品のリスク評価に影響を及ぼす今後の状況についても考慮する。改訂されたCHMP意見書は3ヶ月間の意見公募を経て2010年に適用される。	33
100009	2009/9/28	90527	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	FDA TSE advisory committee 2009 June 16	英国でvCJDに関連した凝固因子製剤を11年前に投与された血友病患者のvCJD感染の報告を受けて、米国におけるリスク管理戦略を再評価した。その結果は、米国で承認されている第 因子製剤からのvCJD感染のリスクは極めて低いと考えられるが断言はできない、という従来と同様の評価である。	34
100003	2009/9/17	90498	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	HPA 2009 February 17	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 因子製剤を使用していた。	
100009	2009/9/28	90527	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	HPA 2009 May 22	2004年にHealth Protection Agencyは扁桃腺に蓄積されたvCJD関連プリオンタンパク質の大規模な調査により、無症候性vCJD保有率を検討するNational Anonymous Tissue Archive(NATA)を開始。既に63000例の扁桃腺組織の収集・解析を行っており、100000例まで収集する計画であるが、現在のところ陽性サンプルは一つもなかった。	
100009	2009/9/28	90527	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タ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。	
100022	2009/10/1	90550	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Nature 2009; 457; 1079	最近、非定型BSEが日本、カナダ、米国、複数のヨーロッパ諸国で発生している。非定型BSEの可能性のあるプリオン遺伝子の突然変異は豪州や新西蘭でも発生する可能性があり、反芻動物の厳密な飼料管理等、将来のアウトブレイクの防止に必要な規制を緩和すべきではない。	
100022	2009/10/1	90550	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	ProMED-mail20090108.0 076	英国CJDサーベイランスユニットの統計によると、2009年1月5日時点でvCJD死亡患者数総数には変化はなく167例のままであり、英国におけるvCJD流行は減少しつつあるとする見解に一致する。	

血対ID	受理日	番号	感染症(PT)	出典	概要	新出文献No.
100009	2009/9/28	90527	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。	
100040	2009/10/27	90673	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Vox Sanguinis 2009; 97: 226-233	異常プリオン蛋白(PrPsc)に特異的に結合するリガンドを用いた新しいクロマトグラフィ法が開発された。vCJD(variant Creutzfeldt-jakob)伝播リスクの観点から安全性を向上させるために、S D(solvent/detergent)処理された血漿分画製剤OctaplasLGの製造過程に本法を導入し、PrPsc除去効果を調べた。Octaplas製造の途中および最終製品にPrPscが含まれた脳ホモジネートをスパイクし、リガンドゲル1mL当りのbinding capacity(結合能)およびヒト由来PrPscに対するリガンドゲルの特異性を調べた。PrPscの検出および定量にバリデートされたWestern blot法が用いられた。その結果、reduction factor(RF)は 3.0log10であり、ゲルのPrPsc結合能は 6log10ID50/mlと非常に高かった。また、ゲルは動物(ハムスターとマウス)およびヒト(sporadicおよびvariant CJD)由来であるPrPscに特異的に結合する。この新しいPrPsc除去ゲルはOctaplasLGからvCJDの病原因子を除去できる非常に高い性能を示した。	35

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. 5. 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>人血清アルブミン</p>			<p>Tortajada C, de Olalla PG, Pinto RM, Bosch A, Caylà J. Euro Surveill. 2009 Apr 16;14(15). pii: 19175.</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>		<p>スペイン</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○2008年9月～2009年3月に発生したスペインのバルセロナにおける男性と性的関係を持つ男性(MSM)間のA型肝炎のアウトブレイク 2008年9月1日～2009年3月9日の期間に、バルセロナにおいてA型肝炎症例150例が報告され、これは過去2年間の同期間と比較して3倍に増加した。ほとんどの症例は、MSMであることを報告した87名を含む、成人男性に発生した。以上のことは、MSM集団にアウトブレイクが発生中である可能性を示し、このコミュニティを標的とした有効な予防接種プログラムの必要性を強調している。</p>			<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすることによる由来する感染症伝播等</p>		
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>2008年9月1日～2009年3月9日の期間に、スペイン、バルセロナにおいてA型肝炎症例150例が報告され、MSM集団におけるアウトブレイクの可能性が示されたとの報告である。これまで、本製剤による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製剤の安全性は確保されていると考える。</p>			<p>本製剤の安全性は確保されていると考えるが、本製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。また、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。</p>			

①

Rapid communications

OUTBREAK OF HEPATITIS A AMONG MEN WHO HAVE SEX WITH MEN IN BARCELONA, SPAIN, SEPTEMBER 2008 – MARCH 2009

C Tortajada (ctortaja@aspb.cat)¹, P G de Olalla¹, R M Pinto², A Bosch², J Caylà¹

1. Public Health Agency of Barcelona, Barcelona, Spain

2. Enteric Virus Laboratory of the Department of Microbiology of the University of Barcelona, Barcelona, Spain

Between 1 September 2008 and 9 March 2009, 150 cases of hepatitis A were reported in Barcelona, representing a threefold increase compared with the same period in the previous two years. The majority of the cases occurred in adult men, including 87 who reported having sex with men. This indicated the possibility of an outbreak ongoing in the population of men who have sex with men (MSM) and emphasised the need to target this community with more effective vaccination programmes.

Introduction

In Spain, hepatitis A is a reportable disease defined by acute hepatitis symptoms combined with the presence of immunoglobulin M antibodies to hepatitis A virus (IgM anti-HAV) [1]. Physicians and laboratories report cases to the local public health agencies. The Public Health Agency of Barcelona is the relevant office for the city of Barcelona, covering a population of 1,600,000 inhabitants. The Health Department of the Government of Catalonia collects cases from all the regional agencies of Catalonia and reports them to the National Centre of Epidemiology in Madrid.

Since September 2008, an increase in the number of reported cases of hepatitis A in the municipality of Barcelona has been observed. Between 1 September 2008 and 9 March 2009, a total of 150 confirmed cases of hepatitis A were reported from the area. In the same period in 2006-7 and 2007-8 the numbers of notified cases were 54 and 55 respectively.

The notification data indicated that the increase may affect predominantly men who have sex with men (MSM). An outbreak alert was raised after five cases had been notified in one day, including four men aged 23-25 years of whom three were known to be MSM. For comparison, in the previous two years, the average number of notifications ranged from 0 to 12 cases per month. This prompted us to undertake a survey among the reported adult male cases, to determine whether they belonged to the group of MSM and whether they engaged in activities associated with an increased risk of hepatitis A infection [2-5].

The outbreak is still ongoing and notifications occur at a frequency of one case per day.

Methods

For the purpose of the outbreak investigation, a case was defined as a man over 18 years old who had sex with men, was resident in Barcelona city and had symptoms of acute hepatitis with onset from 1 September 2008 and positive result of IgM anti-HAV test.

To identify cases according to the above definition, all reported hepatitis A patients who were male and older than 18 years, resident in Barcelona city and had symptoms onset from September 2008 were interviewed with a modified questionnaire based on the standard questionnaire for hepatitis A of the Health Department of the Government of Catalonia but with additional questions on sexual behaviour. The interviews were done by telephone or e-mail. Cases that had been reported before the outbreak alert but could fulfill the case definition criteria were re-interviewed retrospectively, using the modified questionnaire.

Questions included having sex with men, number of sexual partners, visiting bathhouses, bars and discos, use of the internet to look for sexual partners, having group sex, and working as sex worker during the two months before symptoms onset, as well as hepatitis A immunisation status and infection with human immunodeficiency virus (HIV).

Contact-tracing was performed according to standard procedures, as done routinely by the local Public Health Agency for every case of hepatitis A reported. During the interview, the patient is asked to identify close contacts. These people are then contacted directly by the Agency and informed about the risk of infection and offered vaccination or postexposure prophylaxis. Vaccination and immunoglobulins are provided free of charge in the Agency offices or, in some cases, administered by healthcare workers visiting the contacts.

Sera from 14 cases who fulfilled the case definition were sent to the Enteric Virus Laboratory of the Department of Microbiology of the University of Barcelona for genetic analysis.

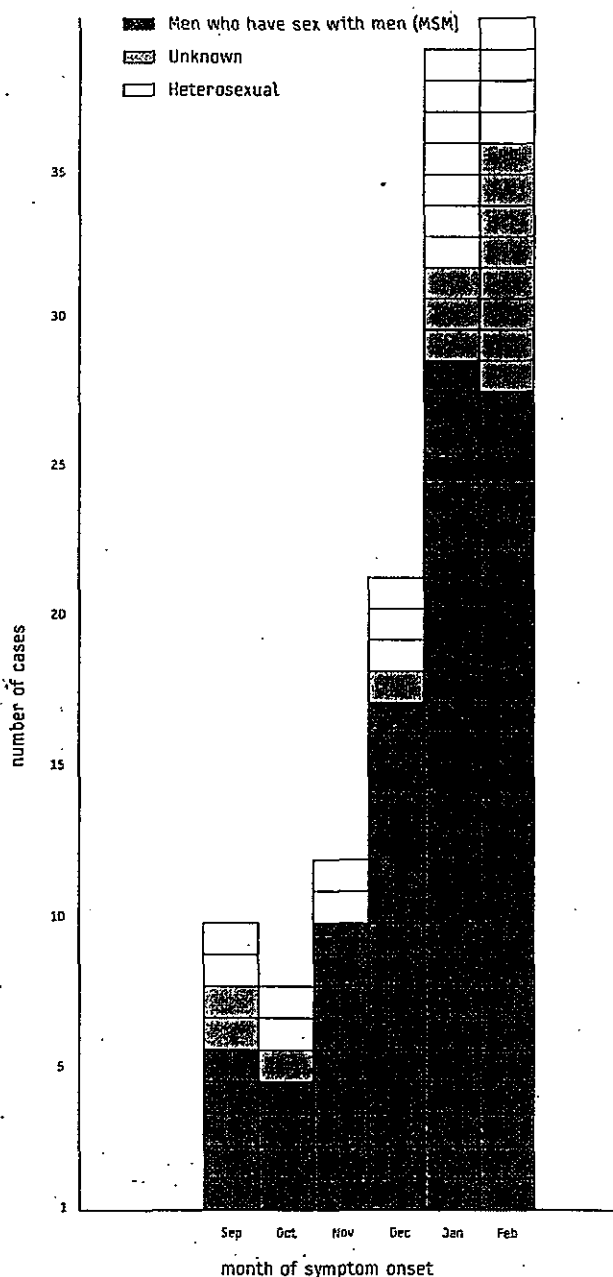
Results

From 1 September 2008 to 9 March 2009, a total of 150 laboratory-confirmed hepatitis A cases were reported. Of the 150 cases, 137 (91%) were older than 18 years, and of these, 126

(84% of the total) were men and 11 (7% of the total) were women. In the equivalent period in 2006-7, of the 54 hepatitis A cases reported, 29 (54%) were older than 18 years, including 21 (39%) men. Similarly, in 2007-8, there were 55 cases in total, 24 (43%) of whom were over 18 years old, including 13 (23%) men.

FIGURE

Number of cases of hepatitis A among men older than 18 years, by month of onset of symptoms and sexual behaviour, Barcelona, 1 September 2008 - 9 March 2009 (n=122, preliminary data)



Source of data: Public Health Agency of Barcelona, Spain

Of the 126 adult male patients, 107 were interviewed using the modified questionnaire. In response, 87 (69%) declared to have had sex with men and 20 (16%) defined themselves as heterosexual. For the remaining 19 notified cases (15%) this information was not available (Figure).

As a result, 87 persons fulfilled the case definition criteria. The median age of these cases was 33 (IC 95%: 31-34) years. Ten (11%) were HIV-positive. Only one had been vaccinated against hepatitis A and another one had received only one dose of the vaccine.

A considerable proportion of MSM cases reported engaging in activities that may be associated with increased risk of infection. The mean number of sexual partners was four (IC 95%: 3-6), 14 cases (16%) used the internet to look for sexual partners, 26 (30%) frequented discos or bars and 19 (22%) visited bathhouses.

The virological analysis showed HAV genotype IA in sera obtained from 14 patients. The results of phylogenetic analysis are not available yet.

Control measures

Vaccination against hepatitis A of all cases' contacts and postexposure prophylaxis of close contacts and sexual contacts within 15 days of the last exposure has been recommended. Vaccination and immunoglobuline is offered free of charge in the Public Health Agency of Barcelona.

We performed contact-tracing and offered vaccination and immunoglobuline to those identified. In cases when patients did not have or did not want to give this information (address or telephone), we advised them to inform their partners and close contacts to get the vaccination or immunoglobuline.

In addition, we have also strengthened the existing recommendations for vaccination of MSM by distributing fliers and posters in collaboration with the Spanish "Coordinadora Gai-Lesbiana" a federation which coordinates the activity of gay non-governmental organisations (NGO) and other associations.

The vaccination program for hepatitis A and B in gay bathhouses, which has been in place in Barcelona since 2004, has been reinforced, as well, by increasing the number of visits of healthcare workers and by covering more establishments.

To raise awareness about the possible outbreak, e-mail alerts were sent to microbiology laboratories, local practitioners and hospitals to enhance notification.

Gay organisations were informed about the hepatitis A outbreak affecting MSM, and information about the outbreak was published on some gay websites.

Discussion

An increase in the number of reported hepatitis A cases in Barcelona has been observed since September 2008. Of the 150 cases reported between 1 September 2008 and 9 March 2009, 87 were identified as MSM.

An increase in the number of notifications has recently been observed in other regions of Spain, as well. The data available are from the period between week 36 of 2008 and week 4 of

2009. Andalusia has reported an increase from 175 and 125 cases for that period in 2006-7 and 2007-8, respectively, to 350 in 2008-9; Madrid has reported an increase from 95 and 75 to 230 and Castilla – La Mancha has registered an increase from 15 and 20 cases to 60 [6]. It is not clear whether these increases are due to outbreaks and whether they affect a particular risk group but investigations are ongoing.

In Spain vaccination for hepatitis A is not included in the routine immunisation schedule, but is recommended for certain risk groups, including MSM [7].

In recent years, 2002-3 and 2004, two outbreaks of hepatitis A among MSM, affecting 48 and 60 people respectively, were detected in Barcelona. Most of them (80%) were bathhouse users [data from the Public Health Agency of Barcelona, not published]. Similar venues have also been associated with hepatitis A outbreaks elsewhere in Europe [2-5]. The strain identified in the current outbreak is different from the one detected in the MSM outbreaks in 2002-3 and 2004.

Since 2004 a special vaccination programme for hepatitis A and B has been targeted at those who frequent gay bathhouses. Healthcare workers from the Public Health Agency of Barcelona visit these venues and offer information about hepatitis A, B, C and sexually transmitted infections (STI), perform rapid tests for HIV and administer vaccinations for hepatitis A and B. To date, 3,000 bathhouse guests have used this opportunity [data from the Public Health Agency of Barcelona, unpublished].

The scenario in the present outbreak seems to be different from the previous two outbreaks since only 22% of the cases identified as MSM were bathhouse users.

Interventions aimed at the sexual contacts of the cases were difficult to carry out since in a considerable proportion of the cases the partners could not be identified in the course of contact-tracing process.

All but two cases among MSM were unvaccinated. Vaccination of MSM could help to control this outbreak and is crucial in preventing future ones. Thus information campaigns and immunisation programmes which effectively reach the MSM community are needed.

References

1. Commission Decision of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document number C(2008) 1589) (Text with EEA relevance). 2008/426/EC. Official Journal L 159, 18/06/2008 P. 0046 - 0090. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:01:EN:HTML>
2. Leentvaar-Kutjpers A, Koop JL, Veugelers PJ, Coutinho RA, van Griensven GJ. An outbreak of hepatitis A among homosexual men in Amsterdam, 1991-1993. *Int J Epidemiol.* 1995;24(1):218-22.
3. Reintjes R, Bosman A, de Zwart O, Stevens M, van der Knaap L, van den Hoek K. Outbreak of hepatitis A in Rotterdam associated with visits to 'darkrooms' in gay bars. *Commun Dis Public Health.* 1999;2(1):43-6.
4. Bell A, Ncube F, Hansell A, Davison KL, Young Y, Gilson R, et al. An outbreak of hepatitis A among young men associated with having sex in public venues. *Commun Dis Public Health.* 2001;4(3):163-70.

5. Mazick A, Howitz M, Rex S, Jensen IP, Weis N, Katzenstein TL, Haff J, Mølbak K. Hepatitis A outbreak among MSM linked to casual sex and gay saunas in Copenhagen, Denmark. *Euro Surveill.* 2005;10(5):pp1=536. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=536>
6. Informe semanal de vigilancia 2 de marzo de 2009 [Weekly epidemiological report, 2 March 2009]. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Servicio Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Available from: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/boletin_red/IS-090302-WEB.pdf
7. Protocol d'actuació per al control i prevenció de l'hepatitis A [Protocol of action for the control and prevention of hepatitis A]. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; Barcelona; 2004. Available from: <http://www.gencat.cat/salut/depssalut/html/ca/dir2829/prothehepatitis2009.pdf>

This article was published on 16 April 2009.

Citation style for this article: Tortajada C, de Olalla PG, Pinto RM, Bosch A, Caylà J. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, Spain, September 2008 – March 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(15):pii=19175. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19175>

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. 5. 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>新鮮凍結人血漿</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>Goldman M, Xi G, Yi QL, Fan W, O'Brien SF. Transfusion. 2009 Apr;49(4):648-54. Epub 2009 Jan 2.</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>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) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血(日本赤十字社)</p>				<p>カナダ</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○入れ墨、ピアスに対する供血延期の再評価 背景:2005年8月に、カナダ血液サービスは、入れ墨や耳・体のピアスに関連する供血延期期間を12ヶ月から6ヶ月に短縮した。本試験では、この変更が血液の安全性および安定供給に及ぼす影響を評価した。 試験デザインおよび方法:最近の供血者40,000名を対象とした匿名郵送調査により、これら行為の実施率を調べた。National Epidemiology Donor Databaseを用いて、感染症(TD) マーカー率を算出した。TD陽性供血者とマッチする対象者間のリスク因子を比較する症例対照試験を実施した。供血延期率は、延期期間の変更前後に評価した。 結果:入れ墨、耳のピアス、ボディピアスの実施率は、それぞれ調査回答者の13.7%、53.6%、10.4%であり、最大0.7%の行為が過去6ヶ月間に行われていた。TDマーカー率は低く安定し、供血延期期間変更前は100,000供血当たり21.6、変更後は100,000供血あたり19.2であった。昔行った入れ墨はHCVリスクと関連付けられたが(オッズ比、5.43; 95%信頼区間1.82~16.2)、最近の入れ墨やピアスは、HCVまたはHBVのリスク因子でなかった。延期期間の短縮により、供血延期の件数は入れ墨で20%、ピアスで32%減少した。 結論:入れ墨およびピアスに対する供血延期期間の短縮後、検知できるほどの安全性に対する影響はなく、血液供給においては、期待値以下ではあるが、好ましい効果があった。現在の血液の安全性に及ぼす影響はごくわずかであることから、他の一時的供血延期の期間について再評価すべきである。</p>					<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>新鮮凍結血漿「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血</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>カナダ血液サービスにおいて、入れ墨や耳・体のピアスに関連する供血延期期間を12ヶ月から6ヶ月に短縮した後、検知できるほどの安全性に対する影響はなく、血液供給においては、期待値以下ではあるが、好ましい効果があったとの報告である。</p>			<p>日本赤十字社では、輸血感染症対策として問診時に過去1年以内に入れ墨を入れた人は献血不適としている。ピアス穴を開けた人については、状況によって1ヵ月~1年間、粘膜を貫通している場合は無期限に献血延期としている。今後も情報の収集に努める。</p>			

BLOOD DONORS AND BLOOD COLLECTION

Reassessment of deferrals for tattooing and piercing

Mindy Goldman, Guoliang Xi, Qi-Long Yi, Wenli Fan, and Sheila F. O'Brien

BACKGROUND: In August 2005, the Canadian Blood Services decreased the deferral period for tattooing and ear or body piercing from 12 to 6 months. This study assessed the impact of this change on blood safety and availability.

STUDY DESIGN AND METHODS: The prevalence of these activities was assessed on an anonymous mail-out survey of 40,000 recent donors. Transmissible disease (TD) marker rates were calculated using the National Epidemiology Donor Database. A case-control study was performed comparing risk factors in TD-positive donors with matched controls. Donor deferral rates were assessed before and after the change in deferral period.

RESULTS: The prevalence rates of tattoo, ear piercing, and body piercing were 13.7, 53.6, and 10.4 percent in survey respondents, respectively, with up to 0.7 percent of activity likely to represent deferrable risk. TD marker rate was low and stable at 21.6 per 100,000 donations before and 19.2 per 100,000 donations after the change in deferral length. Remote tattoo was associated with hepatitis C virus (HCV) risk (odds ratio, 5.43; 95% confidence interval, 1.82-16.2), but neither recent tattoo nor piercing was a risk factor for HCV or hepatitis B virus. Shortening of the deferral period reduced deferrals by 20 percent for tattoo and 32 percent for piercing.

CONCLUSION: There was no measurable adverse effect on safety and a positive but less than expected effect on blood availability after shortening the deferral period for tattoo and piercing. The length of other temporary deferrals should be reassessed, since their current contribution to blood safety may be negligible.

Blood donor selection criteria are an important part of blood safety. Criteria must balance recipient and donor risk, against the ever-increasing need for blood and the challenges of ensuring adequacy of supply. It is important to reassess both the need for and the duration of specific deferral criteria, particularly as other aspects of blood safety, such as transmissible disease (TD) testing and good manufacturing procedures, are strengthened.¹ Tattooing and ear and body piercing are reasons for temporary deferral of varying lengths in different regulatory jurisdictions. A US Food and Drug Administration (FDA) memorandum issued in April 1992 stipulated a 12-month deferral for donors who have had ear piercing or tattoo in which sterile procedures were not used.² A decade later, an FDA Blood Products Advisory Committee voted to continue these deferrals, but recommended a reexamination of the duration of deferral.³ Presentations made to the committee at that time underlined the limited evidence of any safety benefit of these criteria.³

Blood donation does not exist in a vacuum, but is affected by societal trends in behaviors and infectious disease rates, which will influence donor deferral and TD rates. The frequency of both tattooing and body piercing is increasing in the general population, particularly in younger individuals, as assessed by population surveys and individual observations on a stroll down any city

ABBREVIATIONS: CBS = Canadian Blood Services; DHAQ = donor health assessment questionnaire; IVDU = intravenous drug use; TD = transmissible disease.

From Canadian Blood Services Donor and Transplantation Services and the Department of Epidemiology; and the Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada.

Address reprint requests to: Mindy Goldman, MD, FRCP(C), Executive Medical Director, 1800 Alta Vista Drive, Ottawa, ON, Canada K1G 4J5; e-mail: mindy.goldman@blood.ca.

Supported by Canadian Blood Services.

Received for publication September 9, 2008; revision received October 14, 2008; and accepted October 14, 2008.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.02037.x

TRANSFUSION 2009;49:648-654.

street on a summer day.⁴⁻⁷ Temporary deferrals result in donation loss on that day and may also decrease donor return rates, particularly when they happen early in an individual's donation career.⁸ In Canada, the deferral period for these activities decreased from 12 months to 6 months in August 2005. We aimed to examine the impact of this change on safety by assessing both TD rates and the association between these behaviors and TD before and after the change in deferral period. We also estimated the prevalence of piercing and tattoos in our donor population and assessed the positive impact of a shorter deferral period on adequacy of supply.

MATERIALS AND METHODS

Anonymous donor survey

An anonymous questionnaire was mailed to a total of 40,000 whole blood donors on a monthly basis throughout 2006. The sample was stratified by region proportional to the number of donors in each region, and first-time donors were oversampled such that there were 20,000 first-time and 20,000 repeat donors in the sample. A sample was drawn from donors who had donated during a given month, and the questionnaire mailed within 2 weeks of the end of the month. To increase the response rate, a second questionnaire with an accompanying letter and reminder card were sent 2 and 4 weeks after the initial questionnaire, respectively. The questionnaire included a code that denoted the region of index donation, donation status, and whether it was the first or second mailing, but did not include donor identifiers. In total, 20,037 donors (50%) completed a survey questionnaire, including 7382 first-time donors (37%). Of total responders, 4357 (21.7%) were from the second mailing. To identify possible duplicate questionnaires an algorithm comparing the first and second mailings for age, sex, donation status, donation times, country of birth, first three digits of residence postal code, marital status, ethnic origin, and highest level of education was applied. The handwriting on potential duplicate questionnaires was compared, and if duplication was likely, the second mailing item was removed. Frequencies of demographic characteristics of respondents were compared with those in the 2006 general donor base to confirm representativeness. To account for the differential sampling probability (first-time and repeat donors), sampling weights were created for each of the respondents based on their representation in the 2006 donor population by age, sex, donation status, and region.

Donors were asked if they had ever had a tattoo, ears pierced, or any other body piercing and whether or not they had participated in the activity in the past 6 months. The survey was approved by the Canadian Blood Services (CBS) Research and Ethics Board.

Assessment of donor deferral rates

All donors are queried about tattoo, ear piercing, and body piercing, in the self-administered section of the CBS donor health assessment questionnaire (DHAQ). For donors who answer affirmatively, the date and type of activity are noted on the DHAQ, and the donor is coded in the CBS donor database. However, deferral codes are not entirely specific for a given risk factor and include donors with other risk factors, such as needle-stick injury. Manual revision of the DHAQ was done for the central and north eastern regions of Ontario, which include Toronto, Ottawa, and surrounding areas. These two regions represent about 23 percent of CBS collections. The exact reason and start date of deferral was obtained from the DHAQ. For the purpose of analysis these were divided into two groups: Group 1, the 16 months before the change in donor deferral period (April 1, 2004, to July 31, 2005) and Group 2, the 16 months after the change in deferral duration (September 1, 2005, to December 31, 2006). The month of August 2005 was excluded to avoid the inclusion of potential errors relating to operational issues in the early phase of implementation.

TD testing

Antibody to human immunodeficiency virus (HIV)-1/2, hepatitis C virus (HCV), and human T-lymphotropic virus (HTLV)-I/II, and hepatitis B surface antigen (HBsAg) were detected with a chemiluminescent assay (Abbott PRISM HIV O Plus, Abbott Diagnostics Division, Wiesbaden, Germany). Confirmatory testing for HIV was performed using the HIV-1 Western blot (Calypse Biomedical Corp., Rockville, MD), for HCV using a third-generation recombinant immunoblot assay (Chiron Corp., Emeryville, CA), for HBsAg using the Abbott PRISM confirmatory assay, and for HTLV-I/II using the HTLV Western blot assay (Version 2.4, Genelabs Diagnostics Ltd., Singapore Science Park, Singapore). Nucleic acid testing (NAT) was performed for HIV and HCV (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ) using 24-unit minipools.

National Epidemiology Donor Database

The National Epidemiology Donor Database is maintained with computer software (SAS, SAS Institute, Inc., Cary, NC) and contains donation and demographic data such as age, sex and geographic location on all Canadian blood donors except those in the province of Québec. All allogeneic blood donations (whole blood, plasma, and platelet donations) were included in the TD rates.

Case-control study

A case-control study to examine predictors of TD in blood donors was carried out in 2005 and 2006. Because very few

donors test positive for the presence of HIV or HTLV in Canada, we have focused on risk factors for HCV- and HBsAg-positive donors. The method has been described previously.⁹ In brief, all donors who tested positive for the presence of HBsAg or HCV in 2005 or 2006 were invited to participate in a telephone interview about risk factors. For each positive donor who participated, 4 control donors who had tested negative for all markers matched according to age (± 5 years), sex, donation type, donation status (first time or repeat), and geographic region were randomly selected. All TD-positive donors received a standard notification letter informing them of their test results and permanent deferral from donation and advising them to seek medical attention. Donors were subsequently sent a letter inviting them to participate in the telephone interview and then were telephoned to conduct the interview. Once an HBsAg- or HCV-positive donor had completed an interview, control donors were selected and invited to participate in the same way. If a control donor refused to participate or could not be contacted, another was randomly selected among the eligible donors until 4 control donors had been interviewed for each positive donor. The telephone interview used a scripted questionnaire that asked about known and potential risk factors and demographic factors.⁹ The interview was completed by 181 of 318 TD-positive donors (57%) and 737 of 1252 matched controls (59%). The study was approved by the CBS Research and Ethics Board.

Statistical analysis

Donor survey data

The percentage of donors with a risk factor was calculated and the 95 percent confidence interval (CI) was estimated using the normal approximation method or the Poisson exact method for small percentages.

TD rate

The rate for each TD marker was expressed as the number of positive donations per 100,000 donations, and CIs were estimated using the Poisson exact method.

Case-control study

Odds ratios (ORs) and 95 percent CIs were estimated for the studied potential risk factors separately for HBsAg- and HCV-positive donors. To determine the independent association of the risk factors with positivity, multiple logistic regression models were constructed separately for each marker. Only those risk factors that had significant ($p < 0.05$) ORs in univariate analysis were included in the model. To determine whether there was any difference

in the ORs before and after the change in deferral duration, models for before and after were constructed separately for each marker and the ORs compared.

Deferral data

Deferral data were tabulated (frequency and percentage) for each specific deferral reason in the two time periods as well as the duration between the risk behavior and the deferral date (< 6 or ≥ 6 months). The differences in proportions between two time periods (Groups 1 and 2) were compared using the chi-square test. A relative decreasing rate was calculated as: (number of deferred donors in Period 1 - number of deferred donors in Period 2)/number of deferred donors in Period 1 multiplied by 100(%). The deferral frequencies of each group were compared using the chi-square test for a one-way frequency table. In all analyses, a p value of less than 0.05 was considered to be significant.

RESULTS

Prevalence of tattoo, ear piercing, and other body piercing

As shown in Table 1, the prevalence of tattoo, ear piercing, or body piercing is high in donors. Furthermore, it is relatively common for donors to have engaged in these behaviors in the past 6 months (the duration of deferral when the 2006 donor survey was performed). After adjustment for donation status, there were approximately 5265 CBS donors in 2006 (95% CI, 4616-5911) who had one of these risk factors in the past 6 months but who had donated within the past few weeks.

TD rates

TD rates for all CBS donors did not change over the duration of the study. In the 16 months before the change in the duration of deferral there were 270 confirmed positive donations for all TD markers and 1,247,706 total donations for a rate of 21.6 per 100,000 (95% CI, 19.1 to 24.4). In the 16 months after shortening of the duration of deferral there were 249 confirmed positive donations and 1,295,561 total donations, for a rate of 19.2 per 100,000 (95% CI, 16.9 to 21.8; $p > 0.05$).

TABLE 1. Prevalence of tattoo and piercing, 2006 donor survey (n = 20,037)*

Risk factor	Ever	In the past 6 months
Tattoo	13.7 (13.2-14.1)	0.4 (0.3-0.5)
Ear piercing	53.6 (52.8-54.2)	0.7 (0.6-0.8)
Body piercing, other than ear piercing	10.4 (10.0-10.8)	0.3 (0.2-0.4)

* Data are reported as percentage (95% CI).

Importance of tattoo and piercing as risk factors for HCV and HBV

Tables 2 and 3 show the risk factors identified in all CBS donors confirmed positive for the presence of HCV or HBV in 2005 and 2006. Separate models were constructed for before and after the deferral change and there was no difference in the ORs when the two time periods were compared for either HCV or HBV; hence the data are presented for the 2-year period. For HCV, tattoo was found in 22.7 percent of cases and 10.9 percent of controls with an adjusted OR of 3.47 (95% CI, 1.49 to 8.07). To determine the impact of the date of receiving a tattoo, the model was also constructed with tattoo divided into those donors who had received a tattoo more than 10 years ago and those donors who had only received a tattoo in the past decade. Having received a tattoo more than 10 years ago

was a significant predictor of HCV positivity (OR, 5.43; 95% CI, 1.82-16.2), but receiving a tattoo within the past decade was not (OR, 2.35; 95% CI, 0.77-7.22). Ear or body piercing was not a risk factor for HCV on univariate or multiple logistic regression analysis. Major risk factors for HCV, shown in Table 2, were intravenous drug use (IVDU), country of birth in Africa or Asia, sex with an IVDU, blood transfusion, and needle-stick injury. For HBV, neither tattoo nor piercing was an important risk factor for infection on univariate or multiple logistic regression analysis. Major risk factors for HBV, shown in Table 3, were country of birth in Asia or Africa, living in a closed institution, a family history of death from liver disease, or living with someone who had hepatitis or liver disease.

Impact of change in deferral period on deferral rates

There were 329,203 donor visits in Group 1 and 341,848 donor visits in Group 2, for the two Ontario regions examined. Table 4 summarizes the number of donors deferred for tattoo or ear or body piercing in these two time frames. Deferrals are divided into whether the donor stated that the activity had occurred less than 6 months or 6 to 12 months before the attempted donation. After the decrease in the deferral period (Group 2), no donors should have been deferred for tattoo or piercing that occurred more than 6 months before their donation attempt. The 10 donors in this category may have been deferred in error, shortly after the criteria were changed. For comparison, the number of donors temporarily deferred for other risk factors in the self-administered portion of the DHAQ is noted for the two time frames. These deferrals varied in length from 1 day for activities such as dental cleaning to 12 months for activities

TABLE 2. HCV risk factors, logistic regression model, 2005-2006*

Risk factors	Case (n = 88)	Control (n = 349)	Adjusted OR	95% CI
IVDU	18 (20.5)	1 (0.3)	69.02	8.05-592.02
Born in Africa or Asia	14 (16.3)	14 (4.0)	14.44	5.18-40.25
Sex with IVDU	14 (17.3)	7 (2.1)	8.80	2.46-31.50
Blood transfusion	21 (25.6)	27 (7.2)	6.70	3.04-14.80
Needle-stick injury	14 (15.9)	14 (4.0)	4.04	1.45-11.29
Tattoo	20 (22.7)	38 (10.9)	3.47	1.49-8.07

* Data are reported as number (%).

TABLE 3. HBV risk factors, logistic regression model, 2005-2006*

Risk factors	Case (n = 69)	Control (n = 275)	Adjusted OR	95% CI
Ethnic origin				
East or Southeast Asia	24 (34.8)	7 (2.5)	151.41	38.6-593.84
Arab or Africa	14 (20.3)	5 (1.8)	74.42	17.34-319.29
South or West Asia	9 (13.0)	16 (5.8)	23.08	6.48-82.17
European	18 (26.1)	236 (85.8)	1.00	
Other	4 (5.8)	11 (4.0)	9.59	1.64-56.03
Lived in a closed institution	8 (11.6)	6 (2.2)	39.67	2.00-17.82
Death in the family resulting from liver disease	9 (13.6)	7 (2.6)	22.85	4.77-109.39
Living with someone who had hepatitis or liver disease	15 (23.8)	13 (4.7)	5.68	1.49-21.72

* Data are reported as number (%).

TABLE 4. Impact of change in deferral duration, Central and North Eastern Ontario

Deferral reason and interval before donation attempt	Group 1, n = 329,203 (April 1, 2004, to July 31, 2005)			Group 2, n = 341,848 (September 1, 2005, to December 31, 2006)		
	<6 months	>6 months	Total	<6 months	>6 months	Total
Tattoo	187	117	304	237	4	241
Piercing	465	248	713	476	6	482
Other temporary deferrals self-administered questions	156	35	191	146	40	186
Total deferrals DHAQ*	2074	787	2861	2335	208	2543

* Not including deferrals due to donor Hb, malaria risk travel, or vital signs assessment.

such as contact with an individual with hepatitis or jaundice. Overall, the 1017 deferrals for tattoo and piercing in Group 1 and the 723 deferrals in Group 2 represent 35.5 and 28.4 percent of total donor deferrals based on the DHAQ before and after change in the deferral duration, respectively ($p < 0.0001$). This does not include deferrals due to donor hemoglobin (Hb), malaria risk travel, or vital signs assessment. The number of donors deferred for tattoo decreased by 21 percent while the number of donors deferred for piercing decreased by 32 percent after the change in deferral duration; the number of other temporary donor deferrals based on the self-administered portion of the questionnaire decreased by 3 percent, which was not significant ($p = 0.80$). In Group 1, risk activities were not evenly distributed in the 6 to 12 months versus less than 6 months before the donation attempt ($p < 0.0001$). For tattoo and piercing, respectively, 61 and 65 percent of reported risk activities occurred less than 6 months before donation. Since many of the other temporary deferrals in the comparison group were of very short duration, one would expect the majority of these to occur less than 6 months before the donation attempt, as seen in Table 2.

DISCUSSION

Our results demonstrate that there was no increase in TD rates after a shortening of the deferral period for tattoo or ear and body piercing. Furthermore, engaging in these activities, at least in the past 10 years, was not a risk factor for HCV and HBV positivity, the only two markers with enough positive donors to permit analysis. Piercings and tattoos, occurring in the past 6 months, were not infrequent in people who had recently successfully donated and had negative TD testing results. Shortening of the deferral period had a positive effect on our inventory, although less than one would have expected.

Body adornment by tattoo and body piercing are increasingly common, with prevalence rates of 8 to 25 percent for tattoos and 14 to 51 percent for body piercing reported in recent surveys conducted in various population groups.⁴⁻⁷ It is therefore not surprising that tattoo and piercing are relatively common reasons for temporary donor deferral, both for CBS and for other blood suppliers.^{10,11} Deferral rates are particularly high in younger donors, who are early in their donation career and may potentially have a negative impact on donor return rates.^{8,10} Tattoo and piercing result in temporary deferral periods of 6 to 12 months in various jurisdictions; in some cases, shorter deferrals are permitted if additional testing is performed for HBV or HCV or if the donor states that single use needles were used.¹²⁻¹⁴ In the United States, after the FDA granted licence amendments to several blood suppliers, AABB Standards were amended to permit donations if tattoos have been applied in a state-regulated

entity with sterile needles and ink that has not been reused; however, this is only possible in states that regulate tattoo establishments.^{15,16}

Deferrals for tattoos and piercing were implemented in Canada and other jurisdictions in the 1980s, when TD testing, quality standards, and deferral for other higher risk behaviors did not provide the same level of safety that we have achieved today.¹⁷ The current contribution of these criteria to blood safety has not been extensively evaluated. In our study there was no change in the TD marker rate after shortening of the deferral period, in spite of acceptance of donors who would otherwise have been deferred. If these behaviors were important risk factors, one would expect an increase in TD rates immediately after implementation of the change. Zou and coworkers¹⁸ from the ARC found that returning donors who had been temporarily deferred for potential infectious disease risk did not have a higher prevalence of positive TD markers, compared to other donors.

There are conflicting studies on the importance of tattoo and piercing as risk factors for HBV and HCV in the general population.^{3,19,20} However, causal associations are generally difficult to establish and interpretation is limited by the different populations studied and by potential confounding effects of other established risk factors such as incarceration and IVDU, particularly since these carry much stigma and may be less readily acknowledged by study participants than piercings and tattoos. In any event, neither ear or body piercing or tattoos (in the past 10 years) were predictors of HCV or HBV positivity in our study, in spite of their high prevalence in donors, and shortening the length of deferral had no effect on this. Although we could not assess the association between piercings or tattoos and HIV or HTLV due to their low prevalence in donors and in the general population, it may be expected that if these were independent predictors of blood-borne pathogen transmission, they would be identified as such for HCV and/or HBV since these are more prevalent infections in the Canadian population and in the donor population. Furthermore, failure to report these risk factors appears to be fairly common, with an estimated 5265 donors having engaged in one of these behaviors in the last 6 months in 2006, and yet TD rates are very low in Canada, underscoring the nonspecificity of these behaviors as identifiers of risk.

Studies on TD marker rates in the blood donor population have consistently demonstrated much higher rates for first-time versus repeat donors, indicating that almost all infections in the donor population are related to remote rather than recent infections and risk factors.²¹⁻²⁴ There have been several studies examining risk factors in TD-positive donors.^{8,23-26} In a large, case-control study performed by the REDS group in 1994 to 1995, ear or body piercing was a weak risk factor for HCV positivity, while tattoo was a risk factor on univariate analysis alone.²⁵

Similar results were obtained on an earlier US study.²⁶ Results of earlier studies may not reflect risks associated with more recent piercings or tattoos, since these activities are currently much more common in the general population and less likely to have occurred in nonprofessional settings, such as jails. More recent studies from Holland and Australia are difficult to interpret because of the lack of a control group or analysis to remove confounding effects of IVDU and incarceration, which may be particularly important for HCV transmission.^{23,24}

In Canada, a decrease in the deferral period from 12 to 6 months did result in decreased donor deferral rates for tattoo and piercing. However, a 50 percent decrease in the deferral interval only led to a decrease of 21 percent in deferrals related to tattoos and 32 percent in deferrals related to piercing. Analysis of the interval between donation attempt and reporting of risk behavior in Group 1 demonstrates an uneven distribution of reported risk throughout the 12-month deferral period, with increased reporting of more recent risk. Our donor survey data also indicate that many donors who have donated recently have engaged in one of these behaviors within the previous 6 months. Since there were likely a few weeks between the time when the donor made her or his last donation and completed their survey questionnaire, it is possible that a minority of donors engaged in the behavior after donating, however, most likely failed to report deferrable risk. Donors may judge that more temporally remote risk behaviors that did not result in infection do not actually require reporting and may also have decreased recall of more remote behaviors.¹⁷ In spite of the less-than-expected donation gain, a decrease in deferral period was still advantageous, as it will result in approximately 2000 additional donations annually, without any adverse effect on safety. Additionally, the data generated provide reassurance that a further reduction of the length of deferral would not be expected to have any impact on safety. Interestingly, preliminary results from a study in Spain demonstrated that a reduction in donor deferral period from 12 to 4 months for a variety of risk activities, including tattoos and piercing, did not result in any increase in TD marker rates, but led to a less-than-expected decrease in deferral rates of 17 percent.²⁷

In summary, tattoos and piercing are frequent in donors, reflecting their increasing popularity in the general population. Our data suggest that deferral of donors for recent tattoo or piercing has a very limited contribution to blood safety in Canada, since decrease in the deferral period did not change the TD marker rate. Additionally, undisclosed risk is common, the TD marker rate is extremely low, and recent tattoo or piercing are not independent risk factors for HBV or HCV infections in donors. Given that window periods for HCV and HBV are estimated at less than 10 and less than 45 days, respectively, for HCV minipool NAT and HBsAg tests currently

performed in Canada, a decrease in the duration of deferral to 4 months, which is the current EU standard, would not be expected to have any negative impact on safety.²¹ The value of other temporary deferrals should similarly be reassessed.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge Andrew Scott, Lori Osmond, Oeishi Bhattejee, Emma Brookfield, Michelle Yarmo, and Stephanie Chandler who assisted in gathering the donor health assessment questionnaire data for the study and the secretarial assistance of Jennifer Joly, as well as all the donors who participated in the studies described.

REFERENCES

1. Chiavetta JA, Deeks S, Goldman M, Hannon J, Leach-Bennett J, Mègann H, O'Brien S, Webert K. Proceedings of a consensus conference: blood-borne HIV and hepatitis-optimizing the donor selection process. *Transfus Med Rev* 2003;17:1-30.
2. Food and Drug Administration. Memorandum: revised recommendations for the prevention of human immunodeficiency virus (HIV) transmission by blood and blood products. (April 23, 1992) Rockville, MD: CBER Office of Communications, Training, and Manufacturers Assistance; 1992.
3. Blood Products Advisory Committee. CBER 2002 Meeting Documents. Discussion on percutaneous exposure of blood and plasma donors: tattoos and body piercing, BPAC March 14, 2002. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cber02.htm#bloodproducts>
4. Deschesnes M, Demers S, Fines P. Prevalence and characteristics of body piercing and tattooing among high school students. *Can J Public Health* 2006;97:325-9.
5. Mayers LB, Chiffrieller SH. Body art (body piercing and tattooing) among undergraduate university students: "then and now". *J Adolesc Health* 2007;42:201-3.
6. Laumann AE, Derick AJ. Tattoos and body piercing in the United States: a national data set. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:413-21.
7. Stim A. Body piercing: medical consequences and psychological motivations. *Lancet* 2003;361:1205-15.
8. Gillespie TW, Hillyer CD. Blood donors and factors impacting the blood donation decision. *Transfus Med Rev* 2002;16:115-30.
9. O'Brien SF, Fan W, Xi G, Yi QL, Goldman M, Fearon MA, Infante-Rivard C, Chiavetta JA, Willems B, Pi D, Fast M, Delage G. Declining hepatitis C rates in first-time blood donors: insight from surveillance and case-control risk factor studies. *Transfusion* 2008;48:902-9.
10. Custer B, Johnson ES, Sullivan SD, Hazlet TK, Ramsey SD, Hirschler NV, Murphy EL, Busch MP. Quantifying losses to

- the donated blood supply due to donor deferral and mis-collection. *Transfusion* 2004;44:1417-26.
11. Zou S, Eder AF, Musavi F, Notari EP, Fang CT, Dodd RY; ARCNET Study Group. Implementation of the Uniform Donor History Questionnaire across the American Red Cross Blood Services: increased deferral among repeat presenters but no measurable impact on blood safety. *Transfusion* 2007;47:1990-8.
 12. European Union Commission Directive 2004/33/EC of March 22/2004, Annex III, Eligibility criteria for donors of whole blood and components. *J Eur Union* 30.3.2004.
 13. UK Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services. Professional guidelines, best practice and clinical information. Whole blood and components donor selection guidelines. Available from: <http://www.transfusionguidelines.org.uk/>
 14. Australian Red Cross Blood Services. All about blood. Frequently asked questions. Available from: <http://www.donateblood.com.au/>
 15. Maynard J, Manchester K, Young CT. The effect of the first tattoo variance on your blood supply [abstract]. *Transfusion* 2003;43 Suppl:73A.
 16. Price TH, editor. Standards for blood banks and transfusion services. 25th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2008.
 17. O'Brien SF, Ram SS, Vamvakas EC, Goldman M. The Canadian Blood Donor Health Assessment Questionnaire: lessons from history, application of cognitive science principles, and recommendations for change. *Transfus Med Rev* 2007;21:205-22.
 18. Zou S, Musavi F, Notari EP, Fujii KE, Dodd RY; ARCNET Study Group. Prevalence of selected viral infections among temporarily deferred donors who returned to donate blood: American Red Cross donor study. *Transfusion* 2005;45:1593-600.
 19. Oot Hayes M, Harkness GA. Body piercing as a risk factor for viral hepatitis: an integrative research review. *Am J Infect Control* 2001;29:271-4.
 20. Hwang LY, Kramer JR, Troisi C, Bull L, Grimes CZ, Lyster R, Alter MJ. Relationship of cosmetic procedures and drug use to hepatitis C and hepatitis B virus infections in a low-risk population. *Hepatology* 2006;44:341-51.
 21. O'Brien SF, Yi Q, Fan W, Scalia V, Kleinman SH, Vamvakas EC. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted infections in donations made to Canadian Blood Services. *Transfusion* 2007;47:316-25.
 22. Wang B, Schreiber GB, Glynn SA, Kleinman S, Wright DJ, Murphy EL, Busch MP; Retrovirus Epidemiology Donor Study. Does prevalence of transfusion-transmissible viral infection reflect corresponding incidence in United States blood donors? *Transfusion* 2005;45:1089-96.
 23. Polizzotto MN, Wood EM, Ingham H, Keller AJ; Australian Red Cross Blood Service Donor and Product Safety Team. Reducing the risk of transfusion-transmissible viral infection through blood donor selection: the Australian experience 2000 through 2006. *Transfusion* 2008;48:55-63.
 24. Van der Bij AK, Coutinho RA, Van der Poel CL. Surveillance of risk profiles among new and repeat blood donors with transfusion-transmissible infections from 1995 through 2003 in the Netherlands. *Transfusion* 2006;46:1729-36.
 25. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, Ameti DI, Thomson RA, Williams AE, Nass CC, Ownby HE, Schreiber GB, Kong F, Neal KR, Nemo GJ. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). *Hepatology* 2000;31:756-62.
 26. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW, Kaslow R, Ness P, Alter HJ. Routes of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691-6.
 27. Jimenez-Marco M, Girona E, Sedeno M, Muncunill J. The impact of a reduction in the donor deferral period from 12 months to 4 months [abstract]. *Vox Sang* 2008;95 Suppl 1:121. ■

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. 5. 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>新鮮凍結人血漿</p>				<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>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) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血(日本赤十字社)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>Hoofnagle JH. Hepatology. 2009 May;49(5 Suppl):S156-65.</p>	<p>米国</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○B型肝炎の再燃 B型肝炎の再燃とは、非活動性B型肝炎またはB型肝炎が治癒した患者で、B型肝炎ウイルス(HBV)が急増することである。再燃は自然に起こる場合もあるが、一般的には癌、自己免疫疾患または臓器移植の免疫抑制療法によって引き起こされることが多い。再燃は、一過性で非顕在性となる場合もあるが、疾患増悪を引き起こし、重症化して急性肝不全に至ることもある。ほとんどの再燃例は自然治癒するが、免疫抑制が続く場合慢性肝炎を発症し、進行性肝障害や肝硬変に至る場合がある。もっともよく報告されている再燃例は、リンパ腫または白血病の癌化学療法治療を受けている非活動性またはほとんど活動性のないB型肝炎を有するB型肝炎表面抗原(HBsAg)キャリアに起きている。通常は化学療法時に血清HBV DNA値が上昇し、化学療法中止後に免疫再構築による疾患増悪およびHBV DNAのクリアランスが起こる。特殊なパターンとしては、臓器および骨髄移植後に再燃が起こり慢性感染を生じる。複数の無作為化プラセボ対照試験で、抗ウイルス剤の予防投与により再燃が予防できることが示された。以上により、癌化学療法または移植を受けるHBsAg陽性者に対してルーチンの予防が推奨されるが、重大な疑問が残る。どのような患者にHBsAgのスクリーニングを行うべきか、全員に治療を行うべきか？どの抗ウイルス剤を、どのくらいの期間使うべきか？B型肝炎が治癒したHBsAg陰性患者に予防を行うべきか？今後の研究では、異なる患者集団を対象として、再燃の分子学的発症機序、および診断、治療、予防の最適な方法について、取り組む必要がある。</p>					<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>新鮮凍結血漿「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血</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>癌、自己免疫疾患または臓器移植の免疫抑制療法によってB型肝炎再燃が誘発されることが多く、癌化学療法または移植を受けるHBsAg陽性者に対してルーチンの予防が推奨されるとの報告である。輸血後HBV感染の調査には、化学療法後のB型肝炎再燃の可能性を考慮する必要がある。日本肝臓学会から示された「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」の中で再燃時の対応が提示されている。</p>			<p>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。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>			

Reactivation of Hepatitis B

Jay H. Hoofnagle

Reactivation of hepatitis B refers to the abrupt increase in hepatitis B virus (HBV) replication in a patient with inactive or resolved hepatitis B. Reactivation can occur spontaneously, but more typically is triggered by immunosuppressive therapy of cancer, autoimmune disease, or organ transplantation. Reactivation can be transient and clinically silent, but often causes a flare of disease that can be severe resulting in acute hepatic failure. Most instances of reactivation resolve spontaneously, but if immune suppression is continued, re-establishment of chronic hepatitis occurs which can lead to progressive liver injury and cirrhosis. The best-described instances of reactivation occur in hepatitis B surface antigen (HBsAg) carriers with inactive or minimally active disease who are given cancer chemotherapy for lymphoma or leukemia. Typically, serum HBV DNA rises during chemotherapy, followed by a disease flare and HBV DNA clearance with immune reconstitution after chemotherapy is stopped. Special forms of reactivation occur after solid organ and bone marrow transplantation in which chronic infection often results. Several randomized, placebo-controlled trials have shown that reactivation can be prevented by antiviral prophylaxis. Routine prophylaxis is therefore recommended for persons with HBsAg undergoing cancer chemotherapy or transplantation, but major questions remain. Which patients should be screened for HBsAg and should all be treated? Which antiviral should be used and for how long? Should persons with resolved hepatitis B without HBsAg receive prophylaxis? Future research should address the underlying molecular mechanisms of reactivation as well as its optimal means of diagnosis, treatment, and prevention in different patient populations. (HEPATOLOGY 2009; 49:S156-S165.)

Introduction

Reactivation of hepatitis B is a well-characterized syndrome marked by the abrupt reappearance or rise of hepatitis B virus (HBV) DNA in the serum of a patient with previously inactive or resolved HBV infection. Reactiva-

tion is also often, but not always, accompanied by reappearance of disease activity or a flare of hepatitis in previously minimal or inactive disease. Reactivation can be spontaneous, but is most commonly triggered by cancer chemotherapy, immune suppression, or alteration in immune function. Reactivation can lead to clinically apparent acute hepatitis, which can be severe and result in acute liver failure and death. Nevertheless, a large number of cases of reactivation are subclinical and resolve spontaneously, or result in persistent infection which may go undetected until advanced liver disease is present or the disease has been transmitted to sexual or family contacts.

The importance of reactivation of hepatitis B rests on its potential severity and the ease of its prevention with prophylactic oral antiviral therapy. In addition, reactivation reveals fundamental features of HBV and its ability to persist in a latent replicative form for prolonged periods despite other evidence of viral clearance. Importantly, the lack of recognition of reactivation and its complex virological and biological features often cause confusion and delayed recognition until it has already occurred and caused clinical consequences. Furthermore, reactivation can be misdiagnosed as superimposition of another form

Abbreviations: AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; anti-HBs, antibody to hepatitis B surface antigen; anti-HBe, antibody to hepatitis B e antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HIV, human immunodeficiency virus; TNF, tumor necrosis factor.

From the Division of Digestive Diseases and Nutrition, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD.

Received February 11, 2009; accepted February 23, 2009.

This work was supported in part by the Intramural Division of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH.

Presentation at: National Institutes of Health Consensus Development Conference: "Management of Hepatitis B", held October 20-22, 2008, Natcher Auditorium, NIH Campus, Bethesda, MD.

Address reprint requests to: Jay H. Hoofnagle, M.D., Building 31, Room 9A27, 31 Center Drive, NIH, Bethesda, MD 20892. E-mail: Hoofnaglej@exva.niddk.nih.gov; fax: 301-480-2376.

Copyright © 2009 by the American Association for the Study of Liver Diseases. Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI 10.1002/hep.22945

Potential conflict of interest: Nothing to report.

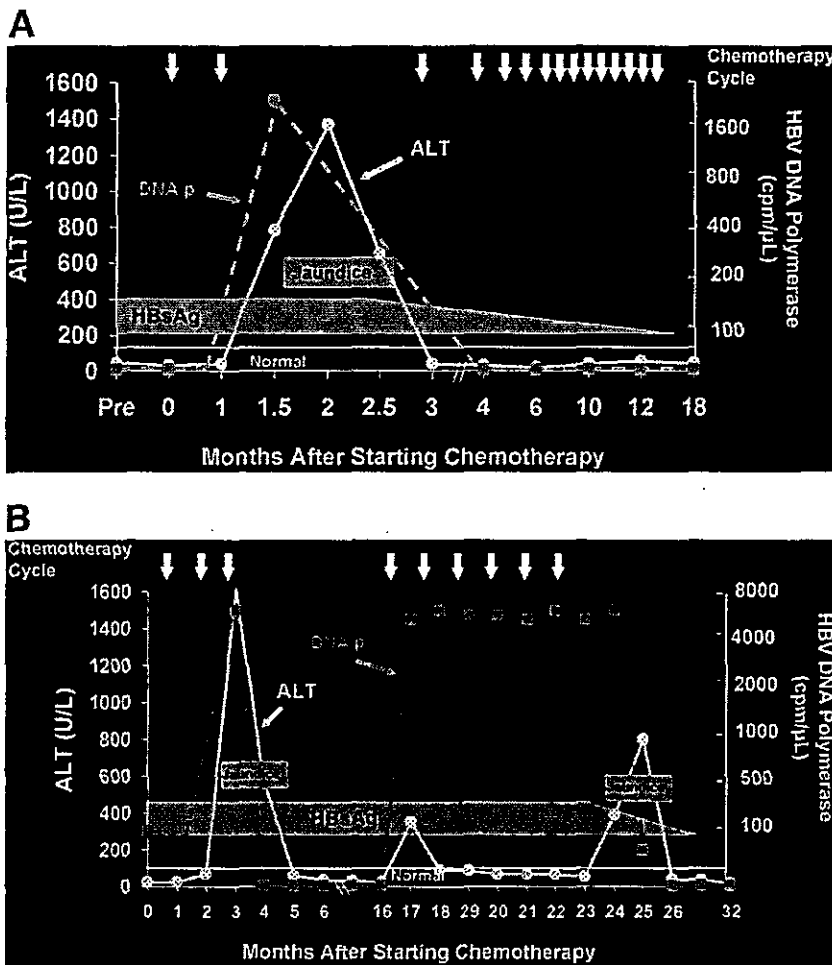


Fig. 1. (A) Reactivation of hepatitis B in an HBsAg carrier with testicular cancer undergoing cyclic chemotherapy. After the second course of chemotherapy, he presented with jaundice and marked elevations in ALT and HBV DNA polymerase activity in serum. Testing of stored serum demonstrated HBsAg without HBeAg or detectable HBV DNA before chemotherapy. The acute hepatitis eventually resolved and he tolerated further courses of chemotherapy without recurrent reactivation. In follow-up 18 months later, he was HBsAg-negative and anti-HBs positive. (B) Reactivation of hepatitis B in an HBsAg carrier with non-Hodgkin's lymphoma undergoing cyclic chemotherapy. After the third course of chemotherapy, she presented with jaundice and marked elevations in ALT and HBV DNA polymerase activity. Testing of stored serum demonstrated HBsAg without HBeAg and low levels of HBV DNA polymerase in serum before chemotherapy. The acute hepatitis eventually resolved, but she developed HBV reactivation again when chemotherapy was restarted. Prospective monitoring demonstrated the rise in HBV DNA with the first course of treatment, but only mild ALT elevations and no clinical symptoms until chemotherapy was stopped, at which point she suffered a severe bout of icteric hepatitis. Approximately 6 months later, she was found to have cleared HBsAg and tested positive for anti-HBs. Modified with permission from Hoofnagle et al.³

of liver disease (drug-induced liver disease, alcoholic liver disease) occurring in a previously stable, inactive HBV carrier. There is a need for a wider awareness about reactivation of hepatitis B, when and where it occurs and how it should be prevented or managed.

Virological and Clinical Features of HBV Reactivation

HBV reactivation occurs in many situations in which a person with mild or inactive hepatitis B is exposed to immunosuppressive agents or suffers from immune deficiency. Reactivation has been shown to occur with chemotherapy for solid cancers and leukemia¹⁻⁵ particularly when using rituximab;⁶ with immune modulation using prednisone or infliximab for autoimmune conditions;^{7,8} with progression of human immunodeficiency virus (HIV) infection;⁹ after solid organ transplantation (heart, lung, kidney);^{10,11} and, most commonly and dramatically, after bone marrow^{12,13} and liver transplantation.¹⁴

The typical course of reactivation is shown in Fig. 1, which shows the course of two hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive patients who received cancer chemo-

therapy in the early 1980s before the availability of antiviral therapy which might alter the course and outcome.³ HBV reactivation can be separated into three phases: (1) increase in HBV replication; (2) appearance of hepatic injury; and (3) recovery (Table 1).

Reactivation starts with the abrupt increase in viral replication that typically occurs soon after initiating immune suppression or chemotherapy. The degree of increase in viral replication is measured by the rise in HBV DNA in serum (the examples show HBV DNA polymer-

Table 1. Three Phases of HBV Reactivation

Phase	Feature	Diagnostic Markers	Comments
1	Increase in Viral Replication	HBV DNA HBeAg HBsAg	Rise of > 1 log ₁₀ IU/mL In HBeAg negative Reverse seroconversion
2	Appearance of Disease Activity	ALT Symptoms Jaundice	Rise of > 3 times baseline Indicative of more severe injury
3	Recovery	HBV DNA ALT HBsAg	Fall to baseline values Fall to baseline values May be cleared late

ase activity, an insensitive, early quantitative measure of viral replication). In patients without hepatitis B e antigen (HBeAg), this marker may reappear in the serum. The second phase of reactivation starts when immunosuppression is withdrawn or decreased and hepatocellular injury or hepatitis arises, as shown by rises in serum aminotransferase levels and, in more severe instances, symptoms and jaundice. During this phase, HBV DNA levels may start to fall. The third phase of reactivation is recovery, as the evidence of liver injury resolves and HBV markers return to baseline levels.

Not all patients with reactivation have all three phases. In some patients, HBV DNA reappears and rises to high levels, but there is no immune reconstitution and no liver injury arises. These patients also typically do not recover completely, a pattern that is common in patients who remain immunosuppressed, such as solid organ and bone marrow transplant recipients.¹⁰⁻¹³ In other patients, the hepatitis phase is severe and can be fatal so that recovery does not occur.^{1,4} In other instances, the hepatitis phase persists and a chronic hepatitis is established, of varying severity. Finally, recovery may be marked by a return to the previous inactive state of hepatitis B or may actually result in more complete recovery. In the examples shown in Fig. 1, both patients ultimately became HBsAg-negative and developed antibody to HBsAg (anti-HBs). The examples also show that restarting chemotherapy and immune suppression does not necessarily cause recurrence of reactivation (Fig. 1A), but in some instances can (Fig. 1B).

The Frequency of HBV Reactivation

The frequency of reactivation is not well defined. In a landmark study from the 1980s, investigators from Hong Kong carefully followed 100 patients with lymphoma while undergoing cancer chemotherapy for virological, serological, and biochemical evidence of reactivation.⁴ Almost half of the 27 HBsAg-positive patients (48%) developed reactivation during or shortly after chemotherapy, compared to 0 of 22 patients with no serological markers for ongoing or previous hepatitis B. Importantly, two of 51 patients (4%) with serological evidence of resolved hepatitis B (without HBsAg, but with antibody to hepatitis B core antigen [anti-HBc] in serum) developed reactivation with reappearance of HBsAg in serum. This latter pattern is commonly referred to as "reverse seroconversion" and represents an extreme form of HBV reactivation. In this initial prospective study, half of patients who developed reactivation became jaundiced, and 20% of patients with jaundice died. While the incidence of reactivation has varied in different case series, the fatality rate of HBV reactivation has been consistently greater than

10%, far higher than the fatality rate of typical acute hepatitis B and similar to fatality rates of hepatocellular drug-induced liver injury.

A recent meta-analysis of the role of prophylaxis with lamivudine in preventing reactivation of hepatitis B has provided support for these early results on the frequency of its occurrence.¹⁵ Among 13 studies enrolling 424 patients who did not receive prophylaxis, the combined rate of HBV reactivation was 50%, ranging in individual studies from 24%-88%. Subsequent studies have assessed risk factors for developing reactivation; the likelihood of HBV reactivation is higher in patients with HBeAg or HBV DNA before chemotherapy¹⁶ and with the use of corticosteroids in the chemotherapy regimen.¹⁷ Actually, the most important factor—the aggressiveness of the cancer chemotherapy or rigor and duration of immune suppression—could not be analyzed in these studies because of the homogenous populations enrolled.

The role of degree of immunosuppression in the frequency and severity of HBV reactivation is highlighted by reports of severe reactivation following more aggressive forms of chemotherapy or immune suppression such as with the use of rituximab⁸ or fludarabine¹⁸ in the therapy of lymphoma. Rituximab is a monoclonal antibody against CD20, a major cell surface marker on B cells, which effectively reduces B cell numbers and antibody levels. The rate of HBV reactivation with rituximab therapy has not been defined but appears to be high. Thus, in the 12 individual case reports of HBV reactivation associated with rituximab therapy in the literature, the mortality rate was 83%, and five cases occurred in patients who were HBsAg-negative before therapy (reverse seroconversion).^{8,18-28} In cases of reverse seroconversion, the reappearance of HBsAg and HBV DNA typically occurs late, after several cycles of chemotherapy with rituximab, and generally at a time when anti-HBs and anti-HBc have fallen to low or undetectable levels (Fig. 2).²⁶

HBV Reactivation After Immune Suppression for Nonmalignant Disease

Reactivation is not limited to patients with cancer undergoing chemotherapy (Table 2). Simple immune suppression as is given to patients with autoimmune or allergic diseases who have either HBsAg or anti-HBc in serum can also induce reappearance of HBV replication and disease activation, although at a lower rate than occurs with cancer chemotherapy.⁷ Thus, reactivation of hepatitis B is uncommon with immune suppression using azathioprine and low doses of corticosteroids, but has been reported (rarely) with long-term use of methotrexate.²⁹⁻³¹ Although rare reports of reactivation have been described in patients receiving corticosteroids alone, more

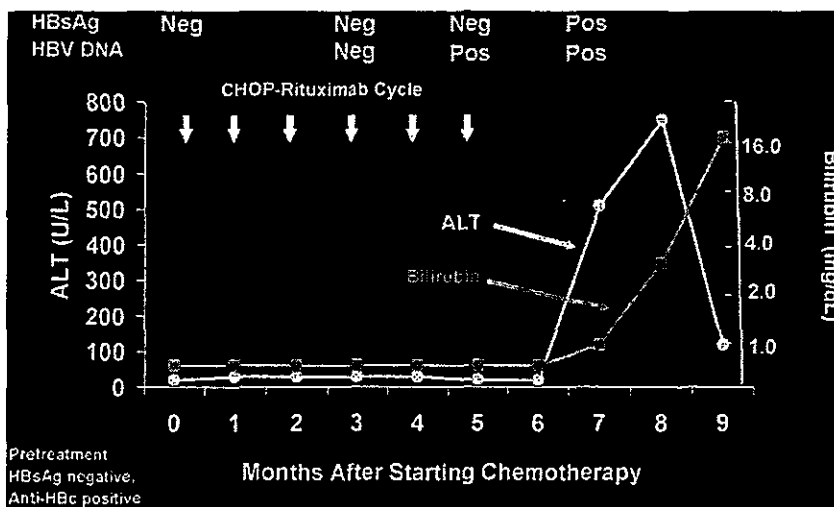


Fig. 2. Fatal reactivation of hepatitis B with reverse seroconversion in a patient with large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone). The patient was HBsAg-negative but anti-HBc-positive before therapy, becoming HBV DNA-positive during the last of six cycles of chemotherapy and subsequently developing HBsAg and rising levels of ALT and bilirubin leading to acute liver failure and death. Modified from Yamagata et al.²⁶

striking examples occur after the use of potent immune suppression such as with anti-tumor necrosis factor- α therapies (infliximab).⁸ Thus, there have been more than a dozen published reports of severe reactivation (three being fatal) after use of infliximab for Crohn's disease, rheumatoid arthritis, or ankylosing spondylitis which has resulted in a "black box" warning.^{8,32-36} The rates of reactivation have been difficult to ascertain, because only rare patients receiving these therapies have pre-existing HBsAg or anti-HBc, and prophylaxis with nucleoside analog is now common. In a study from Spain,⁸ patients who were both HBsAg-positive and who did not receive prophylaxis with lamivudine developed severe reactivation after treatment with infliximab, whereas no patient given lamivudine prophylaxis during infliximab therapy developed reactivation.

Organ Transplantation and HBV Reactivation

Solid organ transplantation usually requires long-term moderate-to-severe immune suppression to prevent rejection and, consequently, is a setting for occurrence of HBV reactivation in susceptible patients. Before the introduction of antiviral prophylaxis, the rates of HBV reactivation after renal transplantation ranged from 50%-94%.^{10,37-39} Reactivation was frequently subclinical and resulted in chronic

hepatitis rather than acute reactivation episodes. For this reason, the frequency and consequences of HBV reactivation were often overlooked. A similarly high rate of reactivation occurs after heart transplantation.¹¹ Rates of reverse seroconversion after kidney and heart transplantation have not been well defined, but may be rising in recent years with the use of more potent antirejection regimens.¹⁰ Currently, patients evaluated for heart, lung, and kidney transplantation are routinely tested for HBsAg and anti-HBc and, if positive, considered for antiviral prophylaxis and long-term antiviral treatment.⁴⁰ At issue is the long-term benefit of this approach and whether antiviral therapy must be continued indefinitely.

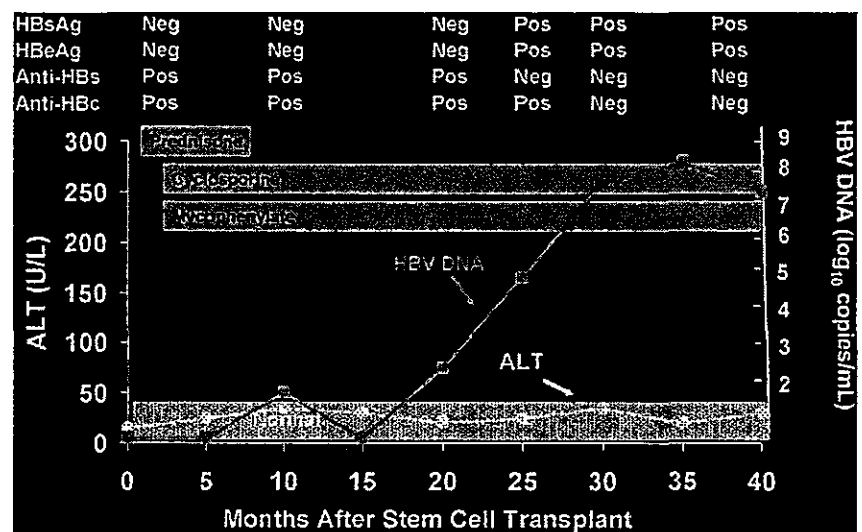
Liver transplantation offers a special and somewhat confusing example of reactivation. Because the infected liver is removed at transplantation, the reappearance of HBsAg and HBV DNA afterwards in HBV-infected transplant recipients is considered reinfection rather than reactivation. Reinfection is almost universal after liver transplantation in patients who are HBsAg-positive, but can be reliably prevented by appropriate use of hepatitis B immune globulin and antiviral therapy.^{40,41} Reinfection after liver transplantation for patients with anti-HBc without HBsAg appears to be uncommon, and such patients are usually not given immunoprophylaxis or long-term therapy.⁴¹

Reactivation in the setting of liver transplantation occurs when the organ donor rather than recipient is positive for HBsAg or, more frequently, for anti-HBc. Indeed, the most dramatic examples of reverse seroconversion occur with the transplantation of a liver from a donor with anti-HBc without HBsAg into a recipient without HBV infection.^{14,42-46} Retrospective analyses indicate that approximately 70% of such transplants result in HBV infection in the recipient and almost always results in chronic infection which can be progressive and severe.¹⁴

Table 2. Different Causes and Forms of HBV Reactivation

Spontaneous
Progressive Immunodeficiency (HIV Infection)
Sudden Withdrawal of Antiviral Therapy
Cancer Chemotherapy
Immunosuppression for Autoimmune or Allergic Conditions
Solid Organ Transplantation (Kidney, Heart, Lung)
Liver Transplantation (Reactivation in Graft)
Bone Marrow Transplantation

Fig. 3. Reverse seroconversion occurring 20 months after successful bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in a patient who was HBsAg-negative but anti-HBs-positive and anti-HBc-positive before transplant. Levels of anti-HBs and anti-HBc fell during 16 months after transplantation, and HBV DNA arose shortly thereafter. HBsAg was detected once HBV DNA levels rose above 1000 copies/mL. The patient required continued immunosuppression with prednisone, cyclosporine, and mycophenolate mofetil for graft-versus-host disease. Serum ALT levels remained normal. Modified from Knoll et al.¹²



The reappearance of hepatitis B in the recipient of a liver donor with serological evidence of recovery from hepatitis B (anti-HBc with or without anti-HBs in the absence of HBsAg) indicates that HBV can become latent and that virus with replicative capabilities remains in the liver in patients who have recovered from hepatitis B. Indeed, blood from such donors can be infectious for hepatitis B,⁴⁷ and persons who have recovered from acute or chronic hepatitis B have been shown to harbor HBV DNA in liver despite absence of active liver disease or presence of HBsAg or HBV DNA in serum.⁴⁸⁻⁵⁰

For these reasons, donors with anti-HBc (even without HBsAg) are not used in liver transplantation, unless they are given to patients undergoing transplantation for hepatitis B (and thus who will receive antiviral prophylaxis) or are given with informed consent to a patient who receives long-term prophylaxis with an antiviral agent.^{40,41} Reactivation can be prevented by prophylactic antiviral therapy in this situation, but the long-term efficacy and safety of this latter approach have yet to be fully documented.⁵¹⁻⁵⁵

Bone Marrow Transplantation and HBV Reactivation

Perhaps the most dramatic examples of HBV reactivation have been described in patients undergoing bone marrow transplantation. In typical allogeneic bone marrow transplantation, the recipient bone marrow is ablated using high doses of chemotherapy and then replaced by the infusion of donor marrow from someone who may or may not have immunity to hepatitis B. Thus, bone marrow transplantation represents the most extreme form of immune suppression/ablation. Reactivation of hepatitis B is almost universal among patients with HBsAg undergoing bone marrow transplantation.^{56,57} In addition, reverse seroconversion is common, although it is often not de-

tected or is misdiagnosed.^{12,13,58-60} In retrospective analyses using sensitive serological and virological markers, a high proportion of persons with anti-HBc without HBsAg in serum redeveloped HBV DNA and HBsAg after bone marrow transplantation, occurring in three of six patients (50%) in a study from Germany¹² and in seven of 14 patients (50%) in a study from Japan.¹³ Serial testing demonstrated that the bone marrow recipients gradually lost anti-HBs reactivity, with levels of antibody falling to undetectable between 1 and 3 years after transplantation. With loss of anti-HBs (and anti-HBc), HBV DNA appeared and levels increased; once HBV DNA levels rose above ~ 1000 copies/mL (~ 200 IU/mL), HBsAg typically appeared in the serum (Fig. 3). In the case series, most patients did not develop clinically apparent hepatitis, but among those with clinically apparent disease, fatalities are not infrequent. Importantly, reactivation and particularly reverse seroconversion usually occurred late, between 1 and 3 years after the bone marrow transplantation, and further follow-up may show that a higher proportion of patients would eventually become infected. Because of multiple publications of fatal instances of reverse seroconversion after bone marrow transplantation, current recommendations are for all potential marrow recipients to be tested for HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc and patients with HBV markers should receive antiviral prophylaxis. Although this approach appears to be effective, the late development of reactivation after bone marrow transplantation suggests that long-term, if not lifelong, antiviral prophylaxis may be necessary.⁶¹⁻⁶⁶

Spontaneous Reactivation

Chronic hepatitis B is a dynamic condition, and patients with inactive infection (the inactive HBsAg carrier state) can revert spontaneously to the immune-active

phase with reappearance of high levels of HBV DNA and disease activity.⁶⁷⁻⁶⁹ Indeed, a not uncommon pattern of disease in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B is a relapsing course with periods of normal alanine aminotransferase (ALT) levels and no or low levels of HBV DNA followed by acute episodes of marked ALT elevations and HBV DNA detectability.⁷⁰ This pattern represents recurrent HBV reactivation and can present in a fashion resembling acute viral hepatitis^{71,72} and appears to have a high likelihood of resulting in cirrhosis.^{69,70} Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B is often misdiagnosed,⁷³ yet this pattern of disease activity has been found to be quite responsive to antiviral therapy with nucleoside analogs which block the episodic flares of disease.⁷⁰

Reactivation of Hepatitis B in HIV-Infected Patients

The progressive immunodeficiency that accompanies chronic infection with HIV can lead to reactivation in patients with chronic HBV infection and reverse seroconversion in patients with anti-HBc without HBsAg in serum. Testing of stored serum specimens from patients with HIV infection followed in clinical research cohorts has identified several instances in which anti-HBs reactivity is gradually lost and HBsAg with HBV DNA and ALT elevations appears.⁷⁴⁻⁷⁶ Many of the antiretroviral agents used to treat HIV infection also have activity against HBV, and in several instances, patients have had sudden exacerbation of chronic hepatitis B when HIV medications are adjusted and drugs with activity against HBV (lamivudine, tenofovir, emtricitabine) are discontinued.⁷⁷ A similar severe flare in hepatitis that is potentially fatal can occur in HIV-uninfected individuals who abruptly stop lamivudine therapy.⁷⁸ For these reasons, patients with HIV infection should be tested for HBV markers and patients with HBsAg and/or anti-HBc should not be switched away from agents with anti-HBV activity.

Prevention of Reactivation

Controlled clinical trials^{79,80} and several subsequent meta-analyses^{15,81,82} have shown that prophylaxis with nucleoside analogs (most commonly lamivudine) decreases the incidence of HBV reactivation and the frequency of clinical hepatitis and death from HBV-associated liver injury in patients undergoing cancer chemotherapy. Initiating therapy once reactivation has occurred is typically done for control subjects in these trials and appears to be ineffective.

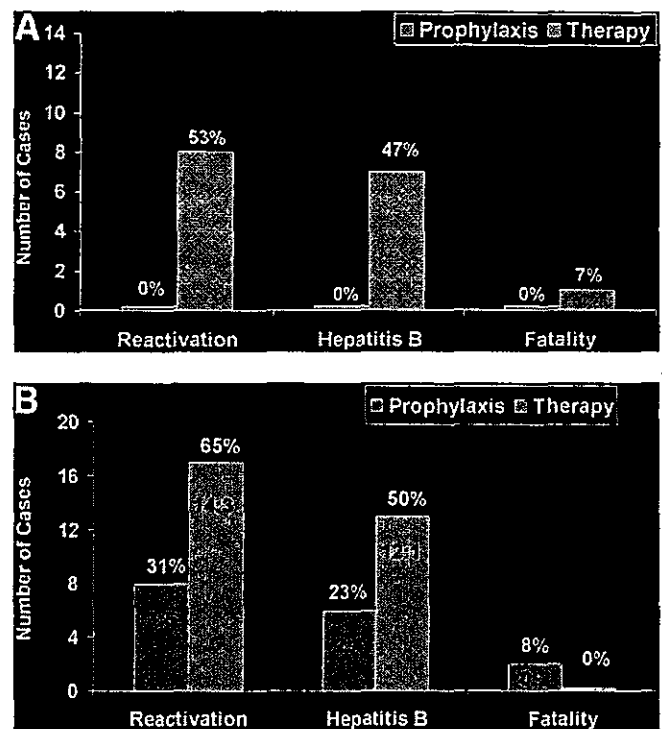


Fig. 4. Rates of HBV reactivation, hepatitis, and fatal hepatitis in two prospective, randomized controlled trials of prophylactic versus delayed (therapeutic) lamivudine in patients with malignant lymphoma undergoing cancer chemotherapy. (A) Study from Hong Kong in 30 patients.⁷⁹ (B) Study from Taiwan in 52 patients⁸⁰; numbers in the horizontal bars represent number of cases that arose during the period of prophylaxis versus number of cases that arose afterward.

There have been two prospective, randomized controlled trials of lamivudine prophylaxis against HBV reactivation in patients with HBsAg who were undergoing chemotherapy for malignant lymphoma. Both studies were conducted in Asia, one from Hong Kong⁷⁹ and one from Taiwan.⁸⁰ Both studies enrolled HBsAg-positive patients only (not those with anti-HBc without HBsAg) who were scheduled to undergo chemotherapy for previously untreated lymphoma. In the study from Hong Kong,⁷² 30 patients were enrolled and randomized to receive prophylactic lamivudine (100 mg daily starting 1 week before chemotherapy and stopping 6 weeks after completion of the last cycle of chemotherapy) or lamivudine treatment only if reactivation were documented to occur. Reactivation was defined by a 10-fold rise of serum HBV DNA levels and "hepatitis" was defined by a three-fold increase in ALT levels in patients with HBV reactivation. Reactivation occurred in eight of 15 control subjects (53%) but 0 of 15 patients given lamivudine prophylactically ($P = 0.002$) (Fig. 4A). Seven of the eight instances of HBV reactivation were accompanied by hepatitis (88%), two were icteric (25%), and one was fatal (12%).

A second study was recently published from Taiwan⁸⁰ which employed a similar design, and, indeed, was discontinued early because of the results of the study from Hong Kong. In this multicenter trial, 52 HBsAg-positive patients with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma were randomized to receive either prophylactic or therapeutic lamivudine. The prophylactic group received 100 mg daily starting 1 week before chemotherapy and continuing for 2 months after completion of chemotherapy. The therapeutic group received lamivudine if serum ALT levels rose during therapy. Definitions of HBV reactivation (1 log₁₀ rise in HBV DNA levels) and hepatitis (three-fold rise in ALT levels) were similar in the two studies. Among 26 patients receiving lamivudine prophylactically, only three (12%) developed HBV reactivation while on therapy compared to 14 of the 25 control patients (56%) ($P = 0.002$). Most control patients with HBV reactivation also fulfilled criteria for hepatitis (82%), and five patients developed jaundice. In contrast, the cases of reactivation in the prophylactic group were mild and were not accompanied by jaundice. Two of the patients who developed reactivation despite lamivudine therapy were found to harbor lamivudine-resistant HBV which had not been detected before therapy. Most importantly, HBV reactivation and hepatitis were also common after therapy was stopped, occurring in similar proportions of the prophylactic (19%) and the therapeutic (14%) groups (Fig. 4B). In addition, cases of reactivation occurring after prophylactic therapy tended to be clinically apparent: three patients developed jaundice and two died of liver failure.

Thus, both studies clearly demonstrated that prophylactic lamivudine decreased the rate of HBV reactivation and hepatitis; however, the larger trial from Taiwan, which had a more rigorous design and follow-up, demonstrated that HBV reactivation is not completely eliminated by prophylactic lamivudine treatment, perhaps because of development of lamivudine resistance, and that continuation of therapy for 2 months after stopping chemotherapy was not adequate to prevent delayed reactivation.

Prospective trials of antiviral prophylaxis have not been performed in other situations with high risk for HBV reactivation (bone marrow transplantation, solid organ transplantation, HIV infection, immune modulation for autoimmune conditions), but small case series with historical controls indicate that reactivation appears to be decreased, if not eliminated, if prophylaxis is provided.^{8,83-87} Given the safety and tolerability of current nucleoside analogs for hepatitis B and given that prophylaxis against reactivation of hepatitis B appears to be effective, it would seem appropriate to recommend its application widely.

Indeed, clinical guidelines from expert groups in Asia, Australia, Europe, Canada, and the United States all recommend prophylaxis against reactivation of hepatitis B in high-risk situations.⁸⁸⁻⁹¹

Conclusions and Recommendations

Reactivation of HBV is a common occurrence after immune suppression and can be clinically severe and result in death from acute liver failure or progressive liver disease and cirrhosis. HBV reactivation can be prevented in some instances by prophylactic use of antiviral agents. Nevertheless, it is difficult to make rigorous recommendations regarding the prevention and control of HBV reactivation. Issues include: which patients should be screened for evidence of hepatitis B before starting immune suppression or chemotherapy? Should screening tests include both HBsAg and anti-HBc? Which patients should be offered prophylaxis against reactivation? Which antiviral agent should be used? And for how long? Using what tests to monitor therapy for both efficacy and safety?

Recommendations regarding reactivation have been published by several academic societies⁸⁸⁻⁹⁰ and by the Centers for Disease Control and Prevention,⁹¹ but the recommendations differ and are frequently complex and require special expertise or knowledge about hepatitis B and its risk factors and serology. Based on the current literature about reactivation as well as the realization that chemotherapeutic and immunosuppressive regimens continue to evolve and have become more rigorous and aggressive with newer immunosuppressive agents and regimens, simple recommendations can be made, although not all are convincingly supported by medical evidence.

All patients who are to undergo cancer chemotherapy, marked immunosuppressive treatments or solid organ or bone marrow transplantation should be screened for evidence of ongoing or previous hepatitis B (for HBsAg and anti-HBc).

Persons found to be HBsAg-positive should be evaluated for indications for therapy of hepatitis B and, if found to warrant treatment, started on appropriate therapy before starting cancer chemotherapy or immune suppression. Such therapy should continue for the duration of chemotherapy and for as long as dictated by the chronic hepatitis B.

Persons found to have the inactive HBsAg carrier state or immune-tolerant chronic hepatitis B should receive antiviral prophylaxis before starting chemotherapy or immune suppression.

Persons found to have anti-HBc without HBsAg in serum should be considered for antiviral prophylaxis if they are scheduled for organ or bone marrow transplan-

tation or if aggressive or prolonged chemotherapy or immune suppression is planned.

Prophylaxis against HBV reactivation should continue for at least 6 months after stopping chemotherapy. In situations in which immune suppression is continued for the long term, long-term prophylaxis should be considered.

Although lamivudine or adefovir may be adequate for short-term prophylaxis, antiviral nucleoside analog with a higher barrier to resistance should be considered for patients in whom long-term prophylaxis is likely, particularly if high levels of HBV DNA are present before immune suppressive therapy.

Needs for Future Research

The complexity of reactivation of hepatitis B and the many issues surrounding its management call for prospective studies of its incidence, pathogenesis, treatment, and prevention. At present, recommendations have to be based on our understanding of reactivation, uncontrolled observations, and limited studies of its prevention. Because the oral nucleoside analogs active against hepatitis B are relatively potent and are well tolerated, prevention is easy to recommend. More difficult is to decide when to stop therapy and how to monitor patients before or during prophylaxis. Although future controlled studies of prophylaxis versus no prophylaxis are not warranted, controlled trials of different approaches to prophylaxis are reasonable and would provide valuable information. Thus, prospective clinical trials might compare the efficacy of lamivudine versus entecavir or tenofovir, or evaluate discontinuation of prophylaxis at 2 versus 12 months after stopping chemotherapy. Studies of nonliver organs from donors with anti-HBc without HBsAg might be developed that compared limited, short-term prophylaxis to continued antiviral therapy. These studies should include careful virological analyses and ancillary studies directed at elucidating the nature of HBV latency, factors that lead to an increase in HBV replication and liver cell injury, and features of the innate and adaptive immune system that lead to immune clearance of HBV after acute reactivation.

References

- Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, Zuckerman AJ, Bagshawe KD. Fulminant hepatic failure in leukemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975;2:528-530.
- Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myelo-proliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975;68:105-112.
- Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, Jones EA, Micetich KC, Young RC, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982;96:447-449.
- Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong K-L, Chan T-K, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-188.
- Yeo W, Chan PKS, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
- Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001;344:68-69.
- Rostoker G, Rosenbaum J, Ben Maadi A, Nedelec G, Deforge L, Vidaud M, et al. Reactivation of hepatitis B virus by corticosteroids in a case of idiopathic nephritic syndrome. *Nephron* 1990;56:224.
- Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-1365.
- Waite J, Gilson RJC, Weller IAVD, Lacey CHN, Hambling MH, Hawkins A, et al. Hepatitis B virus reactivation or reinfection associated with HIV-1 infection. *AIDS* 1988;2:443-448.
- Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, Lioriot M-A, Jaeger M-L, Wolf P, et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. *Gastroenterology* 1991;100:1432-1434.
- Ko W-J, Chou N-K, Hsu R-B, Chen Y-S, Wang S-S, Chu S-H, et al. Hepatitis B virus infection in heart transplant recipients in a hepatitis B endemic area. *J Heart Lung Transplant* 2001;10:865-875.
- Knoll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:925-929.
- Onozawa M, Hashino S, Izumiya K, Kahata K, Chuma M, Mori A, et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005;79:616-619.
- Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, et al. NIDDK Liver Transplantation Database. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1997;113:1668-1674.
- Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-528.
- Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PKS, Wong W-L, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90:1306-1311.
- Cheng A-L, Hsiung C-A, Su I-J, Chen P-J, Chang M-C, Tsao C-J, et al. Lymphoma Committee of Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG). Steroid free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *HEPATOLOGY* 2003; 37:1320-1328.
- Ng HJ, Lim LC. Fulminant hepatitis B virus reactivation with concomitant listeriosis after fludarabine and rituximab therapy: case report. *Ann Hematol* 2001;80:549-552.
- Skrabs C, Muller C, Agis H, Mannhaker C, Jager U. Treatment of HBV-carrying lymphoma patients with rituximab and CHOP: a diagnostic and therapeutic challenge. *Leukemia* 2002;16:1884-1886.
- Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittle A, Stoffler-Meilicke M, Schafer JH, Zidek W, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003;102:1930.
- Tsutsumi Y, Kawamura T, Saitoh S, Yamada M, Obara S, Miura T, et al. Hepatitis B virus reactivation in a case of non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and rituximab: necessity of prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in rituximab therapy. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:627-629.
- Sarrecchia C, Cappelli A, Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb. *J Infect Chemother* 2005;11:189-191.

23. Niscola P, Del Principe MI, Maurillo L, Venditti A, Buccisano F, Piccioni D, et al. Fulminant B hepatitis in a surface antigen-negative patient with B-cell chronic lymphocytic leukaemia after rituximab therapy. *Leukemia* 2005;19:1840-1841.
24. Law JK, Ho JK, Hoskins PJ, Erb S, Steinbrecher UP, Yoshida EM. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient; potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1085-1089.
25. Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, Konishi I, Matsuura K, Tokumoto Y, et al. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Intern Med* 2006;45:721-724.
26. Yamagata M, Murohisa T, Tsuchida K, Okamoto Y, Tsunoda S, Nakamura M, et al. Fulminant B hepatitis in a surface antigen and hepatitis B DNA-negative patient with diffuse large B-cell lymphoma after CHOP chemotherapy plus rituximab. *Leuk Lymphoma* 2007;48:431-433.
27. Hernandez JA, Diloy D, Salat D, del Rio N, Martínez S, Castellvi JM. Fulminant hepatitis subsequent to reactivation of precore mutant hepatitis B virus in a patient with lymphoma treated with chemotherapy and rituximab. *Haematologica* 2007;88:394-395.
28. Dillon R, Hirschfield GM, Allison ME, Rege KP. Fatal reactivation of hepatitis B after chemotherapy for lymphoma. *BMJ* 2008;337:a423.
29. Flowers MA, Heathcote J, Wanless I, Sherman M, Reynolds WJ, Cameron RG, et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med* 1990;112:381-382.
30. Mok MY, Ng WL, Yuen MF, Wong RW, Lau CS. Safety of disease-modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:363-368.
31. Ito S, Nakazono K, Murasawa A, Mita Y, Hara K, Saito N, et al. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 2001;44:339-342.
32. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003;30:1624-1625.
33. Ostuni P, Bosisio C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003;62:686-687.
34. del Valle Garcia-Sanchez M, Gomez-Camacho F, Poyato-Gonzalez A, Iglesias-Flores EM, de Dios-Vega JF, Sancho-Zapatero R. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:701-702.
35. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, Miyataka Y, Hiyama T, Ito M, et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005;50:163-166.
36. Wendling D, Auge B, Betting D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, et al. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:788-789.
37. Dusheiko G, Song E, Bowyer S, Whittcutt M, Maier G, Meyers A, et al. Natural history of hepatitis B virus infection in renal transplant recipients - a fifteen year follow-up. *HEPATOLOGY* 1983;3:330-336.
38. Degos F, Lugassy C, Degott C, Debure A, Carnot F, Thiers V, et al. Hepatitis B virus and hepatitis B-related viral infection in renal transplant recipients. A prospective study of 90 patients. *Gastroenterology* 1988;94:151-156.
39. Park SK, Yang WS, Lee YS, Jung HH, Chang JW, Choi HJ, et al. Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2222-2228.
40. Terrault N. Management of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients: prospects and challenges. *Clin Transplant* 2000;14(Suppl. 2):39-43.
41. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination of lamivudine and hepatitis B immune globulin. *HEPATOLOGY* 1998;28:585-589.
42. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg (-), HBeAb (+), HBiG(-) organ donors. *Transplantation* 1995;59:230-234.
43. Dodson SF, Issa S, Araya V, Gayowski T, Antonio P, Bijan E, et al. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation* 1997;64:1582-1584.
44. Prieto M, Gomez MD, Berenguer M, Cordoba J, Rayon JM, Pastor M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBe positivity in the donor population. *Liver Transpl* 2001;7:51-58.
45. Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, Inomata Y, Asonuma K, Egawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998;65:494-499.
46. Rokuhara A, Tanaka E, Yagi S, Mizokami M, Hashikura Y, Kawasaki S, et al. De novo infection of hepatitis B virus in patients with orthotopic liver transplantation: analysis by determining complete sequence of the genome. *J Med Virol* 2000;62:471-478.
47. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978;298:1379-1383.
48. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2003;37:1172-1179.
49. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *HEPATOLOGY* 2000;31:488-495.
50. Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, Waggoner JG, Hoofnagle JH. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *HEPATOLOGY* 1993;18:1313-1318.
51. Dodson SF, Bonham CA, Geller DA, Cacciarelli TV, Rakela J, Fung JJ. Prevention of de novo hepatitis B infection in recipients of hepatic allografts from anti-HBe positive donors. *Transplantation* 1999;68:1058-1061.
52. Yu AS, Vierling JM, Colquhoun SD, Arnaout WS, Chan C-K, Khanafshar E, et al. Transmission of hepatitis B infection from hepatitis B core antibody-positive liver allografts is prevented by lamivudine therapy. *Liver Transpl* 2001;7:513-517.
53. Castells L, Vargas V, Rodriguez-Frias F, Allende H, Jardi R, Margarit C, et al. Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in de novo hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:892-900.
54. Holt D, Thomas R, Van Thiel D, Brems JJ. Use of hepatitis B core antibody-positive donors in orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 2002;137:572-576.
55. Manzarbeitia C, Reich DJ, Ortiz JA, Rothstein KD, Araya VR, Munoz SJ. Safe use of livers from donors with positive hepatitis B core antibody. *Liver Transpl* 2002;8:556-561.
56. Lau GKK, Liang R, Chiu EKW, Lee CK, Lam SK. Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:795-799.
57. Martin BA, Rowe JM, Boudes PA, DiPersio JF. Hepatitis B reactivation following allogeneic bone marrow transplantation: case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:145-148.
58. Webster A, Brenner MK, Prentice HG, Griffiths PD. Fatal hepatitis B reactivation after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989;4:207-208.
59. Fan FS, Tzeng CH, Yeh HM, Chen PM. Reverse seroconversion of hepatitis B virus infections status after allogeneic bone marrow transplantation from a carrier donor. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:189-191.
60. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1998;66:616-619.
61. Myers RP, Swain MG, Urbanski SJ, Lee SS. Reactivation of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in a bone marrow transplant recipient following lamivudine withdrawal. *Can J Gastroenterol* 2001;15:599-603.

62. Hashino S, Nozawa A, Izumiyama K, Yonezumi M, Chiba K, Kondo T, et al. Lamivudine treatment for reverse seroconversion of hepatitis B 4 years after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:361-363.
63. Hsiao L-T, Chiou T-J, Liu J-H, Chu C-J, Lin Y-C, Chao T-C, et al. Extended lamivudine therapy against hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:84-94.
64. Dai M-S, Chao T-Y, Kao W-Y, Shyu R-Y, Liu T-M. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Ann Hematol* 2004;83:769-774.
65. Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lie AKW, Zhang H-Y, Yueng Y-H, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of preemptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005;54:1597-1603.
66. Garcia-Rodriguez MJ, Canales MA, Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F. Late reactivation of resolved hepatitis B virus infection: an increasing complication post rituximab-based regimens treatment? *Am J Hematol* 2008;83:673-675.
67. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984;86:230-235.
68. Tong MJ, Sampliner RE, Govindarajan S, Co RL. Spontaneous reactivation of hepatitis B in Chinese patients with HBsAg-positive chronic active hepatitis. *HEPATOLOGY* 1987;7:713-718.
69. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Realdi G, Pontisso P, Giustina G, et al. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic type B hepatitis. *Liver* 1990;10:141-146.
70. Hadziyannis SJ. Treatment paradigms on hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:777-786.
71. Davis GL, Hoofnagle JH. Reactivation of chronic type B hepatitis presenting as acute viral hepatitis. *Ann Intern Med* 1985;102:762-765.
72. De Cock KM, Govindarajan S, Sandford N, Redeker AG. Fatal reactivation of chronic hepatitis B. *JAMA* 1986;256:1329-1331.
73. Paredes AH, Lewis JH. Terbinafine-induced autoimmune hepatitis in the setting of hepatitis B virus infection. *Ann Pharmacother* 2007;41:880-884.
74. Biggar RJ, Goedert JJ, Hoofnagle JH. Accelerated loss of antibody to hepatitis B surface antigen among immunodeficient homosexual men infected with HIV. *N Engl J Med* 1987;316:630-631.
75. Lazizi Y, Grangeor-Keros L, Delfraissy J-F, Boue F, Dubreuil P, Badur S, et al. Reappearance of hepatitis B virus in immune patients infected with the human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1988;158:666-667.
76. Vento S, Di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. Reactivation of hepatitis B in AIDS. *Lancet* 1989;2:108-109.
77. Altfeld M, Rockstroh JK, Addo M, Kupfer B, Pult I, Will H, et al. Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal. *J Hepatol* 1998;29:306-309.
78. Honkoop P, Mann RAD, Heijink RA, Schalm SW. Hepatitis B reactivation after lamivudine. *Lancet* 1995;346:1156-1157.
79. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng H-C, Au W-Y, Lai LSF, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-1749.
80. Hsu C, Hsiung CA, Su I-J, Wang M-C, Lin S-F, Lin T-H, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *HEPATOLOGY* 2008;47:844-853.
81. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1003-1009.
82. Katz LH, Fraser A, Gafer-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008;15:89-102.
83. Lau GK, He ML, Fong DY, Bartholomeusz A, Au W-Y, Lie AKW, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *HEPATOLOGY* 2002;36:702-709.
84. Hui CK, Lie A, Au W-Y, Ma S-Y, Leung Y-H, Zhang H-Y, et al. Effectiveness of prophylactic anti-HBV therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with HBsAg positive donors. *Am J Transplant* 2005;5:1437-1445.
85. Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, Miura T, Kanamori H, Obara S, et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2004;83:58-60.
86. Nagamatsu H, Itano S, Nagaoka S, Akiyoshi J, Matsugaki S, Kurogi J, et al. Prophylactic lamivudine administration prevents exacerbation of liver damage in HBe antigen positive patients with hepatocellular carcinoma undergoing transhepatic arterial infusion chemotherapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2369-2375.
87. Chan TM, Fang GX, Tang CS, Cheng IKP, Lai KN, Ho SKN. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *HEPATOLOGY* 2002;36:1246-1252.
88. Liaw YF, Leung N, Guan R, Merican I, McCaughan G, Gane E, et al. Asian-Pacific Consensus Update Working Party on Chronic Hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489.
89. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. September 13-14, 2002, Geneva Switzerland. Consensus Statement. *J Hepatol* 2003;39(Suppl. 1):S1-S235.
90. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2007;45:507-539.
91. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-8):1-20.

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. 8. 19</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>乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>Yoshikawa A, Gotanda Y, Suzuki Y, Tanaka M, Matsukura H, Shiraishi T, Matsubayashi K, Kon E, Suzuki K, Yugi H; Japanese Red Cross HBV Genotype Research Group. Transfusion. 2009 Jul;49(7):1314-20.</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>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) クロスエイトM静注用250単位(日本赤十字社) クロスエイトM静注用500単位(日本赤十字社) クロスエイトM静注用1000単位(日本赤十字社)</p>			<p>日本</p>		
<p>研究報告の概要</p>	<p>○日本のB型肝炎ウイルス(HBV)陽性供血者のHBV genotypeの年齢、性別特異的な分布 背景:日本の急性・慢性HBV感染患者において、B型肝炎ウイルス(HBV) genotype分布の報告が増加しているが、供血者のHBV genotypeについての報告はほとんどない。B型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性供血者のHBV genotypeを感染患者と比較するために、すべてのHBsAg陽性供血者のgenotypeを決定した。 試験デザインおよび方法:2006年10月~2007年9月の日本の供血者のデータを、日本赤十字社のデータベースから入手した。利用可能な検体数は1979検体であり、1887検体でHBV genotypeを決定した。HBVの6つの主要genotype(A-F)を、酵素結合免疫吸着検定法を用いて調べた。HBsAg陽性ドナー全員について、抗HBVコア抗原IgM抗体の有無を酵素免疫測定法を用いて調べた。 結果:ドナーと患者の間のHBV genotype分布に関する有意差はC/B遺伝子型比率でみられた。比率は供血者(2.0~3.9)で低く、患者(5.3~18.2)で高かった。genotype Bの比率は、10代のドナーの13.8%から50歳台の42.4%まで増加するが、genotype C比率の差は、10代ドナーの83.1%から50代では55.1%に減少する。抗HBVコア抗原IgM抗体および核酸増幅検査陽性供血者において、genotype AとBは男性のドナーに限定された。 結論:日本の供血者において、HBV遺伝子型の年齢特異的な分布が、genotype C/Bの比で観察された。米国または西欧諸国を起源とするHBV genotype Aの性別特異的な分布が、日本の男性ドナーに観察された。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>クロスエイトM250 クロスエイトM500 クロスエイトM1000 クロスエイトM静注用250単位 クロスエイトM静注用500単位 クロスエイトM静注用1000単位</p> <p>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</p>
	<p>報告企業の意見</p> <p>日本のHBsAg陽性供血者においてHBV遺伝子型の分布を調べたところ、genotype Cは若年層で、Bは中高年層でより多く、genotype Aはほとんどが男性供血者であったとの報告である。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おり、安全性は確保されていると考える。</p>	<p>今後の対応</p> <p>特別な対応を必要としないが、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>				



BLOOD DONORS AND BLOOD COLLECTION

Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors

Akira Yoshikawa, Yuko Gotanda, Yoshiharu Suzuki, Masako Tanaka, Harumichi Matsukura, Toshio Shiraishi, Keiji Matsubayashi, Emi Kon, Ko Suzuki, Hisao Yugi, and the Japanese Red Cross HBV Genotype Research Group

BACKGROUND: There are an increasing number of reports on the hepatitis B virus (HBV) genotype distribution in acute or chronic HBV-infected patients in Japan; however, reports on the HBV genotype of blood donors are few. To compare the HBV genotypes of hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive blood donors with infected patients, all the HBsAg-positive donors' genotypes were determined.

STUDY DESIGN AND METHODS: Data on Japanese blood donors from October 2006 to September 2007 were obtained from the Japanese Red Cross database. The number of available samples was 1979, and the HBV genotypes were determined in 1887 samples. The six major genotypes of HBV (A-F) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The presence of the immunoglobulin M (IgM) antibody against the HBV core antigen was determined by enzyme immunoassay among all HBsAg-positive donors.

RESULTS: A significant difference in the HBV genotype distribution between donors and patients was in the C/B genotype ratio. The ratios were low in blood donors (2.0-3.9) and high in patients (5.3-18.2). The genotype B ratio increases from 13.8% in teenage donors to 42.4% in those in their 50s; however, the genotype C ratio decreases from 83.1% in teenage donors to 55.1% in those in their 50s. In both IgM antibody against hepatitis B core antigen and nucleic acid test-positive donors, genotypes A and B were restricted to male donors.

CONCLUSIONS: The age-specific distribution of HBV genotypes in Japanese blood donors was observed in the B/C genotype ratio. The gender-specific distribution of HBV genotype A, which originated from the US or Western countries, was observed in male Japanese donors.

The hepatitis B virus (HBV) genotype is important in epidemiologic studies, analysis of modes of infection, and medical treatment. There are eight HBV genotypes designated as A to H on the basis of greater than 8% nucleotide variation over the entire genome.¹⁻³ HBV genotypes are distributed in distinct geographical localizations.¹⁻⁶ HBV genotype A is detected in America, Northern Europe, and India.⁴ Genotypes B and C are prevalent in Asia.⁵ Genotype D is detected around the Mediterranean Sea.⁴ Genotype E is restricted to Africa,² and Genotypes F and H are prevalent in South and Central America.⁶ Genotype G has been found in France, Germany, the United States, and Mexico.³

The clinical significance of HBV genotype has been reported. The HBV genotype may affect hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion rates, mutational patterns in the precore and core promoter regions, response to interferon, and the severity of liver disease.^{4,5,7,8} Comparisons between Genotypes A and D in Europe and America, and between Genotypes B and C in Asia, have been reported. Genotypes A and B are more sensitive to interferon than Genotypes C and D.⁹

ABBREVIATIONS: HBeAg = hepatitis B e antigen; JRC = Japanese Red Cross; MSM = men who had sex with other men.

From the Japanese Red Cross Saitama Blood Center, Saitama; the Japanese Red Cross Tokyo Blood Center, Tokyo; the Japanese Red Cross Osaka Blood Center, Osaka; the Japanese Red Cross Hokkaido Blood Center, Hokkaido; the Blood Services Department, Japanese Red Cross Headquarters, Tokyo; and the Japanese Red Cross Tokyo Nishi Blood Center, Tokyo, Japan.

Address reprint requests to: Akira Yoshikawa, Japanese Red Cross Saitama Blood Center, 1370-12 Takahagi, Hidaka-shi, Saitama-ken 350-1213, Japan; e-mail: yoshikawa@saitama.bc.jrc.or.jp.

Received for publication October 14, 2008; revision received January 18, 2009; and accepted January 22, 2009.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02156.x

TRANSFUSION 2009;49:1314-1320.

Despite the distinct geographical localization of HBV genotypes, the rate of Genotype A has increased in Japanese blood donors as well as Japanese acute HBV patients.¹⁰ To provide an overview of the present state of HBV infection and the HBV genotype distribution in Japanese blood donors, the HBV genotypes of hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive donors from October 2006 to September 2007 were determined.

MATERIALS AND METHODS

Data of blood donors

Data of Japanese blood donors were obtained from the Japanese Red Cross (JRC) database. The number of total blood donors was 4,974,911, and the number of HBsAg-positive donors was 2043 (0.041%). The number of first-time blood donors was 594,096, and the number of HBsAg-positive first-time blood donors was 1362 (0.23%) from October 2006 to September 2007.

The number of available samples was 1979, and the HBV genotypes could be determined in 1887 samples. The HBV DNA load of the other 92 samples was too low for the determination of the HBV genotypes.

Determination of HBV genotypes and subgenotypes

The six major HBV genotypes (A-F) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA; HBV Genotype enzyme immunoassay [EIA], Institute of Immunology, Tokyo, Japan). This method involves the use of monoclonal antibodies directed to five epitopes exposed on the pre-S2 region of the HBV genome.¹¹ When a genotype could not be determined by the ELISA, they were determined by direct sequencing of the surface region using a cycle sequencing kit and a genetic analyzer (BigDye Terminator and ABI PRISM 3100, respectively, PE Applied Biosystems, Foster City, CA). To analyze the sequences, two different computer programs were used (SEQUENCHER MAC, Version 4.1, Hitachi Software Engineering, Tokyo, Japan; or GENETYX MAC, Version 9.0, Software Development Co., Tokyo, Japan). The primers from HBsAg region were used as follows: S1-1 (sense, 5'-TCGTGTTACAGCGGGGTTT-3'[nts]192-211), S1-2 (antisense, 5'-CGAACCACTGAACA AATGGC-3'[nts]689-704), S2-1 (nested sense, 5'-CAAG GTATGTTGCCCGTTT-3'[nts]455-474), and S2-2 (nested antisense, 5'-GGCACIAGTAACTGAGCCA-3'[nts]668-687).

The subgenotypes Aa (Asian type) and Ae (European type) were determined on the basis of the α region of 1556 bases (nt 2333-3221 and 1-667) and the subgenotypes Ba (Asian type) and Bj (Japanese type) were determined on the basis of the precore region of nucleotide 1838.^{12,13} The primers from α region were as follows. For first poly-

merase chain reaction (PCR), HB104 (sense, 5'-AGACC ACCAAATGCCCTATC-3'[nts]2297-2317) and S1-2 (antisense) were used. For nested PCR, HB106 (nested sense, 5'-CCCCTATCYTATCMACACTTCCG-3'[nts]2310-2332) and S2-2 (nested antisense) were used. The primers from precore region were as follows. For first PCR, PC1-1 (sense, 5'-CATAAGAGGACTCTTGGACT-3'[nts]1653-1672) and PC1-2 (antisense, 5'-AAAGAATTCAGAAGGCAAA AAAGA-3'[nts]1949-1972) were used. For nested PCR, PC2-1 (nested sense, 5'-AATGTCAACGACCGACCTTG-3'[nts]1679-1698) and PC2-2 (nested antisense, 5'-TCC ACAGAAGCTCCGAATTC-3'[nts]1922-1941) were used.

Serologic screening and nucleic acid amplification technology

The Japanese screening system was described previously.¹⁴ Briefly, samples were screened for HBsAg by reverse passive hemagglutination and confirmed by EIA (AxSYM, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) and for HBV core antibody (anti-HBc) by hemagglutination inhibition.¹⁵ The sensitivity of reverse passive hemagglutination for HBsAg was approximately 2 ng/mL. The presence of the immunoglobulin M antibody against the HBV core antigen (IgM-HBcAb) was determined by EIA (Abbott Laboratories) among all the HBsAg-positive donors from October 2006 to September 2007.

The nucleic acid amplification technology (NAT) system has been described elsewhere.¹⁵ The present pool size of JRC is 20. The 95% HBV DNA detection limit of the AMPLINAT MPX test system was found to be 30 (22-60) copies/mL based on a plasma standard quantified in the Amplicor Monitor assay (Roche, Indianapolis, IN)¹⁶ and was found to be 15 IU/mL (60 copies/mL) according to validation studies with the WHO standard by JRC. Serologically positive and alanine aminotransferase (ALT)-elevated (>60 IU/mL) samples were excluded from NAT screening.

Statistical analysis

The proportional distributions of genotypes were compared using Fisher's exact test, chi-square test with Yates' correction, and F-test. A p value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

The number of total blood donors and that of first-time blood donors of every age group from October 2006 to September 2007 are shown in Fig. 1. The median age of total donors was 37 years and that of first-time donors was 24 years. The male/female ratio of total donors was 1.89 (1.29 for those 20-29 years old and 2.13 for those 30-39 years old) and that of first-time donors was 1.39. The rate

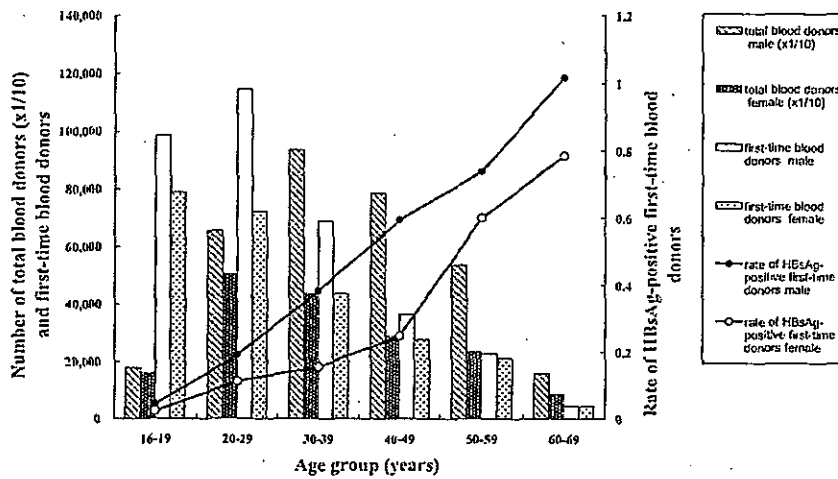


Fig. 1. Number of total and first-time blood donors and rate of HBsAg-positive first-time blood donors. Left axis shows male and female total and first-time blood donors. The number of total blood donors was multiplied by 1/10. Therefore, the number of first-time blood donors was approximately 10% of total blood donors. The median age of total blood donors was 37 years and that of first-time blood donors was 24 years. The right axis shows the rate of HBsAg-positive male and female first-time blood donors. The rate of HBsAg-positive first-time blood donors was found to increase with age. Blood donors aged 16 to 19 years were born after 1986, the year a selective vaccination program to prevent mother-to-infant infection by HBV was started. Blood donors aged 60 to 69 years were born at around World War II.

TABLE 1. Distribution of HBV genotypes in Japanese blood donors and patients

		Number	Genotype (%)			
			A	B	C	D-F and mix
Blood donors	Total HBsAg positive	1887	5.6	30.8	62.6	1.0
	First-time	1349	5.0	31.0	62.3	1.7
	Repeat	538	6.9	30.3	62.3	0.5
	IgM-HBcAb positive	61*	21.7	15.0	63.3	0.0
	NAT-positive†	68	19.1	16.2	63.2	1.5
Patients‡	Chronic					
	Kobayashi et al. ¹⁶	1077	1.9	9.4	87.7	1.0
	Orito et al. ¹⁹	720	1.7	12.2	84.7	1.4
	Takeda et al. ²⁰	80	0.0	6.3	93.7	0.0
	Hayashi et al. ²¹	123	3.3	15.4	81.3	0.0
	Acute					
	Takeda et al. ²⁰	98	18.4	4.1	74.5	3.0
Hayashi et al. ²¹	123	21.1	8.1	67.5	3.3	
	Sugauchi et al. ²²	485	19.0	12.0	68.0	1.0

* The genotype of one sample could not be determined.

† The number of NAT-positive donors was not included in the total HBsAg-positive donors. Twenty-two HBcAb-positive cases were excluded.

‡ The representation of patients was modified as a percentage.

of HBV-positive first-time blood donors increased with increasing age (Fig. 1). The rate of HBV-positive first-time blood donors in Japan decreased yearly from 1.07% in 1995 and 0.22% in 2007 (data not shown).

The HBV genotype distribution in HBsAg-positive blood donors from October 2006 to September 2007 is shown in Table 1. The number of first-time donors was 1349 and that of repeat donors was 538. Among repeat donors, HBsAg seroconverted donors were approximately 10%, because JRC accepted the donors' right to refuse to receive the notification of human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus (HCV), and HBV infections. Therefore, some HBsAg-positive donors

donate repeatedly. All the HBsAg-positive samples were tested for IgM-HBcAb. Sixty-one samples were IgM-HBcAb positive (1.2 ≤ s/n). Thirty-three of the 61 samples were from first-time donors and 28 samples were from repeat donors. In addition to the 1887 HBsAg-positive donors, 90 HBV NAT-positive (HBsAg-negative and HBV DNA-positive) donors were detected. Twenty-two HBV NAT-positive donors were considered not to be in the serologic window period and were excluded because they were HBcAb and HBV DNA positive but IgM-HBcAb and HBsAg negative. If high-sensitive tests were implemented, some of NAT-positive donors including these 22 donors became HBsAg positive.

Comparison of the genotypes of donors and patients

To compare the genotypes of donors and patients, five references¹⁸⁻²² are cited in Table 1. The HBV Genotype A distribution in total HBsAg-positive donors (5.6%) was similar to that of chronic patients (0.0%-3.3%) and that of acute patients (18.4%-21.1%) was similar to that of IgM-HBcAb- (21.7%) or NAT-positive (19.1%) donors. A significant difference in HBV genotype distribution between donors and patients was in the C/B genotype ratio. The ratios were low in blood donors (2.0-3.9) and high in patients (5.3-18.2; $p < 0.01$). However, there was no significant difference in the C/B genotype ratio between chronic patients (5.3-14.9) and acute patients (5.7-18.2).

Age-specific distribution of genotypes

The distribution of genotypes among the same age group is shown in Fig. 2. The following calculation was conducted from the data in Table 2. The distribution of Genotype B increases from 13.8% (9/65) in 16- to 19-year-old donors to 42.4% (189/446) in 50- to 59-year-old donors

($p < 0.01$); however, the Genotype C ratio decreases from 83.1% (54/65) in 16- to 19-year-old donors to 54.9% (245/446) in 50- to 59-year-old donors ($p < 0.05$). The genotype distribution among age groups is shown in Table 2. Genotype A was found in approximately 90% (23.6% + 37.7% + 28.3%) of 20- to 49-year-old donors. On the other hand, Genotype C was found in every age group, whereas Genotype B was most prevalent in those 50 to 59 years old (32.5%).

Gender-specific distribution of genotypes and subgenotype

The male/female ratio of total donors was 1.89 (3,253,849/1,721,062), that of first-time donors was 1.39 (345,986/248,110; $p < 0.01$), that of Subgenotype Ae was 13.8 (69/5; $p < 0.01$), that of Subgenotype Aa was 4.2 (25/6), that of Subgenotype Ba was 2.45 (98/40), that of Bj was 2.49 (276/111; $p < 0.05$), and that of Genotype C was 2.58 (851/330; $p < 0.01$; Table 3). The significance was compared with the male/female ratio of total donors using the chi-square test. Subgenotype Ae is male-specific.

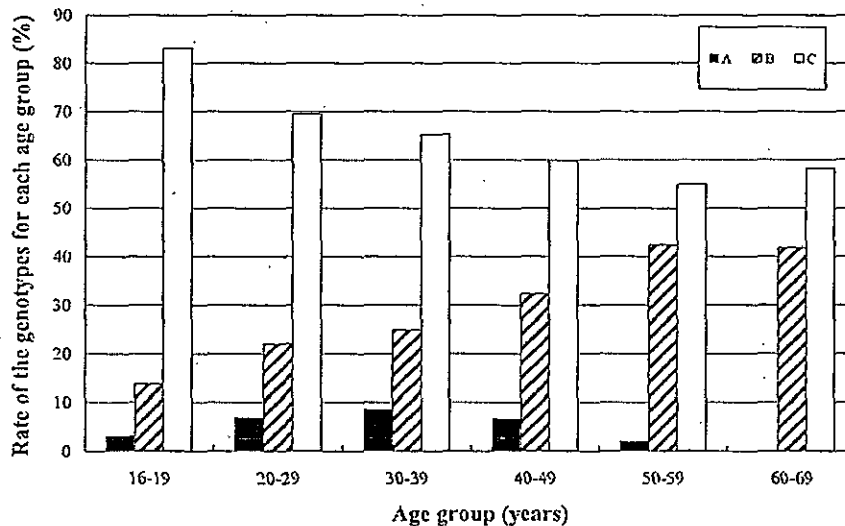


Fig. 2. Ratio of HBV Genotypes A, B, and C within each age group. The numbers of HBsAg-positive donors were 65 (16-19 years), 364 (20-29 years), 469 (30-39 years), 433 (40-49 years), 446 (50-59 years), and 110 (60-69 years). The ratio of Genotype C decreased from 83.1% (54/65) for those aged 16 to 19 years to 54.9% (245/446) for those aged 50 to 59 years; however, that of Genotype B increased from 13.8% (9/65) for those aged 16 to 19 years to 42.4% (189/446) for those aged 50 to 59 years.

Genotypes	Total number (%)	Age (years)					
		16-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
A	106 (100)	2 (1.9)	25 (23.6)	40 (37.7)	30 (28.3)	9 (8.5)	0 (0)
B	581 (100)	9 (1.5)	80 (13.8)	117 (20.1)	140 (24.1)	189 (32.5)	46 (7.9)
C	1181 (100)	54 (4.6)	253 (21.4)	306 (25.9)	259 (21.9)	245 (20.7)	64 (5.4)
D-F and mix	19 (100)	0 (0)	6 (31.6)	6 (31.6)	4 (21.0)	3 (15.8)	0 (0)
Total	1887 (100)	65 (3.4)	364 (19.3)	469 (24.9)	433 (23.0)	446 (23.6)	110 (5.8)

TABLE 3. Age- and gender- specific distributions of HBV genotype or subgenotype

Gender	Age (years)	Total	HBV genotype and subgenotype						
			Aa	Ae	Ba	Bj	B (a/J)*	C	D-F
Male	16-39	687	19	42	54	85	16	463	8
	40-69	684 + 1†	6	27	44	191	22	388	6
Female	16-39	211	3	3	24	24	3	150	4
	40-69	304	3	2	16	87	15	180	1
Total	16-69	1887	31	74	138	387	56	1181	19

* Subgenotype could not be determined.
† Subgenotype could not be determined in one sample Aa or Ae.

TABLE 4. HBV genotype or subgenotype of IgM-HBcAb-positive and NAT-positive donors

Gender	Age (years)	Total	HBV genotype and subgenotype				
			Ae	Ba	Bj	C	E
Male	16-39	78 + 1*	23	9	3	43	0
	40-69	24 + 1†	3	5	2	14	0
Female	16-39	23	0	0	1	21	1
	40-69	2	0	0	0	2	0
Total	16-69	129	26	14	6	80	1

* Genotype of one sample could not determined.
† Subgenotype could not be determined in one sample Aa or Ae.

The trend toward male-specific infection is clear in HBV-positive donors who were infected recently. They are shown as IgM-HBcAb-positive donors (61 donors) and NAT-positive donors (68 donors) excluding HBcAb-positive (22 donors; Table 4). Both IgM-HBcAb- and NAT-positive donors were predominantly male except for those infected with Genotype C.

Although we could not exclude the possibility of reactivations completely in the case of IgM-HBcAb-positive donors, most reactivation cases would be excluded by the interview with donors whether they had medical history or not. The male/female ratio of those infected with Genotype C aged 16 to 39 years is low (2.05: 43/21), and the male/female ratio of those aged 40 to 69 years is high (7.0:14/2; $p < 0.05$).

DISCUSSION

The rate of HBV-positive donors has declined yearly in Japan. However, recently, the distribution of Genotype A has increased in blood donors and acute HBV patients.^{10,17-22} The male/female ratio of those infected with Genotype A is different from the ratio of those infected with other genotypes. Particularly, IgM-HBc- or NAT-positive donors are restricted to males.

It is suggested that Subgenotype Ae might have been brought to Japan from the United States by a young male. This might be supported by the finding that the HBV Genotype A was predominant among HBV-HIV dually infected Japanese men who had sex with other men (MSM).¹⁷ The

sequences of Genotype A spread by MSM were highly homologous to those of the strains isolated in the United States. Although it has been reported that there is a tendency for Genotype A to spread among men rather than among women,⁴ we could not explain whether this phenomenon might be related to MSM.

In addition to Subgenotype Ae, we have recently found Genotype H in a Japanese HBsAg-negative and NAT-positive blood donor.²³ The sequence of

Genotype H, which is prevalent only in the United States and Central America, was highly homologous to those of the strains isolated in Los Angeles.

There was no difference in the HBV genotype distribution between first-time donors and repeat donors as shown in Table 1. The only difference between first-time donors and repeat donors was found when the Genotype A distributions of donors aged 16 to 39 and 40 to 69 years were considered (data not shown). The Genotype A ratio in first-time donors aged 16 to 39 years was 5.90% (40/678), whereas that in repeat donors aged 16 to 39 years was 12.27% (27/220; $p < 0.01$). That ratio in first-time donors aged 40 to 69 years was 4.2% (28/671) and in repeat donors aged 40 to 69 years was 3.5% (11/318; not significant).

The result was quite different from our expectation, because it was expected that the HBV-positive risk of first-time donors would be higher than that of repeat donors as shown in the case of HCV-positive donors.¹⁰ HBV Genotype A-positive young donors might have a clear understanding of their risks and intend to test whether they would be infected with HBV or HIV. This might be suggested when IgM-HBcAb-positive donors were considered; the rates of repeat donors/first-time donors of Genotypes A, B, and C were 7/6, 4/5, and 17/22, respectively (data not shown). However, we must examine the result precisely, because most repeat donors might refuse to receive the notification of HBV infection and donate repeatedly. It might be interesting to compare the length of seroconversion between HBV- and HCV-positive donors. In any case, to reduce the risk of

posttransfusion HBV infection, we should restrain the right of refusing to receive the notification of HIV, HCV, and HBV infections.

The characteristic difference in HBV genotypes distribution between blood donors and patients is in the B/C genotype ratio. In older blood donors, the ratio of Genotype B is markedly higher ($p < 0.01$).

The HBV genotypes show a relationship to clinical severity as well as a distinctive geographical distribution.^{4,7,10} Genotype C is associated with the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma as well as a lower response rate to interferon therapy and with a lower rate of seroconversion from HBeAg to anti-HBe and a higher HBV DNA level compared with Genotype B.⁵ ALT levels were significantly lower in patients with HBV Genotype B than in those with HBV Genotype A, C, or D.²⁴ From these lines of evidence, donors infected with HBV Genotype B would not be aware of the infection and would donate. Although donors infected with HBV Genotype C would donate while they are young and asymptomatic, they would eventually be symptomatic and would not donate when they reach old age.

These facts might be similar to those in the United States and Western Europe where HBV Genotypes A and D are prevalent. Although there are conflicting reports concerning the severity of diseases between those infected with Genotypes A and D, it would be interesting to know whether the distribution of Genotype A and D would change depending on age in these countries. Compared with Genotype D, Genotype A is more prevalent in HBeAg-positive than in anti-HBe-positive patients.²⁴ Although Genotype A may induce more severe hepatocytic lesions than Genotype D,⁴ Genotype A is more sensitive to interferon than Genotype D.²⁴ HBsAg clearance occurred more often in patients with Genotype A than in those with Genotype D.²⁵

In Japan, Genotypes C and B are predominant in HBV-positive donors. There is a distinctive geographical distribution in Japan. In the northern part of Japan, the distribution of Genotype B is 44.7% (350/783) and that of Genotype C is 48.8% (382/783); however, in the southern part of Japan, that of Genotype B is 20.9% (231/1104) and that of Genotype C is 72.4% (799/1104) except for Okinawa. In Okinawa, the southernmost part of Japan, that of Genotype B is 74.2% (23/31) and that of Genotype C is 22.6% (7/31) (data not shown).

Although now, the age-, gender-, and geographic-specific distributions of HBV genotypes have been determined, the specific distribution of the genotypes may change in the near future. Because the Japanese government began a nationwide hepatitis B vaccination program in January 1986 for infants born to HBV-positive mothers to prevent perinatal HBV infection,^{26,27} the vertical infection from mother to infants would be reduced and the horizontal infection by sexual contact would be increased.

Therefore, the geographical distribution of HBV genotypes would change and the distribution of Genotype A would increase in younger males as shown in Tables 1 through 4. To decrease the risk of posttransfusion HBV infection, we should continue to study the epidemiology of HBV genotype distribution.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to all members of blood centers in Japan for the data and samples. We acknowledge the coordinators of the HBV genotype research group of the Research Division of JRC Headquarters, Dr Y Ishikawa and Mr S Moriyama. We also acknowledge the guidance and support of the President of JRC, Mr T Konoc; the Director of the JRC Saitama Blood Center, Dr H. Mizoguchi; and the Executive Counselor of JRC, Dr K Tadokoro.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo Rl, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988;69:2575-83.
- Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994;198:489-503.
- Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, Rossau R. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81:67-74.
- Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepat* 1999;6:299-304.
- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;118:554-9.
- Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002;83:2059-73.
- Locarnini SA. Clinical relevance of viral dynamics and genotypes in hepatitis B virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:S322-8.
- Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 2002;35:1274-6.
- Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hanseri B, Schalm SW. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with

- lamivudine for HBcAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
10. Murokawa H, Yoshikawa A, Ohnuma H, Iwata A, Katoh N, Miyamoto M, Mine H, Emura H, Tadokoro K. Epidemiology of blood donors in Japan, positive for hepatitis B virus and hepatitis C virus by nucleic acid amplification testing. *Vox Sang* 2005;88:10-6.
 11. Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, Baba K, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J Virol Methods* 1999;80:97-112.
 12. Sugauchi F, Kumada H, Acharya SA, Shrestha SM, Gamutan MT, Khan M, Gish RG, Tanaka Y, Kato T, Orito E, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B virus genotype A. *J Gen Virol* 2004;85:811-20.
 13. Sugauchi F, Kumada H, Sakugawa H, Komatsu M, Niitsuma H, Watanabe H, Akahane Y, Tokita H, Kato T, Tanaka Y, Orito E, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Two subtypes of genotype B (Ba and Bj) of hepatitis B virus in Japan. *Clin Infect Dis* 2004;38:1222-8.
 14. Yugi H, Mizui M, Tanaka J, Yoshizawa H. Hepatitis B virus (HBV) screening strategy to ensure the safety of blood for transfusion through a combination of immunological testing and nucleic acid amplification testing—Japanese experience. *J Clin Virol* 2006;36:S56-64.
 15. Mine H, Emura H, Miyamoto M, Tomono T, Minegishi K, Murokawa H, Yamanaka R, Yoshikawa A, Nishioka K. High throughput screening of 16 million serologically negative blood donors for hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type-1 by nucleic acid amplification testing with specific and sensitive multiplex reagent in Japan. *J Virol Methods* 2003;112:145-51.
 16. Meng Q, Wong C, Rangachari A, Tamatsukuri S, Sasaki M, Fiss E, Cheng L, Ramankutty T, Clarke D, Yawata H, Sakakura Y, Hirose T, Impraim C. Automated multiplex assay system for simultaneous detection of hepatitis B virus DNA, hepatitis C virus RNA and human immunodeficiency virus type 1 RNA. *J Clin Microbiol* 2001;39:2937-45.
 17. Koibuchi T, Hitani A, Nakamura T, Nojiri N, Nakajima K, Jyuji T, Iwamoto A. Predominance of genotype A HBV in an HBV-HIV-1 dually positive population compared with an HIV-1-negative counterpart in Japan. *J Med Virol* 2001; 64:435-40.
 18. Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Someya T, Matsuda M, Sato J, Kumada H. Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Gastroenterol* 2002;37:35-9.
 19. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino S, Tanaka E, Suzuki K, Watanabe H, Hige S, Mizokami M. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 2001;34:590-4.
 20. Takeda Y, Katano Y, Hayashi K, Honda T, Yokozaki S, Nakano I, Yano M, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Difference of HBV genotype distribution between acute hepatitis and chronic hepatitis in Japan. *Infection* 2006;34: 201-7.
 21. Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yano M, Goto H, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T. Comparison of hepatitis B virus subgenotypes in patients with acute and chronic hepatitis B and absence of lamivudine-resistant strains in acute hepatitis B in Japan. *J Med Virol* 2007;79:366-73.
 22. Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsuhashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 2006;36:107-14.
 23. Ohnuma H, Yoshikawa A, Mizoguchi H, Okamoto H. Characterization of genotype H hepatitis B virus strain identified for the first time from a Japanese blood donor by nucleic acid amplification test. *J Gen Virol* 2005;86:595-9.
 24. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, Häussinger D. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005;54:1009-13.
 25. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-56.
 26. Shiraki K, Nagata I, Iizuka T, Kaji S. Mother-to-infant infection by hepatitis B virus and its prevention in Japan. *Int Hepatol Commun* 1996;5:74-8.
 27. Inui A, Komatsu H, Sogo T, Nagai T, Abe K, Fujisawa T. Hepatitis B virus genotypes in children and adolescents in Japan: before and after immunization for the prevention of mother to infant transmission of hepatitis B virus. *J Med Virol* 2007;79:670-5. ■

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 2009. 5. 18	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	Takahashi K, Okamoto H, Abe N, Kawakami M, Matsuda H, Mochida S, Sakugawa H, Suginoshita Y, Watanabe S, Yamamoto K, Miyakawa Y, Mishiro S. Emerg Infect Dis. 2009 May;15(5):704-9.	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) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)					
研究報告の概要	<p>○E型肝炎ウイルスgenotype 3の高病性株、日本 本邦において、通常は無症候性のE型肝炎ウイルス(HEV) genotype 3により、患者8名に重症肝炎が引き起こされた。毒性の強いHEVの遺伝的特性を理解するために、HEV genotype 3株に感染した患者8名とブタ5匹から得たウイルスの完全またはほぼ完全なヌクレオチド配列を決定した(swJ19)。系統発生解析では、これらの分離株が、他のgenotype 3分離株と異なるグループに分類され、J10と称される独自のクラスターを形成することが明らかになった。ヒトのJ10関連ウイルスは、他のHEV genotype 3とは異なる18のアミノ酸をコードした。J10クラスターのヒトHEV株のほぼすべてに共通する置換は、ヘリカーゼ領域(V239A)に位置し、毒性の増加と関係する可能性が考えられた。ブタ5匹由来の分離株にも特徴的なヘリカーゼのV239A置換が起こっており、J10関連ウイルスの起源が人獣共通であることが疑われる。</p>					<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすることに由来する感染症伝播等</p>
	<p>報告企業の意見</p> <p>本邦において、通常は無症候性のE型肝炎ウイルスgenotype 3により患者8名に重症肝炎が引き起こされた。分離株が他のgenotype 3分離株と異なるグループに分類され、特徴的なアミノ酸置換が起こっていたとの報告である。 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および液状加熱の2つのウイルス除去・不活化工程が含まれているが、最近HEVの耐熱性を示唆する成績が発表され、液状加熱の有効性に疑念を生じている。しかし疫学的に見て、血漿分画製剤で最も長い歴史を持つアルブミンではHEVの侵淫度が遥かに高い過去においても世界的に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。</p>	<p>今後の対応</p> <p>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。</p>				

5

RESEARCH

Virulent Strain of Hepatitis E Virus Genotype 3, Japan

Kazuaki Takahashi, Hiroaki Okamoto, Natsumi Abe, Manri Kawakami, Hiroyuki Matsuda, Satoshi Mochida, Hiroshi Sakugawa, Yoshiki Sugino-shita, Seishiro Watanabe, Kazuhide Yamamoto, Yuzo Miyakawa, and Shunji Mishiro

Hepatitis E virus (HEV) genotype 3, which usually causes asymptomatic infection in Japan, induced severe hepatitis in 8 patients. To better understand genetic features of HEV associated with increased virulence, we determined the complete or near-complete nucleotide sequences of HEV from these 8 patients and from 5 swine infected with genotype 3 strain swJ19. Phylogenetic analysis showed that the isolates from the 8 patients and the 5 swine grouped separately from the other genotype 3 isolates to create a unique cluster, designated JIO. The human JIO-related viruses encoded 18 amino acids different from those of the other HEV genotype 3 strains. One substitution common to almost all human HEV strains in the JIO cluster was located in the helicase domain (V239A) and may be associated with increased virulence. A zoonotic origin of JIO-related viruses is suspected because the isolates from the 5 swine also possessed the signature V239A substitution in helicase.

Hepatitis E virus (HEV) infection is relatively common. Anti-HEV antibodies are found in 10%–20% of the general population in Japan and most Asian countries (1,2); however, only a small fraction of these infec-

tions induce overt hepatitis. Although the mechanisms underlying induction of liver damage by HEV have not been well characterized, HEV genotypes seem to have distinct disease-inducing potential. HEV sequences have been classified into 4 genotypes (3). Genotype 1 consists of epidemic strains in developing countries of Asia and Africa. Genotype 2 is represented by the prototype sequences from an epidemic in Mexico, which have also recently been detected in Africa. Genotypes 3 and 4 are distributed worldwide and have been implicated in sporadic cases of acute hepatitis E in humans and domestic pigs. HEV genotypes 3 and 4 are found in Japan, but fulminant or severe acute hepatitis develops more frequently in persons infected with genotype 4 (4–6). The severity of liver disease may therefore be influenced by the HEV genotype with which the patient is infected as well as host factors such as age, gender, and pregnancy status.

In 1997, we identified a strain of HEV from a patient in Japan who had acute hepatitis (designated JIO) that clustered with genotype 3 sequences. From 2004 through 2006, JIO-related viruses were isolated from 7 additional patients who had acute or severe hepatitis. To better understand genetic features of HEV associated with severe hepatitis, we compared the complete or near-complete sequence of JIO isolates from these 8 patients with other well-characterized genotype 3 and 4 isolates. To determine whether these human genotype 3 sequences were zoonotic in origin, we sequenced full-length viral genomes from 5 swine infected with the swJ19 strain of HEV. These 5 animals were part of a larger outbreak of HEV infection that occurred in swine at a single farm in southern Japan during 2000–2002. The GenBank/EMBL/DBJ accession numbers for nucleotide sequences of HEV isolates are AB291951–7/AB291960 (for the human isolates) and AB443623–7 (for the swine isolates).

Author affiliations: Toshiba General Hospital, Tokyo, Japan (K. Takahashi, N. Abe, S. Mishiro); Jichi Medical University School of Medicine, Tochigi, Japan (H. Okamoto); Kurashiki Medical Center, Okayama, Japan (M. Kawakami); Matsuda Naika Clinic, Tottori, Japan (H. Matsuda); Saitama Medical University, Saitama, Japan (S. Mochida); Heart-Life Hospital, Okinawa, Japan (H. Sakugawa); Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan (Y. Sugino-shita); Kagawa Prefectural Central Hospital, Kagawa, Japan (S. Watanabe); Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama (K. Yamamoto); and Miyakawa Memorial Research Foundation, Tokyo (Y. Miyakawa)

DOI: 10.3201/eid1505.081100

Methods

We enrolled 8 patients who were infected with HEV genotype 3 and had clinical features of hepatitis (Table 1). A zoonotic source of HEV infection was identified for 3 of these patients: pig liver for patient 4, pig meat for patient 6, and wild boar meat for patient 7. Prothrombin time, a surrogate marker of hepatic insufficiency, averaged 63.9% (\pm 29.1%) of the reference range among the 8 HEV genotype 3-infected patients. Hepatitis was particularly severe in patients 3, 5, 7, and 8; at the peak of disease, prothrombin times for these patients ranged from 27% to 46% of the reference range. These sporadic HEV cases were not clustered geographically; they were distributed across several regions of Japan, including southern (Okinawa) and northern (Saitama) prefectures (Figure 1). Informed consent was obtained from all patients after the nature and purpose of the study was explained to them.

To assess possible zoonotic origins of these human infections, we sequenced HEV strain swJ19 isolates from 5 of 11 swine with previously documented infections (7). These animals had been raised commercially at a farm in the southern part of Miyazaki Prefecture where HEV infections were detected during 2000–2002. All animals received humane care, and the study was approved by the institutional review committee of Toshiba General Hospital, Tokyo, Japan.

To determine whether infections could be linked to a common genotype 3 virus, we compared the genetic structure and sequence homology of 8 human and 5 swine HEV strains. The entire or near-complete nucleotide sequences of the 8 J10 strain isolates from the human patients and the swJ19 strain isolates from the 5 swine were determined by a method reported previously (8,9), with some modifications. In brief, nucleic acids were extracted from serum with the QIAamp MinElute Virus Spin Kit (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany). HEV RNA genomes were reverse transcribed, and cDNA was amplified by PCR with primers specific for 23 overlapping regions of the HEV genome. Reverse transcription and first-round PCR were conducted by using the SuperScript III One-Step RT-PCR System (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA); sec-

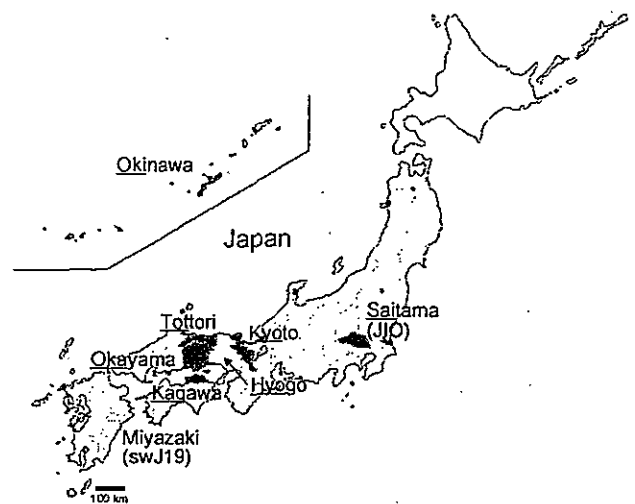


Figure 1. Map of Japan showing prefectures where human cases of hepatitis E virus have been found. Underlining indicates part of prefecture name included in isolate name; yellow indicates cases in swine; red indicates cases in humans.

ond-round PCR was conducted with the Platinum Taq DNA polymerase (Invitrogen). The 5'- and 3'-terminal sequences were amplified by using the SMART RACE cDNA Amplification Kit (Clontech Laboratories Inc., Mountain View, CA, USA) and Oligo (dt)20 Primer (Invitrogen), respectively. The sequences enriched in G-C were amplified with the TaKaRa LA Taq in GC Buffer (TaKaRa Shuzo Co. Ltd., Shiga, Japan). The sequences not amplifiable by the above PCR methods were subjected to PCR with primers deduced from adjacent 5' and 3' sequences. The final products were sequenced in the 377 DNA Sequencer with use of the BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Genetic analyses of HEV sequences were conducted by the unweighted pair-grouping method with arithmetic means by using computer software GENTYX-MAC Version 13 (Genetyx Corporation, Tokyo, Japan).

Table 1. Profiles of 8 patients infected with hepatitis E virus, J10 strain, Japan*

Patient no.	Age, y/sex	Residence	Month of disease onset	Diagnosis	Nadir PT, %	Presumed route of transmission	Isolate name
1	50/M	Saitama	1997 Apr	Acute hepatitis	100	Unknown	J10-Sai97L
2	76/M	Tottori	2004 Jan	Acute hepatitis	92	Unknown	JYM-Tot04L
3	63/M	Okayama	2004 May	Acute hepatitis	46	Unknown	JYU-Oki04L
4	71/F	Okayama	2004 Dec	Acute hepatitis	75	Pig liver	JSS-Oka04L
5	65/M	Tottori	2005 Jun	Acute severe hepatitis	34	Unknown	J1Y-Tot05L
6	78/M	Okinawa	2005 Jul	Acute hepatitis	92	Pig meat	JSO-Oki05L
7	63/M	Kagawa	2006 Mar	Acute hepatitis	45†	Wild boar meat	JTK-Kag06C
8	79/M	Kyoto	2006 Sep	Fulminant hepatitis	27	Unknown	JSW-Kyo-FH06L

*PT, prothrombin time.

†Only 1 determination was made.

Results

The prototypical isolate, JIO-Sai97L, had a genome length of 7,215 nt that contained a 5' untranslated region (UTR), 3 open reading frames (ORFs), a 3' UTR, and a poly-A tail. Lengths of HEV genomes from 6 other patients (JYM-Tot04L, JYU-Okio4L, JSS-Oka04L, JIY-Tot05L, JSO-Okio5L and JSW-Kyo-FH05L) were identical to that of JIO-Sai97L. An exception was the HEV isolate JTK-Kag06C from patient 7, which was slightly longer (7,236 nt). The 5 HEV isolates from swine (swJ19-1, swJ19-2, swJ19-5, swJ19-7, and swJ19-8) had genomes of 7,210 nt. The 3 ORFs of all swine and human HEV genomes had identical protein coding capacity. HEV isolates from all human patients had 97.9%–98.6% sequence homology with the prototypical JIO-Sai97L strain from patient 1. The 5 swine swJ19 isolates had 98.3%–99.9% sequence homology when compared with each other and 98.0%–99.8% homology when compared with the JIO strain from human patients.

Comparison of nucleotide sequences of the 13 human and swine HEV isolates in this study with those of published HEV genotype 3 sequences showed that the 13 complete and near-complete sequences described in this study closely matched those of 2 well-characterized genotype 3 viruses: JRA1 (89.4%–89.7% nucleotide identity) and swJ570 (88.9%–89.0% nucleotide identity). The 13 human and swine genotype 3 isolates displayed weak homology with other HEV genotypes. The B1 isolate of genotype 1 (GenBank accession no. M73218) was only 74.1%–74.7% similar to these genotype 3 viruses, the M1 isolate of genotype 2 (accession no. M74506) was only 73.6%–74.0% similar, and the T1 isolate of genotype 4 (accession no. AJ272108) was only 75.6%–76.0% similar.

Using the 13 complete or near-complete genomic sequences of HEV genotype 3 isolates described in this study (Figure 2), we constructed a phylogenetic tree. HEV sequences from the 8 patients (JTK-Kag06C, JYU-Okio4L, JSS-Oka04L, JIO-Sai97L, JSO-Okio5L, JSW-Kyo-FH06L, JIY-Tot05L, JYM-Tot04L) clustered on a branch separate from the other genotype 3 sequences, forming a distinct grouping related to the prototypical JIO strain. The swJ19 HEV sequences from the 5 swine (swJ19-1, swJ19-2, swJ19-7, swJ19-5, and swJ19-8) clustered closely with the JIO-related viruses from the human patients, indicating that the human and swine HEV isolates were highly similar (Figure 2, panel A). Another 18 swine isolates, from farms other than the 1 involved in the swJ19 outbreak, were phylogenetically distinct from those of the outbreak farms (Figure 2, panel B).

Another genotype 3 cluster was formed by 6 isolates from Hyogo Prefecture in western Japan (Figure 2, panel A). In this cluster were 5 HEV isolates from persons in whom hepatitis developed after they ate uncooked deer meat (10) and from serum from a local boar and a deer

(11). Unlike the JIO-related viruses, which were broadly distributed from the most southern to northern Japanese prefectures, HEV strains responsible for the infections in Hyogo Prefecture were not commonly found in other parts

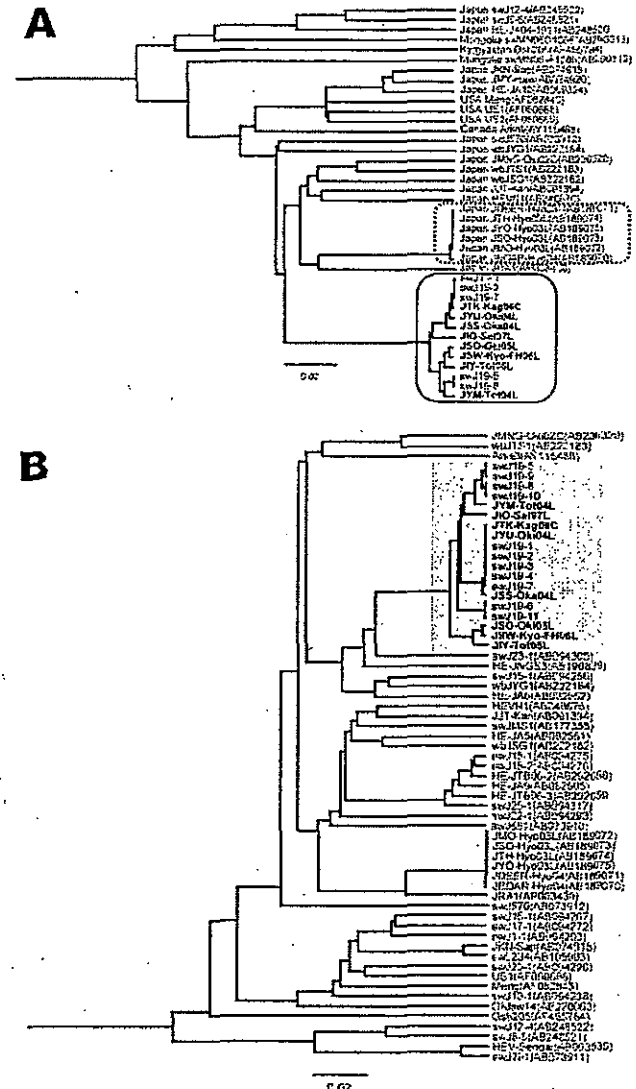


Figure 2. A) Phylogenetic tree (unweighted pair-grouping method with arithmetic means) constructed on the complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus (HEV) genotype 3 isolates. Clustering of nucleotide sequences of 8 human patients infected with JIO strain of HEV and 5 swine infected with swJ19 strain of HEV is boxed by a solid line. Another clustering of local genotype 3 isolates from Hyogo Prefecture, Japan, is boxed by a dotted line. B) Phylogenetic tree (unweighted pair-grouping method with arithmetic means) constructed on a partial sequence of 412 nt in open reading frame (ORF) 2 (nt 5994–6405 of the US2 genome) of HEV genotype 3. Partial nucleotide sequences of 8 human JIO and 11 swine HEV swJ19 isolates (accession nos. AB094279–AB094289) are shown (shading). Analyses of full sequences of 5 of these 11 swine isolates were performed (swJ19-1, swJ19-2, swJ19-5, swJ19-7, and swJ19-8). Scale bars indicate nucleotide substitutions per site; boldface indicates isolates from humans.

of the country. Broad distribution of the JIO-related viruses seems to be unique in HEV epidemiology. In 2 (25%) of these 8 patients, pig liver or meat had been implicated in HEV infection.

Comparison of the 13 JIO-related viruses (Figure 2, panel A) with the other genotype 3 strains also showed 18 aa differences: 12 in ORF1, 3 in ORF2, and 3 in ORF3 (Table 2). Three mutations in the JIO strain were characteristic of genotype 4 viruses, which are typically more pathogenic than other HEV genotypes. ORF1 differences were found at amino acids 605 (serine to proline, S605P), 978 (isoleucine to valine, I978V), and 1213 (valine to alanine, V1213A). The V1213A substitution is potentially most relevant because it was not found in the prototypical isolate from patient 1 (JIO), who had mild clinical disease when infected in 1997, but was present in highly related isolates from the other 7 patients who had more severe hepatitis during 2004–2006. V1213A in ORF1 corresponds to V239A of the helicase domain, and its surrounding sequences were well conserved in HEV isolates of genotypes 3 and 4 (online Appendix Figure, available from www.cdc.gov/EID/content/15/5/704-appF.htm). Because V239A is common in genotype 4 isolates, we analyzed genomes of the genotype 3 JIO-related viruses for evidence of intergenotypic recombination. Comparison of 28 genotype 4 sequences with those of the JIO-related isolates showed no obvious signs of recombination (data not shown), which suggests

that the V293A substitution arose independently in this genetically unique cluster of genotype 3 viruses. Notably, all 5 isolates recovered from swine on the Miyazaki Prefecture farm during the outbreak of 2000–2002 possessed the V239A substitution.

Discussion

Circumstantial evidence indicates that HEV genotype influences the severity of liver disease. Remarkably, HEV seroprevalence studies in Egypt found no clinical illness in any person, including pregnant women, although most (67.7%–84.3%) had been exposed to HEV genotype 3 (13,14). In contrast, results of a survey of 254 patients with HEV infection in Japan showed hepatitis associated with genotype 4 to be more severe than that associated with genotype 3 (4). Our results showed a clustering of 8 HEV isolates of JIO strain, genotype 3, recovered from patients with clinical hepatitis.

Despite the high disease-inducing activity of the HEV JIO strain, the 8 patients infected with this strain were distributed widely over Japan. This distribution is at odds with a local cluster of genotype 3 infections restricted to persons with hepatitis and to wild animals living in Hyogo Prefecture, Japan (Figure 2, panel A) (11). Wide regional distribution has also been reported for some HEV genotype 4 isolates (15). Why JIO strains caused more severe hepatitis than might be expected for a genotype 3 virus is

Table 2. Amino acid residues in 8 human and 5 swine hepatitis E virus isolates compared with those in the other genotype 3 isolates*

Amino acid position†	Conserved in genotype 3	Human no.								Swine no.					Conserved in genotype 4
		1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	
ORF1															
154	A	A	T	A	A	T	T	A	T	A	A	T	A	T	T
547	R	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	R
598	R	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	K
605	S	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
721	A	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	A
807	A	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	A
978	I	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
979	S	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	E
1135	I	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	V
1213‡	V	V	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
1246	Q	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D
1469	C	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	C
ORF2															
98	P	S	S	P	P	S	S	P	P	P	P	S	P	S	A
113	V/I	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	V
660	S	S	S	S	F	F	F	S	F	S	S	S	S	S	Y
ORF3															
91	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
97	A	A	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	A
98	P	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	P

*Eighteen amino acids of 8 human isolates (JIO strain) and 5 swine isolates (swJ19 strain) not shared by other genotype 3 isolates. The 3 at positions 605, 978, and 1213 (boldface) were the same as the corresponding residues in genotype 4 isolates.

†Corresponds to the position in hepatitis E virus (HEV)-US2 (GenBank/EMBL/DBJ accession no. AF060669) (12).

‡V1213A in the open reading frame (ORF) 1 polyprotein corresponds to V239A in the HEV-US2 genotype 3 isolate helicase domain within ORF1 (online Appendix Figure, available from www.cdc.gov/EID/content/15/5/704-appF.htm).

not clear, but the reason may depend on the magnitude of virus replication. Alternatively, recombination between divergent HEV strains (16) may have played a role. This possibility prompted us to look for any recombination of JIO strains with genotype 4 strains that cause severe hepatitis in Japan. However, we found no evidence of recombination between the JIO strain of genotype 3 HEV with which the 8 persons were infected and 28 isolates of genotype 4 retrieved from the public and our own databases. The 18 aa substitutions were unique to the 8 human JIO and 5 swine sw19 isolates and not present in other genotype 3 viruses. Three differences in ORF1 (S605P, I978V, and V1213A) were common in wild type genotype 4 but not in genotype 3 isolates (Table 2). Because S605P and I978V are located in an ORF1 region that has high sequence divergence, they are unlikely to be responsible for an enhanced disease-inducing capacity. In contrast, V1213A changes at amino acid 239 of helicase, an enzyme capable of enhancing the efficiency of viral replication (17), were detected in 7 of the 8 patients (online Appendix Figure). Indeed, the helicase region of the prototypical JIO-Sai97L isolated in 1997 did not contain this amino acid polymorphism. Remarkably, all 5 swine isolates recovered in Miyazaki Prefecture during 2000–2002 belonged to the JIO strain and possessed V1213A (*heV239A*). Taken together, the evidence strongly suggests a zoonotic origin for the 8 human HEV infections with JIO-related viruses.

Experimental and circumstantial evidence suggests that *heV239A* may have enhanced the helicase activity of the genotype 3 JIO strain to levels comparable with those of the more pathogenic genotype 4 viruses. However, the role of *heV239A* in enhancing helicase activity should be evaluated in vitro in future studies; its role in inducing hepatitis is yet to be confirmed. In addition, the effect of other mutations of JIO strains need to be fully explored before a conclusion can be drawn regarding the hepatitis-inducing capacities of this strain of HEV.

Findings from this study have public health implications. Because farm swine constitute a melting pot for generating various HEV mutants, at least in Japan where virtually all swine become infected with HEV within 4 months of birth, it is conceivable that virulent HEV mutant(s) arise on pig farms. Such occurrence has been described for influenza, for which point mutations are associated with increased virulence (18,19); for example, mutant influenza viruses that arose on chicken farms in Hong Kong in 1997 were transmitted to humans and had fatal consequences (20,21). In addition, although a vaccine against HEV has recently been developed (22), a vaccination strategy for humans and animals has yet to be defined. The results of our study indicate that selective vaccination of farm swine bearing HEV isolates of high virulence, such as those of the JIO strain in Miyazaki Prefecture, should be recommended

to decrease the incidence of fulminant or severe acute hepatitis E in Japan and elsewhere in the world.

Acknowledgments

We thank Christopher M. Walker and Sheikh Mohammad Fazle Akbar for designing and checking the manuscript.

This work was supported in part by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Dr Takahashi is principal investigator in the Department of Medical Sciences at Toshiba General Hospital. His research interest is hepatitis viruses, most recently hepatitis E virus.

References

- Arankalle VA, Tsarev SA, Chadha MS, Alling DW, Emerson SU, Banerjee K, et al. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in Pune, India, 1982 and 1992. *J Infect Dis*. 1995;171:447–50.
- Tanaka E, Matsumoto A, Takeda N, Li TC, Umemura T, Yoshizawa K, et al. Age-specific antibody to hepatitis E virus has remained constant during the past 20 years in Japan. *J Viral Hepat*. 2005;12:439–42. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00616.x
- Emerson SU, Anderson D, Arankalle A, Meng XJ, Purdy M, Schlauder GG, et al. *Hepevirus*. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA, editors. *Virus taxonomy: VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London: Elsevier/Academic Press; 2004. p. 853–5.
- Abe T, Aikawa T, Akahane Y, Arai M, Asahina Y, Atarashi Y, et al. Demographic, epidemiological, and virological characteristics of hepatitis E virus infections in Japan based on 254 human cases collected nationwide [in Japanese]. *Kanzo*. 2006;47:384–91. DOI: 10.2957/kanzo.47.384
- Inoue J, Nishizawa T, Takahashi M, Aikawa T, Mizuo H, Suzuki K, et al. Analysis of the full-length genome of genotype 4 hepatitis E virus isolates from patients with fulminant or acute self-limited hepatitis E. *J Med Virol*. 2006;78:476–84. DOI: 10.1002/jmv.20565
- Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, Arakawa T, Karino Y, Toyota J, et al. Comparison of clinical features of acute hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV) genotypes 3 and 4 in Sapporo, Japan. *Hepatol Res*. 2006;36:301–7. DOI: 10.1016/j.hepres.2006.08.002
- Takahashi M, Nishizawa T, Miyajima H, Gotanda Y, Iita T, Tsuda F, et al. 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. DOI: 10.1099/vir.0.18918-0
- Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, Hatahara T, Ohta Y, Baba K, et al. Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology*. 2001;287:9–12. DOI: 10.1006/viro.2001.1017
- Takahashi K, Kang JH, Ohnishi S, Hino K, Miyakawa H, Miyakawa Y, et al. Full-length sequences of six hepatitis E virus isolates of genotypes III and IV from patients with sporadic acute or fulminant hepatitis in Japan. *Intervirology*. 2003;46:308–18. DOI: 10.1159/000073210
- Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*. 2003;362:371–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14025-1
- Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishiro S. Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology*. 2004;330:501–5. DOI: 10.1016/j.virol.2004.10.006

12. Erker JC, Desai SM, Schlauder GG, Dawson GJ, Mushahwar IK. A hepatitis E virus variant from the United States: molecular characterization and transmission in cynomolgus macaques. *J Gen Virol*. 1999;80:681-90.
13. Stoszek SK, Abdel-Hamid M, Saleh DA, El Kafrawy S, Naroqz S, Hawash Y, et al. High prevalence of hepatitis E antibodies in pregnant Egyptian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:95-101. DOI: 10.1016/j.trstmh.2004.12.005
14. Stoszek SK, Engle RE, Abdel-Hamid M, Mikhail N, Abdel-Aziz F, Medhat A, et al. Hepatitis E antibody seroconversion without disease in highly endemic rural Egyptian communities. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:89-94. DOI: 10.1016/j.trstmh.2005.05.019
15. Takahashi K, Okada K, Kang JH, Karino Y, Ichida T, Matsuda H, et al. A lineage of hepatitis E virus within genotype IV, associated with severe forms of hepatitis [in Japanese]. *Kanzo*. 2005;47:389-90 [cited 2009 Mar 6]. Available from http://www.jstage.jst.go.jp/article/kanzo/46/6/46_389/article
16. van Cuyck H, Fan J, Robertson DL, Roques P. Evidence of recombination between divergent hepatitis E viruses. *J Virol*. 2005;79:9306-14. DOI: 10.1128/JVI.79.14.9306-9314.2005
17. Ahola T, den Boon JA, Ahlquist P. Helicase and capping enzyme active site mutations in brome mosaic virus protein 1a cause defects in template recruitment, negative-strand RNA synthesis, and viral RNA capping. *J Virol*. 2000;74:8803-11. DOI: 10.1128/JVI.74.19.8803-8811.2000
18. Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science*. 2001;293:1840-2. DOI: 10.1126/science.1062882
19. Webster RG. A molecular whodunit. *Science*. 2001;293:1773-5.
20. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet*. 1998;351:472-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)11212-0
21. Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*. 1998;279:393-6. DOI: 10.1126/science.279.5349.393
22. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP Jr, Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2007;356:895-903. DOI: 10.1056/NEJMoa061847

Address for correspondence: Kazuaki Takahashi, Department of Medical Sciences, Toshiba General Hospital, 6-3-22 Higashi Oi, Shinagawa, Tokyo 140-8522, Japan; email: kazuaki6.takahashi@po.toshiba.co.jp

All material published in *Emerging Infectious Diseases* is in the public domain and may be used and reprinted without special permission; proper citation, however, is required.

Discover the world...
of Travel Health

www.cdc.gov/travel

Visit the CDC Travelers' Health website for up-to-date information on global disease activity and international travel health recommendations.

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. 6. 15</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>人血清アルブミン</p>				<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>松林圭二, 坂田秀勝, 阿部生馬, 佐藤進一郎, 加藤俊明, 池田久 實, 第57回日本輸血・細胞治療学 会総会; 2009 May 28-30; 大宮.</p>	<p>日本</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○北海道内献血者におけるHEV感染の動向—4年間のまとめ— 【背景】北海道はHEV浸淫地区と考えられ、献血者におけるHEV感染の実態を解明するため、2005年から道内献血者のHEV RNAスクリーニング調査(HEV NAT)を実施してきた。 【方法】2005年1月から2008年11月にかけて、北海道内で献血した献血者、総数1,075,793名(男性663,155名、女性412,638名)について、20本プールによるHEV NATを行った。核酸抽出を行い、RT-PCRによりHEV RNAを検査した。また、陽性献血者について追跡調査および遡及調査を行い、喫食歴や自覚症状に関するアンケート調査、HEV抗体測定、HEV RNA定量、生化学検査、分子系統樹解析等を行なった。 【結果】HEV NAT陽性者総数は140名(男性103名、女性37名)で、2005年30名(男性17名、女性13名)、2006年39名(男性27名、女性12名)、2007年31名(男性28名、女性3名)、2008年40名(男性31名、女性9名)であった。またHEV NAT陽性頻度(献血者延べ1万人当りの陽性者数)は、平均1.3人(男性1.6人、女性0.9人)、2005年1.0人(男性1.0人、女性1.1人)、2006年1.4人(男性1.6人、女性1.1人)、2007年1.2人(男性1.7人、女性0.3人)、2008年1.7人(男性2.0人、女性1.0人)であった。献血時のHEV抗体保有率は3割以下で、感染初期の献血が多かった。陽性者のHEV genotypeは3型と4型で、9割以上を3型が占めた。3型はさらに複数のクラスターに分類され、一部はブタ由来HEV株と高い相同性を示した。陽性者の約7割は献血前に動物内臓肉の喫食歴があり、また、陽性者の約半数は、その後ALT値の上昇が見られた。 【結論】北海道内の献血者集団におけるHEV RNA陽性頻度は高く、zoonotic infectionが起きていると考えられる。とくに男性におけるHEV陽性頻度は上昇傾向にあり、HEVは今後も十分な注意を要する肝炎ウイルスの一つである。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン20%静注 4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注 10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注 12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすることに由来する感染症伝播等</p>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>北海道内の献血者集団におけるHEV RNA陽性頻度は高く、特に男性においては上昇傾向にあり、zoonotic infectionが考えられるとの報告である。 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および液状加熱の2つのウイルス除去・不活化工程が含まれているが、最近HEVの耐熱性を示唆する成績が発表され、液状加熱の有効性に疑念を生じている。しかし疫学的に見て、血漿分画製剤で最も長い歴史を持つアルブミンではHEVの侵淫度が遥かに高い過去においても世界的に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。</p>			<p>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。</p>			

6

O-051 北海道内献血者における HEV 感染の動向—4 年間のまとめ—

北海道赤十字血液センター検査部¹⁾, 日本赤十字社血漿分画センター品質管理部 検査課²⁾
松林圭二¹⁾, 坂田秀勝¹⁾, 阿部生馬²⁾, 佐藤進一郎¹⁾, 加藤俊明¹⁾, 池田久寛¹⁾

【背景】北海道は HEV 浸淫地区と考えられ, 献血者における HEV 感染の実態を解明するため, 2005 年から道内献血者の HEV RNA スクリーニング調査 (HEV NAT) を実施してきた。

【方法】2005 年 1 月から 2008 年 11 月にかけて, 北海道内で献血した献血者, 総数 1,075,793 名 (男性 663,155 名, 女性 412,638 名) について, 20 本プルによる HEV NAT を行った。Qiagen BioRobot 9604/MDx で核酸抽出を行い, TaqMan RT-PCR 法により HEV RNA を検査した。また, 陽性献血者について追跡調査および遡及調査を行い, 喫食歴や自覚症状に関するアンケート調査, HEV 抗体測定 (HEV Ab IgM, IgG, 特殊免疫研究所), HEV-RNA 定量, 生化学検査, 分子系統樹解析等を行なった。

【結果】HEV NAT 陽性者総数は 140 名 (男性 103 名, 女性 37 名) で, 2005 年 30 名 (男性 17 名, 女性 13 名), 2006 年 39 名 (男性 27 名, 女性 12 名), 2007 年 31 名 (男性 28 名, 女性 3 名), 2008 年 40 名 (男性 31 名, 女性 9 名) であった。また HEV NAT 陽性頻度 (献血者延べ 1 万人当りの陽性者数) は, 平均 1.7 人 (男性 1.6 人, 女性 0.9 人) で, 2005 年 1.0 人 (男性 1.0 人, 女性 1.1 人), 2006 年 1.4 人 (男性 1.6 人, 女性 1.1 人), 2007 年 1.2 人 (男性 1.7 人, 女性 0.3 人), 2008 年 1.7 人 (男性 2.0 人, 女性 1.0 人) であった。献血時の HEV 抗体保有率は 3 割以下で, 感染初期の献血が多かった。陽性者の HEV genotype は 3 型と 4 型で, 9 割以上を 3 型が占めた。3 型はさらに複数のクラスターに分類され, 一部はブタ由来 HEV 株と高い相同性を示した。陽性者の約 7 割は献血前に動物肉臓肉の喫食歴があり, また, 陽性者の約半数は, その後 ALT 値の上昇が見られた。

【結論】北海道内の献血者集団における HEV RNA 陽性頻度は高く, zoonotic infection が起きていると考えられる。とくに男性における HEV 陽性頻度は上昇傾向にあり, HEV は今後も十分な注意を要する肝炎ウイルスの一つである。

O-052 輸血前後感染症検査の実施状況と検査を契機に見出された C 型肝炎の 1 症例

埼玉県済生会栗橋病院臨床検査科

落合仁美, 佐藤祥子

TEL: 0480-52-3611 FAX: 0480-52-0301 E-mail: kensa@saikuri.org

【はじめに】当院では 2005 年 3 月より, 輸血前後感染症検査を実施している。今回, 2008 年 11 月までの検査状況と, 検査を契機に見出された C 型肝炎の 1 症例を報告する。

【方法】1) 輸血前検査は, 初回輸血または前回輸血から 3 ヶ月を経過した患者を対象とし, 輸血施行を確認した時点で実施した。2) 輸血後検査は, 最終輸血後 3 ヶ月を経過した時点で, 輸血歴リストを提示し, 主治医が必要と判断した患者について実施した。

【結果】1) 輸血前検査実施件数は 1270 件 (内科系 61.4%, 外科系 38.6%), 平均年齢は 70.6 歳であった。2) 輸血後検査実施件数は 640 件 (50.4%), 未実施件数は 630 件 (49.6%) であり, 未実施の内訳は, 死亡 468 件 (74.3%), ターミナル 26 件 (4.1%), 連絡不能 87 件 (13.8%), 他院入院中 36 件 (5.7%), その他 13 件 (2.1%) であった。3) 輸血前検査実施の際, HCV コア抗原のみ陽性となる症例を経験した。

【症例】87 歳女性, 1996 年, 心臓カテーテル施行, 2004 年, 乳癌手術, 2008 年 7 月, 認知症が進行し, 食欲不振・脱水にて入院, 同年 8 月, 胃ろう造設術後, 出血性ショックにて RCC6 単位, FFP10 単位の輸血を実施。輸血前検査により, HCV 抗体陰性, HCV コア抗原陽性であることが判明。輸血後, コア抗原量が上昇し, 重度の肝機能異常が認められた後, HCV 抗体が陽性化した。1 週間後には陰性化した。免疫抑制状態・免疫寛容状態などが想定されたが, 確定することはできなかった。

【まとめ】今回の症例では, 輸血前検査を実施していたことで, 輸血による感染ではなく, 輸血前からの感染であったことを把握できた。感染症は自覚症状がないこともあり, 早期に発見し, 必要な治療を開始することが重要である。その点からも輸血前感染症検査は意義があると思われた。輸血後検査実施率が 50% に留まっている現状は, 死亡率が高いことに起因し, 輸血を施行する患者は高齢者が多く, 予後が悪いことが考えられた。

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. 6. 15</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>人血清アルブミン</p>			<p>Cannon MJ, Operskalski EA, Mosley JW, Radford K, Dollard SC. J Infect Dis. 2009 Jun 1;199(11):1592-8.</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>		<p>米国</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○過去の米国の集団においてヒトヘルペスウイルス-8が輸血を介して伝播したエビデンスはない 背景:ヒトヘルペスウイルス(HHV)-8はカポジ肉腫の原因ウイルスである。最近の試験では、ヒトヘルペスウイルス-8が輸血を介して伝播する証拠が時折発見されている。しかし、これらの研究は米国外で行われており、供血者-受血者の関連が確認されていないため、米国の血液バンクの方針に反映するには限りがある。 方法:1970年代に登録されたTransfusion-Transmitted Viruses Study(TTVS)の参加者にHHV-8血清学検査を行うことにより、米国における輸血を介したHHV-8伝播を調べた。 結果:HHV-8抗体陽性率は、供血者が2.8%(29/1023)、受血者が7.1%(96/1350)、輸血を受けず手術を受けた対照患者が7.7%(46/599)、カポジ肉腫を有する対照患者が96.3%(77/80)であった。1名の受血者はセロコンバージョンしたが(0.08% [1/1259])、この患者はHHV-8血清陽性血液をまったく投与されておらず、感染が輸血関連ではなかったことが示された。輸血を受けず手術を受けた対照患者の1例がセロコンバージョンした(0.18% [1/556])。セロコンバージョン率は、受血者が1000人年あたり1.6(95%信頼区間[CI]、1000人年につき0.04-8.9)、輸血を受けず手術を受けた対照患者が1000人年あたり3.6(95%CI、1000人年につき0.09-20.1)であった。 結論:輸血群および非輸血群のHHV-8セロコンバージョン率に統計学的な差はなく、過去の集団の特徴(例、白血球除去施行前)からは、現在の輸血を介する伝播が稀であることが示される。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p>
						<p>赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン20%静注 4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注 10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注 12.5g/50mL 血液を原料とすること由来する 感染症伝播等</p>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>1970年代に登録された米国のコホートにおいて、ヒトヘルペスウイルス-8が輸血を介して伝播したエビデンスは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、本製剤によるHHV-8感染の報告はない。本製剤の製造工程には、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、本製剤の安全性は確保されていると考える。</p>			<p>念のため今後も情報収集に努める。</p>			



Lack of Evidence for Human Herpesvirus-8 Transmission via Blood Transfusion in a Historical US Cohort

Michael J. Cannon,¹ Eva A. Operskalski,^{2,3} James W. Mosley,³ Kay Radford,¹ and Sheila C. Dollard¹

¹Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; Departments of ²Pediatrics and ³Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles

(See the editorial commentary by Busch and Glynn, on pages 1564–6.)

Background. Recent studies have found evidence of occasional human herpesvirus (HHV)-8 transmission via blood transfusion. However, because these studies were conducted outside the United States or did not have linked donor-recipient pairs, they have a limited ability to inform US blood-banking policy.

Methods. We investigated HHV-8 transmission via blood transfusion in the United States by conducting HHV-8 serologic testing among participants of the Transfusion-Transmitted Viruses Study (TTVS), who enrolled during the 1970s.

Results. HHV-8 seroprevalence was 2.8% (29/1023) among blood donors, 7.1% (96/1350) among transfusion recipients, 7.7% (46/599) among surgical control patients who did not receive transfusions, and 96.3% (77/80) among control patients with Kaposi sarcoma. One transfusion recipient seroconverted (0.08% [1/1259]), but this patient did not receive any HHV-8-seropositive blood units, suggesting that the infection was not related to blood transfusion. One of the surgical control patients who did not receive transfusions also seroconverted (0.18% [1/556]). Rates of seroconversion were 1.6 per 1000 person-years (95% confidence interval [CI], 0.04–8.9 per 1000 person-years) for the transfusion recipients and 3.6 per 1000 person-years (95% CI, 0.09–20.1 per 1000 person-years) for the surgical control patients who did not receive transfusions ($P = .61$).

Conclusions. Rates of HHV-8 seroconversion in the transfusion and nontransfusion groups were not statistically different, and the historical nature of the cohort (e.g., before leukoreduction) suggests that any current transmission via blood transfusion is rare.

Human herpesvirus (HHV)-8 is necessary for the development of Kaposi sarcoma (KS), primary effusion lymphomas, and multicentric Castleman disease. Disease tends to occur, however, only in the presence of immunosuppression [1]. In the overall US population, HHV-8 seroprevalence is low (estimated at between 1% and 7% [2, 3]), but higher seroprevalences are found

among men who have sex with men [4] and among persons with human immunodeficiency virus (HIV) infection or risk factors for HIV infection [5].

Initial studies found no evidence of HHV-8 transmission via blood transfusion [6–8]. However, these studies were limited by relatively small numbers of patients, many of whom received leukoreduced or acellular blood components. Later reports that HHV-8 infection was associated with injection drug use and, presumably, needle sharing [5, 9–12] led to larger-scale investigations of transmission via transfused blood [13–15]. These studies found evidence that HHV-8 was transmitted occasionally via blood transfusion, leading to renewed questions about the advisability of screening of blood for HHV-8 [16–19]. Nevertheless, all 3 studies had a limited ability to inform US blood-banking policy, either because they were conducted outside the United States or because they did not have linked donor-recipient pairs to prove transmission via transfusion.

Received 11 September 2008; accepted 9 December 2008; electronically published 22 April 2009.

Potential conflicts of interest: none reported.

Financial support: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health (contract N01-HB-42972 to support the formation and maintenance of the Transfusion-Transmitted Viruses Study repository).

The findings and conclusions in this article have not been formally disseminated by the Centers for Disease Control and Prevention and should not be construed to represent any agency determination or policy.

Reprints or correspondence: Dr. Michael J. Cannon, CDC, 1600 Clifton Rd., Mailstop A-47, Atlanta, GA 30329 (mcannon@cdc.gov).

The Journal of Infectious Diseases 2009; 199:1592–8
© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
0022-1899/2009/19911-0006\$15.00
DOI: 10.1093/infdis/jin159

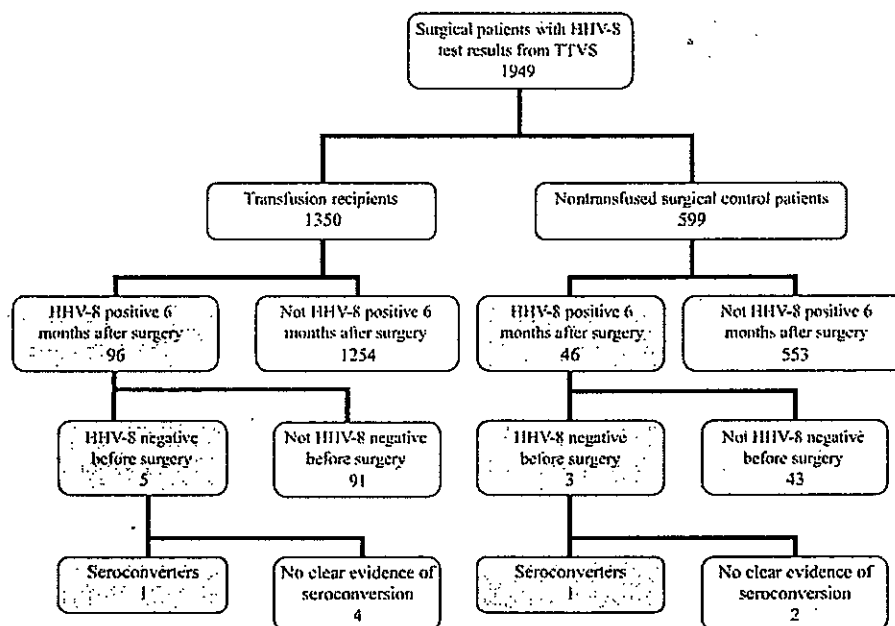


Figure 1. Testing algorithm and outcomes among the transfusion recipients and the surgical control patients who did not receive transfusions. All 4 blood donors for the 1 seroconverter who received a transfusion tested negative. HHV, human herpesvirus; TTVS, Transfusion-Transmitted Viruses Study.

To better evaluate the possibility of HHV-8 transmission via blood transfusion in the United States, we conducted HHV-8 serologic testing among participants of the Transfusion-Transmitted Viruses Study (TTVS). To our knowledge, this was the largest US study conducted with linked donor-recipient pairs and longitudinal follow-up specimens. The specimens were collected before the advent of several blood-safety improvements (such as HIV testing, more-stringent donor-deferral guidelines, transition to extended storage of blood components, and routine leukoreduction by filtration and apheresis techniques), making this study an important opportunity to detect HHV-8 transmission via blood transfusion in the United States.

METHODS

Study design and population. The TTVS was designed in the 1970s to prospectively identify cases of non-A, non-B hepatitis among a cohort of 1533 patients who had received transfusions and to create a repository for detecting the occurrence of virus transmission via blood transfusion [20]. The TTVS repository was funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) and is now housed at the NHLBI Biologic Specimen Repository. The TTVS repository has been used to demonstrate transmission of other viruses via transfusion, such as hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) [21–25]. TTVS participants consisted of blood donors, transfusion recipients (nearly all of whom underwent surgery), and surgical patients who did not receive transfusions (referred to hereafter as surgical control

patients without transfusions). All transfusions occurred during the years 1974–1979. Donors could be linked to transfusion recipients, and both the transfusion recipients and the surgical control patients without transfusions had blood drawn before surgery and at multiple time points after surgery. The TTVS received institutional review board approval from the institutions at which it was performed. TTVS participants consented to future testing. The present analysis of HHV-8 was cleared by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the University of Southern California; specimens and associated data were delinked from participant identifiers so that the study did not fall under the category of human-subjects research.

For this study, we tested specimens from 1023 randomly selected TTVS blood donors (20.8% of the 4918 donors who had samples available), specimens from all transfusion recipients who had samples available 6 months after transfusion ($n = 1350$), and specimens from all surgical control patients without transfusions who had samples available 6 months after surgery ($n = 599$) (figure 1). To identify seroconverters, we tested the pretransfusion or presurgery specimens from all patients who were HHV-8 seropositive at 6 months. To determine the time of seroconversion, for all those who tested negative before surgery and positive 6 months after surgery, interim specimens were tested at monthly intervals. These serial specimens from individual patients were randomized and masked for testing. A small number of patients had specimens with repeated marginal reactivity; the specimens from these patients were grouped on the same slides and plates for retesting. We also tested any blood-donor speci-

Table 1. Human herpesvirus-8 seroprevalence in different groups in the Transfusion-Transmitted Viruses Study (TTVS).

Group	Proportion (%) positive
Control patients with KS ^a	77/80 (96.3)
Blood donors ^b	29/1023 (2.8)
Surgical control patients who did not receive transfusions	46/599 (7.7)
Transfusion recipients ^c	96/1350 (7.1)

NOTE. Data are the no. of positive specimens per the total no. tested. Specimens were considered positive if they were reactive at a dilution of 1:80 or greater by an immunofluorescence assay. KS, Kaposi sarcoma.

^a Specimens from control patients with KS were randomly and blindly inserted among the other specimens.

^b Donors were randomly selected from all the blood donors in the TTVS.

^c Specimens were collected ~6 months after surgery.

mens (masked to the laboratory) that were linked to seroconverters but were not part of the initial sample of tested donors. As an additional control, 80 specimens from HIV-positive patients with KS were randomly and blindly inserted among specimens from study patients. To help evaluate the performance of the HHV-8 assay, we also tested serial specimens from 7 randomly selected HHV-8-positive (i.e., positive before and 6 months after surgery) and 57 randomly selected HHV-8-negative (i.e., negative before and 6 months after surgery) surgical patients (both those who had received transfusions and those who had not). To compute seroconversion rates, person-time was measured as the time from surgery until the 6-month visit.

Serologic analysis. Specimens were tested at the CDC for antibodies against HHV-8 by an immunofluorescence assay (IFA), as described elsewhere [3, 13, 14]. Specimens were considered positive if they were reactive at a dilution of 1:80 or greater. Specimens that were equivocal or negative at a dilution of 1:80 were classified as not positive. To avoid false identification of seroconverters, we chose a conservative a priori definition of seroconversion: negative (not equivocal) at a dilution of 1:40 before surgery and positive at a dilution of 1:80 after surgery at ≥ 2 consecutive time points. All specimens that tested positive at a dilution of 1:80 were also tested at a dilution of 1:160.

RESULTS

HHV-8 seroprevalences in the 4 different study populations are described in table 1. Nearly all specimens from control patients with KS were positive (96.3%). Blood donors had the lowest seroprevalence (2.8%), and the transfusion recipients and the surgical control patients without transfusions had similar seroprevalences 6 months after surgery (7.1% and 7.7%, respectively). For the 4918 donors linked to the 1350 transfusion recipients, the type of transfused units were whole blood (61.3%), unknown (17.9%), packed cells (17.8%), plasma (2.0%), other (0.8%), washed frozen (0.1%), and platelets (0.1%). Of the 142

patients who were seropositive 6 months after surgery (figure 1), 8 were seronegative at their presurgery visits and were considered potential seroconverters.

Serial specimen testing was done for the 8 potential seroconverters, with each having a total of 8 specimens tested (1A, 1B, and 2A–2F in figure 2). Of the 8 potential seroconverters, 2 (2D and 2F in figure 2) were clearly seropositive only at their last (6-month) visit, suggesting that their 6-month postsurgery specimen may have been mislabeled or had a false-positive result or that the patient may have acquired a community HHV-8 infection near the end of the follow-up period. Another 4 patients (2A–2C and 2E in figure 2) had mixed reactivities that did not meet our definition of seroconversion. The remaining 2 potential seroconverters (1A and 1B in figure 2) had serial test results that met our a priori criteria for seroconversion (figures 1 and 2). On the basis of these 2 seroconverters, we computed the risk of seroconversion as 0.08% (1/1259) (95% confidence interval [CI], 0.0%–0.44%) for the transfusion recipients and as 0.18% (1/556) (95% CI, 0.0%–1.0%) for the surgical control patients without transfusions. Rates of seroconversion were 1.6 per 1000 person-years (95% CI, 0.04–8.9 per 1000 person-years) for the transfusion recipients and 3.6 per 1000 person-years (95% CI, 0.09–20.1 per 1000 person-years) for the surgical control patients without transfusions. The difference in rates was not statistically significant ($P = .61$). Rates of seroconversion determined using a more relaxed definition (i.e., negative at a dilution of 1:80 before surgery and positive at a dilution of 1:80 six months after surgery) were similar between the 2 groups (5.2% [5/96] for the transfusion recipients vs. 6.5% [3/46] for the surgical control patients without transfusions; $P = .72$) (figure 1).

The seroconverter who had undergone transfusion received a unit of blood from each of 4 donors (2 U of whole blood and 2 U of packed cells), none of whom was HHV-8 seropositive. Applying the HHV-8 seroprevalence of 2.8% to the 4918 donors who gave blood to the 1350 transfusion recipients, we estimate that ~138 seropositive units were transfused; 128 (92.9%) of which would have been given to HHV-8-seronegative transfusion recipients, none of whom seroconverted.

Serial testing was also done for patients whose serostatus was constant before surgery and 6 months after surgery (either positive or negative at both time points). For these 64 patients, serial HHV-8 testing results are shown in figure 2 (3A–3G and 4A–4H) and table 2. For the 7 HHV-8-positive patients, all serial specimens were positive at dilutions of 1:80 or greater at all visits. For the 57 HHV-8-negative patients, nearly all test results were negative, although a few were equivocal and 2 were positive (table 2).

DISCUSSION

In the present study—the largest US study to analyze HHV-8 infection among transfusion recipients and their linked donors—we found no evidence that HHV-8 is transmitted via

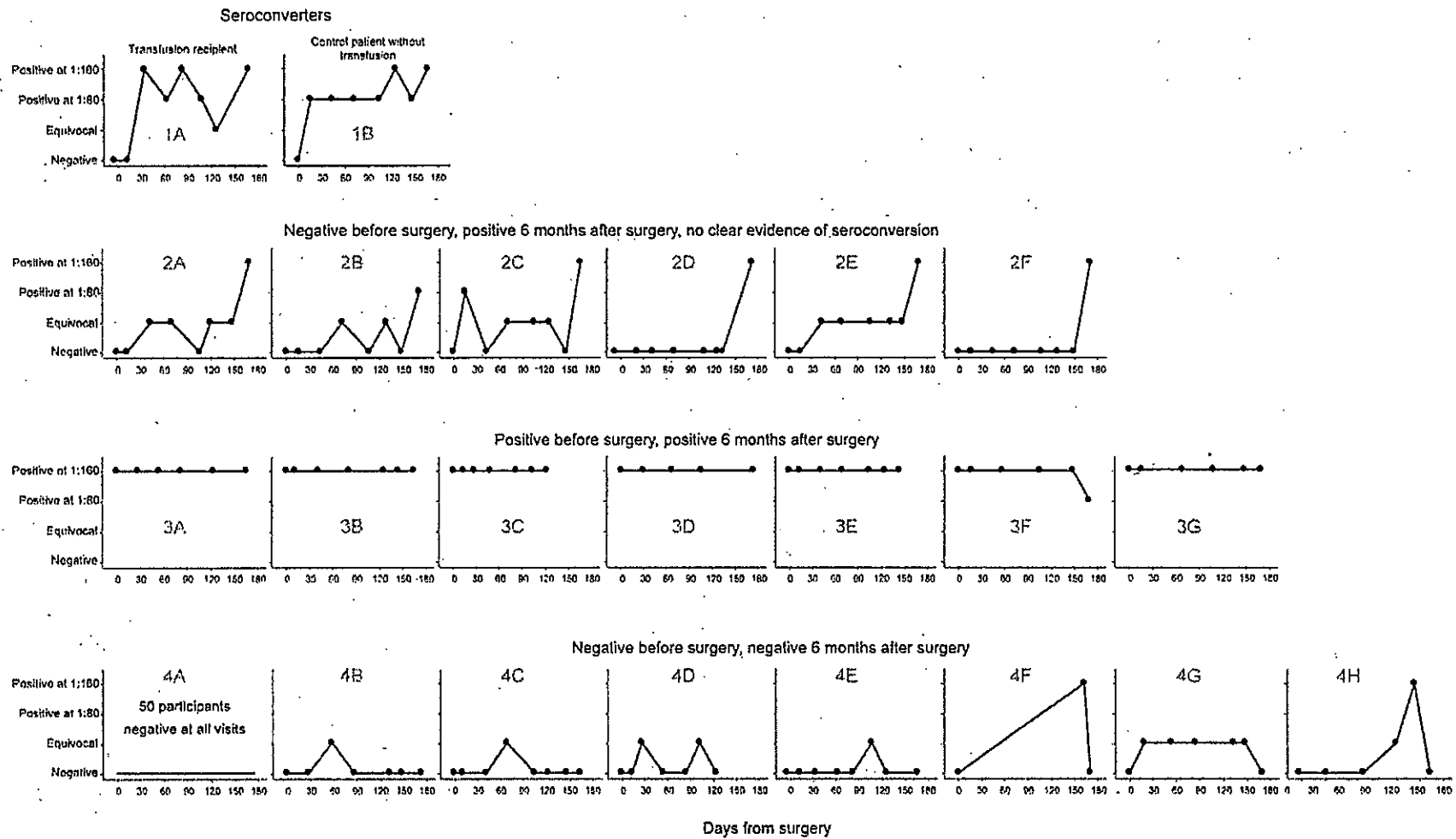


Figure 2. Human herpesvirus-8 serial test results among Transfusion-Transmitted Viruses Study surgical patients.

Table 2. Consistency of human herpesvirus-8 test results among serial specimens from patients in the Transfusion-Transmitted Viruses Study.

Group	Patients tested, ^a no.	No. of visits with specimen results that were			
		Negative	Equivocal	Positive at 1:80	Positive at \geq 1:160
Positive before surgery and positive 6 months after surgery	7	0	0	1	43
Negative before surgery and negative 6 months after surgery	57	379	11	0	2

NOTE. Included are test results for specimens from the presurgery visits and from all follow-up visits through 6 months after surgery (mean no. of visits, 6.8).

^a Patients were selected to be positive and negative control subjects for the seroconversion study.

blood transfusion. Two study patients met our a priori definition of seroconversion—they were negative by the IFA at a dilution of 1:40 before surgery and had at least 2 consecutive positive IFA results at a dilution of 1:80 after surgery. One seroconverter received only HHV-8-seronegative blood, and the other seroconverter was a surgical control patient without a transfusion.

The study design did not allow us to determine the cause of seroconversion in these 2 patients. It is conceivable that the patient who underwent transfusion received blood from an HHV-8-infected donor who was in the so-called window period—that is, not yet HHV-8 seropositive but with newly acquired HHV-8 circulating in the blood. Alternatively, the seroconverters might have experienced community-acquired infections or nosocomial infections unrelated to transfusion.

The lack of evidence in this historical cohort suggests that the current risk of HHV-8 transmission via blood transfusion is very low. Even if we assume that the one seroconverter who received a blood transfusion was infected via the transfusion, current practices make it much less likely that such transmission would occur now compared with when the TTVS specimens were collected. Since the 1970s, blood banks have stricter donor-deferral guidelines [26], and tests that screen out blood positive for HIV, HBV, and HCV may also screen out blood positive for HHV-8, given that there are shared risk factors for infection among HHV-8 and these other viruses [5, 27]. Moreover, leukoreduction, which became commonplace in the mid-1990s, is likely to reduce the risk of HHV-8 transmission via transfusion, because HHV-8 is highly cell associated [7, 16, 28]. Similarly, the current increased use of red blood cell components, which are stored for up to 42 days at 4°C, is likely to reduce HHV-8 transmission because such storage conditions are known to decrease the infectivity of transfusion-transmissible herpesviruses, such as cytomegalovirus. However, it is worth noting that the seroprevalence of HHV-8 among TTVS blood donors is very similar to more recent estimates [3], suggesting that HHV-8 is endemic at low levels in the United States.

Our results are consistent with those from previous studies of HHV-8 transmission via blood transfusion in the United States—the risk to current transfusion recipients is very low, but rare transmission cannot be ruled out [6–8, 13]. For example, Pellett et al. [3] found that HHV-8 seroprevalence among blood donors was low (~3.5%), and HHV-8 DNA was not detected in

the blood of seropositive donors. Although in another historical cohort we identified 2 possible transfusion-related HHV-8 seroconversions, that study was not able to show a linkage to seropositive donor blood [13]. Given the safety improvements created by current blood donation and transfusion practices, a cohort containing thousands of linked donor-recipient pairs, such as the NHLBI RADAR (REDS [Retrovirus Epidemiology Donor Study] Allogenic Donor and Recipient) repository [29], would be required to rule out rare transmission events.

In contrast with these US results, HHV-8 has been shown to be transmitted via blood transfusion in Uganda [14], with ~3% of HHV-8-seropositive units causing infection. If there were a comparable risk in the TTVS, we would have expected to see ~3.8 (3% of 128) infections resulting from blood transfusion, rather than the zero that we observed (for the difference between the observed vs. the expected, $P = .035$). The transfusion risk may be higher in Uganda because of a higher prevalence of immunosuppression, a higher risk of exposure and reinfection, and a higher frequency of viremia among HHV-8-seropositive individuals. In addition, donor-deferral guidelines in Uganda were less stringent, testing for HCV was not done, and leukoreduction was not performed. Furthermore, blood was often stored for short periods of time, perhaps allowing virus to remain viable.

The lack of evidence for HHV-8 transmission via blood transfusion is unlikely to be explained by assay deficiencies. We used an IFA and a dilution (1:80) that have been validated and used in previous studies [13, 14] and that have been shown to have high sensitivity and specificity. The assay detected HHV-8 in 96.3% of specimens from control patients with KS (specimens were randomly and blindly inserted among the TTVS specimens), including KS specimens that had been found to have relatively low levels of antibodies by other assays [30, 31]. Our low seroprevalence among blood donors (2.8%) was consistent with the findings of other studies [2, 3] and suggested high assay specificity. The higher seroprevalences among the transfusion recipients and the surgical control patients without transfusions (7.1% and 7.7%, respectively) were consistent with their older age and health status (i.e., surgical patients may be less healthy than the general population). Furthermore, our results for longitudinal follow-up specimens were highly coherent, with results remaining consistent throughout follow-up among postsurgery specimens for >95% of the presurgery specimens with a positive or

negative result (table 2). For the small number of patients with incoherent longitudinal reactivity patterns, a few explanations may pertain. First, a single positive serum specimen among a series of negative specimens (e.g., 2D, 2E, 4F, and 4H in figure 2) is likely the result of nonspecific reactivity or a specimen-labeling error. Second, up-and-down reactivity patterns (e.g., 2A–2C and 2E in figure 2) may be the result of periodic nonspecific reactivity or, more likely, low levels of HHV-8 antibody fluctuating above and below the lower limit of detection of the assay.

Screening of blood donors for HHV-8, if warranted, faces important technical challenges. Currently, there is no consensus on a standard HHV-8 assay that has known high sensitivity and specificity. The IFA used in the present study is time-consuming and could not be readily standardized across laboratories in the implementation of a screening program. Enzyme-linked immunosorbent assay formats, which might be more amenable to the high throughput demanded by a screening program, may be less sensitive. The main challenge is that the HHV-8 antibody response in healthy individuals is relatively weak, and most of the current assays have inadequate sensitivity and specificity.

In conclusion, the present study does not provide evidence of transmission of HHV-8 via blood transfusion in the United States. Rates of seroconversion in the transfusion and nontransfusion groups were not statistically different, and the historical nature of the cohort suggests that any current transfusion transmission is rare. However, much larger studies would be required to rule out rare transmission events. Nevertheless, if such transmission is shown to occur in the United States, universal screening of blood donors may not be warranted, because HHV-8 seldom causes disease in immunocompetent populations. If suitable assays become available, screening of blood for HHV-8 may be beneficial for immunosuppressed populations. However, the challenges associated with reliably detecting HHV-8 antibody or HHV-8 DNA in a healthy blood-donor population remain a substantial barrier; one that must be crossed before the costs and benefits of HHV-8 blood screening can be appropriately weighed.

Acknowledgments

We thank Luiz Barbosa, Clare Dykewicz, George Nemo, and Philip Pellett for facilitating the development of the study. We also thank Nathan Kow for excellent technical assistance.

References

1. Cannon MJ, Laney AS, Pellett PE. Human herpesvirus 8: current issues. *Clin Infect Dis* 2003; 37:82–7.
2. Engels EA, Atkinson JO, Graubard BI, et al. Risk factors for human herpesvirus 8 infection among adults in the United States and evidence for sexual transmission. *J Infect Dis* 2007; 196:199–207.
3. Pellett PE, Wright DJ, Engels EA, et al. Multicenter comparison of serologic assays and estimation of human herpesvirus 8 seroprevalence among US blood donors. *Transfusion* 2003; 43:1260–8.

4. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998; 338:948–54.
5. Cannon MJ, Dollard SC, Smith DK, et al. Blood-borne and sexual transmission of human herpesvirus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2001; 344: 637–43.
6. Engels EA, Eastman H, Ablashi DV, Wilks RJ, Braham J, Manns A. Risk of transfusion-associated transmission of human herpesvirus 8. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1773–5.
7. Lefrere JJ, Mariotti M, Giroi R, Loiseau P, Herve P. Transfusional risk of HHV-8 infection. *Lancet* 1997; 350:217–11.
8. Operskalski EA, Busch MP, Mosley JW, Kedes DH. Blood donations and viruses. *Lancet* 1997; 349:1327–11.
9. Atkinson J, Edlin BR, Engels EA, et al. Seroprevalence of human herpesvirus 8 among injection drug users in San Francisco. *J Infect Dis* 2003; 187:974–81.
10. Diamond C, Thiede H, Perdue T, MacKellar D, Valleroy LA, Corey L. Seroepidemiology of human herpesvirus 8 among young men who have sex with men. Seattle Young Men's Survey Team. *Sex Transm Dis* 2001; 28:176–83.
11. Goedert JJ, Charurat M, Blattner WA, et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection among HIV-1-infected pregnant women in the USA. *AIDS* 2003; 17:425–33.
12. Sosa C, Benetucci J, Hanna C, et al. Human herpesvirus 8 can be transmitted through blood in drug addicts. *Medicina (B Aires)* 2001; 61:291–4.
13. Dollard SC, Nelson KE, Ness PM, et al. Possible transmission of human herpesvirus-8 by blood transfusion in a historical United States cohort. *Transfusion* 2005; 45:500–3.
14. Hladik W, Dollard SC, Mermin J, et al. Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 2006; 355:1331–8.
15. Mbulateye SM, Biggar RJ, Bakaki PM, et al. Human herpesvirus 8 infection and transfusion history in children with sickle-cell disease in Uganda. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1330–5.
16. Lefrere JJ, Guillaume N, Laperche S. Should cellular therapy products be tested for human herpesvirus 8? *Transfusion* 2007; 47:1550.
17. Moore PS, Chang Y, Jaffe HW. Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 2007; 356:88.
18. Serraino D, Piselli P, Scuderi M, et al. Screening for human herpesvirus 8 antibodies in Italian organ transplantation centers. *Clin Infect Dis* 2005; 40:203–5.
19. Dodd RY. Human herpesvirus-8: what (not) to do? *Transfusion* 2005; 45:463–5.
20. Hollinger FB, Mosley JW, Szmunes W, et al. Non-A, non-B hepatitis following blood transfusion: risk factors associated with donor characteristics. In: Szmunes W, Alter HJ, Maynard JE, eds. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1982; 361–76.
21. Operskalski EA, Mosley JW, Tobler LH, et al. HCV viral load in anti-HCV-reactive donors and infectivity for their recipients. *Transfusion* 2003; 43:1433–41.
22. Mosley JW, Stevens CE, Aach RD, et al. Donor screening for antibody to hepatitis B core antigen and hepatitis B virus infection in transfusion recipients. *Transfusion* 1995; 35:5–12.
23. Mimms LT, Mosley JW, Hollinger FB, et al. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. *BMJ* 1993; 307:1095–7.
24. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis: an analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med* 1991; 325:1325–9.
25. Stevens CE, Aach RD, Hollinger FB, et al. Hepatitis B virus antibody in blood donors and the occurrence of non-A, non-B hepatitis in transfusion recipients—an analysis of the Transfusion-Transmitted Viruses Study. *Ann Intern Med* 1984; 101:733–8.

26. Busch M, Chamberland M, Epstein J, Kleinman S, Khabbaz R, Nemo G. Oversight and monitoring of blood safety in the United States. *Vox Sang* 1999; 77:67-76.
27. Stover CT, Smith DK, Schmid DS, et al. Prevalence of and risk factors for viral infections among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and high-risk HIV-uninfected women. *J Infect Dis* 2003;187:1588-96.
28. Cervia JS, Wenz B, Ortolano GA. Leukocyte reduction's role in the attenuation of infection risks among transfusion recipients. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1008-13.
29. Kleinman SH, Glynn SA, Higgins MJ, et al. The RADAR repository: a resource for studies of infectious agents and their transmissibility by transfusion. *Transfusion* 2005; 45:1073-83.
30. Cannon MJ, Dollard SC, Black JB, et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma in men seropositive for both human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus. *AIDS* 2003; 17:215-22.
31. Laney AS, Dollard SC, Jaffe HW, et al. Repeated measures study of human herpesvirus 8 (HHV-8) DNA and antibodies in men seropositive for both HHV-8 and HIV. *AIDS* 2004; 18:1819-26.

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8月10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	①②乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン ③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	Nature Medicine(online) 2009; 15(8): 871-872	公表国 カメルーン	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
販売名 (企業名)	①ヘブスプリン筋注用 200 単位 (ベネシス) ②ヘブスプリン筋注用 1000 単位 (ベネシス) ③ヘブスプリン IH 静注 1000 単位 (ベネシス)					
研究報告の概要	<p>ゴリラ起源の新型のヒト免疫不全ウイルス： 我々は、カメルーンの首都ヤウンデ近郊に住んでいた 62 歳の女性が、2004 年に渡仏した際に HIV 感染が発覚し、彼女から連続的に採取した血液分析により、HIV-1 (SIVgor) に密接に関連した新型のヒト免疫不全ウイルスを同定した。 新型のヒト免疫不全ウイルスは、密接にゴリラ・サル免疫不全ウイルス (SIVgor) に関係があり、他の HIV-1 系統で組換えの証拠を示さない。これまでに知られているチンパンジー由来のウイルス (種を超え交差伝播した (SIVcpzPtt)) とは異なり、最近ヒト感染に必要な生物学的特性の多くを持っている SIV (SIVgor) が野生のゴリラ (Gorilla gorilla gorilla) で発見されている。 発見された新型 HIV-1 変異株は現在確認されている HIV の 3 つの亜種 (M、N および O) とは異なっている。我々は HIV-1 グループ P と称することを提案する。 Strain RBF168 (subject number) は血清学的そして非特異的な分子試験で古典的な HIV-1 の挙動を示すことより、気づかれずにカメルーンやその他の地域ですでに感染が広がっている可能性があることを示唆する。 結論として、我々の知見はゴリラがチンパンジーに加えて、HIV-1 の有望な起源であることを示す。 この新しい HIV-1 系統の発見は、特に西中央アフリカは全ての既存の HIV-1 グループの起源であることより、新しい HIV 変異株の出現を継続して見守る必要があることを強調する。</p>					代表としてヘブスプリン IH 静注 1000 単位の記載を示す。 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ろ過膜処理 (ナノフィルトレーション) 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。
	報告企業の意見				今後の対応	
<p>新たに発見された亜型ウイルス (HIV-1 グループ P) は、カメルーンからパリに移住した 62 歳の女性の血液サンプルから発見されたという報告である。 HIV-1 ウイルスは、レトロウイルス科レンチウイルス属に属し、成熟ウイルスの粒子直径約 100nm のエンベロープを持つ一本鎖 RNA ウイルスである。HIV-1 は塩基配列により 3 群に分類され、グループ M (Major)、グループ O (Outlier)、グループ N (non-M/non-O) に分けられるが、世界的に分布しているウイルスの多くがグループ M に属している。現在、原料血漿に実施されているスクリーニング (抗体検査、ミニプール NAT) によりこの新たな HIV が検出可能か否かは不明であるものの、もし原料血漿に HIV-1 グループ P が混入したとしても、HIV-1 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、製造工程において十分に不活化・除去されると考えている。</p>				<p>本報告は本剤の安全性に影響を与えるものではないと考えるので、特段の措置はとらない。</p>		

BRIEF COMMUNICATIONS

nature
medicine

A new human immunodeficiency virus derived from gorillas

Jean-Christophe Plantier¹, Marie Leoz¹, Jonathan E Dickerson², Fabienne De Oliveira¹, François Cordonnier³, Véronique Lemée¹, Florence Damond⁴, David L Robertson² & François Simon⁵

We have identified a new human immunodeficiency virus in a Cameroonian woman. It is closely related to gorilla simian immunodeficiency virus (SIVgor) and shows no evidence of recombination with other HIV-1 lineages. This new virus seems to be the prototype of a new HIV-1 lineage that is distinct from HIV-1 groups M, N and O. We propose to designate it HIV-1 group P.

HIV-1, the virus principally responsible for the AIDS pandemic, arose through cross-species transmission of a retrovirus (SIVcpzPtt) found in chimpanzees (*Pan troglodytes troglodytes* (Ptt))^{1,2}. Another SIV (SIVgor), recently discovered in wild-living gorillas (*Gorilla gorilla gorilla*)³, has many of the biological properties necessary for human infection⁴. We have now identified a new human immunodeficiency virus closely

related to SIVgor in a Cameroonian woman. This new HIV-1 variant is distinct from the three established groups of HIV-1, namely M (major or main), N (non-M, non-O) and O (outlier)^{5,6}.

Since 2001, a French network of reference laboratories has been monitoring HIV genetic diversity. Infection with an unusual variant is suspected when RNA viral load assays or molecular tests are negative in an individual with acquired immunodeficiency naive of antiretroviral therapy. As part of these surveillance activities, we analyzed serial samples from a 62-year-old woman (subject number RBF168) who was found to be HIV seropositive in 2004, shortly after moving to Paris from Cameroon (Supplementary Methods). Several HIV-1 screening tests were all reactive, and western blotting with HIV-1 group M proteins showed weak reactivity against the envelope glycoprotein 120 and no reactivity against Gag p18 protein (Supplementary Methods and Supplementary Fig. 1). She currently has no signs of AIDS, remains untreated and has a stable CD4⁺ cell count of about 300 cells per mm³ (Supplementary Fig. 2). Her viral load has been consistently high since diagnosis (4.4 to 5.3 log copies per ml) in nonspecific group M and O PCR commercial assays (LCx HIV RNA Quantitative and RealTime HIV1, Abbott) and in an in-house real-time RT-PCR assay⁷ (Supplementary Fig. 2). The virus replicates in cultured human donor peripheral blood mononuclear

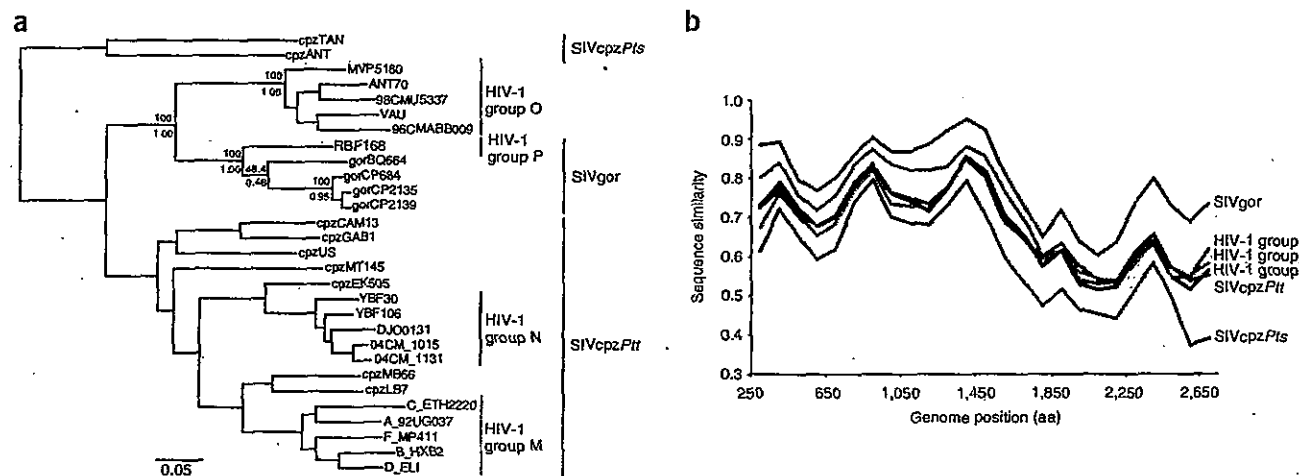


Figure 1 Evolutionary relationship of strain RBF168 to HIV-1, SIVcpz and SIVgor. (a) Maximum likelihood phylogeny inferred from concatenated amino acid alignments corresponding to the partial sequences available for SIVgorBQ664 (ref. 4); 1,052 amino acid positions remained after stripping gap-containing sites. The support values (indicated for key nodes only) in black above the branches are from 1,000 maximum likelihood bootstraps (shown as percentages), whereas posterior probabilities from amino acid Bayesian analysis are shown in blue below the branches (shown as proportions). (b) Average sequence similarity (250 amino acid windows, 100-amino-acid increments) of RBF168 with representative strains of HIV-1 groups M, N and O, SIVgor, SIVcpz from *Pan troglodytes schweinfurthii* (SIVcpzPtt) and SIVcpzPtt across the concatenated translated gene sequence alignments. Similar results were obtained with the nucleotide sequence alignment (data not shown).

¹Laboratoire associé au Centre National de Référence du Virus de l'Immunodéficience Humaine, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Equipe d'Accueil EA2656, Faculté de Médecine-Pharmacie, Université de Rouen, France. ²Faculty of Life Sciences, University of Manchester, UK. ³Hôpital Louis Mourier, Colombes, France.

⁴Hôpital Bichat, Paris, France. ⁵Hôpital Saint-Louis, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U941, Faculté de Médecine, Université Paris-Diderot, Paris, France. Correspondence should be addressed to J.-C.P. (jean-christophe.plantier@univ-rouen.fr).

Received 2 April; accepted 6 July; published online 2 August 2009; doi:10.1038/nm.2016

BRIEF COMMUNICATIONS

cells and is easily isolated from both the subject's plasma and peripheral blood mononuclear cells (Supplementary Methods). Her viral load cannot, however, be quantified with a group M-specific commercial assay (Amplicor Monitor v1.5, Roche) or with an academic assay (Generic HIV charge virale, Biocentric⁵) (Supplementary Fig. 2). We did not obtain amplification with complementary group M-specific PCRs (Supplementary Methods). We initially suspected HIV-1 group O infection, endemic in western central Africa, especially in view of the subject's Cameroonian origin. However, amplification with our usual group O primers failed (Supplementary Methods and Supplementary Table 1), leading us to search for a divergent virus by using a nonspecific extra-long RT-PCR method. We successfully amplified the viral genome with this approach, allowing us to fully sequence it (Supplementary Methods, Supplementary Fig. 5 and Supplementary Table 2).

Evolutionary analysis of the near-complete genome sequence (Supplementary Methods) shows that the RBF168 strain is most closely related to SIVgor (Fig. 1a and Supplementary Fig. 3), and similarity plotting confirms that this relationship is maintained in all regions of the genome (Fig. 1b). Before the discovery of strain RBF168, HIV-1 group O was the lineage most closely related to SIVgor, but it is too divergent to be directly derived from current SIVgor strains⁴. As strain RBF168 clusters significantly with SIVgor strains (see support values on tree, Fig. 1a and Supplementary Fig. 3), the most likely explanation for its emergence is gorilla-to-human transmission of SIVgor (Supplementary Fig. 4a,b). Similar to the proposed chimpanzee origin for the HIV-1 group O and SIVgor lineage⁴, we cannot rule out the possibility that SIVcpz gave rise to strain RBF168, either indirectly by transmission to gorillas and then to humans (Supplementary Fig. 4a,b) or directly by transmission to humans and also to gorillas (Supplementary Fig. 4c). Detection of RBF168-like viruses in chimpanzees would be needed to confirm this possibility.

Strain RBF168 thus represents a new HIV-1 variant and is the prototype of a new human lineage that we designate as putative group P, pending the identification of further human cases, in keeping with nomenclature guidelines⁶. The human case described here does not seem to be an isolated incident, as before coming to Paris the subject had lived in the semiurban area of Yaoundé, the capital of Cameroon, and reported no contact with apes or bush meat (Supplementary Methods), and the variant's high level of replication *in vivo* and ready isolation in culture indicate that it is adapted to human cells. This efficient replication of RBF168 is rather unexpected, given the absence of an arginine (or lysine) at position 30 in the Gag protein, considered a signature of human-specific adaptation of HIV-1 (ref. 9). Contrary to most HIV-1 strains (apart from group M subtype C), but like SIVgor and all SIVcpz/Ptt strains⁹, RBF168 has a methionine at this amino acid position.

The human prevalence of this new lineage remains to be determined. Strain RBF168 shows typical HIV-1 behavior in serological and nonspecific molecular tests, suggesting that it could be circulating unnoticed in Cameroon or elsewhere. HIV screening tests and molecular tools have improved markedly over the past two decades, enabling the distinct HIV types and groups to be detected. This increased sensitivity, however, may paradoxically mask the circulation of divergent strains. Indeed, new variant infections can now be detected only by monitoring discrepancies between immunological status and virological results in molecular assays. Currently, there is no simple detection algorithm based on existing serological and molecular tools, and, therefore, only nucleotide sequencing can identify further HIV-1 group P strains.

In conclusion, our findings indicate that gorillas, in addition to chimpanzees, are likely sources of HIV-1. The discovery of this novel HIV-1 lineage highlights the continuing need to watch closely for the emergence of new HIV variants, particularly in western central Africa, the origin of all existing HIV-1 groups.

Accession codes. The near full-length sequence of strain RBF168 has been submitted to GenBank under accession number GQ328744.

Note: Supplementary information is available on the Nature Medicine website.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank H. Ichou for field assistance and all the staff of the Rouen Virology Laboratory. Funding was provided by Institut de Veille Sanitaire, Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites and Rouen University Hospital, France. J.E.D. is supported by a Wellcome Trust studentship.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

J.-C.P., M.L. and F.D.O. conceived of and designed the experiments. M.L., F.D.O. and V.L. performed the molecular and serological experiments. J.E.D. and D.L.R. performed the computational analysis. F.C. managed the subject and collected epidemiological data. J.-C.P., V.L. and F.D. monitored the subject's virological status. J.-C.P., M.L., J.E.D., F.D.O., D.L.R. and F.S. wrote the paper.

Published online at <http://www.nature.com/naturemedicine/>.

Reprints and permissions information is available online at <http://npg.nature.com/reprintsandpermissions/>.

1. Gao, F. *et al. Nature* 397, 436–441 (1999).
2. Keele, B.F. *et al. Science* 313, 523–526 (2006).
3. Van Heuverswyn, F. *et al. Nature* 444, 164 (2006).
4. Takehisa, J. *et al. J. Virol.* 83, 1635–1648 (2009).
5. Simon, F. *et al. Nat. Med.* 4, 1032–1037 (1998).
6. Robertson, D.L. *et al. Science* 288, 55–56 (2000).
7. Gueudin, M. *et al. J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 36, 639–641 (2004).
8. Rouet, F. *et al. J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 45, 380–388 (2007).
9. Wain, L.V. *et al. Mol. Biol. Evol.* 24, 1853–1860 (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 2009. 7. 27	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	Gaur AH, Dominguez KL, Kalish ML, Rivera-Hernandez D, Donohoe M, Brooks JT, Mitchell CD. Pediatrics. 2009 Aug;124(2):658-66.	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) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)			米国	
研究報告の概要	<p>○乳児への食物の嘔み与え行為：HIV伝播のリスク要因の可能性 目的：一部の保護者は乳児に食物を嘔んで与えているが、一般的に、当該行為と離乳期間におけるHIV伝播とは関連付けられていなかった。我々は、この行為に関連すると考えられる米国のHIV伝播3症例について述べる。 患者と方法：9、15、39ヵ月齢の小児においてHIV感染3症例が診断された。臨床症状の発症により検査を実施し、他の伝播経路を除外するため詳細な調査を行った。また、envのC2V3C3またはgp41領域とgag領域をコードするp17を用いて、症例および疑わしい感染源から得られたウイルスの系統発生的比較を行った。 結果：2症例は、HIVに感染した母親から授乳は行われず、米国のHIV検査ガイドラインによってHIVの周産期伝播は否定されていた。第3の症例では、小児の世話を手伝った叔母がHIVに感染していたが、母親は感染していなかった。3例ともHIV感染者が世話をし、食物を嘔んで与えていた。2例では、食物を嘔み与えた大人に口腔内出血があったことが報告された。系統樹解析により、3例中2例において、世話をしていたHIV感染者からの嘔み与えにより感染したという疫学的結論が支持された。 結論：この報告症例は、嘔み与えとHIV感染とを関連づける有力な証拠を提供するものである。これは、重大な世界的影響を有する未報告の伝播ルートであり、これまで授乳によると考えられてきた乳児の生後HIV伝播報告の説明となり得る。嘔み与えリスクおよび歯周病などの修飾因子についての理解が深まるまでは、HIV感染あるいはリスクのある保護者や出産を控えた親に対して、嘔み与え行為について質問し、安全性が高く実行しやすい離乳食を指導するよう医療提供者に勧める。</p>				使用上の注意記載状況・その他参考事項等
	報告企業の意見	<p>HIVに感染した保護者が食物を嘔み与えることによって乳児がHIVに感染したことが、系統樹解析により支持されたとの報告である。 これまで、本製剤によるHIV感染の報告はない。また本製剤の製造工程には、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製剤の安全性は確保されていると考える。</p>			
					<p>赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすることによる感染症伝播等</p>

6

Practice of Feeding Premasticated Food to Infants: A Potential Risk Factor for HIV Transmission



WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Although some caregivers are known to premasticate food for infants, usually during the weaning period, HIV transmission has not been linked to this practice.



WHAT THIS STUDY ADDS: The reported cases provide compelling evidence linking premastication to HIV infection, a route of transmission not previously reported that has important global implications including being a possible explanation for some of the reported cases of "late" HIV transmission in infants, so far attributed to breastfeeding.

Abstract

OBJECTIVES: Although some caregivers are known to premasticate food for infants, usually during the weaning period, HIV transmission has not been linked to this practice. We describe 3 cases of HIV transmission in the United States possibly related to this practice.

PATIENTS AND METHODS: Three cases of HIV infection were diagnosed in children at ages 9, 15, and 39 months; clinical symptomatology prompted the testing. A thorough investigation to rule out alternative modes of transmission was conducted. In addition, phylogenetic comparisons of virus from cases and suspected sources were performed by using the C2V3C3 or gp41 region of *env* and the p17 coding region of *gag*.

RESULTS: In 2 cases, the mothers were known to be infected with HIV, had not breastfed their children, and perinatal transmission of HIV had previously been ruled out following US HIV testing guidelines. In the third case, a great aunt who helped care for the child was infected with HIV, but the child's mother was not. All 3 children were fed food on multiple occasions that had been premasticated by a care provider infected with HIV; in 2 cases concurrent oral bleeding in the premastinating adult was described. Phylogenetic analyses supported the epidemiologic conclusion that the children were infected through exposure to premasticated food from a caregiver infected with HIV in 2 of the 3 cases.

CONCLUSIONS: The reported cases provide compelling evidence linking premastication to HIV infection, a route of transmission not previously reported that has important global implications including being a possible explanation for some of the reported cases of "late" HIV transmission in infants, so far attributed to breastfeeding. Until the risk of premastication and modifying factors (eg, periodontal disease) are better understood, we recommend that health care providers routinely query children's caregivers and expecting parents who are infected with HIV or at risk of HIV infection about this feeding practice and direct them to safer, locally available, feeding options. *Pediatrics* 2009; 124:658–666

CONTRIBUTORS: Aditya H. Gaur, MD,^a Kenneth L. Dominguez, MD, MPH,^b Marcia L. Kalish, PhD,^c Delia Rivera-Hernandez, MD,^d Marion Donohoe, CPNP,^a John T. Brooks, MD,^b and Charles D. Mitchell, MD^d

^aDepartment of Infectious Diseases, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee; Divisions of ^bHIV/AIDS Prevention and ^cAIDS, STD, and TB Laboratory Research, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; and ^dMiller School of Medicine, University of Miami, Miami, Florida

KEY WORDS

HIV, feeding, premastication, prechewed, child

ABBREVIATIONS

MTCT—mother-to-child transmission

CDC—Centers for Disease Control and Prevention

PCR—polymerase chain reaction

EIA—enzyme immunoassay

EBV—Epstein-Barr virus

The views in this article are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Centers for Disease Control and Prevention.

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-3614

doi:10.1542/peds.2008-3614

Accepted for publication Feb 19, 2009

Address correspondence to Aditya H. Gaur, MD, St Jude Children's Research Hospital, Department of Infectious Diseases, MS 600, 262 Danny Thomas Place, Memphis, TN 38105-3678. E-mail: aditya.gaur@stjude.org

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

Copyright © 2009 by the American Academy of Pediatrics

FINANCIAL DISCLOSURE: The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

The availability of antiretroviral medications, the appropriate use of cesarean delivery, and the avoidance of breastfeeding have dramatically reduced the incidence of mother-to-child transmission (MTCT) of HIV in the United States and other developed nations. Every diagnosis of HIV infection in a child, especially in the developed world, should prompt us to identify missed opportunities for diagnosis and intervention to prevent MTCT.^{1,2} Although the practice of pre-masticating food for children, usually during the weaning period, has been described in various parts of the world,³⁻⁸ including the United States, HIV transmission has not been linked to this practice. We report 3 cases of pediatric HIV infection that are likely to have resulted from a child, who was not infected with HIV, receiving pre-masticated (prechewed) food from an adult who was infected with HIV.

PATIENTS AND METHODS

Local health departments investigated the 3 cases through interviews with the available involved adults and through review of medical charts. Blood specimens from the children, available family caregivers, and the sexual partner of a deceased caregiver were sent to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) for HIV nucleic acid extraction, polymerase chain reaction (PCR) amplification, and genetic sequencing of the C2V3C3 or gp41 coding regions of *env* and the p17 coding region of *gag*.⁹ These regions are commonly used for phylogenetic comparison of HIV sequences to determine relatedness between strains when transmission is suspected. Phylogenetic analysis has been widely used in transmission cases, both epidemiologic and forensic, and both person-to-person and transmission chains.⁹ In brief, sequences were edited with Sequencher 3.1 software (Gene Codes, Madison, WI) and aligned with the SE-AL 1.0 sequence alignment editor.¹⁰ The

Modeltest 3.04 program¹¹ was used with each alignment to test for a statistically justified model of DNA substitution for use in the phylogenetic tree-building program by using neighbor-joining methodology implemented in PAUP*.¹² Because of the epidemiologic focus of this report, phylogenetic analysis has been used to either support or fail to support the conclusions of the epidemiologic investigations. Available family caregivers consented to specimen collection and participation in the investigation. In addition, consent to report deidentified case details was obtained from the mothers of the children in cases 1 and 3. Case 1, who is now an adolescent, provided his assent as well. Unfortunately, Case 2 and his mother, as well as the great-aunt of case 1, have died.

RESULTS

Case 1 (Miami, FL)

In 1993, a previously healthy 15-month-old black boy was seen by a pediatrician for recurrent diarrhea and otitis media. The results of a first-generation HIV-1 antibody test (enzyme immunoassays [EIAs]) (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) and Western blots performed on specimens from the child at 15, 16, and 19 months of age were positive. PCR-based tests for HIV were not available for clinical care at that time. The results of EIAs performed on specimens from the mother (21 years old) at these same 3 intervals were negative.

The mother reported that when the child was aged 9 to 14 months, she and the infant had lived with a maternal great-aunt (33 years old) infected with HIV. During this time, the great-aunt helped care for the child and fed him food that she had pre-masticated. The mother noted that on more than 1 occasion, the great-aunt's gingiva were bleeding when she pre-masticated the child's food, and the mother

saw blood mixed with the prechewed food; however, at that time, the mother was unaware of the great-aunt's HIV diagnosis. The great-aunt died of sepsis and pneumonia related to *Streptococcus pneumoniae* when the child was ~14 months of age (~1 month before the child's first positive EIA test result). She was not reported to be on antiretroviral medications and had an absolute CD4 count of ~270 cells per μ L on more than 1 occasion during the 6 months before her death.

The great-aunt had been in a 12-year sexual relationship with a male intravenous drug user who was HIV-infected. The mother stated that he did not use intravenous drugs in the house while she and the child resided there. She did not recall seeing needles in the house (and thus did not believe that the child could ever have been stuck by one) and did not believe that the child had ever been sexually abused by her great-aunt's sexual partner. In addition, there was no history of him ever feeding the child pre-masticated food.

HIV phylogenetic analysis was performed on the HIV-1 sequences of the great-aunt's sexual partner because clinical specimens from the great-aunt had not been banked before her death. Phylogenetic analysis of the HIV-1 sequences from the child and the great-aunt's sexual partner showed no phylogenetic clustering, suggesting that these 2 viral strains were not epidemiologically linked (Fig 1). However, the history of pre-mastication in the absence of known risk factors for HIV transmission and the possibility that the great-aunt's HIV strain was from a source other than her sexual partner suggested that the great-aunt was the possible source of the child's HIV infection.

Case 2 (Miami, FL)

A black child born to a mother (36 years old) infected with HIV was followed up in the University of Miami

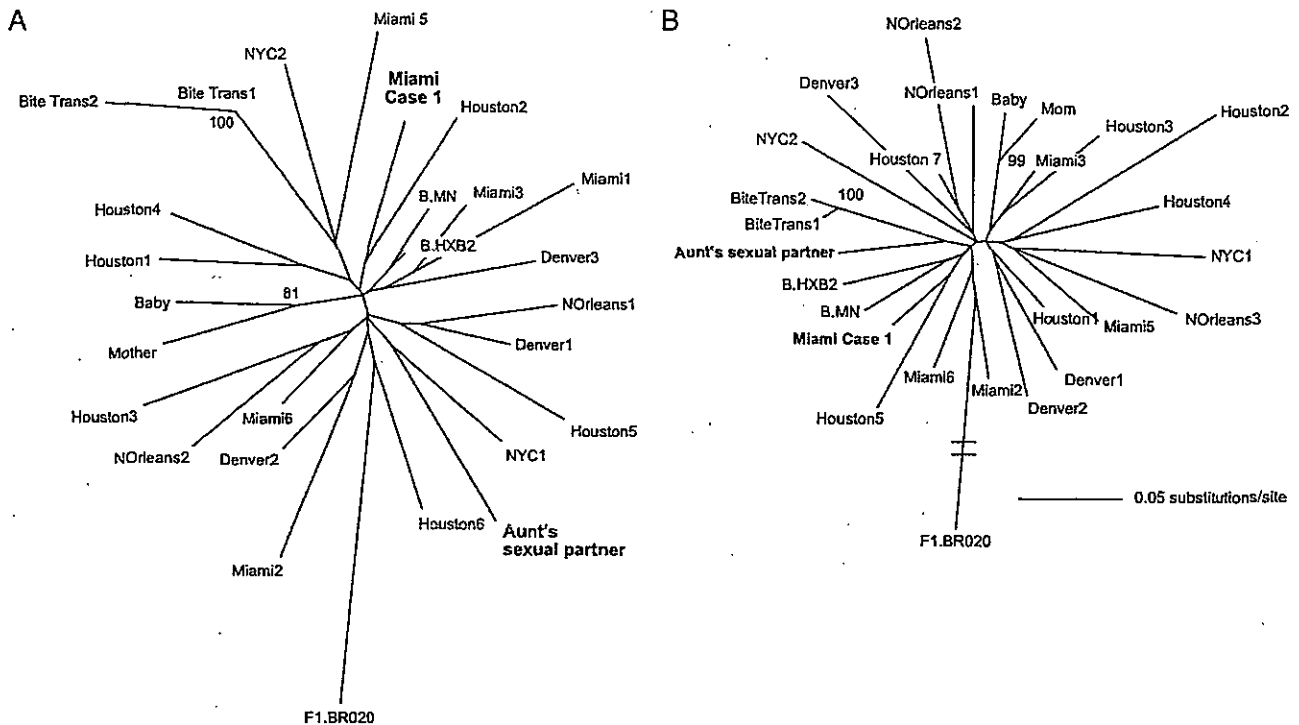


FIGURE 1

Case 1 (Miami). A, Phylogenetic relationship of the HIV sequences derived from case 1 and the great-aunt's sexual partner, 5 unrelated subtype B strains from Miami (Miami 1–3, 5, and 6), 15 unrelated subtype B strains from US cities other than Miami (Denver 1–3, Houston 1–6; New Orleans 1 and 2; New York City 1 and 2, B.MN, and B.HXB2), 1 subtype F strain (F1.BR020), and 2 epidemiologically related transmission pairs (bite transmission 1 and 2; infant and mother). Shown is a neighbor-joining tree of the gp17 region of *gag*, only bootstrap values of >70% are indicated. B, Phylogenetic relationship of the HIV sequences derived from case 1 and the great aunt's sexual partner, 4 unrelated subtype B strains from Miami (Miami 2, 3, 5, and 6), 16 unrelated subtype B strains from US cities other than Miami (Denver 1–3, Houston 1–5 and 7, New Orleans 1–3, New York City 1 and 2, B.MN, and B.HXB2), 1 subtype F strain (F1.BR020), and 2 epidemiologically related transmission pairs (bite transmission 1 and 2; infant and mother). Shown is a neighbor-joining tree of the C2V3C3 region of *env*, only bootstrap values of >70% are indicated. In A and B, US subtype B sequence strains were used as references along with subtype F as an outgroup. Sequences from 2 epidemiologically related transmission pairs were also included (bite transmission 1 and 2; infant and mother). Phylogenetic analysis shows no clustering or epidemiological relatedness between the virus from case 1 (Miami) and the virus from the great aunt's sexual partner.

Pediatric HIV Screening Clinic until 1993, when HIV-1 infection was ruled out on the basis of negative results from first-generation HIV-1 antibody test (EIAs) (Bio-Rad Laboratories) performed when the child was aged 20 and 21 months. PCR-based tests for HIV were not available for clinical care at that time. The child had normal immunoglobulin levels and a normal CD4 count (absolute count: 1700 cells per μL) at the time of the negative EIA results. Neither the mother nor child received perinatal antiretroviral prophylaxis. In 1995, at age 39 months, the child was seen by a pediatrician for anemia and recurrent submandibular lymphadenitis with abscess caused by *Mycobacterium fortuitum*. The moth-

er's history of AIDS and intranasal cocaine abuse without intravenous drug abuse, combined with the child's clinical presentation, prompted the pediatrician to order an HIV-1 EIA (Bio-Rad Laboratories), a confirmatory Western blot, and p24 antigen testing for the child: all results were positive. A concurrent CD4 count of 24 cells per μL (1%) indicated severe immunosuppression.

The mother reported feeding the child pre-masticated table food but could not recall details regarding the child's age or her own oral health during the time she pre-chewed the child's food.

Phylogenetic analysis of the mother's and the child's HIV-1 sequences sup-

ported the epidemiologic conclusion that the mother was the source of the child's HIV-1 infection (Fig 2).

Case 3 (Memphis, TN)

In 2004, a 9-month-old black girl was seen in an emergency department because of fever, jaundice, nosebleed, oral thrush, and failure to thrive. HIV-1 infection was diagnosed based on an ultrasensitive HIV-1 RNA PCR of >100 000 copies per mL (Cobas Ampli-cor HIV-1 Monitor 1.5 test [Roche Molecular Systems, Inc, Branchburg, NJ]; dynamic range of detection: 50–100 000 copies per mL). Given the mother's history of chronic HIV infection since 1995, this child had previously been screened for perinatal infection. Three

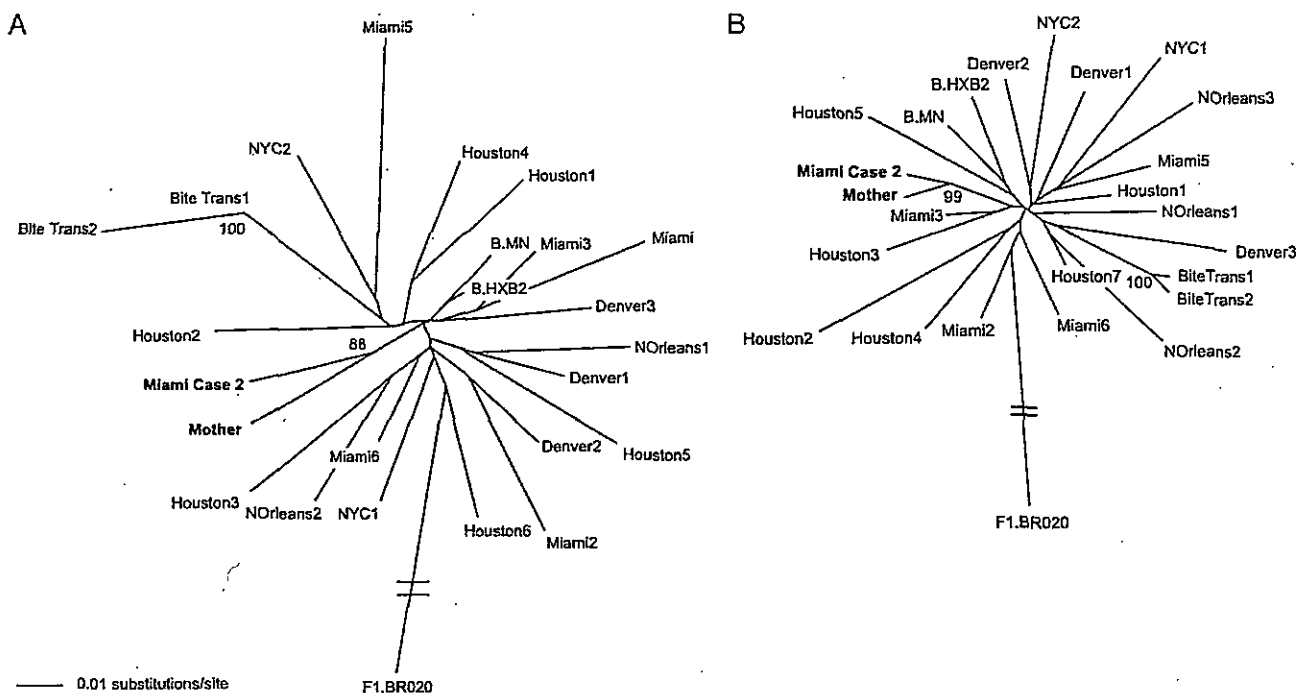


FIGURE 2

Case 2 (Miami). A, Phylogenetic relationship of the HIV sequences derived from the mother-infant pair of case 2, 5 unrelated subtype B strains from Miami (Miami 1–4 and 6), 15 unrelated subtype B strains from US cities other than Miami (Denver 1–3, Houston 1–6, New Orleans 1 and 2, New York City 1 and 2, B.MN, and B.HXB2), 1 subtype F strain (F1.BR020), and 1 epidemiologically related human bite-transmission pair (bite transmission 1 and 2). Shown is a neighbor-joining tree of the gp17 region of *gag*; only bootstrap values of >70% are indicated. In A and B, US subtype B sequences were used as reference strains along with a subtype F as an outgroup. Sequences from an epidemiologically related transmission pair were also included (bite transmission 1 and 2). Phylogenetic analysis shows strong clustering, with an 88% bootstrap support for the epidemiological relatedness between the virus from case 2 (Miami) and the child's mother. B, Phylogenetic relationship of the HIV sequences derived from the mother-infant pair of case 2 from Miami, 4 unrelated subtype B strains from Miami (Miami 2, 3, 5, and 6), 16 unrelated subtype B strains from US cities other than Miami (Denver 1–3, Houston 1–5 and 7, New Orleans 1–3, New York City 1 and 2, B.MN, and B.HXB2), 1 subtype F strain (F1.BR020), and 1 epidemiologically related human bite-transmission pair (bite transmission 1 and 2). Shown is a neighbor-joining tree of the C2V3C3 region of *env*; only bootstrap values of >70% are indicated. Phylogenetic analysis shows strong clustering with a 99% bootstrap support for the relatedness between the virus from case 2 (Miami) and the child's mother.

standard quantitative HIV RNA viral loads (Cobas AmpliCor HIV-1 Monitor 1.5 test; dynamic range of detection: 400–750 000 copies per mL) were performed at 41, 60, and 118 days of life. Results of all 3 tests were negative (no copies of HIV RNA detected).

The mother (31 years old) had not adhered to highly active antiretroviral therapy during pregnancy. During pregnancy, she was started on nevirapine, stavudine, and lamivudine and was later switched to once-a-day ritonavir-boosted atazanavir and tenofovir because of poor compliance. Her viral load on the day before delivery was 35 100 copies per mL. The child was delivered at 35 weeks' gestation

via cesarean delivery because of the mother's high blood pressure and edema. The mother received intravenous zidovudine before her cesarean delivery. The mother reported that she gave the infant oral zidovudine during the first 6 weeks of life and that the infant did not breastfeed.

At ~8 months of age, the child was seen for low-grade fever and was diagnosed with oral candidiasis and a non-specific viral infection. In the following week, a red blotchy rash developed on the child's face, arms, and legs; the pediatrician ascribed the rash to allergic dermatitis.

A clinician who routinely queried caregivers about infant care feeding

practices, including pre-mastication, determined that the mother had intermittently offered the child prechewed meats from ~120 days of life until the child's current illness. The mother reported that during the period that she prechewed the child's food, she had intermittently bleeding gums and mouth sores that later resolved spontaneously or with medications for oral thrush. During this same period, the mother's adherence to highly active antiretroviral therapy was poor, her HIV viral load was 499 000 copies per mL, and her CD4 count was 100 cells per μ L (6%).

Phylogenetic analysis of the mother's and the child's HIV-1 sequences sup-

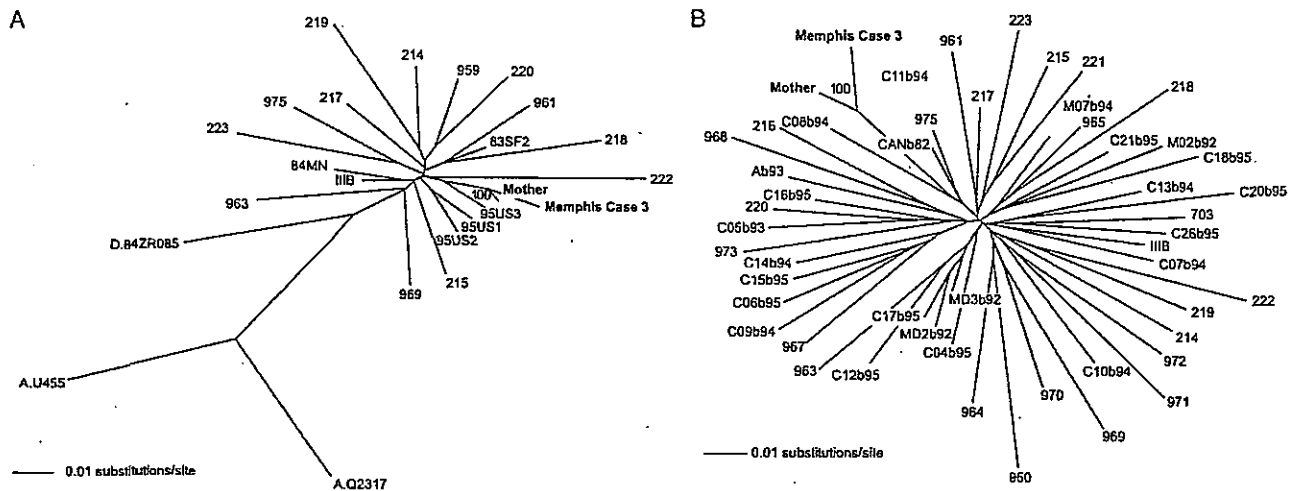


FIGURE 3
 Case 3 (Memphis). A, Phylogenetic relationship of the HIV sequences derived from the mother-infant pair of case 3 and unrelated subtype strains from the United States (19 subtype B, 2 subtype A, and 1 subtype D). Shown is a neighbor-joining tree of the gp17 region of *gag*; US subtype B sequences and 1 subtype D sequence were used as reference strains in the tree, and 2 subtype A sequences were used as an outgroup. Only bootstrap values of >70% are indicated for the subtype B branching order. This phylogenetic analysis shows strong clustering, with a 100% bootstrap support for the epidemiological relatedness of the virus from case 3 (Memphis) and the child's mother. B, Phylogenetic relationship of the HIV sequences derived from the mother-infant pair of case 3 from Memphis and 49 unrelated subtype B strains from the United States. Shown is a neighbor-joining tree of the gp41 region of *env*; only bootstrap values of >70% are indicated. US subtype B sequences were used as reference strains in this unrooted tree. Phylogenetic analysis shows strong clustering with a 100% bootstrap support for the relatedness between the virus from case 3 (Memphis) and the child's mother.

ported the epidemiologic conclusion that the mother was the source of HIV-1 infection in the child (Fig 3).

In all 3 cases, additional follow-up interviews with caregivers and physical examinations of the children did not reveal other modes of potential HIV transmission (eg, percutaneous injuries, transfusion or receipt of transplanted tissues, other parenteral exposures or other high-risk contacts [including sexual abuse] with persons infected with HIV in the household).

DISCUSSION

The cases described suggest that HIV may be transmitted through consumption of food that has been pre-masticated by a person infected with HIV. To our knowledge, this route of HIV transmission has not been reported previously. Bleeding in the oral cavity of the adult infected with HIV, who pre-chewed the food as documented in cases 1 and 3, was likely the primary source of HIV. The caregivers' lack of access to or lack of adherence to perinatal HIV prophylaxis or antiretroviral

therapy probably decreased the suppression of their HIV-1 viral loads. This factor in addition to the children's compromised oral mucosa because of teething or intercurrent oral illness such as candidiasis (reported in case 1) likely facilitated HIV transmission. In addition, tonsillar epithelial factors¹³ may have facilitated HIV infection because the tonsils come into contact with blood-tinged food and saliva.

In reviewing the cases, it is important to understand why the first 2 cases were not reported earlier. In cases 1 and 2, the clinicians first contacted the local health department soon after each child's HIV diagnosis. The local and state health departments collaborated with the CDC to conduct an epidemiological investigation. These 2 cases were not reported immediately to the general public for several reasons. Only one of the two possible transmission events was supported by phylogenetic data. Prechewing as a mode of HIV transmission had not been described, and ample data at the time indicated that routine household con-

tact and kissing were not associated with a significantly increased risk of oral HIV transmission. In case 1, transmission through child sexual abuse, a known mode of pediatric HIV transmission that is difficult to establish, and needle-stick exposures were denied but could not be absolutely ruled out. The report of a third possible case, supported by laboratory data, provided the impetus for this report.

Although the practice of pre-masticating food for children has been described in various parts of the world,^{3-6,14-16} including the United States, the extent of this practice is not well known. In the late 1980s, a first-year medical student's observation of this practice prompted a survey of black patients at a primary care pediatrics clinic at the University of Nebraska Medical Center.⁷ Although the reports of several infant-feeding surveys conducted at about this time did not mention the practice of pre-mastication, 45 (65%) of 68 adult caregivers in the Nebraska survey acknowledged prechewing food for their infants, and 90% reported knowledge

of this practice.⁷ More recently, a study of oral health in a random sample of Alaska Native children (aged 12–36 months) and their caregivers documented that 86.2% of caregivers were currently prechewing or had prechewed food for their infants.⁸

From October 2005 to May 2007, the US Food and Drug Administration, in conjunction with the CDC and other federal agencies, conducted the Infant Feeding Practices Study II,¹⁷ which collected data from responses to questionnaires mailed to a sample of US women who had given birth to term or near-term infants. After learning about the cases reported here and because of the lack of information about the prevalence of this behavior in the United States, researchers added the question, "In the past 2 weeks, have you chewed up food and then given it to your infant, so the food was already chewed up before you fed it to your infant?" Separate questionnaires were mailed to parents when the infants were aged 4, 5, 6, 7, 9, 10.5, and 12 months.

Unpublished data from the Infant Feeding Practices Study II¹⁷ indicate that the prevalence of premastication rose from 0.77% (17 of 2203 respondents) at 4 months of age to 10.5% (189 of 1794 respondents) at 10 months of age (Sara Fein, PhD, and Laurence Grummer-Strawn, PhD, written personal communication, 2007). Among the subset of black respondents, the prevalence of premastication was higher than that among other racial and ethnic subgroups and increased as children aged: 5 (6%) of 87 respondents pre-masticated food for children aged 4 months; 33 (50%) of 66 respondents pre-masticated food for children aged 10 months. Although the sample was skewed toward white respondents with more education and higher income, the findings suggest a much higher prevalence of premastication than expected and the need for clinical

care providers in the United States to be cognizant of this practice.

In a study of complementary infant-feeding practices in China, 62.5% of 104 respondents in various cities reported ever having prechewed food for their children.¹⁶ Among those respondents practicing premastication, 21.5% did so often or very often. They started prechewing food when the child was a median of 8 months old (range: 1–24 months) and stopped at a median of 24 months (range: 5–48 months). Prechewing was also more common when someone other than the parent was involved in feeding the infant.

The association between prechewing food and the transmission of infectious organisms has been documented or hypothesized. The transmission of group A streptococci¹⁸ and hepatitis B virus¹⁵ through pre-masticated food has been documented; however, both organisms are considerably more infectious than HIV, and as noted, multiple reports have indicated that the risk of oral HIV transmission under ordinary circumstances, such as kissing or sharing household items, is extremely low.^{19,20} The feeding of pre-masticated foods by mothers to infants has been associated with increased risk of *Helicobacter pylori* infection in infants in Burkina Faso²¹ and with dental caries in children in southern Asia.²² Similar transmissions of human herpesvirus 8 in rural Tanzania²³ and Epstein-Barr virus (EBV) in Uganda²⁴ have been hypothesized. In EBV-endemic regions, some authors have suggested that prechewing food may foster viral transmission to toddlers and may explain, in part, local elevations in the incidence of EBV-associated Burkitt lymphoma in children.²⁵

Eating prechewed food, however, may provide health benefits. The premastication of food was protective in univariable but not multivariable analysis

against respiratory syncytial virus infection for Alaska Native children aged <6 months.²⁶ It has also been hypothesized that the feeding of pre-masticated iron-rich foods may prevent iron deficiency during the first 6 to 12 months of life in resource-limited countries where other sources of iron supplementation are not available during the breastfeeding period.¹⁶ Although the prechewing of food increased bacterial counts in the weaning foods given to infants in northern Thailand, it was suggested that the mother's immunoglobulin A in saliva mixed with the food may reduce the infectivity of these bacteria.⁴

Although our evidence argues in favor of premastication-related HIV transmission facilitated by blood in the mouth of the caregiver and compromised oral mucosa in the child, we acknowledge some limitations. In case 1, phylogenetic evidence linking infection in the child and infection in the pre-masticating caregiver was lacking because no blood sample was available for the latter. However, the history of premastication and the absence of other modes of transmission are compelling. The possibility of late perinatal seroconversion, for cases 2 and 3 whose mothers were infected with HIV, is extremely unlikely because the results of sequentially performed highly specific tests were negative: in case 3, HIV RNA PCR was performed thrice in the first 6 to 18 weeks of life,^{27,28} and in the child of case 2, HIV enzyme-linked immunosorbent assays were performed twice after 18 months of age.²⁹ HIV-1 RNA testing is reliable for early diagnosis of HIV in infants.³⁰ Finally, in light of the findings of the Infant Feeding Practices Study II, which indicate that prechewing is common, one might question why, in >10 years, only 3 cases in the United States have been linked to this practice and why no

cases have been reported in resource-limited settings such as Africa, where pre-mastication may be more common than in the United States. A possible explanation is that transmission through breastfeeding makes it difficult to detect pre-mastication-related HIV transmission in resource-limited countries such as Africa; the absence of breastfeeding transmission has allowed us to detect pre-mastication-related transmission in the United States. Pre-mastication-related HIV transmissions are probably rare, requiring a convergence of risk factors affecting both the caregiver and the child. In addition, health care providers are unaware of the practice and have not considered it a potential cause of "late" HIV infection in infants. To our knowledge, no HIV-related MTCT studies with breastfeeding populations have specifically queried caregivers about pre-mastication.³¹ The 3 reported cases raise the question as to whether some cases of late pediatric HIV infection reported in MTCT studies and attributed to breastfeeding might have been due in part to the coexisting practice of pre-mastication. Eliciting a history of pre-mastication requires that health care providers be aware that pre-mastication exists and that they are culturally sensitive in asking questions about it. It is crucial to educate caregivers who are infected with HIV about pre-chewing, because they may be unaware of its potential health risks and may perceive it as a routine, safe, and culturally acceptable practice.

CONCLUSIONS

We hope that our results will prompt additional investigation and the re-

porting of other potential cases of pre-mastication-related perinatal HIV transmission. Until the risk of pre-chewing and modifying factors (eg, periodontal disease) are better understood, we recommend that health care providers routinely query children's caregivers and expecting parents who are infected with HIV or at high risk of HIV infection about the practice of pre-masticating food, that they advise against pre-mastication and that they direct parents and other caregivers to safer, locally available, and accessible feeding options. Translating these recommendations into practice will require cognizance of culturally sensitive issues and potential nutritional consequences linked to pre-mastication. Health care providers should identify the extent to which pre-mastication is practiced in their communities and should notify public health authorities of cases of HIV infection that are potentially linked to pre-mastication. In the United States, such cases should be reported to local health departments according to state surveillance guidelines for HIV/AIDS reporting.

We recognize the potential global implications of our findings. Because infants are fed pre-chewed food worldwide, we understand that a recommendation against pre-mastication by caregivers infected with HIV should not be made lightly, especially in areas where alternative methods of food preparation are limited and sociocultural beliefs may favor this practice. For example, even in developed nations, providing alternative means for preparing infant food safely, such as blenders, may not eliminate pre-mastication if it has traditional or cul-


tural roots. In resource-limited settings, a risk/benefit analysis will be needed and should take into account the availability of safe feeding practices. Finally, it will be important to determine not only the prevalence of pre-mastication but its contribution to HIV infection in children worldwide in the context of other well-described prenatal, intrapartum, and postnatal risk factors, including breastfeeding.

ACKNOWLEDGMENTS

We appreciate the contributions of the children and their families, who provided essential information; the health departments of Miami-Dade (Florida) and Jackson (Tennessee) and the states of Florida and Tennessee for helping conduct the epidemiological investigation of all 3 cases; Ruby Booth (CDC) for coordinating the HIV surveillance-related investigation of these cases with the local health departments; John Guidi, referring physician for case 3, for the information he provided on the child and the mother; Lee Lam, Kenneth E. Robbins, and Tom Spira, CDC laboratory staff who assisted with the HIV-sequence generation and phylogenetic analysis; Laurence Grummer-Strawn (CDC) and Sara Fein (Food and Drug Administration) for including a question about pre-chewing food for infants in the Infant Feeding Practices Survey II; Julie Groff (St Jude) for assistance in enhancing the phylogenetic figures; Donald D. Samulack (St Jude) and Marie Morgan (CDC) for the scientific editing of this article; and finally Tom Folks, Sal Butera, Dawn Smith, Linda Valleroy, Terrence Chorba, Nathan Shaffer (CDC), and Patricia M. Flynn (St Jude) for their detailed and helpful review of this article.

REFERENCES

1. D'ippolito M, Read JS, Korelitz J, Joao EC, Mussi-Pinhata M, Rocha N. Missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Latin America and the Caribbean: the NISDI Perinatal Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(7):649–653
2. McDonald C, Lambert J, Nayagam D, et al. Why are children still being infected with HIV? Experiences in the prevention of mother-to-child transmission of HIV in south London. *Sex Transm Infect*. 2007;83(1):59–63
3. Hennart P, Vis HL. Breast-feeding and post partum amenorrhoea in Central Africa. 1. Milk production in rural areas. *J Trop Pediatr*. 1980;26(5):177–183
4. Imong SM, Jackson DA, Rungruengthanakit K, et al. Maternal behaviour and socioeconomic influences on the bacterial content of infant weaning foods in rural northern Thailand. *J Trop Pediatr*. 1995;41(4):234–240
5. Neander WL, Morse JM. Tradition and change in the Northern Alberta Woodlands Cree: implications for infant feeding practices. *Can J Public Health*. 1989;80(3):190–194
6. Radbill SX. Infant feeding through the ages. *Clin Pediatr (Phila)*. 1981;20(10):613–621
7. Walburn JN, Pergam JM, Perry SH, Jensen J. Black child care practices in the Midwest. *Pediatrics*. 1988;82(5):789–790
8. Lewis CW, Riedy CA, Grossman DC, Domoto PK, Roberts MC. Oral health of young Alaska Native children and their caregivers in Southwestern Alaska. *Alaska Med*. 2002;44(4):83–87
9. Robbins KE, Weidle PJ, Brown TM, et al. Molecular analysis in support of an investigation of a cluster of HIV-1-infected women. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002;18(15):1157–1161
10. Rambaut A. *Se-Al: Sequence Alignment Editor* [computer program]. Version 1.0. Oxford, United Kingdom: distributed by the author; 1996
11. Posada D, Crandall KA. Modeltest: testing the model of DNA substitution. *Bioinformatics*. 1998;14(9):817–818
12. PAUP*, *Phylogenetic Analysis Using Parsimony* [computer program]. Version 4.0b8. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc; 2001
13. Moutsopoulos NM, Nares S, Nikitakis N, et al. Tonsil epithelial factors may influence oropharyngeal human immunodeficiency virus transmission. *Am J Pathol*. 2007;171(2):571–579
14. Imong SM, Rungruengthanakit K, Ruangyuttikarn C, Wongsawasdi L, Jackson DA, Drewett RF. The bacterial content of infant weaning foods and water in rural northern Thailand. *J Trop Pediatr*. 1989;35(1):14–18
15. Huang MJ. An epidemiological study on prevalence and risk factors of hepatitis B virus (HBV) infection in preschool children [in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 1990;11(3):129–132
16. Zhang Y. *The Role of Premastication in the Evolution of Complementary Feeding Strategies: A Bio-Cultural Analysis* [honors thesis]. Ithaca, NY: Cornell University; 2007. Available at: <http://ecommons.library.cornell.edu/bitstream/1813/7810/1/Zhang,%20Yuanyuan.pdf>. Accessed January 30, 2009
17. Fein SB, Grummer-Strawn LM, Raju TN. Infant feeding and care practices in the United States: results from the Infant Feeding Practices Study II. *Pediatrics*. 2008;122(suppl 2):S25–S27
18. Steinkuller JS, Chan K, Rinehouse SE. Prechewing of food by adults and streptococcal pharyngitis in infants. *J Pediatr*. 1992;120(4 pt 1):563–564
19. Centers for Disease Control and Prevention. Human immunodeficiency virus transmission in household settings: United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;43(19):347, 353–356
20. Centers for Disease Control and Prevention. Transmission of HIV possibly associated with exposure of mucous membrane to contaminated blood. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46(27):620–623
21. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rev*. 1991;13:42–59
22. Harrison R, Benton T, Everson-Stewart S, Weinstein P. Effect of motivational interviewing on rates of early childhood caries: a randomized trial. *Pediatr Dent*. 2007;29(1):16–22
23. Mbulaiteye SM, Pfeiffer RM, Whitby D, Brubaker GR, Shao J, Biggar RJ. Human herpesvirus 8 infection within families in rural Tanzania. *J Infect Dis*. 2003;187(11):1780–1785
24. Mbulaiteye SM, Walters M, Engels EA, et al. High levels of Epstein-Barr virus DNA in saliva and peripheral blood from Ugandan mother-child pairs. *J Infect Dis*. 2006;193(3):422–426
25. Callahan GM, Vincent AL, Greene JN, Sandin RL. Infections in oncology: infectious causes of malignancy. *Cancer Control* [serial online]. 1999;6(3). Available at: www.moffitt.org/site.aspx?spid=70F1A2340DC748F6ACE061475B65B9F6. Accessed January 30, 2009

- 
26. Bulkow LR, Singleton RJ, Karron RA, Harrison LH; Alaska RSV Study Group. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection among Alaska native children. *Pediatrics*. 2002;109(2):210–216
 27. Read JS; American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric AIDS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics*. 2007;120(6). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/6/e1547
 28. Nesheim S, Palumbo P, Sullivan K, et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(2):192–195
 29. Moodley D, Bobat RA, Coutsooudis A, Coovadia HM. Predicting perinatal human immunodeficiency virus infection by antibody patterns. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14(10):850–852
 30. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*. July 29, 2008. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines.pdf>. Accessed January 30, 2009
 31. Taha TE, Hoover DR, Kumwenda NI, et al. Late postnatal transmission of HIV-1 and associated factors. *J Infect Dis*. 2007;196(1):10–14

医薬品 研究報告 調査報告書

<p>識別番号・報告回数</p>				<p>第一報入手日 2009. 7. 21</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>人血清アルブミン</p>			<p>伊部史, 横幕能行, 服部純子, 間宮均人, 杉浦互, 第83回日本感染症学会総会学術講演会; 2009 Apr 23-24; 東京.</p>	<p>公表国</p>		
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</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>○東海地域におけるHIV-2感染疑い症例の遺伝子学的解析 【目的】HIV-2は西アフリカを中心に感染者数の多い疾患である。HIV-1のように世界的規模で感染は拡大しておらず、本邦では、これまで数例が報告されているのみである。今回、我々は名古屋医療センターにおいて新たにHIV-2の感染が疑われた4例を対象に遺伝子学的診断と分子疫学的解析を実施した。 【方法】血清学的にHIV抗体陽性かつ血中HIV-1 RNAコピー数が検出限度以下を示した4例を対象とした。4例のプロファイルは、外国籍の男性が3例、日本国籍の女性が1例であった。患者末梢血白血球より抽出したDNAを鋳型にnested PCRによりgag (778 bps)およびenv (496 bps)領域の遺伝子増幅を試みた。標的遺伝子の増幅に成功した症例についてはダイレクトシーケンシング法で塩基配列を決定したのち、リファレンス株と共に系統樹解析を実施した。 【結果】4例中3例で標的遺伝子の増幅に成功し、遺伝子配列よりHIV-2であることが確認された。これら3例は、全て外国籍の男性症例であり、日本国籍の女性では、いずれの領域も増幅産物を得ることができず確定診断には至らなかった。HIV-2は遺伝子学的にサブタイプAからHの8種類のサブタイプに分類されるが、解析に成功した3例のうち1例はgag、env領域ともにリファレンス株のサブタイプA株と同じ枝に分岐し、サブタイプA株と判定し得た。残り2例は、gag領域ではサブタイプBの近傍への分岐を示し、env領域の解析でも独立した系統群を形成し、両遺伝子領域のみではサブタイプ判定には至らなかった。 【結論】活発化する国際交流は感染症の拡大における地理的な障壁の閾値を低下させている。東海地域において見出されたHIV-2感染症例3例について報告したが、これは我が国においてもHIV-2のスクリーニングを強化しなければならないことを示唆している。</p>					<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすることによる感染症伝播等</p>	
<p>報告企業の意見</p> <p>東海地域においてHIV抗体陽性かつ血中HIV-1 RNAコピー数が検出限度以下を示し、HIV-2感染が疑われた症例4例を分析したところ、3例でウイルス遺伝子の増幅に成功し、HIV-2感染が確認されたとの報告である。 これまで、本製剤によるHIV感染の報告はない。また本製剤の製造工程には、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ことから本製剤の安全性は確保されていると考える。</p>			<p>今後の対応</p> <p>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。</p>				

10

P-101 血液培養より *Histoplasma capsulatum* を分離した HIV 感染症の 1 例—細菌学的所見を中心に—

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部¹⁾、
東邦大学医療センター大森病院感染管理部²⁾、
東邦大学医学部微生物学・感染症学講座³⁾、
東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科⁴⁾、
東邦大学医療センター大森病院病院病理部⁵⁾、
千葉大学真菌医学研究センター⁶⁾

○村上日奈子¹⁾、吉澤定子²⁾、館田一博^{1,3)}、岩田基秀⁴⁾、
渋谷和俊⁵⁾、佐野文字⁶⁾、亀井克彦⁶⁾、山口恵三^{1,2,3)}

【目的】ヒストプラズマ症は輸入真菌症のひとつであり、培養陽性率が低いとされている。今回、血液培養より *Histoplasma capsulatum* を分離した HIV 感染症の 1 例を経験したため報告する。

【症例】39 歳、タイ人男性。主訴は発熱、発疹、歯肉出血。15 年前にタイより来日。4 週間前より 39~40℃ 台の発熱が出現。1 週間前から歯茎より出血を認め、3 日前から出血傾向が増悪したため当院救急外来を受診。精査加療目的にて入院となった。

【入院後経過】HIV 抗体陽性。BALF から *Candida albicans* が検出され、β-D グルカン値の上昇もみられた。IPM、CPF、FLCZ により治療が開始されたが全身状態は増悪。第 6 病日に骨髓生検を施行し、病理学的所見で細胞質内に小型類円形の構造物が多数認められ、ヒストプラズマ症が強く疑われた。第 8 病日より AMPH により治療開始したが DIC となり、第 25 病日、消化管出血のため死亡された。

【血液培養検査】入院時に 2 セットのボトルが提出された。血培装置で 1 週間培養を行ったが陰性であったため、ボトルより抽出した培養液沈渣のサブカルチャーを試みた。培養 17 日目にサブロー寒天に集落の発育を認め真菌陽性との報告をした。同定は 27℃ と 35℃ の温度差で二形性を示すこと、集落の形態よりヒストプラズマ属を推定し、血培採取後 50 日目に報告した。最終的に千葉大学真菌医学研究センターに依頼し、*H. capsulatum* と同定された。一方、ボトルは血培装置で計 3 週間培養を行ったが陰性であった。

【考察】本症例は臨床側からヒストプラズマ症疑いの情報があったため執拗に培養を行ったことから分離に成功したと思われる。ヒストプラズマ属の培養は 27℃ で 4 週間まで観察することが推奨されているが、一般細菌用の血培ボトルは 5~7 日しか培養を行わないため本菌をはじめとする培養に時間を要する真菌を疑うときは繰り返し血培装置に充填するか、培養液沈渣を用いてサブカルチャーを行う必要があると考えられた。

P-102 東海地域における HIV-2 感染疑い症例の遺伝子学的解析

名古屋医療センター臨床研究センター感染免疫研究部
○伊部史朗、横幕能行、服部純子、間宮均人、
杉浦 互

【目的】HIV-2 は西アフリカを中心に感染者数の多い疾患である。HIV-1 のように世界的規模で感染は拡大しておらず、本邦では、これまで数例が報告されているのみである。今回、我々は名古屋医療センターにおいて新たに HIV-2 の感染が疑われた 4 例を対象に遺伝子学的診断と分子疫学的解析を実施した。

【方法】血清学的に HIV 抗体陽性かつ血中 HIV-1 RNA コピー数が検出限度以下を示した 4 例を対象とした。4 例のプロファイルは、外国籍の男性が 3 例、日本国籍の女性が 1 例であった。患者末梢血白血球より抽出した DNA を鋳型に nested PCR により gag (778 bps) および env (496 bps) 領域の遺伝子増幅を試みた。標的遺伝子の増幅に成功した症例についてはダイレクトシーケンス法で塩基配列を決定したのち、リファレンス株と共に系統樹解析を実施した。

【結果】4 例中 3 例で標的遺伝子の増幅に成功し、遺伝子配列より HIV-2 であることが確認された。これら 3 例は、全て外国籍の男性症例であり、日本国籍の女性では、いずれの領域も増幅産物を得ることができず確定診断には至らなかった。HIV-2 は遺伝子学的にサブタイプ A から H の 8 種類のサブタイプに分類されるが、解析に成功した 3 例のうち 1 例は gag, env 領域ともにリファレンス株のサブタイプ A 株と同じ枝に分岐し、サブタイプ A 株と判定し得た。残り 2 例は、gag 領域ではサブタイプ B の近傍への分岐を示し、env 領域の解析でも独立した系統群を形成し、両遺伝子領域のみではサブタイプ判定には至らなかった。

【結論】活発化する国際交流は感染症の拡大における地理的な障壁の閾値を低下させている。東海地域において見出された HIV-2 感染症例 3 例について報告したが、これは我が国においても HIV-2 のスクリーニングを強化しなければならないことを示唆している。

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 2009. 7. 9	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	47 news. Available from: http://www.47news.jp/CN/200906/CN2009062701000591.html .	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) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)			日本	
研究報告の概要	<p>○白血病ウイルス感染者108万人(推計) 大都市圏で割合増 母乳を通じて母子感染し、白血病などを引き起こす可能性がある成人T細胞白血病ウイルス(HTLV-1)について厚生労働省研究班が約20年ぶりに実施した調査で、感染者の地域別割合がもともと高かった九州で減少し、関東や中部、近畿の大都市圏で増加したことが27日、分かった。国内の感染者数は約108万人と推計。旧厚生省研究班が1988～90年度にまとめた調査の約120万人と比べ大きな変化はなかった。これまで全国的な対策は取られておらず、子供への感染を防ぐ取り組みが急務となりそう。研究班班長の山口一成国立感染症研究所客員研究員は大都市圏での割合増加について、感染者が多い九州からの人の移動が背景にあると指摘。「妊婦への抗体検査や授乳指導を実施している自治体は一部に限られ、感染者総数もあまり減少していない」と話した。</p> <p>HTLV-1はATLと呼ばれるタイプの白血病や、歩行障害などが出る脊髄症(HAM)の原因となる。ATLの発症率は3～5%。根本的な治療法はなく、年間約千人が亡くなっている。</p> <p>今回の調査は、2006～07年に初めて献血した全国の約119万人を対象に実施、3787人の感染が確認された。感染者の地域別割合は、九州が前回調査の50.9%から41.4%に減少。一方、関東は17.3%(前回10.8%)、中部8.2%(同4.8%)、近畿20.3%(同17.0%)で、いずれも前回より増加した。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	今後の対応	<p>2006～07年に初めて献血した人を対象に行った調査の結果、全国の成人T細胞白血病ウイルスの感染者数は約108万人と推計され、感染者の地域別割合はもともと高かった九州で減少し、関東や中部、近畿の大都市圏で増加したことが分かったとの報告である。</p> <p>これまで、本製剤によるHTLV-1感染の報告はない。本製剤の製造工程には、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。本製剤の安全性は確保されていると考える。</p>		





今、スリキリ緊張を覚める人が急増中！
彼らの間で話題になっているのが

「ラクトフェリン」

今、スリキリ緊張を覚める人が急増中！
彼らの間で話題になっているのが

「ラクトフェリン」

47NEWS > 共同ニュース > 記事詳細

※【PR情報】 あなたの肌質こまかく分析【無料】でサンプルもらえます♪

※【PR情報】 仕事振りにうす毛相控！病院検索はこちらから

ニュース詳細機能 気になる「言葉」をなぞって検索 | 子育て支援 | 谷村美月 这里是。 | 47ランキング

白血病ウイルス感染者108万人 大都市圏で割合増

母乳を通じて母子感染し、白血病などを引き起こす可能性がある成人T細胞白血病ウイルス (HTLV1)について厚生労働省研究班が約20年ぶりに実施した調査で、感染者の地域別割合がもともと高かった九州で減少し、関東や中部、近畿の大都市圏で増加したことが27日、分かった。

国内の感染者数は約108万人と推計。旧厚生省研究班が1988～90年度にまとめた調査の約120万人と比べ大きな変化はなかった。これまで全国的な対策は取られておらず、子供への感染を防ぐ取り組みが急務となりそうだ。

研究班班長の山口一成国立感染症研究所客員研究員は大都市圏での割合増加について、感染者が多い九州からの人の移動が背景にあると指摘。「妊婦への抗体検査や授乳指導を実施している自治体は一部に限られ、感染者総数もあまり減少していない」と話した。

HTLV1はATLと呼ばれるタイプの白血病や、歩行障害などが出る脊髄症 (HAM)の原因となる。ATLの発症率は3～5%。根本的な治療法はなく、年間約千人が亡くなっている。

今回の調査は、2006～07年に初めて献血した全国の約119万人を対象に実施、3787人の感染が確認された。

感染者の地域別割合は、九州が前回調査の50.9%から41.4%に減少。一方、関東は17.3% (前回10.8%)、中部8.2% (同4.8%)、近畿20.3% (同17.0%)で、いずれも前回より増加した。

2009/08/27 16:03 【共同通信】

🏠 ホーム 📄 共同ニュース

Ads by Google

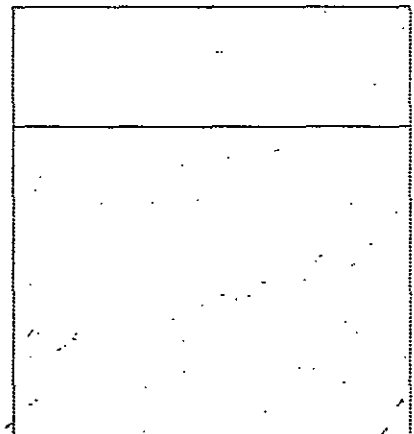
▲47ニュースアクセスランキング一覧▲

エイズの不安を15分で解消

エイズ検査専門の山の手クリニック、無料の電話相談も行っています。

www.y-cn.jp

ソーシャルブックマークへ投稿: (ソーシャルブックマークとは)



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. 8. 18	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称	新鮮凍結人血漿				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) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血(日本赤十字社)		研究報告の公表状況	Euro Surveill. 2009 May 14;14(19).	オランダ	
研究報告の概要	<p>○オランダ南部におけるQ熱の持続的集中的伝播、2009年オランダは、2007年と2008年のアウトブレイク後再びQ熱報告の急増に直面している。もっとも影響が大きいのは大規模なヤギ農場が集中しているNoord Brabant県であり、流産の増加している農場が発生源と疑われる。複数の専門分野にわたる大規模な調査研究により、疾患の伝播や予防手段に関する知見が得られることが期待される。</p> <p>Q熱症例数は2009年4月以降急増し、1月1日から5月11日までの間に345例(可能性例13例を含む)が報告された。11例は2008年、1例は2007年に発症していたため、2009年に発症した症例は合計333例という結果となった。男女比は約1.7:1で、年齢の中央値は49才(38-61才)であった。過去の2年と比べて4-5月に患者数が急増しており、流行の規模は2008年と同程度以上になることが示唆されている。ほとんどの患者が、2007年、2008年と同様Noord Brabant県民であったが、感染区域に拡大傾向が見られている。</p> <p>主な症状は肺炎で、2008年に報告された患者では、545名が肺炎、33名が肝炎、115名が他の発熱性疾患を発症した。2009年の症例のうち、データの得られた226例中59例(26%)が入院した。これは2008年度と同程度の割合だが、2007年(49%)よりは少なかった。</p> <p>Noord Brabant県を中心に、少なくとも10件の独立した流行クラスターがあることが明らかになってきた。一部のクラスターでは、家畜のQ熱が発生し流産が増加している小型反芻動物農場との明確な疫学的関連性があった。動物のワクチン接種キャンペーンが始まっており、2010年には効果を発揮する見込みである。</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 新鮮凍結血漿「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血 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			
オランダ南部においてQ熱の患者が急増しており、一部では家畜のQ熱が発生している農場との疫学的関連性があったとの報告である。			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。			

Rapid communications

SUSTAINED INTENSIVE TRANSMISSION OF Q FEVER IN THE SOUTH OF THE NETHERLANDS, 2009

B Schimmer (barbara.schimmer@rivm.nl)¹, F Dijkstra¹, P Vellema², P M Schneeberger³, V Hackert⁴, R ter Schegget⁵, C Wijkmans⁶, Y van Duynhoven¹, W van der Hoek¹

1. Centre for Infectious Disease Control, (CIb), National Institute for Public Health and the Environment, RIVM, Bilthoven, the Netherlands

2. Animal Health Service (GD), Deventer, the Netherlands

3. Jeroen Bosch Hospital, 's Hertogenbosch, The Netherlands

4. Municipal Health Service South Limburg, Sittard-Geleen, the Netherlands

5. Municipal Health Service Brabant-Southeast, Helmond, the Netherlands

6. Municipal Health Service "Hart voor Brabant", 's Hertogenbosch, the Netherlands

The Netherlands is again facing a sharp increase in Q fever notifications, after the unprecedented outbreaks of 2007 and 2008. The most affected province of Noord-Brabant has a high density of large dairy goat farms, and farms with abortion waves have been incriminated. Mandatory vaccination of small ruminants has started and should have an effect in 2010. A large multidisciplinary research portfolio is expected to generate better knowledge about transmission and additional control measures.

Introduction

Q fever is a zoonosis caused by the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. Cattle, sheep and goats are the primary animal reservoir, but the causative agent has also been noted in many other animal species. Infected goats and sheep may abort, mainly in late pregnancy. The bacterium is shed in urine, faeces, milk and in especially high concentrations in placentas and birth fluids of infected animals. Bacteria are transmitted to humans mainly through the aerosol route, resulting in subclinical infection, a flu-like syndrome with abrupt onset of fever, pneumonia or hepatitis, after an incubation period of two to three weeks [1]. People with underlying conditions, especially heart valve lesions, are more susceptible to developing chronic Q fever. Endocarditis, the most common form of chronic Q fever is estimated to occur in about 1% of acute Q fever cases.

Since 1978, when Q fever in humans became a notifiable disease in the Netherlands, until 2006, the number of notifications had ranged between 1 and 32 cases annually, with an average of 17 cases per year [2]. However, in 2007, Q fever emerged as an important human and veterinary public health challenge with large epidemics in the southern part of the Netherlands [3]. In 2007, 168 human cases were notified and in 2008 exactly 1,000 human cases were registered (Figure 1). Notification criteria for acute Q fever are a clinical presentation with at least fever, or pneumonia, or hepatitis and confirmation of the diagnosis in the laboratory. Currently, the laboratory criteria are a fourfold rise in IgG antibody titre against *C. burnetii* in paired sera or the presence of IgM-antibodies against phase II antigen. Identification of *C. burnetii* in patient material with a PCR test will soon be added

to the notification criteria. Notification of probable cases, defined as clinical signs with a single high antibody titre is voluntary.

Current situation

From April 2009, a sharp increase in Q fever was observed again, and a total of 345 cases (including 13 probable) were notified between 1 January and 11 May 2009 (Figure 1). For 11 cases, the date of illness onset was in 2008 and one case fell ill in 2007, resulting in a total of 333 cases with confirmed or presumed illness onset in 2009. The overall male-to-female ratio for these 333 cases was 1.7:1 with a median age of 49 years (IQR 38-61 years).

The epidemic curve for 2009 shows an even steeper increase in case numbers in April-May, than in the previous two years, suggesting that an epidemic of at least the same magnitude as the one in 2008 is imminent. While most cases reside in the same region in the province of Noord-Brabant as the cases reported in 2007 and 2008 (see map in reference 3), the geographic area seems to be expanding (Figure 2).

Clinical features and diagnostics

Pneumonia is the predominant clinical presentation of the Q fever cases in the Netherlands. For those patients notified in 2008 for whom clinical details were available, 545 presented with pneumonia, 33 with hepatitis, and 115 with other febrile illness (data not yet analysed in detail). Of the 226 cases in 2009 where data regarding hospitalisation were available, 59 (26%) had been admitted to a hospital, a percentage comparable to figures in 2008, but lower than the proportion of patients hospitalised in 2007 (49%). Clinical follow-up of patients that were diagnosed with acute Q fever in 2007, shows that Q fever is not always a mild disease of short duration, as many cases still suffered from persisting fatigue several months after disease onset [4]. We have no clear information about the occurrence of other chronic sequelae, such as endocarditis at this stage.

The medical microbiology laboratories in the affected region have jointly formulated diagnostic recommendations. Cases are currently diagnosed with immunofluorescence assays (Focus

Diagnostics), in-house complement fixation tests or ELISA. Real-time polymerase chain reaction (PCR) tests were developed by eight medical microbiology laboratories and the most sensitive (98%) PCR has been selected and has proven a valuable additional tool for early diagnosis of acute Q fever in the time window before seroconversion.

Increased alertness of general practitioners together with easy availability of diagnostic services certainly has an impact on the number of notifications. The current epidemic curve based on week of notification reflects a more real time situation than in previous years, as the interval between date of illness onset and date of diagnosis has decreased from a median of 77 days in 2007 (IQR 40-121) and 29 days (IQR 19-45) in 2008 to 17 days in 2009 (IQR 12-24 days).

Separate clusters with multiple sources

It is becoming increasingly clear that the overall outbreak consists of at least 10 separate clusters with multiple sources, mainly in the province of Noord Brabant. For some clusters a clear epidemiological link could be established to small ruminant farms with clinical Q fever cases in animals presented as abortion waves. For other clusters such a link was less obvious. An example of the latter is a medium sized city (87,000 inhabitants) that experienced a second Q fever outbreak in 2009 similar to the one in 2008. In 2008, a dairy goat farm with abortions due to Q fever was suspected as the source, but in 2009 there were no veterinary notifications from the area. The 73 notified human cases residing in the city were clustered in the same part of the city as the cases that were notified in 2008. It remains unclear whether the same source is involved, whether the bacteria have persisted and survived in the local environment, whether the primary source in 2008 has resulted in secondary sources in 2009, or whether there is increased awareness among health professionals in this part of the city based on the 2008 experience.

In March 2009, the Animal Health Service reported a Q fever-positive farm in the province of Limburg with more than a thousand goats. The place also serves as a care farm for young people with mental disabilities who work there as part-time farmhands. Prompted by this notification, the municipal health service (MHS) South Limburg performed active laboratory screening by ELISA of the individuals affiliated to this goat farm. The screening, which involved a total of 96 people, has resulted in 28 notified symptomatic cases to date.

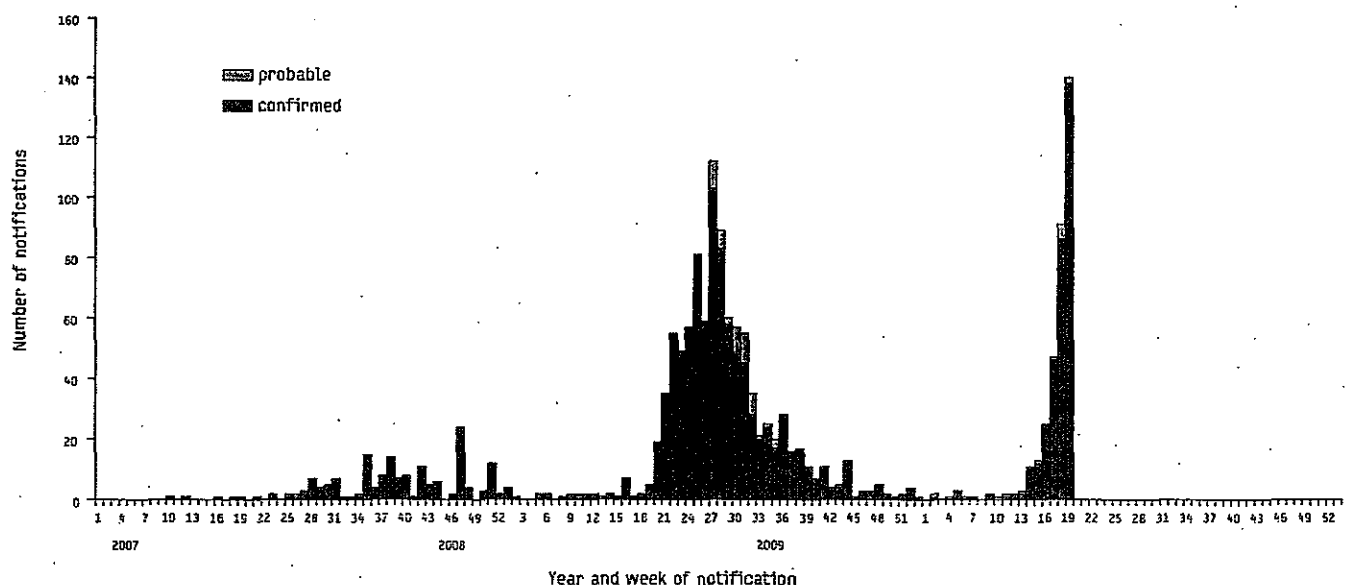
Veterinary situation

The total number of registered small ruminant farms in the Netherlands is 52,000, of which 350 are professional dairy goat farms with more than 200 adult goats and 40 are professional dairy sheep farms. In 2005, Q fever was diagnosed for the first time as a cause of abortion at a dairy goat farm, using immunohistochemistry on sections of placenta [5]. A second case was diagnosed later in 2005. In 2006, 2007 and 2008, six, seven and seven new cases at dairy goat farms were confirmed, respectively, mainly in the same area where human cases occurred. In the same period, two cases of abortion caused by *C. burnetii* were confirmed at dairy sheep farms, one in the southern and one in the northern part of the country but these two cases do not seem to be related to human cases. Analyses of abortion outbreaks showed that the average number of goats per farm was 900 of which 20% aborted, ranging from 10-60%. The average number of sheep on both infected sheep farms was 400 and the abortion rate was 5%.

Abortion outbreaks before June 2008 were reported on a voluntary basis to the Animal Health Service and also confirmed by immunohistochemistry. Since June 2008, notification of Q fever in goats and sheep is mandatory in the Netherlands. There is a legal requirement for farmers and their private veterinary surgeons to notify the occurrence of abortion in small ruminants held in deep litter houses. For large farms (>100 animals) the notification

FIGURE 1

Q fever notifications by week of notification, 1 January 2007 - 11 May 2009, the Netherlands (2007: n=168, 2008: n=1000, 2009 [week 1-week 19]: n=345)



criterion is an abortion wave defined as an abortion percentage higher than 5% among pregnant animals. For smaller holdings, a criterion of three or more abortions in a 30-day period is used.

From January to April 2009, this new regulation has led to notification of three dairy goat farms with clinical cases of Q fever. One farm is located in the province of Overijssel (notified in February), one in the south of the province of Limburg (notified in March), and one in the province of Noord-Brabant (notified in April).

This veterinary notification can potentially facilitate the detection of related human cases or clusters. Veterinarians, physicians and the public are informed through targeted mailings, publications and the media. The exact location of animal farms with clinical Q fever is now reported to the municipal health service. In February 2009, a nationwide stringent hygiene protocol became mandatory for all professional dairy goat and sheep farms, independent of Q fever status.

Vaccination campaigns

In the fall of 2008, a voluntary vaccination campaign was implemented in the province of Noord Brabant. In total, about 36,000 small ruminants were vaccinated in an area with a radius

of 45 kilometer around Uden, a small town in the centre of the high-risk area.

Another, mandatory vaccination campaign led by the Animal Health Service (GD) started on 21 April 2009. From April to October 2009, 200,000 small ruminants will be vaccinated in an area which includes the province of Noord-Brabant and parts of the provinces of Gelderland, Utrecht and Limburg.

Ongoing research

Ongoing studies address the factors involved in the 2008 epidemic at a national, regional and local level, the efficacy of the 2008 voluntary vaccination campaign in small ruminants and the nationwide occurrence of *C. burnetii* antibodies in the community and in small ruminants. From the human epidemiological perspective, a case control study is currently underway in the two main affected MHS regions of 2009, 'Hart voor Brabant' and Brabant-Southeast. Routinely collected sera of pregnant women from the affected regions over the period June 2007 to July 2008 are retrospectively screened for Q fever to study the effect of infection on pregnancy outcome (registered in a national database). An integrated human-veterinary study was started, in which small ruminant farmers and their animals will be screened for presence of *C. burnetii* antibodies. In addition, environmental samples will be obtained from a subset of these farms and the role of particulate matter in relation to *C. burnetii* transmission will be further investigated.

Conclusion

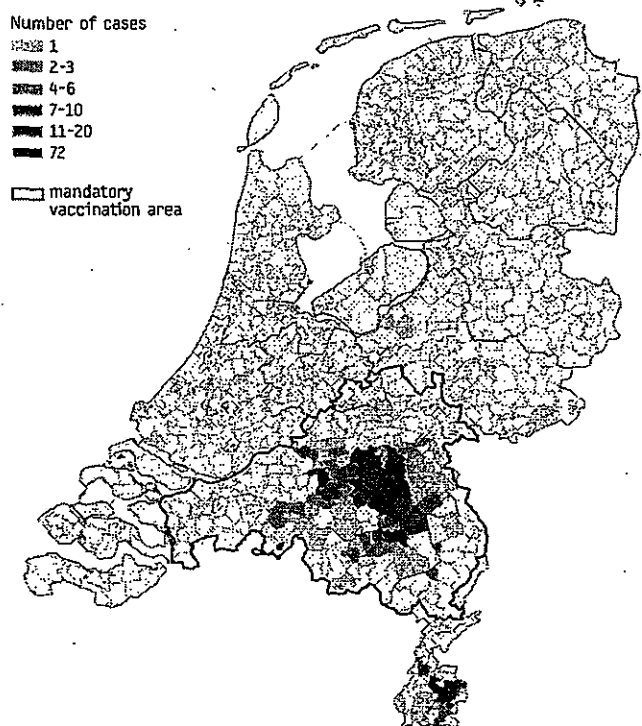
For the third consecutive year the Netherlands is facing a large outbreak of Q fever. The new upsurge in Q fever cases in 2009 is alarming. The mandatory vaccination campaign among small ruminants that was started in April 2009, if effective, is expected to reduce the occurrence of abortion waves and excretion of *Coxiella* in the lambing season 2010. There is a large portfolio of ongoing multidisciplinary research, but it will take some time before results become available that eventually will lead to the implementation of extended and improved control measures.

References

- Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999;12(4):518-53.
- Gageldonk-Lafeber AB van, Koopmans MPG, Bosman A, Heijnen MA. Het vóórkomen van Q-koorts in Nederland [Occurrence of Q fever in the Netherlands]. [Article in Dutch]. Infectieziekten Bulletin. 2003;14(5):173-177. Available from: http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul1405/art_qkoorts.html
- Schimmer B, Morroy G, Dijkstra F, Schneeberger PM, Weers-Pothoff G, Timen A, et al. Large ongoing Q fever outbreak in the south of the Netherlands, 2008. Euro Surveill. 2008;13(31):pii=18939. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18939>
- Nabuurs-Franssen MH, Limonard G, Horrevorts AM, Weers-Pothoff G, Besselink R, Wijkmans C, et al. Clinical follow-up after acute Q fever. Scientific Spring Meeting of the Dutch Society for Medical Microbiology and the Dutch Society for Microbiology, 20-22 April, Arnhem, the Netherlands. International Journal of General and Molecular Microbiology. 2009;95(Supplement 1).
- Wouda, W, Dercksen D. [Abortion and stillbirth among dairy goats as a consequence of *Coxiella burnetii*] [Article in Dutch]. Tijdschr Diergeneesk. 2007;132(23):908-11.

FIGURE 2

Notified cases of acute Q fever in the Netherlands by three-digit postal code area, 1 January - 11 May 2009 (n=344*). The black line indicates the mandatory vaccination area covering the province of Noord Brabant and parts of the provinces of Gelderland, Utrecht, and Limburg.



Source: OSIRIS notification system. Map compiled by Ben Bom, Expertise Centre for Methodology and Information Services, RIVM
* For one case the information on postal code is missing

This article was published on 14 May 2009.

Citation style for this article: Schimmer B, Dijkstra F, Vellema R, Schneeberger PM, Hackert V, ter Schegget R, Wijkmans C, van Duynhoven Y, van der Hoek W. Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands, 2009. Euro Surveill. 2009;14(19):pii=19210. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19210>

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6月29日	新医薬品等の区分	厚生労働省処理欄
一般的名称	①②③④人血清アルブミン ⑤乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子 ⑥⑦乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子		研究報告の 公表状況	FDA (Vaccines, Blood & Biologics) /2009/06/12	公表国 アメリカ
販売名 (企業名)	①献血アルブミン 25%静注 5g/20mL 「ベネシス」 (ベネシス) ②献血アルブミン 25%静注 12.5g/50mL 「ベネシス」 (ベネシス) ③献血アルブミン 5%静注 5g/100mL 「ベネシス」 (ベネシス) ④献血アルブミン 5%静注 12.5g/250mL 「ベネシス」 (ベネシス) ⑤コンコエイト-HT (ベネシス) ⑥クリスマシン M 静注用 400 単位 (ベネシス) ⑦クリスマシン M 静注用 1000 単位 (ベネシス)				
研究報告の概要	<p>FDA は、全血および成分血の製造施設、ヒト細胞・組織・それら由来製剤 (HCT/Ps) のドナーの適性判定施設において、Trypanosoma cruzi (T. cruzi) 抗体を検出するための酵素免疫反応試験 (ELISA) の承認申請 (BAL) が FDA により承認されたことを通知する。この検査は輸血に使用される全血および成分血、および HCT/P ドナー (生体および死後 (心停止)) を含む個別ドナー血漿および血清サンプルにおける T. cruzi 抗体検出により、T. cruzi の伝播リスクを低減させることを目的とする。このガイダンス文書は、分画製剤用原料血漿の採集には適用されない。FDA はこのガイダンスの最終版発行後 1 年以内にこのガイダンスに記載の推奨事項を実施するよう推奨する。</p> <p>1989 年 9 月の Blood Products Advisory Committee (BPAC) の会合で、委員会は適当な検査が利用可能になったとき、全血および成分血のドナーにシャーガス病の検査をすることを勧めた。2006 年 12 月、FDA は血液及び HCT/Ps ドナーにおける T. cruzi 抗体の検出のための ELISA 検査システムを製造業者 1 社に許可した。2007 年 1 月の末以来、米国血液センターの多くは、この許可された測定法を使用してドナーを検査した。2009 年 2 月、FDA は死んだ (心停止) HCT/Ps ドナーにおける、T. cruzi 抗体の検出のためにこの ELISA 検査システムを認可した。</p> <p>1990 年代半ばの米国の血液ドナーの血清陽性率は 1/5400~1/25000 であった。しかし、最近の研究ではこれより増加していることを示唆している。例えば、Los Angeles 大都市圏で最近では 1/2000 であることがわかった。</p> <p>伝播経路として垂直感染、経口感染、粘膜感染、胎盤感染があり、適切なスクリーニング及び/又は検査を実施する有用性について報告をすることが記載されている。</p>				<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>代表として献血アルブミン 25%静注 5g/20mL 「ベネシス」の記載を示す。</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体、抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分から人アルブミンを精製し、アルブミン濃度 25w/v% に調整した製剤であり、ウイルス不活化を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。</p>
	報告企業の意見			今後の対応	
<p>米国における全血、血液成分及び HCT/Ps におけるトリパノソーマ症感染伝播のリスク低減のためのドナースクリーニングについての業者向けガイダンス (案) である。</p> <p>血漿分画製剤からのトリパノソーマ原虫伝播の事例は報告されていない。また、万一原料血漿に Trypanosoma cruzi が混入したとしても、除菌ろ過等の製造工程において十分に除去されると考えている。</p>			<p>本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えるので、特段の措置はとらない。</p>		

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

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

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).

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

A. Donor Screening Tests for Chagas Disease in the United States

At the September 1989 Blood Products Advisory Committee (BPAC) meeting, the committee recommended testing donors of Whole Blood and blood components for Chagas disease when a suitable test became available. In a 1995 BPAC meeting, the committee considered whether the performance characteristics of the two FDA-approved tests then available for diagnosis of Chagas disease would be suitable for blood donor screening. The committee concluded that the tests discussed were not suitable for blood donor screening. Furthermore, the committee sought clarification of the criteria that FDA would use to license a Chagas test for donor screening. At the September 2002 meeting of BPAC, FDA presented its current considerations on the regulatory pathway and standards for licensing a donor screening test for Chagas disease and encouraged manufacturers to develop tests based on those considerations (Ref. 11).

In December 2006, FDA granted a license to one manufacturer of an ELISA test system for the detection of antibodies to *T. cruzi* in individual living blood and HCT/P donors. Since the end of January 2007, a number of blood centers representing a large proportion of U.S. blood collections have been testing donors using this licensed assay. In February 2009, FDA licensed this ELISA test system for the detection of antibodies to *T. cruzi* in cadaveric (non-heart beating) HCT/P donors.

Blood donor testing by an ELISA test system identifies donors that are repeatedly reactive for antibodies to *T. cruzi*. The presence of antibodies to *T. cruzi* is strong evidence that a donor is infected with this parasite. Most donors that are repeatedly reactive by an ELISA test system for antibodies to *T. cruzi* have chronic, asymptomatic infections acquired years earlier during residence in areas endemic for *T. cruzi*. Therefore, prior donations from a donor who is repeatedly reactive on an ELISA test system were likely to harbor *T. cruzi* parasites.

At the April 2007 BPAC meeting, FDA requested comments on scientific issues related to the implementation of blood donor testing for infection with *T. cruzi* (Ref. 12). Issues discussed by the committee included the need for additional data on the incidence and risk of transmission of *T. cruzi* by transfusion, the severity of Chagas disease, the performance of the antibody test, and, the lack of a licensed supplemental test for confirmatory testing.

The committee also commented on the design of research studies to validate a strategy for selective testing of repeat blood donors. The committee noted that a period of universal testing of all blood donors would generate critical data on the prevalence of *T. cruzi* infections in donors and that donor questions for selective donor screening needed validation.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

B. Risk of *T. cruzi* Infection from Transfusion of Whole Blood and Blood Components

Blood donations from individuals from endemic areas are the primary source of risk for *T. cruzi* infection from transfusion. Studies in the mid-1990s (Ref. 1) estimated that the rate of seropositive blood donors in the U.S. ranged from 1 in 5400 to 1 in 25,000, depending on where the studies were conducted. However, more recent studies suggest that these rates have increased in the areas where donor testing has been performed over a period of time. For example, a rate of 1 in 2000 was found recently in the Los Angeles metropolitan area (Ref. 14). Transfusion transmission in endemic areas has been a major public health concern, and many countries considered endemic for *T. cruzi* infection screen blood donors for the presence of antibody. Therefore, in response to changes in donor demographics, we are now recommending blood donor testing in the U.S.

In the U.S. and Canada, only seven cases of transfusion-transmitted *T. cruzi* infections (Refs. 15 through 19) and five cases of infection from organ transplantation (Refs. 20 and 21) have been documented. However, transmission in immunocompetent patients is not likely to be apparent, and in many cases, even if symptoms appear, infection may not be recognized (Ref. 22).

Studies in blood centers which question donors about birth and/or residence in a *T. cruzi*-endemic country have shown such questions to be incompletely effective at identifying the seropositive donors. Studies also have looked at the rate of transfusion transmission from *T. cruzi* antibody-positive individuals. Published lookback studies in the U.S. and in Mexico of 22 transfusion recipients of seropositive donations, identified five of these recipients (22.7%) who later tested positive for antibodies suggesting transfusion transmission of *T. cruzi* (Refs. 18, 23 and 24). This transmission rate of 22.7% is consistent with the literature from Latin America on rates of blood-borne transmission from seropositive donors in Mexico and Central and South America (Ref. 25). However, we are aware that lookback studies conducted using the licensed ELISA test indicate that the risk of *T. cruzi* by transfusion of a seropositive unit in the U.S. may be much lower risk than previously thought. We note that these studies have confirmed the demographic characteristics of the typical seropositive donor as described in the first two paragraphs of section II. However, the data also suggest that there are seropositive individuals who acquired their infections within the U.S. (Ref. 26). Despite this new data, the rate of transfusion transmission of *T. cruzi* in the U.S. continues to be uncertain because of the limited number of studies conducted to date and the rate of transfusion transmission remains under investigation.

C. Risk of *T. cruzi* Infection to Recipients of Donated HCT/Pls

Based on the risk of transmission, severity of effect, and availability of appropriate screening measures and/or tests, we have determined *T. cruzi*, the agent for Chagas disease, to be a relevant communicable disease agent or disease under 21 CFR 1271.3(r)(2). This determination was based on the following information.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

1. Risk of Transmission

There is a risk of transmission of *T. cruzi* by HCT/Ps and there has been sufficient incidence and/or prevalence to affect the potential donor population.

Recognizing the risk of transmission from donated HCT/PS, countries endemic for *T. cruzi* infection have instituted various practices to minimize transmission through transfusion or transplantation including screening donors for the presence of *T. cruzi* antibodies. Further, when human leukocyte antigen-matched bone marrow is obtained from an infected individual, the donor receives anti-parasitic treatment before the bone marrow is taken for transplantation. The World Health Organization recommends that:

- a heart from an infected donor not be transplanted;
- a liver from an infected donor only be transplanted to recipients already positive for Chagas disease, except in emergency cases; and
- when other organs are transplanted from a Chagas-positive donor, the recipient should receive prophylactic treatment for Chagas disease (Ref. 3).

Published data regarding the transmissibility of *T. cruzi* indicate that vertical transmission (congenitally from mother to infant), oral transmission (through breast milk or contaminated food) and conjunctival transmission (from contact with contaminated hands) have occurred (Ref. 3). In animal studies, *T. cruzi* has been shown to infect multiple tissues, including skeletal muscle, heart, bladder, peripheral nerve, liver, spleen, adrenal gland, brain, adipose tissue, ocular tissue, osteoblasts, chondroblasts, macrophages, and fibroblasts (Refs. 27 through 30). Human placental cells also have been experimentally infected with *T. cruzi* (Ref. 31). As noted previously in this section, *T. cruzi* has been transmitted via blood transfusions and organ transplantation (Refs. 20 through 22, and 32).

At the BPAC meeting of April 26, 2007, the committee noted that, though some HCT/Ps are processed in a manner that might inactivate *T. cruzi* in HCT/Ps from seropositive donors, current data are insufficient to identify specific effective processing methods that consistently render HCT/Ps free of *T. cruzi*. The committee concluded that, absent such data, it would be prudent to test HCT/P donors to decrease the risk of transmitting infection with *T. cruzi* (Ref. 12).

Information about prevalence of *T. cruzi* in the U.S. is provided in section II.B. of this document.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

2. Severity of Effect

T. cruzi infections can be fatal or life-threatening, result in permanent impairment of a body function or permanent damage to a body structure, and/or necessitate medical or surgical intervention to preclude permanent impairment of a body function or permanent damage to a body structure.

3. Availability of Appropriate Screening and/or Testing Measures

Appropriate screening measures have been developed for *T. cruzi*, such as the medical history interview. (Screening measures for *T. cruzi* are discussed in section IV.A. of this document.)

A donor screening test for *T. cruzi* has been licensed and labeled for use in testing blood specimens from living and cadaveric donors of HCT/Ps (see section IV.B. of this document). You must use a donor screening test for *T. cruzi* that is specifically labeled for cadaveric specimens instead of a more generally labeled donor screening test when applicable and when available (21 CFR 1271.80(c)). Current FDA-licensed, cleared or approved donor screening tests for use in testing HCT/P donors are listed at <http://www.fda.gov/cber/tissue/prod.htm>.

III. RECOMMENDATIONS FOR DONORS OF WHOLE BLOOD AND BLOOD COMPONENTS INTENDED FOR USE IN TRANSFUSION

A. Blood Donor Testing and Management

1. Donor Testing

We recommend testing of all donations of allogeneic units of blood using a licensed test for antibodies to *T. cruzi*. You must follow the regulations under 21 CFR 610.40(d) for determining when autologous donations must be tested.

2. Donor Deferral

We recommend that all donors who are repeatedly reactive on a licensed test for *T. cruzi* antibody or who have a history of Chagas disease be indefinitely deferred and notified of their deferral.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

3. Confirmatory Testing and Donor Reentry

At this time, there is no FDA licensed supplemental test for antibodies to *T. cruzi* that can be used for confirmation of true positive screening test results. FDA is not recommending reentry criteria for blood donors deferred indefinitely on the basis of a repeatedly reactive screening test for antibodies to *T. cruzi* due to the absence of a licensed supplemental test for antibodies to *T. cruzi*.

4. Donor Counseling and Physician Referral

We recommend that donors who are repeatedly reactive using a licensed test for antibodies to *T. cruzi* be informed about the likelihood and medical significance of infection with *T. cruzi*. Additional medical diagnostic testing may provide information useful in donor counseling.

All repeatedly reactive donors should be referred to a physician specialist. It also may be useful to refer them to their state and local health departments or to other appropriate community resources.

5. Further Testing of Repeatedly Reactive Donors for Cross-Reacting Diseases

Because the licensed test has demonstrated some reactivity in donors infected with pathogens other than *T. cruzi*, we recommend that medical follow up be considered for donors who are repeatedly reactive by the licensed test for antibodies to *T. cruzi* but who have no apparent basis for exposure to *T. cruzi* or who have negative results on more specific medical diagnostic tests. For example, testing for leishmaniasis may be appropriate in persons with geographic risk for exposure to *Leishmania* parasites and who appear to have a falsely reactive screening test for antibodies to *T. cruzi*.

B. Product Management

1. Index Donations

We recommend that blood components from repeatedly reactive index donations be quarantined and destroyed or used for research. Components determined to be unsuitable for transfusion must be prominently labeled: "NOT FOR TRANSFUSION," and the label must state the reason the unit is considered unsuitable (e.g., the component is positive for *T. cruzi* (21 CFR 606.121(f)).

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

2. Lookback (Product Retrieval and Recipient Notification)

Within 3 calendar days after a donor tests repeatedly reactive by a licensed test for *T. cruzi* antibody, you should:

- identify all in-date blood and blood components previously donated by such a donor, going back either 10 years (or indefinitely where electronic records are available), or else 12 months prior to the most recent time that this donor tested negative with a licensed test for *T. cruzi* antibody, whichever is the lesser period (the lookback period);
- quarantine all previously collected in-date blood and blood components held at your establishment; and
- notify consignees of all previously collected in-date blood and blood components to quarantine and return the blood components to you or to destroy them.

In addition, when you identify a donor who is repeatedly reactive by a licensed test for *T. cruzi* antibodies and for whom there is additional information indicating risk of *T. cruzi* infection, such as geographical risk for exposure in an endemic area, or medical diagnostic testing of the donor, we recommend that you:

- notify consignees of all previously distributed blood and blood components collected during the lookback period; and
- if blood or blood components were transfused, encourage consignees to notify the recipient's physician of record of a possible increased risk of *T. cruzi* infection.

We recommend that when there is additional information indicating risk of *T. cruzi* infection you make such notifications within 12 weeks of obtaining the repeatedly reactive test result.

There currently is no licensed *T. cruzi* supplemental test. When such a test is available, a positive test result will provide additional information indicating risk of *T. cruzi* infection.

Retrospective Review of Records

If you are a blood establishment that implemented screening with a licensed test for antibodies to *T. cruzi* prior to the effective date of this guidance, you may wish to perform a retrospective review of records to identify donors:

- with repeatedly reactive test results by a licensed test for *T. cruzi* antibodies; and
- for whom there is additional information indicating risk of *T. cruzi* infection, such as geographical risk for exposure in an endemic area, or medical diagnostic testing of the donor. There currently is no licensed *T.*

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

If a donor is identified at risk of infection during the retrospective review, you may want to consider performing all the lookback actions described above.

3. Autologous Donations

Although autologous use of blood does not increase a patient's/donor's risk of illness from a pre-existing infection, FDA regulations under 21 CFR 610.40(d) and (e) require testing of autologous blood donors under certain circumstances to prevent inadvertent allogeneic exposures to unsuitable units.

a. We recommend that blood components from autologous donors that are repeatedly reactive by a licensed test for *T. cruzi* antibody be released for autologous use only with approval of the autologous donor's referring physician. Establishments should provide the results of additional testing for antibodies to *T. cruzi*, as available to the autologous donor's referring physician.

b. Each autologous donation must be labeled as required under 21 CFR 610.40(d)(4), as appropriate. Given the seriousness of *T. cruzi* infections, autologous donations that are repeatedly reactive by a licensed test for *T. cruzi* antibody must bear a biohazard label as required under 21 CFR 610.40(d)(4).

4. Circular of Information

Consistent with other donor screening tests, the instruction circular, also known as the "Circular of Information" must be updated to state that a licensed test for antibodies to *T. cruzi* was used to screen donors and that the results of testing were negative (21 CFR 606.122(h)).

5. Biological Product Deviation Report and Fatality Report

Under 21 CFR 606.171, licensed manufacturers, unlicensed registered blood establishments, and transfusion services must report any event and information associated with the manufacturing, if the event either represents a deviation from current good manufacturing practice, applicable regulations, applicable standards, or established specifications that may affect the safety, purity, or potency of the product; or represents an unexpected or unforeseeable event that may affect the safety, purity, or potency of the product, and it occurs in your facility or another facility under contract with you and involves distributed blood or blood components. For additional information regarding reporting, you may refer to

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

FDA guidance, “Guidance for Industry: Biological Product Deviation Reporting for Blood and Plasma Establishments,” dated October 2006 (Ref. 33). Also, when a complication of blood collection or transfusion (e.g., involving *T. cruzi*) is confirmed to be fatal, you must notify FDA in accordance with 21 CFR 606.170(b).

C. Reporting the Test Implementation

1. If you are a licensed blood establishment and you begin using a licensed serological test for the detection of antibodies to *T. cruzi* according to the manufacturer’s product insert at your facility, then you must notify us of the testing change in your Annual Report (AR), in accordance with 21 CFR 601.12(d). If you already have an approved supplement to your BLA to use a contract laboratory to perform infectious disease testing of blood products, and the contract laboratory will now perform a serological test for antibodies to *T. cruzi*, you must report this change in your AR (21 CFR 601.12(d)).
2. If you are a licensed blood establishment and you use a new contract laboratory to perform a serological test for antibodies to *T. cruzi* (and the laboratory already performs infectious disease testing for blood products), then you must report this change by submission of a “Changes Being Effected” supplement, in accordance with 21 CFR 601.12(c)(1) and (c)(5). If your contract laboratory has not previously performed infectious disease testing for blood products, then you must report this change as a major change in a prior approval supplement, in accordance with 21 CFR 601.12(b).

IV. RECOMMENDATIONS FOR DONORS OF HCT/PS

A. Donor Screening—Risk Factors or Conditions

Under 21 CFR 1271.75(d), you must determine to be ineligible any potential donor who is identified as having a risk factor for or clinical evidence of relevant communicable disease agents or diseases. Ineligible potential donors include those who exhibit one or more of the following conditions or behaviors.

- Persons who have had a medical diagnosis of *T. cruzi* infection based on symptoms and/or laboratory results.
- Persons who have tested positive or reactive for *T. cruzi* antibodies using an FDA-licensed or investigational *T. cruzi* donor screening test (Ref. 1).

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

B. Donor Testing

1. You must test blood specimens from all HCT/P donors for antibodies to *T. cruzi* using an FDA-licensed donor screening test (21 CFR 1271.80(c)).
2. Any HCT/P donor whose specimen tests negative (or non-reactive) for antibodies to *T. cruzi* may be considered to be negative (or non-reactive) for purposes of making a donor eligibility determination.
3. Any HCT/P donor whose specimen tests positive (or reactive) for antibodies to *T. cruzi* is ineligible to be a donor (21 CFR 1271.80(d)(1)).

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

V. REFERENCES

1. Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/PS), August 2007.
<http://www.fda.gov/cber/tissue/docs.htm>
2. Dorn, P. L., L. Perniciaro, M. J. Yabsley, D. M. Roellig, G. Balsamo, J. Diaz and D. Wesson (2007). "Autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*, Louisiana." Emerg Infect Dis 13(4): 605-7.
3. WHO Expert Committee on the Control of Chagas Disease (2000: Brasilia, Brazil), Control of Chagas Disease: second report of the WHO expert committee, 2002.
4. Bellotti, G., E. A. Bocchi, A. V. de Moraes, M. L. Higuchi, M. Barbero-Marcial, E. Sosa, A. Esteves-Filho, R. Kalil, R. Weiss, A. Jatene and F. Pileggi (1996). "In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease." Am Heart J 131(2): 301-7.
5. Vago, A. R., A. M. Macedo, S. J. Adad, D. D. Reis and R. Correa-Oliveira (1996). "PCR detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in oesophageal tissues of patients with chronic digestive Chagas' disease." Lancet 348(9031): 891-2.
6. Añez, N., H. Carrasco, H. Parada, G. Crisante, A. Rojas, C. Fuenmayor, N. Gonzalez, G. Percoco, R. Borges, P. Guevara and J. L. Ramirez (1999). "Myocardial parasite persistence in chronic chagasic patients." Am J Trop Med Hyg 60(5): 726-32.
7. Jones, E.M., D. G. Colley, S. Tostes, E. R. Lopes, C. L. Vnencak-Jones, and T. L. McCurley (1993). "Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy." Am J Trop Med Hyg 48(3): 348-357.
8. Vago, A. R., L. O. Andrade, A. A. Leite, D. d'Avila Reis, A. M. Macedo, S. J. Adad, S. Tostes Jr., M.C. V. Moreira, G. B. Filho, S. D. J. Pena (2000). "Genetic characterization of *Trypanosoma cruzi* directly from tissues of patients with chronic Chagas disease: Differential distribution of genetic types into diverse organs." American Journal of Pathology 156(5): 1805-1809.
9. Virreira, M., G. Serrano, L. Maldonado, and M. Svoboda (2006). "*Trypanosoma cruzi*: Typing of genotype (sub)lineages in megacolon samples from bolivian patients." Acta Tropica 100(3): 252-255.
10. da Silva Manoel-Caetano, F., C.M. Carareto, A. A. Borim, K. Miyazaki, and A.E. Silva (2008). "kDNA gene signatures of *Trypanosoma cruzi* in blood and oesophageal mucosa from chronic chagasic patients." Trans R Soc Trop Med Hyg 102(11): 1102-1107.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

11. Blood Products Advisory Committee, 74th Meeting, September 12, 2002
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/transcripts/3892t1-03.pdf>.
12. Blood Products Advisory Committee, 89th Meeting, April 26-27, 2007
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/minutes/2007-4300M.pdf>.
13. Leiby, D. A., R. M. Herron, Jr., E. J. Read, B. A. Lenes and R. J. Stumpf (2002).
“*Trypanosoma cruzi* in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission.”
Transfusion 42(5): 549-55.
14. Strong, D. M. and K. Shoos-Lipton (2006). “Information Concerning Implementation of a Licensed Test for Antibodies to *Trypanosoma cruzi*.” AABB Bulletin #06-08.
15. Saulnier Sholler, G. L., S. Kalkunte, C. Greenlaw, K. McCarten and E. Forman (2006).
“Antitumor activity of nifurtimox observed in a patient with neuroblastoma.” J Pediatr Hematol Oncol 28(10): 693-5.
16. Young, C., P. Losikoff, A. Chawla, L. Glasser and E. Forman (2007). “Transfusion-acquired *Trypanosoma cruzi* infection.” Transfusion 47(3): 540-4.
17. Cimo, P. L., W. E. Luper and M. A. Scouros (1993). “Transfusion-associated Chagas’ disease in Texas: report of a case.” Tex Med 89(12): 48-50.
18. Leiby, D. A., B. A. Lenes, M. A. Tibbals and M. T. Tames-Olmedo (1999). “Prospective evaluation of a patient with *Trypanosoma cruzi* infection transmitted by transfusion.” N Engl J Med 341(16): 1237-9.
19. Lane, D. J., G. Sher, B. Ward, M. Ndao, D. Leiby, B. Hewlett and E. Bow (2000).
“Investigation of the second case of transfusion transmitted Chagas disease in Canada.”
42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA.
20. CDC. C.F. Zayas, C. Perlino, A. Caliendo, D. Jackson, E. J. Martinez, P. Tso, T. G. Heffron, J. L. Logan, B. L. Herwaldt, et.al. (2002). “Chagas disease after organ transplantation—United States, 2001.” MMWR Morb Mortal Wkly Rep 51(10): 210-2.
21. CDC. L. Mascola, B. Kubak, S. Radhakrishna, T. Mone, R. Hunter, D. A. Leiby, M. Kuehnert, A. Moore, F. Steurer, G. Lawrence and H. Kun (2006). “Chagas disease after organ transplantation—Los Angeles, California, 2006.” MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55(29): 798-800.
22. Leiby, D. A., F. J. Rentas, K. E. Nelson, V. A. Stambolis, P. M. Ness, C. Parnis, H. A. McAllister, Jr., D. H. Yawn, R. J. Stumpf and L. V. Kirchhoff (2000). “Evidence of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas’ disease) among patients undergoing cardiac surgery.” Circulation 102(24): 2978-82.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

23. Leiby, D. A., E. J. Read, B. A. Lenes, A. J. Yund, R. J. Stumpf, L. V. Kirchhoff and R. Y. Dodd (1997). "Seroepidemiology of *Trypanosoma cruzi*, etiologic agent of Chagas' disease, in US blood donors." J Infect Dis 176(4): 1047-52.
24. Kirchhoff, L. V., P. Paredes, A. Lomeli-Guerrero, M. Paredes-Espinoza, C. S. Ron-Guerrero, M. Delgado-Mejia and J. G. Peña-Muñoz (2006). "Transfusion-associated Chagas disease (American trypanosomiasis) in Mexico: implications for transfusion medicine in the United States." Transfusion 46(2): 298-304.
25. Schmunis, G. A. (1999). "Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America." Mem Inst Oswaldo Cruz 94 (Suppl 1): 93-101.
26. Bern, C., S. P. Montgomery, L. Katz, S. Caglioti and S. L. Stramer (2008). "Chagas disease and the US blood supply." Curr Op Infect Dis 21:476-482.
27. Ben Younés-Chennoufi, A., M. Hontebeyrie-Joskowicz, V. Tricottet, H. Eisen, M. Reynes and G. Said (1988). "Persistence of *Trypanosoma cruzi* antigens in the inflammatory lesions of chronically infected mice." Trans R Soc Trop Med Hyg 82 (1): 77-83.
28. Buckner, F. S., A. J. Wilson and W. C. Van Voorhis (1999). "Detection of live *Trypanosoma cruzi* in tissues of infected mice by using histochemical stain for β -galactosidase." Infect Immun 67(1): 403-9.
29. Morocoima, A., M. Rodriguez, L. Herrera and S. Urdaneta-Morales (2006). "*Trypanosoma cruzi*: experimental parasitism of bone and cartilage." Parasitol Res 99(6): 663-8.
30. Herrera, L., C. Martínez, H. Carrasco, A. M. Jansen and S. Urdaneta-Morales (2007). "Cornea as a tissue reservoir of *Trypanosoma cruzi*." Parasitol Res 100(6): 1395-9.
31. Shippey, S. H., 3rd C. M. Zahn, M. M. Cisar, T. J. Wu and A. J. Satin (2005). "Use of the placental perfusion model to evaluate transplacental passage of *Trypanosoma cruzi*." Am J Obstet Gynecol 192(2): 586-91.
32. CDC. S. L. Stramer, R. Y. Dodd, D. A. Leiby, R. M. Herron, L. Mascola, L. J. Rosenberg, S. Caglioti, E. Lawaczek, R. H. Sunenshine, M. J. Kuehnert, S. Montgomery, C. Bern, A. Moore, B. Herwaldt, H. Kun and J. R. Verani (2007). "Blood donor screening for Chagas disease--United States, 2006-2007." MMWR Morb Mortal Wkly Rep 56(7): 141-3.
33. Guidance for Industry: Biological Product Deviation Reporting for Blood and Plasma Establishments, October 2006, <http://www.fda.gov/cber/gdlms/devbld.htm>.

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. 6. 5</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>人血清アルブミン</p>			<p>Briese T, Paweska JT, McMullan LK, Hutchison SK, Street C, Palacios G, Khristova ML, Weyer J, Swanepoel R, Egholm M, Nichol ST, Lipkin WI. PLoS Pathog. 2009 May;5(5):e1000455. Epub 2009 May 29.</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>		<p>米国</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○アフリカ南部で発見された新規出血熱関連アレナウイルス、Lujoウイルスの遺伝子検出と特徴 Lujoウイルス(LUJV)はアレナウイルス科の新たなウイルスで、過去30年間で初めて発見された出血熱関連旧世界アレナウイルスである。LUJVは南アフリカにおけるヒト疾患のアウトブレイク中に分離され、院内感染とこれまでにない高い死亡率(4/5例、80%)が特徴である。アウトブレイクの死亡患者から採取した血漿及び組織由来のRNA抽出物の無作為パイロシーケンスにより、検体受領から72時間以内で同定と詳細な系統発生の分析ができた。LUJVの全ゲノム分析では、かなり昔に旧世界アレナウイルスから分岐して独特の配列を持っていることが判明した。ウイルスのG1糖タンパク質シーケンスは、他の旧世界/新世界アレナウイルスとは大きく異なって両者のほぼ中間に位置し、特徴的なレセプター親和性を持っていた。LUJVは系統的に独立した新しい高病原性アレナウイルスである。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン20%静注 4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注 10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注 12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすることによる 感染症伝播等</p>
	<p>報告企業の意見</p> <p>南アフリカにおいて、系統的に独立した新しい高病原性アレナウイルスのLujoウイルスが検出されたとの報告である。アレナウイルスは脂質膜を持つ比較的大型のRNAウイルスである。これまで、本剤によるアレナ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・不活性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。</p>	<p>今後の対応</p> <p>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。</p>				

Genetic Detection and Characterization of Lujo Virus, a New Hemorrhagic Fever–Associated Arenavirus from Southern Africa

Thomas Briese^{1,3*}, Janusz T. Paweska^{2,3}, Laura K. McMullan³, Stephen K. Hutchison⁴, Craig Street¹, Gustavo Palacios¹, Marina L. Khristova⁵, Jacqueline Weyer², Robert Swanepoel², Michael Egholm⁴, Stuart T. Nichol³, W. Ian Lipkin^{1*}

1 Center for Infection and Immunity, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, New York, United States of America, **2** Special Pathogens Unit, National Institute for Communicable Diseases of the National Health Laboratory Service, Sandringham, South Africa, **3** Special Pathogens Branch, Division of Viral and Rickettsial Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America, **4** 454 Life Sciences, Branford, Connecticut, United States of America, **5** Biotechnology Core Facility Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America

Abstract

Lujo virus (LUJV), a new member of the family *Arenaviridae* and the first hemorrhagic fever-associated arenavirus from the Old World discovered in three decades, was isolated in South Africa during an outbreak of human disease characterized by nosocomial transmission and an unprecedented high case fatality rate of 80% (4/5 cases). Unbiased pyrosequencing of RNA extracts from serum and tissues of outbreak victims enabled identification and detailed phylogenetic characterization within 72 hours of sample receipt. Full genome analyses of LUJV showed it to be unique and branching off the ancestral node of the Old World arenaviruses. The virus G1 glycoprotein sequence was highly diverse and almost equidistant from that of other Old World and New World arenaviruses, consistent with a potential distinctive receptor tropism. LUJV is a novel, genetically distinct, highly pathogenic arenavirus.

Citation: Briese T, Paweska JT, McMullan LK, Hutchison SK, Street C, et al. (2009) Genetic Detection and Characterization of Lujo Virus, a New Hemorrhagic Fever–Associated Arenavirus from Southern Africa. *PLoS Pathog* 4(5): e1000455. doi:10.1371/journal.ppat.1000455

Editor: Michael J. Buchmeier, University of California Irvine, United States of America

Received: February 23, 2009; **Accepted:** April 28, 2009; **Published:** May 29, 2009

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Public Domain declaration which stipulates that, once placed in the public domain, this work may be freely reproduced, distributed, transmitted, modified, built upon, or otherwise used by anyone for any lawful purpose.

Funding: This work was supported by Google.org and National Institutes of Health awards AI051292 and AI57158 (Northeast Biodefense Center – Lipkin). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: SKH and ME are employees of 454 Life Sciences, Inc., a Roche Company.

* E-mail: thomas.briese@columbia.edu (TB); wil2001@columbia.edu (WIL)

† These authors contributed equally to this work.

Introduction

Members of the genus *Arenavirus*, comprising currently 22 recognized species (<http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2008>), are divided into two complexes based on serologic, genetic, and geographic relationships [1,2]: the New World (NW) or Tacaribe complex, and the Old World (OW) or Lassa-Lymphocytic choriomeningitis complex that includes the ubiquitous arenavirus type-species *Lymphocytic choriomeningitis virus* (LCMV; [3]). The RNA genome of arenaviruses is bi-segmented, comprising a large (L) and a small (S) segment that each codes for two proteins in ambisense coding strategy [4,5]. Despite this coding strategy, the *Arenaviridae* are classified together with the families *Orthomyxoviridae* and *Bunyaviridae* as segmented single-strand, negative sense RNA viruses.

The South American hemorrhagic fever viruses Junin (JUNV; [6,7]), Machupo (MACV; [8]), Guanarito (GTOV; [9]) and Sabia virus (SABV, [10]), and the African Lassa virus (LASV [11]), are restricted to biosafety level 4 (BSL-4) containment due to their associated aerosol infectivity and rapid onset of severe disease. With the possible exception of NW Tacaribe virus (TCRV; [12]), which has been isolated from bats (*Artibeus* spp.), individual arenavirus species are commonly transmitted by specific rodent species wherein the capacity for persistent infection without overt

disease suggests long evolutionary adaptation between the agent and its host [1,13–16]. Whereas NW arenaviruses are associated with rodents in the *Sigmodontinae* subfamily of the family *Cricetidae*, OW arenaviruses are associated with rodents in the *Murinae* subfamily of the family *Muridae*.

Humans are most frequently infected through contact with infected rodent excreta, commonly via inhalation of dust or aerosolized virus-containing materials, or ingestion of contaminated foods [13]; however, transmission may also occur by inoculation with infected body fluids and tissue transplantation [17–19]. LCMV, which is spread by the ubiquitous *Mus musculus* as host species and hence found world-wide, causes symptoms in humans that range from asymptomatic infection or mild febrile illness to meningitis and encephalitis [13]. LCMV infection is only rarely fatal in immunocompetent adults; however, infection during pregnancy bears serious risks for mother and child and frequently results in congenital abnormalities. The African LASV, which has its reservoir in rodent species of the *Mastomys* genus, causes an estimated 100,000–500,000 human infections per year in West African countries (Figure 1). Although Lassa fever is typically sub-clinical or associated with mild febrile illness, up to 20% of cases may have severe systemic disease culminating in fatal outcome [20,21]. Three other African arenaviruses are not known to cause human disease: Ippy virus (IPPYV; [22,23]), isolated from

Author Summary

In September and October 2008, five cases of undiagnosed hemorrhagic fever, four of them fatal, were recognized in South Africa after air transfer of a critically ill index case from Zambia. Serum and tissue samples from victims were subjected to unbiased pyrosequencing, yielding within 72 hours of sample receipt, multiple discrete sequence fragments that represented approximately 50% of a prototypic arenavirus genome. Thereafter, full genome sequence was generated by PCR amplification of intervening fragments using specific primers complementary to sequence obtained by pyrosequencing and a universal primer targeting the conserved arenaviral termini. Phylogenetic analyses confirmed the presence of a new member of the family *Arenaviridae*, provisionally named Lujo virus (LUJV) in recognition of its geographic origin (Lusaka, Zambia, and Johannesburg, South Africa). Our findings enable the development of specific reagents to further investigate the reservoir, geographic distribution, and unusual pathogenicity of LUJV, and confirm the utility of unbiased high throughput pyrosequencing for pathogen discovery and public health.

Arvicantis spp. and Mobala virus (MOBV; [24]) isolated from *Praomys* spp. in the Central African Republic (CAR); and Mopeia virus (MOPV) that like LASV is associated with members of the genus *Mastomys*, and was reported from Mozambique [25] and Zimbabwe [26], although antibody studies suggest that MOPV and LASV may also circulate in CAR [27] where the geographies of these viruses appear to overlap (Figure 1). Up to present, there have been no published reports of severe human disease associated with arenaviruses isolated from southern Africa.

In September 2008 an outbreak of unexplained hemorrhagic fever was reported in South Africa [28]. The index patient was airlifted in critical condition from Zambia on September 12 to a clinic in Sandton, South Africa, after infection from an unidentified source. Secondary infections were recognized in a paramedic (case 2) who attended the index case during air transfer from Zambia, in a nurse (case 3) who attended the index case in the intensive care unit in South Africa, and in a member of the hospital staff (case 4) who cleaned the room after the index case died on September 14. One case of tertiary infection was recorded in a nurse (case 5) who attended case 2 after his transfer from Zambia to Sandton on September 26, one day before barrier nursing was implemented. The course of disease in cases 1 through 4 was fatal; case 5 received ribavirin treatment and recovered. A detailed description of clinical and epidemiologic data, as well as immunohistological and PCR analyses that indicated the presence of an arenavirus, are reported in a parallel communication (Paweska et al., *Emerg. Inf. Dis.*, submitted). Here we report detailed genetic analysis of this novel arenavirus.

Results/Discussion

Rapid identification of a novel pathogen through unbiased pyrosequencing

RNA extracts from two post-mortem liver biopsies (cases 2 and 3) and one serum sample (case 2) were independently submitted for unbiased high-throughput pyrosequencing. The libraries yielded between 87,500 and 106,500 sequence reads. Alignment of unique singleton and assembled contiguous sequences to the GenBank database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank>) using the Basic Local Alignment Search Tool (blastn and blastx;

[29]) indicated coverage of approximately 5.6 kilobases (kb) of sequence distributed along arenavirus genome scaffolds: 2 kb of S segment sequence in two fragments, and 3.6 kb of L segment sequence in 7 fragments (Figure 2). The majority of arenavirus sequences were obtained from serum rather than tissue, potentially reflecting lower levels of competing cellular RNA in random amplification reactions.

Full genome characterization of a newly identified arenavirus

Sequence gaps between the aligned fragments were rapidly filled by specific PCR amplification with primers designed on the pyrosequence data at both, CU and CDC. Terminal sequences were added by PCR using a universal arenavirus primer, targeting the conserved viral termini (5'-CGC ACM GDG GAT CCT AGG C, modified from [30]) combined with 4 specific primers positioned near the ends of the 2 genome segments. Overlapping primer sets based on the draft genome were synthesized to facilitate sequence validation by conventional dideoxy sequencing. The accumulated data revealed a classical arenavirus genome structure with a bi-segmented genome encoding in an ambisense strategy two open reading frames (ORF) separated by an intergenic stem-loop region on each segment (Figure 2) (GenBank Accession numbers FJ952384 and FJ952385).

Our data represent genome sequences directly obtained from liver biopsy and serum (case 2), and from cell culture isolates obtained from blood at CDC (case 1 and 2), and from liver biopsies at NICD (case 2 and 3). No sequence differences were uncovered between virus detected in primary clinical material and virus isolated in cell culture at the two facilities. In addition, no changes were detected between each of the viruses derived from these first three cases. This lack of sequence variation is consistent with the epidemiologic data, indicating an initial natural exposure of the index case, followed by a chain of nosocomial transmission among subsequent cases.

Lujo virus (LUJV) is a novel arenavirus

Phylogenetic trees constructed from full L or S segment nucleotide sequence show LUJV branching off the root of the OW arenaviruses, and suggest it represents a highly novel genetic lineage, very distinct from previously characterized virus species and clearly separate from the LCMV lineage (Figure 3A and 3B). No evidence of genome segment reassortment is found, given the identical placement of LUJV relative to the other OW arenaviruses based on S and L segment nucleotide sequences. In addition, phylogenetic analysis of each of the individual ORFs reveals similar phylogenetic tree topologies. A phylogenetic tree constructed from deduced L-polymerase amino acid (aa) sequence also shows LUJV near the root of the OW arenaviruses, distinct from characterized species, and separate from the LCMV branch (Figure 3C). A distant relationship to OW arenaviruses may also be inferred from the analysis of Z protein sequence (Figure S1). The NP gene sequence of LUJV differs from other arenaviruses from 36% (IPYV) to 43% (TAMV) at the nucleotide level, and from 41% (MOBV/LASV) to 55% (TAMV) at the aa level (Table S1). This degree of divergence is considerably higher than both, proposed cut-off values within (<10–12%), or between (>21.5%) OW arenavirus species [31,32], and indicates a unique phylogenetic position for LUJV (Figure 3D). Historically, phylogenetic assignments of arenaviruses have been based on portions of the NP gene [1,33], because this is the region for which most sequences are known. However, as more genomic sequences have become available, analyses of full-length GPC sequence have revealed evidence of possible relationships between OW and NW

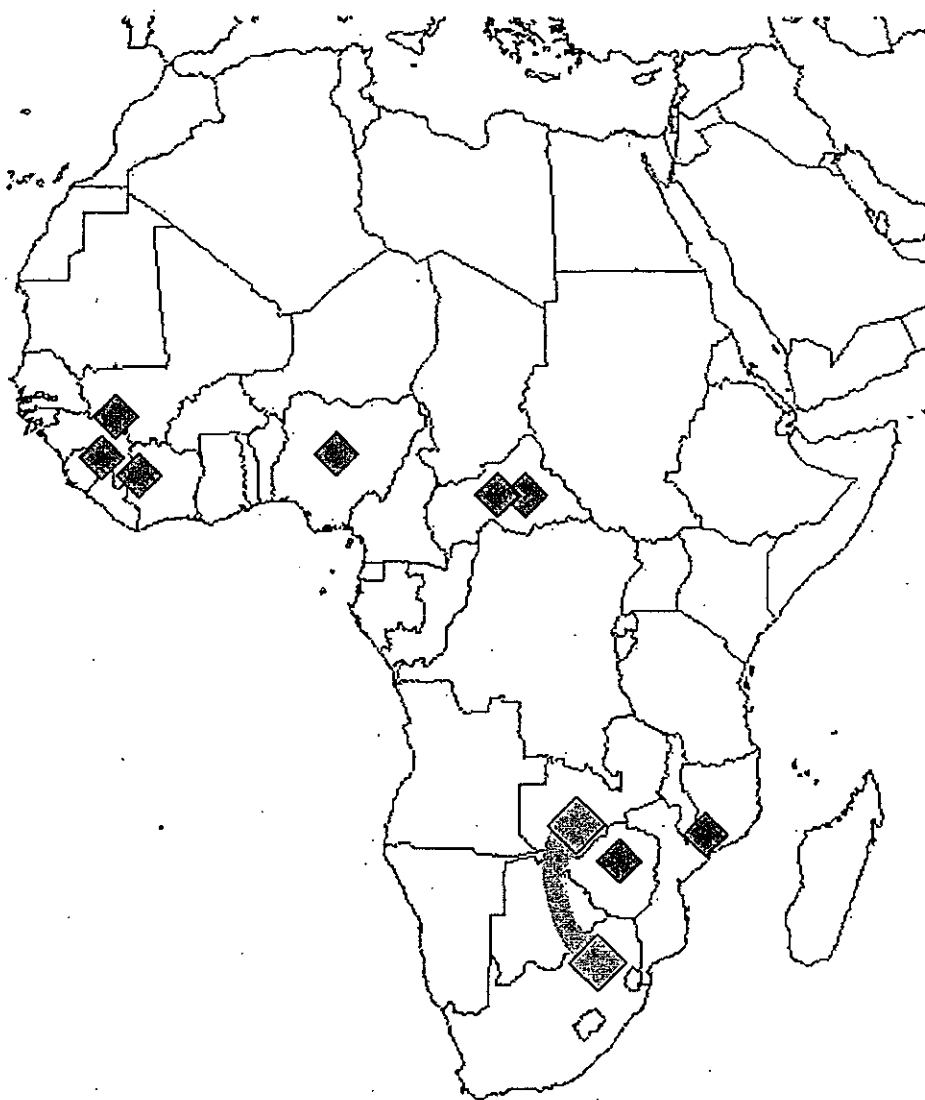


Figure 1. Geographic distribution of African arenaviruses. MOBV, MOPV, and IPPYV (blue) have not been implicated in human disease; LASV (red) can cause hemorrhagic fever. The origin of the LUJV index and secondary and tertiary cases linked in the 2008 outbreak are indicated in gold. doi:10.1371/journal.ppat.1000455.g001

arenaviruses not revealed by NP sequence alone [34]. Because G1 sequences are difficult to align some have pursued phylogenetic analyses by combining the GPC signal peptide and the G2 sequence for phylogenetic analysis [16]. We included in our analysis the chimeric signal/G2 sequence (Figure 3E) as well as the receptor binding G1 portion (Figure 3F); both analyses highlighted the novelty of LUJV, showing an almost similar distance from OW as from NW viruses.

Protein motifs potentially relevant to LUJV biology

Canonical polymerase domains pre-A, A, B, C, D, and E [35–37] are well conserved in the L ORF of LUJV (256 kDa, pI = 6.4; Figure 4). The Z-ORF (10.5 kDa, pI = 9.3) contains two late domain motifs like LASV; however, in place of the PTAP motif found in LASV, that mediates recognition of the tumor susceptibility gene 101, Tsg101 [38], involved in vacuolar protein sorting [39,40], LUJV has a unique Y₇₇REL motif that matches the YXXL motif of the retrovirus equine infectious anemia virus

[41], which interacts with the clathrin adaptor protein 2 (AP2) complex [42]. A Tsg101-interacting motif, P₉₀SAP, is found in LUJV in position of the second late domain of LASV, PPPY, which acts as a Nedd4-like ubiquitin ligase recognition motif [43]. The RING motif, containing conserved residue W₄₄ [44], and the conserved myristoylation site G₂ are present [45–47] (Figure 4). The NP of LUJV (63.1 kDa, pI = 9.0) contains described aa motifs that resemble mostly OW arenaviruses [48], including a cytotoxic T-lymphocyte (CTL) epitope reported in LCMV (GVYMGNL; [49]), corresponding to G₁₂₂VYRGNL in LUJV, and a potential antigenic site reported in the N-terminal portion of LASV NP (RKSKRND; [50]), corresponding to R₅₅KDKRND in LUJV (Figure 4).

The GPC precursor (52.3 kDa, pI = 9.0) is cotranslationally cleaved into the long, stable signal peptide and the mature glycoproteins G1 and G2 [51–54]. Based on analogy to LASV [55] and LCMV [56], signalase would be predicted to cleave between D₅₈ and S₅₉ in LUJV. However, aspartate and arginine

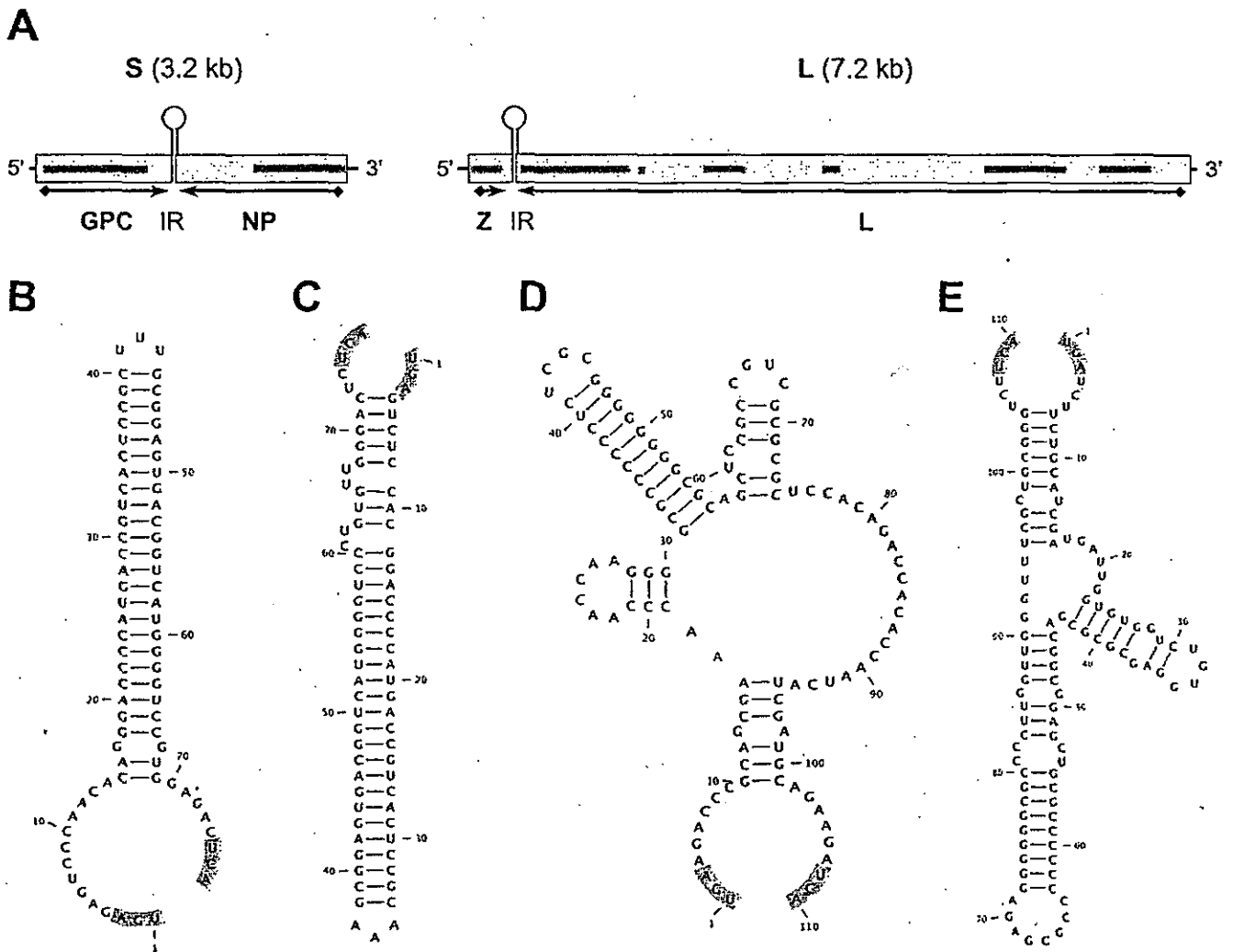


Figure 2. LUJV genome organization and potential secondary structure of intergenic regions. Open reading frames (ORF) for the glycoprotein precursor GPC, the nucleoprotein NP, the matrix protein analog Z, and the polymerase L, and their orientation are indicated (A); blue bars represent sequences obtained by pyrosequencing from clinical samples. Secondary structure predictions of intergenic regions (IR) for S (B, C) and L segment sequence (D, E) in genomic (B, D) and antigenomic orientation (C, E) were analyzed by mfold; shading indicates the respective termination codon (opal, position 1), and its reverse-complement, respectively.
doi:10.1371/journal.ppat.1000455.g002

residues in the -1 and -3 positions, respectively, violate the $(-3, -1)$ -rule [57]; thus, cleavage may occur between S_{59} and S_{60} as predicted by the SignalP algorithm. The putative 59 aa signal peptide of LUJV displays a conserved G_2 , implicated in myristoylation in JUNV [58], however, it is followed in LUJV by a non-standard valine residue in position +4, resembling non-standard glycine residues found in Oliveros virus (OLVV [59]) and Latino virus (LATV; <http://www2.ncid.cdc.gov/arbocat/catalog-listing.asp?VirusID=263&SI=1>). Conservation is also observed for aa residues P_{12} (except Amapari virus; AMAV [60]), E_{17} [61] (except Pirital virus; PIRV [62]), and N_{20} in hydrophobic domain 1, as well as $I_{32}KGVFNLYK_{40}SG$, identified as a CTL epitope in LCMV WE ($I_{32}KAVYNFATCG$; [63]) (Figure 4).

Analogous to other arenaviruses, SKI-1/S1P cleavage C-terminal of $RKLM_{221}$ is predicted to separate mature G1 (162 aa, 18.9 kDa, $pI=6.4$) from G2 (233 aa, 26.8 kDa, $pI=9.5$) [52,53,64]. G2 appears overall well conserved, including the strictly conserved cysteine residues: 6 in the luminal domain, and 3 in the cytoplasmic tail that are included in a conserved zinc finger

motif reported in JUNV [65] (Figure 4). G2 contains 6 potential glycosylation sites, including 2 strictly conserved sites, 2 semi-conserved sites N_{335} (absent in LCMVs and Dandenong virus; DANV [19]) and N_{352} (absent in LATV), and 2 unique sites in the predicted cytoplasmic tail (Figure 4). G1 is poorly conserved among arenaviruses [16], and G1 of LUJV is no exception, being highly divergent from the G1 of the other arenaviruses, and shorter than that of other arenaviruses. LUJV G1 contains 6 potential glycosylation sites in positions comparable to other arenaviruses, including a conserved site $N_{93}HS$ (Figure 4), which is shifted by one aa in a motif that otherwise aligns well with OW arenaviruses and NW arenavirus clade A and C viruses. There is no discernable homology to other arenavirus G1 sequences that would point to usage of one of the two identified arenavirus receptors; Alpha-dystroglycan (α -DG) [66] that binds OW arenaviruses LASV and LCMV, and NW clade C viruses OLVV and LATV [67]; or transferrin receptor 1 (TfR1) that binds pathogenic NW arenaviruses JUNV, MACV, GTOV, and SABV [68] (Figure S2).

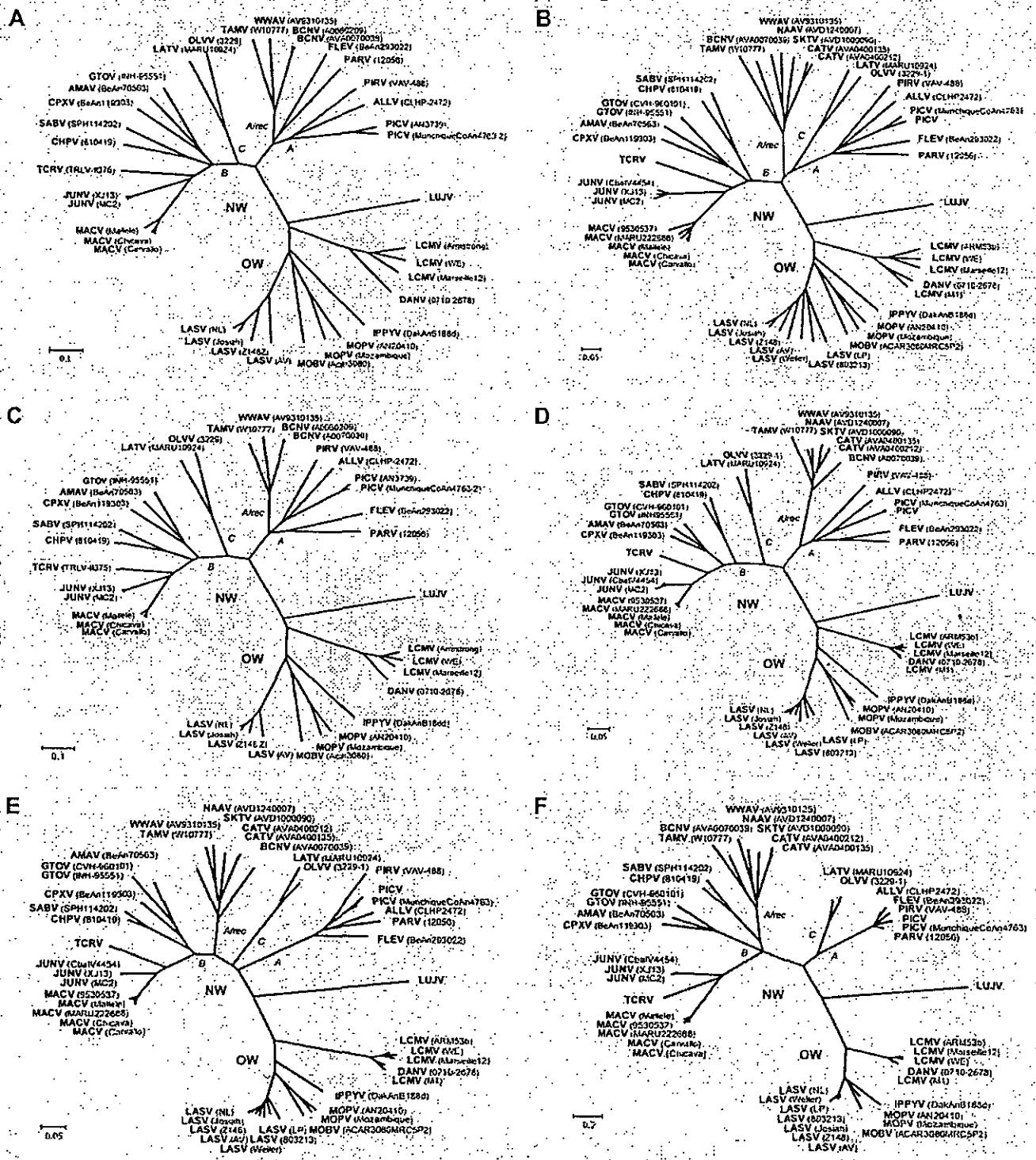


Figure 3. Phylogenetic analyses of LUJV. Phylogenetic relationships of LUJV were inferred based on full L (A) and S segment nucleotide sequence (B), as well as on deduced amino acid sequences of L (C), NP (D), Signal/G2 (E) and G1 (F) ORF's. Phylogenies were reconstructed by neighbor-joining analysis applying a Jukes-Cantor model; the scale bar indicates substitutions per site; robust bootstrap support for the positioning of LUJV was obtained in all cases (>98% of 1000 pseudoreplicates). GenBank Accession numbers for reference sequences are: ALLY CLHP2472 (AY216502, AY012687); AMAV BeAn70563 (AF512834); BCNV AVA0070039 (AY924390, AY922491), A0060209 (AY216503); CATV AVA0400135 (DQ865244), AVA0400212 (DQ865245); CHPV 810419 (EU, 260464, EU260463); CPXV BeAn119303 (AY216519, AF512832); DANV 0710-2678 (EU136039, EU136038); FLEV BeAn293022 (EU627611, AF512831); GTOV INH-95551 (AY358024, AF485258), CVH-960101 (AY497548); IPPYV DakAnB188d (DQ328878, DQ328877); JUNV MC2 (AY216507, D10072), XJ13 (AY358022, AY358023), CbaIV4454 (DQ272266); LASV LP (AF181853), 803213 (AF181854), Weller (AY628206), AV (AY179171, AF246121), Z148 (AY628204, AY628205), Josiah (U73034, J043204), NL (AF179172), 803213 (AF181854), Weller (AY628206), AV (AY179171, AF246121), Z148 (AY628204, AY628205), Josiah (U73034, J043204), NL (AF179172), 803213 (AF181853); MARU10924 (EU627612, AF485259); LCMV Armstrong (AY847351), ARM53b (M20869), Marseille12 (DQ228693, DQ286931), M1 (AB261991); MACV Carvallo (AY619642, AY619643), Chicava (AY624354, AY624355), Mallele (AY619644, AY619645), MARU22688

(AY922407), 9530537 (AY571959); MOBV ACAR3080MRC5P2 (DQ328876, AY342390); MOPV AN20410 (AY772169, AY772170), Mozambique (DQ328875, DQ328874); NAAV AVD1240007 (EU123329); OLVV 3229-1 (AY216514, U34248); PARV 12056 (EU627613, AF485261); PICV (K02734), MunchiqueCoAn4763 (EF529745, EF529744), AN3739 (AF427517); PIRV VAV-488 (AY216505, AF277659); SABV SPH114202 (AY358026, U41071); SKTV AVD1000090 (EU123328); TAMV W10777 (EU627614, AF512828); TCRV (J04340, M20304); WWAV AV9310135 (AY924395, AF228063). doi:10.1371/journal.ppat.1000455.g003

In summary, our analysis of the LUJV genome shows a novel virus that is only distantly related to known arenaviruses. Sequence divergence is evident across the whole genome, but is most pronounced in the G1 protein encoded by the S segment, a region implicated in receptor interactions. Reassortment of S and L segments leading to changes in pathogenicity has been described in cultured cells infected with different LCMV strains [69], and between pathogenic LASV and nonpathogenic MOPV [70]. We find no evidence to support reassortment of the LUJV L or S genome segment (Figure 3A and 3B). Recombination of glycoprotein sequence has been recognized in NW arenaviruses [14,16,33,34,71–73], resulting in the division of the complex into four sublineages: lineages A, B, C, and an A/recombinant lineage that forms a branch of lineage A when NP and L sequence is considered (see Figure 3C and 3D), but forms an independent branch in between lineages B and C when glycoprotein sequence is considered (see Figure 3D). While recombination cannot be excluded in case of LUJV, our review of existing databases reveals no candidate donor for the divergent GPC sequence. To our knowledge is LUJV the first hemorrhagic fever-associated arenavirus from Africa identified in the past 3 decades. It is also the first such virus originating south of the equator (Figure 1). The International Committee on the Taxonomy of Viruses (ICTV) defines species within the *Arenavirus* genus based on association with a specific host, geographic distribution, potential to cause

human disease, antigenic cross reactivity, and protein sequence similarity to other species. By these criteria, given the novelty of its presence in southern Africa, capacity to cause hemorrhagic fever, and its genetic distinction, LUJV appears to be a new species.

Materials and Methods

Sequencing

Clinical specimens were inactivated in TRIzol (liver tissue, 100 mg) or TRIzol LS (serum, 250 µl) reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) prior to removal from BSL-4 containment. Total RNA extracts were treated with DNase I (DNA-free, Ambion, Austin, TX, USA) and cDNA generated by using the Superscript II system (Invitrogen) and 100–500 ng RNA for reverse transcription primed with random octamers that were linked to an arbitrary, defined 17-mer primer sequence [74]. The resulting cDNA was treated with RNase H and then randomly amplified by the polymerase chain reaction (PCR; [75]); applying a 9:1 mixture of a primer corresponding to the defined 17-mer sequence, and the random octamer-linked 17-mer primer, respectively [74]. Products >70 base pairs (bp) were selected by column purification (MinElute, Qiagen, Hilden, Germany) and ligated to specific linkers for sequencing on the 454 Genome Sequencer FLX (454 Life Sciences, Branford, CT, USA) without fragmentation of the cDNA [19,76,77]. Removal of primer sequences, redundancy filtering,

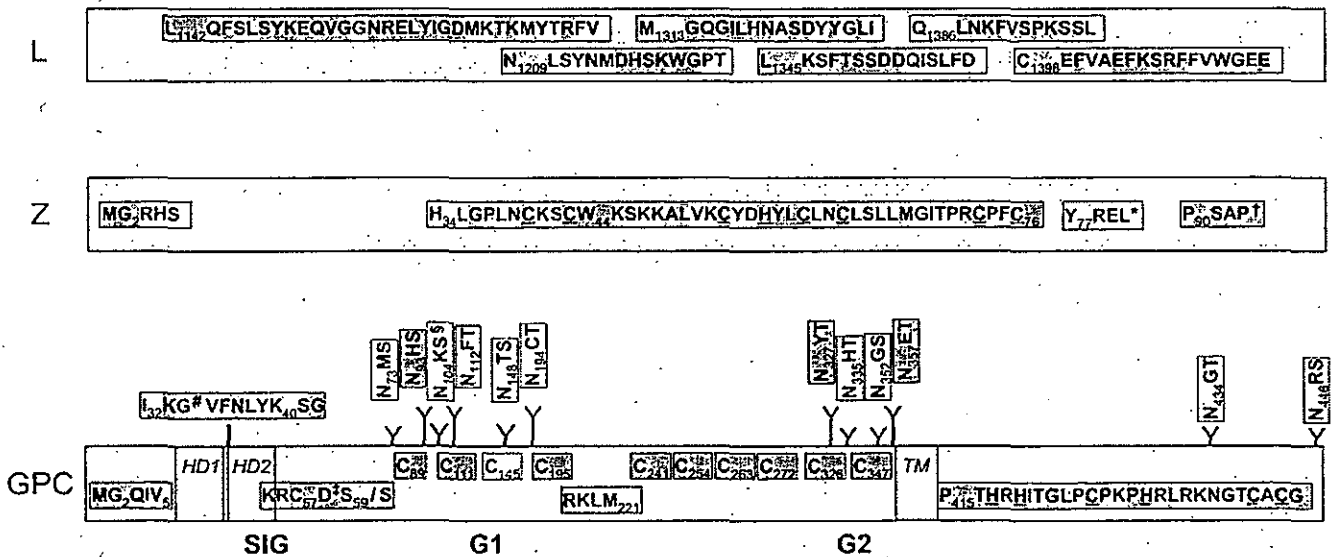


Figure 4. Schematic of conserved protein motifs. Conservation of LUJV amino acid motifs with respect to all other (green highlight), to OW (yellow highlight), or to NW (blue highlight) arenaviruses is indicated; grey highlight indicates features unique to LUJV. Polymerase motifs pre-A (L1142), A (N1209), B (M1313), C (L1345), D (Q1386), and E (C1398) are indicated for the L ORF; potential myristoylation site G₂, the RING motif H₂₄/C₇₆, and potential late domains YXXL and PSAP are indicated for the Z ORF; and myristoylation site G₂, posttranslational processing sites for signalase (S₅₉/S₆₀) and S1P cleavage (RKLM₂₂₁), CTL epitope (I₃₂), zinc finger motif P₄₁₅/G₄₄₀, as well as conserved cysteine residues and glycosylations sites (Y) are indicated for GPC. * late domain absent in NW viruses and DANV; † PSAP or PTAP in NW viruses, except in PIRV and TCRV (OW viruses: PPPY); # G in all viruses except LCMV (=A); ‡ D in NW-clade A only; § conserved with respect to OW, and NW clade A and C; HD, hydrophobic domain; TM, transmembrane anchor. doi:10.1371/journal.ppat.1000455.g004

and sequence assembly were performed with software programs accessible through the analysis applications at the GreenePortal website (<http://156.145.84.111/Tools>).

Conventional PCRs at CU were performed with HotStar polymerase (Qiagen) according to manufacturer's protocols on PTC-200 thermocyclers (Bio-Rad, Hercules, CA, USA): an enzyme activation step of 5 min at 95°C was followed by 45 cycles of denaturation at 95°C for 1 min, annealing at 55°C for 1 min, and extension at 72°C for 1 to 3 min depending on the expected amplicon size. A two-step RT-PCR protocol was also followed at CDC using Invitrogen's Thermoscript RT at 60 degrees for 30 min followed by RNase H treatment for 20 min. cDNA was amplified using Phusion enzyme with GC Buffer (Finnzymes, Espoo, Finland) and 3% DMSO with an activation step at 98°C for 30 sec, followed by the cycling conditions of 98°C for 10 sec, 58°C for 20 sec, and 72°C for 1 min for 35 cycles and a 5 min extension at 72°C. Specific primer sequences are available upon request. Amplification products were run on 1% agarose gels, purified (MinElute, Qiagen), and directly sequenced in both directions with ABI PRISM Big Dye Terminator 1.1 Cycle Sequencing kits on ABI PRISM 3700 DNA Analyzers (Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA).

Sequence analyses

Programs of the Wisconsin GCG Package (Accelrys, San Diego, CA, USA) were used for sequence assembly and analysis; percent sequence difference was calculated based on Needleman-Wunsch alignments (gap open/extension penalties 15/6.6 for nucleotide and 10/0.1 for aa alignments; EMBOSS [78]), using a Perl script to iterate the process for all versus all comparison. Secondary RNA structure predictions were performed with the web-based version of mfold (<http://mfold.bioinfo.rpi.edu>); data were exported as .ct files and layout and annotation was done with CLC RNA Workbench (CLC bio, Århus, Denmark). Protein topology and targeting predictions were generated by employing SignalP, and NetNGlyc, TMHMM (<http://www.cbs.dtu.dk/services>), the web-based version of TopPred (<http://mobyle.pasteur.fr/cgi-bin/portal.py?form=toppred>), and Phobius (<http://phobius.sbc.su.se/>). Phylogenetic analyses were performed using MEGA software [79].

References

- Bowen MD, Peters CJ, Nichol ST (1997) Phylogenetic analysis of the Arenaviridae: patterns of virus evolution and evidence for cospeciation between arenaviruses and their rodent hosts. *Mol Phylogenet Evol* 8: 301–316.
- Moncayo AC, Hice CL, Watts DM, Travassos de Rosa AP, Guzman H, et al. (2001) Alpahuayo virus: a newly recognized arenavirus (arenaviridae) from arboreal rice rats (*occomys bicolor* and *occomys paricola*) in northeastern peru. *Virology* 284: 277–285.
- Armstrong C, Lillie RD (1934) Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis encephalitis epidemic. *Public Health Rep* 49: 1019–1027.
- Auperin DD, Romanowski V, Galinski M, Bishop DH (1984) Sequencing studies of pichinde arenavirus S RNA indicate a novel coding strategy, an ambisense viral S RNA. *J Virol* 52: 897–904.
- Salvato MS, Shimomaye EM (1989) The completed sequence of lymphocytic choriomeningitis virus reveals a unique RNA structure and a gene for a zinc finger protein. *Virology* 173: 1–10.
- Parodi AS, Greenway DJ, Rugiero HR, Frigerio M, De La Barrera JM, et al. (1958) [Concerning the epidemic outbreak in Junin.]. *Dia Med* 30: 2300–2301.
- Pirosky J, Zuccarini J, Molinelli EA, Di Pietro A, Barrera Oro JG, et al. (1959) Virosis hemorragica del Noroeste Bonaerense. *Orientacion Medica* 8: 303–311.
- Johnson KM, Wicbenga NH, Mackenzie RB, Kuns ML, Tauraso NM, et al. (1965) Virus Isolations from Human Cases of Hemorrhagic Fever in Bolivia. *Proc Soc Exp Biol Med* 118: 113–118.
- Salas R, de Manzione N, Tesh RB, Rico-Hesse R, Shope RE, et al. (1991) Venezuelan haemorrhagic fever. *Lancet* 338: 1033–1036.
- Coimbra TLM, Nassar ES, Buratini MN, de Souza LTM, Ferreira IB, et al. (1994) New arenavirus isolated in Brazil. *Lancet* 343: 391–392.

Supporting Information

Figure S1 Phylogenetic tree based on deduced Z amino acid sequence. In contrast to phylogenetic trees obtained with the other ORFs (Figure 2), poor bootstrap support (43% of 1,000 pseudoreplicates) for the branching of LUJV off the LCMV clade was obtained with Z ORF sequence. For GenBank accession numbers see Figure 2.

Found at: doi:10.1371/journal.ppat.1000455.s001 (0.44 MB TIF)

Figure S2 Pairwise sliding-window distance analysis of GPC sequence. LUJV and members of the OW (LASV, MOPV, IPPYV, LCMV, DANV) and NW (GTOV, CPXV, BNCV, PIRV, OLVV, SABV, MACV) arenavirus complex were compared using LASV NL (A) or GTOV CVH (B) as query (10 aa step; 80 aa window).

Found at: doi:10.1371/journal.ppat.1000455.s002 (4.21 MB TIF)

Table S1 Pairwise nucleotide and amino acid differences between LUJV and other OW and NW arenaviruses. * NAAV, North American arenavirus. † Values <30% (amino acid) or <33% (nucleotide) are highlighted in green.

Found at: doi:10.1371/journal.ppat.1000455.s003 (0.20 MB DOC)

Acknowledgments

We are grateful to the Outbreak Control and Investigation Teams in South Africa and Zambia, and to Cathy Roth and the WHO GOARN network for their help and support. We thank Robert Serge, Jeffrey Hui, Alla Tashmukhamedova, and Katrina Ciraldo for technical assistance, and Phenix-Lan Quan for data analysis and critical comments.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: TB WIL. Performed the experiments: TB JTP LKM SKH GP MLK JW. Analyzed the data: TB LKM SKH CS GP MLK ME STN WIL. Contributed reagents/materials/analysis tools: JTP CS JW BS ME. Wrote the paper: TB JTP BS STN WIL.

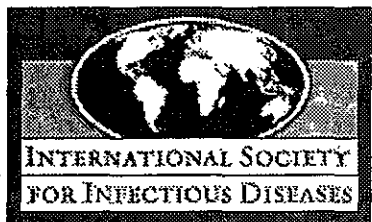
- Buckley SM, Casals J (1970) Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. 3. Isolation and characterization of the virus. *Am J Trop Med Hyg* 19: 680–691.
- Downs WG, Anderson CR, Spence L, Aitken THG, Greenhall AH (1963) Tacaribe virus, a new agent isolated from *Artibeus* bats and mosquitoes in Trinidad, West Indies. *Am J Trop Med Hyg* 12: 640–646.
- Buchmeier MJ, de la Torre JC, Peters CJ (2007) Arenaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia, PA, USA: Wolter Kluwer Lippincott Williams & Wilkins. pp 1791–1827.
- Fulhorst CF, Bowen MD, Ksiazek TG, Rollin PE, Nichol ST, et al. (1996) Isolation and characterization of Whitewater Arroyo virus, a novel North American arenavirus. *Virology* 224: 114–120.
- Hugot JP, Gonzalez JP, Denys C (2001) Evolution of the Old World Arenaviridae and their rodent hosts: generalized host-transfer or association by descent? *Infect Genet Evol* 1: 13–20.
- Charrel RN, de Lamballerie X, Emonet S (2008) Phylogeny of the genus Arenavirus. *Curr Opin Microbiol* 11: 362–368.
- Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, Kotton CN, Srinivasan A, et al. (2006) Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 354: 2235–2249.
- Amman BR, Pavlin BI, Albarino CG, Comer JA, Erickson BR, et al. (2007) Pet rodents and fatal lymphocytic choriomeningitis in transplant patients. *Emerg Infect Dis* 13: 719–725.
- Palacios G, Druce J, Du L, Tran T, Birch C, et al. (2008) A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *N Engl J Med* 358: 991–998.
- Ogbo O, Ajuluchukwu E, Uneke CJ (2007) Lassa fever in West African sub-region: an overview. *J Vector Borne Dis* 44: 1–11.

21. Khan SH, Goba A, Chu M, Roth C, Healing T, et al. (2008) New opportunities for field research on the pathogenesis and treatment of Lassa fever. *Antiviral Res* 78: 103–115.
22. Swanepoel R, Leman PA, Shepherd AJ, Shepherd SP, Kiley MP, et al. (1985) Identification of Ippy as a Lassa-fever-related virus. *Lancet* 1: 639.
23. Meunier DY, McCormick JB, Georges AJ, Georges MC, Gonzalez JP (1985) Comparison of Lassa, Mobala, and Ippy virus reactions by immunofluorescence test. *Lancet* 1: 873–874.
24. Gonzalez JP, McCormick JB, Saluzzo JF, Herve JP, Georges AJ, et al. (1983) An arenavirus isolated from wild-caught rodents (*Primates* species) in the Central African Republic. *Intervirology* 19: 105–112.
25. Wulff H, McIntosh BM, Hamner DB, Johnson KM (1977) Isolation of an arenavirus closely related to Lassa virus from *Mastomys natalensis* in south-east Africa. *Bull World Health Organ* 55: 441–444.
26. Johnson KM, Taylor P, Elliott LH, Tomori O (1981) Recovery of a Lassa-related arenavirus in Zimbabwe. *Am J Trop Med Hyg* 30: 1291–1293.
27. Georges AJ, Gonzalez JP, Abdul-Wahid S, Saluzzo JF, Meunier DM, et al. (1985) Antibodies to Lassa and Lassa-like viruses in man and mammals in the Central African Republic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 79: 78–79.
28. National Institute for Communicable Diseases (2008) Arenavirus outbreak, South Africa. *Communicable Diseases Communiqué* 7: 1–3. <http://www.nicd.ac.za>.
29. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ (1990) Basic local alignment search tool. *J Mol Biol* 215: 403–410.
30. Clegg JC, Wilson SM, Oram JD (1991) Nucleotide sequence of the S RNA of Lassa virus (Nigerian strain) and comparative analysis of arenavirus gene products. *Virus Res* 18: 151–164.
31. Bowen MD, Rollin PE, Kissack TG, Hustad HL, Bausch DG, et al. (2000) Genetic diversity among Lassa virus strains. *J Virol* 74: 6992–7004.
32. Emonet S, Lemasson JJ, Gonzalez JP, de Lamballerie X, Charrel RN (2006) Phylogeny and evolution of old world arenaviruses. *Virology* 350: 251–257.
33. Bowen MD, Peters CJ, Nichol ST (1996) The phylogeny of New World (Tearic complex) arenaviruses. *Virology* 219: 285–290.
34. Albarino CG, Posik DM, Ghiringhelli PD, Lozano ME, Romanowski V (1998) Arenavirus phylogeny: a new insight. *Virus Genes* 16: 39–46.
35. Poch O, Sauvaget I, Delarue M, Tordo N (1989) Identification of four conserved motifs among the RNA-dependent polymerase encoding elements. *EMBO J* 8: 3867–3874.
36. Delarue M, Poch O, Tordo N, Moras D, Argos P (1990) An attempt to unify the structure of polymerases. *Protein Eng* 3: 461–467.
37. Müller R, Poch O, Delarue M, Bishop DH, Bouloy M (1994) Rift Valley fever virus L segment: correction of the sequence and possible functional role of newly identified regions conserved in RNA-dependent polymerases. *J Gen Virol* 75(Pt 6): 1345–1352.
38. Perez M, Craven RC, de la Torre JC (2003) The small RING finger protein Z drives arenavirus budding: implications for antiviral strategies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 12978–12983.
39. Garrus JE, von Schwedler UK, Pomillos OW, Morham SG, Zavitz KH, et al. (2001) Tsg101 and the vacuolar protein sorting pathway are essential for HIV-1 budding. *Cell* 107: 55–65.
40. VerPlank L, Bouamr F, LaGrassa TJ, Agresta B, Kikonyogo A, et al. (2001) Tsg101, a homologue of ubiquitin-conjugating (E2) enzymes, binds the L domain in HIV type 1 Pr55(Gag). *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 7724–7729.
41. Puffer BA, Parent LJ, Wills JW, Montelaro RC (1997) Equine infectious anemia virus utilizes a YXXL motif within the late assembly domain of the Gag p9 protein. *J Virol* 71: 6541–6546.
42. Puffer BA, Watkins SC, Montelaro RC (1998) Equine infectious anemia virus Gag polyprotein late domain specifically recruits cellular AP-2 adapter protein complexes during virion assembly. *J Virol* 72: 10218–10221.
43. Staub O, Dho S, Henry P, Correa J, Ishikawa T, et al. (1996) WW domains of Nedd4 bind to the proline-rich PY motifs in the epithelial Na⁺ channel deleted in Liddle's syndrome. *EMBO J* 15: 2371–2380.
44. Joazeiro CA, Wing SS, Huang H, Levenson JD, Hunter T, et al. (1999) The tyrosine kinase negative regulator c-Cbl as a RING-type, E2-dependent ubiquitin-protein ligase. *Science* 286: 309–312.
45. Perez M, Greenwald DL, de la Torre JC (2004) Myristoylation of the RING finger Z protein is essential for arenavirus budding. *J Virol* 78: 11443–11448.
46. Strecker T, Maisa A, Daffis S, Eichler R, Lenz O, et al. (2006) The role of myristoylation in the membrane association of the Lassa virus matrix protein Z. *J Virol* 3: 93.
47. Capul AA, Perez M, Burke E, Kunz S, Buchmeier MJ, et al. (2007) Arenavirus Z-glycoprotein association requires Z myristoylation but not functional RING or late domains. *J Virol* 81: 9451–9460.
48. Gonzalez JP, Bowen MD, Nichol ST, Rico-Hesse R (1996) Genetic characterization and phylogeny of Sabia virus, an emergent pathogen in Brazil. *Virology* 221: 318–324.
49. Whitton JL, Tishon A, Lewicki H, Gebhard J, Cook T, et al. (1989) Molecular analyses of a five-amino-acid cytotoxic T-lymphocyte (CTL) epitope: an immunodominant region which induces nonreciprocal CTL cross-reactivity. *J Virol* 63: 4303–4310.
50. Gonzalez JP, Sanchez A, Rico-Hesse R (1995) Molecular phylogeny of Guanarito virus, an emerging arenavirus affecting humans. *Am J Trop Med Hyg* 53: 1–6.
51. Lenz O, ter Meulen J, Klenk HD, Seidah NG, Garten W (2001) The Lassa virus glycoprotein precursor GP-C is proteolytically processed by subtilase SKI-1/S1P. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 12701–12705.
52. Beyer WR, Popplau D, Garten W, von Laer D, Lenz O (2003) Endoproteolytic processing of the lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein by the subtilase SKI-1/S1P. *J Virol* 77: 2866–2872.
53. Rojck JM, Lee AM, Nguyen N, Spiropoulos CF, Kunz S (2008) Site 1 protease is required for proteolytic processing of the glycoproteins of the South American hemorrhagic fever viruses Junin, Machupo, and Guanarito. *J Virol* 82: 6045–6051.
54. Burns JW, Buchmeier MJ (1991) Protein-protein interactions in lymphocytic choriomeningitis virus. *Virology* 183: 620–629.
55. Eichler R, Lenz O, Strecker T, Garten W (2003) Signal peptide of Lassa virus glycoprotein GP-C exhibits an unusual length. *FEBS Lett* 538: 203–206.
56. Burns JW, Buchmeier MJ (1993) Glycoproteins of the arenaviruses. In: Salvato MS, ed. *The Arenaviridae*. New York: Plenum Press. pp 17–33(35).
57. von Heijne G (1984) How signal sequences maintain cleavage specificity. *J Mol Biol* 173: 243–251.
58. York J, Romanowski V, Lu M, Nunberg JH (2004) The signal peptide of the Junin arenavirus envelope glycoprotein is myristoylated and forms an essential subunit of the mature G1–G2 complex. *J Virol* 78: 10783–10792.
59. Bowen MD, Peters CJ, Mills JN, Nichol ST (1996) Oliveros virus: a novel arenavirus from Argentina. *Virology* 217: 362–366.
60. Pinheiro FP, Shope RE, de Andrade AHP, Bensabath G, Cacios GV, et al. (1966) Amapari, a new virus of the Tacaribe group from rodents and mites of Amapa Territory, Brazil. *Proc Soc Exp Biol Med* 122: 531–535.
61. York J, Nunberg JH (2006) Role of the stable signal peptide of Junin arenavirus envelope glycoprotein in pH-dependent membrane fusion. *J Virol* 80: 7775–7780.
62. Fulhorst CE, Bowen MD, Salas RA, de Manzione NM, Duno G, et al. (1997) Isolation and characterization of pirital virus, a newly discovered South American arenavirus. *Am J Trop Med Hyg* 56: 548–553.
63. Pircher H, Moskophidis D, Rohrer U, Burki K, Hengartner H, et al. (1990) Viral escape by selection of cytotoxic T cell-resistant virus variants in vivo. *Nature* 346: 629–633.
64. Lenz O, ter Meulen J, Feldmann H, Klenk HD, Garten W (2000) Identification of a novel consensus sequence at the cleavage site of the Lassa virus glycoprotein. *J Virol* 74: 11418–11421.
65. York J, Nunberg JH (2007) A novel zinc-binding domain is essential for formation of the functional Junin virus zinc-pinc glycoprotein complex. *J Virol* 81: 13385–13391.
66. Cao W, Henry MD, Borrow P, Yamada H, Elder JH, et al. (1998) Identification of alpha-dystroglycan as a receptor for lymphocytic choriomeningitis virus and Lassa fever virus. *Science* 282: 2079–2081.
67. Spiropoulos CF, Kunz S, Rollin PE, Campbell KP, Oldstone MB (2002) New World arenavirus clade C, but not clade A and B viruses, utilizes alpha-dystroglycan as its major receptor. *J Virol* 76: 5140–5146.
68. Radoshitzky SR, Abraham J, Spiropoulos CF, Kuhn JH, Nguyen D, et al. (2007) Transferrin receptor 1 is a cellular receptor for New World hemorrhagic fever arenaviruses. *Nature* 446: 92–96.
69. Riviere Y, Ahmed R, Southern PJ, Buchmeier MJ, Oldstone MB (1985) Genetic mapping of lymphocytic choriomeningitis virus pathogenicity: virulence in guinea pigs is associated with the L RNA segment. *J Virol* 55: 704–709.
70. Lukashевич IS, Patterson J, Carrion J, Moshkoff D, Ticer A, et al. (2005) A live attenuated vaccine for Lassa fever made by reassortment of Lassa and Mopeia viruses. *J Virol* 79: 13934–13942.
71. Archer AM, Rico-Hesse R (2002) High genetic divergence and recombination in Arenaviruses from the Americas. *Virology* 304: 274–281.
72. Charrel RN, de Lamballerie X, Fulhorst CF (2001) The Whitewater Arroyo virus: natural evidence for genetic recombination among Tacaribe serocomplex viruses (family Arenaviridae). *Virology* 283: 161–166.
73. Charrel RN, Feldmann H, Fulhorst CF, Khelifa R, de Chesne R, et al. (2002) Phylogeny of New World arenaviruses based on the complete coding sequences of the small genomic segment identified an evolutionary lineage produced by intrasegmental recombination. *Biochem Biophys Res Commun* 296: 1118–1124.
74. Palacios G, Quan PL, Jabado OJ, Conlan S, Hirschberg DL, et al. (2007) Panmicrobial oligonucleotide array for diagnosis of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 13: 73–81.
75. Saiki RK, Scharif S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, et al. (1985) Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 230: 1350–1354.
76. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, et al. (2005) Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 437: 376–380.
77. Cox-Foster DL, Conlan S, Holmes EC, Palacios G, Evans JD, et al. (2007) A metagenomic survey of microbes in honey bee colony collapse disorder. *Science* 318: 283–287.
78. Rice P, Longden I, Bleasby A (2000) EMBOSS: the European Molecular Biology Open Software Suite. *Trends Genet* 16: 276–277.
79. Kumar S, Tamura K, Nei M (2004) MEGA3: Integrated software for Molecular Evolutionary Genetics Analysis and sequence alignment. *Brief Bioinform* 5: 150–163.

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. 8. 11</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>乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>ProMED 20090806.2782, 2009 Aug 6. 情報源: Portal Amazonia, 2009 Aug 5.</p>	<p>公表国 ブラジル</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>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) クロスエイトM静注用250単位(日本赤十字社) クロスエイトM静注用500単位(日本赤十字社) クロスエイトM静注用1000単位(日本赤十字社)</p>				<p>研究報告の概要</p>	<p>○オロポーチ熱—ブラジル(アマパー州) 8月4日、ブラジル、アマパー州南部の都市マザガオの当局は、過去3ヶ月間にオロポーチ熱に感染した人は657名以上になると発表した。このうち29名が検査によって感染を確認された。患者は当初マラリアやデング熱を疑われていたが、検査によって初めてオロポーチ熱であることが判明した。アマパー州では長い間報告されていなかった。オロポーチ熱はヌカカ(Clicoides)によって媒介される疾患で、症状はデングやマラリアによく似ており、発熱、頭痛、全身の筋肉痛などが認められる。2009年の初発例は3月に発生し、4月、5月には600例を超えた。 オロポーチウイルスは、ブラジル国内で2番目に多いアルボウイルス性発熱疾患の原因ウイルスで、ブラジルでは過去30年間で約50万例以上の同疾患患者が発生しており、パナマ、ペルー、スリナム、トリニダード・トバゴでも発生が確認されている。感染流行の発生はアマゾン地域に限られている。</p>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>ブラジル、アマパー州南部の都市マザガオで、オロポーチ熱のアウトブレイクが発生したとの報告である。オロポーチウイルスは脂質膜を持つ比較的大型のRNAウイルスで、これまで本製剤によるオロポーチ熱発症の報告はない。本製剤の製造工程には、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。</p>			<p>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。</p>			

15



about ISID | membership | programs | publications | resources | 14th ICID | site map



Navigation

[Back](#)

Home

Archive Number 20090806.2782

Subscribe/Unsubscribe

Published Date 06-AUG-2009

Search Archives

Subject PRO/AH/EDR> Oropouche fever - Brazil: (AP)

Announcements

OROPOUCHE FEVER - BRAZIL: (AMAPA)

Recalls/Alerts

A PromED-mail post

Calendar of Events

<<http://www.promedmail.org>>

Maps of Outbreaks

PromED-mail is a program of the
International Society for Infectious Diseases

Submit Info

<<http://www.isid.org>>

FAQs

Date: Wed 5 Aug 2009

Who's Who

Source: Portal Amazonia [in Portuguese, trans. Mod.TY, edited]

Awards

<<http://portalamazonia.globo.com/pscript/noticias/noticias.php?idN=89739>>

Citing PromED-mail

In the prefecture, about 657 cases of Oropouche fever have been reported

Links

Donations

The Municipality of Mazagao (PMMZ) yesterday (4 [Aug 2009]) released a report of around 657 cases of oropouche [virus] infection with fever in the municipality in last 3 months. Of these, 29 were [laboratory] confirmed by the Instituto Evandro Chagas (IEC). The IEC found that the disease was caused by biting midges [Culicoides].

About PromED-mail

According to the secretary of health of Mazagao, Jose Monteiro, the 1st [disease] suspected was malaria followed by dengue, and only afterward was oropouche diagnosed by the IEC. The disease has not been reported in Amapa for a long time. The symptoms are very similar to those of dengue and malaria: fever, headache, generalized myalgia. Biting midges, common in the region, are one of the vectors of the virus.

The 1st cases of oropouche fever appeared in March 2009; in April and May this year there was an tremendous increase of notifications, more than 600, in Mazagao Velho and Carvao localities. We are taking several steps, such as a service for cleaning and spraying in the city, to eliminate the outbreak of the disease, said Jose Monteiro.

The oropouche virus is the 2nd most frequent cause of arbovirus fever in Brazil. According to the Ministry of Health (MoH), about half a million cases of fever have occurred in Brazil in the last 30 years, there are records of events in Panama, Peru, Suriname and Trinidad and Tobago

Outbreaks of oropouche fever have been recorded only in the Amazon. Global warming of the planet, deforestation and consequent redistribution of insect vectors and animal reservoirs are some factors.

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

[Mazagao is located next to Manga, just to the southwest, near the mouth of the Amazon River. Its population does not exceed 15 000 inhabitants, providing an incidence of 4380 fever cases per 100 000 inhabitants overall. Oropouche is a virus of the Bunyaviridae family. It was isolated for the 1st time in 1960. It is transmitted by Culicoides spp and is one of the most common causes of undifferentiated fever in northern and central-west Brazil. The disease caused by the virus and essentially is benign, presenting no great (health or mortality) risk. - Mod.LJS]

113

[Oropouche fever cases have also occurred in Peru, where it was

initially confused with dengue virus infections (see the ProMED archive below). Some recent reports of oropouche virus infections in Brazil include:

Ref: Sporadic oropouche virus infection, acre, Brazil. Emerg Infect Dis 15:348-50.

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2657612>>

Authors: Bernardes-Terzian AC, de-Moraes-Bronzoni RV, Drumond BP, Da Silva-Nunes M, da-Silva NS, Urbano-Ferreira M, Speranca MA, Nogueira ML. 2001

Ref: Oropouche fever epidemic in Northern Brazil: epidemiology and molecular characterization of isolates. J Clin Virol, 44:129-33.

<<http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532%2808%2900399-5/>> (abstract)

Authors: Vasconcelos HB, Azevedo RS, Casseb SM, Nunes-Neto JP, Chiang JO, Cantuaria PC, Segura MN, Martins LC, Monteiro HA, Rodrigues SG, Nunes MR, Vasconcelos PF. 2009.

A map showing the location of Mazagão in the Amazon River delta can be accessed at:

<<http://www.maplandia.com/brazil/amapa/mazagao/sao-tome/register/>>

A HealthMap/ProMED-mail interactive map of Brazil can be accessed at:

<<http://healthmap.org/promed/en?v=-10.8,-53.1,4>>

- Mod. TY]

[See also: 1995

Oropouche fever - Peru 19950328.0167
.....ty/ljs/ejp/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 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](#)
[14th 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](#).

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. 7. 21</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>人血清アルブミン</p>				<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>山中篤志, 菊池郁夫, 姫路大輔, 井上靖, 上田章, 第83回日本感染症学会総会学術講演会; 2009 Apr 23-24; 東京.</p>	<p>日本</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○新興感染症コウモリオルソレオウイルス感染症による急性上気道炎を発症した国内初症例 2007年に初めて報告された新興感染症コウモリオルソレオウイルス(別名 マラッカウイルス)感染による急性上気道炎を経験した。患者は38歳男性で2007年11月に新婚旅行にて2週間インドネシア・バリ島に滞在した。帰国数日前より発熱、関節痛が出現し、帰国時も症状持続のため他院を受診し、抗菌薬、解熱剤を処方され帰宅したが、症状が悪化し救急外来に搬送された。簡易インフルエンザキットにて陰性であったが、高熱、関節痛及び上気道炎症状が強く、現地の鶏との濃厚接触歴があったため鳥インフルエンザ感染疑い例としての患者対応を開始した。翌日には鳥インフルエンザ感染は否定され隔離解除、約1週間後には軽快退院し、以後症状を認めなかった。後日、ウイルス分離、血清抗体価よりオルソレオウイルス感染症であったことが判明した。 レオウイルス科のコウモリオルソレオウイルスによる急性上気道炎は、2007年に初症例がマレーシアにて報告された。このウイルスはコウモリを自然宿主とするとされ、水平感染の可能性が示唆されている。本患者は渡航先でコウモリとの直接の接触はなかったが、発症数日前に上気道症状を有する現地住民との接触歴を有していた。感染判明後直ちに本患者及び接触者を対象に血清学的検査が行われ、本患者では回復期に抗体が検出されたが、他の対象者は全て陰性であった。本症例は国内初症例であるとともに、国際的にも1例目の報告以降に未だ報告を確認できていない。今回は日本人旅行者の多い旅行地での短期滞在中で感染しており、水平感染の可能性も示唆されていることから、輸入感染症として今後わが国でも大変危惧される感染症である。加えて、症状がインフルエンザの症状と大変似ていることから鳥インフルエンザ、新型インフルエンザ感染症の擬似症例としても今後重要になってくると考える。</p>					<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすることによる感染症伝播等</p>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>インドネシア・バリ島から帰国後コウモリオルソレオウイルスによる急性上気道炎を発症し、ヒト-ヒト感染の可能性が考えられた国内初の症例である。 オルソレオウイルスは脂質膜を持つRNAウイルスである。これまで、本剤によるオルソレオ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。</p>			<p>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。</p>			

O-171 新興感染症コウモリオルソレオウイルス感染症による急性上気道炎を発症した国内初症例

県立宮崎病院内科

○山中篤志, 菊池郁夫, 姫路大輔, 井上 靖,
上田 章

今回、我々は2007年に初めて報告された新興感染症コウモリオルソレオウイルス(別名マラッカウイルス)感染による急性上気道炎を経験したので報告する。

症例は38歳男性で2007年11月に新婚旅行にて2週間インドネシア・バリ島に滞在した。帰国数日前より発熱、関節痛が出現し、帰国時も症状持続のため他院を受診し抗菌薬、解熱剤を処方され帰宅したが症状増悪し救急車にて当院救急外来に搬送された。簡易インフルエンザキットにて陰性であったが、高熱、関節痛及び咳嗽、咽頭痛などと上気道炎症状強く、問診にて現地の鶏との濃厚接触歴があったため鳥インフルエンザ感染疑い例としての患者対応を開始した。翌日には鳥インフルエンザ感染は否定され隔離解除、約1週間後には軽快退院し、以後症状を認めなかった。後日、ウイルス分離、血清抗体価よりオルソレオウイルス感染症であったことが判明した。

レオウイルス科のコウモリオルソレオウイルスによる急性上気道炎は2007年に初症例がマレーシアにて報告された。このウイルスはコウモリを自然宿主とされ、水平感染の可能性が示唆されている。本患者は渡航先でコウモリとの直接の接触はなかったが、発症数日前に上気道症状を有する現地住民との接触歴を有していた。感染判明後直ちに本患者及び接触者を対象に血清学的検査が行われ、本患者では回復期に抗体が検出されたが、他の対象者は全て陰性であった。本症例は国内初症例であるとともに国際的にも1例目の報告以降に未だ報告を確認できていない。今回は日本人旅行者の多い旅行地での短期滞在で感染しており、また水平感染の可能性も示唆されていることから輸入感染症として今後わが国でも大変危惧される感染症である。加えて、症状がインフルエンザの症状と大変似ていることから鳥インフルエンザ、新型インフルエンザ感染症の擬似症例としても今後重要になると考える。

O-172 国内初の新興感染症「ヒトアナプラズマ症」2症例について

静岡県立大・食品栄養科学・微生物¹⁾,

高知県衛生研究所²⁾,

室戸病院³⁾,

愛媛県立中央病院⁴⁾,

岐阜大学⁵⁾,

国立感染症研究所細菌第一部⁶⁾,

国立感染症研究所ウイルス第一部⁷⁾

○大橋典男¹⁾, 千屋誠造²⁾, 船戸豊彦³⁾, 塩尻正明⁴⁾,

高野 愛⁵⁾, 川端寛樹⁶⁾, 安藤秀二⁷⁾, 岸本寿男⁷⁾

近年、マダニを介してヒトに発熱症状を起こす新興感染症「ヒトアナプラズマ症」が欧米で問題となっている。今回、2002～2003年に高知県で日本紅斑熱が疑われた患者18名の保存血液を解析したところ、2名からヒトアナプラズマ(*Anaplasma phagocytophilum*: A.p)に特異的なp44/msp2遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症の国内における存在を初めて確認した。1名はヒトアナプラズマ症で、もう1名はA.pと日本紅斑熱リケッチア(*Rickettsia japonica*: R.j)の混合感染症例であった。【症例1】61歳男性 農業。2003年1月5日より39℃台の発熱が出現。1月6日に近医受診。体幹中心に紅斑を認める。セフェム系抗菌薬が無効で、1月8日にA病院に紹介。日本紅斑熱疑いで入院。入院時、体幹中心の紅斑と、右肩背部に刺し口様の所見あり。WBC正常、CRP上昇、軽度肝機能障害。入院後MINO200mg/日の点滴で徐々に解熱し、紅斑、全身倦怠感も改善し、1月17日に退院となるも最終診断は不明であった。今回、保存血液からA.p遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症と診断された。【症例2】73歳男性 森林業。2002年8月29日より発熱と発疹が出現。9月2日に近医受診し日本紅斑熱疑いで入院。入院時38℃の発熱と、全身の発疹、右大腿部に刺し口様の出血跡あり。WBC正常、CRP上昇、中等度肝機能障害。入院後MINO200mg/日の点滴で徐々に解熱し、発疹も改善し、9月22日退院。今回、保存血液からA.p遺伝子と、R.j遺伝子が検出され、両者の混合感染症例と診断された。今後リケッチア症を疑う患者では、ヒトアナプラズマ症も考慮すべきである。【非会員共同研究者：鳥日図、高娃(静岡県立大)、川森文彦(静岡県環衛研)、福永和俊(高知衛研)、浜宇津良治(中芸クリニック)、中島秀樹(高知大)】

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. 7. 21</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>新鮮凍結人血漿</p>		<p>研究報告の公表状況</p>		<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>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) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血(日本赤十字社)</p>		<p>大橋典男, 千屋誠造, 船戸豊彦, 塩尻正明, 高野愛, 川端寛樹, 安藤秀二, 岸本寿男. 第83回日本感染症学会総会学術講演会; 2009 Apr 23-24; 東京.</p>		<p>日本</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○国内初の新興感染症「ヒトアナプラズマ症」2症例について 近年、マダニを介してヒトに発熱症状を起こす新興感染症「ヒトアナプラズマ症」が欧米で問題となっている。今回、2002～2003年に高知県で日本紅斑熱が疑われた患者18名の保存血液を解析したところ、2名からヒトアナプラズマ(<i>Anaplasma phagocytophilum</i>: <i>A. p</i>)に特異的なp44/msp2遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症の国内における存在を初めて確認した。1名はヒトアナプラズマ症で、もう1名は<i>A. p</i>と日本紅斑熱リケッチア(<i>Rickettsia japonica</i>: <i>R. j</i>)の混合感染症例であった。【症例1】61歳男性農業。2003年1月5日より39℃台の発熱が出現、1月6日に近医受診。体幹中心に紅斑を認める。セフェム系抗菌薬が無効で、1月8日にA病院に紹介、日本紅斑熱疑いで入院。入院時、体幹中心の紅斑と、右肩背部に刺し口様の所見あり。WBC正常、CRP上昇、軽度肝機能障害。入院後ミノマイシン200mg/日の点滴で徐々に解熱し、紅斑、全身倦怠感も改善し、1月17日に退院となるも最終診断は不明であった。今回、保存血液から<i>A. p</i>遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症と診断された。【症例2】73歳男性森林業。2002年8月29日より発熱と発疹が出現、9月2日に近医受診し日本紅斑熱疑いで入院。入院時38℃の発熱と、全身の発疹、右大腿部に刺し口様の出血跡あり。WBC正常、CRP上昇、中等度肝機能障害。入院後ミノマイシン200mg/日の点滴で徐々に解熱し、発疹も改善し、9月22日退院。今回、保存血液から<i>A. p</i>遺伝子と、<i>R. j</i>遺伝子が検出され、両者の混合感染症例と診断された。今後リケッチア症を疑う患者では、ヒトアナプラズマ症も考慮すべきである。</p>					<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>新鮮凍結血漿「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血</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>2002～2003年に高知県で日本紅斑熱が疑われた患者18名の保存血液を解析したところ、2名からヒトアナプラズマに特異的なp44/msp2遺伝子が検出され、日本におけるヒトアナプラズマ症の存在が初めて確認されたとの報告である。</p>			<p>日本赤十字社では、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。</p>			

17

O-171 新興感染症コウモリオルソレオウイルス感染症による急性上気道炎を發症した国内初症例

県立宮崎病院内科

○山中篤志, 菊池郁夫, 姫路大輔, 井上 靖,
上田 章

今回、我々は2007年に初めて報告された新興感染症コウモリオルソレオウイルス(別名マラッカウイルス)感染による急性上気道炎を経験したので報告する。症例は38歳男性で2007年11月に新婚旅行にて2週間インドネシア・バリ島に滞在した。帰国数日前より発熱、関節痛が出現し、帰国時も症状持続のため他院を受診し抗菌薬、解熱剤を処方され帰宅したが症状増悪し救急車にて当院救急外来に搬送された。簡易インフルエンザキットにて陰性であったが、高熱、関節痛及び咳嗽、咽頭痛などと上気道炎症状強く、問診にて現地の鶏との濃厚接触歴があったため鳥インフルエンザ感染疑い例としての患者対応を開始した。翌日には鳥インフルエンザ感染は否定され隔離解除、約1週間後には軽快退院し、以後症状を認めなかった。後日、ウイルス分離、血清抗体価よりオルソレオウイルス感染症であったことが判明した。

レオウイルス科のコウモリオルソレオウイルスによる急性上気道炎は2007年に初症例がマレーシアにて報告された。このウイルスはコウモリを自然宿主とする。とされ、水平感染の可能性が示唆されている。本患者は渡航先でコウモリとの直接の接触はなかったが、発症数日前に上気道症状を有する現地住民との接触歴を有していた。感染判明後直ちに本患者及び接触者を対象に血清学的検査が行われ、本患者では回復期に抗体が検出されたが、他の対象者は全て陰性であった。本症例は国内初症例であるとともに国際的にも1例目の報告以降に未だ報告を確認できていない。今回は日本人旅行者の多い旅行地での短期滞在で感染しており、また水平感染の可能性も示唆されていることから輸入感染症として今後わが国でも大変危惧される感染症である。加えて、症状がインフルエンザの症状と大変似ていることから鳥インフルエンザ、新型インフルエンザ感染症の擬似症例としても今後重要になると考える。

O-172 国内初の新興感染症「ヒトアナプラズマ症」2症例について

静岡県立大・食品栄養科学・微生物¹⁾,
高知県衛生研究所²⁾,
室戸病院³⁾,
愛媛県立中央病院⁴⁾,
岐阜大学⁵⁾,
国立感染症研究所細菌第一部⁶⁾,
国立感染症研究所ウイルス第一部⁷⁾
○大橋典男¹⁾, 千屋誠造²⁾, 船戸豊彦³⁾, 塩尻正明⁴⁾,
高野 愛⁵⁾, 川端寛樹⁶⁾, 安藤秀二⁷⁾, 岸本寿男⁷⁾

近年、マダニを介してヒトに発熱症状を起こす新興感染症「ヒトアナプラズマ症」が欧米で問題となっている。今回、2002~2003年に高知県で日本紅斑熱が疑われた患者18名の保存血液を解析したところ、2名からヒトアナプラズマ(*Anaplasma phagocytophilum*: Ap)に特異的なp44/msp2遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症の国内における存在を初めて確認した。1名はヒトアナプラズマ症で、もう1名はApと日本紅斑熱リケッチア(*Rickettsia japonica*: Rj)の混合感染症例であった。【症例1】61歳男性 農業。2003年1月5日より39℃台の発熱が出現。1月6日に近医受診。体幹中心に紅斑を認める。セフェム系抗菌薬が無効で、1月8日にA病院に紹介。日本紅斑熱疑いで入院。入院時、体幹中心の紅斑と、右肩背部に刺し口様の所見あり。WBC正常、CRP上昇、軽度肝機能障害。入院後MINO200mg/日の点滴で徐々に解熱し、紅斑、全身倦怠感も改善し、1月17日に退院となるも最終診断は不明であった。今回、保存血液からAp遺伝子が検出され、ヒトアナプラズマ症と診断された。【症例2】73歳男性 森林業。2002年8月29日より発熱と発疹が出現。9月2日に近医受診し日本紅斑熱疑いで入院。入院時38℃の発熱と、全身の発疹、右大腿部に刺し口様の出血跡あり。WBC正常、CRP上昇、中等度肝機能障害。入院後MINO200mg/日の点滴で徐々に解熱し、発疹も改善し、9月22日退院。今回、保存血液からAp遺伝子と、Rj遺伝子が検出され、両者の混合感染症例と診断された。今後リケッチア症を疑う患者では、ヒトアナプラズマ症も考慮すべきである。【非会員共同研究者: 鳥日図, 高娃(静岡県立大), 川森文彦(静岡県環衛研), 福永和俊(高知衛研), 浜宇津良治(中芸クリニック), 中島秀樹(高知大)】

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. 6. 15</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>人血清アルブミン</p>			<p>公表国 平力造, 伊藤綾香, 五井薫, 後藤直子, 百瀬俊也, 日野学. 第57回日本輸血・細胞治療学会総会; 2009 May 28-30; 大宮.</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</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>○輸血関連感染(疑)報告症例の現状と解析(2008年) 【はじめに】日本赤十字社では、薬事法に基づき全国の医療機関より収集した副作用・感染症報告を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告している。2008年に報告された輸血関連感染(疑)症例149例の現状と解析結果について報告する。 【対象と方法】調査対象がウイルスに起因する場合は当該製剤の保管検体等による個別NATにより、細菌の場合は当該製剤(使用済みバッグ)又は同一製造番号の血漿の細菌培養試験等により調査を行い解析した。 【結果と考察】149例の病原体別内訳はHBV61例(41%)、HCV38例(26%)、細菌46例(31%)、HEV2例、HIV1例、CMV1例であった。日赤調査によりHBV4例、HEV2例及び細菌2例の献血者検体に病原体を検出した。HBV4例、HEV1例は患者ウイルスとの塩基配列比較により因果関係が高いと評価した。残るHEV1例(輸血後患者ウイルス陰性)は、症状・輸血前後の血清学的検査結果により因果関係が高いと評価した。このHEV2例は、血漿分画製剤の製造販売業者からの献血後情報を発端により判明した事例であった。細菌2例は当該製剤(血小板製剤)からStaphylococcus aureus及びStreptococcus dysgalactiae ssp. equisimilisが同定され、各々患者菌株との遺伝子型別試験等の結果から因果関係が高いと評価した。輸血後B型肝炎の1例の受血者は、その後劇症肝炎により死亡した。輸血後感染症は種々の安全対策及び医療機関による適正使用の推進により減少傾向にある。日赤では安全性をこれまで以上に向上させる目的で2008年8月より血清学的検査を凝集法から化学発光酵素免疫法へ変更し、また、NATについてもより感度の高い新NATシステムによる検査を導入した。ヘモビジランスの一環として輸血関連感染症の動向を今後も注視し、安全対策の効果を検証し、解析結果をフィードバックし、更なる血液製剤の安全性向上に資することとしたい。</p>					<p>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 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL 血液を原料とすることによる感染症伝播等</p>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>2008年に全国の医療機関から報告された輸血関連感染症例の現状とその解析結果についての報告である。日本赤十字社では、血清学的検査に加え、HBV、HCV、HIV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、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」(平成20年12月26日付薬食発第1226011号)に基づき、輸血感染症の調査を行っている。</p>			<p>輸血感染症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。検査精度向上のため、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。</p>			



O-053 輸血関連感染(疑) 報告症例の現状と解析 (2008年)

日本赤十字社血液事業本部安全管理課

平 力造, 伊藤綾香, 五井 薫, 後藤直子, 百瀬俊也, 日野 学

TEL: 03-5534-7503 FAX: 03-5534-3774 E-mail: taira@bs.jrc.or.jp

【はじめに】日本赤十字社では、薬事法に基づき全国の医療機関より収集した副作用・感染症報告を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告している。2008年に報告された輸血関連感染(疑)症例149例の現状と解析結果について報告する。【対象と方法】調査対象がウイルスに起因する場合は当該製剤の保管検体等による個別NATにより、細菌の場合は当該製剤(使用済みバッグ)又は同一製造番号の血漿の細菌培養試験等により調査(日赤調査)を行い解析した。【結果と考察】149例の病原体別内訳はHBV 61例(41%)、HCV 38例(26%)、細菌 46例(31%)、HEV 2例、HIV 1例、CMV 1例であった。日赤調査によりHBV 4例、HEV 2例及び細菌 2例の献血者検体に病原体を検出した。HBV 4例、HEV 1例は患者ウイルスとの塩基配列比較により因果関係が高いと評価した。残るHEV 1例(輸血後患者ウイルス陰性)は、症状・輸血前後の血清学的検査結果により因果関係が高いと評価した。このHEV 2例は、血漿分画製剤の製造販売業者からの献血後情報を発端により判明した事例であった。細菌 2例は当該製剤(血小板製剤)から *Staphylococcus aureus* 及び *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* が同定され、各々患者菌株との遺伝子型別試験等の結果から因果関係が高いと評価した。輸血後B型肝炎の1例の受血者は、その後劇症肝炎により死亡した。輸血後感染症は種々の安全対策及び医療機関による適正使用の推進により減少傾向にある。日赤では安全性をこれまで以上に向上させる目的で2008年8月より血清学的検査を凝集法から化学発光酵素免疫法へ変更し、また、NATについてもより感度の高い新NATシステムによる検査を導入した。ヘモビジュランスの一環として輸血関連感染症の動向を今後も注視し、安全対策の効果を検証し、解析結果をフィードバックし、更なる血液製剤の安全性向上に資することとした。

O-054 20 プール NAT 導入後、初めて輸血後 HCV 感染を確認された再生不良性貧血の一例

名古屋市立大学病院輸血部¹⁾、名古屋市立大学医学研究科腫瘍・免疫内科学²⁾、愛知県赤十字血液センター³⁾、日本赤十字社中央血液研究所⁴⁾小池史泰¹⁾、坂野章吾¹⁾、石田高司²⁾、越知則子²⁾、村瀬幸雄²⁾、尾関一輝¹⁾、溝上雅史¹⁾、楠本 茂²⁾、小松弘和²⁾、上田龍三²⁾、神谷 忠³⁾、柚木久雄⁴⁾

TEL: 052-851-5511 FAX: 052-858-7410 E-mail: sbannos@med.nagoya-cu.ac.jp

輸血後 HCV 感染は HBV 感染に比べて、感染リスクの推定が困難な程、非常に少ない。今回、20 プール NAT 検査導入後、はじめて、輸血後 HCV 感染が成立した症例を経験した。54 歳、女性、最重症再生不良性貧血。輸血前感染症検査で HCV 抗体陰性、HCV コア蛋白陰性。2007 年 6 月 20 日に初回輸血。ATG、CyA 治療は効果なく、2007 年 10 月 1 日の同種骨髄移植前の感染症検査で肝機能正常、HCV 抗体 (CLEIA) 陰性であったが HCV コア蛋白が陽性 (28183.1fmol/L) を認めた。血液センターに副作用報告し、当院の輸血前凍結保存血清で HCV-RNA (PCR) 陰性を確認した。輸血に使用された 54 本 (RCC または PC) すべての保管検体の HCV 個別 NAT を実施し、1 検体 (8 月 17 日、RCC 輸血) の HCV-RNA 陽性検体が特定できた。この血液の分画原料用血漿を用い、患者、献血者の HCV コア領域 (196bp)、およびコア~E1~E2 領域 (1279bp) の核酸配列を RT-PCR direct sequence、分子系統樹により比較解析した。両者の核酸配列が一致し、輸血による HCV 感染と考えられた。2007 年 10 月 17 日に骨髄移植を施行し、2008 年 3 月 30 日に肺炎のため死亡された。HCV 混入血の輸血から約 7 ヶ月の経過で HCV 抗体が陽性になることはなく、AST/ALT の上昇もほとんどなかったが、HCV コア蛋白値は 5000fmol/L 以上であった。20 プール NAT 陰性献血血液由来の血液製剤からの HCV 感染の報告は本邦では初めてであり、本例は非常に微量な HCV が、宿主の免疫能低下により、感染が成立したこと。肝機能異常がなく、HCV 抗体陰性であり、HCV コア蛋白が測定されなければ、最後まで HCV 感染は不明あり、移植後免疫能が回復したときに肝炎発症した可能性がある。血液疾患など宿主の免疫能により、極めて微量の HCV により、感染が成立し、輸血後感染症検査の重要性、HCV コア蛋白測定の必要性を示唆している。

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. 5. 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>人血清アルブミン</p>				<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. N Engl J Med. 2009 May 22.</p>	<p>世界各国</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○ヒトにおけるブタ由来の新型インフルエンザA型ウイルスの発現 背景: 米国において、2009年4月15日と4月17日に、疫学的に無関係な患者2例の検体でブタ由来の新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルス(S-OIV)が同定された。同一のウイルス株が、メキシコ、カナダ、その他の地域で検出された。我々は、急速に拡大しつつある米国のアウトブレイクで確定されたヒトS-OIV感染症例642例を報告する。 方法: 米国でsubtype分類されていないヒトのインフルエンザA型感染の強化サーベイランスが実行された。検体は、RT-PCR法によるS-OIVの確認検査を行うために、米国疾病対策センターに送られた。 結果: 4月15日から5月5日までの期間に、S-OIV感染確定例合計642症例が41の州で確認された。患者の年齢は3ヵ月齢～81歳の範囲で、60%は18歳以下であった。データのある患者のうち、18%にメキシコへの最近の渡航歴があり、16%はS-OIVアウトブレイクが発生した学校で特定された。最も好発した症状は、発熱(患者の94%)、咳(92%)、咽喉炎(66%)であった。25%の患者は下痢を呈し、25%に嘔吐があった。入院の状況が判明した患者399名のうち、36名(9%)が入院を必要とした。データを有する22名の入院患者のうち、12名は季節性インフルエンザ重症化の高いリスクを示す特徴があり、11名は肺炎をきたし、8名は集中治療室での治療を要し、4名は呼吸不全を起こし、2名は死亡した。S-OIVは、今まで同定されていない固有のゲノム組成を持つと判断された。 結論: ブタ由来の新型インフルエンザA型ウイルスは、軽症から重症疾患まで引き起こす、発熱性呼吸器感染症アウトブレイクの原因として特定された。確認された症例数は、実際の発現症例よりも少ない可能性が高い。</p>					<p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすること由来する感染症伝播等</p>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>2009年4月以降、米国において急速に拡大したブタ由来の新型インフルエンザA型(H1N1)アウトブレイクの確定症例642例の報告である。 インフルエンザウイルスは脂質膜を持つRNAウイルスである。本剤によるインフルエンザ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ため、本剤の安全性は確保されていると考える。</p>			<p>日本赤十字社では、問診で発熱などの体調不良者を献血不適としている。更に、平成21年5月18日付薬食血発第0518001号「新型インフルエンザの国内発生に係る血液製剤の安全性確保について」に基づき、新型インフルエンザの患者又は罹患の疑いのある患者と7日以内に濃厚な接触があった人の献血を制限するほか、献血後に新型インフルエンザと診断された場合には当該血漿の使用を禁止している。新型インフルエンザが流行した場合、献血者減少につながることも予想されることから、今後も引き続き情報の収集に努める。</p>			

19

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 18, 2009

VOL. 360 NO. 25

Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans

Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team*

ABSTRACT

BACKGROUND

On April 15 and April 17, 2009, novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) was identified in specimens obtained from two epidemiologically unlinked patients in the United States. The same strain of the virus was identified in Mexico, Canada, and elsewhere. We describe 642 confirmed cases of human S-OIV infection identified from the rapidly evolving U.S. outbreak.

METHODS

Enhanced surveillance was implemented in the United States for human infection with influenza A viruses that could not be subtyped. Specimens were sent to the Centers for Disease Control and Prevention for real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction confirmatory testing for S-OIV.

RESULTS

From April 15 through May 5, a total of 642 confirmed cases of S-OIV infection were identified in 41 states. The ages of patients ranged from 3 months to 81 years; 60% of patients were 18 years of age or younger. Of patients with available data, 18% had recently traveled to Mexico, and 16% were identified from school outbreaks of S-OIV infection. The most common presenting symptoms were fever (94% of patients), cough (92%), and sore throat (66%); 25% of patients had diarrhea, and 25% had vomiting. Of the 399 patients for whom hospitalization status was known, 36 (9%) required hospitalization. Of 22 hospitalized patients with available data, 12 had characteristics that conferred an increased risk of severe seasonal influenza, 11 had pneumonia, 8 required admission to an intensive care unit, 4 had respiratory failure, and 2 died. The S-OIV was determined to have a unique genome composition that had not been identified previously.

CONCLUSIONS

A novel swine-origin influenza A virus was identified as the cause of outbreaks of febrile respiratory infection ranging from self-limited to severe illness. It is likely that the number of confirmed cases underestimates the number of cases that have occurred.

The members of the writing group (Fatimah S. Dawood, M.D., Epidemic Intelligence Service, Office of Workforce and Career Development; and Seema Jain, M.D., Lyn Finelli, Dr.P.H., Michael W. Shaw, Ph.D., Stephen Lindstrom, Ph.D., Rebecca J. Garten, Ph.D., Larisa V. Gubareva, M.D., Ph.D., Xiyun Xu, M.D., Carolyn B. Bridges, M.D., and Timothy M. Uyeki, M.D., M.P.H., M.P.P., Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases — all at the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta) assume responsibility for the overall content and integrity of the article. Address reprint requests to Dr. Dawood at the Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd. NE, MS A-32, Atlanta, GA 30333, or at fdawood@cdc.gov; or to Dr. Shaw at the Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd. NE, MS G-16, Atlanta, GA 30333, or at mshaw1@cdc.gov.

*The members of the Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team are listed in the Appendix.

This article (10.1056/NEJMoa0903810) was published on May 7, 2009, and was last updated on June 3, 2009, at NEJM.org.

N Engl J Med 2009;360:2605-15.

Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

TRIPLE-REASSORTANT SWINE INFLUENZA viruses, which contain genes from human, swine, and avian influenza A viruses, have been identified in swine in the United States since 1998,^{1,2} and 12 cases of human infection with such viruses were identified in the United States from 2005 through 2009.³ On April 15 and April 17, 2009, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) identified two cases of human infection with a swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) characterized by a unique combination of gene segments that had not been identified among human or swine influenza A viruses. As of May 5, 2009, cases of human infection with the same novel virus have also been identified in Mexico, Canada, and elsewhere. We report the first 642 confirmed cases of human infection with this virus in the United States.

METHODS

PATIENTS IN OUTBREAK

On March 30, 2009, in San Diego County, California, a 10-year-old boy with asthma (Patient 1) had an onset of fever, cough, and vomiting. On April 1, he was evaluated in an urgent care clinic, where he received treatment for his symptoms. He recovered from the illness within approximately 1 week. An influenza A virus that could not be sub-typed was identified from a nasopharyngeal specimen that was collected from Patient 1 as part of a clinical trial to evaluate an experimental diagnostic test. As specified by the study protocol, the specimen was then sent to a reference laboratory for further testing and was found to be positive for influenza A virus but negative for both human H1 and H3 subtypes, with the use of real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) testing. On April 15, the CDC received the clinical specimen and identified a novel influenza A (H1N1) virus of swine origin. On the same day, the CDC notified the California Department of Public Health, and an epidemiologic investigation was initiated by state and local health department officials and animal health officials. A viral isolate was found to contain genes from triple-reassortant swine influenza viruses that were known to circulate among swine herds in North America and two genes encoding the neuraminidase and matrix proteins that were most closely related to genes of viruses obtained from

ill pigs in Eurasia, according to results available in GenBank.

On March 28, 2009, in Imperial County, California, a 9-year-old girl (Patient 2) without an epidemiologic link to Patient 1 had an onset of cough and fever. Two days later, she was taken to an outpatient clinic that was participating in an influenza surveillance project. A nasopharyngeal swab was collected at the clinic. Patient 2 was treated with amoxicillin-clavulanate, and she had an uneventful recovery. The nasopharyngeal specimen was sent to the Naval Health Research Center in San Diego, where an influenza A virus that could not be subtyped was identified. The specimen was shipped to the CDC, where it was received on April 17, and a novel influenza A (H1N1) virus of swine origin was identified. The genotype of the virus was similar to that of the virus isolated from the sample obtained from Patient 1. On April 17, both cases were reported to the World Health Organization (WHO), according to the provisions of the International Health Regulations.

Epidemiologic investigation of Patients 1 and 2 revealed that neither patient had a recent history of exposure to swine. According to protocol, the identification of these two epidemiologically unlinked patients with novel S-OIV infection prompted the CDC to notify state and local health departments, which initiated case investigations and implemented enhanced surveillance for influenza A viruses that could not be subtyped. The CDC issued recommendations to clinicians, asking that they consider the diagnosis of S-OIV infection in patients with an acute febrile respiratory illness who met the following criteria: residence in an area where confirmed cases of human infection with S-OIV had been identified, a history of travel to such areas, or contact with ill persons from these areas in the 7 days before the onset of illness. If S-OIV infection was suspected in a patient, clinicians were asked to obtain a nasopharyngeal swab from the patient and to contact their state and local health departments in order to facilitate initial testing of the specimen by RT-PCR assay at the state public health laboratory. State public health laboratories were asked to send all specimens identified as influenza A viruses that could not be subtyped to the CDC for further investigation. Additional cases were identified with the use of a nationally standardized case definition of confirmed swine influenza A (H1N1) vi-

rus infection, which was defined as an acute febrile respiratory illness with the presence of S-OIV confirmed by real-time RT-PCR, viral culture, or both.

This report was exempt from the requirement for institutional review, and the privacy rule of the Health Insurance Portability and Accountability Act did not apply since it was a public health investigation.

REAL-TIME RT-PCR

The CDC has developed a real-time RT-PCR assay to detect seasonal influenza A, B, H1, H3, and avian H5 serotypes. This assay has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) and was distributed in December 2008 through U.S. Public Health laboratories and the WHO's Global Influenza Surveillance Network. Primers and probes specific for swine influenza A (H1 and H3 subtypes) were recently developed and tested for use in a modified version of this assay for the detection of human infection with swine influenza viruses. These previously developed reagents allowed the CDC to quickly modify the existing assay for specific detection of S-OIV. Technical details on this assay have been published on the WHO Global Influenza Programme Web site at www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCrealtimeRTPCRprotocol_20090428.pdf.

NUCLEOTIDE SEQUENCING AND PHYLOGENETIC ANALYSIS

A total of 49 viral isolates from specimens obtained from patients with confirmed S-OIV infection in 13 states in the United States were grown in MDCK cell cultures. Amplicons for sequencing were generated by reverse transcription, followed by PCR amplification to generate overlapping double-stranded DNA amplicons covering each of eight segments of the influenza virus genome. Primers were designed to bind approximately every 200 to 250 nucleotides along the genome with degenerate bases to allow for sequence variation (for details, see the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org).

Sequencing reactions were performed on a standard high-throughput sequencing system with the use of BigDye Terminator, version 3.1 (Applied Biosystems) with 1 mm³ of template double-stranded DNA. Sequence data were assembled and contiguous sequences were generated with the

Sequencher software package, version 4.7 (Gene Codes). All sequence data that were used in this study are available from GenBank (see the Supplementary Appendix for details).

PHYLOGENETIC ANALYSIS

Phylogenetic trees were inferred with the use of the maximum-likelihood method in the GARLI 0.96b7 package. All phylogenetic analyses were visualized in TreeView, version 1.6.6.

RESULTS

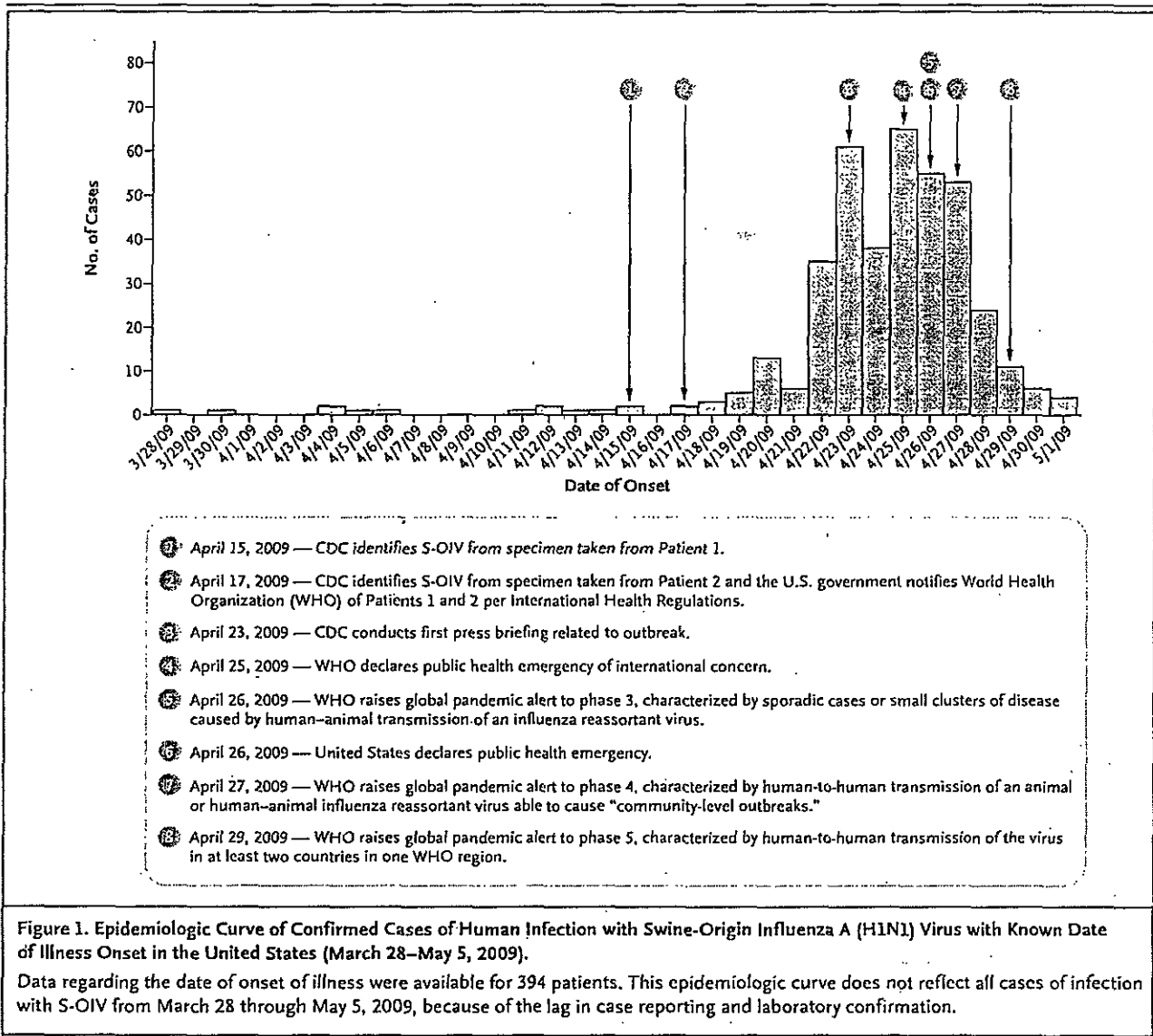
PATIENTS

From April 15 through May 5, 2009, a total of 642 confirmed cases of human infection with the outbreak strain of S-OIV were identified in 41 states (Fig. 1 and 2). Cases of human infection with the outbreak strain of S-OIV were also reported in Mexico, Canada, and other countries.⁴ Among 381 U.S. patients for whom data were available, 18% reported having traveled to Mexico within 7 days before the onset of illness; of these patients, 7 were subsequently hospitalized.

Four clusters of confirmed S-OIV infection were identified early in the investigation in schools and universities in South Carolina (7 students), Delaware (22 students), Texas (5 students), and New York (70 students, school staff, and contacts of students). Some students attending the school in New York where the cluster of confirmed cases occurred and who did not have confirmed infection were reported to have traveled to Mexico during the week preceding the cluster of illnesses. In addition to the confirmed cases that were identified in the four school outbreaks, respiratory illnesses for which samples were not obtained occurred among household and school contacts of patients with confirmed S-OIV infection.

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FEATURES

The age of patients with confirmed S-OIV infection ranged from 3 months to 81 years (Table 1). A total of 40% of patients were between the ages of 10 and 18 years, and only 5% of patients were 51 years of age or older. Among the patients for whom clinical information was available, the most common symptoms were fever (94%), cough (92%), and sore throat (66%). In addition, 25% of patients had diarrhea, and 25% had vomiting.



Of the 399 patients with confirmed S-OIV infection for whom hospitalization status was known, 36 (9%) required hospitalization. The age of hospitalized patients ranged from 19 months to 51 years. Of the 22 hospitalized patients for whom data were available, 4 (18%) were children under the age of 5 years, and 1 patient (4%) was pregnant. Nine patients (41%) had chronic medical conditions: a 41-year-old woman with autoimmune disease treated with multiple immunosuppressive agents; a 35-year-old man with Down's syndrome and a history of congenital heart disease; a 33-year-old woman who was 35 weeks pregnant and who had been in relatively good health with a history of mild asthma and psoriasis

that were not being treated with medications; a 22-month-old child with a history of neonatal myasthenia gravis, a ventriculoseptal defect, swallowing dysfunction, and chronic hypoxia; and five patients with asthma alone. Seven patients (32%) reported having traveled to Mexico within 7 days before the onset of illness. Eleven patients (50%) had radiologically confirmed pneumonia, including one patient who had pneumomediastinum, one patient who had necrotizing pneumonia, and one patient who had an empyema that was surgically drained, with no growth from culture of empyema fluid. Eight patients (36%) required admission to an intensive care unit, and four patients (18%) had respiratory failure requiring

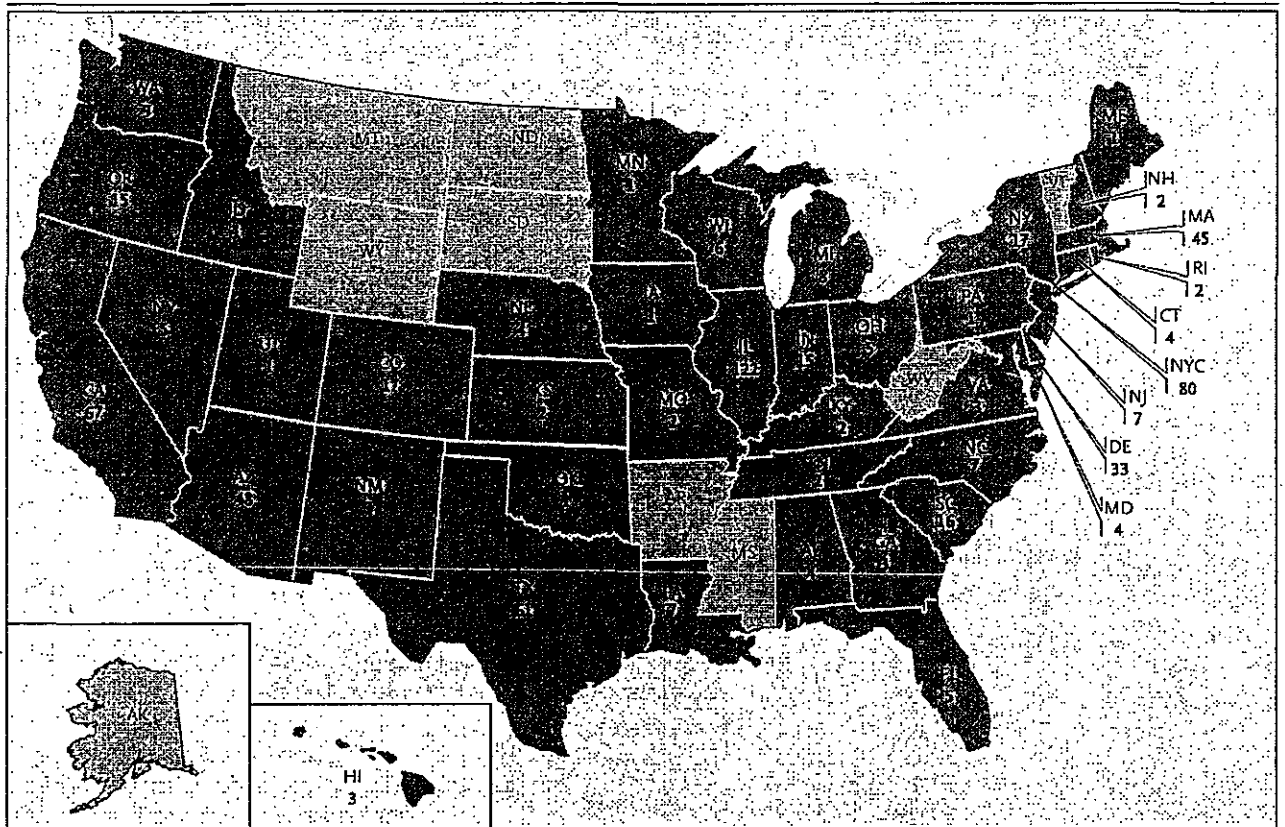


Figure 2. Distribution of 642 Confirmed Cases of Human Infection with Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in the United States (May 5, 2009).

There were no cases in the District of Columbia. One case involving a resident of Kentucky occurred in Georgia.

mechanical ventilation. Fourteen patients (74%) were treated with oseltamivir after admission to the hospital. As of May 5, 18 of the 22 patients (82%) had recovered from the acute illness; 2 patients — a previously healthy 23-month-old child and a previously healthy 30-year-old woman — remained critically ill with respiratory failure, and the 22-month-old child with neonatal myasthenia gravis and the 33-year-old woman who was pregnant when she became ill died.

LABORATORY ANALYSES

Original clinical samples that were obtained from all 642 patients with confirmed infection and that were received by the CDC were tested with the use of real-time RT-PCR assays for swine influenza, and all the samples were confirmed to be positive for S-OIV. Among the 49 S-OIV isolates from 13 states in the United States that were sequenced at the CDC as of May 5, 2009, all were 99 to 100% identical in all genes. Phylogenetic analysis of se-

quences of all genes of A/California/04/2009, the virus isolated from Patient 1, showed that its genome contained six gene segments (PB2, PB1, PA, HA, NP, and NS) that were similar to ones previously found in triple-reassortant swine influenza viruses circulating in pigs in North America (Table 2). The genes encoding neuraminidase (NA) and M protein (M) were most closely related to those in influenza A viruses circulating in swine populations in Eurasia (Fig. 3). This particular genetic combination of influenza virus segments had not been seen before in the United States or elsewhere. Previous North American triple-reassortant swine influenza A (H1) viruses were known to be composed of the hemagglutinin (HA), nucleoprotein (NP), NA, M, and nonstructural protein (NS) genes, originating from classic swine influenza A viruses; the polymerase PB2 (PB2) and polymerase (PA) genes from avian influenza viruses from the North American lineage; and the polymerase PB1 (PB1) gene from human influenza A viruses.

Table 1. Characteristics and Symptoms of the 642 Patients with Confirmed Swine-Origin Influenza A (H1N1).

Characteristic	Value
Male sex — no./total no. (%)	302/592 (51)
Age	
Median — yr	20
Range — yr	3 mo to 81 yr
Age group — no./total no. (%)	
0–23 mo	14/532 (3)
2–4 yr	27/532 (5)
5–9 yr	65/532 (12)
10–18 yr	212/532 (40)
19–50 yr	187/532 (35)
≥51 yr	27/532 (5)
Student in school outbreak — no./total no. (%)	104/642 (16)
Recent history of travel to Mexico — no./total no. (%)*	68/381 (18)
Clinical symptoms — no./total no. (%)	
Fever	371/394 (94)
Cough	365/397 (92)
Sore throat	242/367 (66)
Diarrhea	82/323 (25)
Vomiting	74/295 (25)
Hospitalization — no./total no. (%)	
Total	36/399 (9)
Had infiltrate on chest radiograph	11/22 (50)
Admitted to intensive care unit	8/22 (36)
Had respiratory failure requiring mechanical ventilation	4/22 (18)
Treated with oseltamivir	14/19 (74)
Had full recovery	18/22 (82)
Vaccinated with influenza vaccine during 2008–2009 season	3/19 (16)
Died	2/36 (6)

* A recent history was defined as travel to Mexico no more than 7 days before the onset of illness.

such as A/swine/Belgium/1/83 H1N1 (Fig. 2 in the Supplementary Appendix). In contrast, the H1N1 triple-reassortant swine influenza virus in the recent human infections contains NA from the North American swine lineage.³ The NA genes from the Eurasian and North American swine influenza virus lineages are highly divergent, with more than 77 differences in amino acids between these lineages. There are two differences in nucleotides and one difference in amino acids between the viruses isolated from specimens taken from Patients 1 and 2. Data from both genetic sequencing and functional neuraminidase-inhibition assays indicate that all S-OIVs that have been examined are susceptible to both oseltamivir and zanamivir, two antiviral medications approved for the prevention and treatment of influenza in the United States (Table 3).

Like NA, the M gene of A/California/04/2009 has the closest homology to the M gene in the Eurasian lineage of swine influenza viruses (Fig. 3 in the Supplementary Appendix). Analyses of the M gene from all samples from the current epidemic showed a serine 31-to-asparagine mutation that confers resistance to M2 blockers (adamantanes), including amantadine and rimantadine. This phenotype is typical for recent Eurasian lineage swine influenza viruses but has not previously been seen in American swine viruses.

Sequences of the PB1, PB2, PA, NP (replication complex), and NS genes obtained from samples from the current epidemic have the closest homology to the genes in the swine influenza viruses that have been recently isolated in the United States from the North American swine lineage. These sequences were 99 to 100% identical at the amino acid level (data not shown; sequences are available from GenBank).

DISCUSSION

Although the HA of S-OIV belongs to the same lineage as the gene found in recent human cases of triple-reassortant influenza A (H1) virus infection, the two genes differ by approximately 20 to 30 amino acids in the HA1 regions alone (Fig. 1 in the Supplementary Appendix). Among viral isolates from the current epidemic, there were up to five nucleotide changes resulting in four amino acid changes in HA.

The NA of S-OIV has the closest homology to the Eurasian lineage of swine influenza viruses,

As of May 5, 2009, a total of 642 cases of human infection with a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus have been identified in the United States, and additional cases have been identified in Mexico, Canada, and elsewhere.⁴ On April 25, the WHO declared a public health emergency of international concern, and on April 26, the United States declared a public health emergency. On April 29, the WHO raised the pandemic influenza phase from 4 to 5, indicating that human-to-human transmission of the virus was occurring

in at least two countries in one WHO region. The emergence of S-OIV infection among humans presents the greatest pandemic threat since the emergence of influenza A (H3N2) virus in 1968.

In the United States to date, most confirmed cases of S-OIV infection have been characterized by self-limited, uncomplicated febrile respiratory illness and symptoms similar to those of seasonal influenza (cough, sore throat, rhinorrhea, headache, and myalgia), but approximately 38% of cases have also involved vomiting or diarrhea, neither of which is typical of seasonal influenza. However, some patients have been hospitalized with more severe disease, and two patients have died. The observation that 60% of patients were 18 years of age or younger suggests that children and young adults may be more susceptible to S-OIV infection than are older persons or that because of differences in social networks, transmission to older persons has been delayed. It is also possible that elderly persons may have some level of cross-protection against S-OIV infection from preexisting antibodies against other influenza A (H1N1) viruses, as suggested by serologic studies of the 1976 swine influenza vaccine.^{5,6} A potential case-ascertainment bias may also exist, with more young people being tested as part of outbreaks of S-OIV infection in schools⁷ and fewer older persons being tested for influenza. However, the epidemic is evolving rapidly, and the number of confirmed cases is an underestimate of the number of cases that have occurred.

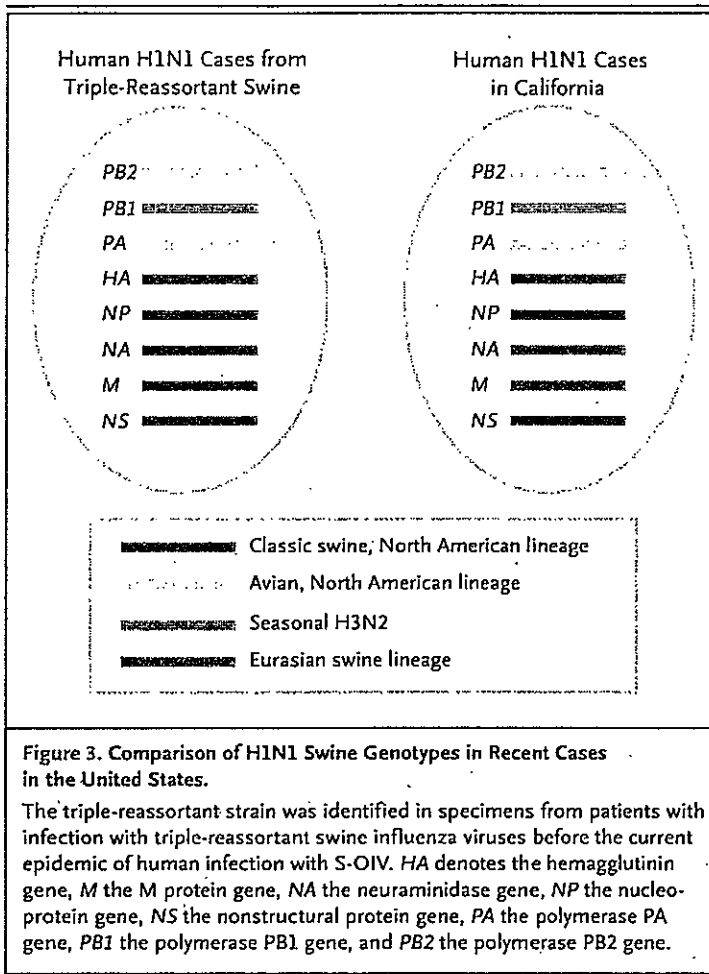
Continued identification of new cases in the United States and elsewhere indicates sustained human-to-human transmission of this novel influenza A virus. The modes of transmission of influenza viruses in humans, including S-OIV, are not known but are thought to occur mainly through the dissemination of large droplets and possibly small-particle droplet nuclei⁸ expelled when an infected person coughs. There is also potential for transmission through contact with fomites that are contaminated with respiratory or gastrointestinal material.^{9,10} Since many patients with S-OIV infection have had diarrhea, the potential for fecal viral shedding and subsequent fecal-oral transmission should be considered and investigated. Until further data are available, all potential routes of transmission and sources of viral shedding should be considered.

The incubation period for S-OIV infection appears to range from 2 to 7 days; however, addi-

Table 2. Phylogenetic Analysis of Sequences of all Genes Identified in A/California/04/2009.*

Gene	Nucleotide Length	NCBI Number	Strain	Lineage	Subtype	Identities	Additional Information
HA	1701	A/455600.1	A/Swine/Indiana/P12439/00	North American swine	H1N2	1621/1701 (95%)	
NA	1410	A/412690.1	A/Swine/Belgium/1/83	Eurasian swine	H1N1	1302/1410 (92%)	
M	972	A/293925.1	A/Hong Kong/1774/99	Eurasian swine	H3N2	945/972 (97%)	Human case of H3N2 Eurasian swine influenza
PB2	2264	EU301177.2	A/swine/Korea/JNS06/2004	North American swine	H3N2	2186/2264 (96%)	
PB1	2274	AF342823.1	A/Wisconsin/10/98	North American swine	H1N1	2203/2274 (96%)	
PA	925	AF455717.1	A/Swine/North Carolina/93523/01	North American swine	H1N2	877/925 (94%)	
NP	1497	AF251415.2	A/Swine/Iowa/533/99	North American swine	H3N2	1449/1497 (96%)	
NS	838	AF153262.1	A/Swine/Minnesota/9088-2/98	North American swine	H3N2	809/838 (96%)	

* Data were derived from the Human Genome Project with the use of the Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) algorithm (www.ncbi.nlm.nih.gov).



tional information is needed. On the basis of data regarding viral shedding from studies of seasonal influenza, most patients with S-OIV infection might shed virus from 1 day before the onset of symptoms through 5 to 7 days after the onset of symptoms or until symptoms resolve; in young children and in immunocompromised or severely ill patients, the infectious period might be longer.¹¹ Studies of viral shedding to define the infectious period are under way. The potential for persons with asymptomatic infection to be the source of infection to others is unknown but should be investigated.

The clinical spectrum of novel S-OIV infection is still being defined, but both self-limited illness and severe outcomes, including respiratory failure and death, have been observed among identified patients — a wide clinical spectrum similar to that seen among persons infected with earlier strains of swine-origin influenza viruses³

and seasonal influenza viruses.¹² The severe illness and deaths associated with seasonal influenza epidemics are in large part the result of secondary complications, including primary viral pneumonia, secondary bacterial pneumonia (particularly with group A streptococcus, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*),¹³⁻¹⁵ and exacerbations of underlying chronic conditions.¹⁶ These same complications may occur with S-OIV infection. Patients who are at highest risk for severe complications of S-OIV infection are likely to include but may not be limited to groups at highest risk for severe seasonal influenza: children under the age of 5 years, adults 65 years of age or older, children and adults of any age with underlying chronic medical conditions, and pregnant women.^{17,18} Of the 22 hospitalized patients with confirmed S-OIV infection who have been identified thus far and for whom data are available, 12 had characteristics (pregnancy, chronic medical conditions, or an age of less than 5 years) that conferred an increased risk of severe seasonal influenza, although none of the patients were 65 years of age or older.

Human infection with novel S-OIV emerged in the United States at a time when seasonal influenza A and B virus activity was decreasing. The cocirculation of human influenza A (H1N1) virus, influenza A (H3N2) virus, or influenza B virus in areas where human cases of S-OIV infection are being identified presents diagnostic and treatment challenges for clinicians. Clinicians should consider the diagnosis of S-OIV infection in patients with febrile respiratory illness seeking care in affected areas or in those who have traveled to affected areas. The CDC has developed a Swine Influenza Virus Real-Time RT-PCR Detection Panel. Under the Project Bioshield Act of 2004, the FDA has issued an emergency-use authorization, allowing for the use of this assay by state public health laboratories to respond to the current outbreak.¹⁹ If S-OIV infection is suspected and diagnostic testing is indicated, clinicians should obtain a nasopharyngeal specimen, notify their local public health department, and arrange for specimens to be tested for S-OIV by Swine Influenza Virus Real-Time RT-PCR Detection Panel, according to local and state public health guidance and after consideration of local laboratory capacity for diagnostic testing.

Two classes of antiviral medication are available for the treatment of seasonal human influ-

enza: neuraminidase inhibitors (oseltamivir and zanamivir) and adamantanes (rimantadine and amantadine). During the 2008–2009 influenza season, almost all circulating human influenza A (H1N1) viruses in the United States were resistant to oseltamivir.²⁰ However, genetic and phenotypic analyses indicate that S-OIV is susceptible to oseltamivir and zanamivir but resistant to the adamantanes.²¹ At this time, the clinical effectiveness of antiviral treatment for S-OIV infection is unknown. As of May 5, 2009, the CDC has recommended that given the severity of illness observed among some patients with S-OIV infection, therapy with neuraminidase inhibitors should be prioritized for hospitalized patients with suspected or confirmed S-OIV infection and for patients who are at high risk for complications from seasonal influenza. As recommendations are updated, they will be posted on the CDC's Web site at www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm. The FDA has issued an emergency-use authorization that approves the use of oseltamivir to treat influenza in infants under the age of 1 year (treatment that is normally approved for those 1 year of age or older) and for chemoprophylaxis in infants older than 3 months of age (chemoprophylaxis that is normally approved for children 1 year of age or older).¹⁹

Prevention and control measures for S-OIV are based on our understanding of seasonal human influenza²² and consideration of potential modes of transmission. As of May 5, 2009, the CDC has recommended that health care workers who provide direct care for patients with known or suspected S-OIV infection should observe contact and droplet precautions, including the use of gowns, gloves, eye protection, face masks, and fit-tested, disposable N95 respirators. In addition, patients with confirmed or suspected S-OIV infection should be placed in a single-patient room with the door kept closed, and airborne-infection isolation rooms with negative-pressure handling should be used whenever an aerosol-generating procedure is being performed. Frequent hand washing with soap and water may reduce the risk of infection and transmission.²³ As recommendations are updated, they will be posted at www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm. Because the novel S-OIV strain is antigenically distinct from the influenza A (H1N1) strain represented in the 2008–2009 influenza vaccine, seasonal influenza

Table 3. Susceptibility of 37 Isolates of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus to Neuraminidase Inhibitors.*

Variable	Oseltamivir		Zanamivir	
	IC ₅₀ nM	R/S	IC ₅₀ nM	R/S
Mean	0.57	S	0.59	S
Median	0.54		0.59	
Seasonal control				
Known susceptibility	0.63	S	0.60	S
Known resistance	265.27	R	1.27	S

* Susceptibility was analyzed with the use of chemiluminescent neuraminidase inhibition assay with the NASTar Kit (Applied Biosystems). IC₅₀ denotes inhibitory concentration of 50%, R resistant, and S susceptible.

vaccination during the 2008–2009 influenza season is not anticipated to provide protection against novel S-OIV infection. A strain of S-OIV has been identified as a potential egg-derived candidate strain for S-OIV vaccine development and has been sent to partner laboratories for evaluation and further development.

Given the rapidly evolving nature of this outbreak, the CDC's recommendations are likely to change as more information becomes available. Clinicians are advised to monitor the H1N1 Influenza Center (NEJM.org) and the CDC Web site (www.cdc.gov/h1n1flu/) for changes in guidance for testing, treatment, and infection control.

In conclusion, we report an outbreak of human infection with a novel influenza A (H1N1) virus of swine origin in the United States, which is spreading through sustained human-to-human transmission in multiple countries. The identification of human S-OIV infection in geographically dispersed countries and across continents demonstrates the ease with which infection can be spread and facilitated by air and land travel and community networks and gatherings. As enhanced surveillance for S-OIV infection is implemented globally, additional cases are expected to be identified. The cases of infection with S-OIV described in this report may provide guidance for clinicians with respect to presenting symptoms and outcomes of infection with this novel virus.

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

The findings and conclusions in this article are those of the authors and do not necessarily represent the views of the CDC.

We thank all the local and state public health officials and our colleagues at the CDC for their contributions to this article.

APPENDIX

The members of the Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Investigation Team are as follows (asterisks indicate members of the Epidemic Intelligence Service, Office of Workforce and Career Development, Centers for Disease Control and Prevention): Alabama Department of Public Health: S. Massingale, T. Pippin, S. Davidson; Alaska Department of Health and Social Services: J. Butler, J. McLaughlin, E. Funk; Arizona Department of Health Services: S.M. Anderson, L. Erhart, K.K. Komatsu; American Samoa Government Department of Health: S. Lemusu, S. Mageo, I. Tuliau; California Department of Public Health: M. Acosta, O. Anderson, G. Chavez, S. Chen, D. Cottam, C. Fritz, D. Gilliss, C. Glaser, J. Glover, H. Guevara, K. Hansen, K. Harriman, R. Harrison, D. Hatch, H. Kayman, J. Kim, A. Kimura, A. Kjemtrup, R. Kreutzer, J. Louie, B. Lyman, B. Matyas, S. Messenger, E. Moyer, R. Neiman, H. Rosen, J. Rosenberg, L. Rudolph, K. Salibay, M. Samuels, R. Schechter, D. Schnurr, R. Shaikh-Lesko, C. Sheets, C. Starling, B. Sun, J. Talarico, D. Vugia, C. Wheeler, K. Winter, D. Wohlfeiler, E. Yamada; Colorado Department of Public Health and Environment: J. Kenfield, K. Gershman, N. Calonge; Connecticut Department of Public Health: M. Carter, J. Fontana, P. Mshar; Dickinson County Health Department: L. Davies, B.L. Holmes; District of Columbia Department of Health: C. Glymph, G. Lum, R. Diggs; Florida Department of Health: L. Ball, J. Hamilton, R. Hopkins; Guam Department of Public Health and Social Services: L. Duguies, A. Mathew, J.T. O'Mallan; Georgia Department of Public Health: D. Cole, C.L. Drenzek, T. Parrott; Hawaii Department of Health: J.L. Elm, M. Nakata, S.Y. Park; Houston Department of Health and Human Services: D. Awosika-Olumo; Illinois Department of Public Health: C. Finley, K. Hunt, K. McMahon; Imperial County Public Health Department: P. Kriner, K. Lopez, M. Rios; Indiana State Department of Health: M. Glazier, J. Monroe, S. Richards; Iowa Department of Public Health: A. Garvey, M. Harris, P. Quinlisk; Kansas Department of Health and Environment: M.C. Bañez Ocfemia, D.C. Hunt, D. Neises, I.C. Trevino-Garrison; Kentucky Department of Public Health: K.E. Humbaugh, E.C. Lutterloh, T.J. Sugg; Louisiana Department of Health and Hospitals: J. Guidry, S. Martin, R. Ratard; Maine Department of Health and Human Services: K. Gensheimer, A. Pelletier, S. Robinson; Maryland Department of Health and Mental Hygiene: D. Blythe; Massachusetts Department of Public Health: N.M. Cocoros, S.M. Lett, S. Smole; Michigan Department of Community Health: J. Collins, S. Vagasky, E. Wells; Mississippi State Department of Health: M. Currier, P. Byers, R. James; Minnesota Department of Health: A. DeVries, R. Lynfield, S. Magnan; Missouri Department of Health and Senior Services: K. Oo, S. Patrick, G. Turabelidze; Montana Department of Health and Human Services: B. Barnard, A. Weber, J. Mason; Naval Health Research Center: D. Faix, P. Blair; Navy Medical Center, San Diego, CA: S. Sherman, J. Tueller; Nebraska Department of Health and Human Services: T. Safranek, J. Schaeffer, R. Williams; New Hampshire Department of Health and Human Services: C. Adamski, E. Talbot, S. Mcrae-Stern; New Jersey Department of Health and Human Services: C. Genese, M. Malavet, L. McHugh; New York City Department of Health and Mental Hygiene: Swine Flu Investigation Team; New York State Department of Health: K. St. George, K. Noyes, P.F. Smith; North Carolina Department of Health and Human Services: J. Casani, J. Engel, Z. Moore; North Dakota Department of Health: D. Dwelle, M. Feist, T. Wiedrich; Ohio Department of Health: J. O'Quin, K. Boyland, B. Bradley, F. Smith, K. Smith, K. Winpisinger; Oklahoma State Department of Health: K. Bradley, M. McDermott, K. Rayno; Oregon Department of Health: P. Cieslak, K. Hedberg, M. Kohn; Pennsylvania Department of Health: J. Lute, M. Moll, S. Ostroff; Randolph Air Force Base 12th Medical Group: S.Y. Green; Rhode Island Department of Health: U. Bandy, T. Cooper, E. King; San Antonio Metropolitan Health District: B.J. Alsip, F.A. Blevins, F.A. Guerra, R. Sanchez; San Diego County Health and Human Services: M. Ginsberg, J. Johnson, A. Maroufi, D. Sunega; South Carolina Department of Health and Environmental Control: D. Drociuk, J. Gibson, G. Potter; South Dakota Department of Health: V. Horan, B. Jameson, L. Kightlinger; Tennessee Department of Health: T. Jones, D. Kirschke, K. Moore; Texas Department of State Health Services: C. Alaniz, C. Davis, R. Espinoza, V.P. Fonseca, S. Guerra, B. Hannemann, G. Heseltine, R. Jones, C. Morgan, N. Pascoe, S. Penfield, C. Rohr-Allegri, T. Shim, J. Taylor, R. Taylor, N. Walea, D. Zane; US Air Force School of Aerospace Medicine: L.E. Sinclair, M.J. Shim, P.M. Lucas, T.F. Gibbons; Utah Department of Health: T. Garrett, R. Herlihy, R. Rolfs; Vermont Department of Health: M. Celotti, P. Kelso, S. Schoenfeld; Virginia Department of Health: D. Helenjaris, J.L. Pearson, K. Remley; Washington State Department of Health: R. Gautom, M. Goldoft, A. Marfin; Wisconsin Department of Health Services: J. Davis, S. Foldy, R. Heffernan; Wyoming Department of Health: A. Erickson, R. McClinton, C. Van Houten; Centers for Disease Control and Prevention: G. Armstrong, A. Ades, A. Balish, J. Barnes, E. Barzilay, L. Berman, R. Beato, M. Bell, M. Biggerstaff, D.M. Blau,* C. Braden, L. Brammer, J. Bresee, D. Callahan, L. Chen, N. Cohen, A. Coh, L. Conklin, N. Cox, J. Cortes, C. Davis, V. Deyde, D. Dee,* M. Desai,* N. Dharan,* R. Domin, S. Doshi,* S. Emery, S. Epperson, D. Erdman, D.H. Esposito,* B. Fields, A. Fiore, G. Fischer, M. Fisher, M. Fonseca, A. Foust, A. Fowlkes, A. Fry, R.M. Gladden,* H. Gould, D. Gross, A. Guh,* H. Hall, G.S. Han,* B.H. Harcourt, M. Hillman, M. Honein, M. Hughes, I. Hwang, W. Hwang,* D. Iuliano,* M. Iwamoto, M.L. Jackson,* J.L. Jaeger,* K. Janusz,* V. Jarquin,* D. Jernigan, J. Jernigan, J. Johnson, A. Kallen, J. Katz, K. Katz,* A.A. Klimov, K. Kniss, L. Kamimoto, C. Kent, P. Kutny, F. Loustalot,* M. Lynch, T. Maccannella, M. Massoudi, C. McDonald, M. McMorrow, M. Menon, S. Montiel, M. Moore, O.W. Morgan,* C.L. Mattson,* R. Novak, T. Nguyen, M. Nowell, M. Okomo-Adhiambo, S. Olsen, C. O'Reilly, O. Oyervides, M.K. Patel,* S. Parks,* P. Peebles, P. Peters, C. Petrowski, T. Pilishvili, P. Pordell, S. Redd, C. Reed,* M. Reynolds, S.L. Schrag, C. Scott, F. Serdarevic,* W. Sessions, C. Smith, A. Srinivasan, E. Staples, A. Stuart, D. Sugerman,* A. Suryaprasad,* D. Swerdlow, B. Shu, B.J. Silk,* J.E. Tate, K. Toews, J.R. Verani, J. Villeneuve, R. Wang, S. Waterman, A. Williams, P. Weidle, E. Weston, K.H. Wu, H. Wu,* J. Zippich.

REFERENCES

- Olsen CW. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Res* 2002;85:199-210.
- Vincent AL, Ma W, Lager KM, Janke BH, Richt JA. Swine influenza viruses: a North American perspective. *Adv Virus Res* 2008;72:127-54.
- Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med* 2009;360:2616-25.
- Influenza A. (H1N1) — update 12. Geneva: World Health Organization, 2009. (Accessed May 26, 2009, at http://www.who.int/csr/don/2009_05_03a/en/index.html.)
- Cate TR, Kasel JA, Couch RB, Six HR, Knight V. Clinical trials of bivalent influenza A/New Jersey/76-A/Victoria/75 vaccines in the elderly. *J Infect Dis* 1977;136:Suppl:S518-S525.
- Dolin R, Wise TG, Mazur MH, Tuazon CU, Ennis FA. Immunogenicity and reactivity of influenza A/New Jersey/76 virus vaccines in normal adults. *J Infect Dis* 1977;136:Suppl:S435-S442.
- Jordan H, Mosquera M, Nair H, France A. Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school — New York City, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(Dispatch):1-3. (Also available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0430a1.htm>.)
- Blachere FM, Lindsley WG, Pearce TA, et al. Measurement of airborne influenza virus in a hospital emergency department. *Clin Infect Dis* 2009 January 9 (Epub ahead of print).
- Bean B, Moore B, Sterner B, Petersen L, Gerding DN, Balfour HH Jr. Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *J Infect Dis* 1982;146:47-51.
- Boone SA, Gerba CP. The occurrence of influenza A virus on household and day care center fomites. *J Infect* 2005;51:103-9.
- Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775-85.

EMERGENCE OF A NOVEL SWINE-ORIGIN INFLUENZA A (H1N1) VIRUS

12. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2007;44:1084-8.
13. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006;12:894-9.
14. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:571-82.
15. O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, et al. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000;30:784-9.
16. Fiore A, Shay D, Broder K, et al. Prevention and control, recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-60.
17. Centers for Disease Control and Prevention. 2008-09 Influenza prevention & control recommendations: influenza vaccination coverage levels. (Accessed May 26, 2009, at <http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/coveragelevels.htm>.)
18. Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2005;80:279-87.
19. Update: infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus — United States and other countries, April 28, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:431-3.
20. Update: influenza activity — United States, September 28, 2008–April 4, 2009, and composition of the 2009–10 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:369-74.
21. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:433-5.
22. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003;37:1094-101.
23. Ryan MA, Christian RS, Wohlrabe J. Handwashing and respiratory illness among young adults in military training. *Am J Prev Med* 2001;21:79-83.

Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION

The Journal requires investigators to register their clinical trials in a public trials registry. The members of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) will consider most clinical trials for publication only if they have been registered (see *N Engl J Med* 2004;351:1250-1). Current information on requirements and appropriate registries is available at www.icmje.org/faq.pdf.

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9月18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	乾燥人フィブリノゲン		研究報告の 公表状況	THE CANADIAN PRESS/2009/09/16	公表国 カナダ	
販売名 (企業名)	フィブリノゲンHT静注用1g「ベネシス」 (ベネシス)					
研究報告の概要	<p>オーストラリアの研究者は、ブタインフルエンザに感染する人々の一部が生命を脅かす疾患にかかる理由について手掛かりを発見した可能性がある。それが正しい場合、パンデミックの死亡者を減らす助けになる治療の武器が存在する。グループは、新型 H1N1 ウイルスで重症になった妊婦がウイルスを退けて、身体がワクチンに反応するのを助けることが知られている特定の抗体が低レベルにあることを発見した。</p> <p>このチームは、Dr. Claire Gordon が抗体レベル (クラスだけではなくサブクラスまで見る検査) をオーダーした時に発見を実現した。サブタイプの低下が特に急速だった重症患者が現れた際にチームが召集され、免疫グロブリン (提供された血液から得られる抗体含有血液製剤) が役に立つかどうか検討した。試験は入院患者が IgG2 抗体レベルが低いことを示した。彼らは ICU の全てのブタインフルエンザ患者の検査を指示し始めた。「ICU が必要な全ての患者で IgG2 が不十分であることを発見した」と、彼はサンフランシスコからのインタビューで言った。データは ICAAC (米国微生物学会年次会議) で示された。</p> <p>重症例は、軽症だった人々で検出される約 3 分の 1 の IgG2 濃度であった。</p> <p>2~20% の人々がいくつかの抗体欠損があるが、それらの人々全員が IgG2 欠損であるわけではないことが知られている。危篤状態であった患者の 4 人のうち、3 人が免疫グロブリン治療で生存した。</p> <p>グループの仕事はまだ仮説を証明していないものの、ブタインフルエンザ患者を看護している北半球の医師は IgG2 レベルを確認して、細菌感染症でしばしば重病の人々に与えられる免疫グロブリンを使用することを考慮すべきであるとチームリーダーの Dr. Grayson は語った。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体、抗 HTLV-I 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分から人フィブリノゲンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル (TNBP) / ポリソルベート 80 処理、ウイルス除去膜によるろ過処理、凍結乾燥の後、60℃、72 時間の加熱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。</p>
	報告企業の意見				今後の対応	
<p>新聞情報ではあるが、オーストラリアの研究者がブタインフルエンザに感染する人々の IgG2 抗体レベル低いと重篤になる可能性があり、治療に免疫グロブリンが有用である可能性があることを示唆する報告である。</p> <p>インフルエンザ A (H1N1) はオルソミクソウイルス科に属し、ビリオンは球形で、直径 80~120nm の脂質エンベロープを有する比較的大きな RNA ウイルスである。万一、インフルエンザ A (H1N1) が原料血漿に混入したとしても 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、本剤の製造工程にて十分に不活化・除去されると考えている。</p>				<p>本報告は本剤の安全性に影響を与えるものではないと考えるので、特段の措置はとらない。</p>		

20

THE CANADIAN PRESS^{(+) (v)}

Low levels of key antibodies may lead to severe disease, study suggests

Wed Sep 16, 6:09 PM

By Helen Branswell, Medical Reporter, The Canadian Press

TORONTO - Australian researchers may have uncovered a clue as to why some people who catch swine flu suffer life-threatening illness.

And if they are right, there is an existing weapon in the treatment arsenal that could help reduce the pandemic death toll. The group found that pregnant women who became severely ill with the new H1N1 virus had low levels of a particular antibody that is known to fight off viruses and help the body respond to vaccine.

Moderately ill women were much less likely to have significantly suppressed levels of the antibody, the researchers reported. "We all believe we may have stumbled onto something very interesting," said Dr. Lindsay Grayson, director of infectious disease at Austin Health, a network of three hospitals in Melbourne.

"To our knowledge it's the first time that a correlation or an association is being noted between severe influenza of any sort and a subtle but potentially important immune deficiency."

The team made the discovery when Grayson's colleague, Dr. Claire Gordon, ordered a test that looked at antibody levels - not just by class, but looking at individual subtypes within those classes. The call was made in the case of a very sick patient whose decline was particularly rapid, and the team was debating whether immune globulin - a blood product containing antibodies harvested from donated blood - might help.

The testing showed the patient had low levels of an antibody called IgG2, which Grayson admitted came as a surprise. They started ordering tests on all their swine flu patients in ICU.

"What we found was almost everyone, all the patients who needed ICU were IgG2 deficient," he said in an interview from San Francisco, where the data were presented at ICAAC, the annual meeting of the American Society for Microbiology. Severe cases had IgG2 levels that were about one-third of those detected in people who were moderately ill.

While the work was only done in pregnant women, Grayson and others said it would be useful to look to see if this deficiency might explain why a small subset of swine flu cases become gravely ill while most people only suffer through a bout of the flu.

It's known that between two and 20 per cent of people have some antibody deficiency, he said, though not all of those people would be IgG2 deficient.

Three of four critically ill patients treated with immune globulin survived, defying predictions of those caring for them.

Dr. Donald Low, chief microbiologist at Toronto's Mount Sinai, said the findings are exciting, if preliminary, and

might explain why aboriginals seem to be at greater risk of developing severe disease if they contract swine flu. He suggested the hypothesis should be studied further.

"It would be a fishing expedition, but obviously worthwhile." "I think the bottom line is that this is obviously something that has to be looked into.

And it may have therapeutic implication. ... It could be a marker for women at higher risk if they get infected to get more severe disease."

But Dr. Anand Kumar, an intensive care specialist from Winnipeg who treated a lot of severely ill swine flu patients in the spring and early summer, was not as optimistic.

"The results are just what I'd expect in any group of critically ill," he said by email. Kumar, who is also an infectious diseases specialist, said it is not uncommon for all antibody levels to drop with critical illness and the more severe the sickness, the steeper the drop.

But he does think the notion of treating pandemic flu patients with antibodies harvested from other people makes sense, though he believes the immune globulin should be from people who've recovered from swine flu and have antibodies specific to the virus.

Grayson admitted they can't say at this point whether there is a cause-and-effect relationship at work here, meaning low IgG2 levels in the patients predisposed them to suffering from more severe disease once they caught the virus.

But he doesn't believe the reverse is at play, that the infection caused the low IgG2 levels.

"We don't think that influenza is causing this deficiency. We think that instead the influenza is picking out those people who have the deficiency," he said.

The numbers are admittedly small and will require further study, likely in the Northern Hemisphere. Swine flu rates are dropping in Melbourne, Grayson said.

Still, 16 of 19 severely ill patients had very low IgG2 levels, compared to three of 20 with moderate illness.

The team looked at healthy pregnant women and found that about 60 per cent of them were mildly deficient in IgG2 levels, which leads them to believe this may be one of the immune system changes that occurs to allow a pregnant woman to carry a foreign body - a fetus - without rejecting it. But Grayson said the group needs to follow women after they deliver to see if their IgG2 levels rise to normal levels.

Grayson said while the group's work hasn't proven their hypothesis, Northern Hemisphere doctors caring for the sickest of swine flu patients in the weeks and months to come should consider checking IgG2 levels and using immune globulin, which is often given to people seriously ill with some bacterial infections.

"In many ways, this is applying a general principle that we apply to bacteria diseases to now say well, 'Gee, we've made this interesting observation. This might work for influenza,'" he said.

Follow Canadian Press Medical Writer Helen Branswell's flu updates on Twitter at CP-Branswell

Copyright © 2009 Canadian Press

Copyright © 2009 Yahoo! Canada Co. All Rights Reserved. Privacy Policy - Terms of Service
Community Guidelines - Privacy Guidelines

Need help? Want to send feedback?

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7月24日	新医薬品等の区分	厚生労働省処理欄
一般的名称	①ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン ②人免疫グロブリン	研究報告の 公表状況	CDC/MMWR 58(28);773-778/2009/07/24	公表国 アメリカ	
販売名 (企業名)	①献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ (ベネシス) ②グロブリン-Wf (ベネシス)				
研究報告の概要	<p>てんかん発作、脳炎、脳症、ライ症候群と他の神経学的障害を含む神経学的合併症は、季節性インフルエンザ A または B ウイルスの気道感染に関連していることは以前に報告されているが、新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルスでは報告されていなかった。</p> <p>2009年5月28日、保健社会福祉省 (DCHHS) は新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルス感染症と関連した神経学的合併症を発症し5月18日~5月28日にかけてテキサス州ダラスの病院に入院した小児4人について CDC に報告した。</p> <p>この報告は、それら4人の症例の臨床的特徴をまとめたものである。</p> <p>患者は7歳、10歳、11歳、17歳でインフルエンザ様疾患 (ILI) とてんかん発作の徴候、精神状態の変化が認められた。4人の患者のうち3人は、脳波図 (EEG) の異常を示した。</p> <p>4人の患者全てにおいて、鼻咽頭検体から新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルス RNA が検出されたが、脳脊髄液 (CSF) では検出されなかった。</p> <p>抗ウイルス薬療法は、オセルタミビル (4人の患者) とリマンタジン (3人の患者) であった。</p> <p>4人全ての患者は、完全に回復し、退院後、神経学的後遺症は見られなかった。</p> <p>これらの所見は、新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルスによる気道感染の後でも季節性インフルエンザと同様に神経学的合併症が発現することがあることを示している。</p>				<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>代表として献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミの記載を示す。</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体、抗 HTLV-I 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール 4000 処理、DEAE セファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理及びろ過膜処理 (ナノフィルトレーション) 及び pH3.9~4.4 の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。</p>
	報告企業の意見			今後の対応	
<p>新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルスについても、季節性インフルエンザと同様に神経学的合併症が発現し得るとの報告である。</p> <p>インフルエンザ A (H1N1) はオルソミクソウイルス科に属し、ビリオンは球形で、直径 80~120nm の脂質エンベロープを有する比較的大きな RNA ウイルスである。万一、インフルエンザ A (H1N1) が原料血漿に混入したとしても、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、本剤の製造工程にて十分に不活化・除去されると考えている。</p>			<p>本報告は本剤の安全性に影響を与えるものではないと考えるので、特段の措置はとらない。</p>		

CDC

CDC Home

Search

Health Topics A-Z

MMWR

Weekly

July 24, 2009 / 58(28);773-778

Neurologic Complications Associated with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in Children --- Dallas, Texas, May 2009

Neurologic complications, including seizures, encephalitis, encephalopathy, Reye syndrome, and other neurologic disorders, have been described previously in association with respiratory tract infection with seasonal influenza A or B viruses (1--2), but not with novel influenza A (H1N1) virus. On May 28, 2009, the Dallas County Department of Health and Human Services (DCHHS) notified CDC of four children with neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection admitted to hospitals in Dallas County, Texas, during May 18--28. This report summarizes the clinical characteristics of those four cases. Patients were aged 7--17 years and were admitted with signs of influenza-like illness (ILI) and seizures or altered mental status. Three of the four patients had abnormal electroencephalograms (EEGs). In all four patients, novel influenza A (H1N1) viral RNA was detected in nasopharyngeal specimens but not in cerebrospinal fluid (CSF). Antiviral therapy included oseltamivir (four patients) and rimantadine (three patients). All four patients recovered fully and had no neurologic sequelae at discharge. These findings indicate that, as with seasonal influenza, neurologic complications can occur after respiratory tract infection with novel influenza A (H1N1) virus. For children who have ILI accompanied by unexplained seizures or mental status changes, clinicians should consider acute seasonal influenza or novel influenza A (H1N1) virus infection in the differential diagnosis, send respiratory specimens for appropriate diagnostic testing, and promptly initiate empirical antiviral treatment, especially in hospitalized patients.

Case Identification

Since April 22, DCHHS has requested all hospitals in Dallas County to report details concerning patients admitted with novel influenza A (H1N1) virus infection. As of July 20, DCHHS had identified 405 persons with laboratory-confirmed novel influenza A (H1N1) virus infection in the greater Dallas area, including 44 hospitalized patients. No deaths had been reported. Of confirmed novel influenza A (H1N1) virus infections, 83% were in patients aged <18 years. Among these pediatric cases, 145 children, including 26 who were hospitalized, were identified through the Children's Medical Center of Dallas (CMCD) laboratory-based surveillance program. Medical records from admission and discharge for all hospitalized H1N1 patients are routinely screened by DCHHS epidemiology staff. Characteristics of hospitalized patients are compiled on an ongoing basis, with further investigation of cases noted to have unusual features and severe illness.

A patient with acute neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection was defined as having laboratory-confirmed novel influenza A (H1N1) virus infection of the respiratory tract associated with seizures, encephalopathy, or encephalitis within 5 days of ILI symptom onset, without evidence of an alternative etiology. Encephalopathy was defined as

altered mental status lasting ≥ 24 hours. Encephalitis was defined as encephalopathy plus two or more of the following: fever $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$), focal neurologic signs, CSF pleocytosis, EEG indicative of encephalitis, or abnormal neuroimaging indicative of infection or inflammation (1--2).

During April 22--July 20, seven possible cases of neurologic complications associated with novel A (H1N1) virus infection were identified. Three cases were excluded because the neurologic complications were determined to have alternative etiologies (e.g., hypocalcemia and apnea related to prematurity) or did not meet the case definition (e.g., altered mental status for < 24 hours). Of the remaining four cases described in this report, one patient (patient A) was initially reported by a community hospital in Dallas on May 18. The three other cases were reported by CMCD to DCHHS during May 23--27. No additional cases had been reported in Dallas County through July 20.

Nasopharyngeal swab specimens collected from all three patients admitted to CMCD were tested for influenza A and B antigens by either Directigen EZ Flu A+B rapid enzyme immunoassay (EIA) (BD [Becton, Dickinson, and Company], Sparks, Maryland), QuickVue Influenza A+B test (EIA) (Quidel, San Diego, California), or D3 Ultra direct fluorescent assay (Diagnostic Hybrids, Athens, Ohio). All positive specimens were sent to DCHHS, and novel influenza A (H1N1) virus was identified by real-time reverse transcription--polymerase chain reaction (rRT-PCR) using CDC-approved primers and probe sets. All CSF samples were tested at CDC using rRT-PCR for influenza, enteroviruses, parechovirus, adenovirus, and human parainfluenza virus serotype 3. CSF for patients B and D were tested for additional viruses by a commercial laboratory (Viracor).*

Case Reports

Patient A. On May 17, a previously healthy black male aged 17 years visited a community hospital emergency department after 1 day of fever reaching 102.6°F (39.2°C), cough, headache, dizziness, and weakness. Influenza A was diagnosed by EIA, and the patient was discharged home with a prescription for oseltamivir. The patient was admitted the next day to another community hospital because of increased generalized weakness, disorientation to place, and markedly slow and intermittent responsiveness to questions. On physical examination, the patient was noted to be confused and unable to provide history of his own illness. He also was unable to lift his arms above his shoulders or stand. He had taken 1 dose of oseltamivir the morning of admission. A computed tomography (CT) head scan revealed pan-sinusitis, and CSF was normal (Table). The patient received ceftriaxone for 2 days, which was discontinued when CSF bacterial cultures indicated no growth. He received oseltamivir throughout his hospital admission. His mental status returned to normal on day three. He was discharged on day four with no apparent sequelae and completed a 5-day total course of oseltamivir.

Patient B. On May 23, a previously healthy Hispanic male aged 10 years was taken to a Dallas community hospital via emergency medical services after a 3-minute generalized tonic-clonic seizure and subsequent postictal mental state. The seizure occurred after 4 days of fever reaching 104.0°F (40.0°C), cough, decreased appetite, and fatigue. His family reported that the patient had contact with another child with ILI symptoms before the patient's illness onset. Upon initial evaluation in the emergency department, the patient was afebrile. A chest radiograph revealed a left lower lobe infiltrate, and a CT head scan was normal except for an incidentally noted single punctuate calcification in left frontal cortex. Influenza A was detected in a nasopharyngeal swab specimen by EIA. Three hours later, the patient had a second 3-minute generalized seizure. Intravenous (IV) lorazepam and ceftriaxone were administered, and the patient was transferred to a CMCD intensive-care unit.

On admission to CMCD, the patient was febrile, confused, and drowsy. He had difficulty

answering questions and made frequent inappropriate attempts to get out of bed. CSF analysis was normal. He was administered IV fosphenytoin to prevent additional seizures, vancomycin and ceftriaxone for empirical treatment of bacterial pneumonia, supplemental oxygen via bilevel positive airway pressure for oxygen saturations <92%, and anticonvulsants. Over the ensuing 2 days, he had intermittent fevers reaching 102.0°F (38.9°C). On hospital day four, he had a prolonged partial complex seizure with focal onset (eye deviation to the right) and secondary generalization, lasting 30--40 minutes, which eventually was controlled by 4 doses of IV lorazepam and a bolus of IV fosphenytoin. Oseltamivir and rimantadine were initiated. Brain magnetic resonance imaging (MRI) with magnetic resonance angiography was normal, and an EEG was consistent with encephalopathy (Table). His mental status returned slowly to baseline by hospital day seven, when he was discharged without apparent sequelae to continue levetiracetam, amoxicillin, and clindamycin, and complete a 5-day course of oseltamivir.

Patient C. On May 26, a white male aged 7 years with a history of a simple febrile seizure 1 year previously was taken to a Dallas community hospital via emergency medical services after a seizure and 2 days of cough, nasal congestion, and fatigue. On the day of admission, he had been found at home on the floor, with tonic movements of his upper and lower extremities lasting at least 2 minutes. On admission to the community hospital, he was noted to have postictal drowsiness and a temperature of 100.8°F (38.2°C). A diagnosis of influenza A was made by EIA. Blood tests, CSF, and a CT head scan were normal (Table).

The patient was transferred the same day to CMCD, where he exhibited normal mental status and no fever or seizures. A brain MRI showed nonspecific white matter abnormalities not characteristic of infection or inflammation. Localized cerebral dysfunction was evident on EEG (Table). Oseltamivir and rimantadine were started on hospital day one, and the patient was discharged on hospital day three without any neurologic sequelae, to complete a 5-day course of both antivirals and to continue levetiracetam until reassessment by neurologists in 3 months.

Patient D. On May 27, a black male aged 11 years with a history of asthma was taken to CMCD because of 1 day of fever and vomiting. A household contact, his grandmother, had an upper respiratory infection 3 days before his illness. One day before admission, he had a fever of 102.0°F (38.9°C), fatigue, headache, abdominal pain, and vomiting, and was given bismuth subsalicylate twice and one 81 mg aspirin. At CMCD, he was febrile. Neurologic examination revealed ataxia. Soon after admission, the patient had a seizure consisting of episodic eye rolling and tongue thrusting. An EIA test for influenza A was positive, and oseltamivir, rimantadine, cefotaxime, and acyclovir were initiated.

During the first 2 hospital days, the patient was disoriented, had visual hallucinations, had difficulty responding to questions and following commands, had slow speech, and required supplemental oxygen via facemask for mild hypoxia and hypopnea attributed to decreased respiratory drive associated with encephalopathy. Chest radiograph was normal. An EEG was consistent with encephalopathy, and a CT head scan was normal (Table). The patient's mental status returned to normal by hospital day four. He completed a 5-day course of oseltamivir.

Reported by: AS Evans, MD, S Agadi, MD, JD Siegel, MD, Univ of Texas Southwestern Medical Center; WM Chung, MD, JT Carlo, MD, Dallas County Health and Human Svcs, Dallas, Texas. TM Uyeki, MD, J Sejvar, MD, S Lindstrom, PhD, D Erdman, DrPH, S Oberste, PhD, National Center for Immunization and Respiratory Diseases; SJ Olsen, PhD, Div of Emerging Infections and Surveillance Svcs, National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases; F Dawood, MD, OW Morgan, PhD, EIS officers, CDC.

Editorial Note: Infection with seasonal influenza virus can be associated with neurologic complications (1--2), but the frequency with which these occur with novel influenza A (H1N1) virus infection is unknown. This is the first report describing patients with neurologic

complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection. The severity of the neurologic disease in the four patients described in this report was less than the typical disease described in two studies of neurologic complications associated with seasonal influenza (1-2), which included reports of severe static encephalopathy and death. Only two of the four patients described in this report had seizures, and none died or had neurologic sequelae at discharge. Considering that clusters of influenza-associated encephalopathy in children have been reported during previous community outbreaks of seasonal influenza (1-2) and that children appear to be infected with novel influenza A (H1N1) virus more frequently than adults (3), additional neurologic complications in children are likely to be reported as the pandemic continues. Clinicians should consider influenza associated encephalopathy in the differential diagnosis of children with ILI and seizures or mental status changes, and remain aware of the potential for severe neurologic sequelae associated with seasonal or novel influenza A (H1N1) virus infection.

Neurologic complications in children associated with seasonal influenza have included acute cognitive and behavioral problems, focal neurologic deficits, and death from neurologic complications (4). Influenza-associated neurologic complications are estimated to account for up to 5% of cases of acute childhood encephalitis or encephalopathy (4) and were reported in 6% of influenza-associated deaths among children during one influenza season (2003-04) in the United States (5). The epidemiology of influenza-associated encephalopathy has been described extensively in Japan, where incidence has appeared to be higher than in other countries (1). In Japan, approximately 80% of influenza-associated encephalopathy cases occur in children aged <5 years (1,6), and neurologic signs typically develop within 1-2 days of influenza symptom onset (1,6). Manifestations have included seizures, altered consciousness, incoherence, irritability, and psychotic behaviors (1,6). Outcomes reported in one case-series from Japan ranged from complete resolution (in nearly 50% of cases), to mild (20%) or severe neurologic sequelae (10%), to death (20%) (6).

Neuroimaging results in influenza-associated encephalopathy might be normal, but in severe cases, abnormalities can include diffuse cerebral edema and bilateral thalamic lesions. EEG might show diffuse abnormalities (1,2,4). Only rarely is influenza virus detected in CSF, suggesting that neurologic manifestations might be an indirect effect of influenza respiratory tract infection (2,7).

For patients with respiratory illness and neurologic signs, diagnostic testing for possible etiologic pathogens associated with neurologic disease, including influenza viruses, is recommended (8). Health-care providers also should consider a diagnosis of Reye syndrome in patients with viral illness and altered mental status. Although one of the patients described in this report, patient D, received a salicylate-containing product and aspirin, no evidence of Reye syndrome was observed. Salicylates and salicylate-containing products should not be administered to children with influenza or other viral infections because of the increased risk for developing Reye syndrome (9).

Antiviral treatment should be initiated as soon as possible for any hospitalized patient with neurologic symptoms and suspected seasonal influenza or novel influenza A (H1N1) virus infection (2).† Although respiratory specimens should be obtained for appropriate diagnostic testing before administering antiviral agents, clinicians should not wait for the results before beginning treatment. Antiviral medications have been shown to decrease the risk for complications from influenza (10); however, the effectiveness of antiviral treatment to prevent influenza-associated encephalopathy sequelae is unknown. Clinicians also should send respiratory specimens for appropriate diagnostic testing. Although no vaccination against novel influenza A (H1N1) virus is available currently, CDC recommends that all children aged >6 months receive annual seasonal influenza vaccination to prevent illness and complications from infection with seasonal influenza virus strains.§

Acknowledgments

The findings in this report are based, in part, on contributions by E Brock, A Varghese, Children's Medical Center Dallas; L Miller, Charleton Methodist Hospital; C Rowe, Las Colinas Medical Center; J Stringer, E Bannister, PhD, J Rodriguez, S Hughes, K Baumgart, MPH, A Friedman, Dallas County Health and Human Svcs; and N Pascoe, Texas Dept of State Health Svcs.

References

1. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002;35:512--7.
2. Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003--2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics* 2004;114:e626--33.
3. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605--15.
4. Amin R, Ford-Jones E, Richardson SE, et al. Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza: a prospective 11-year review. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:390--5.
5. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003--2004. *N Engl J Med* 2005;353:2559--67.
6. Wada T, Morishima T, Okumura A, et al. Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiol Immunol* 2009;53:83--8.
7. Ito Y, Ichiyama T, Kimura H, et al. Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated encephalopathy. *J Med Virol* 1999;58:420--5.
8. Tunkel A, Glaser C, Bloch K, et al. Management of encephalitis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;47:303--27.
9. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999;340:1377--82.
10. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667--72.

* Viruses detected by the Luminex multiplex respiratory viral panel [xTAG] are influenza A and B; parainfluenza 1, 2, and 3; respiratory syncytial virus A and B; adenovirus; human metapneumovirus; and rhinovirus.

† CDC guidance on antiviral therapy available at <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>.

§ CDC recommendations for seasonal influenza vaccination available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5707.pdf>.

TABLE. Selected characteristics and laboratory, radiologic, and neurodiagnostic results for four patients with neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection* --- Dallas, Texas, May 2009

Characteristic	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D
Age (yrs)	17	10	7	11
Sex	Male	Male	Male	Male
Race/Ethnicity	Black, non-Hispanic	Hispanic	White, non-Hispanic	Black, non-Hispanic
Dates of hospitalization.	May 18--21	May 23--29	May 26--28	May 27--30

Neurologic complication(s) diagnosed	Encephalopathy	Seizures, encephalopathy	Seizures	Encephalopathy
Interval from respiratory illness onset to neurologic symptoms (days)	1	4	2	1
Fever (maximum temperature)	102.6°F (39.2°C)	104.0°F (40.0°C)	100.8°F (38.2°C)	102.0°F (38.9°C)
Admission laboratory data				
Serum electrolytes, chemistry	Normal (except initial creatinine 1.3 mg/dL [normal range for age: 0.3--1.0 mg/dL])	Normal	Normal (except sodium 131 mmol/L [normal range: 134--146 mmol/L])	Normal
Liver function tests (U/L)	ND†	AST§ 28, ALT¶ 51, GGT** 29	AST 36, ALT 12, GGT 29	AST 41, ALT 27, GGT <10, ammonia 28 mmol/L (repeat testing normal)
Blood bacterial culture	ND	<i>S. epidermidis</i> , Micrococcus (contaminants), no growth x2	No growth	No growth
Urine bacterial culture	ND	ND	ND	No growth
Other	Creatine kinase 75 U/L (normal range: 22--269 U/L)	Urine toxicology screen positive for benzodiazepines only	---	Urine toxicology screen positive for caffeine, salicylate, and acetaminophen; serum salicylate level <1 mg/dL
Cerebrospinal fluid (CSF) analysis				
WBC†† (per mm3) (differential)	2 (differential ND)	2 (65%L 31%M)	4 (differential ND)	4 (95%L 5%M)
RBC§§ (per mm3)	18	0	2	1
Glucose (mg/dL) (normal range: 50--80 mg/dL)	39	63	58	65
Protein (mg/dL) (normal range: 10--45 mg/dL)	37	50	15	21
Bacterial culture	No growth	No growth	No growth	No growth
Neurodiagnostic testing				
Computed tomography	No intra-parenchymal abnormality; pan-sinusitis	Single punctuate calcification in left frontal cortex	No intracranial abnormality Cortical nonspecific	No intracranial abnormality; sphenoid sinusitis

Magnetic resonance imaging	ND	No parenchymal abnormality	scattered T2 hyperintense foci within the cerebral white matter	No intracranial abnormality
Electroencephalogram	ND	Generalized continuous polymorphic delta slowing, without epileptogenic focus; consistent with mild/moderate encephalopathy	Midline parietal intermittent polymorphic delta slowing, without epileptogenic focus; consistent with localized cerebral dysfunction	Posterior background slowing, no epileptiform activity; consistent with mild encephalopathy
Viral testing and antiviral therapy				
Influenza EIA¶¶	Positive***	Positive	Positive	Positive
Influenza DFA†††	ND	ND	ND	Positive
CSF influenza rRT-PCR§§§	Negative	Negative	Negative	Negative
rRT-PCR	Enteroviruses: negative	Enteroviruses: negative	Enteroviruses: negative	Enteroviruses: negative
	Parechovirus: negative	Parechovirus: negative	Parechovirus: negative	Parechovirus: negative
	Adenovirus: negative	Adenovirus: negative	Adenovirus: negative	Adenovirus: negative
	HPIV-3¶¶¶: negative	HPIV-3: negative	HPIV-3: negative	HPIV-3: negative

TABLE. (Continued) Selected characteristics and laboratory, radiologic, and neurodiagnostic results for four patients with neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection — Dallas, Texas, May 2009

Characteristic	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D
Other testing	ND	CSF respiratory viral panel (RVP)****	ND	HSV†††† rRT-PCR: negative Enterovirus rRT-PCR: negative CSF RVP: negative
Antiviral therapy	Oseltamivir	Oseltamivir and rimantadine	Oseltamivir and rimantadine	Oseltamivir and rimantadine

* A patient with acute neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection was defined as having laboratory-confirmed novel influenza A (H1N1) virus infection of the respiratory tract associated with seizures, encephalopathy, or encephalitis within 5 days of influenza-like illness symptom onset, without evidence of an alternative etiology.

Encephalopathy was defined as altered mental status lasting ≥ 24 hours. Encephalitis was defined as encephalopathy plus two or more of the following: fever $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$), focal

neurologic signs, cerebrospinal fluid pleocytosis, an electroencephalogram indicative of encephalitis, or abnormal neuroimaging indicative of infection or inflammation.

† Not done.

§ Aspartate transaminases (normal range: 10--45 U/L).

¶ Alanine aminotransferase (normal range: 10--50 U/L).

** Gamma glutamyltranspeptidase (normal range: 3--30 U/L).

†† White blood cell count.

§§ Red blood cell count.

¶¶ Enzyme immunoassay. All four patients had nasopharyngeal specimens obtained and tested for influenza A and B antigen by using Directigen EZ Flu A+B (EIA), QuickVue Influenza A+B test (EIA), or direct fluorescent assay using D3 Ultra.

*** All four patients' nasopharyngeal specimens were confirmed positive for novel influenza A (H1N1) virus by Dallas County Department of Health and Human Services, using CDC-approved primers and probes.

††† Direct fluorescent assay.

§§§ Real-time reverse--transcription polymerase chain reaction (performed at CDC).

¶¶¶ Human parainfluenza virus type 3.

**** CSF viral PCR testing was performed by Viracor, using the Luminex multiplex respiratory viral panel (xTAG), which tests for 10 different viruses (influenza A and B; parainfluenza 1, 2, and 3; respiratory syncytial virus A and B; adenovirus; human metapneumovirus; and rhinovirus).

†††† Herpes simplex virus.

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: 7/23/2009

[HOME](#) | [ABOUT MMWR](#) | [MMWR SEARCH](#) | [DOWNLOADS](#) | [RSS](#) | [CONTACT](#)
[POLICY](#) | [DISCLAIMER](#) | [ACCESSIBILITY](#)

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



Department of Health
and Human Services

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	回	報告日 年 月 日	第一報入手日 2009 年 4 月 14 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	Swine Influenza - Advice for Veterinarians and Swine Producers. http://www.inspection.gc.ca/english/anima/disemala/swigri/swigri-fse.shtml	公表国 カナダ	
販売名（企業名）					
研究報告の概要 147	カナダ食品検査庁（CFIA）はブタインフルエンザのヒトへの感染に関する報告を発表した。 カナダ食品検査庁（CFIA）はアメリカ南部およびメキシコでブタインフルエンザのヒトへの感染を発表すると共に要請に応じて支援や専門的知識の提供を行っている。 また、ヒト-ヒト感染経路によるブタインフルエンザ感染が発生していた可能性がある指摘している。 これまでカナダにおけるブタの感染や死亡が増加している兆候は認められていないが、予防策としてCFIAは養豚業者、獣医および研究所にブタ疾患の監視や報告といった体制を強化するよう要請している。またブタインフルエンザ感染が疑われるブタが認められた場合は獣医、地域の保健局或いはCFIAに報告するよう要請している。同時に、カナダ公衆衛生局（PHAC）は重篤なインフルエンザ様症状が出現した場合には医療機関に連絡するよう勧告している。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 BYL-2009-0374 New England Journal of Medicine 360 2605-2615 The Lancet Infectious Disease 9; 339-340, 2009 http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/influenzaAH1N1/docs/Conclusions_AH1N1_090609.pdf http://www.who.int/media/centre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html http://wwwn.cdc.gov/travel/content/outbreak-notice/novel-h1n1-flu-global-situation.aspx
	報告企業の意見	今後の対応			
本製品に使用されている原材料の原産国外でのウイルス感染発症の報告である。 ウイルス病原体はエンベロープウイルスであり、本製剤の製造工程におけるウイルス除去・不活化工程は、エンベロープウイルスに対しては効果的である。 したがって、本報告は本製剤の安全性に大きな影響を与えるものではないと考える。	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。				

BYL-2009-0374

Canadian Food
Inspection Agency Agence canadienne
d'inspection des aliments

Canada

Animals > Animal Diseases > Swine Influenza

Swine Influenza - Advice for Veterinarians and Swine Producers

The Canadian Food Inspection Agency (CFIA) has been notified of cases of human swine influenza (swine flu) in the southern United States and Mexico. Information to date indicates that human-to-human transmission of the virus has occurred. The Public Health Agency of Canada (PHAC) is currently coordinating the Canadian response to this situation, and the CFIA is providing support and expertise as required. For more information, visit <http://www.phac-aspc.gc.ca>.

At this point, there are no signs of increased disease or death in Canadian swine. However, as a precaution, the CFIA is asking producers, veterinarians and labs to increase their vigilance in monitoring for and reporting swine disease. Suspected cases of illness in pigs should be reported to veterinarians, provincial authorities or the CFIA. Similarly, PHAC recommends that anyone who is experiencing severe flu-like symptoms contact their health care provider.

What is swine influenza?

Swine influenza is a contagious respiratory disease of pigs. The disease is commonly seen in North and South America, Asia and Europe. Illness is caused by type A Influenza viruses, which also affect a range of other animals, as well as humans.

Are humans affected by swine influenza?

Yes, but human cases of swine influenza are normally uncommon. Most often, cases involve people who have had close contact with pigs, such as farmers and veterinarians. Some cases of human-to-human transmission have been reported. Symptoms of human illness are similar to regular flu: cough, nausea, body aches, fatigue, runny nose and congestion.

Although the risk of human illness is low, anyone having contact with pigs or potentially contaminated equipment should thoroughly wash their hands and limit contact with possibly infected pigs.

Swine, avian and human influenza viruses can combine within pig cells to form new influenza viruses. Flu-like symptoms in swine or people that may have had contact with swine should be reported to animal or public health professionals. Doing so will allow health authorities to maintain a current understanding of the viruses circulating in the animal and human populations.

What are the symptoms in pigs?

Signs of swine influenza include the following:

- fever
- loss of appetite
- weight loss
- coughing
- sneezing
- nasal discharge
- difficulty breathing

- reduced fertility or abortion

Swine influenza generally does not lead to death, and affected animals usually recover within five to seven days.

How do pigs become infected?

Normally, virus spreads when infected pigs cough or sneeze in close quarters with other pigs. Contaminated equipment or other objects may also play a role in transmitting virus. Influenza virus from birds and humans can also infect pigs.

How can pigs be protected?

The following actions can potentially prevent swine influenza:

- vaccinating animals
- ensuring farm workers maintain good hygiene
- following strict biosecurity practices
- providing adequate ventilation in barns
- identifying and segregating sick animals as early as possible

What roles do veterinarians and producers play?

Veterinarians should work closely with clients to develop management strategies to limit the incidence and spread of swine influenza. As part of this approach, veterinarians suffering from the "flu" should limit contact with pigs, and farm workers should follow similar advice. Given the current situation, particular caution should be exercised with visitors to farms, especially those who may have recently returned from the southern United States or Mexico.

Does swine influenza affect food safety?

No, swine influenza is not a food safety concern.

For additional information: www.inspection.gc.ca

Date modified: 2009-04-26

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. 7. 21</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>人血清アルブミン</p>			<p>Shimada T, Gu Y, Kamiya H, Komiya N, Odaira F, Sunagawa T, Takahashi H, Toyokawa T, Tsuchihashi Y, Yasui Y, Tada Y, Okabe N. Euro Surveill. 2009 Jun 18;14(24). pii: 19244.</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</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>○日本におけるインフルエンザA型(H1N1)ウイルス感染の疫学:2009年5月~6月 2009年5月9日~6月4日の期間中、日本の16の都道府県から、インフルエンザA型(H1N1)ウイルス確定症例が合計401例報告された。最も感染の多かった2地域は、高校でアウトブレイクが発生し休校に至った大阪府と神戸市であった。報告時(2009年6月18日)において、いずれの症例の症状も季節性インフルエンザ症状と同様であり、重症または死亡症例は報告されていない。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p> <p>赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン20%静注 4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注 10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注 12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすることによる由来する感染症伝播等</p>
	<p>報告企業の意見</p> <p>2009年5月9日~6月4日の期間中、日本における新型インフルエンザ(H1N1)確定症例が合計401例報告され、報告時(2009年6月18日)において重症または死亡症例はなかったとの報告である。 インフルエンザウイルスは脂質膜を持つRNAウイルスである。本剤によるインフルエンザ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ため、本剤の安全性は確保されていると考える。</p>	<p>今後の対応</p> <p>日本赤十字社では、問診で発熱などの体調不良者を献血不適としている。更に、平成21年5月18日付薬食血発第0518001号「新型インフルエンザの国内発生に係る血液製剤の安全性確保について」に基づき、新型インフルエンザの患者又は罹患の疑いのある患者と7日以内に濃厚な接触があった人の献血を制限するほか、献血後に新型インフルエンザと診断された場合には当該血漿の使用を禁止している。新型インフルエンザが流行した場合、献血者減少につながることも予想されることから、今後も引き続き情報の収集に努める。</p>				

23

Rapid communications

EPIDEMIOLOGY OF INFLUENZA A(H1N1)V VIRUS INFECTION IN JAPAN, MAY - JUNE 2009

T Shimada [tomo@nih.go.jp]¹, Y Gu¹, H Kamiya¹, N Komiya¹, F Odaira¹, T Sunagawa¹, H Takahashi¹, T Toyokawa¹, Y Tsuchihashi¹, Y Yasui¹, Y Tada¹, N Okabe¹

1. Infectious Diseases Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

Between 9 May and 4 June 2009, a total of 401 laboratory-confirmed cases of influenza A(H1N1)v virus were reported in Japan, from 16 of the 47 Japanese prefectures. The two areas most affected were Osaka prefecture and Kobe city where outbreaks in high schools occurred leading to school closures. To date all cases have had symptoms consistent with seasonal influenza and no severe or fatal cases have been reported.

Following the emergence of a new influenza A(H1N1) virus (henceforth: influenza A(H1N1)v virus) and the relevant declarations by the World Health Organization (WHO) [1], the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan launched a case-based surveillance for influenza A(H1N1)v virus infection in addition to the existing sentinel surveillance system for seasonal influenza and imposed entry screening on travelers from affected areas (Canada, Mexico and the United States) starting from 28 April 2009 [2].

The following case definitions of suspected and confirmed cases have been used:

A **suspected case** of influenza A(H1N1)v virus infection is defined as a person with high fever (>38°C) OR at least two acute respiratory symptoms (nasal obstruction/rhinorrhoea, sore throat, cough, fever/feverishness) AND who meets at least one of the following criteria:

- within the last seven days returned from a country or region with an epidemic of influenza A(H1N1)v;
- was in close contact (within two meters) with a confirmed case within the past seven days;
- handled samples suspected of containing influenza A(H1N1)v virus in a laboratory or other setting within the past seven days;

A **confirmed case** of influenza A(H1N1)v virus infection is defined as a person with high fever (>38°C) OR at least two acute respiratory symptoms (nasal obstruction/rhinorrhoea, sore throat, cough, fever/feverishness) AND influenza A(H1N1)v virus infection that has been laboratory confirmed by real-time PCR and/or viral isolation.

For all travellers from the affected areas who are febrile at the entry, a quarantine officer performs a rapid diagnostic test for influenza. If the result of rapid test is positive for influenza A, a PCR test for influenza A(H1N1)v is done. The Quarantine Law and the Pandemic Influenza Preparedness Action Plan of the Japanese Government request confirmed cases and close contacts of confirmed cases to be hospitalised/isolated for seven days considered to be the infectious period [3,4].

The primers for conventional and real-time RT-PCR for the detection of A(H1N1)v virus were developed by the National Institute of Infectious Diseases and became available on 29 April. All 75 prefectural and municipal public health institutes and quarantine stations in Japan became ready to perform conventional and real-time RT-PCR test by 4 May. Since the first laboratory-confirmed cases were reported on 9 May, the number of cases of influenza A(H1N1)v increased continuously, resulting in a total of 401 laboratory-confirmed cases as of 4 June 2009. This report summarises the epidemiological characteristics of the confirmed cases reported in Japan from May to June.

The first four laboratory-confirmed cases of influenza A(H1N1)v were reported at the Narita International Airport quarantine station on 9 May 2009. The patients were travellers who returned from Canada on 9 May. Although all of them showed mild symptoms, they were hospitalised in an isolation ward of a designated hospital for seven days, in accordance with the Quarantine Law and the Pandemic Influenza Preparedness Action Plan of the Japanese Government [3,4].

The first laboratory-confirmed cases without travel history were detected on 16 May as follows:

A high school in Ibaraki city, in Osaka prefecture near the border with Hyogo prefecture, noticed an increase in the number of absentees due to influenza-like symptoms in the middle of May 2009. On 16 May the school was closed in conformity with the School Health Law [5]. According to this law (enacted in 1958), influenza-like illness/seasonal influenza is one of the infectious diseases that can trigger school closure. The number of absentees that leads to school closure is decided by the school authorities. In many cases, 5 to 10 absentees in a class may lead to closing the class; 2-3 closed classes may lead to school closure.

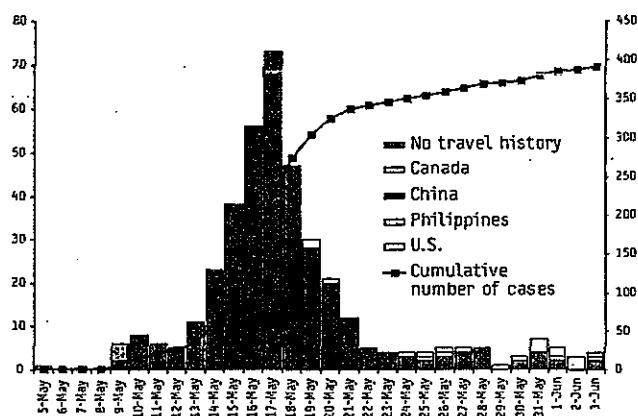
None of the sick high school pupils in Ibaraki had travel history to the countries affected by the new influenza. On 16 May, five teenagers were confirmed with influenza A(H1N1)v virus infection: one from the school in Ibaraki in Osaka prefecture, and four from Kobe City in the neighbouring Hyogo prefecture. Subsequently, outbreaks in three schools were reported during the next few days in these adjacent prefectures. The local governments of Kobe City and Osaka prefecture implemented extensive school closures, deciding to close not only schools with infected students but all schools in both districts, for one to two weeks from 16 May. As a result, over

4,200 schools with around 650,000 children/students were closed. By 19 May, the number of confirmed cases reported in the two districts reached 172. However, after school closures, the number of new confirmed cases decreased (Figure 1). By 4 June a total of 357 cases were reported from the two prefectures.

Outside these two prefectures only sporadic cases were reported, the majority of whom had a travel history abroad or an epidemiological link to a traveller from affected areas including

FIGURE 1

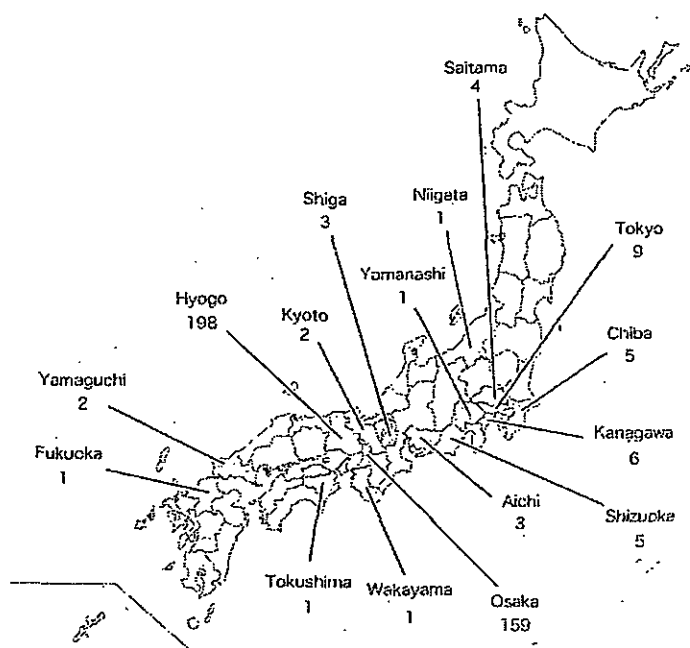
Confirmed cases of influenza A(H1N1)v virus infection in Japan, by date of onset and cumulative number as of 4 June 2009 (n=392*)



* Nine cases without the record of onset of illness were excluded

FIGURE 2

Geographical distribution of confirmed cases of influenza A(H1N1)v virus infection in Japan as of 4 June 2009 (n=401)



Osaka (Figure 2). In all, confirmed cases were reported from 16 of the total of 47 Japanese prefectures.

Reflecting the outbreaks in high schools described above, confirmed cases in the age group of 15-19 years accounted for 64% (256) of all cases, followed by 10% (40) of cases in the age group of 10-14 years. Only four cases (1%) were over 60 years of age (Figure 3). Overall, the median age of cases was 16.0 (range 1-69 years). Male cases accounted for 63% (254) and female cases for 37% (147) of all cases. Large outbreaks observed in high schools may have contributed to the difference in gender (as more boys than girls attend the affected schools).

Information on clinical symptoms was available for 217 confirmed cases (Figure 4). The most frequent were fever (206, 95%), cough (128, 59%), and sore throat (85, 39%). Thirteen cases (6%) reported diarrhoea and five cases (2%) had nausea.

FIGURE 3

Age distribution of confirmed cases of influenza A(H1N1)v virus infection in Japan as of 4 June 2009 (n=401)

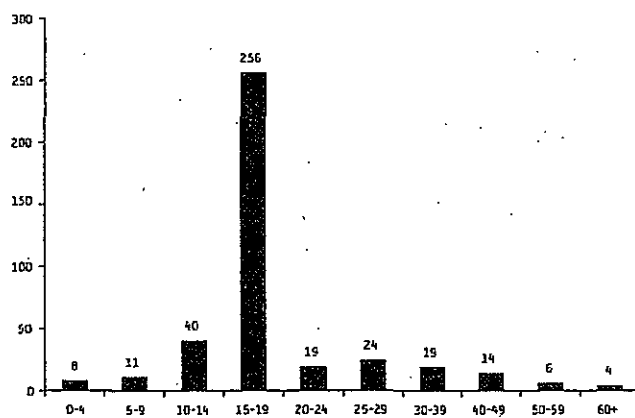
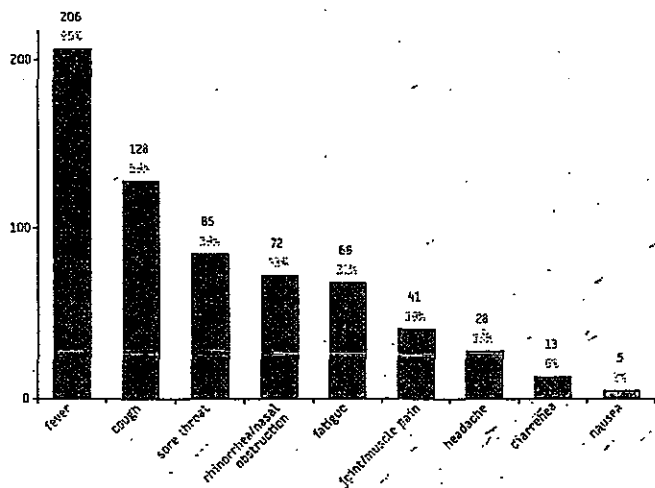


FIGURE 4

Clinical symptoms of confirmed cases of influenza A(H1N1)v virus infection in Japan as of 4 June 2009 (n=217)



Antiviral treatment of either oseltamivir or zanamivir was prescribed to about 90% of the 217 confirmed cases with known clinical symptoms.

No cases with pneumonia and/or respiratory failure, requiring ventilatory support, were reported. Other severe symptoms such as multiple organ failure were not reported either. Only three cases required hospitalisation due to underlying medical conditions, although a total of 135 cases were hospitalised for the purpose of isolation based on the Quarantine Law and the Pandemic Influenza Preparedness Action Plan of the Japanese Government [3,4].

Among the confirmed cases, six (including two cases aged over 60 years) had underlying diseases: asthma (3), asbestosis (1), epilepsy (1), myodystrophia (1); and one case was pregnant. As of 4 June 2009, no severe or fatal case had been reported.

The epidemiological characteristics of the patients with influenza A(H1N1)v virus infection have been reported by the investigation teams including members of IDSC/NIID and local government, who conclude that the severity of disease is similar to that of seasonal influenza [6,7].

The next steps include addressing the questions of how to improve the surveillance system to detect, monitor, and control the cases of influenza A(H1N1)v and how to prepare for the more severe cases as the epidemic is expected to expand in the winter season. We need to decide when the case-based surveillance for influenza A(H1N1)v should be ceased and integrated into the sentinel surveillance of seasonal influenza. To evaluate the pathogenicity, planned surveillance systems, such as severe pneumonia surveillance and ILI cluster surveillance, should be launched before the coming winter season. The Pandemic Influenza Preparedness Action Plan of the Japanese Government also needs to be amended so that medical resources would not be wasted by the patients with mild symptoms merely for the purpose of isolation.

Acknowledgement

We thank Dr Yamashita, Dr Morikane, Dr Shigematsu, Dr Taya, Dr Yahata, Ms Otake and Ms Maeda for their review and support.

References

1. World Health Organization (WHO). Swine influenza - Statement by WHO Director-General, Dr Margaret Chan. 27 April 2009. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090427/en/index.html
2. Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW) of Japan. Official notification [in Japanese]. 29 April 2009. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/090429-02.html>
3. Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW) of Japan. Official notification about amendment of the Quarantine Law [in Japanese]. 12 May 2008. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/16-04.pdf>
4. Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW) of Japan. Pandemic Influenza Preparedness Action Plan of the Japanese Government. October 2007. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/english/topics/influenza/dUpandemic02.pdf>
5. Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan. School Health Law [in Japanese]. 19 June 1958 (amended on 31 March 2008) Available from: <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S33/S33F03501000018.html>
6. Infectious Disease Surveillance Center (IDSC)/National Institute of Infectious Diseases (NIID), Kobe Institute of Health. Interim report on clinical presentation of the novel influenza A (H1N1) cases reported from Kobe City, 21 May 2009. Available from: http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza_e/idsc_e2009/clinical_epi_osaka2.html

7. Infectious Disease Surveillance Center (IDSC)/National Institute of Infectious Diseases (NIID), Osaka Prefecture and Public Health Center of Osaka Prefecture. Interim report on two clusters of the novel influenza A (H1N1) infection in Osaka Prefecture. 19 May 2009. Available from: http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza_e/idsc_e2009/clinical_epi_kobe.html

This article was published on 18 June 2009.

Citation style for this article: Shimada T, Gu Y, Kamiya H, Komiya N, Odaira F, Sunagawa T, Takahashi H, Toyokawa T, Tsuchihashi Y, Yasui Y, Tada Y, Okabe N. Epidemiology of Influenza A(H1N1)v virus infection in Japan, May - June 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(24):pii=19244. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19244>

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	回	報告日 年 月 日	第一報入手日 2009年7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		研究報告の公表状況	Tamiflu resistance, Denmark http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=2400:1001:52145918594326::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1004,78150	公表国	
販売名(企業名)				英国	
研究報告の概要 154	豚インフルエンザのパンデミックに対する主要薬剤である Tamiflu [oseltamivir]に耐性を示す初めての症例が報告された。Roche Holding AG社は、デンマークで Tamiflu に耐性を示す新型インフルエンザ (H1N1) 患者例を確認した。同社役員の David Reddy 氏によると、季節性インフルエンザでも同様の事例は生じ得るため予想外の事ではないと述べている。今回の症例は Tamiflu を服用していた豚インフルエンザ患者であった。同氏は、市中に Tamiflu 耐性の H1N1 株が蔓延している兆候ではないことを強調した。			使用上の注意記載状況・ その他参考事項等	BYL-2009-0390
	報告企業の意見	今後の対応	http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=2400:1001:7370505594959725::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1010,78237		
今回、初めて Oseltamivir 耐性の新型インフルエンザ(H1N1)の症例が発表された。この後、日本および中国においても同様の Oseltamivir 耐性インフルエンザが確認された。しかしながら、これらの耐性インフルエンザウイルスは散发性の発生にとどまっていると考えられる。新型インフルエンザ治療においては Oseltamivir が非常に重要な位置を占めているが、今後同様の耐性ウイルスのことを考慮し、Zanamivir の重要性も増し、同薬剤の備蓄に関しての対策も必要となってくると考えられる。	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、ヒト感染症の急激な伝播拡大やそのような感染症に関する薬剤耐性の情報収集に努める。	http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=2400:1001:7370505594959725::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1010,78236			



- Navigation
- Home
- Subscribe/Unsubscribe
- Search Archives
- Announcements
- Recalls/Alerts
- Calendar of Events
- Maps of Outbreaks
- Submit Info
- FAQs
- Who's Who
- Awards
- Citing ProMED-mail
- Links
- OT
- Donations
- About ProMED-mail

[Back](#)

Archive Number 20090630.2359

Published Date 30-JUN-2009

Subject PRO/AH/EDR> Influenza A (H1N1) - worldwide (78): Tamiflu resistance, DK

INFLUENZA A (H1N1) - WORLDWIDE (78): TAMIFLU RESISTANCE, DENMARK

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 29 Jun 2009
Source: BBC News [edited]
<<http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/8124987.stm>>

Experts have reported the 1st case of swine flu that is resistant to Tamiflu [oseltamivir], the main drug being used to fight the pandemic. Roche Holding AG confirmed a patient with H1N1 influenza in Denmark showed resistance to the antiviral drug. David Reddy, company executive, said it was not unexpected given that common seasonal flu could do the same.

The news comes as a 9 year old girl has become the 3rd to die in the UK with swine flu. It is understood from her doctors at Birmingham Children's Hospital that she had underlying health conditions. It is not yet known whether swine flu contributed to her death.

Meanwhile, the Department of Health has announced a big jump in the number of patients in England confirmed with swine flu, up 1604 since Friday [26 Jun 2009], taking the UK total so far to 5937. A Health Protection Agency spokeswoman stated that: "Routine sampling in the UK has shown that there is currently no resistance to oseltamivir or zanamivir." Experts have been using Tamiflu, also known as oseltamivir, in a bid to stop the H1N1 spreading in communities. If taken early, it ensures that symptoms are mild and reduces the chance of a victim giving the illness to someone else.

This 1st reported case of resistance developed in a swine flu patient taking Tamiflu. Mr Reddy stressed that there were no signs of a Tamiflu-resistant strain of H1N1 circulating in the community. This is in contrast to seasonal H1N1 flu, where a Tamiflu resistant strain emerged last year [2009] and is now widely circulating. Experts fear if this were to happen, it could render Tamiflu ineffective [in treatment of the swine flu H1N1 virus infection].

Another antiviral drug, called zanamivir or Relenza, made by GlaxoSmithKline, is also effective against swine flu. The UK government has been stockpiling these antiviral drugs and currently has enough to treat half of the population, with a contract to bring that up to 80 per cent as soon as possible. Supplies of flu vaccine have also been ordered, and the 1st doses could be administered in the autumn [2009].

A spokeswoman for the Health Protection Agency said: "The Health Protection Agency continues to watch for antiviral resistance and will be carrying out regular sample testing throughout this outbreak. We have been monitoring antiviral drug resistance since the beginning of this outbreak. Routine sampling in the UK has shown that there is currently no resistance to oseltamivir or zanamivir." Virologist Professor John Oxford said: "I'm not

BYL-2009-0390

surprised about this finding. The question is whether it is going to spread. We will soon know the answer."

communicated by:

promed-mail.<promed@promedmail.org>

[According to the European influenza surveillance scheme Weekly Electronic Bulletin of 26 Jun 2009 (<http://www.euroflu.org/>), all but one pandemic A(H1N1) viruses tested have been sensitive to oseltamivir and zanamivir but resistant to M2 inhibitors, although widespread (98 per cent) Tamiflu

resistance has been observed in seasonal A(H1N1) viruses. [see posting Influenza A (H1N1) - worldwide (83): antiviral resistance 20090705.2417] The emergence of Tamiflu-resistant 209 swine-origin A H1N1 influenza virus is not unexpected in view of the widespread and somewhat indiscriminate use of the drug in the treatment of what is still a relatively mild disease. It remains to be seen whether the Tamiflu-resistant virus will spread in Europe and beyond and appear

independently elsewhere. It is presumed that the Tamiflu-resistant virus isolated in Denmark remains sensitive to the alternate neuraminidase inhibitor Relenza. - Mod.CP]

[see also:

Influenza A (H1N1) - worldwide (77): case count 20090627.2338

Influenza A (H1N1) - worldwide (76): comments on 1918 virus (03) 20090625.2309

Influenza A (H1N1) - worldwide (74): susp. origin 20090624.2303

Influenza A (H1N1) - worldwide (73): case count, epidemiology 20090622.2288

Influenza A (H1N1) - worldwide (72): case count, epidemiology 20090619.2261

Influenza A (H1N1) - worldwide (70): risk factors 20090619.2260

Influenza A (H1N1) - worldwide (69): other viral infections 20090618.2254

Influenza A (H1N1) - worldwide (68): southern hemisphere 20090618.2253

Influenza A (H1N1) - worldwide (65): antivirals in pregnancy 20090616.2224

Influenza A (H1N1) - worldwide (64): case count, pandemic 20090616.2221

Influenza A (H1N1) - worldwide (62): Egypt, Lebanon 20090511.2150

Influenza A (H1N1) - worldwide (62): Egypt, Lebanon 20090511.2150

Influenza A (H1N1) - worldwide (60): Egypt (Cairo) 20090608.2117

Influenza A (H1N1) - worldwide (59): worldwide 20060608.2117

Influenza A (H1N1) - worldwide (58): USA, Africa 20090607.2109

Influenza A (H1N1) - worldwide (57): Brazil, USA 20090605.2090

Influenza A (H1N1) - worldwide (55) 20090603.2056

Influenza A (H1N1) - worldwide (47): China, epidemiology 20090526.1962

Influenza A (H1N1) - worldwide (45) 20090525.1951

Influenza A (H1N1) - worldwide (42) 20090523.1928

Influenza A (H1N1) - worldwide (39) 20090521.1903

Influenza A (H1N1) - worldwide (37) 20090520.1893

Influenza A (H1N1) - worldwide (34) 20090518.1863

Influenza A (H1N1) - worldwide (31) 20090516.1835

Influenza A (H1N1) - worldwide (29) 20090515.1824

Influenza A (H1N1) - worldwide (26) 20090514.1798

Influenza A (H1N1) - worldwide (23) 20090511.1764

Influenza A (H1N1) - worldwide (21) 20090510.1749

Influenza A (H1N1) - worldwide (19) 20090509.1733

Influenza A (H1N1) - worldwide (17) 20090508.1722

Influenza (H1N1) - worldwide (15) 20090507.1709

Influenza A (H1N1) - worldwide (13) 20090506.1695

Influenza A (H1N1) - worldwide (11): coincident H3N2 variation 20090505.1679

Influenza A (H1N1) - worldwide (09) 20090504.1673

Influenza A (H1N1) - worldwide (07) 20090503.1658

Influenza A (H1N1) - worldwide (05) 20090503.1657

Influenza A (H1N1) - worldwide (03) 20090501.1646

Influenza A (H1N1) - worldwide (02): case counts 20090430.1638

Influenza A (H1N1) - worldwide 20090430.1636

Influenza A (H1N1) "swine flu": worldwide (07), update, pandemic 5

20090429.1622

Influenza A (H1N1) "swine flu": worldwide (06) 20090428.1614

Influenza A (H1N1) "swine flu": worldwide 20090428.1609

Influenza A (H1N1) "swine flu": worldwide ... / 20090428.1601
 Influenza A (H1N1) "swine flu": worldwide (03) 20090428.1600
 Influenza A (H1N1) "swine flu": Worldwide (02) 20090427.1586
 Influenza A (H1N1) "swine flu": Worldwide 20090427.1583
 Influenza A (H1N1) virus, human: worldwide 20090426.1577
 Influenza A (H1N1) virus, human - New Zealand, susp 20090426.1574
 Influenza A (H1N1) virus, human - N America (04) 20090426.1569
 Influenza A (H1N1) virus, human - N America (03) 20090426.1566
 Influenza A (H1N1) virus, human - N America (02) 20090425.1557
 Influenza A (H1N1) virus, human - N America 20090425.1552
 Acute respiratory disease - Mexico, swine virus susp 20090424.1546
 Influenza A (H1N1) virus, swine, human - USA (02): (CA, TX) 20090424.1541
 Influenza A (H1N1) virus, swine, human - USA: (CA) 20090422.1516
 Influenza A (H1N1) virus, swine, human - Spain 20090220.0715]

.....cp/msp/sh

* #####

 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](#)
[14th 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](#).

157

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		回	報告日 年 月 日	第一報入手日 2009 年 7 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			研究報告の公表状況	World now at the start of 2009 influenza pandemic http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html	公表国	
販売名（企業名）					スイス	
研究報告の概要 159	WHO 事務局長 Chan 氏は、今回のこのインフルエンザの感染の拡大は、現在までの知見や専門家等が評価した結果から、科学的な観点で、インフルエンザパンデミックの基準を満たしたことが判明し、この事実に基づいて感染のフェーズを 5 から 6 に引き上げる事としたと表明した。一方で、感染の広がりにはフェーズ 6 ではあるが、重症度としては、中等度と位置づけている。各国に対しては、感染の第二波に備えるよう強く要望を出すとともに、このインフルエンザ感染への対応として、感染症例がまだ確認されていない或は少数確認されているにとどまっている国では監視の継続を求め、既に感染が拡大している国においては感染症患者への適切な管理に力を注ぐべきであることを求めている。また、ヒトや物の移動制限や国境閉鎖は推奨しないと表明している。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	さらに、WHO はインフルエンザワクチン製造業者に対し、季節性インフルエンザワクチンの製造が間もなく完了する事から、その後はこの新型インフルエンザに対するワクチンを、全力を挙げて製造するよう要望している。					BYL-2009-0391
報告企業の意見			今後の対応			
現在、伝播が拡大した新型インフルエンザ(H1N1)の流行に対し、最大の流行を示すフェーズ 6 と判定、宣言された。本インフルエンザは多くは重症化しない傾向があるが、感染に備えたワクチンの確保が要求される。また、インフルエンザ治療薬である Oseltamivir や Zanamivir の確保にも努める必要がある。			引き続き、新型インフルエンザ感染について、さらに健康を脅かす情報に注視し、情報の収集に努める。			


[Home](#)
[About WHO](#)
[Countries](#)
[Health topics](#)
[Publications](#)
[Data and statistics](#)
[Programmes and projects](#)
[Media centre](#)
[News](#)
[Events](#)
[Fact sheets](#)
[Multimedia](#)
[Contacts](#)
[Media centre](#)
[WHO > Programmes and projects > Media centre > Statements 2009](#)
[printable version](#)

Statement to the press by WHO Director-General Dr Margaret Chan
11 June 2009

World now at the start of 2009 influenza pandemic

Dr Margaret Chan
Director-General of the World Health Organization

Ladies and gentlemen,

In late April, WHO announced the emergence of a novel influenza A virus.

This particular H1N1 strain has not circulated previously in humans. The virus is entirely new.

The virus is contagious, spreading easily from one person to another, and from one country to another. As of today, nearly 30,000 confirmed cases have been reported in 74 countries.

This is only part of the picture. With few exceptions, countries with large numbers of cases are those with good surveillance and testing procedures in place.

Spread in several countries can no longer be traced to clearly-defined chains of human-to-human transmission. Further spread is considered inevitable.

I have conferred with leading influenza experts, virologists, and public health officials. In line with procedures set out in the International Health Regulations, I have sought guidance and advice from an Emergency Committee established for this purpose.

On the basis of available evidence, and these expert assessments of the evidence, the scientific criteria for an influenza pandemic have been met.

I have therefore decided to raise the level of influenza pandemic alert from phase 5 to phase 6.

The world is now at the start of the 2009 influenza pandemic.

We are in the earliest days of the pandemic. The virus is spreading under a close and careful watch.

No previous pandemic has been detected so early or watched so closely, in real-time, right at the very beginning. The world can now reap the benefits of investments, over the last five years, in pandemic preparedness.

We have a head start. This places us in a strong position. But it also creates a demand for advice and reassurance in the midst of limited data and considerable scientific uncertainty.

Thanks to close monitoring, thorough investigations, and frank reporting from countries, we have some early snapshots depicting spread of the virus and the range of illness it can cause.

We know, too, that this early, patchy picture can change very quickly. The virus writes the rules and this one, like all influenza viruses, can change the rules, without rhyme or reason, at any time.

Globally, we have good reason to believe that this pandemic, at least in its early days, will be of moderate severity. As we know from experience, severity can vary, depending on many factors, from one country to another.

On present evidence, the overwhelming majority of patients experience mild symptoms and make a rapid and full recovery, often in the absence of any form of medical treatment.

Worldwide, the number of deaths is small. Each and every one of these deaths is tragic, and we have to brace ourselves to see more. However, we do not expect to see a sudden and dramatic jump in the number of severe or fatal infections.

We know that the novel H1N1 virus preferentially infects younger people. In nearly all areas with large and sustained outbreaks, the majority of cases have occurred in people under the age of 25 years.

In some of these countries, around 2% of cases have developed severe illness, often with very rapid progression to life-threatening pneumonia.

Most cases of severe and fatal infections have been in adults between the ages of 30 and 50 years.

This pattern is significantly different from that seen during epidemics of seasonal influenza, when most deaths occur in frail elderly people.

Many, though not all, severe cases have occurred in people with underlying chronic conditions. Based on limited, preliminary data, conditions most frequently seen include respiratory diseases, notably asthma, cardiovascular disease, diabetes, autoimmune disorders, and obesity.

At the same time, it is important to note that around one third to half of the severe and fatal infections are occurring in previously healthy young and middle-aged people.

Without question, pregnant women are at increased risk of complications. This heightened risk takes on added importance for a virus, like this one, that preferentially infects younger age groups.

Finally, and perhaps of greatest concern, we do not know how this virus will behave under conditions typically found in the developing world. To date, the vast majority of cases have been detected and investigated in comparatively well-off countries.

Let me underscore two of many reasons for this concern. First, more than 99% of maternal deaths, which are a marker of poor quality care during pregnancy and childbirth, occurs in the developing world.

Second, around 85% of the burden of chronic diseases is concentrated in low- and middle-income countries.

Although the pandemic appears to have moderate severity in comparatively well-off countries, it is prudent to anticipate a bleaker picture as the virus spreads to areas with limited resources, poor health care, and a high prevalence of underlying medical problems.

Ladies and gentlemen,

A characteristic feature of pandemics is their rapid spread to all parts of the world. In the previous century, this spread has typically taken around 6 to 9 months, even during times when most international travel was by ship or rail.

Countries should prepare to see cases, or the further spread of cases, in the near future. Countries where outbreaks appear to have peaked should prepare for a second wave of infection.

Guidance on specific protective and precautionary measures has been sent to ministries of health in all countries. Countries with no or only a few cases should remain vigilant.

Countries with widespread transmission should focus on the appropriate management of patients. The testing and investigation of patients should be limited, as such measures are resource intensive and can very quickly strain capacities.

WHO has been in close dialogue with influenza vaccine manufacturers. I understand that production of vaccines for seasonal influenza will be completed soon, and that full capacity will be available to ensure the largest possible supply of pandemic vaccine in the months to come.

Pending the availability of vaccines, several non-pharmaceutical interventions can confer some protection.

WHO continues to recommend no restrictions on travel and no border closures.

Influenza pandemics, whether moderate or severe, are remarkable events because of the almost universal susceptibility of the world's population to infection.

— We are all in this together, and we will all get through this together.

Thank you.

[Contacts](#) | [E-mail scams](#) | [Employment](#) | [FAQs](#) | [Feedback](#) | [Privacy](#) | [RSS feeds](#)
© WHO 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10月22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	新型インフルエンザに関する報道発表資料(農 林水産省、2009年10月21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	<p>問題点：新型インフルエンザに感染した豚が国内で初めて確認された。</p> <p>1.経緯 大阪府の養豚農場で分離されたインフルエンザウイルスについて、(独)農研機構動物衛生研究所が、H 亜型検査（遺伝子解析）及びN 亜型検査（遺伝子解析）を実施した結果、本ウイルスは、HiN1 亜型であり、現在国内で流行している新型インフルエンザウイルスと同一であることが本日確認されました。</p> <p>2.対応 大阪府において、当該農場に対して、臨床検査、遺伝子検査（PCR 検査法）により異常がないことが確認されるまで、飼養豚の移動を自粛するよう要請しました。 なお、当該農場からと畜場へは、検査で陰性を確認した豚のみを出荷することとしています。</p>				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。		

一般的名称	<p>①人血清アルブミン、②人血清アルブミン、③人血清アルブミン*、④人免疫グロブリン、⑤人免疫グロブリン、⑥人免疫グロブリン、⑦乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン、⑧乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン、⑨乾燥スルホ化人免疫グロブリン、⑩乾燥スルホ化人免疫グロブリン、⑪乾燥スルホ化人免疫グロブリン、⑫乾燥スルホ化人免疫グロブリン、⑬乾燥スルホ化人免疫グロブリン、⑭乾燥スルホ化人免疫グロブリン*、⑮乾燥濃縮人活性化プロテインC、⑯乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子、⑰乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子、⑱乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子、⑲乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子、⑳乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、㉑乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、㉒乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、㉓乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、㉔乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、㉕乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、㉖抗HBs人免疫グロブリン、㉗抗HBs人免疫グロブリン、㉘トロンビン、㉙フィブリノゲン加第ⅩⅢ因子、㉚フィブリノゲン加第ⅩⅢ因子、㉛乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、㉜乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、㉝ヒスタミン加入免疫グロブリン製剤、㉞ヒスタミン加入免疫グロブリン製剤、㉟人血清アルブミン*、㊱人血清アルブミン*、㊲乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン*、㊳乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体*、㊴乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ</p>
販売名(企業名)	<p>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ガンマーグロブリン筋注 450mg/3mL 「化血研」、⑥ガンマーグロブリン筋注 1500mg/10mL 「化血研」、⑦献血静注グロブリン “化血研”、⑧献血グロブリン注射用 2500mg 「化血研」、⑨献血ベニコロンーⅠ、⑩献血ベニコロンーⅠ 静注用 500mg、⑪献血ベニコロンーⅠ 静注用 1000mg、⑫献血ベニコロンーⅠ 静注用 2500mg、⑬献血ベニコロンーⅠ 静注用 5000mg、⑭ベニコロン*、⑮注射用アナクトC2, 500 単位、⑯コンファクトF、⑰コンファクトF注射用 250、⑱コンファクトF注射用 500、⑲コンファクトF注射用 1000、⑳ノバクトM、㉑ノバクトM注射用 250、㉒ノバクトM注射用 500、㉓ノバクトM注射用 1000、㉔テタノセーラ、㉕テタノセーラ筋注用 250 単位、㉖へパトセーラ、㉗へパトセーラ筋注 200 単位/mL、㉘トロンビン “化血研”、㉙ボルヒール、㉚ボルヒール組織接着用、㉛アンスロビンP、㉜アンスロビンP 500 注射用、㉝ヒスタグロビン、㉞ヒスタグロビン皮下注用、㉟アルブミン20%化血研*、㊱アルブミン5%化血研*、㊲静注グロブリン*、㊳ノバクトF*、㊴アンスロビンP 1500 注射用</p>
報告企業の意見	<p>インフルエンザウイルス粒子は 70～120nm の球形または多形性で、8 本の分節状マイナス一本鎖 RNA を核酸として有する。エンベロープの表面に赤血球凝集素(HA)とノイラミダーゼ(NA)のスパイクを持ち、その抗原性により 16 種類の HA 亜型および 9 種類の NA 亜型に分類される。</p> <p>今回の新型インフルエンザの原因ウイルスは、1930 年代以降に発見された米国由来のプタインフルエンザウイルス、ヒトインフルエンザウイルス (H3N2)、鳥インフルエンザウイルスの 3 つのウイルスの遺伝子がプタインフルエンザとして再集合してできたウイルスに、さらにユーラシア大陸由来のプタインフルエンザウイルスの遺伝子の一部の分節が再集合して加わったものであると推察されている。新型インフルエンザは、これまでのところ限られた知見しか得られていないが、そのヒトからヒトへの感染伝播経路は従来の季節性インフルエンザに準ずると考えられている。すなわち、感染・発病者の咳やくしゃみとともに口から発せられる飛沫による飛沫感染が主な感染経路であり、患者との直接、間接の接触による接触感染も感染経路としての可能性がある。臨床症状であるが、これまでのところ、この新型インフルエンザのヒトへの病原性は、高病原性鳥インフルエンザウイルス A/H5N1 のヒト感染例とは異なって、ヒトに対する病原性はそれほど高くはないと考えられている。</p> <p>(http://idsc.nih.gov/jp/idwr/douko/2009d/17douko.html)</p> <p>弊所の血漿分画製剤の製造工程には、冷エタノール分画工程、ウイルス除去膜ろ過工程あるいは加熱工程等の原理の異なるウイルス除去及び不活化工程が存在しているため、ウイルスクリアランスが期待される。各製造工程のウイルス除去・不活化効果は、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン (医薬発第 1047 号、平成 11 年 8 月 30 日)」に従い、ウシウイルス性下痢ウイルス (BVDV)、仮性狂犬病ウイルス (PRV)、プタパルボウイルス (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。今回報告したインフルエンザウイルスは、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 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、弊所の血漿分画製剤の製造工程が BVDV の除去・不活化効果を有することを確認している。また、これまでに当該製剤によるインフルエンザの報告例は無い。</p> <p>以上の点から、当該製剤はインフルエンザウイルスに対する安全性を確保していると考えられる。</p>

*現在製造を行っていない

農林水産省

プレスリリース

平成21年10月21日
農林水産省

大阪府における豚への新型インフルエンザの感染事例について

本日、大阪府の養豚農場の豚から分離されたウイルスは現在国内で流行している新型インフルエンザウイルスであることが確認されました。当該農場に対して、臨床検査、遺伝子検査により異常がないことが確認されるまで、飼養豚の移動を自粛するよう要請しました。なお、世界保健機関(WHO)等の国際機関によれば、適切に処理された豚肉を人が食べてインフルエンザに感染することはありません。

1.経緯

大阪府の養豚農場で分離されたインフルエンザウイルスについて、(独)農研機構動物衛生研究所が、H亜型検査(遺伝子解析)及びN亜型検査(遺伝子解析)を実施した結果、本ウイルスは、H1N1亜型であり、現在国内で流行している新型インフルエンザウイルスと同一であることが本日確認されました。

2.対応

大阪府において、当該農場に対して、臨床検査、遺伝子検査(PCR検査法)により異常がないことが確認されるまで、飼養豚の移動を自粛するよう要請しました。なお、当該農場からと畜場へは、検査で陰性を確認した豚のみを出荷することとしています。

報道機関へのお願い

1. 現場での取材は、本病の豚への感染を引き起こすおそれもあることから、厳に慎むようお願いします。
2. 今後とも、本病に関する情報提供に努めますので、生産者等の関係者や消費者が根拠のない噂などにより混乱することがないように、ご協力をお願いします。

世界保健機関(WHO)等の国際機関によれば、適切に処理された豚肉を人が食べてインフルエンザに感染することはありません。

— お問い合わせ先 —

消費・安全局動物衛生課
担当者: 伏見、嶋崎
代表: 03-3502-8111(内線4582)
ダイヤルイン: 03-3502-8292
FAX: 03-3502-3385

[ページトップへ](#)

Copyright 2007 Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries

〒100-8950 東京都千代田区霞が関1-2-1 電話: 03-3502-8111(代表)

農林水産省

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. 7. 21</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>人血清アルブミン</p>		<p>研究報告の公表状況</p>	<p>CDC. Available from: http://wwwn.cdc.gov/travel/content/outbreak-notice/chikungunya-fever.aspx</p>	<p>公表国 米国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</p>				<p>研究報告の概要</p>	<p>○米国疾病対策センター(CDC)によるアウトブレイク情報 アジアにおけるチクングニヤ熱 現状:2009年1月以降、チクングニヤ熱症例数の増加がタイ、マレーシア、インドを含むアジアの一部地域で報告されている。チクングニヤ熱は蚊の媒介でヒトに感染が広がるウイルス感染症である。症状には、急な発熱、関節痛(腫脹を伴うこともある)、悪寒、頭痛、吐き気、嘔吐、腰痛、紅斑などがある。流行地域は主にアフリカとアジアだが、2007年にはイタリアでの限定的な伝播が見られた。 タイでは、2009年7月22日時点で、プーケットなどの観光地を含むタイ南部で大規模なアウトブレイクが発生している。タイ保健省によると50の県で34,200例が記録されたが、死亡例はなかった。マレーシアでは、7月18日時点で2,900例以上のチクングニヤ熱症例が主に北部地域から報告された。インドでは、4月29日時点で2,700例以上の症例が主に南部地域から報告されたが、死亡例はなかった。報告数の増加に伴い、アジアの他の国々では監視を強化している。 渡航者向け勧告:流行地への渡航者は蚊に刺されないよう、朝晩に戸外に出る場合は虫除けを使用すること。罹患した場合は医師の診察を受けること。また、他人への感染拡大を防ぐため、蚊に刺されないよう注意すること。 チクングニヤ熱の潜伏期間は通常3~7日である。症状は数日~2週間持続するが、数週間にわたって疲労感を感じる患者もいる。ほとんどの患者が関節痛や関節炎を報告しており、数週間~数ヶ月続くこともある。症状はデング熱によく似ているが、出血やショック症状は通常見られず、ほとんどは入院を必要としない。患者は自然治癒し、死亡に至ることは滅多にない。チクングニヤ熱の治療薬はないため、治療は対症療法が中心となる。</p>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>タイ、マレーシア、インドにおいてチクングニヤ熱のアウトブレイクが発生し、米国疾病対策センターが渡航者向けに蚊に刺されないよう注意喚起する情報を発表したとの報告である。 チクングニヤウイルスは脂質膜を持つRNAウイルスである。これまで、本製剤によるチクングニヤウイルス感染の報告はない。本製剤の製造工程には、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、本製剤の安全性は確保されていると考える。</p>			<p>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。</p>			<p style="text-align: right;">27</p>



Centers for Disease Control and Prevention
Your Online Source for Credible Health Information

Outbreak Notice

Chikungunya Fever in Asia

This information is current as of today, August 17, 2009 at 00:28 EDT

Updated: July 29, 2009

Situation Information

Since January 2009, a growing number of cases of chikungunya fever has been reported in parts of Asia, including Thailand, Malaysia, and India. Chikungunya fever is a disease caused by a virus that is spread to people through the bite of infected mosquitoes. Symptoms can include sudden fever, joint pain with or without swelling, chills, headache, nausea, vomiting, lower back pain, and a rash. Chikungunya mainly occurs in areas of Africa and Asia. In 2007, limited transmission of Chikungunya virus occurred in [Italy](#) ([travel/destinations/Italy.aspx](#)).

Thailand

As of July 22, 2009, a large outbreak of chikungunya fever has affected the southern region of [Thailand](#) ([travel/destinations/Thailand.aspx](#)) including some tourist destinations, such as Phuket. According to the Ministry of Public Health in Thailand, over 34,200 cases have been documented this year in 50 provinces, with no deaths reported. The most affected areas are the southern provinces of Songula, Narathiwat, Pattani, and Yala.

Recent reports show that Chikungunya virus has now from the southern provinces to all other regions of the country.

Malaysia

As of July 18, 2009, the Ministry of Health in [Malaysia](#) ([travel/destinations/Malaysia.aspx](#)) has reported over 2,900 cases of chikungunya fever. The most affected areas are the northern provinces of Kedah, followed by Selangor, Kelantan, Perak and Sarawak.

India

As of April 29, 2009, the Directorate of National Vector Borne Disease Control Programme in [India](#) ([travel/destinations/India.aspx](#)) has reported over 2,700 suspected cases of chikungunya fever, with no deaths reported. The most affected areas are the Karnataka, followed by Andhra, Goa, and Kerala states.

In response to the growing number of reports, other countries in Asia have increased surveillance for chikungunya fever.

Advice for Travelers

No medications or vaccines are available to prevent a person from getting sick with chikungunya fever. CDC recommends that people traveling to areas where chikungunya fever has been reported take the following steps to protect themselves from mosquito bites.

- The best way to avoid Chikungunya fever is to avoid mosquito bites. When outdoors during the day and at night, use [insect repellent](#) (http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa/insect_repellent.htm#proper) on exposed skin.
 - Look for a repellent that contains one of the following active ingredients: DEET, picaridin (KBR 3023), Oil of Lemon Eucalyptus/PMD, or IR3535. Always follow the instructions on the label when you use the repellent.
 - In general, repellents protect longer against mosquito bites when they have a higher concentration (%) of any of these active ingredients. However, concentrations above 50% do not offer a distinct increase in protection time. Products with less than 10% of an active ingredient may offer only limited protection, often from 1-2 hours.
 - The [American Academy of Pediatrics](#) ([travel/forward.aspx?t=aHR0cDovL3d3dy5hYXAub3JnL3B1YmtpY2Vkl0JSX1JlcGVsbGVudHMuaHRt-QBZllvSqqfw%3d](#)) approves the use of repellents with up to 30% DEET on children over 2 months of age.

If you get sick with a fever and think you may have chikungunya fever, you should seek medical care. Although there is no specific treatment for the disease, a doctor may be able to help treat your symptoms. Avoid getting any other mosquito bites, because you could transmit the disease to other people through mosquitoes.

For more travel health information, see the [destinations \(/travel/destinations/list.aspx\)](#) section and search for the country you are planning to visit.

More Information

The incubation period for chikungunya (time from infection to illness) can be 2-12 days, but is usually 3-7 days. Chikungunya fever typically lasts a few days to 2 weeks, but some patients feel fatigue lasting several weeks. Most patients have reported severe joint pain or arthritis, which may last for weeks or months. The symptoms are similar to those of dengue fever, but, unlike dengue, people who have chikungunya fever do not usually experience hemorrhage (bleeding) or go into shock. People with chikungunya fever generally get better on their own and rarely die from the disease.

There is no specific drug treatment for chikungunya fever, and medical care is usually focused on treating the symptoms of the disease. Bed rest, fluids, and mild pain medications such as ibuprofen, naproxen, or acetaminophen (paracetamol) may relieve symptoms of fever and aching, provided there are no medical contraindications for using these medications. Most people are not sick enough to need to stay in the hospital. All people who become sick with chikungunya fever should be protected against additional mosquito bites to reduce the risk of further transmission of the virus.

For more information, see—

- [Chikungunya \(http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/Chikungunya/CH_FactSheet.html\)](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/Chikungunya/CH_FactSheet.html) (CDC Fact Sheet)
- [Traveling with Children: Resources \(http://www.cdc.gov/travel/content/ChildTravel.aspx\)](http://www.cdc.gov/travel/content/ChildTravel.aspx) (CDC Travelers' Health website)

Other Mosquito-Related Diseases

In many of the areas where chikungunya is present, there are other diseases spread by mosquito bites, such as [dengue \(/travel/yellowbook/2010/chapter-5/dengue-fever-dengue-hemorrhagic-fever.aspx\)](#), [malaria \(/travel/yellowbook/2010/chapter-2/malaria.aspx\)](#), [Japanese encephalitis \(/travel/yellowbook/2010/chapter-2/japanese-encephalitis.aspx\)](#), and [yellow fever \(/travel/yellowbook/2010/chapter-2/yellow-fever.aspx\)](#). If you are traveling to any tropical and subtropical areas of the world, you should take steps to avoid mosquito bites.

- Page last reviewed: July 29, 2009
- Page last updated: July 29, 2009
- Page created: August 21, 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
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7月30日	新医薬品等の区分	厚生労働省処理欄
一般的名称	①ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン ②人免疫グロブリン		研究報告の 公表状況	Transfusion (Malden) 2009; 49 (7): 1488-1492	公表国 アメリカ	使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
販売名 (企業名)	①献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ (ベネシス) ②グロブリン-Wf (ベネシス)					
研究報告の概要	<p>米国における新しいバルボウイルス B19 遺伝子型 3 の発見と分析 背景：バルボウイルス B19 (B19V) は、核酸検出でヒト血漿においてしばしば同定される病原体である。3 つの B19V 遺伝子型は、全体の DNA 配列で 10% を超える相違のある分離株に基づいて定義された。B19V 遺伝子型 3 は、主にガーナで、散発的にブラジルおよびフランスから報告されてきたが、過去に北アメリカでの報告はなかった。 研究設計と方法：B19V を広い特異性で検出するための PCR 測定系が開発された。この測定法の性能は、81,000 人以上のドナー由来の約 440,000 の臨床的サンプルを検査することによって評価された。B19V タイター、DNA 配列と抗体濃度の判定は、重要なサンプルで実施された。 結果：この評価の結果、DNA 配列分析によって B19 遺伝子型 3 に感染していると確認された米国の 1 人のドナーから 28 日の間に 8 回の血漿ドネーションを行っていることが確認された。この一連のドネーションの B19V タイターは、ピークにおいて 10¹¹ IU/mL を超えるウイルス力価に達した。ウイルス力価は、免疫グロブリン M (IgM) 抗体価の増加に合わせてその後数回のドネーションにおいて減少した。IgG 濃度も増加したが、IgM 濃度より約 7 日遅れた。 結論：これは、米国における血漿ドナーから検出された B19V 遺伝子型 3 の最初の報告である。我々のデータはこの遺伝子型の低い発生率を示唆している最近の報告と合致しているにも関わらず、それは血液及び血漿ドナーとの関連性が増していることを示している。</p>					代表として献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミの記載を示す。 1. 慎重投与 (5) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトバルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕 (6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトバルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 略
	報告企業の意見			今後の対応		1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトバルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトバルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。〕
<p>米国において血漿ドナーから B19V 遺伝子型 3 が検出された最初の報告である。 献血ヴェノグロブリン-IH については、万一本剤の原料血漿に B19 が混入したとしても、CPV 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及び B19 を用いた不活化・除去試験の結果から、本剤の製造工程において十分に不活化・除去されると考えている。 グロブリン-Wf については、血漿分画製剤の製造工程での十分な不活化・除去が困難であり、本ウイルスの伝播リスクを完全に否定することはできないため、1996年11月より、使用上の注意にバルボウイルス B19 についての記載を行い注意喚起を図っている。なお、一変承認後に製造されたロットについては、献血ヴェノグロブリン-IH と同様に、製造工程において不活化/除去されると考えている。</p>			<p>本報告は本剤の安全性に影響を与えるものではないと考えるので、特段の措置はとらない。</p>			

Discovery and analysis of a novel parvovirus B19 Genotype 3 isolate in the United States

Lori A. Rinckel, Brett R. Buno, Todd M. Gierman, and Douglas C. Lee

BACKGROUND: Parvovirus B19 (B19V) is a pathogen frequently identified in human 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 but has not been previously reported in North America.

STUDY DESIGN AND METHODS: A polymerase chain reaction assay was developed with broad specificity for B19V detection. The performance of this assay was assessed by testing approximately 440,000 clinical samples representing more than 81,000 individual donors. Determinations of B19V titer, DNA sequence, and antibody concentrations were performed on samples of interest.

RESULTS: This assessment identified a series of eight plasma donations spanning 28 days from a single donor in the United States infected with B19V Genotype 3 as confirmed by DNA sequence analysis. The B19V titer of this series of donations showed virus titers that peaked at greater than 10^{11} IU/mL. The virus titer decreased significantly over the next several donations coinciding with an increase in immunoglobulin M (IgM) levels. The immunoglobulin G levels also increased but lagged approximately 7 days behind the IgM levels.

CONCLUSION: This is the first report of a B19V Genotype 3 detected from a plasma donor located in the United States. Although our data are consistent with recent reports suggesting low incidence for this genotype, they indicate its increasing relevance among blood and plasma donors.

Human parvovirus B19 (B19V) is a common human pathogen that possesses a mutation rate that is uncharacteristically high for a DNA virus.^{1,2} B19V DNA sequence homology is used to classify B19V into three genotypes.³ The genotypes are defined as having approximately 10% divergence in overall DNA sequence. Genotype 1 is the most prevalent B19V currently circulating in North America and Europe and is represented by the prototype strain Au (GenBank Accession Number M13178).⁴ Genotype 2 also circulates in North America and Europe but with lower frequency than Genotype 1 and is represented by the prototype strain A6 (GenBank Accession Number AY064475).⁵ Genotype 3 is endemic to Ghana but has also been found in Brazil and France.⁶ Genotype 3 is represented by two prototype strains, V9 and D91.1 (GenBank Accession Numbers AX003421 and AY083234, respectively).³ Numerous genetic variants of B19V exist within each of these three genotypes. By definition, these variants differ by less than 10% in their DNA sequence when compared to the genotypic prototype.

These three genotypes were shown to constitute one single serotype through various functional, structural, and immunologic studies;⁷ current evidence suggests that all variants of B19V induce similar pathologies.⁸ A primary interest and concern with the wide assortment of B19V genotypes and variants is diagnostic. Polymerase chain reaction (PCR) assays developed around specific reference standards frequently fail to detect accurately specific B19V genotypes and variants.^{5,9-11} Therefore, developers of molecular diagnostics and the biologics industry have an

ABBREVIATION: B19V = parvovirus B19.

From the Department of Pathogen Safety, Talecris Biotherapeutics, Raleigh Test Laboratory, Raleigh, North Carolina.

Address correspondence to: Lori Rinckel, Raleigh Test Laboratory, Talecris Biotherapeutics, 1200 New Hope Road, Raleigh, NC 27610; e-mail: lori.rinckel@talecris.com.

Received for publication October 1, 2008; revision received December 17, 2008; and accepted January 28, 2009.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02160.x

TRANSFUSION 2009;49:1488-1492.



increased interest in the prevalence of emerging B19V variants.

Here, we report a unique isolate of B19V. This isolate was discovered in a series of human plasma donations from a single donor located in the United States. Analysis indicated that this isolate exhibits strong DNA sequence homology to B19V Genotype 3. Analysis of the series of donations from this donor demonstrated the expected clinical pattern of antibody response to this B19V Genotype 3 infection. This is the first report of the discovery and characterization of B19V Genotype 3 among US plasma donors.

MATERIALS AND METHODS

A quantitative real-time PCR assay was developed with a target region within the NS1 coding sequence of the B19V genome utilizing oligonucleotide primers and probes purchased from Integrated DNA Technologies (IDT, Coralville, IA). The assay used two detection probes for the B19V target. One detection probe contained the DNA sequence of the B19V Au Genotype 1 prototype strain; the second probe contained a DNA sequence that is a consensus derived from the B19V A6 Genotype 2 prototype strain and the V9 and D91.1 Genotype 3 prototype strains. Both probes were labeled with the same fluorophore. The assay also incorporated a third detection probe for a competitive internal control that was labeled with a different fluorophore than that of the two B19V target probes. Test results indicating a PCR signal for the internal control, B19V target, or both were deemed valid; results indicating no PCR signal for both the internal control and the B19V target were deemed invalid. The quantitation standards used in the real-time PCR assay were dilutions of plasmid pYT104-C, which contains a B19V Genotype 1 strain (Au) genome.¹² A quantitative standard curve was used to assign values (copies/mL) to test samples. The results expressed as copies/mL were converted to IU/mL using a correlation factor of 2.9 copies/IU, determined by comparing the potency of the First WHO International Standard for B19V DNA nucleic acid test assays (99/800) to the potency of the dilution of pYT104-C used to create the quantitation standards.¹³

The performance of the B19V assay was assessed against a qualitative B19V assay that served as the test of record using a study sample of approximately 440,000 donor samples corresponding to roughly 81,000 individual donors. Both assays were designed to detect all three B19V genotypes; neither assay was designed to discriminate among the three genotypes. Donation samples were tested initially in pools of 384 or 480 samples to increase testing efficiency. Additional testing of B19V-reactive samples was performed using a B19V PCR assay (artus RealArt, Parvo B19 PCR assay, Qiagen, Hilden, Germany). Antibody detection was performed on test

samples in duplicate using the B19V immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) enzyme immunoassay (EIA) kits (Biotrin, Dublin, Ireland).

DNA sequencing was performed on PCR amplicons generated using primers containing B19V consensus DNA sequences. The purified PCR amplicons were sequenced by primer walking performed at Lark Technologies (Houston, TX). The contiguous DNA sequences were assembled using sequence analysis cloning software (Vector NTI, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). DNA sequence alignments were performed with Vector NTI and with the GenBank database using BLAST.¹⁴

RESULTS

The performance of a new B19V assay was assessed using a study sample set consisting of approximately 440,000 donor samples, representing roughly 81,000 individual donors. The performance of the B19V assay was benchmarked against results obtained using an earlier version assay. During the course of the study, 1 in 2400 donor samples tested reactive for B19V. Review of results discordant between the two assays identified several samples for follow-up analysis. This investigation identified two reactive donations that were ultimately linked to a series originating from a single donor resident in the United States. Using a lookback process coupled with follow-up testing, a series comprising eight donations, designated P0 through P7, was identified and these units were pulled from the inventory for continued research. The two plasma samples with the highest titer from this series, P1 and P2, were used to characterize the B19V isolate. Additional testing using the Qiagen artus RealArt Parvo B19 PCR assay yielded negative results for neat and diluted samples (neat and 1:480).

DNA sequencing of B19V amplicons generated from P1 and P2 using our assay showed that both donations contained identical DNA target sequences. This preliminary sequence information also suggested that nucleic acid isolates from P1 and P2 have higher DNA sequence homology to B19V Genotype 3 than to Genotypes 1 and 2. The preliminary DNA sequence information was used to design and synthesize a new detection probe (P1 probe) containing 100% DNA sequence homology to the P1 and P2 isolates. This new detection probe was used to quantitate sample viral loads at 8×10^{11} IU/mL for P1 and 3×10^{10} IU/mL for P2 (Fig. 1).

The DNA sequence was determined for 4846 nucleotides of the P1 B19V genome (GenBank Accession Number FJ265736). Analysis of the DNA sequence from P1 (Fig. 2) shows that this B19V isolate has the highest DNA sequence homology to representative isolates of B19V Genotype 3. This sequence exhibited 97% homology to B19V strain V9 and 96% homology to B19V strain D91.1, suggesting that the P1 isolate belongs to Genotype 3

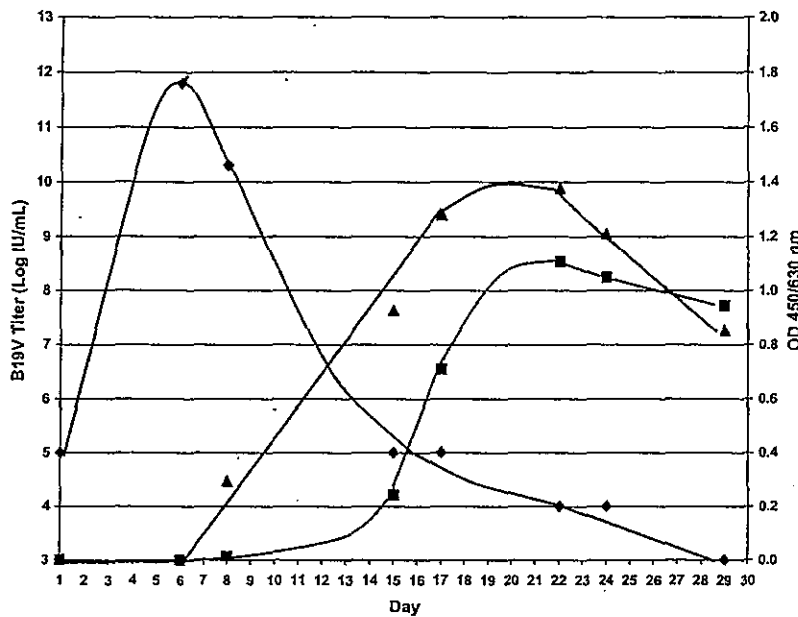
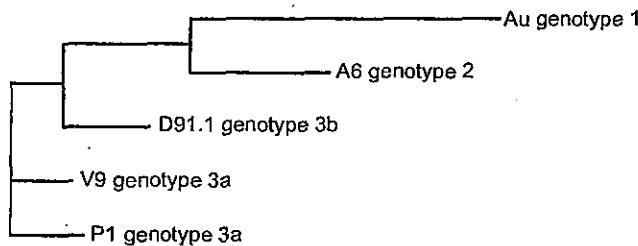


Fig. 1. B19V titer (◆) and IgM (▲) and IgG (■) levels for the series of Genotype 3 donations. The B19V titer is expressed in IU/mL.

When tested using the P1 probe, the B19V titers of this series of donations show the expected pattern for a B19V infection. B19V titers increased rapidly, peaking within several days after infection and then decreased gradually for several weeks (Fig. 1).

In addition, IgM and IgG B19V antibody levels were detected in this series of plasma donations using EIA methods (Fig. 1). For reference, the day of the P0 donation is referred to as Day 1. The IgM response was first detected on Day 8 (P3), peaked on Day 22 (P5), and decreased thereafter. The IgG antibody response was first detected on Day 15 (P3), peaked on Day 22 (P5), and gradually decreased through Day 29 (P7). The B19V antibody levels detected in these plasma donations displayed an increase in IgM level concurrent with the decrease in B19V titer (Fig. 1).

A



B

	Genotype 1 Au	Genotype 2 A6	Genotype 3b D91.1	Genotype 3a V9	P1
Genotype 1 Au	100	91	90	89	89
Genotype 2 A6		100	93	93	82
Genotype 3b D91.1			100	96	96
Genotype 3a V9				100	97
P1					100

Fig. 2. Global DNA sequence alignment of B19V strain P1 with the prototype strains for B19V Genotype 1, Au; Genotype 2, A6; Genotype 3b, D91.1; and Genotype 3a, V9. (A) Phylogenetic tree. (B) Numerical comparison of DNA sequence homologies. This analysis shows that P1 is a member of B19V Genotype 3a.

Subtype B19/3a.¹⁵ The P1 isolate is significantly less homologous to B19V Genotypes 1 and 2 with 89% homology to B19V Genotype 1 prototype strain Au and 92% homology to B19V Genotype 2 prototype strain A6.

DISCUSSION

This is the first report of a B19V Genotype 3 detected in a blood or plasma donation in the United States. Previously, B19V Genotype 3 had been reported to occur primarily in the African country of Ghana, with less frequent reports in Brazil and France. The frequency of B19V Genotype 3 in Ghana was reported to be approximately 100% of the strains identified.¹⁶ The frequency of B19V Genotype 3 in Brazil was approximately 50% and in France was approximately 11% of the strains identified.^{3,6} Not only is the identification of a B19V Genotype 3 in the United States noteworthy, but also our characterization of this B19V Genotype 3 infection in this donation series has demonstrated that isolates of this genotype can achieve the high virus titers typically associated with acute B19V Genotype 1 infections. In contrast, previous reports concerning B19V Genotype 3 have suggested that high-titer infections involving this genotype occur infrequently.^{3,16,17} The titers of the isolates described in these prior reports, however, may reflect late or persistent infections which would exhibit lower titers than an initial infection. The B19V titers of the series of donations in this report show the expected pattern for an acute infection where virus titers increase rapidly, peak within several days after infection, and then decrease gradually over a period of several weeks.

The B19V isolate described in this report, designated P1, was found to exhibit strong DNA sequence homology with B19V Genotype 3. Alignment to V9 and D91.1, both Genotype 3 isolates, demonstrated significantly higher DNA sequence homology (at least 94%) than to representative isolates for Genotypes 1 and 2. More specifically, P1

appears to belong to Genotype 3 Subtype B19/3a.¹⁵ Subtype B19/3a was reported to be prevalent in Ghana whereas Subtype B19/3b appears to be more prevalent in Western Europe and Brazil.¹⁵

The B19V titers in these donations increased rapidly and peaked at a titer of approximately 8×10^{11} IU/mL. Our results also show that the decrease in B19V titer was concurrent with an increase in IgM antibodies. The increase in IgM antibodies was followed by an increase in the levels of IgG antibodies. These results concur with published works that suggest that the Genotype 1 antigens present in the Biotrin EIA kit are effective for the detection of Genotype 3 antibodies.¹⁸ These results are also consistent with the suggestion that a single serotype may exist for the different B19V genotypes.⁷

Recent discussion concerning the incidence of the B19V Genotype 3 infection among blood and source plasma donors has suggested that the prevalence of this genotype in the United States is low or absent.² The comparison of the performance of two B19V assays in this limited, high-throughput sample set (approx. 440,000 donations) identified B19V at a frequency of 1:2400 donations. This detection frequency is typical for the time of year at which the study was conducted (based on data from nearly 8 years of high-throughput testing). When the study results were analyzed by donor, B19V-reactive donations were associated with 117 individual donors among 81,000 total donors (approx. 1:700). In contrast, the putative detection frequencies for samples and donors reactive for B19V Genotype 3 appear significantly lower. Samples containing high-titer B19V Genotype 3 (i.e., $>10^6$ IU/mL) were detected at the rate of 1:220,000 and were contributed by a single donor among the 81,000 donors comprising the sample set (1:81,000). Whether these frequencies accurately reflect the incidence of Genotype 3 within the source plasma donor population remains unclear, because the assays used in this study were not designed to differentiate among the three genotypes. Moreover, this study was designed to evaluate assay performance, rather than B19V epidemiology. Nevertheless, the fact that this study resulted in the identification and interdiction of 8 plasma units from a single donor, 2 of which contained sufficient B19V to exceed the prescribed limits for plasma fractionation pools, underscores the increasing relevance of assays that can detect B19V Genotype 3.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Shackelton LA, Holmes EC. Phylogenetic evidence for the rapid evolution of human B19 erythrovirus. *J Virol* 2006;80:3666-9.

2. Norja P, Hokynar K, Aaltonen LM, Chen R, Ranki A, Partio EK, Kiviluoto O, Davidkin I, Leivo T, Eis-Hübinger AM, Schneider B, Fischer HP, Tolba R, Vapalahti O, Vaheri A, Söderlund-Venermo M, Hedman K. Bioportfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissues. *Proc Natl Acad Sci* 2006;103:7450-3.

3. Servant A, Laperche S, Lallemand F, Marinho V, De Saint Maur G, Meritet JF, Garbarg-Chenon A. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol* 2002;76:9124-34.

4. Shade RO, Blundell MC, Cotmore SF, Tattersall P, Astell CR. Nucleotide sequence and genome organization of human parvovirus B19 isolated from the serum of a child during aplastic crisis. *J Virol* 1986;58:921-34.

5. Nguyen QT, Wong S, Heegaard ED, Brown KE. Identification and characterization of a second novel human erythrovirus variant, A6. *Virology* 2002;30:374-80.

6. Sanabani S, Neto WK, Pereira J, Sabino EC. Sequence variability of human erythroviruses present in bone marrow of Brazilian patients with various parvovirus B19-related hematological symptoms. *J Clin Microbiol* 2006;44:604-6.

7. Ekman A, Hokynar K, Kakkola L, Kantola K, Hedman L, Bondén H, Gessner M, Aberham C, Norja P, Miettinen S, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Biological and immunological relations among human parvovirus B19 genotypes 1 to 3. *J Virol* 2007;81:6927-35.

8. Gallinella G, Venturoli S, Manaresi E, Musiani M, Zerbini M. B19 virus genome diversity: epidemiological and clinical correlations. *J Clin Virol* 2003;28:1-13.

9. Baylis SA, Fryer JF, Grabarczyk P. Effects of probe binding mutations in an assay designed to detect parvovirus B19: implications for the quantitation of different virus genotypes. *J Virol Methods* 2007;139:97-9.

10. Cohen BJ, Gandhi J, Clewley JP. Genetic variants of parvovirus B19 identified in the United Kingdom: implications for diagnostic testing. *J Clin Virol* 2006;36:152-5.


11. Braham S, Gandhi J, Beard S, Cohen B. Evaluation of the Roche LightCycler parvovirus B19 quantification kit for the diagnosis of parvovirus B19 infection. *J Clin Virol* 2004;31:5-10.

12. Cotmore SF, McKie VC, Anderson LJ, Astell CR, Tattersall PJ. Identification of the major structural and nonstructural proteins encoded by human parvovirus B19 and mapping of their genes by procaryotic expression of isolated genomic fragments. *Virology* 1986;60:548-77.

13. Saldanha J, Lelie N, Yu MW, Heath A. Establishment of the first World Health Organization International Standard for human parvovirus B19 DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2002;82:24-31.

14. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol* 1990;215:403-10.

15. Parsyan A, Szmargd C, Allain JP, Candotti D. Identification and genetic diversity of two human parvovirus B19 genotype 3 subtypes. *J Gen Virol* 2007;88:428-31.

16. Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J. Virol* 2004;78:12169-78.
17. Nguyen QT, Sifer C, Schneider V, Allaume X, Servant A, Bernaudin F, Auguste V, Garbarg-Chenon A. Novel human erythrovirus associated with transient aplastic anemia. *J Clin Microbiol* 1999;37:2483-7.
18. Parsyan A, Kerr S, Owusu-Ofori S, Elliot G, Allain JP. Reactivity of genotype-specific recombinant proteins of human erythrovirus B19 with plasmas from areas where genotype 1 or 3 is endemic. *J. Clin. Microbiol* 2006;44:1367-75. 

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. 7. 21</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>人血清アルブミン</p>			<p>FDA, CBER. Available from: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm071592.htm.</p>	<p>公表国</p>	
<p>販売名(企業名)</p>	<p>赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)</p>		<p>研究報告の公表状況</p>		<p>米国</p>	
<p>研究報告の概要</p>	<p>○血漿分画製剤によりヒトパルボウイルスB19が伝播する危険性を低減するための核酸検査(NAT)にかかる業界向けガイダンス 米国食品医薬品局(FDA)は、血漿分画製剤製造に使用される原料血漿および回収血漿の工程内検査として、ヒトパルボウイルスB19核酸増幅検査(NAT)の実施を製造業者に対し勧告するガイダンスを発表した。これは2008年7月付ガイダンス案の最終決定版である。 B19は脂質膜を持たない一本鎖DNAウイルスで、熱処理やS/D処理等の一般的な不活化法に抵抗性があり、小型であるため除去も困難である。輸血用血液製剤や血漿分画製剤の投与によりウイルス感染が起こり、妊婦や血液疾患、免疫不全の患者等、影響を受けやすい患者が感染すると死亡(または胎児水腫、流産、死産等)する可能性も否定できない。輸血用血液による感染はまれだが、B19急性感染期で無症候の献血者から採血した最高10^{10} IU/mL程度のウイルスを含む血液が血漿分画製剤の原料として用いられた場合には、多数の血漿をプールして製造することから感染リスクが高くなる。しかし、ウイルス血症期の献血者血液中には、長期にわたり低濃度のウイルスと中和抗体としてのB19抗体が共存しており、低濃度のウイルスを保有する献血者を排除することは、プール血漿中のB19抗体レベルを下げることになるため、望ましくない。 FDAは、血漿分画製剤の製造業者に対し、B19 DNAを検出するため、以下の手順を導入することを勧告する。 1. 全ての血漿分画製剤の製造に際し、製造工程中の品質管理としてB19 DNAのNATを実施し、製造原料となる血漿プール中のB19 DNA濃度が10^4 IU/mLを超えないことを保証する。 2. 血漿分画製剤の製造原料となる血漿製剤に対し、B19のミニプールNATを実施する。B19のNATに用いるプライマーやプローブは、現在判明している全ての遺伝子型を検出できるものであること。 3. 血漿製剤がB19陽性であることが判明し、使用により血漿プール中のウイルス力価が10^4 IU/mLを超える可能性がある場合には、その血漿を血漿分画製剤の製造原料として用いてはならない。 製造業者は、原料血漿及び回収血漿中のB19 DNA検出に用いるNATのバリデーションを行い、血漿プール中のB19 DNAが10^4 IU/mLを超えないことを実証すること。</p>					<p>使用上の注意記載状況・ その他参考事項等</p>
<p>報告企業の意見</p>			<p>今後の対応</p>			
<p>米国食品医薬品局が、血漿分画製剤製造に使用される原料血漿および回収血漿の工程内検査として、ヒトパルボウイルスB19核酸増幅検査(NAT)の実施を製造業者に対し勧告するガイダンスの最終版を発表したとの報告である。 ヒトパルボウイルスB19(B19V)は脂質膜のないDNAウイルスである。これまで、本剤によるB19V感染の報告はない。B19は耐熱性とされていたが最近、液状加熱で容易に不活化できることが明らかにされた。本製剤の製造工程には、当該工程が含まれている。また最終製品についてB19-NAT陰性であることを確認していることから、本製剤の安全性は確保されている。</p>			<p>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、以前よりRHA法によるB19抗原検査を導入しウイルス量の多い血液を排除してきた。2008年からさらに感度の高い化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)を導入し、10^4 IU/mL以上のB19を含む血液を陽性と判定し排除するものであることから、現在は原料血漿プール中のウイルス濃度が10^4 IU/mL以下となっている。今後も輸血用血液及び血漿分画製剤の安全性向上のために努力する。</p>			

Guidance for Industry

Nucleic Acid Testing (NAT) to Reduce the Possible Risk of Human Parvovirus B19 Transmission by Plasma-Derived Products

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD) (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, or by calling 1-800-835-4709 or 301-827-1800, or from the Internet at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.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
July 2009**

Contains Nonbinding Recommendations

Table of Contents

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	BACKGROUND	1
III.	RECOMMENDATIONS.....	3
IV.	REFERENCES.....	4

Guidance for Industry

Nucleic Acid Testing (NAT) to Reduce the Possible Risk of Human Parvovirus B19 Transmission by Plasma-Derived Products

This guidance represents 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 issuing this guidance to provide you, manufacturers of plasma-derived products, with recommendations for performing nucleic acid testing (NAT) for human parvovirus B19 as an in-process test for Source Plasma and recovered plasma used in the further manufacturing of plasma-derived products. Such testing will identify and help to prevent the use of plasma units containing high levels of parvovirus B19. This guidance also recommends how to report to FDA implementation of parvovirus B19 NAT.

We recognize that in the current business practice for parvovirus B19 NAT in-process testing, several weeks can elapse between collection of the units of Source Plasma or recovered plasma and identification of B19 NAT-positive pools or units. We encourage manufacturers of plasma-derived products to employ practices that will reduce the time between product collection and in-process testing to allow for the meaningful notification of blood and plasma collection establishments of positive test results within the dating period of any blood components intended for use in transfusion.

This guidance finalizes the draft guidance of the same title, dated July 2008.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the 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

Human parvovirus B19 is a small, non-enveloped single stranded DNA virus. Virus clearance studies, using non-human parvoviruses as models for parvovirus B19, have indicated that this virus is highly resistant to all commonly used inactivation methods, including heat and

Contains Nonbinding Recommendations

solvent/detergent (S/D) treatment, and is also difficult to remove by filtration because of its small size. More recent studies have demonstrated that human parvovirus B19 may be more readily cleared than certain model animal parvoviruses (Refs. 1, 2, 3 and 4). The parvovirus B19 can be transmitted by blood components and certain plasma derivatives, and may cause morbidity to susceptible recipients such as pregnant women (and their fetuses exposed in utero), persons with underlying hemolytic disorders, and immune compromised individuals (Refs. 5 and 6). The disease transmission by transfusion of blood components is rare. However, extremely high levels of parvovirus B19, up to 10^{12} IU/mL, in plasma of acutely infected but asymptomatic donors may present a greater risk in plasma derivatives due to pooling of large numbers of plasma units in the manufacture of these products. The virus can be detected by NAT in plasma pools when there are high levels of parvovirus B19 DNA in viremic donations. For example, the parvovirus B19 DNA can be detected in various plasma-derived products, particularly in coagulation factors (Refs. 7 and 8). There have been a few reports of parvovirus B19 infection associated with the administration of coagulation factors (Refs. 9 and 10) and S/D Treated Pooled Plasma (Refs. 5 and 11). Parvovirus B19 DNA is less frequently detected in albumin and immunoglobulin products and, when detected, the levels are usually low. There are no confirmed reports that albumin and immunoglobulin products have transmitted parvovirus B19 infection.

We have held or participated in several meetings to discuss the potential risk of parvovirus B19 infection by plasma-derived products, and the strategy for reducing such risk. The meetings included FDA-sponsored NAT workshops in 1999 and 2001 (Refs. 12 and 13), Blood Products Advisory Committee (BPAC) meetings in 1999 and 2002 (Refs. 14, 15, and 16), the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Parvovirus B19 workshop in 1999 (Ref. 5), and an ad hoc Public Health Service (PHS) panel in 2002 (discussed at the 2002 BPAC meeting (Ref. 16)). In these meetings, it was recognized that viral inactivation/removal steps that are routinely used in the manufacturing process of plasma-derived products do not alone appear to be sufficient to completely clear the virus if high viral load is present in the starting material. Therefore, in these meetings, a common recommendation for mitigating the risk of parvovirus B19 transmission by plasma derivatives has been to limit the virus load in the manufacturing plasma pool by testing the plasma donations for high titer parvovirus B19 DNA, using a minipool format. This viral load reduction strategy combined with the ability of the manufacturing process to clear the residual virus could greatly reduce the risk of parvovirus B19 infection by plasma-derived products.

The recommended limit in this guidance for viral load of parvovirus B19 DNA in the manufacturing plasma pool (i.e., not to exceed 10^4 IU/mL) was primarily derived from studies that were conducted on the transmission of parvovirus B19 associated with S/D Treated Pooled Plasma (Refs. 5, 11, and 14). In principle, testing in a minipool format to measure the viral load for parvovirus B19 DNA in a manufacturing plasma pool is acceptable in order to exclude only the high-titer plasma donations, thereby avoiding too great a loss of plasma for further manufacturing. Furthermore, during the viremic period for parvovirus B19 infected donors, which can be very lengthy, low levels of parvovirus B19 coexist with parvovirus B19 antibodies.

Contains Nonbinding Recommendations

(potentially complexing with and neutralizing the virus). Therefore, it is undesirable to remove plasma units with low levels of B19 DNA, because it would diminish the parvovirus B19 antibody levels in plasma pools and in some of the resulting plasma-derived products (Refs. 17 and 18).

III. RECOMMENDATIONS

We recommend that you implement the following procedures to detect the presence of parvovirus B19 DNA:

- For all plasma-derived products, you should perform parvovirus B19 NAT as an in-process test to ensure that the viral load of parvovirus B19 DNA in the manufacturing pools does not exceed 10^4 IU/mL.
- Use parvovirus B19 NAT on minipool samples to screen plasma units intended for further manufacturing into plasma-derived products. Primers and probes selected for parvovirus B19 NAT should detect all known genotypes of the virus (Ref. 19).
- When identified, you should not use individual plasma units, intended for further manufacturing into plasma-derived products, when such units are found to have a titer of parvovirus B19 DNA that might result in plasma manufacturing pools exceeding a parvovirus B19 DNA titer of 10^4 IU/mL.

You should assess validation data demonstrating the accuracy, sensitivity, specificity, reproducibility, and other performance characteristics of the parvovirus B19 NAT assay used for the detection of parvovirus B19 DNA in the Source Plasma and recovered plasma, and for demonstrating that the viral load of parvovirus B19 DNA in the manufacturing pool does not exceed 10^4 IU/mL.

If the above recommendations are implemented, you must inform FDA, as required under 21 CFR 601.12(a). You may submit these changes as a "Supplement-Changes Being Effected" supplement (CBE supplement), under 21 CFR 601.12(c)(5).

Contains Nonbinding Recommendations

IV. REFERENCES

1. Mani, B., Gerber, M., Lieby P., Boschetti, N., Kempf, C., Ros, C. Molecular mechanism underlying B19 virus inactivation and comparison to other parvoviruses. *Transfusion* (2007); 47: 1765-1774.
2. Blumel J, Stuhler A, Dichtemuller H. Kinetics of inactivating human parvovirus B19 and porcine parvovirus by dry-heat treatment. *Transfusion* (2008); 48:790-791.
3. Berting A, Modrof J, Unger U, Gessner M, Klotz A, Poesler G, Kreil TR. Inactivation of parvovirus B19 during STIM-4 vapor heat treatment of three coagulation factor concentrates. *Transfusion* (2008); 48:1220-1226
4. Boschetti N, Niederhauser I, Kempf C, Stuhler A, Lower J, Blumel J. Different susceptibility of B19 virus and mice minute virus to low pH treatment. *Transfusion* (2004); 44: 1079-1086.
5. Brown, K.E., Young N.S., Alving, B.M., Luiz, H., and Barbosa, L.H. Parvovirus B19 implications for transfusion medicine. *Transfusion* (2001); 41:130-135.
6. Young, N.S., and Brown, K.E. Parvovirus B19. *The New England Journal of Medicine* (2004); 350:586-597.
7. Saldanha, J., and Minor, P. Detection of human parvovirus B19 DNA in plasma pools and blood products derived from these pools: implications for efficiency and consistency of removal of B19 DNA during manufacture. *British Journal of Haematology* (1996); 93:714-719.
8. Schmidt, I., Blumel, J., Seitz, H., Willkommen, H., and Lower, J. Parvovirus B19 DNA in plasma pools and plasma derivatives. *Vox Sanguinis* (2001); 81:228-235.
9. Blumel, J., et al. Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates. *Transfusion* (2002); 42:1473-1481.
10. Wu, C.G., et al. Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion* (2005); 45:1003-1010.
11. Koenigbauer, U.F., Eastlund, T., and Day, J.W. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion* (2000); 40:1203-1206.
12. Transcript of Workshop on Implementation of Nucleic Acid Testing, December 14, 1999. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/TranscriptsMinutes/UCM055438.pdf>.

Contains Nonbinding Recommendations

13. Transcript of Application of Nucleic Acid Testing To Blood Borne Pathogens and Emerging Technologies Workshop, December 4, 2001.
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/TranscriptsMinutes/UCM055339.pdf>.
14. Transcript of FDA's Blood Products Advisory Committee (BPAC) Meeting, September 1999.
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/BloodProductsAdvisoryCommittee/default.htm>.
15. Transcript of FDA's Blood Products Advisory Committee (BPAC) Meeting, March 14, 2002.
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/BloodProductsAdvisoryCommittee/default.htm>.
16. Transcript of FDA's Blood Products Advisory Committee (BPAC) Meeting, December 2002.
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/BloodProductsAdvisoryCommittee/default.htm>.
17. Lefrere, Jean-Jacques, et al. Persistent B19 infection in immunocompetent individuals: implications for transfusion safety. *Blood* (2005); 106(8):2890-2895.
18. Cassinotti, P., Siegl, G. Quantitative evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in an immunocompetent individual. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2000); 19:886-895.
19. Servant, A., et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol* (2002); 76:9124-34.

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9月14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	トロンビン		研究報告の 公表状況	Clinical Infection Deiseases 2009; 49: 852-860	公表国 マレーシア	
販売名 (企業名)	①献血トロンビン経口・外用5000単位「ベネシス」(ベネシス) ②献血トロンビン経口・外用1万単位「ベネシス」(ベネシス)					
研究報告の概要	<p>(背景) Plasmodium knowlesi (P. knowlesi) は東南アジアで次第にヒト・マラリアの原因と認められつつある。しかし、自然感染の詳細なプロスペクティブな臨床研究がない。</p> <p>(測定法) 急性P. knowlesi感染患者のpresentationと経過の系統的な研究において、臨床および検査データは2006年7月～2008年2月に Kapit病院 (サラワク、マレーシア) にPCRで確定された急性マラリアで入院した過去に治療経験のない非妊娠の成人から集められた。</p> <p>(結果) 152人の患者のうち、107人 (70%) がP. knowlesiに、24人 (16%) はP. falciparumに感染しており、そして、21人 (14%) は三日熱マラリア原虫を持っていた。P. knowlesi感染者は、非特異的な発熱性の疾患を呈し、入院患者のベースライン中央値の寄生虫値は1387parasites/μL (四分位数間領域: 6-222, 570parasites/μL) を有し、そして全ての症例は入院又はその次の日に血小板減少を呈していた。</p> <p>P. knowlesi感染患者のほとんど (93.5%) は、クロロキンとプリマキン治療に反応した合併症を伴わないマラリアであった。熱帯熱マラリアのWHO基準に基づくと、P. knowlesi感染の7人の患者 (6.3%) は、入院時点で重症感染であった。最も頻度の高い合併症は呼吸困難であった。それは4人の患者では入院時にみられ、あとの3人の患者では入院後に発症した。入院時のP. knowlesi寄生虫血症は呼吸困難の独立した決定因子であり、入院時の血清クレアチニンレベル、血清ビリルビンそして血小板数と同様であった (各々P<0.002)。2人のP. knowlesiマラリア患者は死亡し、1.8% (95%信頼区間; 0.2-6.6%) の致死率を示した。</p> <p>(結論) Knowlesi マラリアは、広範囲の疾患を起こす。大部分の症例は合併症を伴わず、速やかに治療に反応する。しかし、約10人に1人の患者が潜在的に致命的な合併症を発病する。</p>					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見					今後の対応
<p>東南アジアで Plasmodium knowlesi が原因のマラリアはだんだん増えており、患者の多くはクロロキンとプリマキン治療に反応した合併症を伴わないマラリアであったが、約 10 人に 1 人の患者が致命的な合併症を発病する可能性があることについての報告である。</p> <p>Plasmodium knowlesi は長い間、サルに感染するマラリア原虫とみなされていたが、ヒトに感染する 5 番目の Plasmodium 属原虫と認められるようになってきている。</p> <p>血漿分画製剤からのマラリア伝播の事例は報告はされていない。FDAが2000年6月に発行した” Guidance for Industry: Recommendations for Donor Questioning Regarding Possible Exposure to Malaria” においては、赤血球成分または血小板用の供血についてはマラリアに関連した供血停止条件を規定しているものの、血漿成分用の供血や血漿分画製剤の原料用の供血については規定していない。感染患者におけるマラリア原虫はメロゾイドの形で存在すると考えられ、このものは2-3μmの卵型であるとされている (最新医学大辞典第2版、医歯薬出版、1996)。万一、原料血漿にマラリア原虫が混入したとしても、除菌ろ過等の製造工程にて除去されるものと考えている。</p>					<p>本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えるので、特段の措置はとらない。</p>	

30



Clinical and Laboratory Features of Human *Plasmodium knowlesi* Infection

Cyrus Daneshvar,¹ Timothy M. E. Davis,² Janet Cox-Singh,¹ Mohammad Zakri Rafa'ee,² Siti Khatijah Zakaria,¹ Paul C. S. Divis,¹ and Balbir Singh,¹

¹Malaria Research Centre, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, and ²Kapit Hospital, Sarawak, Malaysia; and ³Department of Medicine, Fremantle Hospital, University of Western Australia, Fremantle, Australia

Background. *Plasmodium knowlesi* is increasingly recognized as a cause of human malaria in Southeast Asia but there are no detailed prospective clinical studies of naturally acquired infections.

Methods. In a systematic study of the presentation and course of patients with acute *P. knowlesi* infection, clinical and laboratory data were collected from previously untreated, nonpregnant adults admitted to the hospital with polymerase chain reaction–confirmed acute malaria at Kapit Hospital (Sarawak, Malaysia) from July 2006 through February 2008.

Results. Of 152 patients recruited, 107 (70%) had *P. knowlesi* infection, 24 (16%) had *Plasmodium falciparum* infection, and 21 (14%) had *Plasmodium vivax*. Patients with *P. knowlesi* infection presented with a nonspecific febrile illness, had a baseline median parasitemia value at hospital admission of 1387 parasites/ μ L (interquartile range, 6–222,570 parasites/ μ L), and all were thrombocytopenic at hospital admission or on the following day. Most (93.5%) of the patients with *P. knowlesi* infection had uncomplicated malaria that responded to chloroquine and primaquine treatment. Based on World Health Organization criteria for falciparum malaria, 7 patients with *P. knowlesi* infection (6.5%) had severe infections at hospital admission. The most frequent complication was respiratory distress, which was present at hospital admission in 4 patients and developed after admission in an additional 3 patients. *P. knowlesi* parasitemia at hospital admission was an independent determinant of respiratory distress, as were serum creatinine level, serum bilirubin, and platelet count at admission ($P < .002$ for each). Two patients with knowlesi malaria died, representing a case fatality rate of 1.8% (95% confidence interval, 0.2%–6.6%).

Conclusions. Knowlesi malaria causes a wide spectrum of disease. Most cases are uncomplicated and respond promptly to treatment, but approximately 1 in 10 patients develop potentially fatal complications.

Five species of *Plasmodium* (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, and *Plasmodium knowlesi*) cause naturally acquired malaria in humans. The most recently identified species is *P. knowlesi*, which we previously reported to be the most common cause of hospitalization for malaria in the Kapit Division of Sarawak in Malaysian Borneo [1]. Further studies of blood samples from patients presenting with malaria in Sarawak, Sabah, and Peninsular states confirmed a much wider distribution

within Malaysia [2]. There have also been reports of locally acquired *P. knowlesi* infections from Southern Thailand, the Myanmar-China border, the Philippines, and Singapore [3–7], indicating that transmission occurs in many Southeast Asian countries.

P. knowlesi is primarily a chronic infection of the long-tailed (*Macaca fascicularis*) and pig-tailed (*Macaca nemestrina*) macaques [8]. It is easily confused with *Plasmodium malariae* on blood film microscopy in cases of human infection, because the morphologic appearances are almost identical [9, 10]. However, *P. knowlesi* is unique amongst the primate and human malarias in that it has a 24-h erythrocytic cycle [10], which is a characteristic that is likely to accelerate the development of complications [2]. Information on the characteristics of knowlesi malaria in humans, however, is restricted to single case reports [3, 5, 7]; our previous retrospective study of 94 patients with uncomplicated cases, in

Received 21 March 2009; accepted 5 May 2009; electronically published 27 July 2009.

Reprints or correspondence: Prof. Balbir Singh, Malaria Research Centre, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, 93150 Kuching, Sarawak, Malaysia (bskhaira55@gmail.com).

Clinical Infectious Diseases 2009;49:852–60

© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2009/4906-0004\$15.00

DOI: 10.1086/605439

which we described available data relating to clinical features at presentation only [1]; and our report of 4 fatal cases [2]. We have, therefore, undertaken a detailed, systematic, prospective study of the presentation and clinical course of patients with a diagnosis of confirmed acute knowlesi malaria.

PATIENTS AND METHODS

Study site. This prospective study was conducted in the Kapit Division, which has a total population of 109,000 people of mostly Iban ethnicity [1]. A single World Health Organization (WHO) level 2 hospital serves the Division, together with 3 polyclinics and 22 rural health clinics. Health policy mandates that all patients with malaria are hospitalized until negative blood smear results are obtained on 2 consecutive days. Treatment for malaria is provided free of charge.

Subjects. Recruitment was consecutive and took place during 2 periods totalling 17 months from July 2006 through February 2008. All nonpregnant patients aged ≥ 15 years who were admitted to Kapit Hospital with a blood film result positive for any *Plasmodium* species were eligible, provided that there was no significant comorbid disease and that they had taken no antimalarial treatment within the previous 14 days. Subsequent confirmation of malaria species was determined by nested polymerase chain reaction assays [1]. All patients provided witnessed informed consent to the study procedures, which were approved by the Medical Research Ethics Subcommittee of the Malaysian Ministry of Health. In an initial 2-month pilot study, most cases of *P. vivax* and *P. falciparum* infection were among logging camp workers returning from long periods in Oceania or Equatorial Africa, respectively. Because the demographic characteristics and background immunity of these patients were significantly different from those of patients with knowlesi malaria, their clinical and laboratory data are presented but are not compared directly with data for patients with *P. knowlesi* infection.

Clinical procedures. Detailed demographic characteristics, history, and examination findings were recorded on a standard form. A baseline blood sample was obtained for routine biochemical and hematological testing, and regular monitoring of temperature, blood pressure, and pulse rate was started. Treatment was administered promptly according to the Malaysian Ministry of Health Guidelines. Because there are no current guidelines for *P. knowlesi* malaria, the guidelines for *P. malariae* were used. Patients with uncomplicated knowlesi malaria received oral chloroquine (25 mg base/kg over a 3-day period) followed by primaquine (15 mg daily for 2 days) given as a gametocidal agent. Oral and/or intravenous hydration was administered at the discretion of the treating physician. Patients presenting with or developing features of severe malaria were treated in accordance with WHO guidelines [11] except that the thresholds for hyperparasitemia and anemia were changed

to $>100,000$ asexual forms/ μL of whole blood and <7.1 g of hemoglobin/dL, respectively, to allow for the low immunity levels of the local population. If indicated clinically, patients were transferred to Sibul Hospital for intensive care.

All patients were assessed clinically and by microscopic examination of blood films on each inpatient day. Additional laboratory tests were performed as indicated by the clinical state of the patient. Parasite clearance time and fever clearance time were taken as the number of days to the first of at least 2 follow-up assessments at which the patient had negative blood film results and was afebrile, respectively. When the patient was afebrile and had negative blood film results for 2 consecutive days, additional blood samples were obtained for routine biochemical and hematological tests before discharge. Patients returned on the 28th day after hospital admission for clinical review and blood tests.

Laboratory procedures. All blood films were examined by 2 experienced microscopists. The parasite density was first determined at Kapit Hospital on the basis of the number of parasites per 500 white blood cells and the total white blood cell count for each patient. Microscopic examination was repeated in Kuching, with the second microscopist blinded to the initial result. The mean of the 2 parasite densities was used in data analysis. Parasite DNA was extracted from blood spots that had been collected on filter paper, and the *Plasmodium* species was determined by nested polymerase chain reaction for *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, and *P. knowlesi*, as described elsewhere [1, 12].

Hematological profiles were determined on site using semi-automated methods (Sysmex model KX-21N). Serum sodium, potassium, glucose, creatinine, bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), and albumin levels were either assayed on site (AVL 9180 and Hitachi 902; Roche/Hitachi, Roche Diagnostics) or serum samples were stored at -80°C before transfer on dry ice to the Biochemistry Department, Fremantle Hospital (Fremantle, Australia), for analysis (Cobas Integra 800; Roche Diagnostics). An additional uncuffed blood sample was collected into a chilled fluoride-oxalate tube, centrifuged immediately and separated plasma stored at -80°C before transfer on dry ice to Fremantle Hospital for plasma lactate assay (COBAS INTEGRA 800). Other laboratory investigations, including blood cultures, urine dipstick testing, microscopic examination, and chest radiography were performed as indicated clinically.

Statistical analysis. Data were analyzed using SPSS software, version 15.0 (SPSS). Normally distributed variables were compared using the Student's *t* test or analysis of variance and the Scheffé post hoc test. All other data were analyzed using nonparametric methods (the Wilcoxon rank-sum test or Friedman test). Proportions were compared with use of Fisher's exact test. Multiple logistic or linear regression analysis using forward conditional modeling was performed to determine baseline

associates of complications or markers of severity, respectively. Plausible predictive variables with a statistically significant ($P < .05$) univariate association with the specific severity outcome were selected for inclusion in the model. These variables were log-transformed prior to model entry if they were non-normally distributed and a stepwise forward selection procedure was then performed to identify the significant independent associates in each case.

RESULTS

Baseline characteristics. The number of patients who participated in the study in relation to all malaria admissions to Kapit Hospital during the recruitment period is shown in figure 1. Their baseline demographic and clinical features are summarized in table 1. *P. knowlesi* infections were acquired locally by both sexes and across all age groups, with 93 (87%) of patients reporting recent activities in the jungle or forest-fringe in the Kapit Division. All regions along the Rejang River and its associated tributaries were represented, and there was no significant clustering of cases. Confirming our pilot study findings, most of the cases of vivax and falciparum malaria (31 cases; 69%) were imported, and the numbers were relatively small.

The overall median duration of symptoms prior to hospitalization was 5 days (interquartile range, 3–5 days), but 2 patients were unwell for >10 days before hospitalization. Symptoms were typically nonspecific. Fever and chills were present in almost all cases, and other frequent symptoms included abdominal pain, breathlessness, and productive cough. Tachypnea, pyrexia, and tachycardia were common clinical signs (table 1).

The results of baseline laboratory investigations are sum-

marized in table 2. The level of parasitemia at hospital admission was relatively low in the *P. knowlesi* group, but there was a wide range that included 3 patients (2.8%) with parasite densities >100,000 parasites/ μL and 33 patients (30.8%) with densities <500 parasites/ μL . The most common abnormal laboratory finding was thrombocytopenia (<150,000 platelets/ μL), which was present in 104 patients (98%), with 31 (29%) of 107 patients having a platelet count <50,000 platelets/ μL . The 3 patients who did not have thrombocytopenia (155,000, 152,000, and 167,000 platelets/ μL) had low parasitemias (5, 126, and 170 asexual forms/ μL , respectively), and all became thrombocytopenic within 24 h (with nadir values of 90,000, 131,000, and 112,000 platelets/ μL , respectively). Lymphopenia was found in 7 (6.5%) of patients at presentation, but all patients had normal values by the time of hospital discharge. Anemia was uncommon at hospital admission. Only 5 (4.6%) of the patients had a hemoglobin concentration <10 g/dL, whereas none of the patients met the criteria for severe anemia. Mild hepatic dysfunction, usually comprising an elevated serum ALT level and a low serum albumin level, was relatively common. Mild-to-moderate hyponatremia (range, 122–135 mmol/L) was evident in 29% of cases, all of which responded to rehydration and antimalarial therapy.

On the basis of WHO criteria for severe falciparum malaria [11], 8 (7.5%) of the patients with *P. knowlesi* infection had severe infections at presentation (table 3). The most frequent clinical presentations of severe infection were respiratory distress (diagnosed in 4 patients on the basis of a respiratory rate >30 breaths/min, oxygen saturation <94% by pulse oximetry, auscultatory findings, and radiographic changes), hyperparasitemia (3 patients), and jaundice (serum total bilirubin >43 $\mu\text{mol/L}$ in 3 patients). There were 3 cases of renal failure (serum

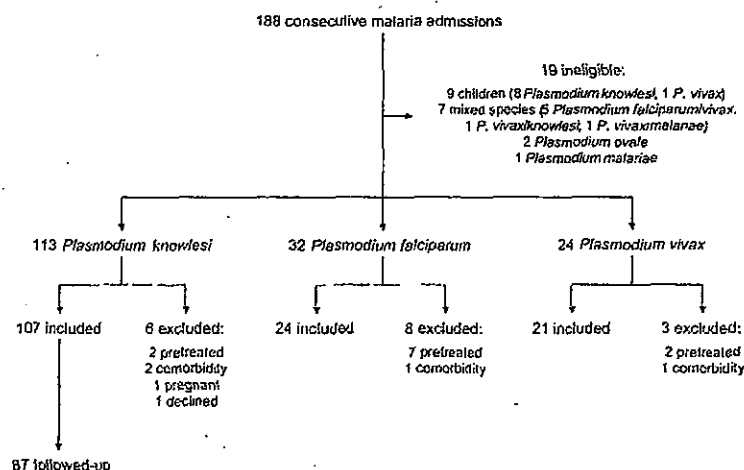


Figure 1. Flow chart showing patient recruitment, exclusion, and follow-up in a study of human *Plasmodium knowlesi* infection in Malaysia.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients Admitted to Kapit Hospital (Sarawak, Malaysia) with Untreated Malaria Categorized by *Plasmodium* Species

Variable	<i>Plasmodium knowlesi</i> (n = 107)	<i>Plasmodium falciparum</i> (n = 24)	<i>Plasmodium vivax</i> (n = 21)	P
Age, years				
Mean value (\pm SD)	44.9 \pm 14.94 ^a	38.7 \pm 9.64	35.5 \pm 10.61	.006
Range	16–79	15–53	15–51	
Male sex	56.1 ^{b,c}	95.8	100	<.001
Iban ethnicity	91.6	95.8	76.2	.073
Occupation				<.001
Farmer	49.5	4.2	9.5	
Logging/plantation worker	27.1 ^{b,c}	91.7	71.4	
Other	23.4	4.2	19	
Self-reported previous malaria	26.2 ^{b,c}	75	57.1	<.001
Previous foreign travel	18.6 ^{b,c}	91.7	71.4	<.001
Foreign travel within previous 4 weeks	0.9 ^{b,c}	83.3	52.4	<.001
Duration of illness, median days (IQR)	5 (3–7)	2.5 (1–4.75)	3 (1–5)	<.001
Symptom				
Fever/chills	100	91.7	95.1	NA
Headache	94.4	87.5	52.4	NA
Rigors	89.7	79.2	85.7	NA
Malaise	89.7	91.7	66.7	NA
Anorexia	83.2	70.8	52.4	NA
Myalgia	87.9	79.2	90.2	NA
Cough	56.1	54.7	47.6	NA
Nausea	56.1	87.5	28.5	NA
Vomiting	33.6	41.7	19.0	NA
Abdominal pain	52.3	37.5	23.8	NA
Diarrhea	29.0	47.5	33.3	NA
Clinical findings				
Axillary temperature, median °C (IQR)	37.6 (37.0–38.5)	37.8 (37.0–38.5)	37.0 (36.8)	NA
Respiratory rate, median breaths/min (IQR)	26 (22–31)	25.5 (22.3–28.5)	27 (24.5–29.0)	NA
Pulse rate, mean beats/min (\pm SD)	95 \pm 16	99 \pm 17	97 \pm 18	NA
Arterial blood pressure, mean mmHg (\pm SD)	89 \pm 11	85 \pm 9	89 \pm 9	NA
Capillary refill time, median secs (IQR)	2 (2–3)	2 (2–3)	2 (2–3)	NA
Palpable liver	24.3	29.2	16.7	NA
Palpable spleen	15.0	20.8	23.8	NA

NOTE. Data are percentage of patients, unless otherwise indicated. IQR, interquartile range; NA, not assessed; SD, standard deviation.

^a $P < .05$ vs *P. vivax*.

^b $P < .01$ vs *P. falciparum*.

^c $P < .01$ vs *P. vivax*.

creatinine level ≥ 265 μ mol/L despite fluid resuscitation), 2 cases of hypotension (systolic blood pressure ≤ 80 mmHg despite fluid resuscitation), and 1 case of hypoglycemia (venous plasma glucose level < 2.2 mmol/L). There were no cases of unrousable coma. A combination of features was present at hospital admission in 3 patients.

Clinical course. Clinical and parasitological outcomes together with changes in key hematological and biochemical variables during hospitalization and at day 28 for patients with knowlesi malaria are summarized in tables 4 and 5. There was no clinical, laboratory, or radiological evidence of other infections or conditions at study entry, during hospitalization, or at follow-up that would have influenced outcome. When patients with knowlesi malaria were discharged from the hospital, plate-

let counts had increased, and all patients had values that were within the normal range by day 28. Most of the remaining hematological and biochemical parameters had improved by hospital discharge. Abnormal laboratory values had resolved in all 87 patients with knowlesi malaria who attended for day 28 review.

Three patients, including 2 patients without complications at hospital admission, developed respiratory distress (table 3). A total of 7 (6.5%) of the 107 patients in the knowlesi group, all of whom were female, presented with or developed respiratory distress. Of those patients with evidence of severe knowlesi malaria either at presentation or during treatment, 2 died (table 3). Patient 1 had parasitemia at presentation (parasite density, 222,570 parasites/ μ L), evidence of multiorgan failure,

Table 2. Laboratory Results for Patients Admitted to Kapit Hospital with Untreated Malaria Categorized by *Plasmodium* Species

Variable	Normal range	<i>Plasmodium knowlesi</i> (n = 107)	<i>Plasmodium falciparum</i> (n = 24)	<i>Plasmodium vivax</i> (n = 21)
Parasite count, parasites/ μ L	NA	1387 (6–222,570)	26,781 (1840–271,760)	4258 (324–32,132)
Hemoglobin level, g/dL	11.3–15.7	13.3 (12.0–14.3)	12.9 (12.3–13.6)	13.5 (12.6–13.8)
White blood cell count, $\times 10^3$ cells/ μ L	3.1–10.3	5.6 (4.7–7.0)	6.3 (5.3–8.6)	6.1 (4.9–7.8)
Neutrophil count, mean neutrophils $\times 10^3/\mu$ L (\pm SD)	.2–5.3	3.7 \pm 1.8	4.6 \pm 2.4	4.6 \pm 2.2
Lymphocyte count, $\times 10^3$ cells/ μ L	0.8–2.7	1.5 (1.1–2.0)	1.0 (0.8–1.4)	1.0 (0.6–1.7)
Platelet count, mean value $\times 10^3$ platelets/ μ L (\pm SD)	150–450	71 \pm 35	108 \pm 59	118 \pm 51
Prothrombin time, secs	NA	13 (12–15)	15 (13–16)	12 (12–14)
Blood group O, % of patients	NA	28.0	12.5	9.5
Serum creatinine level, μ mol/L	<133	86 (73–100)	89 (80–97)	89 (76–98)
Serum sodium level, mmol/L	136–152	137 (135–140)	138 (135–140)	138 (135.5–141)
Serum total bilirubin, μ mol/L	<21	13 (9–18)	17 (12–22)	16 (10–21)
Serum alanine aminotransferase level, IU/L	<40	36 (25–54)	26 (20–40)	27 (13–55)
Serum albumin level, g/dL	>36	36 (33–39)	38 (35–41)	41 (39–46)
Serum glucose level, mmol/L	4–8	6.2 (5.3–6.7)	6.4 (5.7–7.2)	6.2 (5.5–7.0)
Plasma lactate level, mmol/L	<2	1.6 (1.2–2.0)	1.5 (1.2–2.0)	1.5 (1.1–2.0)

NOTE. Unless otherwise indicated, data are median value (interquartile range). NA, not applicable.

hypoglycemia, and lactic acidosis. This patient died within 6 h after hospital admission despite intensive treatment with intravenous quinine, broad spectrum antibiotics, and ionotropic and ventilatory support. Patient 8 presented with symptoms and signs of a right hemiparesis and sensory inattention and had a history of uncontrolled hypertension. The patient's parasite density at hospital admission was 214,000 parasites/ μ L. She was treated with intravenous quinine but developed respiratory distress that required mechanical ventilation. After showing signs of improvement, she experienced neurological deterioration on the seventh day of hospitalization and died 24 h later. No neuroimaging studies were possible.

Baseline *P. knowlesi* parasitemia, complications, and markers of severity. Patients reporting breathlessness or vomiting had greater geometric mean parasite counts than did those who did not report these symptoms ($P = .025$ and $P = .038$, respectively). In a logistic regression model, presentation with or development of respiratory distress was positively and independently associated with the admission $\ln(\text{parasitemia})$ and inversely associated with the admission hemoglobin level ($P = .004$ and $P = .015$, respectively). In multiple linear regression, (1) $\ln(\text{parasitemia})$ and age were independent positive associates of $\ln(\text{admission serum creatinine})$ ($P < .001$ and $P = .007$, respectively), (2) $\ln(\text{parasitemia})$ and $\ln(\text{plasma glucose})$ were independent associates of $\ln(\text{admission serum total serum bilirubin})$ ($P = .003$ and $P = .008$, respectively), and (3) $\ln(\text{parasitemia})$ was an independent associate of the $\ln(\text{admission platelet count})$ and absolute differences between day 28 and hospital admission platelet counts ($P = .002$ and $P = .004$, respectively). In other multivariate models, $\ln(\text{parasitemia})$ was not an independent associate of the admission hemoglobin level ($P = .49$) or serum ALT level ($P = .70$). In receiver operating

characteristic curve analysis, parasitemia was a good predictor of complications after excluding hyperparasitemia (area under the receiver operating characteristic curve, 0.90 [95% confidence interval, 0.82–0.98]; $P < .001$). The prespecified 100,000/ μ L threshold was highly specific (specificity, 100%) but had a sensitivity of 30%.

DISCUSSION

The present study provides the first detailed, prospective evaluation of *P. knowlesi* infection in an area of Malaysian Borneo in which it is the most common locally acquired human malaria. Although there were demographic differences between the 3 groups of patients with malaria, there were no presenting symptoms or signs that distinguished knowlesi malaria from either falciparum or vivax malaria. Consistent with available—albeit, incomplete—retrospective data [1, 2], most cases of knowlesi malaria were uncomplicated and responded promptly to treatment with chloroquine and primaquine, but complications developed in nearly 1 in 10 patients. Because the number of cases of severe knowlesi malaria was small, an accurate case fatality rate is difficult to ascertain, but the case fatality rate was 1.8% (95% confidence interval, 0.2%–6.6%) in our sample. Malaria may have been a contributory factor rather than the sole cause in our patient who presented with a stroke. Nevertheless, *P. knowlesi* infections occur in older as well as younger adult patients in the Kapit Division, and the vital organ dysfunction caused by this parasite may unmask underlying significant comorbidities.

Despite the significantly lower peripheral blood parasitemia, the patients with knowlesi malaria had clinical and laboratory profiles that were largely similar to those for patients with *P.*

Table 3. Details of Knowlesi Patients Presenting with (Patients 1–8) or Developing (Patients 9 and 10) Severe Malaria

Patient	Age, years	Sex	Hyperparasitemia	Hypotension	Acute renal impairment	Jaundice	Hypoglycemia	Lactic acidosis	Severe anemia	Acute pulmonary edema or respiratory distress syndrome	Outcome
1	68	F	Yes (parasite count, 222,570 parasites/ μ L)	Yes (systolic blood pressure, 80 mmHg)	Yes (serum creatinine level, 320 μ mol/L)	Yes (total serum bilirubin, 45 μ mol/L)	Yes (plasma glucose level, <1.1 mmol/L)	Yes (plasma lactate level, 17.4 mmol/L)	No	Yes	Died
2	36	M	Yes (parasite count, 178,000 parasites/ μ L)	No	Yes (serum creatinine level, 385 μ mol/L)	No	No	No	No	No	Discharged
3	50	F	No	No	No	Yes (total serum bilirubin, 87 μ mol/L)	No	No	No	Yes	Discharged
4	71	M	No	Yes (systolic blood pressure, 79 mmHg)	No	No	No	No	No	No	Discharged
5	66	M	No	No	No	Yes (total serum bilirubin, 66 μ mol/L)	No	No	No	No	Discharged
6	61	F	No	No	No	No	No	No	No	Yes	Discharged
7	69	F	No	No	Yes (serum creatinine level, 418 μ mol/L)	No	No	No	No	Yes	Discharged
8	36	F	Yes (parasite count, 214,000 parasites/ μ L)	No	No	Yes (total serum bilirubin, 178 μ mol/L)	No	No	No	Yes	Died
9	73	F	No	No	No	No	No	No	No	Yes	Discharged
10	54	F	No	No	No	No	No	No	No	Yes	Discharged

NOTE. Severe malaria was defined on the basis of World Health Organization criteria for severe falciparum malaria [11]. Hyperparasitemia was defined as >100,000 parasites/ μ L. Severe anemia was defined as hemoglobin concentration <7.1 g/dL. Hypotension was defined as systolic blood pressure \leq 80 mmHg; Acute renal impairment was defined as a serum creatinine level >265 μ mol/L despite rehydration. Jaundice was defined as serum bilirubin level >43 μ mol/L. Hypoglycemia was defined as a serum glucose level <2.2 mmol/L. Hyperlactaemia was defined as a lactate level >6.0 mmol/L. Acute pulmonary edema or respiratory distress was defined as a respiratory rate >30 breaths/min plus oxygen saturation <94% on room air and/or pulmonary infiltrates visible on a chest radiograph.

Table 4. Measures of Outcome in Patients Categorized by *Plasmodium* Species

Variable	<i>Plasmodium knowlesi</i> (n = 107)	<i>Plasmodium falciparum</i> (n = 24)	<i>Plasmodium vivax</i> (n = 21)
Fever clearance time, h	20 (12–31)	20 (11–37)	16 (4–28)
Parasite clearance time, days	1 (1–2)	3 (2–3.75)	3 (2–3)
Duration of hospitalization, days ^a	3 (3–4)	4 (4–5)	4 (3–4)

NOTE. Data are median value (interquartile range).

^a Excludes 2 patients who died and 2 patients with hospital admission and day 1 data only.

falciparum and *P. vivax* infection, with a wide spectrum of illness. The most frequent complication in our cohort was respiratory distress, which affected 1 in 15 patients. It is also a relatively common sequelum of severe *falciparum* malaria [13]. Respiratory distress can reflect pulmonary edema, acute respiratory distress syndrome, or metabolic acidosis. In our group, a pulmonary, rather than metabolic, etiology was the main cause, because we measured blood lactate concentrations and had access to chest radiographs and pulse oximetry. The strong association between parasitemia at hospital admission and the development of respiratory distress in our patients suggests that parasite-specific effects that increase pulmonary capillary permeability rather than iatrogenic fluid overload or the syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion are responsible, as in *falciparum* malaria [14]. Patients with *falciparum* malaria who develop respiratory distress have a relatively poor prognosis [13], and both of our patients who died developed this complication. Respiratory distress has also been reported as a rare complication of *vivax* [15–17] and *ovale* [18, 19] malaria. We cannot explain the disproportionate number of female patients with this complication in the *P. knowlesi* group.

Although the women in our cohort, compared with the men, had lower serum albumin concentrations at presentation (34.5 g/L vs 38.0 g/L; $P < .001$), sex association has not been reported in the case of the other human malarials and is likely to be attributable to the play of chance in the present study.

The *P. knowlesi* parasitemia at hospital admission was also strongly and independently associated with renal dysfunction, and 3 patients developed renal failure despite resuscitation and rehydration. As with respiratory distress, this is another complication of *falciparum* malaria that could be mediated by the parasite [20], although the microvascular sequestration that may contribute to *P. falciparum*-associated renal dysfunction [21] is not known to occur in *P. knowlesi* infection. The presence of *P. knowlesi* parasitemia at hospital admission was also independently associated with the total serum bilirubin but not serum ALT level. This could reflect relatively brisk hemolysis associated with the short (24-h) erythrocytic cycle rather than abnormal liver function, but the median parasitemia was low, and there was no inverse association with hemoglobin level at hospital admission. It is still possible that hepatic dysfunction is a relatively late vital organ complication of *P. knowlesi* malaria

Table 5. Changes in Laboratory Test Results between Hospital Admission and Discharge and Hospital Admission and Day 28 in Patients with *Plasmodium knowlesi* Infections

Variable	Change from hospital admission to discharge (n = 103)	Change from hospital admission to day 28 (n = 87)
Hemoglobin level, g/dL	-1.3 ± 1.0	0 ± 1.3 ^a
White blood cell count, ×10 ³ cells/μL	0.1 ± 1.8	1.2 ± 2.1 ^a
Neutrophil count, median value × 10 ³ cells/μL (IQR)	-0.6 (-1.5 to 0.6) ^a	0.5 (-0.5 to 1.45)
Lymphocyte count, median value × 10 ³ cells/μL (IQR)	0.7 (0.40–1.3) ^a	0.9 (0.4–1.5) ^a
Platelet count, median value × 10 ³ platelets/μL (IQR)	65 (31–113) ^a	184 (144–222) ^a
Serum creatinine level, median μmol/L (IQR)	-8.5 (-19 to 1) ^a	-12 (-21 to 0) ^b
Serum sodium level, median mmol/L (IQR)	2 (0.1–5) ^a	3 (0–8) ^a
Serum total bilirubin, median μmol/L (IQR)	-6 (-15 to -3) ^a	-7 (-12.9 to -4.3) ^a
Serum alanine aminotransferase level, median IU/L (IQR)	-1 (-10 to 11)	-18 (-32.9 to -4) ^a
Serum albumin level, g/dL	-1.0 ± 2.8	4.8 ± 4.1 ^a
Serum glucose, median mmol/L (IQR) (n = 56)	-0.4 (-1.1 to 0.8)	-0.6 (-1.21 to 0.37) ^b
Plasma lactate level, median mmol/L (IQR) (n = 56)	0.1 (-0.5 to 0.4)	-0.1 (-0.5 to 0.5)

NOTE. Unless otherwise indicated, data are mean value ± standard deviation. IQR, interquartile range.

^a $P < .01$.

^b $P \leq .05$.

but—as evidenced by patient 1, who presented with jaundice, hypoglycemia, and lactic acidosis—it is one with potentially devastating metabolic consequences.

Consistent with the nonsequestering nature of *P. knowlesi*, we did not observe significant neurologic sequelae except in patient 8, who had evidence of a stroke in the context of pre-existing cerebrovascular risk. In addition, in contrast with the group of patients with *P. falciparum* infection, the group of patients with *P. knowlesi* included no patients with severe anemia. Both severe anemia and neurologic disturbance have been reported recently as common manifestations of severe vivax malaria [22, 23], but these complications were observed in patients who were younger than those in the present study and in areas of much greater malaria transmission of multiple *Plasmodium* species.

Despite the very high prevalence of thrombocytopenia among our patients with *P. knowlesi* infection (100%, compared with <80% in other human malarial [24–26]), none had a clinically evident coagulopathy. This is consistent with the relative infrequency of bleeding episodes complicating severe falciparum malaria [11], but it is possible that a low platelet count (52,000 platelets/ μ L) and prolonged prothrombin time (17 sec) contributed to an intracerebral hemorrhage in the patient with knowlesi malaria who died of a probable stroke. The almost invariable presence of thrombocytopenia could facilitate diagnosis of knowlesi malaria. In addition, the significant association between platelet count and *P. knowlesi* parasite density and, in turn, the relationship between parasitemia and markers of severity, could imply that very low platelet counts are of prognostic significance. Such a relationship has been found among African children with falciparum malaria [27].

Although our study included relatively few patients with severe knowlesi malaria, we provide preliminary data relating to the incidence of severe disease. A larger study on the main complications and pathophysiology of knowlesi malaria is in progress, with the aim of establishing specific criteria for severity. It is likely that those for severe falciparum malaria, including neurologic sequelae, severe anemia, and hyperparasitemia [11], may not adequately address the unique biologic properties of *P. knowlesi*. In the case of falciparum malaria, $\geq 250,000$ parasites/ μ L (or 5% parasitized erythrocytes) is conventionally used [11], but thresholds as low as 100,000/ μ L have been associated with increased mortality and have been used for nonimmune patients [28, 29]. It is therefore important to determine knowlesi-specific markers of disease severity, especially an accurate risk-associated threshold parasitemia.

Our study shows that knowlesi malaria is a significant cause of morbidity in the Kapit Division, extends available data to characterize the spectrum of illness and its clinical course, and confirms our previous observation that life-threatening complications can supervene [2]. Knowlesi malaria is widely dis-

tributed in Southeast Asia; it affects mainly people who enter forests or the forest fringe, but the transmission ecology of this potentially serious disease may be changing [30]. Recently, European travellers to Malaysia have received a diagnosis of knowlesi malaria following their return home [31, 32]. The increase in tourism in Southeast Asia may mean that more cases are detected in the future, including in Western countries. Clinicians assessing a patient who has visited an area with known or possible *P. knowlesi* transmission should be aware of the diagnosis, its clinical manifestations, and its course.

Acknowledgments

We thank the nursing staff of the Medical Ward, medical assistants at the Emergency Department, staff at the Radiography Department, and the directors, doctors, administrative and laboratory staff of Kapit Hospital and Kapit Polyclinic, for their assistance and continued support; Roynston Albert Julin and Bruce Kini Jesse, for assistance in processing and transfer of samples to Kuching; and the patients who participated in this study.

Financial support. The Wellcome Trust (project grant no. 078538/Z/05/Z) and a National Health and Medical Research Council of Australia Practitioner Fellowship (to T.M.E.D.).

Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

References

1. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SS, et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet* 2004; 363:1017–24.
2. 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.
3. Chin W, Contacos PG, Collins WE, Jeter MH, Alpert E. Experimental mosquito-transmission of *Plasmodium knowlesi* to man and monkey. *Am J Trop Med Hyg* 1968; 17:355–8.
4. Fong YL, Cadigan FC, Coatney GR. A presumptive case of naturally occurring *Plasmodium knowlesi* malaria in man in Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1968; 65:839–40.
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. Ng OT, Ooi EE, Lee CC, et al. Naturally acquired human *Plasmodium knowlesi* infection, Singapore. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:814–6.
8. Garnham PCC. *Malaria parasites and other haemosporidia*. Oxford, United Kingdom: Blackwell Scientific, 1966.
9. Coatney GR. The simian malarial: zoonoses, anthroponoses, or both? *Am J Trop Med Hyg* 1971; 20:795–803.
10. Knowles RM, DasGupta BM. A study of monkey-malaria and its experimental transmission to man. *Ind Med Gaz* 1932; 67:301–20.
11. World Health Organisation. Management of severe falciparum malaria: a practical handbook. Available at: <http://www.who.int/malaria/docs/hbsm.pdf> Accessed 13 July 2009.
12. Cox-Singh J, Mahayet S, Abdullah MS, Singh B. Increased sensitivity of malaria detection by nested polymerase chain reaction using simple sampling and DNA extraction. *Int J Parasitol* 1997; 27:1575–7.
13. Taylor WR, Canon V, White NJ. Pulmonary manifestations of malaria: recognition and management. *Treat Respir Med* 2006; 5:419–28.
14. Davis TM, Suputtamongkol Y, Spencer JL, et al. Measures of capillary permeability in acute falciparum malaria: relation to severity of infection and treatment. *Clin Infect Dis* 1992; 15:256–66.
15. Pukrittayakamee S, Chantira A, Vanijanonta S, White NJ. Pulmonary oedema in vivax malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92:421–2.

16. Tan LK, Yacoub S, Scott S, Bhagani S, Jacobs M. Acute lung injury and other serious complications of *Plasmodium vivax* malaria. *Lancet Infect Dis* 2008;8:449-54.
17. Price L, Planche T, Rayner C, Krishna S. Acute respiratory distress syndrome in *Plasmodium vivax* malaria: case report and review of the literature. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:655-9.
18. Lee EY, Maguire JH. Acute pulmonary edema complicating ovale malaria. *Clin Infect Dis* 1999;29:697-8.
19. Rojo-Marcos G, Cuadros-Gonzalez J, Mesa-Latorre JM, Culebras-Lopez AM, de Pablo-Sanchez R. Acute respiratory distress syndrome in a case of *Plasmodium ovale* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79:391-3.
20. Elsheikha HM, Sheashaa HA. Epidemiology, pathophysiology, management and outcome of renal dysfunction associated with plasmodia infection. *Parasitol Res* 2007;101:1183-90.
21. Nguansangiam S, Day NP, Hien TT, et al. A quantitative ultrastructural study of renal pathology in fatal *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop Med Int Health* 2007;12:1037-50.
22. Genton B, D'Acremont V, Rare L, et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Med* 2008;5:e127.
23. Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P, et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. *PLoS Med* 2008;5:e128.
24. Erhart LM, Yingyuen K, Chuanak N, et al. Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-immune population of western Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:8-14.
25. Eriksson B, Hellgren U, Rombo L. Changes in erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and hematological parameters in patients with acute malaria. *Scand J Infect Dis* 1989;21:434-41.
26. Moulin F, Lesage F, Legros AH, et al. Thrombocytopenia and *Plasmodium falciparum* malaria in children with different exposures. *Arch Dis Child* 2003;88:540-1.
27. Gerardin P, Rogier C, Ka AS, et al. Prognostic value of thrombocytopenia in African children with falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:686-91.
28. Field JW, Niven JC. A note on prognosis in relation to parasite counts in acute subtertian malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1937;30:569-74.
29. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvoi G, et al. UK malaria treatment guidelines. *J Infect* 2007;54:111-21.
30. Cox-Singh J, Singh B. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance? *Trends Parasitol* 2008;24:406-10.
31. Bronner U, Divis PCS, Farnert A, Singh B. Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. *Malar J* 2009;8:15.
32. Kantele A, Marti H, Felger I, Muller D, Jokiranta TS. Monkey malaria in a European traveler returning from Malaysia. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1434-6.

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 2009. 6. 15	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	Clewley JP, Kelly CM, Andrews N, Vogliqi K, Mallinson G, Kaiser M, Hilton DA, Ironside JW, Edwards P, McCardle LM, Ritchie DL, Dabaghian R, Ambrose HE, Gill ON. BMJ. 2009 May 21;338:b1442. doi: 10.1136/bmi.b1442.	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) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)			英国	
研究報告の概要	<p>○英国の匿名扁桃検体中の疾患関連プリオンタンパク質の陽性率:横断的便乗検査 目的:英国の一般集団における疾患関連プリオンタンパク質(PrP(CJD))のより正確な陽性率を確認し、健康への脅威となる変異型クロイツフェルトヤコブ病(vCJD)伝播を低減するための適切な公衆衛生対策に役立てること。 デザイン、調査対象:イングランドおよびスコットランド全域で選択的扁桃摘出術で摘出された匿名扁桃腺検体を対象に、横断的便乗調査を実施した。 主要評価項目:分析原理の異なる2つの酵素免疫法を用いて調べたPrP(CJD)の有無(いずれかの方法で陽性となった場合は、免疫組織化学法または免疫プロット法による更なる検査を行う)。 結果:2008年9月末までに63,007検体の検査が終了した。このうち12,753例は、vCJDのほとんどが発生した1961~85年生まれの集団であり、19,908例は感染牛肉および加工品によりBSEに曝露した可能性がある1986~95年生まれであった。検査検体のうち、両方の酵素免疫法で明らかな陽性となったものはなかった。1つの検査法で陽性となり、もう一方があいまい(擬陽性)となったのは2検体のみで、残り9検体は両方とも擬陽性結果となった。276検体は、どちらか一方の検査法で初回陽性であった。繰り返し陽性率は15%以下であり、検査法とカットオフの定義により左右された。免疫組織化学法または免疫プロット法を実施した検体(初回陽性となった276検体すべてを含む)のうちPrP(CJD)陽性となった検体はなかった。 結論:観察された扁桃検体中のPrP(CJD)有病率は、1961~95年生まれの集団では0/32,661(95%信頼区間0~113/100万)であった。1961~85年生まれの有病率は0(95%信頼区間0~289/100万)で、過去の虫垂組織の調査(292/100万、95%信頼区間60~853/100万)より低かったが統計的に矛盾はなかった。引き続き扁桃検体を集めて検索することで、特に年長の集団、あるいは他の補完的な大規模な匿名の組織調査(特に剖検組織)の検索により、PrP(CJD)の陽性率の算出精度は更に高まるであろう。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	英国の匿名扁桃検体中の疾患関連プリオンタンパク質の陽性率調査において、PrP(CJD)陽性が確認された検体はなかったとの報告である。	今後の対応	赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン20%静注 4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注 10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注 12.5g/50mL 血液を原料とすることに由来する感染症伝播等	
<p>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。</p>					

Prevalence of disease related prion protein in anonymous tonsil specimens in Britain: cross sectional opportunistic survey

Jonathan P Clewley, clinical scientist,¹ Carole M Kelly, research epidemiologist,¹ Nick Andrews, statistician,¹ Kelly Vogliqi, research technician,¹ Gary Mallinson, clinical scientist,² Maria Kaisar, research scientist,² David A Hilton, consultant neuropathologist,³ James W Ironside, professor of clinical neuropathology,⁴ Philip Edwards, biomedical scientist,³ Linda M McCardle, biomedical scientist,⁴ Diane L Ritchie, research assistant,⁴ Reza Dabaghian, research scientist,¹ Helen E Ambrose, research scientist,¹ O Noel Gill, consultant epidemiologist¹

¹Centre for Infections, Health Protection Agency, London NW9 5EQ

²Bristol Institute for Transfusion Sciences, National Blood Service, Bristol BS10 5ND

³Department of Histopathology, Derriford Hospital, Plymouth PL6 8DH

⁴National CJD Surveillance Unit, University of Edinburgh, Western General Hospital, Edinburgh EH4 2XU

Correspondence to: JP Clewley jonathan.clewley@hpa.org.uk

Cite this as: *BMJ* 2009;338:b1442
doi:10.1136/bmj.b1442

ABSTRACT

Objective To establish with improved accuracy the prevalence of disease related prion protein (PrP^{CJD}) in the population of Britain and thereby guide a proportionate public health response to limit the threat of healthcare associated transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD).

Design Cross sectional opportunistic survey.

Study samples Anonymised tonsil pairs removed at elective tonsillectomy throughout England and Scotland.

Setting National anonymous tissue archive for England and Scotland.

Main outcome measure Presence of PrP^{CJD} determined by using two enzyme immunoassays based on different analytical principles, with further investigation by immunohistochemistry or immunoblotting of any samples reactive in either assay.

Results Testing of 63 007 samples was completed by the end of September 2008. Of these, 12 753 were from the birth cohort in which most vCJD cases have arisen (1961-85) and 19 908 were from the 1986-95 cohort that would have been also exposed to bovine spongiform encephalopathy through infected meat or meat products. None of the samples tested was unequivocally reactive in both enzyme immunoassays. Only two samples were reactive in one or other enzyme immunoassay and equivocal in the other; and nine samples were equivocally reactive in both enzyme immunoassays. Two hundred and seventy six samples were initially reactive in one or other enzyme immunoassay; the repeat reactivity rate was 15% or less, depending on the enzyme immunoassay and cut-off definition. None of the samples (including all the 276 initially reactive in enzyme immunoassay) that were investigated by immunohistochemistry or immunoblotting was positive for the presence of PrP^{CJD}.

Conclusions The observed prevalence of PrP^{CJD} in tonsils from the 1961-95 combined birth cohort was 0/32 661 with a 95% confidence interval of 0 to 113 per million. In the 1961-85 cohort, the prevalence of zero with a 95% confidence interval of 0 to 289 per million was lower than;

but still consistent with, a previous survey of appendix tissue that showed a prevalence of 292 per million with a 95% confidence interval of 60 to 853 per million. Continuing to archive and test tonsil specimens, especially in older birth cohorts, and other complementary large scale anonymous tissue surveys, particularly of post-mortem tissues, will further refine the calculated prevalence of PrP^{CJD}.

INTRODUCTION

Although the risk to the population of Britain of dietary exposure to the bovine spongiform encephalopathy agent that causes variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) has been virtually eliminated, the occurrence to date of four cases of vCJD infection resulting from blood transfusion has made real the threat of a secondary epidemic through healthcare associated human to human transmission.¹⁻⁴ These cases from blood transfusion have also established the existence of an infective asymptomatic stage in human vCJD. Estimating the prevalence of this asymptomatic infective stage, although technically challenging, is essential to guide a proportionate public health response to reduce the risk of healthcare associated transmission.

Measurement of prevalence in the 1961-85 birth cohort is a priority, given that 138 of the 167 cases of vCJD to date in Britain have been in this group (with 39 cases in the 1961-9 and 99 in the 1970-85 birth cohorts). Data are available from previous analyses of appendix and tonsil specimens for the presence of disease related prion protein (designated PrP^{CJD}) by immunohistochemistry and immunoblotting.^{5,6} The first study screened 11 247 appendix specimens and 1427 tonsil specimens by immunohistochemistry and found three positives in the appendixes from the 1961-85 birth cohort, giving a prevalence of 292 (95% confidence interval 60 to 853) per million.⁵ A second study found no positives in 2000 tonsil specimens screened by both immunohistochemistry and immunoblotting;⁶ half of these tonsils were from patients aged over

9 years and hence in the birth cohort likely to have had dietary exposure to bovine spongiform encephalopathy. Uncertainty about the true prevalence was increased when back calculation using plausible assumptions from the observed clinical vCJD cases suggested a much lower prevalence of sub-clinical vCJD infection than would be predicted from the finding of PrP^{CJD} in three appendixes.⁵⁷

The absence of a suitable blood test for PrP^{CJD}, and doubt about the clinical interpretation for a patient of a positive test result from testing any tissue, created major organisational and technical challenges for our large scale prevalence survey of PrP^{CJD}. To facilitate semi-automated enzyme immunoassay screening, we chose anonymised surgically removed tonsil pairs collected prospectively for the study reported here, rather than appendix tissue already archived in paraffin blocks that would have needed more labour intensive and slower immunohistochemical screening. PrP^{CJD} is known to accumulate to relatively high levels in the tonsils of people with vCJD, although, because of the difficulty of identifying such cases, it has not yet been shown to be present pre-clinically.^{8,9}

Commercially available enzyme immunoassay kits are routinely used for testing for bovine spongiform encephalopathy, scrapie, and other animal prion diseases; however, when our survey began no validated kits were available for testing human samples for PrP^{CJD}. We therefore issued a formal tender calling for manufacturers to take part in an enzyme immunoassay selection study and to supply suitable kits. The companies that responded were each sent two blinded panels of samples. Two assays, from Microsens and Bio-Rad, were able to detect brain from vCJD cases diluted 10⁻³ and spleen diluted 10⁻² into tonsil homogenate (Jillian Cooper, personal communication), and we selected these for use in this study. We now report the results of testing of the first 63 007 specimens from the intended collection of 100 000 in a national anonymous tissue archive.

METHODS

Test validation

We obtained unfixed palatine tonsil samples from 32 sheep with scrapie and 10 that were uninfected, as well as aliquots of unfixed frozen tonsil tissue taken at autopsy from six patients who died of vCJD. We prepared 12% homogenates from these and tested them by both enzyme immunoassays after making a dilution series from 10⁻¹ to 10⁻⁵ with negative human tonsil homogenate. We used a panel of 250 human tonsils that had been previously tested and found to be negative by immunoblotting and immunohistochemistry as examples of "true" negative controls.⁶

Survey tissue samples

Paired tonsil samples from people of all ages, and from operations done between January 2004 and September 2008, were collected from hospitals throughout England and Scotland. One tonsil of the pair was collected as fresh tissue chilled to 4°C, and the other tonsil was

collected in formalin. Tonsils arrived at the study centre an average of 65 (mode 50, median 113) hours after operation. Once transferred to suitable containers, samples were stored either at -80°C (fresh tissue) or at room temperature (fixed tissue).

Patients or their carers were given a leaflet explaining the aims of the study and that any result from testing their tonsil could not be traced back to them. An explicit paragraph and tick box to exercise a right to opt out of inclusion in the survey was included in the pre-tonsillectomy consent forms.

Investigatory algorithm

We homogenised a specimen of each tonsil pair and screened it with both enzyme immunoassays. We defined samples as "reactive," "high negative," or "negative" by a calculation based on the optical density readings from enzyme immunoassay for each microtitre plate. A reactive sample was within three standard deviations of the cut-off, and a high negative was within four standard deviations. We further investigated all samples that were initially reactive in either enzyme immunoassay or gave a high negative result in both enzyme immunoassays by immunoblotting and immunohistochemistry. We re-tested any sample that was high negative in one or other enzyme immunoassay by both enzyme immunoassays, and if it gave a reactive or high negative result in either we investigated it further by immunoblotting and immunohistochemistry. On occasion, we repeated immunoblotting tests with the same and with alternative antibodies.

Definition of a positive result

We defined a tonsil positive for PrP^{CJD} as one identified by enzyme immunoassay that was immunohistochemistry positive, had the expected specific protein band pattern in immunoblotting, or both.

RESULTS

Test performance

At a dilution of 10⁻³, 31 of 32 scrapie sheep samples were reactive in both enzyme immunoassays, and at a 10⁻⁴ dilution 21 were reactive in the Microsens enzyme immunoassay and 16 were reactive in the Bio-Rad enzyme immunoassay. One positive sample was detectable only at a dilution of 10⁻¹. Dilutions of 10⁻² and 10⁻³ could be detected by immunoblotting.

The six tonsil aliquots from human vCJD cases varied in the amount of lymphoid germinal centre tissue that was present, as judged by visual inspection. Depending on the quality of the tissue, PrP^{CJD} was detectable down to a dilution of 10⁻³ in the Microsens enzyme immunoassay and 10⁻² in the Bio-Rad enzyme immunoassay (table 1). The amount of PrP^{CJD} detected varied, as judged by the optical density values. This variation may have been due to biological differences in some cases, but an important contributory factor will have been the quality of the available tissue. Immunoblotting of aliquots of the vCJD samples showed that the expected specific band patterns of PrP^{CJD} were

Enzyme immunoassay screening results

By the end of September 2008, we had screened 63 007 samples with both enzyme immunoassays and, where indicated, completed investigatory testing (figure).

In one or other of the enzyme immunoassays, 276 samples gave an optical density defined as reactive and 638 were classed as high negative (figure). To define the repeat reactivity rate by enzyme immunoassay, we retested 487 reactive and high negative samples by enzyme immunoassay at the beginning of the project, before immunohistochemistry and immunoblotting confirmatory testing. The repeat reactivity rate was 15% (7/48) for the initially reactive samples and 3.5% (4/116) for the initially high negative samples in the Bio-Rad enzyme immunoassay. The equivalent figures for the Microsens enzyme immunoassay were 12% (7/60) and 10% (26/263). All initially reactive samples and any initially high negative samples that gave a repeat reactive or high negative result by enzyme immunoassay were subject to immunohistochemistry and immunoblotting confirmatory testing. Any samples that were initially reactive or high negative but which were not repeat tested by enzyme immunoassay went directly for immunohistochemistry and immunoblotting (figure).

No samples were clearly reactive in both enzyme immunoassays. One was reactive by Microsens and high negative by Bio-Rad, and another was reactive by Bio-Rad and high negative by Microsens. Nine were high negative by both the Microsens and Bio-Rad enzyme immunoassays. Seven of these 11 samples were methionine homozygote at codon 129 of the prion protein gene (*PRNP*) and four were heterozygote; only four (three homozygote and one heterozygote) were from people born before 1996 and therefore likely to have had dietary exposure to bovine spongiform encephalopathy.

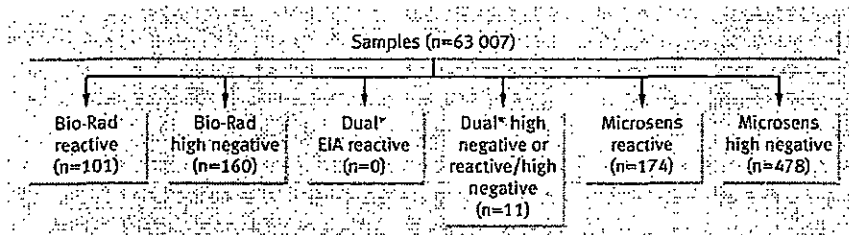
Immunoblotting results

We demonstrated satisfactory immunoblotting performance, using two different protocols in two separate laboratories, by testing the tonsil tissue taken at autopsy from vCJD patients, as well as by spiking experiments using scrapie sheep tonsil tissue, scrapie infected hamster brain, and human vCJD brain tissue.

None of the survey sub-sample investigated by immunoblotting gave a protein banding pattern consistent with the presence of PrP^{CJD}. Some samples that showed a single band, which was not consistent with any expected pattern, were re-tested by immunoblotting either with the same antibody or with different antibodies, including 3F4 and a secondary antibody designed to reveal non-specific antibody interactions. Only one sample still showed a single immunoblotting band; it was methionine homozygote at codon 129 and from a patient in the 1986-90 birth cohort, and it was negative by immunohistochemistry.

Immunohistochemistry results

More than 800 tonsils, selected on the basis of the enzyme immunoassay results, have been investigated



Enzyme immunoassay screening of human tonsil tissue homogenates for PrP^{CJD}. *Dual enzyme immunoassay (EIA) reactive samples gave optical density readings above the cut-off classified as "reactive" in both Bio-Rad and Microsens tests; dual high negative or reactive/high negative samples gave optical density readings above the cut-off classified as "high negative" in both Bio-Rad and Microsens tests or was reactive in one and high negative in the other. All EIA reactive samples and most high negative samples were subject to both immunoblotting and immunohistochemistry testing (see text)

detectable. The sensitivities of the enzyme immunoassays were comparable to the immunoblotting results.

Survey specimens collected

Between January 2004 and October 2008, a total of 67 696 tonsil pairs had been archived after collection from 134 hospital trusts throughout England and Scotland. We received forms without tonsil tissue for 1426 patients who objected and 762 in whom clinical pathology examination had been requested. All regions of England contributed samples, and 5651 came from Scotland between January 2006 and September 2008.

We also tested another 2015 anonymous specimens, from tonsillectomies done in the southeast of England between July 2000 and August 2002, of which half were from patients aged over 9 years at operation, and that were untested as part of an earlier survey.⁶

Table 1| Enzyme immunoassay results on available tonsil tissue from six variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) cases (including sample of brain from one case)*: highest dilutions for reported result

Dilution†	Bio-Rad		Microsens	
	Optical density	Interpretation	Optical density	Interpretation
Specimen 1:				
Tonsil 10 ⁻²	0.06	High negative	0.12	Reactive
Brain 10 ⁻³	0.39	Reactive	0.08	Reactive
Specimen 2:				
Tonsil 10 ⁻²	0.04	Negative	0.11	Reactive
Specimen 3:				
Tonsil 10 ⁻²	0.06	High negative	0.20	Reactive
Specimen 4:				
Tonsil 10 ⁻¹	0.04	Negative	0.10	Reactive
Specimen 5:				
Tonsil 10 ⁻³	0.04	Negative	0.09	Reactive
Specimen 6:				
Tonsil 10 ⁻¹	0.13	Reactive	0.21	Reactive

*Three specimens supplied by National CJD Surveillance Unit (including paired tonsil and brain) and three by MRC Prion Unit.

†Dilution from 12% homogenate (20⁰); 10⁻¹ dilution is therefore equivalent to 0.012 g/ml vCJD tonsil tissue homogenate; as dilution is in negative homogenate, total tissue concentration was 0.12 g/ml for all samples tested.

by immunohistochemistry in one or other of two experienced laboratories, and none was scored positive for PrP^{CJD}.

Prevalence estimates

Overall, 32 661 (52%) of the 63 007 samples tested came from people born in 1995 or earlier who were alive at the time when bovine spongiform encephalopathy contaminated meat was being consumed (table 2). The observed prevalence of PrP^{CJD} in this group was zero (95% confidence interval 0 to 113 per million). Combining the 1986-90 and 1991-5 cohorts gave a prevalence of zero with an upper 95% confidence limit of 185 per million. The prevalence in the combined 1996-2000 and 2001-7 unexposed cohorts was also zero with an upper 95% confidence limit of 122 per million.

Although the zero per million prevalence seen in the 1961-85 cohort (upper 95% confidence limit 289 per million) was different from the 292 per million (95% confidence interval 60 to 853 per million) found in the earlier survey of appendix tissue,⁵ the 95% confidence intervals for both surveys overlapped (a formal comparison of the prevalence estimates gives a P value of 0.09).

DISCUSSION

Initial results from testing the tonsil specimens in a national anonymous tissue archive have shown the prevalence of PrP^{CJD} to be zero in 63 007 overall and zero in 12 753 in the birth cohort in Britain in which most cases of vCJD have occurred. Interpretation of this finding, and of the difference between it and the earlier survey of appendix tissue, depends critically on three factors: the sensitivity of the test system chosen to screen the tonsil specimens, the representativeness of the sample specimens of the people most vulnerable to vCJD disease, and the natural history of the infectivity of bovine spongiform encephalopathy in individual patients, particularly the time when PrP^{CJD} first appears pre-clinically in tonsil compared with appendix tissue and how long it persists.

Test sensitivity

Three experiments investigated the sensitivity of the enzyme immunoassays. The first was the enzyme immunoassay selection study, the second was the interrogation of the enzyme immunoassays with tonsil tissue from sheep with scrapie, and the third was the use of tonsil tissue from patients who died from vCJD. Overall, these indicated that the Microsens enzyme immunoassay was more sensitive than the Bio-Rad enzyme immunoassay for detection of PrP^{CJD} in lymphatic tissue. The most sensitive detection was by the Microsens enzyme immunoassay with a sample containing 12 µg vCJD tonsil tissue; the equivalent for the Bio-Rad enzyme immunoassay was 480 µg vCJD tonsil tissue (table 1). When used for screening, 12 000 µg tonsil tissue was applied to the Microsens enzyme immunoassay and 48 000 µg to the Bio-Rad enzyme immunoassay. Therefore, the two enzyme immunoassays should have been sufficiently sensitive to detect PrP^{CJD} in tonsils from asymptomatic people incubating vCJD if levels of PrP^{CJD} were a 10th to a 1000th of those in patients with symptoms.

The dual enzyme immunoassay tonsil screening protocol may be at least as sensitive as any other large scale testing for abnormal prion protein that could have been used. The enzyme immunoassays use different test principles and antibodies, perhaps reinforcing the sensitivity of each. Reading of the results was automated, and we used a range of controls on each 96 well plate of tests. We deemed the use of a single enzyme immunoassay cut-off value as commonly applied to screen a population with many positives to be inappropriate, as this particular set of samples was expected (and found) to be overwhelmingly negative. Therefore, we calculated the cut-off value for each plate individually, and this method almost doubled the number of specimens that were selected for further investigation by immunoblotting and immunohistochemistry.

Several reasons exist why a specimen could have given a false high (reactive or high negative) optical density reading in either or both enzyme immunoassays: inadequate proteinase K digestion of PrP^C (the normal cellular form of PrP) for the Bio-Rad enzyme immunoassay, inadequate removal of PrP^C bound to the capture polyanion for the Microsens enzyme immunoassay, non-specific antibody interactions owing to the high antibody concentration in tonsil tissue, and poor sample quality or technical failures. Therefore, applying more specific immunoblotting and immunohistochemistry tests to confirm whether PrP^{CJD} was present was essential.

In comparison with immunohistochemistry, the volume of tonsil tissue screened by enzyme immunoassay was relatively large. Immunohistochemistry on appendix tissue may also be less specific than immunoblotting, so that prevalence estimated by immunohistochemistry screening may tend to overestimate the true situation.⁹ However, to tackle the lingering uncertainty that screening immunohistochemistry might be more sensitive than dual enzyme immunoassay

Table 2 | Prevalence of disease related prion protein (PrP^{CJD}) in Britain by birth cohort (positive/total; rate per million with 95% confidence intervals*)

Birth cohort	Current (2004-September 2008) national tissue survey: tonsils	Earlier (1995-9) national tissue survey	
		Appendices	Tonsils
1940 and before	NA	NA	0/225
1941-60	NA	0/573	0/266
1961-85	0/12 753; 0 (0 to 289)	3/10 278; 292 (60 to 853)	0/694
1986-90	0/9 564; 0 (0 to 386)	0/396	0/119
1991-5	0/10 344; 0 (0 to 357)	NA	0/106
1996-2000	0/15 708; 0 (0 to 253)	NA	0/17
2001-7	0/14 638; 0 (0 to 252)	NA	NA
Total	0/63 007; 0 (0 to 59)	3/11 247; 267 (55 to 779)	0/1 427; 0 (0 to 2 582)

NA=not available.

*95% confidence interval calculated only when denominator exceeds 1000.

†Data from separate tissue survey of 2000 tonsils (July 2000-August 2002) in southeast England (including London)⁶ not included.

screening, a further study to re-test 10 000 of the archived tonsils by immunohistochemistry has been commissioned. These 10 000 samples comprise those from patients in the 1961-85 birth cohort, as well as any samples that gave optical density readings above the cut-offs in either of the two enzyme immunoassays. The results from this major undertaking should be available some time during 2009.

Two of the three positive samples in the retrospective immunohistochemistry study of appendix tissue were valine homozygous at codon 129 of *PRNP*.^{5,10} Therefore, we can be confident that the antibodies used in our immunohistochemistry analysis would have showed PrP^{CJD} in a valine homozygote if it was present. The antibodies used in the enzyme immunoassay and immunoblotting would similarly be likely to detect PrP^{CJD} in a valine homozygote and, by extension, PrP^{CJD} in a heterozygote. Although the immunoblotting profiles of valine homozygote and heterozygote vCJD are unknown, they may be expected to consist of three or four glycoforms.¹¹ The immunoblotting profile of the spleen in a case of asymptomatic vCJD infection in a heterozygote patient showed similarities to that in clinical vCJD spleen samples in methionine homozygote patients, with a predominance of the diglycosylated band.² We did not observe by immunoblotting any pattern similar to any recognised profiles in sporadic CJD or vCJD.¹²⁻¹⁶ The only repeatedly anomalous immunoblotting pattern seen was of a single immunoblotting band in an immunohistochemistry negative sample, which was methionine homozygote at codon 129 of *PRNP*.

Representativeness of sample

The age and sex characteristics of the samples in our study reflected the current age and sex distribution of people having tonsillectomy: 72% of those born in 1995 or earlier in our survey were female, compared with 48% of those born since 1995. Although only 44% of vCJD cases to date have been in women, we do not think that the predominance of females in our older sample of tonsils could have biased our findings with respect to prevalence of PrP^{CJD}.

Given the very strong association between PrP^{CJD} and people who are homozygous for methionine at *PRNP* codon 129,⁵ it is important to note that our sample was likely to have been representative of this genetic susceptibility: an analysis of 466 of the tonsils in our survey showed 47% to be methionine homozygotes at codon 129, consistent with what was expected.^{10,17-20} Therefore, of the 32 661 tonsils tested from people born before 1996, approximately 15 351 (47%) would have been from methionine homozygotes.

Several differences must be considered when comparing results between surveys. First and foremost is that previously appendix tissues were screened by immunohistochemistry, whereas we screened tonsil tissue by enzyme immunoassay. Secondly, an average of 10 years elapsed between when the previous large

sample from the 1961-85 birth cohort had their appendixes removed (during 1995-9) until our sample had their tonsils removed (mostly in 2006-7)—10 years during which abnormal prion protein levels might be expected to have increased rather than diminished. Within this birth cohort, however, the average age of appendectomy was estimated to be four years older than the average age of tonsillectomy, so the average duration of the opportunity for PrP^{CJD} to increase between the appendectomy samples and the tonsillectomy samples would have been about six years. On the other hand, the relatively older appendix sample that was collected earlier may conceivably have contained a wave of infectivity in the 1961-85 cohort of the British population that was not present in the younger tonsil group that was sampled later.

Detailed information on previous operative history was sought on every vCJD case diagnosed in Britain. Seventeen of 167 patients were reported to have had tonsillectomy; 14 of these were in the 1961-85 birth cohort, and the remaining three were in the pre-1960 birth cohort. None was likely to have had specimens included in this or the earlier tonsil survey (Hester Ward, personal communication).⁶

Natural history

While PrP^{CJD} has been found consistently by immunoblotting and immunohistochemistry in tonsil tissue from patients with vCJD,^{8,9,21-24} PrP^{CJD} in a tonsil from an asymptomatic person has yet to be reported. Given, however, that tonsillar tissue has been shown to accumulate PrP^{Sc} before the onset of clinical disease in non-human primates and well before the onset of clinical disease in sheep experimentally infected orally with bovine spongiform encephalopathy,^{25,26} we considered tonsil tissue to be a reliable substrate for a survey of prevalence in humans. Also, the use of fresh tonsil tissue allowed more comprehensive laboratory testing, if necessary, after the initial screening assays.

PrP^{CJD} has been observed to accumulate in appendix tissue in vCJD (19/20 positive/tested)^{9,27,28} and, in two cases, before symptoms developed.^{29,30} However, data on the timing of the appearance of PrP^{CJD} in different peripheral lymphoreticular tissues during the prolonged incubation period of vCJD are sparse. The rate of accumulation of PrP^{CJD} in tonsil and appendix tissue could differ such that the findings of surveys of appendix and tonsil tissues would also differ. The positive samples found in the appendix survey presumably came from people who were infected a relatively short time earlier, during the peak of the bovine spongiform encephalopathy epidemic.⁵ Moreover, should the incubation period for prion disease be considerably longer in people with different genotypes, uncertainty about the timing of the appearance of detectable PrP^{CJD} in these will increase, with concomitant implications for the interpretation of results of PrP^{CJD} prevalence surveys.

Animal experiments have shown that high infectivity, and indeed disease, can be present in the absence of detectable proteinase K resistant PrP^{Sc}.³¹ The extent to

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Statistical back calculation based on cases of vCJD to 2004 has given estimates of between 10 and 190 further clinical cases over the next few decades

A study of archived appendix and tonsil tissues found a prevalence of lymphoreticular accumulation of pathogenic prion protein consistent with the existence of between 520 and 13 000 sub-clinical cases

Therefore, a discrepancy exists between estimates, which needs to be resolved to ensure that proportionate public health measures are implemented

WHAT THIS STUDY ADDS

Testing of tissue from more than 63 000 tonsils, of which 12 763 were from the 1961-85 birth cohort, has not shown evidence for the presence of the pathogenic form of the prion protein

The prevalence of sub-clinical vCJD infection in Britain may be lower than that given by previous estimates, with an upper limit of 289 per million in the 1961-85 birth cohort

which this observation can be generalised is, however, unclear, as PrP^{CJD} has been shown to be present in the lymphoid tissues of all vCJD patients tested.^{9,27} If other, more reliable, indicators of vCJD become available, screening the existing samples with tests for these markers, and thereby determining whether any vCJD positives have been missed by looking only for PrP^{CJD}, may be possible.

Data from animal experiments also show "clearance" of abnormal prion protein after inoculation.^{31,32} Therefore, the abnormal prion protein found in the earlier survey of appendix tissue may conceivably have been transient and eventually cleared without leading to disease, so that the appendix survey result would not have been replicated by the later tonsil survey.

Conclusion

We tested more than 32 000 tonsils from people in the age range most exposed to meat contaminated with bovine spongiform encephalopathy, and believed to be asymptomatic when sampled, for disease related prion protein. Using two sensitive enzyme immunoassays, with selective application of specific immunoblotting and immunohistochemistry techniques, we found no samples positive for PrP^{CJD}, a prevalence of 0 per million (with an upper 95% confidence limit of 113 per million). For the 1961-85 birth cohort, the prevalence of zero with a 95% confidence interval of 0 to 289 per million was lower than, but still consistent with, the earlier study of appendix tissue (60 to 853 per million). A P value of 0.09 applies to the comparison of the two prevalence estimates. These two surveys may not, however, be directly comparable owing to differences in testing methods, tissues sampled, and the time the tissues were removed (typically about 10 years earlier in the previous study). More data are needed through continuing the testing of tonsils from people born before 1996, despite the low frequency of tonsillectomy in older birth cohorts. In addition, creation and testing of other anonymous tissue archives, such as one based on coronal autopsies, or a repeat of the appendix survey on an even larger scale, should provide a

larger sample set of the people most exposed to the bovine spongiform encephalopathy agent.³³

We thank Chris Kelly, Sally Hayes, Jahnvi Joshi, Tom Turner, and Lisa Walker for laboratory testing; Caroline Lawson for administrative help; Philip P Mortimer and David W G Brown for advice; Colin Southwell for help with the tender process; Philip Minor and Jillian Cooper of the National Institute for Biological Standards and Control for collaboration on the initial validation studies; Alan Hill for help with Excel programs; Peter Horby, Frankie Lever, and Anna Molesworth for initial work establishing the national anonymous tissue archive; Rosemary Baugh for assistance with the immunohistochemistry in Plymouth; Suzanne Lowrie and Margaret LeGrice for assistance with the immunohistochemistry in Edinburgh; all the ENT consultants, pre-assessment nurses, theatre staff, and pathologist collaborators at 134 hospitals; Michelle Clarke, Johanna Reilly, and Joan Sneddon at Health Protection Scotland; Hester Ward and Mark Head at the National CJD Surveillance Unit; Neil Raven and Joanne George for the provision of a brain from a hamster infected with scrapie; Danny Matthews and Sue Bellworthy of the Veterinary Laboratories Agency's TSE Archive for provision of tonsil tissue from sheep with scrapie and from uninfected sheep; Jonathan D F Wadsworth and John Collinge at the MRC Prion Unit for providing control negative tonsils and 3000 untested tonsils, and vCJD tonsil and brain samples. This study was originally proposed by a Medical Research Council and Department of Health committee. It was overseen by an Expert Advisory Group on the Laboratory Testing Strategy for Large Scale Abnormal Prion Prevalence Studies with a membership of N Andrews, D W G Brown, J P Clewley, J Cooper, R Eglin, E Gadd, O N-Gill, M Head, D A Hilton, J W Ironside, G Jackson, C M Kelly, G Mallinson, D Matthews, P Minor (chair), P P Mortimer, N Raven, J R Stephenson, and J D F Wadsworth. Data from this anonymous tonsil survey were discussed in public at meetings of the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (www.seac.gov.uk) in December 2007 and April 2008; and see a statement issued in August 2008 (www.seac.gov.uk/statements/state-cjd-infections.pdf).

Contributors: IPC designed and analysed the laboratory studies and wrote the paper with ONG, who initiated the study and did clinical and epidemiological analyses. CMK recruited hospitals to the study and did epidemiological analyses. NA did statistical and epidemiological analyses. KV organised the National Anonymous Tissue Archive laboratory, tonsil processing, and enzyme immunoassay testing. GM, MK, and RD did the immunoblotting. DAH, PE, JWI, LMcC, and DLR did the immunohistochemistry. JWI provided some of the vCJD clinical tissue used in the work. HEA did the codon 129 genotyping. IPC and ONG are the guarantors.

Funding: The study was funded by the Department of Health; the work was carried out independently of the funder.

Competing interests: None declared.

Ethical approval: The study received ethical approval from the Trent Multi-centre Research Ethics Committee (MREC/03/4/073). None of the participants in the study was subsequently identifiable.

- 1 Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amari K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-21.
- 2 Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;364:527-9.
- 3 Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006;368:2061-7.
- 4 Fourth case of transfusion-associated variant-CJD infection. *Health Prot Rep* 2007;1.
- 5 Hilton DA, Ghanif AC, Conyers L, Edwards P, McCordle L, Ritchie D, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004;203:733-9.
- 6 Frosh A, Smith LC, Jackson CJ, Linehan JM, Brandner S, Wadsworth JDF, et al. Analysis of 2000 consecutive UK tonsillectomy specimens for disease-related prion protein. *Lancet* 2004;364:1260-2.
- 7 Clarke P, Ghani Azra C. Projections of the future course of the primary vCJD epidemic in the UK: inclusion of subclinical infection and the possibility of wider genetic susceptibility. *J R Soc Interface* 2005;2:19-31.
- 8 Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999;353:183-9.

- 9 Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, et al. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 2001;358:171-80.
- 10 Ironside JW, Bishop MT, Connolly K, Hegazy D, Lowrie S, Le Grice M, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study. *BMJ* 2006;332:1186-8.
- 11 Head MW, Bunn TJR, Bishop MT, McLoughlin V, Lowrie S, McKimmie CS, et al. Prion protein heterogeneity in sporadic but not variant Creutzfeldt-Jakob disease: UK cases 1991-2002. *Ann Neurol* 2004;55:851-9.
- 12 Hill AF, Joiner S, Wadsworth JD, Sidle KC, Bell JE, Budka H, et al. Molecular classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2003;126:1333-46.
- 13 Wadsworth JD, Hill AF, Beck JA, Collinge J. Molecular and clinical classification of human prion disease. *Br Med Bull* 2003;66:241-54.
- 14 Schoch G, Seeger H, Bogousslavsky J, Tolnay M, Janzer RC, Aguzzi A, et al. Analysis of prion strains by PrPSc profiling in sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *PLoS Medicine* 2006;3:e14.
- 15 Cali I, Castellani R, Yuan J, Al Sheklee A, Cohen ML, Xiao X, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease revisited. *Brain* 2006;129:2266-77.
- 16 Yull HM, Ritchie DL, Langeveld JPM, van Zijderveld FG, Bruce ME, Ironside JW, et al. Detection of type 1 prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 2006;168:151-7.
- 17 Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 1991;352:340-2.
- 18 Mead S, Stumpf MPH, Whitfield J, Beck JA, Poulter M, Campbell T, et al. Balancing selection at the prion protein gene consistent with prehistoric kurulike epidemics. *Science* 2003;300:640-3.
- 19 Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Windl O, Kretschmar HA. Polymorphism at codon 129 of the prion protein gene determines cerebellar pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neuropathol* 1996;15:353-7.
- 20 Zimmermann K, Turecek PL, Schwarz HP. Genotyping of the prion protein gene at codon 129. *Acta Neuropathol* 1999;97:355-8.
- 21 Chazot G, Broussolle E, Lapras C, Blattler T, Aguzzi A, Kopp N. New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26-year-old French man. *Lancet* 1996;347:1181.
- 22 Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997;349:99-100.
- 23 Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW. Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues. *Lancet* 2001;358:208-9.
- 24 Ironside JW, McCordle L, Horsburgh A, Lim Z, Head MW. Pathological diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *APMIS* 2002;110:79-87.
- 25 Bons N, Mestre-Frances N, Belli P, Cathala F, Gajdusek DC, Brown P. Natural and experimental oral infection of nonhuman primates by bovine spongiform encephalopathy agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:4046-51.
- 26 Van Keulen LJ, Vromans ME, Dolstra CH, Bossers A, van Zijderveld FG. Pathogenesis of bovine spongiform encephalopathy in sheep. *Arch Virol Suppl* 2008;153:445-53.
- 27 Head MW, Ritchie D, Smith N, McLoughlin V, Nailon W, Samad S, et al. Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic, and variant Creutzfeldt-Jakob disease: an immunohistochemical, quantitative, and biochemical study. *Am J Pathol* 2004;164:143-53.
- 28 Joiner S, Linehan J, Brandner S, Wadsworth JDF, Collinge J. Irregular presence of abnormal prion protein in appendix in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:597-8.
- 29 Hilton DA, Sutak J, Smith MEF, Penney M, Conyers L, Edwards P, et al. Specificity of lymphoreticular accumulation of prion protein for variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Pathol* 2004;57:300-2.
- 30 Hilton DA, Fathers E, Edwards P, Ironside JW, Zajicek J. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1998;352:703-4.
- 31 Barron RM, Campbell SL, King D, Bellon A, Chapman KE, Williamson RA, et al. High titres of transmissible spongiform encephalopathy infectivity associated with extremely low levels of PrPSc in vivo. *J Biol Chem* 2007;282:35878-86.
- 32 Safar JG, DeArmond SJ, Kocuba K, Deering C, Didorenko S, Bouzamondo-Bemstein E, et al. Prion clearance in bigenic mice. *J Gen Virol* 2005;86:2913-23.
- 33 Montgomery J, Chaiman. A national human post-mortem tissue archive to study the prevalence of abnormal prion protein: recommendations of a working group; presented to the Chief Medical Officer, May 2007 (available at www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1240986155624).

Accepted: 15 December 2008

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. 7. 21	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	Peter Bennett, Jenny Ball, Health Protection Analytical Team. Available from: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_100357	公表国 英国	
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) 赤十字アルブミン20%静注4g/20mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン20%静注10g/50mL(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mL(日本赤十字社)				
研究報告の概要	<p>○複数ルートに曝露された患者のvCJD リスク評価算定 変異型クロイツフェルト-ヤコブ病(vCJD)を発症しておらず、vCJDとは関係ない疾患により死亡した血友病患者の剖検時に、脾臓よりvCJD異常プリオンタンパク質が検出された。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。</p> <p>患者は、当該患者は、内視鏡手術、赤血球輸血、英国の血漿由来血液凝固第VIII因子製剤頻回投与等、複数のvCJD感染ルートに暴露された。vCJDに関する血液安全性改善のための措置が導入された1999年以前に英国内で供血された血液由来の凝固因子製剤による治療を受けたことが判明している。また、1996年に血漿の供血を行ってから6か月後にvCJDの症状を発現した供血者に由来する血漿から製造された第VIII因子製剤1ロットの投与を受けている。英国の供血者の潜在的なvCJD感染リスク(有病率約1:10000)を考慮すると、患者はvCJD発症ドナーが関連していない第VIII因子製剤によってvCJDに感染した可能性が最も高いと考えられた。</p>				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
					<p>赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 赤十字アルブミン20%静注 4g/20mL 赤十字アルブミン20%静注 10g/50mL 赤十字アルブミン25%静注 12.5g/50mL</p> <p>血液を原料とすること由来する感染症伝播等</p>
報告企業の意見		今後の対応			
<p>変異型クロイツフェルト-ヤコブ病(vCJD)を発症しておらず、vCJDとは関係ない疾患により死亡した血友病患者の剖検時に、脾臓よりvCJD異常プリオンタンパク質が検出され、vCJD発症ドナーが関連していない第VIII因子製剤によって感染した可能性が最も高いと考えられたとの報告である。</p>		<p>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なかった。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内に献血延期としている。</p>			



vCJD Risk Assessment Calculations for a Patient with Multiple Routes of Exposure

Peter Bennett and Jenny Ball

Health Protection Analytical Team
Department of Health
Wellington House
133-155 Waterloo Road
London SE1 8UG

5th June 2009

Preface

This paper was developed in response to a request from the CJD Incidents Panel following the finding of abnormal prion protein in the spleen of a patient with haemophilia. Assuming that the abnormal protein represents a marker of vCJD infection, the paper sets the various possible routes through which such infection could have occurred, and considers their relative likelihood in various scenarios. As well as dealing with this specific "incident", the paper sets out a more general methodology for assessing multiple possible infection routes. The analysis was considered by the Panel at its meeting on 20th May 2009, and informed the advice subsequently issued. This version of the paper repeats the analysis presented to the Panel, while giving slightly more background information for other readers, and is placed here for public record.

Introduction

1. This paper offers an analysis of the recent finding of abnormal prion protein in the spleen of a haemophilic. This involves a patient exposed to a large number of potential vCJD infection routes (including multiple blood component transfusions, repeated receipt of UK-sourced fractionated plasma products including some units linked to a donor who later went on to develop clinical vCJD, and several invasive biopsies) who was found post mortem to have abnormal prion protein in a spleen sample.
2. If this finding is interpreted as an instance of asymptomatic vCJD infection, this raises questions as to the operational meaning of the "prevalence" of infection. The discovery of abnormal protein in a single spleen sample was the only positive result after exhaustive investigation of tissues taken at autopsy of an elderly haemophilia patient who died of other causes with no symptoms of vCJD or other neurological condition. All other tissues from this patient tested for the presence of abnormal prion protein – fixed samples of brain, heart, liver, blood vessel, appendix, spleen and lymph node and frozen samples of frontal lobe, occipital lobe, cerebellum, lymph node and 23 other samples from the spleen – were negative. This individual would not have tested "positive" on any of the vCJD prevalence tests conducted so far, and possibly not even in a post mortem spleen survey (depending on the size of spleen sample used). Nor do we know whether someone with this limited distribution of abnormal prion protein would be infective – and if so, by what routes of transmission.
3. For present purposes, however, these issues of interpretation are ignored. We simply assume that the abnormal prion protein found in this patient is a marker for asymptomatic vCJD infection: the task is then to investigate the relative likelihood of the infection having come from the various possible routes. This is done in order to inform discussion by the CJD Incidents Panel ("the Panel") as to the implications of the finding, and in particular whether the new evidence warrants any change to the "at risk" status of any individuals or groups.
4. The ideal would be to quantify these likelihoods in a robust way. However, this is not possible due to the multiple uncertainties involved. These are well-rehearsed. We do not know the prevalence of infectious donors – and in this instance, some of the potential routes are dependent on prevalence while others are not, so the relativities change. The probability of an infected blood component transmitting infection is uncertain – though on the precautionary approach adopted by the Panel, it is presumed to be substantial. The risks of an implicated plasma derivatives transmitting infection are even more uncertain. However, they can be estimated using methods suggested in an existing assessment by independent consultants DNV (DNV, 2003), which have been used in drawing up Panel recommendations to date. These calculations have also been regarded as "precautionary", i.e. giving a pessimistic view of the levels of infectivity likely to be present.
5. Given these unknowns, we make no attempt at definitive probability calculations, though illustrative examples are provided. Instead, we concentrate on the more limited task of determining whether different groups in the complex chain of contacts associated with the index patient can be robustly placed under or above

the additional 1% (over the UK population risk derived from consumption of beef and beef products) “risk threshold” used by the CJD Incidents Panel to trigger decisions on notification of increased risk status. We also consider the wider implications for groups that are or might be classed as “at risk”. Although the analysis does throw some light on these questions, it also highlights some conundrums for our understanding of vCJD prevalence and transmissibility.

Summary of findings

6. Specifically, we conclude that on the evidence available:

- (i) **The chance of the patient having been infected via an endoscopic procedure is very small**, probably comparable to that of having been infected via primary (dietary) exposure. The potential risk associated with the endoscopies can be disregarded in assessing the risks associated with the possible blood-borne transmission routes, and no specific action is called for with regard to other patients on whom those endoscopes may have been used.
- (ii) Comparing the blood-borne routes, **the patient is much more likely to have been infected through receipt of plasma products, rather than any of the 14 units of red cells known to have been received**. The implied risk of each of these 14 donors being infected appears to lie below the 1% threshold that would trigger “at risk” status.
- (iii) Given the large pool sizes involved (of the order of 20,000 donations per pool), **the risk differential between “implicated” and “non-implicated” batches of blood product is not marked**. Unless the prevalence of infection is very low, there is a strong possibility of *any* given batch of blood products prepared from large pools sourced from UK donors in the period 1980-2001 containing at least one infected donation. This reinforces the logic of the CJD Incidents Panel’s 2004 decision to consider all haemophilia and blood disorder patients exposed to such UK-sourced plasma products as an “at risk” group. There is no strong case for differentiating between sub-groups.
- (iv) Given the precautionary assumptions in the DNV risk assessment, any patient exposed to substantial quantities of UK plasma product (as this haemophilia patient was) would almost certainly have received a substantial infective dose, *whether or not* any of the batches were “implicated” (i.e. traceable to a donor who later went on to develop clinical vCJD). In fact, this patient may have been **more likely to have been infected by receipt of large quantities of “non-implicated” plasma, than by the smaller quantities of “implicated”**.
- (v) The lack of any clinical vCJD cases to date amongst patients with haemophilia may suggest that the DNV infectivity scenario is overly-pessimistic. Risk assessments carried out elsewhere assume that a greater proportion of the infectivity would be removed during the manufacturing processes. This raises issues beyond the scope of this paper. Nevertheless, we have re-run the analysis using a markedly lower infectivity assumption with regard to plasma products, and the conclusions listed in (ii) – (iv) above still hold.

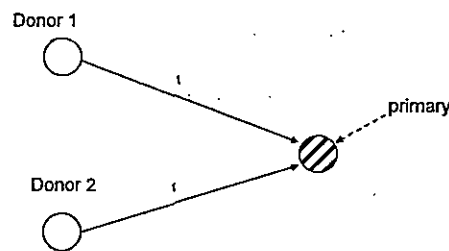
Method

7. The following analysis starts from the “reverse risk assessment” previously used by the Panel to assess the implied risks of donors to vCJD clinical cases being infected (DH, 2005a; Bennett, Dobra and Gronlund, 2006), and extends it to deal with this much more complex incident. We start with a simple example and then build up the analysis step-by-step. This is both to demonstrate how the conclusions are reached in this case, and to show how the same approach can be used to handle other complex incidents that may arise.

Example 1

8. We therefore start with a simple incident as shown in Figure 1(a). Here, a patient has received two single-unit Red Cell transfusions, one from each of two donors. The recipient goes on to develop vCJD, and the timing of the transfusions does not rule either of the donors out as the route of infection. What is the chance of each of these donors carrying vCJD infection?

Figure 1 (a) Two component donors, neither known to be infected



9. The answer to this depends primarily on the chance of transmission occurring *if* one of the donors were to be infected – i.e. the transmission probability, t . By definition, this lies between 0 and 1: if $t = 1$, transmission would be certain. In that case, and all else being equal¹, the patient’s disease would be equally likely to have come from primary infection, or from either of the two donors having been infected. So by implication, each donor would have a 1 in 3 chance of being

¹ “All else being equal” essentially means that there is no prior reason to suppose that donors or recipient were particularly likely or unlikely to have been infected with vCJD, e.g. through “high risk” surgery, or conversely not having lived in the UK during years of high BSE exposure.

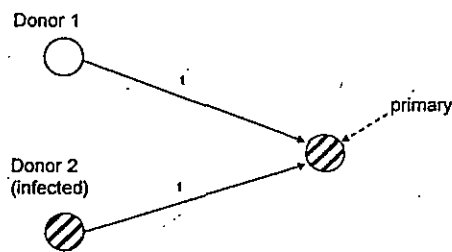
infective.² More generally, if there are n donors, the chance of each being infective would be $1/(n+1)$.

10. The implied risks to the donors clearly diminish if $t < 1$. However, the CJD Incidents Panel has used a precautionary approach, concentrating on scenarios in which t is at least 0.5. With t in this range, the implied risk to donors remains high unless the number of donors to the vCJD case is large. For example, if $t = 0.5$, then with two donors the chance of either being infected would be roughly 0.25. Note that none of these calculations depend on the underlying prevalence of infection, provided this is the same for donors and recipients.

Example 2

11. The situation would clearly be very different if one of the donors was later diagnosed with vCJD, as in Figure 1(b).

Figure 1 (b) Two component donors, one known to be infected



This creates a marked asymmetry between the infection routes, dependent on the prevalence of infection in the donor population. Whilst Donor 2 is now known to be infected, Donor 1's prior probability of infection is simply the prevalence of infection (p), unknown but assumed to be small. This situation provides an exemplar for analyses in which some routes are prevalence-dependent and others are not.

Let:

$P(D1)$ be the probability of the recipient's infection having come via Donor 1

² The arguments expressed here can be expressed more formally using Bayes' Theorem to update probabilities in the light of new information. However, this is presentationally more clumsy, especially in the more complex examples considered below.

$P(D2)$ be that of the infection having come via Donor 2

and $P(\text{prim})$ be the probability of the recipient having a primary infection

- For simplicity, suppose that the chance of the patient being infected by more than one route is negligible. Then (given that infection has occurred) $P(D1)$, $P(D2)$ and $P(\text{prim})$ must add up to 1.
 - Furthermore, the “balance” between the three probabilities will be governed by t and p . Specifically:
 - $P(D1)$ will be proportional to both p (prevalence of infection) and t (transmission probability)
 - $P(D2)$ will only be proportional to t
 - and $P(\text{prim})$ will only be proportional to p
12. Provided p is small (e.g. 1/4,000 or 1/10,000) and t is not, $P(D2)$ will be *much* larger than either of the other two probabilities. To a very close approximation, $P(D2) = 1$ and $P(D1)$ and $P(\text{prim})$ are zero. We can be virtually certain that the infection came from Donor 2. In practical terms, this new information about Donor 2 means that Donor 1 need not be considered as “at risk” according to CJD Incidents Panel criteria.

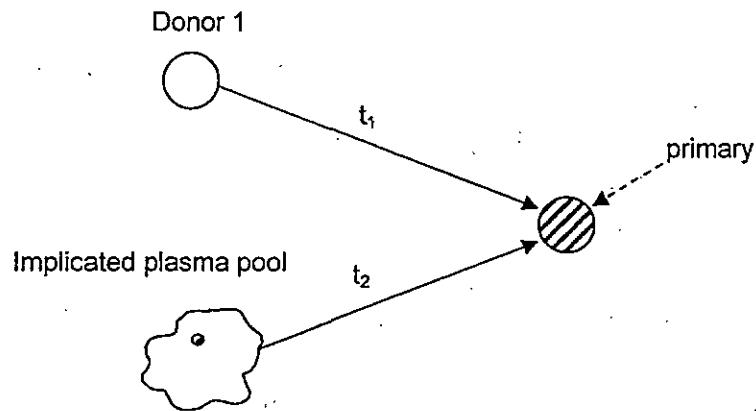
Example 3

13. In the last two examples, the two secondary routes had the same transmission probability, t . But suppose now that there are routes with different values of t – e.g. transfusion of blood components and receipt of fractionated blood products. Figure 2 below shows a situation in which the calculations need to balance two contrasting secondary routes:
- a blood component transfusion, associated with a high transmission probability (t_1) if the donor (D1) is infected, but with no reason to believe that this is the case, and
 - a plasma product pool with a contributing donor (D2) now known to be infected, but with a low transmission probability (t_2)

As before, the three probabilities $P(D1)$, $P(D2)$ and $P(\text{prim})$ must add up to 1, and now:

- $P(D1)$ will be proportional to p and t_1
- $P(D2)$ will be proportional to t_2
- and $P(\text{prim})$ will be proportional to p

Figure 2: One component donor, not known to be infected: plasma pool, containing an implicated donation



14. To illustrate numerically, suppose p is 10^{-4} i.e. prevalence of infection is 1 in 10,000, that $t_1 = 1$ and $t_2 = 10^{-3}$ (that is, transmission via the product pool is less efficient than via the transfused component by a factor of 1,000).

In that case, it can be shown that:

$$P(D1) = 1/12 \quad P(D2) = 10/12 \quad \text{and} \quad P(\text{prim}) = 1/12$$

The infected plasma pool is thus clearly the most likely transmission route, by a factor of 10 over each of the other two possibilities.

15. The principles used to analyse these simple cases are now extended to consider the case of the haemophilic patient with a finding of abnormal prion protein in the spleen.

Analysis

16. Potential secondary transmission routes in this instance consisted of the following (where an "implicated" donor means one for which there is now evidence of having been infected with vCJD):
- 5 invasive endoscopic procedures (biopsies) and a larger number of endoscopies without biopsy.
 - exposure to 14 units of Red Cells, each from different ("non-implicated") donors
 - exposure to just over 9,000 units of Factor VIII made from two plasma pools with an "implicated" contributing donor (8,025 units from one batch and 1,000 from the other).

- exposure to many other units of UK-sourced pooled products, including nearly 400,000 units of Factor VIII, with no *known* links to “implicated” donors

To simplify the subsequent discussion, we consider the relative risks from each of these routes in turn.

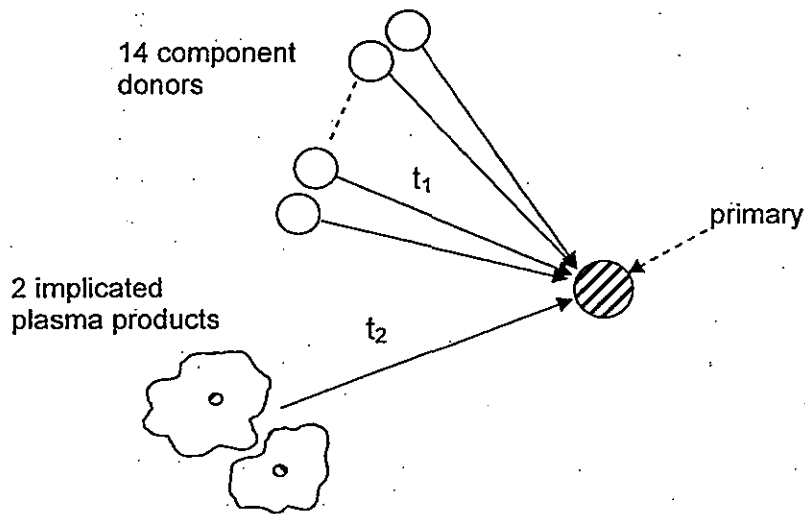
Transmission risks from the endoscopies

17. vCJD transmission risks from endoscopy have been examined by an ACDP TSE WG subgroup, informed by an outline risk assessment. It is important to appreciate that these procedures involve a very small instrument (head) being passed down a very long, thin, channel. The possible “mechanics” of infection therefore differs from other surgical procedures. The group considered that any significant risk of onward transfer of infective material to a receptive site would require the procedure to be invasive, as distinct from examinations that involve the instrument sliding against the wall of the gut. On that argument, the relative risk from endoscopic procedures *not* involving biopsy would be negligible.
18. So concentrating on procedures involving biopsy, the question arises of whether the heads used would have been single-use. This would reduce the transmission risks considerably, but not eliminate them (due to the possibility of the new head being contaminated on its way down the endoscopy channel. Although we do not know whether the heads involved in these procedures were single-use, let us suppose they were not.
19. For endoscopy with re-useable heads, the best existing analogy is with the current surgical risk assessment as applied to procedures encountering lymphoid tissue. Depending on assumptions on the efficacy of decontamination, the “standard” model suggests that indefinite re-use of a set of instruments might cause 1 – 10 secondary infections per operation on an infective patient. The infection risk to a random patient resulting from all previous re-uses of the instruments would be in the same range multiplied by the prevalence of infection (p). However, the surgical model considers the transmission risks from a set of 20 instruments, rather than just one (very small) biopsy head. For the latter, it therefore seems reasonable to reduce the estimated risk by a factor of at least 10. Even on pessimistic assumptions, therefore, the risk of infection from a “random” biopsy would be in the range $(0.1 - 1)p$. In other words, the chance of the patient being infected via any of 5 such biopsies would be similar to the risk of having been infected through the “primary” route of dietary exposure.
20. As will be seen below, the chance of this particular patient having been infected by the primary route are very small (in all scenarios) as compared to that of infection through a blood-borne route. On the above argument, the same applies to the endoscopic route. For simplicity, this route will therefore be disregarded in the following calculations. It should be noted that even if the risks of transmission via endoscopy were much greater than suggested here, the only effect on subsequent calculations would be to reduce the probabilities associated with all the blood-borne routes slightly.

Blood components and "implicated" plasma products

21. We now consider the relative probability of the patient's infection having come from the implicated plasma products, versus the 14 Red Cell transfusions. As discussed in the "methods" section, we need to balance the greater transmission probability for blood components (Red Cells in this instance) against the existence of an implicated donor contributing to the pooled plasma products. The situation is shown schematically in Figure 3, omitting for now the other "non implicated" plasma products.

Figure 3: 14 component donors, none known to be infected; 2 plasma products, each from a pool containing an implicated donation



22. The key additional variable here is t_2 – the chance of transmission from an implicated pool. This can be quantified using the infectivity assumptions originally generated in DNV's risk assessment (DNV, 2003). As discussed further below, the calculations initially use the more pessimistic of alternative infectivity scenarios considered by DNV.
23. For the present, we also suppose that the *only* infected donation in the plasma pools came from the identified infected donor – though this is reconsidered below. As detailed in the first part of Annex A, calculations then suggest that this one infected donor would have resulted in the Factor VIII received by the patient containing a total infective dose of about $0.2 ID_{50}$ (0.16 via one pool and 0.05 via the other). Using the simple linear dose-response model that has informed Panel recommendations to date, this implies a transmission probability t_2 of approximately 0.1.
24. We can then use the approach set out before to assign probabilities to the possible infection routes in different scenarios. Table 1 below shows the results, using this value for t_2 and alternatives of 1 and 0.5 for t_1 , and 1 in 4,000 and 1 in

10,000 for the prevalence, p . The successive rows show the probability of infection having come from the implicated plasma products, from any *one* of the 14 component (Red Cell) donors, and from the primary outbreak. It can be seen that in all scenarios, the first route strongly dominates. Note that these are illustrative figures, using assumptions subject to much uncertainty. Nevertheless, they do suggest that the infection is much more likely to have come from the plasma products, with the implied risk to the component donors remaining clearly below 1%.

Table 1: Relative probabilities of potential infection routes (omitting “non implicated plasma” products)

Prevalence, p	1 in 4,000		1 in 10,000	
	0.5	1	0.5	1
Transmission probability, t_1	0.5	1	0.5	1
Probability implicated plasma products	98%	97%	99%	99%
Probability of each of the 14 component donors	<0.3%	<0.3%	<0.1%	<0.1%
Probability primary	<0.3%	<0.3%	<0.1%	<0.1%

Note: these are illustrative calculations only. All figures are rounded to the nearest %, or (for small probabilities) indicate an upper bound.

Implicated and “Non-implicated” plasma products

25. Although the above analysis provides some robust conclusions about the infection routes considered so far, the calculations ignore one further factor: the chance of the infection having come from the “non-implicated” plasma products – i.e. those manufactured from plasma pools not *known to have* an infected contributing donor. The problem here is that because the pool sizes are so large (of the order of 20,000 donations each), there is a high probability that many of them did, in fact, contain infective donors even if one has not been identified. Crudely, if the prevalence were 1 in 10,000, one would expect each pool to contain about 2 infected donations.³
26. This argument does not entirely remove the distinction between implicated and non-implicated pools. Where there is known to be an infected contributing donor (and nothing is known about the rest), the other donors to that pool also have the same probability p of being infected. So with a prevalence of 1 in 10,000 and typical pool sizes of 20,000, one would reasonably expect a “non-implicated” pool to contain 2 infected donations and an “implicated” pool to contain 3. Nevertheless, this is not a great differential. The calculation suggests that unless the prevalence of infection is very low – much lower than considered here, there is only a modest difference in the risks posed by receipt of implicated and non-implicated plasma. This observation supports the existing policy of considering recipients of UK-sourced plasma products as a group, rather than

³ More strictly, the expected number of infected donations in each pool will be subject to a binomial distribution. However, the distribution is not essential to the argument, especially for patients receiving high volumes of product sourced from many different pools, when these statistical fluctuations will tend to even out.

applying additional measures to those with known exposure to implicated batches.

27. This specific haemophilia patient had received such large quantities of Factor VIII – almost 400,000 units, the majority since 1980)] - that on these calculations, the cumulative risk from the “non-implicated” batches may well have exceeded that from the smaller number of “implicated” ones. This can be illustrated by considering the expected number of ID₅₀ received via each route. This is illustrated in the second part of Annex A. In summary:
- If the two “implicated” pools contained 3 infected donations, this route would have exposed the patient to a total dose of 0.6 ID₅₀.
 - If the other “non-implicated” pools each contained 2 infected donations, this route would have exposed the patient to an expected total of 24 ID₅₀.
28. Simple application of the linear dose-response model would then suggest that whereas Factor VIII from the two “implicated” pools would have contained a dose liable to transmit infection with a probability of 0.3, the large number of units sourced from “non-implicated” pools would have contained more than enough infectivity to transmit. Crudely, this suggests that the “non-implicated” pools represent the more probable source of infection, by a factor of just over 3.⁴
29. This last calculation is reflected in Table 2 below, for prevalence scenarios of both 1 in 10,000 and 1 in 4,000. However, we stress that this is very simplistic. It rests on accepting the linear model uncritically, and assuming that doses received on successive occasions can simply be added together in calculating an overall risk of infection. Nevertheless, the comparison between “implicated” and “non-implicated” routes is instructive, in showing how the sheer number of exposures may come to dominate the presence of a known infection.

Table 2: Relative probabilities of potential infection routes (including “non implicated plasma” products)

Prevalence, p	1 in 4,000		1 in 10,000	
	0.5	1	0.5	1
Transmission probability, t_1	0.5	1	0.5	1
Probability implicated plasma products	38%	38%	24%	24%
Probability of each of the 14 component donors	<0.03%	<0.03%	<0.02%	<0.02%
Probability primary	<0.03%	<0.03%	<0.02%	<0.02%
Probability non-implicated plasma products	61%	61%	76%	76%

Note: these are illustrative calculations only. All figures are rounded to the nearest %, or (for small probabilities) indicate an upper bound.

⁴ Note that the differential between *infectious doses* is much greater, but the practical effect is limited by infection being regarded as certain once the dose reaches 2 ID₅₀. As seen in following paragraphs, the risk differential between routes is therefore more pronounced in lower-infectivity scenarios.

30. As can be seen, the previous conclusion about the low implied risk to each of the 14 component (red cell) donors still applies, with even greater force. However, these results also highlight something of a paradox. Combined with the infectivity scenario taken from the DNV assessment, the pool size / prevalence calculations suggest that many recipients of plasma products would have received very high infectious doses, *whether or not* they had received any “implicated” units with known linkage to an infected donor. This opens the question of why no clinical vCJD cases have been seen in the population of haemophilia / blood disorder patients designated as “at risk” because of their exposure to UK sourced blood products.⁵ It might therefore be argued that the infectivity assumptions applied to plasma products are overly pessimistic.
31. Although this question is impossible to answer definitely, and in any case raises issues beyond the scope of this paper, it is appropriate to check that the conclusions we have already suggested about relative likelihoods would not be overturned were we to assume lower levels of infectivity in plasma derivatives. The DNV report itself suggests two possible methods for calculating the infectivity present in each plasma derivative, using different assumption about the effect of the various manufacturing steps. In line with the generally precautionary approach adopted by CJD Incidents Panel, the calculations so far use figures based on the more pessimistic of these. The less pessimistic alternative suggested by DNV (using the “highest single clearance factor” in the manufacturing process) leads to an infectivity estimate for Factor VIII that is lower by a factor of 4. However, it should also be noted that risk assessments carried out elsewhere take the clearance factors achieved at different stages to be at least partly additive, which would lead to much smaller infective loads.
32. In fact, reducing the assumed infectivity *increases* the relative chance of infection via “non-implicated” as compared to “implicated” plasma. For example, suppose the presumed infectivity in all the Factor VIII received was reduced by a factor of 100 (2 logs). Modifying the calculations in paragraph 27, this patient would then have received an expected:
- 0.006 ID₅₀ from the two “implicated” pools (representing a transmission risk of 0.003)
 - 0.24 ID₅₀ from all the other “non-implicated” pools (representing an infection risk of 0.12).
33. Albeit with the same caveats as before about using the linear model to quantify the cumulative risks from successive doses, this suggests that the latter risk would outweigh the former by a factor of 40. Table 3 shows how the previous results for this patient would change, under this revised infectivity scenario. As can be

⁵ Possible explanations include the following: that prevalence of infection amongst donors is much lower than in the scenarios considered here; that much more infectivity is removed during processing of plasma products than suggested by the DNV analysis; and/or there is a threshold dose-response effect and most recipients fall below this. Genotype effects may also be relevant (in providing resistance to infection or extending the time to clinical disease), but one would expect a substantial proportion of this group to be MM homozygotes – the most susceptible genotype.

seen, the previous conclusions still hold, in particular regarding the small implied risk to each of the 14 red cell donors.

Table 3: Relative probabilities of potential infection routes (including “non implicated plasma” products and using lower infectivity estimates for plasma products)

Prevalence, p	1 in 4,000		1 in 10,000	
	0.5	1	0.5	1
Transmission probability, t1	0.5	1	0.5	1
Probability implicated plasma products	2%	2%	3%	3%
Probability of each of the 14 component donors	<0.05%	<0.09%	<0.05%	<0.09%
Probability primary	<0.09%	<0.09%	<0.09%	<0.09%
Probability non-implicated plasma products	97%	97%	97%	96%

Note: these are illustrative calculations only. All figures are rounded to the nearest %, or (for small probabilities) indicate an upper bound.

References

Bennett PG, Dobra SA and Gronlund J (2006): The Implications for Blood Donors if a Recipient Develops Variant Creutzfeldt-Jakob Disease OR INSIGHT 2006, VOL 19; 4: 3-13

Department of Health (2005a): Assessing the implications for blood donors if recipients are infected with vCJD: paper for CJDIP November 2004, ESOR, available at

http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4115311

Department of Health (2005b): Assessing the risk of vCJD transmission via surgery: an interim review, ESOR, available at

http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4113541

DNV (2003): Risk Assessment of exposure to vCJD infectivity in blood and blood products. Final report for Department of Health, February 2003.

Annex A: Application of DNV Risk Calculation to Factor VIII Units

(a) Implicated Donations

Key points: FHB4547

- There was one implicated (presumed infective) donation in a start pool of 26,303 donations (pool size supplied by Professor Frank Hill via email)
- Factor VIII is derived from cryoprecipitate, which has an estimated infectivity of 60 ID₅₀s / donation of infected whole blood according to the DNV model
- 70.45kg of cryoprecipitate was made from the start pool, of which 21.58kg was used in the FHB4547 batch
- This implies that (21.58kg / 70.45kg) of the 60 ID₅₀s made its way into the FHB4547 batch (18.38 ID₅₀s)
- 1,844 vials each of 500 units (iu) were made from the batch, which results in an estimate of 0.00997 ID₅₀s per vial or 1.99×10^{-5} ID₅₀s per iu

Professor Frank Hill's report indicates that the index case received 8,025 units from this batch, giving an estimated 0.16 ID₅₀ from the implicated donation.

Key points: FHC4237

- There was one implicated (presumed infective) donation in a pool of 21,330 donations (pool size again supplied by Professor Frank Hill)
- Factor VIII is derived from cryoprecipitate, which has an estimated infectivity of 60 ID₅₀ / donation of whole blood
- 67.6kg of cryoprecipitate was made from the start pool, of which all was used in the FHC4237 batch
- This implies that the full dose of 60 ID₅₀ made its way into the FHC4237 batch
- 5,074 vials each of 250 iu were made from the batch, resulting in an estimate of 0.0118 ID₅₀ per vial or 4.73×10^{-5} ID₅₀ per iu

Professor Frank Hill's report indicates that the index case received 1,000 units from this batch, giving an estimated dose of 0.05 ID₅₀.

Conclusion

In total, these calculations suggest that index case would have received an estimated 0.21 ID₅₀ from the "implicated" donor. Using a linear dose-response model (where 1 ID₅₀ translates into a transmission probability of 0.5 and 2 ID₅₀ or more translates into transmission probability of 1) this represents a transmission probability of 0.104 or 10.4%.

(b) Non-implicated Donations

In addition to the implicated donations, we have also to consider the possibility of other donors contributing to a pool being infective. With pool sizes of the order of 20,000 donations, each pool will be likely to contain contributions from one or more infected donors by chance, unless p is very small. For implicated pools, these will be *in addition to* the "known" implicated donor.

With a prevalence of 1 in 10,000, one might therefore expect the two implicated pools to contain two *further* infected donations, taking the total from 1 to 3 per pool.

This would make the infective dose received via the implicated units three times that calculated above, i.e. a total of roughly 0.6 ID_{50} , yielding a transmission probability of 0.3.

This patient also received approximately 391,000 iu of UK-sourced Factor VIII plasma treatment *not* known to be associated with any infected donor. In round figures, this can be visualised in terms of 20 exposures to pools of 20,000 donors, each typically containing 2 donations from infected donors. The exact infective dose passed on to the patient will vary from batch to batch. However, the two examples given in part (a) suggest an eventual dose of $2-5 \times 10^{-5} \text{ ID}_{50}$ per unit, per infected donor. For illustration, therefore, suppose that each unit exposed the recipient to $6 \times 10^{-5} \text{ ID}_{50}$, 400,000 such units would therefore have exposed the recipient to 24 ID_{50} .

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	回	報告日 年 月 日	第一報入手日 2009 年 8 月 3 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	CONCEPT PAPER ON THE NEED TO UPDATE THE CHMP POSITION STATEMENT ON CJD AND PLASMA-DERIVED AND URINE-DERIVED MEDICINAL PRODUCTS (EMEA/CPMP/BWP/2879/02 REV. 1) http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/25324609en.pdf	公表国 英国	
販売名 (企業名)					
研究報告の概要 217	本報告では、欧州医薬品委員会 (CHMP) のクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) と血漿・尿由来製剤に関する現行ガイダンスは 2004 年 6 月に発表されており、ヒト組織由来製剤と CJD および変異型 CJD (vCJD) について具体的には記載されていない。そのため、2004 年 6 月以降に得られたヒト組織中の感染性の異常プリオン蛋白に関連する、あるいは血漿・尿由来製剤による vCJD 感染リスクに関連する最新疫学データと新しい知見を踏まえてガイダンスを改訂する必要があることを発表している。2004 年から現在までに、白血球非除去赤血球輸血による vCJD 感染が 4 例報告されており、また、現在調査中ではあるが、vCJD に感染した供血者からの血漿製剤を投与された血友病患者 1 名の脾臓から異常プリオン蛋白が検出された事例についても考慮すべきであると述べている。血漿・尿由来製剤のメーカーは、製造過程でどの程度感染性を減弱することができるかを予測し、その情報を関係当局へ報告することが義務付けられているが、これらのデータに基づき必要ならばガイダンス中の提言を再検討するべきであり、また、2005 年および 2007 年に欧州医薬品審査庁 (EMA) で開催された CJD 感染リスクと血漿・尿由来製剤に関する会議での決定事項も新たなガイダンスに盛り込む必要があることを報告している。さらに、血漿由来製剤のリスク評価に影響を与える可能性のある今後の状況についても考慮する必要性にも触れている (例として、献血時の vCJD スクリーニングテストの有用性について)。更新された提言は、3 ヶ月間の意見公募の後 2010 年に適用する予定である。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 BYL-2009-0392 http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/47271709en.pdf
	報告企業の意見		今後の対応		
この報告に沿い、現行ガイダンスの改訂が行われることで、更なる生物由来製剤の安全性の確保が保障されるものと考えられる。なお、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 4log 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。			



European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

090673 090678
BYL-2009-0392

London, 23 July 2009
Doc. Ref. EMEA/CHMP/BWP/253246/2009

**COMMITTEE OF HUMAN MEDICINAL PRODUCTS
(CHMP)**

**CONCEPT PAPER ON THE NEED TO UPDATE THE CHMP POSITION STATEMENT ON
CJD AND PLASMA-DERIVED AND URINE-DERIVED MEDICINAL PRODUCTS
(EMEA/CPMP/BWP/2879/02 REV. 1)**

AGREED BY THE BIOLOGICS WORKING PARTY	June 2009
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	23 July 2009
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	31 October 2009

The proposed document will replace the CHMP Position Statement on Creutzfeldt-Jakob Disease and Plasma-derived and Urine-derived Medicinal Products (EMEA/CPMP/BWP/2879/02 rev 1)

Comments should be provided using this [template](#) to alberto.ganan@emea.europa.eu.

KEYWORDS	<i>Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD, plasma-derived medicinal products, urine-derived medicinal products, prion infectivity reduction</i>
-----------------	--

1. INTRODUCTION

The last revision of the "CHMP position statement on CJD and plasma-derived and urine-derived medicinal products" (EMEA/CHMP/BWP/2879/02/rev.1) was published in June 2004.

The document is the current EMEA/CHMP guidance on CJD and vCJD and plasma-derived and urine-derived medicinal products. It includes recommendations for these products based on the knowledge on CJD and vCJD epidemiology, human tissue distribution of infectivity/abnormal prion protein and infectivity in blood.

2. PROBLEM STATEMENT

The current position statement dates from 2004. Additional information has been accrued in this field since 2004 including the finding of four cases of vCJD infection associated with blood transfusion of non-leucodepleted red blood cells.^{1,2} TSE infectivity has also been detected in urine in some animal models^{3,4,5,6} in the clinical phase of the disease.

The CHMP opinion and recommendations reflected in the position statement were based on the knowledge on CJD and vCJD at the time of publishing. The progress in the field during the subsequent years reinforces the need to update the content of the document and to review the recommendations for these products.

The current position statement covers plasma-derived medicinal products and urine-derived medicinal products. Currently, there is no specific guidance on CJD and vCJD and advanced therapy medicinal products based on human tissues.

3. DISCUSSION

The position statement needs to include the latest epidemiological data and to reflect any new findings regarding the distribution of infectivity/abnormal prion protein in human tissues and the risk of infectivity and transmissibility of vCJD by plasma-derived and urine-derived medicinal products.

The position statement should revise some of the statements, which were uncertain in June 2004 but where further evidence has now accumulated (e.g. the presence of vCJD infectivity in human blood). It should also take into account the outcome of the ongoing investigations following the detection of abnormal prion protein in the spleen of a haemophiliac patient who received a plasma-derived medicinal product from a donor that later developed vCJD.⁷

Manufacturers of plasma-derived and urine-derived medicinal products were required to estimate the potential of their specific manufacturing processes to reduce infectivity and provide this information to the relevant Competent Authorities. Based on the experience in the evaluation of these data, the recommendations should be re-discussed and revised if necessary.

The main conclusions of the two meetings regarding CJD risk and plasma-derived and urine-derived medicinal products held at EMEA in 2005 and 2007 respectively should also be incorporated in the current revision. Additionally, there is a need to update some of the references to the additional relevant EMEA guidance published (e.g. the guidance on the Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with Regard to vCJD Risk).

Furthermore, the updated position statement should also consider possible future situations which may have an impact on the risk assessment of plasma-derived medicinal products (e.g. the availability of a possible screening test for vCJD in blood donations).

The vCJD risk of medicinal products based on human cells and tissues will also be considered for discussion. A decision on whether the guidance and recommendations of the Position Statement should also cover these products will be discussed during the revision.

4. RECOMMENDATION

As already announced in the Biologics Working Party (BWP) work programme, an update of the CHMP position statement on CJD and plasma-derived and urine-derived medicinal products is recommended.

5. PROPOSED TIMETABLE

The appointment of the drafting group members and chairperson took place during the June BWP meeting. The updated CHMP Position Statement is intended to be adopted in 2010 following a 3-months' public consultation.

6. RESOURCE REQUIREMENTS FOR PREPARATION

A dedicated drafting group will be involved in the preparation of the revision of the CHMP position statement. Initially, the drafting group will meet by teleconference or virtual meeting system. Meetings at the EMEA involving the drafting group members and some co-opted members for specific topics may be needed at a later stage. A meeting with interested parties may be needed.

7. IMPACT ASSESSMENT (ANTICIPATED)

The updated position statement will have an impact on the recommended measures for human plasma-derived and urine-derived medicinal products.

8. INTERESTED PARTIES

Other EMEA Committees and Working Parties (including the Committee on Advanced Therapies (CAT), the Working Parties on Blood Products (BPWP), Cell-Based Products (CPWP) and on Gene Therapy Products (GTWP)) will be involved during the preparation. There will be liaison with the European Commission (DG Sanco) and ECDC. Internationally, there will be liaison with the WHO and with regulatory authorities in other regions. Interested parties with specific interest in this topic will be consulted, including EHC, EPPIC, IPFA and PPTA.

9. REFERENCES

1. UK Health protection Agency website:
<http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/Page/1225960597236?p=1225960597236>
2. Ironside JM Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies. *Haemophilia*. 2006 Mar;12 Suppl 1:8-15; discussion 26-8
3. Seeger H, Heikenwalder M, Zeller N et al. Coincident scrapie infection and nephritis lead to urinary prion excretion. *Science*. 2005 Oct 14;310(5746):324-6.
4. Gregori L, Kovacs GG, Alexeeva I, et al. Excretion of transmissible spongiform encephalopathy infectivity in urine. *Emerg Infect Dis*. 2008 Sep;14(9):1406-12.
5. Haley NJ, Seelig DM, Zabel MD, et al.: Detection of CWD prions in urine and saliva of deer by transgenic mouse bioassay. *PLoS ONE*. 2009;4(3):e4848. Epub 2009 Mar 18.
6. Kariv-Inbal Z, Ben-Hur T, Grigoriadis NC, Engelstein R, Gabizon R. Urine from scrapie-infected hamsters comprises low levels of prion infectivity. *Neurodegener Dis*. 2006;3(3):123-8
7. UK Health protection Agency website:
http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733818681?p=1225960597236

EHC: European Haemophilia Consortium
EPPIC: European Patients Primary Immunodeficiency Collaboration.
IPFA: International Plasma Fractionation Association
PPTA: Plasma Protein Therapeutics Association

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6月18日	新医薬品等の区分	厚生労働省処理欄
一般的名称	①②③④人血清アルブミン ⑤乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子 ⑥⑦乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	研究報告の 公表状況	FDA (Advisory Committee)/2009/06/16	公表国 アメリカ	
販売名 (企業名)	①献血アルブミン 25% 静注 5g/20mL 「ベネシス」 (ベネシス) ②献血アルブミン 25% 静注 12.5g/50mL 「ベネシス」 (ベネシス) ③献血アルブミン 5% 静注 5g/100mL 「ベネシス」 (ベネシス) ④献血アルブミン 5% 静注 12.5g/250mL 「ベネシス」 (ベネシス) ⑤コンコエイト-HT (ベネシス) ⑥クリスマシン M 静注用 400 単位 (ベネシス) ⑦クリスマシン M 静注用 1000 単位 (ベネシス)				
221 研究報告の概要	<p>vCJD に関連した凝固Ⅷ因子製剤で 11 年前に治療を受けた英国の血友病患者の vCJD 感染についての最新の報告により、FDA は米国で承認されている凝固Ⅷ因子製剤のレシピエントのリスクと、それら製剤のリスク管理戦略を再評価した。FDA は 2006/12/15 の TSEAC の会議で「米国で採血された血漿から製造された米国承認の人血漿由来凝固Ⅷ因子製剤に関連した潜在性 vCJD リスク評価の素案」の前回版を公表した。2006 年以降、新しい情報が現れ、我々をリカ評価の更新へと刺激した。結果は、米国許可施設で製造された血液凝固第Ⅷ因子製剤を使用した重症型血友病 A あるいは重症フォン・ヴィルブランド病 (3 型 vWD) 患者における、vCJD 原因因子への曝露確率、曝露レベル及び vCJD 感染の可能性のあるリスクの見積もりの修正である。2006 年の FDA のリスク評価は、英国での vCJD 保有率予想は 1.8 人/100 万であり、2009 年の英国での vCJD 保有率の予想は 4.5 人/100 万であった。</p> <p>最新のリスク評価の結果：年当りの曝露と vCJD リスクについての FDA の 2009 年の最新リカ評価の結果は、第Ⅷ因子インヒビターがなく、出血の治療を受けている血友病患者では、おおよそは 1.7×10^{-7} ivID50 /人/年 (1/1200 万のリカ) と低く、第Ⅷ因子インヒビターがあり、免疫寛容療法の治療を受けていて予防的治療レジメに従っている血友病患者では、おおよそは 1.6×10^{-4} ivID50/人/年 (1/12000 のリカ) と潜在的な曝露量はより高い。これは vCJD 感染因子を合計 4-6 Log 低減させる工程で製造された凝固Ⅷ因子製剤を使用した全ての血友病 A 患者の年当たりの潜在曝露推定値の比較である。推定値 (2009 年 vs 2006 年) の最も大きい差はⅧ因子インヒビターがあり、免疫寛容療法を必要とする予防療法を受ける患者においてであり、年当たりの曝露リスクは約 4.5 倍違った (7.3×10^{-6} vs 1.57×10^{-6})。2009 年の FDA の vCJD 血液由来Ⅷ因子製剤リスト評価モデルの結果は、米国で承認されている凝固Ⅷ因子製剤からの vCJD 感染のリスクはおそらく非常に小さいだろうが、ゼロではないだろうというものであった。</p> <p>英国 Health Protection Agency からの最近の報告を受けての再評価においても、FDA はリスクは極めて小さいと信じているとし、以下の点について TSEAC (海綿性脳症諮問委員会) に諮問した。1) FDA はこのリスク評価を変更すべきか? 2) FDA は製剤のリスク低減のための手段の追加の推奨する考慮すべきか?、血漿分画製剤の警告ラベルを変更の推奨を考慮すべきか?、FDA が承認した血漿分画製剤を使用した患者の vCJD リスクに関連した FDA の広報 (例えば、ウイブ) の変更の推奨を考慮すべきか?</p>			使用上の注意記載状況・ その他参考事項等	<p>代表として献血アルブミン 25% 静注 5g/20mL 「ベネシス」の記載を示す。</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 略</p> <p>1) 略</p> <p>2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。</p>

34

医薬品
医薬部外品 研究報告 調査報告書
化粧品

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

**Transmissible Spongiform Encephalopathies Advisory Committee
21st Meeting, June 12, 2009**

**Holiday Inn
2 Montgomery Village Avenue
Gaithersburg, MD 20879**

Topic I:

Modified FDA Risk Assessment for Potential Exposure to the Infectious Agent of Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) in US-licensed Plasma-Derived Factor VIII (pdFVIII)

ISSUE:

Plasma-derived Factor VIII (pdFVIII) products are used by blood clotting disorder patients with von Willebrand disease and some patients with hemophilia A. The announcement in February 2009 by health authorities in the United Kingdom that a vCJD infection had been recognized in a person with hemophilia treated with a UK manufactured "vCJD-implicated" pdFVIII 11 years earlier has prompted FDA to review the potential vCJD risk for US users of US-licensed pdFVIII products and current risk management strategies for such products.

Results from an updated FDA risk assessment model continue to indicate that the estimated risk of the potential for US-licensed pdFVIII products to transmit the agent of vCJD, the human form of "Mad Cow Disease," is highly uncertain but is most likely to be extremely small.

FDA seeks the advice of the Committee on whether additional risk reducing measures are needed (e.g. modifications to current donor deferral policies) to maintain the safety of plasma-derived biologic products and whether FDA should change its communications concerning the risks of vCJD associated with plasma derivatives.

BACKGROUND:

In February 2009 the Health Protection Agency of the United Kingdom (UK) reported a probable case of pre-clinical variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) infection in a man over 70 years of age with hemophilia (http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733818681). Post-mortem examination of the brain found no neuropathological changes suggestive of vCJD, however, examination of the spleen revealed abnormal accumulations of prion protein (PrP) typical of vCJD and not of other forms of CJD. The man, who was in his 70s at death, had been treated 11 years earlier with UK-sourced plasma-derived Factor VIII (pdFVIII) from a "vCJD-implicated" lot, i.e., a lot of pdFVIII manufactured from pooled plasma containing at least one donation from a person who later died of confirmed or probable vCJD.

Variant CJD is a fatal human neurodegenerative disease acquired through infection with the agent that causes bovine spongiform encephalopathy (BSE). vCJD infection is most often acquired by consumption of beef products from infected cattle. The first human cases of vCJD were reported in the UK in 1996 (Will 1996); as of May 2009, 211 definite or probable clinical cases of vCJD have been reported worldwide, 168 of them in the UK (<http://www.cjd.ed.ac.uk/>). In addition to food-borne cases, four presumptive "secondary" transfusion-transmitted infections with the vCJD agent have also been reported in the UK since 2003 (Llewelyn 2004, Peden 2005, Hewitt 2006, http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733711457?p=1171991026241). Three of the transfusion recipients died of vCJD, while one had vCJD infection detected after death from an unrelated cause. Each person with a secondary vCJD infection had been transfused with red blood cells from donors who were asymptomatic at the time of donation but who later died from vCJD. The probable transmission of vCJD via transfusion of red blood cells in the UK increased the concern that products manufactured from the plasma component of human blood might also pose a risk of vCJD transmission. (Plasma of animals with scrapie—a transmissible spongiform encephalopathy [TSE] used to model vCJD—contains approximately 50% of the total infectious agent present in blood [Gregori 2004].)

After the first descriptions of vCJD, UK authorities, recognizing a possible risk of transmitting vCJD by products derived from human plasma, stopped using UK plasma in their manufacture and began to obtain plasma from the US (http://www.transfusionguidelines.org.uk/docs/pdfs/dl_ps_vcjd_2008-09.pdf). After the first reports of transfusion-transmitted vCJD, UK authorities took the additional step of notifying recipients of a number of plasma derivatives, such as coagulation factors VIII, IX, and XI, as well as antithrombin and intravenous immune globulins, that they might be at increased risk of vCJD and reminded surgeons and dentists to take reasonable precautions to prevent iatrogenic transmission of vCJD (http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/acdp/tseguidance/tseguidance_annexj.pdf http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_081170?IdcService=GET_FILE&dID=155914&Rendition=Web).

In 1999, prior to the identification of transfusion-transmitted vCJD, FDA recognized a potential though unknown risk of transmitting vCJD by contaminated blood products. Therefore, consistent with advice from TSEAC, FDA recommended precautionary deferrals of blood and plasma donors who had traveled or lived for six months or longer in the UK from the presumed start of the BSE outbreak in the UK in 1980 until the end of 1996, when the UK had fully implemented a full range of measures to protect animal feed and human food from contamination with the infectious agent causing BSE. In January 2002, FDA recommended enhancing the vCJD geographical donor deferral policy by reducing the time that an otherwise suitable blood donor might have spent in the UK from six to three months. FDA also recommended deferring donors who had spent five or more years in France or cumulatively in any European country listed by the USDA as either having had BSE or having a significant risk of BSE. FDA added certain other measures to reduce potential risk, such as deferring any donor with a history of blood transfusion in the UK after 1979 (<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/BloodSafety/ucm095138.ht>

m;
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/BloodSafety/ucm095143.htm>). Taken together, these steps were estimated to have excluded donors representing slightly more than 90% of the potential vCJD risk while deferring about 7% of otherwise suitable donors. Since 2002, TSEAC has several times reviewed FDA vCJD/CJD blood donor deferral policies, most recently advising FDA to recommend deferral of blood donors transfused in France since 1980. FDA has issued draft guidance containing such recommendations (FDA 2006).

Because BSE has been detected in so few US cattle (only three reported cases: two in US-born cattle and one in a cow imported from Canada [http://www.ars.usda.gov/research/publications/publications.htm?SEQ_NO_115=197033]), and because none of the three cases of vCJD recognized in the US appears likely to have resulted from exposure here (two cases in long-time UK residents and a third in a recent immigrant from Saudi Arabia), the risk that US plasma donors might have acquired vCJD infection from US beef is thought to be extremely low. (Because the likelihood of exposure of US donors to the BSE agent in US beef products was judged to be so much lower than likelihood of exposure in UK, its estimated contribution to overall risk seems negligible and—while not ignored in developing FDA Risk Assessments—was not included in the model summarized here.) However, it is possible that a few US donors might have been exposed to the BSE agent during travel or residence in the UK, France, or certain other countries of Europe; such donors are at an uncertain but increased risk for vCJD. A subset of such vCJD-infected donors might have contributed to plasma pools used to manufacture pdFVIII in the US. The FDA-recommended donor deferral policy probably eliminates most of the risk associated with vCJD-infected individuals; however, there could be residual risk from eligible donors who were nonetheless infected during brief stays in foreign countries (Yamada 2006) or from donors who should have been deferred by the screening process, but, for an unknown reason, were not.

FDA Risk Assessment for vCJD and pdFVIII

The recent report from the UK attributing vCJD infection in a person with hemophilia to treatment 11 years earlier with pdFVIII from an implicated batch prompted FDA to re-examine the potential vCJD risk for recipients of US-sourced pdFVIII. FDA presented a previous version of a "*Draft Quantitative Risk Assessment of vCJD Risk Potentially Associated with the Use of Human Plasma-Derived Factor VIII Manufactured Under United States (US) License From Plasma Collected in the US*" at the December 15, 2006 meeting of the TSEAC.

Since 2006, new information has emerged, prompting us to update the risk assessment. FDA is presenting an update of its 2006 computer-based simulation model to estimate the potential risk, to elucidate the most important factors determining the risk, and to identify feasible actions that might reduce the risk. The results are modified estimates of the probability of exposure, possible levels of exposure to the vCJD agent and the possible risk of vCJD infection in several types of patients with severe hemophilia A (HA) or with a severe form of von Willebrand disease (type-3 vWD) who have used pdFVIII product manufactured in US-

licensed facilities. The following overview briefly describes key elements of the FDA risk assessment for vCJD and pdFVIII as first presented and posted online in 2006 (FDA, 2006).

I. Overview of FDA 2006 Risk Assessment Model for vCJD and pdFVIII

Module 1. Estimates of vCJD Prevalence in UK

In our 2006 model, we used the possible UK prevalence of vCJD to estimate the possible prevalence in US plasma donors. The model assumed that the major source of vCJD infection in the US would probably be from plasma donors who traveled or lived in the UK, France or elsewhere in Europe since 1980 and were infected with the BSE agent during their stays.

Two different sources of information were used to estimate possible prevalence of UK vCJD:

- One estimate was based on epidemiological modeling predictions of the number of vCJD cases diagnosed in the UK and a number of assumptions (e.g., incubation period, time of infection, effectiveness of feed ban). The model estimated a prevalence of approximately ~1.8 cases per million persons of the genetically most susceptible genotype (homozygous for methionine at codon 129 of the gene encoding PrP [*PRNP* gene]) and allowed for the possibility that some infected people might have very long asymptomatic incubation periods or never become symptomatic (Clarke and Ghani 2005). The model relied on reports of overt clinical cases of vCJD—all of which, at the time of our FDA 2006 risk assessment, had been in persons homozygous for methionine at codon 129 of the *PRNP* gene. The number of expected cases was therefore restricted to the approximately 40% of the UK population having that genotype; no prediction was offered for the rest of the population.
- A second estimate for UK vCJD infection prevalence was generated using data from a survey of abnormal TSE-associated PrP (recently designated as PrP^{TSE} by a WHO Consultation (<http://www.who.int/bloodproducts/cs/TSEPUBLISHEDREPORT.pdf>) in lymphoid tissues reported in 2004 (Hilton 2004), yielding a mean estimate of 1 case per 4,225 persons. The prevalence estimate was further adjusted to account for the difference in age distributions of patients whose tissues were surveyed and of blood donors.

Module 2. Estimates of vCJD Prevalence in US Donors and US Plasma Pools

This module estimated the number of US plasma donors potentially infected with the agent that is responsible for vCJD and, from that, the number and percentage of plasma pools potentially including donations containing the vCJD agent. This module used results of a travel survey of US donors to determine numbers of US plasma donors expected to be at increased risk for vCJD, including those with history of:

- Dietary exposure to BSE-contaminated beef during long-term travel or residence in UK, France and other European countries (since 1980);
- US military service in European countries where beef was obtained from the UK, including US military personnel and associated civilian employees and dependents posted on or residing near military facilities in Europe during certain years; and
- Transfusion with blood collected in Europe ("EuroBlood").

US plasma donors potentially at increased risk for vCJD were further characterized by their:

- Country of travel or residence,
- Specific duration of travel or residence,
- Years of travel or residence,
- Age of donor,
- Rate and frequency of plasma donation,
- Number of donations per pool, and type of plasma pool (Source Plasma or recovered plasma), and
- Effectiveness of donor deferral policies.

Module 3. pdFVIII Manufacturing and Processing

This part of the model calculated the likelihood and number of plasma pools potentially containing vCJD agent and the quantity of agent per plasma pool and FVIII vial based on:

- Probability of and predicted quantities of vCJD infectivity (as animal intravenous 50%-infecting doses [i.v. ID₅₀]) per donation and per pool,
- Reduction in quantity of vCJD agent during manufacture, and
- Total yield or quantity of pdFVIII produced from the plasma pool.

Module 4. Utilization of pdFVIII by Hemophilia A Patients

The potential exposure of an individual with hemophilia A to vCJD agent in pdFVIII was estimated in the model based on:

- Total quantity of pdFVIII used per year, and
- Estimated potential quantity of vCJD agent predicted to be present in the pdFVIII product.

The quantity of pdFVIII utilized by an individual patient depends on the severity of hemophilia and the treatment regimen employed. Those were estimated using data from a study sponsored by the US Centers for Disease Control (CDC) involving patients with hemophilia A in six states from 1993 through 1998. The FDA 2006 Risk Assessment provided outputs that estimated the annual exposures for several subpopulations of patients with severe hemophilia A in the following five clinical treatment groups:

- Patients requiring FVIII prophylaxis but having no FVIII inhibitor and no immune-tolerance treatment;
- Patients requiring FVIII prophylaxis but having FVIII inhibitor (i.e., needing more FVIII to maintain desired coagulation status);
- Patients requiring prophylaxis and having both inhibitor and immune-tolerance treatment;
- Patients requiring only episodic treatments and having no inhibitor; and
- Patients requiring only episodic treatments but having FVIII inhibitor.

Additional Module. VonWillebrand disease (vWD) in Adults (>15 yrs of age) and Young Persons (≤15 yrs of age)

We estimated risk for adult and juvenile patients with vWD in two clinical treatment groups, those requiring:

- Prophylaxis or
- Episodic treatments only.

II. FDA Modified Risk Assessment Model for vCJD and pdFVIII: Updates and Changes in Model Inputs of June 2009

Recently, new scientific information has emerged concerning susceptibility to infection with the vCJD agent. To date, only persons homozygous for methionine at codon 129 of the *PRNP*-gene have developed symptomatic vCJD illness that meets the case definition for vCJD. Successful sequencing of the *PRNP* genes from two of the three PrP^{TSE}-positive appendix samples detected during the survey described above (Hilton 2004) found them to be from persons homozygous for valine (VV) at codon 129 (Ironsides 2006). The fate of these two persons with *PRNP* codon-129 VV genotypes is not known, although no definite or probable cases of vCJD in persons with that genotype have been reported. One of the four transfusion-transmitted vCJD infections reported since 2003 was in a patient heterozygous for methionine and valine (MV) at that codon (Peden 2004). Furthermore, one individual with the *PRNP* codon-129 MV genotype—apparently not a transfusion recipient—was reported in the UK popular press (Telegraph, December 18, 2008) to have died with CJD suspected “... on a clinical basis only... [but] it does look more likely to be variant CJD than another form of prion disease.”

(<http://www.telegraph.co.uk/health/healthnews/3815384/Hundreds-could-die-as-scientists-identify-first-case-of-second-wave-vCJD.html>).

Taken together, these recent findings suggest that it is now more reasonable to assume that the entire general UK population is at risk for vCJD infection, and this assumption has been incorporated throughout the FDA 2009 updated Risk Assessment. Unfortunately, there is still little information available on the duration of the incubation periods for vCJD-infected persons with *PRNP*-129 non-MM genotypes. We assumed that the incubation periods and duration of that part of the incubation period in which vCJD agent is present in blood of infected *PRNP*-129 non-MM individuals is potentially much longer than for *PRNP*-129 MM individuals.

Several inputs have been updated or added to modules 1 and 2 of the model since 2006. Three input parameters, listed below, have been updated since 2006, and three new inputs were recently added to the model to improve assumptions for susceptibility of recipients to vCJD infection.

Updated Inputs:

1. Prevalence estimation of UK vCJD infection
2. Prevalence of UK vCJD infection: Age of susceptible population
3. Time during incubation period when infectivity is present in blood

New Inputs:

4. *PRNP*-129 genotype susceptibility and genotype proportions in US population
5. Distributions of vCJD incubation periods for persons of different *PRNP*-129 genotypes
6. Age distribution of persons with asymptomatic vCJD infections

1. Prevalence Estimation of UK vCJD Infection (updated input)

A key assumption of the FDA vCJD Risk Assessment Model is that most infected donors in the US would probably have become infected through exposure to the BSE agent from consumption of BSE-contaminated beef products during travel to the UK, France and other countries in Europe since 1980. Because prevalence of vCJD infection is highest in the UK, the model used prevalence in the UK population and a relative-risk approach to estimate vCJD exposure, and therefore prevalence of vCJD infection, for US donors who traveled to the UK, France and other European countries. The actual prevalence of vCJD infection in the UK remains unknown and difficult to estimate because of the long incubation periods and because clinical illness appears only during the last few months or years of infection. Because of the uncertainties, the FDA 2006 Risk Assessment used the two different sources of information described above for estimating possible UK prevalence of vCJD infection: a high estimate based on a lymphoid-tissue survey (infection prevalence) and a lower vCJD case prevalence estimate based on registered overt vCJD cases. We still do not know which of the two estimates of UK prevalence of vCJD is better to estimate the possible prevalence of US donors having vCJD agent in their blood at the time of donation. We modified the lower vCJD prevalence estimate (Clarke-Ghani case-based estimate) for this 2009 update of the FDA Risk Assessment to assume that the entire population is susceptible to vCJD infection, including persons with all three possible *PRNP*-129 genotypes: MM, MV and VV. As noted above, the lower vCJD case prevalence estimate was derived using epidemiological modeling of actual reported cases to estimate probable future clinical vCJD cases in the UK (Clarke and Ghani 2005). This estimate of approximately 1.8 vCJD cases per million was used by FDA for the 2006 Risk Assessment. It had a number of limitations associated with its simplifying assumptions; those contributed to considerable uncertainty in final case estimates. Those simplifying assumptions included the intensity of human exposure to the BSE agent, influence of genetics and other factors on susceptibility to infection with BSE agent, length of vCJD incubation periods, and influence of age on exposure to the agent. An

additional limitation is the possibility that the prevalence of vCJD infection in the UK is higher than this estimate if there are people infected but who never develop the disease while still potentially spreading the infection, or—as seems increasingly likely—if some infected individuals become ill but only after an extremely long time.

The higher vCJD infection prevalence was estimated from testing results of a relatively small survey of tonsil and appendix tissue samples saved from UK patients; the samples were examined by immunohistochemistry, seeking accumulations of abnormal PrP^{TSE}. (Such accumulations of abnormal PrP^{TSE} were previously found at autopsies of patients who died with vCJD and in tissue fortuitously saved from surgery during the last two years of incubation period [Hilton 2002]). This approach yielded an unadjusted estimate of 1 vCJD-infected person in 4,225 (237 infections per million [Hilton 2004]) that was then adjusted for patient age and the distribution of reported age-specific vCJD rates. A limitation to this study, contributing to uncertainty of the estimate, was its lack of control by testing a statistically adequate number of similar tissues from non-BSE exposed populations, so that false-positive reactions cannot be ruled out, and specificity and positive-predictive values cannot be evaluated. It also remains unknown whether the finding of PrP^{TSE} in lymphoid tissues by immunohistochemistry, assuming reliability of the method for identifying sub-clinical or pre-clinical vCJD infections, accurately predicts the presence of vCJD agent in blood in a quantity sufficient to transmit infection by transfusion—now repeatedly demonstrated for blood during the last one to three years of incubation period for three donors who later became ill with typical vCJD. (This limitation also applies to the lower prevalence estimate.)

After accounting for the age distribution, incubation period, country, year and duration of travel, we used both prevalence estimates to predict the number of vCJD donations that might make their way into US plasma pools of various sizes. A brief summary comparing changes in the UK vCJD infection prevalence estimates between the FDA December 2006 Risk Assessment Model and the FDA June 2009 updated Model is provided in Table 1 below. The lower vCJD prevalence estimate used for the FDA 2006 Risk Assessment Model was ~1.8 per million; it assumed that vCJD-infected individuals would develop clinically overt vCJD only if they had the *PRNP* codon-129 MM (approximately 40% of the total population). The FDA 2009 Risk Assessment Model now assumes 100% of the population to be susceptible to vCJD infection, yielding a higher prevalence of ~4.5 per million ($\sim 1.8 \text{ per million} \times 100\% / 40\% = \sim 4.5 \text{ per million}$).

Table 1: Changes in UK vCJD infection prevalence estimates between the FDA December 2006 Risk Assessment Model and FDA June 2009 Updated Model

Input Parameter Name and Description	FDA Model December 2006	FDA Updated Model June 2009
UK vCJD Prevalence Estimates	1) LOWER vCJD Case Prevalence estimate: Predictive modeling estimates; implies initial prevalence <u>~1.8 per million*</u> *Estimate based on Clarke and Ghani (2005), assumed only persons homozygous for methionine (MM) at codon 129 of <i>PRNP</i> gene would progress to develop clinically overt vCJD	1) LOWER vCJD Case Prevalence estimate: Predictive modeling estimates; implies initial prevalence <u>~4.5 per million*</u> *Estimate based Clarke and Ghani (2005), assumes persons of all 3 <i>PRNP</i> genotypes to be equally susceptible to vCJD infection and that some might progress to develop clinically overt vCJD
	2) HIGHER vCJD Infection Prevalence estimate: starting prevalence based on PrP ^{TSE} immunohistochemical surveillance study of tonsils and appendices of <u>~ 1 in 4,225[#]</u> [#] Estimate based on Hilton et al (2004); assumed persons of all three <i>PRNP</i> -129 genotypes (i.e., entire general population) to be susceptible to vCJD infection	2) HIGHER vCJD Infection Prevalence estimate: starting prevalence based on PrP ^{TSE} immunohistochemical surveillance study of tonsils and appendices of <u>~ 1 in 4,225[#]</u> [#] Estimate based on Hilton et al (2004); assumed persons of all three <i>PRNP</i> -129 genotypes (i.e., entire general population) to be susceptible to vCJD infection

2. Prevalence of UK vCJD Infection: Age of Susceptible Population (updated input)

In the UK, vCJD has most often occurred in relatively young persons; the median age at onset of clinical signs is approximately 30 years. Because of this tendency for infection and clinical disease to occur in the relatively young, the FDA December 2006 Risk Assessment Model adjusted prevalence estimates to account for the age-specific rates of observed clinical cases in the UK, where “age” was the age at the onset of symptoms as described in Hilton (Hilton 2004).

The updated FDA June 2009 Risk Assessment Model incorporates an estimate of the age distribution of the population of persons at risk for or susceptible to vCJD infection. The approach further adjusts the age-specific rates of observed clinical cases in the UK at the onset of symptoms (Hilton 2004) that were used in our previous model (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4271b1-index.htm>) by subtracting the median incubation period, which is assumed to have a median duration of approximately 12 years (90% CI= 5-35). The resulting mathematical function effectively shifts the age distribution curve at the time of clinical onset left by approximately 12 years to produce a new distribution that represents the population of persons who are at risk or susceptible to vCJD infection (see Figure 1 below). This overall younger population (a median of

approximately 12 years younger) probably provides a better representation of the age distribution of the UK population most susceptible to vCJD infection.

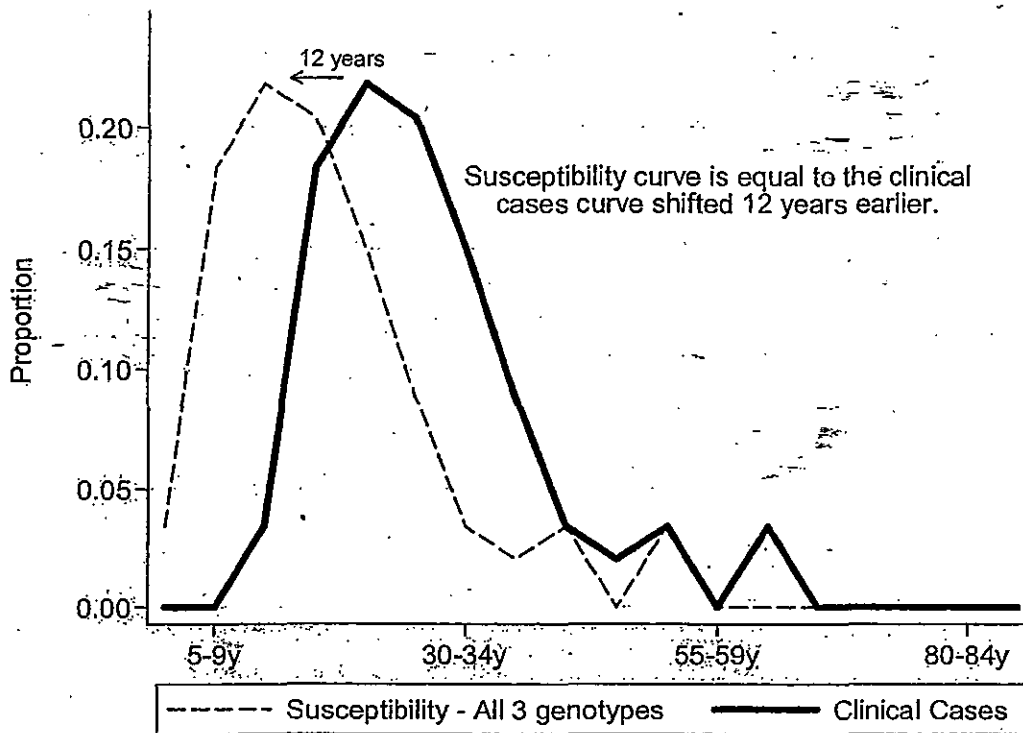


Figure 1. UK vCJD Prevalence: Age of susceptible population. Age of the susceptible population was derived using the distribution for age of persons at the time of clinical onset of vCJD in observed cases (Hilton 2004) and subtracting the median incubation period of approximately 12 years.

3. Time During Incubation Period when vCJD Infectivity Present in Blood (updated input)

The FDA December 2006 Risk Assessment Model assumed that infectious vCJD agent was present in blood of infected persons only during the last half of the incubation period. This assumption was based on a discussion at the October 31, 2005 TSEAC Meeting addressing vCJD risk for plasma derivatives. The updated FDA June 2009 Risk Assessment Model now assumes that infectious vCJD agent is most likely to be present in blood longer—during the last 75% of the incubation period (minimum=50%, maximum=90%). This assumption was updated to reflect results from recent findings from studies in animal models which suggest that TSE agents might appear in blood during the first third of the incubation period (Brown 2007).

4. PRNP-129 Genotype Susceptibility and Genotype Proportions in US Population (new input)

The FDA December 2006 Risk Assessment Model assumed that the genetic background of individuals in the population is one factor likely to be associated with susceptibility to vCJD infection. At that time, all known cases of overt vCJD (symptomatic individuals who met the WHO case definition of vCJD) had occurred in individuals with the homozygous *PRNP*-129-MM genotype. Research had revealed presumptive evidence of latent infection in two individuals homozygous for valine at that locus (*PRNP*-129-VV) (Ironside 2006) among the three samples of appendix containing accumulations of PrP^{TSE} reported by Hilton (Hilton 2004). (The third PrP^{TSE}-positive appendix tissue could not be genotyped.) However, because clinical vCJD had never been identified in any individual with a *PRNP*-129-non-MM genotype (*PRNP*-129-MV or *PRNP*-129-VV genotypes), it was impossible to estimate incubation periods for non-MM infected persons—except to conclude that they would be longer than those of *PRNP*-129-MM persons. Furthermore, it was even unclear whether these individuals would ever develop clinical illness or transmit infection. Therefore, to calculate the lower vCJD Case Prevalence estimate, the model assumed that only persons with the *PRNP*-129-MM genotype were susceptible and would—if they lived long enough—eventually develop clinical vCJD. MM persons were assumed to represent approximately 40% of the total donor population in the UK. Persons with *PRNP*-129-non-MM genotypes were not included in the calculation of the LOWER vCJD case prevalence estimate. For the higher vCJD Infection Prevalence estimate (based on the Hilton tissue survey), we assumed that persons of all *PRNP*-129 genotypes—MM, MV and VV—representing 40%, 50% and 10% of the total donor population, respectively were equally susceptible to vCJD infection.

The updated FDA June 2009 Risk Assessment Model now assumes for both the LOWER vCJD Case Prevalence estimate and the HIGHER vCJD Infection Prevalence estimate (based on the tissue survey) that all persons are equally susceptible to vCJD infection. We have also modified our 2006 assumption that only persons with the *PRNP*-129-MM genotype would develop overt vCJD, and our updated 2009 model assumes for the LOWER vCJD Case Prevalence estimate that at least some persons with *PRNP*-129-non-MM genotypes may eventually progress to develop overt vCJD but that many will probably remain asymptomatic for life. We again assume, for modeling purposes, that persons with the *PRNP*-129-MM, -MV, and -VV genotypes comprise 40%, 50% and 10% of the total donor population, respectively, in both the UK and US.

5. Distributions of vCJD Incubation Periods for Persons of Different *PRNP*-129 Genotypes (new input)

The FDA December 2006 Risk Assessment Model assumed a vCJD median incubation period of 13 years and mean incubation of 14 years for persons with the *PRNP*-129-MM genotype. Because little information was available on the incubation period for persons with the *PRNP*-129-MV and -VV genotypes, we assumed their incubation periods to be the same as for persons of the *PRNP*-129-MM genotype. The updated FDA June 2009 Risk Assessment Model assumes a median incubation period of 12 years (90% CI = 5-35) for persons with the *PRNP*-129-MM genotype.

Additional reports of *PRNP*-129-non-MM genotype individuals with immuno-histochemical evidence of vCJD infection detected post-mortem have been published in the literature (Peden 2004, Ironside 2006). Although no case reports of definite or probable vCJD in such

persons have been officially announced, a prudent assumption must be that some of them will eventually develop overt disease and that their blood may contain the infectious vCJD agent for a portion of the incubation period. However, the estimation of incubation periods for people with *PRNP*-129-non-MM genotypes remains complicated and more uncertain than for persons with the *PRNP*-129-MM genotype. Given this considerable uncertainty, we made simplifying assumptions to establish a distribution for the incubation periods of vCJD-infected people with the *PRNP*-129-non-MM genotype. Our updated model assumes the distributions for the incubation periods for vCJD infection to be the same for persons with *PRNP*-129-MV and -VV genotypes with a median of 32 years (90% CI, 25-55 years) and to be normally distributed. The high value of 55 years (95th percentile) was estimated based on the maximum incubation period for kuru (Collinge 2006).

6. Age distribution of persons with asymptomatic infection (new input)

The December 2006 FDA Risk Assessment Model assumed that the age distribution for persons with asymptomatic vCJD infections was the same as the distribution of ages of onset of clinical cases. The updated FDA June 2009 Risk Assessment Model calculates an "Age Distribution of Incubation Periods" (period of asymptomatic infections) by combining the "UK vCJD Prevalence: Age of susceptible population" (input #2, described above) and "Distribution of incubation periods" (input #5 described above).

Model Uncertainty

The ranges of uncertainty and variability in the input parameters of the risk assessment are great, resulting in very large uncertainty in the outputs that estimate potential risk. Uncertainty can result from lack of information or limited information, while variability is usually the inherent difference observed for a particular input parameter. Because scientific data regarding the level of exposure to the vCJD agent and the likelihood of certain human health outcomes, such as infection and illness, are lacking, estimates for the risk of infection generated in the assessment may not be accurate. For those reasons, it is not possible to provide an actual estimate of the vCJD risk to individual patients potentially exposed to the vCJD agent through plasma-derived products.

FDA believes it is nonetheless appropriate to share with the general public both the findings of possible risk and the uncertainties in our assessment for pdFVIII, because it is possible that the risk is not zero. We are seeking the advice of the TSEAC, meeting in June 2009, concerning the findings of the updated risk assessment and its interpretation, given the very wide range of uncertainty in the estimate of vCJD risk. We will also seek advice on steps that might help to estimate risks better and improve risk reduction.

DISCUSSION:

A. Risk Assessment and Interpretation

Current FDA quantitative risk assessments use probabilistic models and Monte Carlo-based methods to sample individual values from statistical distributions of model inputs to produce thousands of theoretically possible individual scenarios that are combined into a single distribution describing the range of predicted outcomes for a risk (Vose 2000). The FDA December 2006 and June 2009 Risk Assessment Models are both intended to estimate the risk of vCJD infection for users of US-licensed pdFVIII as a function of product exposure for different assumed levels of infectious vCJD agent clearance during manufacturing of pdFVIII under each of two assumed levels of prevalence of vCJD infection in the UK (<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/BloodSafety/UCM095104.pdf>; <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/BloodSafety/UCM095106.pdf>).

First, after consultations with TSEAC, we outlined the successive steps involved in the manufacture of the product of concern and the events that would need to occur in each step for an infectious agent from a donor to reach the final product. The risk assessment utilizes a probability-based computer-based simulation model to evaluate successively the impact on vCJD risk of individual processes used to produce human pdFVIII beginning with plasma donation, vCJD infection prevalence in plasma donors, manufacturing steps, and, finally, differing levels of utilization of the product by various representative patient subpopulations. Input data for parameters used in the model, such as clearance of infectious vCJD agent by various steps in the manufacturing process and pdFVIII usage, are represented as statistical distributions that express the underlying uncertainties and variability. Each run of the model randomly samples one number from the distribution for each parameter; this is done thousands of times to generate a single distribution representing the final risk estimate that expresses, where possible, the accompanying uncertainty of these risk estimates. A sensitivity analysis, conducted by varying values of key parameters within the input range of the model and observing the effect on the predicted outcomes, determined that three major factors in the model greatly influenced potential vCJD risk: reduction of the infectious agent by the manufacturing process, intensity of pdFVIII utilization by the patient, and differing estimates of disease prevalence in the UK.

One of the most influential risk assessment parameters for vCJD is the manufacturing process, which may reduce the amount of vCJD agent in the final product or even or eliminate it. Because of the uncertainty and variability in the levels of vCJD clearance afforded during the manufacturing process for any pdFVIII product, the model evaluated two separate categories of reduction in infectivity that the product may have undergone during manufacturing including 4-6 \log_{10} and 7-9 \log_{10} reduction. These two categories are meant to span the possible range of uncertainty and variability in reduction of vCJD agent for US-licensed pdFVIII products. Based on currently available experimental studies, FDA believes that all US-licensed pdFVIII products probably achieve at least 4 \log_{10} -fold clearance of vCJD infectivity during manufacture.

Laboratory studies using model TSE agents have demonstrated reduction or elimination of TSE infectivity by certain types of manufacturing steps. Analogous to viral clearance studies, the capacity of a manufacturing process to clear TSE agents can be inferred from the results of experiments using validated scaled-down simulations of manufacturing processes and a well-characterized model TSE agent. FDA has recommended that such studies, if submitted for a labeling claim, supply the following information:

- Rationale for animal model selected to assay infectivity;
- Well-characterized bioassay for TSE infectivity;
- Rationale for selection of spiking preparation containing TSE agent;
- Characterization of spiking TSE agent;
- Demonstration of accurately scaled-down manufacturing processes (ordinarily evidenced by producing the desired active product);
- Reproducibility of experiments;
- Estimated \log_{10} of TSE clearance by processing steps (log reduction factor [LRF]);
- Demonstration of “mass balance” (accounting for fate of all input infectivity);
- Demonstration that mechanistically similar clearance steps are or are not additive; and
- Account experimentally for “conditioning” of infectivity (“matrix” effect) because a prior step in the manufacturing process may affect the physical state of TSE agent and in turn affect downstream clearance.

In December 2006, the TSEAC discussed whether a minimum level of TSE clearance (total cumulative LRF) demonstrated by laboratory studies could be defined that enhances safety of plasma-derived products. The concept of a minimum level was agreeable to TSEAC. FDA proposed a total cumulative LRF of 6 log of clearance, based upon estimation of plasma infectivity derived from animal studies, results of the FDA 2006 Risk Assessment for pdFVIII, and including a margin of safety. However, TSEAC felt that, due to insufficient scientific certainty regarding the amounts of vCJD infectivity that might be present and the physical/chemical characteristics of infectivity in human plasma, it was not wise for FDA to recommend a firm minimum LRF (as demonstrated in experimental studies) that would guarantee the safety of pdFVIII prepared by any single manufacturing scheme. In addition, TSEAC members expressed concerns regarding the major limitations of studies involving spiked brain-derived TSE agents into blood or plasma for predicting clearance of endogenous vCJD agent from blood. There was agreement that while current exogenous spiking models have utility and enhance understanding of product safety, their limitations preclude recommending a specific minimum clearance level (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/2006-4271t-unofficial.htm>).

To date, FDA has allowed TSE clearance labeling claims for five plasma-derived products.¹ The minimum approved labeling claim has been for products manufactured by processes that demonstrated 6 \log_{10} of clearance for model TSE agents in experimental studies. FDA has encouraged industry studies of pdFVIII manufacturing processes, which were presented to TSEAC in December 2006. The range of clearance offered by single production steps was 2.28 to 4.6 \log_{10} . Results of three of four studies were based on prion-protein-binding assays

¹ Carimune® NF, Panglobulin® NF, Privigen® Gamunex®, Thrombate III®

(detecting PrP^{TSE}) rather than infectivity assayed in known susceptible animals; a fourth study assessed clearance by infectivity bioassay (http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4271S1_00-index.htm). This raises questions as to the processes used for clearance of TSE infectivity in the manufacture of the "implicated" pdFVIII product received by the UK hemophilia patient with vCJD infection. Unfortunately, results of clearance studies are not available for that product.

Another major variable affecting potential risk is the quantity of product used by patients in different treatment groups. For purposes of this model, only patients with severe hemophilia A (HA) were considered because their higher use of product puts them at higher risk than patients with mild or moderate forms of the disease. Severe HA patients account for approximately 50% of the total HA population. Approximately 25% of all US HA patients use pdFVIII products, while most others use recombinant FVIII. (Data from a CDC-sponsored epidemiological study of HA patients were used to generate the statistical distribution of pdFVIII usage by patients

[<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/2006-4271t1.pdf>;

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/2006-4240t1.pdf>;

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/2006-4240t2.pdf>]). Using these

estimates, the risk assessment evaluated different treatment regimens. The five groups of patients requiring the largest amounts of product are, in increasing order of usage, (1) those treated with pdFVIII prophylaxis, (2) those treated with prophylaxis plus treatment for FVIII inhibitor, and (3) those treated with prophylaxis and having an inhibitor plus requiring induction of FVIII-immune tolerance. Patients generally requiring treatments with the smallest amounts of product are (4) those needing only episodic treatment, and (5) those needing episodic treatment plus having a FVIII inhibitor. We have also evaluated the potential risk to patients with severe von Willebrand disease (vWD), who are treated with pdFVIII containing von Willebrand Factor (vWF), because no recombinant vWF is available yet.

Results of the Updated Risk Assessment

Results from the updated FDA 2009 Risk Assessment Model for potential annual individual exposure and vCJD risk are shown in the Appendix in Table I. Results for potential annual individual exposure range from a low of approximately 1.7×10^{-7} iv ID₅₀ per person per year (risk of 1 in 12 million) for patients who receive episodic treatment and have no inhibitor, to a higher potential exposure of approximately 1.6×10^{-4} iv ID₅₀ per person per year (risk of 1 in 12,000) for patients on a prophylactic treatment regimen having both a FVIII inhibitor and induction of immune tolerance. A side-by-side comparison of the potential annual exposure estimates from FDA 2006 and 2009 Risk Assessments for all HA patients using a hypothetical pdFVIII product manufactured by a process that reduces the amount of infectious vCJD agent 4-6 log₁₀-fold is shown in Appendix Table II. The comparison suggests that, even allowing for additional susceptibility of donors to vCJD, there is very little overall difference between the vCJD risk predicted by the FDA 2006 Risk Assessment Model and that generated by the updated FDA 2009 Risk Assessment Model. The biggest difference in the estimates (for 2009 versus 2006) was an approximately 4.5-fold difference (7.3×10^{-6} vs 1.57×10^{-6}) in annual exposure risk for patients who received a prophylactic treatment regimen and had both a FVIII inhibitor and needed treatment for immune

tolerance. However, even this difference is likely to have resulted from the large uncertainty and variability in the model inputs and probably does not represent a large increase in overall estimated vCJD risk.

A side-by-side comparison of model results from the FDA 2006 and 2009 Risk Assessments for the mean per patient risk at two levels of manufacturing process clearance of vCJD agent of 7-9 \log_{10} -fold and 4-6 \log_{10} -fold shows very little difference (Appendix Table III). As in Appendix Table II, the biggest difference in the estimates generated in 2009 versus 2006 was a less than 5-fold difference (1 in 270,000 vs 1 in 1.3 million) in annual exposure for patients who received a prophylactic treatment and additional treatment for both FVIII inhibitor and for induction of immune tolerance. Comparison of results from the FDA 2009 and 2006 Risk Assessments for vWD patients with severe disease (Appendix Table IV-A and IV-B) indicates little difference between estimates generated by each model. In some cases results in certain cells of Tables II, III, IV-A and IV-B indicate the risks for 2009 may appear lower or higher than the corresponding results for 2006. Because the results of each cell in each table are calculated independently of one another, and because of the significant uncertainty and variability in the model, one would expect this type of variation in the observed estimates of risk. Overall, even adding to a part of the FDA 2009 Risk Assessment the assumption that the entire UK population is susceptible to vCJD infection (the rest of the original FDA Risk Assessment in 2006 already assumed universal susceptibility), the results for 2009 and 2006 remain similar, supporting the same basic conclusions. Given the uncertainties of the models, it is still not possible to provide a precise estimate of the vCJD risk or to attempt to predict the actual risk to individual patients. As in 2006, the current results of the model continue to suggest that some users of pdFVIII might be exposed to the vCJD agent, so that there is a potential risk of infection, but that risk is likely to be extremely small, even for those patients using the largest amounts of product.

Interpretation

Results from the updated FDA 2009 vCJD pdFVIII Risk Assessment Model suggest that the risk of vCJD infection from US-licensed pdFVIII is likely to be extremely small but may not be zero. For US plasma donors, the major source of vCJD risk is dietary exposure during travel and/or residence in the UK, France, or other countries in Europe since 1980. Blood and plasma donor deferral criteria in place since 1999 have reduced the risk posed by donations from BSE-exposed and vCJD-exposed persons.

Manufacturing processes for human pdFVIII products are likely to reduce the quantity of vCJD agent, if present, but the level of reduction achieved by manufacturing steps is not precisely known. Clearance of TSE agents in manufacturing appears to vary among products, but clearance has not been measured in standardized studies that might allow more meaningful direct comparisons. Based on currently available experimental studies, it is estimated that pdFVIII products potentially undergo 4 \log_{10} (10,000-fold) or greater reduction of the vCJD agent during the manufacturing process. Assuming a 4-6 \log_{10} reduction in infectivity by the manufacturing process, modeling predicts that the potential risk per person per year for patients with severe HA using pdFVIII ranges from 1 in 12,000 for the higher vCJD infection prevalence estimate and high product usage, to as little as 1 in 12 million for the lower vCJD case prevalence estimate and low product usage. While higher levels of

clearance of vCJD infectivity by manufacturing are likely to reduce risk, it is not possible at this time to determine with certainty if a specific product may be more or less safe than another; that is due to the wide range of methods used for clearance studies, the results of clearance studies, and gaps in information. Although results of the model suggest that exposure to vCJD agent is possible, with a potential risk of infection that is likely to be extremely small, the model itself cannot provide a precise estimate either of the vCJD risk in general or of the actual risk to individual patients. Nonetheless, despite the uncertainties in the model, we believe this is information that patients and physicians might consider when making treatment decisions.

B. Risk Management Strategy

FDA's current risk management strategy for vCJD has evolved in response to emerging epidemiologic findings and basic scientific developments pertinent to the epidemic. The overall risk management strategy for vCJD includes the following:

- Deferral of donors at increased risk of vCJD based on epidemiological data, and withdrawal of certain products at increased vCJD risk:
 - Donor deferrals: Guidance since August 1999 (most recently updated in January 2002) to defer donors with "geographic risk," e.g., donors who visited or resided in countries where BSE prevalence is higher; deferral of donors who used UK-sourced bovine insulin; deferral of donors transfused in the UK since 1980 (note also that a draft guidance published in August 2006 proposed deferral of donors transfused in France since 1980); and
 - Withdrawal of vCJD-implicated blood components and plasma derivatives is recommended if a donor is diagnosed with vCJD (which has not occurred).
- Facilitating development, validation, and information sharing (including product labeling) regarding the performance of manufacturing processes in clearance of TSE agents from blood products:
 - FDA reviews requests for TSE clearance labeling claims which may be approved if detailed, validated TSE clearance study data are provided.
 - On September 18, 2006, FDA discussed with TSEAC the feasibility and scientific value of standardized assessments of TSE clearance in the manufacturing processes for pdFVIII. The topic will be addressed again at this meeting.
- Facilitating development of candidate donor screening and diagnostic tests for vCJD and other TSEs:
 - FDA has held meetings with candidate test kit manufacturers to discuss developmental pathways.
 - A public discussion of validation for donor screening tests for vCJD and other TSEs was held with the TSEAC on September 19, 2006.
- Risk assessment and communication to inform patients and physicians about the current scientific understanding regarding vCJD risk from blood products and to help inform treatment decisions:

- FDA has engaged in periodic reassessment of TSE epidemiology and pathogenesis to determine whether guidance/policies need to be revisited in light of new information.
- FDA performed risk assessments for potential exposure to vCJD in investigational pdFXI made from plasma donated in the UK, and for US-licensed pdFVIII made from plasma donated in the US.
- FDA developed and posted risk communication materials on the FDA website.
- FDA communicates with patients organizations when new events occur regarding vCJD.
- FDA encourages physicians and patients to consider this risk in making treatment decisions.

Questions for the Committee:

Based on an updated risk analysis, FDA continues to believe that the risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) to patients who receive US-licensed plasma-derived coagulation factor VIII (pdFVIII) products is likely to be extremely small, although we do not know the risk with certainty.

1. Should the recent report from the UK Health Protection Agency, attributing a case of vCJD infection to treatment 11 years earlier with a "vCJD-implicated" pdFVIII, alter FDA's interpretation of the risk for US-licensed preparations of pdFVIII?
2. If so, should FDA consider:
 - a. Recommending additional risk-reducing steps for manufacture of plasma derivatives (e.g., modifications to current donor deferral policies)?
 - b. Recommending revised warning labels for plasma derivatives?
 - c. Recommending modifications to FDA's public communications (e.g., to Web postings) regarding the risk of vCJD associated with the use of FDA-licensed plasma derivatives?

References

- Brown P. Creutzfeldt-Jakob disease: reflections on the risk from blood product therapy. *Haemophilia* 2007, 13: (Suppl. 5), 33-40.
- Clarke P and Ghani AC. Projections of the future course of the primary vCJD epidemic in the UK: inclusion of subclinical infection and the possibility of wider genetic susceptibility. *J. R. Soc. Interface* 2005, 2:19-31.
- Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Beck J, Mead S, Thomas DJ, Alpers MP. Kuru in the 21st century--an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* 2006, 367:2068-74.
- Gregori L, McCombie N, Palmer D, Birch P, Sowemimo-Coker SO, Giulivi A, Rohwer R. Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *The Lancet* 2004, 365:529-531.
- Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study. *Vox Sang.* 2006, 91:221-30.
- Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Ritchie D, Penney M, Hegazy D, Ironside JW. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol.* 2004, 203:733-9.
- Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Penney M, Ritchie D, Ironside JW. Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue samples. *BMJ.* 2002, 325:633-4.
- Ironside JW, Bishop MT, Connolly K, Hegazy D, Lowrie S, Le Grice M, Ritchie DL, McCardle LM, Hilton DA. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study. *BMJ.* 2006, 332:1186-8.
- Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet.* 2004, 363:411-2.
- Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet.* 2004, 364:527-9.
- Vose, David. Quantitative Risk Analysis. John Wiley and Sons, New York, NY. 2000.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996, 347: 921-925.

Yamada M. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram *Lancet* 2006, 367:874.

Appendix with Tables I through IVB

Table I. Updated FDA 2009 Model results for all hemophilia A patients with severe disease using hypothetical pdFVIII produced by process with 4-6 Log₁₀ Reduction Factor (LRF) of vCJD infectivity: Potential mean per person exposure to vCJD iv ID₅₀ and mean per person vCJD risk per year

				4 - 6 Log ₁₀ Reduction Factor (LRF)			
				Model Output for LOWER vCJD Case Prevalence of ~4.5 in 1,000,000 based on Clark and Ghani (2005)		Model Output for HIGHER vCJD Infection Prevalence based on estimate of 1 in 4,225 by Hilton et al (2004)	
Treatment Regimen	Inhibitor Status	Est. Total Number patients in US	Mean quantity FVIII used per person per year (5 th - 95 th perc)	Mean exposure to vCJD iv ID ₅₀ * per person per year (5 th - 95 th perc)	Mean** potential vCJD risk per person per year (5 th - 95 th perc)	Mean exposure to vCJD iv ID ₅₀ * per person per year (5 th - 95 th perc)	Mean** potential vCJD risk per person per year (5 th - 95 th perc)
Prophylaxis	No Inhibitor	578	157,949 IU (21242, 382316)	4.9 × 10 ⁻⁷ (0-0)	1 in 4.0 million (0-0)	4.5 × 10 ⁻⁵ (0 - 2.1 × 10 ⁻⁴)	1 in 44,000 (0 - 1 in 4,700)
	With Inhibitor No Immune Tolerance	63	190,523 IU (26956, 447639)	7.5 × 10 ⁻⁷ (0-0)	1 in 2.7 million (0-0)	5.4 × 10 ⁻⁵ (0 - 2.6 × 10 ⁻⁴)	1 in 37,000 (0 - 1 in 3,900)
	With Inhibitor With Immune Tolerance	62	558,700 IU (33235, 1592943)	7.3 × 10 ⁻⁶ (0-0)	1 in 270,000 (0-0)	1.6 × 10 ⁻⁴ (0 - 7.4 × 10 ⁻⁴)	1 in 12,000 (0 - 1 in 2,700)
Episodic	No Inhibitor	946	85,270 IU (4633, 244656)	1.7 × 10 ⁻⁷ (0-0)	1 in 12 million (0-0)	2.5 × 10 ⁻⁵ (0 - 1.1 × 10 ⁻⁴)	1 in 81,000 (0 - 1 in 18,000)
	With Inhibitor	151	160,458 IU (5314, 488906)	8.6 × 10 ⁻⁷ (0-0)	1 in 2.3 million (0-0)	4.6 × 10 ⁻⁵ (0 - 2.0 × 10 ⁻⁴)	1 in 43,000 (0 - 1 in 9,800)

*iv ID₅₀ represents the probability that 50% of those exposed to 1 ID₅₀ intravenously may become infected with vCJD.

**Mean potential annual vCJD risk – the risk of potential vCJD infection based on animal model dose-response information. Mean potential annual vCJD risk = Total mean quantity iv ID₅₀ per year x 0.5 (50 % chance infection from ID₅₀)

Table II. Comparison of FDA 2006 and 2009 Risk Assessment results estimating mean potential annual exposures to vCJD iv ID₅₀ for all hemophilia A patients using hypothetical pdFVIII produced by process with 4-6 LRF of vCJD infectivity

					4 - 6 Log ₁₀ Reduction Factor (LRF)	
					Model Output for LOWER vCJD Case Prevalences based on Clark and Ghani (2005)	Model Output for HIGHER vCJD Infection Prevalences based on Hilton et al (2004)
Treatment Regimen	Inhibitor Status	Total Number patients in US	Mean quantity FVIII used per person per year (from FDA 2006)	Year FDA Risk Assessment Conducted	Mean exposure to vCJD iv ID ₅₀ * per person per year	Mean exposure to vCJD iv ID ₅₀ * per person per year
Prophylaxis	No Inhibitor	578	157,949 IU	2009	4.9×10^{-7}	4.5×10^{-5}
				2006	4.99×10^{-7}	3.67×10^{-5}
	With Inhibitor - No Immune Tolerance	63	190,523 IU	2009	7.5×10^{-7}	5.4×10^{-5}
				2006	4.21×10^{-7}	4.86×10^{-5}
	With Inhibitor - With Immune Tolerance	62	558,700 IU	2009	7.3×10^{-6}	1.6×10^{-4}
				2006	1.57×10^{-6}	1.30×10^{-4}
Episodic	No Inhibitor	946	85,270 IU	2009	1.7×10^{-7}	2.5×10^{-5}
				2006	2.12×10^{-7}	1.91×10^{-5}
	With Inhibitor	151	160,458 IU	2009	8.6×10^{-7}	4.6×10^{-5}
				2006	2.49×10^{-7}	4.19×10^{-5}

*iv ID₅₀ represents the probability that 50% of those exposed to 1 ID₅₀ intravenously may become infected with vCJD.

**Mean potential annual vCJD risk - the risk of potential vCJD infection based on animal model dose-response information.
Mean potential annual vCJD risk = Total mean quantity iv ID₅₀ per year x 0.5 (50 % chance infection from ID₅₀).

TABLE III. Comparison of results from FDA 2006 and 2009 Risk Assessments for mean potential per-patient vCJD risk for all hemophilia A patients using hypothetical pdFVIII at two levels of manufacturing process reduction in vCJD agent infectivity (7-9 LRF and 4-6 LRF) and assuming both LOWER and HIGHER prevalence estimates

Treatment Regimen	Inhibitor Status	Total Number patient in US	Mean quantity FVIII used per person per year (from FDA 2006)	Year FDA Risk Assessment Conducted	7-9 Log ₁₀ Reduction Factor (LRF)		4-6 Log ₁₀ Reduction Factor (LRF)	
					<i>Model Output for LOWER vCJD Case Prevalences based on Clark and Ghani (2005)</i>	<i>Model Output for HIGHER vCJD Infection Prevalences based on Hilton et al (2004)</i>	<i>Model Output for LOWER vCJD Case Prevalences based on Clark and Ghani (2005)</i>	<i>Model Output for HIGHER vCJD Infection Prevalences based on Hilton et al (2004)</i>
					Mean potential vCJD risk per person per year	Mean potential vCJD risk per person per year	Mean potential vCJD risk per person per year	Mean potential vCJD risk per person per year
<i>Prophylaxis</i>	No Inhibitor	578	157,949 IU	2009	1 in 5.4 billion	1 in 44 million	1 in 4.0 million	1 in 44,000
				2006	1 in 4.1 billion	1 in 50 million	1 in 4.0 million	1 in 54,000
	With Inhibitor - No Immune Tolerance	63	190,523 IU	2009	1 in 2.8 billion	1 in 37 million	1 in 2.7 million	1 in 37,000
				2006	1 in 3.5 billion	1 in 40 million	1 in 4.8 million	1 in 41,000
	With Inhibitor - With Immune Tolerance	62	558,700 IU	2009	1 in 200 million	1 in 12 million	1 in 270,000	1 in 12,000
				2006	1 in 551 million	1 in 15 million	1 in 1.3 million	1 in 15,000
<i>Episodic</i>	No Inhibitor	946	85,270 IU	2009	1 in 12 billion	1 in 81 million	1 in 12 million	1 in 81,000
				2006	1 in 3.2 billion	1 in 100 million	1 in 9.4million	1 in 105,000
	With Inhibitor	151	160,458 IU	2009	1 in 1.8 billion	1 in 44 million	1 in 2.3 million	1 in 43,000
				2006	1 in 4 billion	1 in 50 million	1 in 8million	1 in 23,000

Table IV-A. Comparison of results from FDA 2006 and 2009 Risk Assessments for vonWillebrand disease (vWD) patients with severe disease: Predicted potential annual exposures to vCJD agent in iv ID₅₀ and vCJD risk assuming 4-6 LRF by manufacturing process

YOUNG vWD (≤ 15 yrs of age)

				4-6 Log ₁₀ Reduction Factor (LRF)			
				Model Output for LOWER vCJD Case Prevalences based on Clark and Ghani (2005)		Model Output for HIGHER vCJD Infection Prevalences based on Hilton et al (2004)	
	Est. Total Number patients in US	Mean quantity product used per person per year (from FDA 2006)	Year FDA Risk Assessment Conducted	Mean exposure to vCJD iv ID ₅₀ * per person per year (5 th - 95 th perc)	Mean** potential vCJD risk per person per year (5 th - 95 th perc)	Mean exposure to vCJD iv ID ₅₀ * per person per year (5 th - 95 th perc)	Mean** potential vCJD risk per person per year (5 th - 95 th perc)
<i>Prophylaxis</i>	39	165,713 IU	2009	3.6×10^{-7}	1 in 5.6 million	3.4×10^{-5}	1 in 59,000
			2006	4.3×10^{-7}	1 in 4.7 million	3.81×10^{-5}	1 in 52,000
<i>Episodic</i>	60	11,045 IU	2009	2.7×10^{-8}	1 in 75 million	3.2×10^{-6}	1 in 630,000
			2006	4.14×10^{-8}	1 in 48 million	2.06×10^{-6}	1 in 971,000

Table IV-B. Comparison of results from FDA 2006 and 2009 Risk Assessments for vonWillebrand disease (vWD) patients with severe disease: Predicted potential annual exposures to vCJD agent in iv ID50 and vCJD risk assuming 4-6 LRF by manufacturing process

ADULT vWD (> 15 yrs of age).

				4-6 Log ₁₀ Reduction Factor (LRF)			
				Model Output for LOWER vCJD Case Prevalences based on Clark and Ghani (2005)		Model Output for HIGHER vCJD Infection Prevalences based on Hilton et al (2004)	
Prophylaxis	73	186,880 IU	2009	5.2×10^{-7}	1 in 3.9 million	4.1×10^{-5}	1 in 49,000
			2006	4.89×10^{-7}	1 in 4.1 million	4.32×10^{-5}	1 in 46,300
Episodic	78	86,923 IU	2009	2.2×10^{-7}	1 in 9.3 million	2.22×10^{-5}	1 in 75,000
			2006	1.99×10^{-7}	1 in 10million	1.90×10^{-5}	1 in 53,000*

*The original risk estimate for this cell in the FDA Risk Assessment of 2006 (FDA 2006) was incorrect – the corrected estimate is provided in this table

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	回	報告日 年 月 日	第一報入手日 2009年7月3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		Prion removal effect of a specific affinity ligand introduced into the manufacturing process of the pharmaceutical quality solvent / detergent (S/D)-treated plasma OctaplasLG. A. Neisser-Svaeet et al, Vox Sanguinis 97, 226-233. 93, (2009).	公表国	
販売名（企業名）				オーストリア	
研究報告の概要	異常プリオン蛋白 (PrP ^{Sc}) と特異的に結合する親和性リガンドを用いた新しいアフィニティクロマトグラフィの技術が開発された。本試験では、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 伝播リスクに対する安全性を向上させる目的で、solvent/detergent 処理血漿分画製剤オクタプラスの製造過程に本法を導入し、各処理段階における PrP ^{Sc} 除去効果を検証した。ハムスター順化スクレイピー-263K 株感染ハムスターより得られた 10%未精製脳ホモジネート (CBH) を遠心分離し、マイクロソーム/サイトゾル画分 (MIC) と CBH _(-MIC) を精製した。オクタプラスを MIC あるいは CBH _(-MIC) にスパイクさせ、親和性リガンド固定樹脂カラムに添加した。分画サンプル中の PrP ^{Sc} をウエスタンブロットにて同定・定量した結果、MIC スパイクサンプルでの reduction factor は $\geq 3.0 \log_{10}$ 相当であった。MIC および CBH _(-MIC) スパイクサンプルのリガンドゲル 1mL 当たりの PrP ^{Sc} 除去能は非常に高く、7.3 および 6.4 \log_{10} ID50/mL であった。0.01% に希釈した CBH _{Sark} のスパイクサンプルを 3 個の連続した樹脂カラムに添加し、ウエスタンブロットを行ったところ、3 個目の樹脂カラムからは PrP ^{Sc} は全く検出されなかった。PrP ^{Sc} 除去能は 6.0 \log_{10} ID50/mL リガンドゲルであり、これは製造工程においては約 10 \log_{10} ID50/カラムに相当する除去率であった。ハムスタースクレイピー-263K 株、ヒト vCJD 株、ヒト散发性 CJD 株、Gerstmann-Straussler Scheinker 病マウス Fukuoka 株由来 PrP ^{Sc} に対するリガンド特異性を検討した結果、全ての株由来 PrP ^{Sc} がウエスタンブロットによって検出され、ヒト由来 PrP ^{Sc} に対するリガンド特異性が確認された。本研究では、親和性リガンドを用いた方法により非常に高い PrP ^{Sc} 除去効果が得られることが示された。また、本法をオクタプラスの製造過程に導入することは技術的に可能であり、vCJD 感染の観点からも本法導入によるオクタプラスの安全域の拡大が期待される。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 BYL-2009-0387
	報告企業の意見	今後の対応			
本論文では、効率的に異常プリオン蛋白 (PrP ^{Sc}) 除去可能なアフィニティクロマトグラフィが開発されたことが発表されたが、この工程は血漿分画製剤の製造過程に導入することが可能であるという点で、製造工程における異常プリオン除去能力をさらに向上させることができる可能性が高く、導入が非常に期待される開発である。	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。本稿で報告されたような、導入が可能と思われるウイルス除去法に関して今後とも情報収集に努める。				

248



Prion removal effect of a specific affinity ligand introduced into the manufacturing process of the pharmaceutical quality solvent/detergent (S/D)-treated plasma OctaplasLG®

A. Neisser-Svae,¹ A. Bailey,² L. Gregori,³ A. Heger,¹ S. Jordan,⁴ M. Behizad,⁴ H. Reichl,⁵ J. Römisch[†] & T.-E. Svae¹

¹Research & Development, Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H, Vienna, Austria

²Virusure GmbH, Tech Gate Wissenschafts und Technologie Park, Vienna, Austria

³Research Services, VA Medical Center, Baltimore, MD, USA

⁴ProMetic BioSciences Ltd, Cambridge Science Park, Cambridge, UK

⁵Hömosan LS GmbH, Neudorf 41, Ilz, Austria

Vox Sanguinis

Background and Objectives A new chromatographic step for the selective binding of abnormal prion protein (PrP^{Sc}) was developed, and optimization for PrP^{Sc} capture was achieved by binding to an affinity ligand attached to synthetic resin particles. This step was implemented into the manufacturing process of the solvent/detergent (S/D)-treated biopharmaceutical quality plasma Octaplas® to further improve the safety margin in terms of risk for variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD) transmission.

Materials and Methods Intermediates and Octaplas® final container material, spiked with hamster brain-derived PrP^{Sc}-containing fractions, were used for experiments to establish the feasibility of introducing this novel chromatography step. The binding capacity per millilitre of ligand gel was determined under the selected manufacturing conditions. In addition, the specificity of the ligand gel to bind PrP^{Sc} from human sources was investigated. A validated Western blot test was used for the identification and quantification of PrP^{Sc}.

Results A reduction factor of $\geq 3.0 \log_{10}$ could be demonstrated by Western blotting, utilizing the relevant Octaplas® matrix from manufacturing. In this particular cell-free plasma solution, the PrP^{Sc} binding capacity of the selected gel was very high ($\geq 6 \log_{10} \text{ID}_{50}/\text{ml}$, equivalent to roughly $10 \log_{10} \text{ID}_{50}/\text{column}$ at manufacturing scale). The gel binds specifically PrP^{Sc} from both animal (hamster and mouse) and human (sporadic and variant CJD) sources.

Conclusion This new single-use, disposable PrP^{Sc}-harvesting gel ensures a very high capacity in terms of removing the pathogenic agent causing vCJD from the new generation OctaplasLG®, in the event that prions can be found in plasma from donors incubating the disease and thereby contaminating the raw material plasma used for manufacturing.

Key words: affinity ligand chromatography, OctaplasLG®, prion safety, PrP^{Sc}, vCJD.

Received: 28 November 2008,

revised 20 May 2009,

accepted 20 May 2009

Introduction

In the last few years, four probable transmissions of variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD) through non-leucocyte

depleted red blood cell concentrates in the UK [1–4], as well as the first probable case of vCJD through a plasma-derived factor concentrate [5], have made prion diseases a matter of concern in today's blood therapy.

A number of actions have been implemented by regulatory authorities, such as requiring that all manufacturers of plasma-derived biopharmaceuticals should perform appropriate prion safety evaluations of their product portfolio. Different

Correspondence: Andrea Neisser-Svae, PhD, Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H, Oberlaaer Strasse 235, A-1100 Vienna, Austria
E-mail: andrea.neisser-svae@octapharma.com

manufacturing steps have been demonstrated to provide significant removal, either of prion infectivity or the disease-associated marker PrP^{Sc} [6]. Specific affinity ligands designed to bind prions have previously shown a significant capacity to remove PrP^{Sc} and associated infectivity from blood components such as red blood cell concentrates [7–9]. Such specific affinity ligands have until now not been investigated for the removal of PrP^{Sc} in plasma-derived biopharmaceuticals such as Octaplas®.

Octaplas® is the first generation solvent/detergent (S/D)-treated, human, coagulation-active plasma. The production process is straightforward and very reproducible. Cells and cell fragments are removed by a 1.0 µm filtration step at the front-end of the process. The S/D-treatment is performed utilizing 1.0% (w/w) tri-n-butyl-phosphate (TNBP) and 1.0% (w/w) Octoxynol-9. TNBP is subsequently removed by oil and Octoxynol-9 by solid phase extraction. Finally, two filtration steps are performed (0.45 and 0.2 µm) to ensure sterility of the final product.

It has already been demonstrated that the current Octaplas® manufacturing process is able to remove 2.5 log₁₀ cell-bound and free PrP^{Sc}, when using a chronically infected cell line as spike material, which in itself ensures a good safety margin for this plasma product in terms of prion transmission [10]. The implementation of an additional orthogonal prion removal step would further enhance the safety of Octaplas® in this respect. The company Pathogen Removal and Diagnostic Technologies Inc. (PRDT, NY, USA) has developed a group of ligands, coupled to a standard resin base, which have demonstrated strong affinity for the prion.

The studies reported in this paper were designed to determine the potential for prion removal by a specific affinity ligand implemented into the new generation OctaplasLG® (LG, ligand gel) manufacturing process. To prevent potential interference of the non-homogeneous plasma product (e.g. possibly containing cells and cell debris) with the binding of PrP^{Sc} to the affinity ligand, it was decided to incorporate the new prion removal resin post-cell filtration and S/D treatment, at which point the product is clean from cells and debris that might contain or carry the pathogenic prions. The technical implementation of the ligand resin was performed by Octapharma PPGmbH, Vienna, Austria.

Materials and methods

Spike material preparations

The 263K strain of hamster-adapted scrapie used in the experiments was supplied as a 10% crude brain homogenate (CBH) by the laboratory of Dr Robert G. Rohwer (Baltimore, MD, USA). A microsomal/cytosolic (MIC) fraction was prepared from the 10% CBH following the preparation procedure established for various TSE sub-cellular fractions (the CBH

was centrifuged at 10 000 g for 8 min at ambient temperature and the supernatant was separated from the pellet and harvested as the MIC fraction) [11]. For studies on the robustness of PrP^{Sc} removal, the pellet from the above centrifugation was used as the spike [CBH_{MIC}] after re-suspended at a ~10% concentration in tris-buffered saline (TBS) or phosphate-buffered saline (PBS). The CBH_{MIC} fraction contained the large membrane fragments and tissue not present in the MIC fraction, which was mostly consistent of more soluble and presumably smaller PrP^{Sc} components.

The studies shown in Figs 2–4, as well as the supporting feasibility studies, were performed with a Sarkosyl-treated spike material. CBH was treated with 0.5% Sarkosyl for 30 min on ice. The solution was centrifuged at 13 000 g for 10 min at room temperature to remove debris. The supernatant (CBH_{Sark}) was used as the spike [8].

Determination of PrP^{Sc}

The proteinase K (PK) digestion and Western blot assay used for the detection of PrP^{Sc} were either performed as described by Gregori L *et al.* [8] or with some minor modifications – where Triton X-100 instead of sodium dodecyl sulphate (SDS) was used as detergent during the PK digestion step, and where the polyacrylamide gel concentration was 12% (Bio-Rad Laboratories, Vienna, Austria) instead of 14% (NuPAGE, Invitrogen Life Science, Carlsbad, CA, USA). The end-point titre of the sample used for reduction factor calculations was determined in a 0.5 log₁₀ serial dilution setup and defined as the first dilution where no signal was observed on the Western blot. Samples were processed before PK digestion in order to overcome interference as detailed below.

Western blot validation

The Western blot assay used for determination of prion reduction factors and binding capacity in Tables 1 and 2 was subject to a formal validation following International Conference on Harmonisation (ICH) guidelines to enable an evaluation of the suitability of the assay in terms of assay variability and linearity for use in the clearance studies detailed in this report, and also an evaluation of the limit of detection (LOD) of the assay in comparison with a prion stock of known (defined) bioassay titre. The linearity of the assay is shown in Fig. 1. The regression parameters can be used to convert Western blot titres into infectious titres using the following formula:

$$\text{Titre}_{\text{[Bioassay]}} = \frac{\text{Titre}_{\text{[Western blot]}} + 45867}{1.0667}$$

This formula was used for calculation of the resin binding capacity in terms of infectious doses.

Table 1 PrP^{Sc} removal during chromatography with a non-S/D-treated spike. Fifty millilitres of Octaplas[®] final product was spiked at the indicated spike ratio with a CBH_{Sark} from hamsters infected with hamster-adapted scrapie 263 K strain. After withdrawal of a sample of the spiked start material, the spiked plasma was loaded onto the PRDT column and the flow-through fractions were collected. Following plasma loading and washing of the PRDT column with citrate buffer, the column was washed experimentally with 2 M NaCl, and finally the remaining resin was re-suspended in TBS and tested (column gel)

Sample	Western blot sample titre from end-point titration [\log_{10}]	
	5% CBH _{Sark} spike/ 5 ml gel	1% CBH _{Sark} spike/ 1.9 ml gel
Spiked start material	2.5	2.0
Flow-through 0-5 ml	≤ -0.5	≤ -0.5
Flow-through 5-10 ml	≤ -0.5	≤ -0.5
Flow-through 10-20 ml	0.5	1.0
Flow-through 20-50 ml	0.5	1.5
Flow-through 50-95 ml	0.5	1.5
2 M NaCl wash	2.0	1.5
Column gel	3.5	3.0

Table 2 PrP^{Sc} removal during Octaplas[®] manufacturing with an S/D-conditioned spike. Approximately 200 ml of crude plasma was spiked at a spike ratio of 1% with the indicated spike materials from hamsters infected with hamster-adapted scrapie 263 K strain. After withdrawal of a sample of the spiked start material, the spiked plasma was processed through a downscaled model of the Octaplas[®] process from front-end cell and cell-debris filtration, via S/D-treatment, filtration and solid phase extraction until eventually 50 ml of the S/D-treated plasma intermediate after solid phase extraction were loaded onto the 5 ml PRDT column from which the indicated flow-through fractions were collected. Following plasma loading and washing of the PRDT column with citrate buffer, the column was washed experimentally with 2 M NaCl, and finally the remaining resin was re-suspended in TBS and tested (column gel)

Sample	Western blot sample titre from end-point titration [\log_{10}]	
	1% MIC spike	1% CBH _(-MIC) spike
Spiked Octaplas [®] after 1 μ m filtration	2.5	2.0
After S/D-treatment, liquid phase extraction and depth-filtration	2.5	1.0
After solid phase extraction	2.0	1.0
After PRDT gel		
Flow-through 0-0.5 ml	≤ -0.5	≤ -0.5
Flow-through 0.5-5.0 ml	≤ -0.5	≤ -0.5
Flow-through 5.0-10 ml	≤ -0.5	≤ -0.5
Flow-through 10-20 ml	0.5	≤ -0.5
Flow-through 20-50 ml	1.5	0.5
2 M NaCl wash	3.0	2.0
Column gel	2.0	1.5

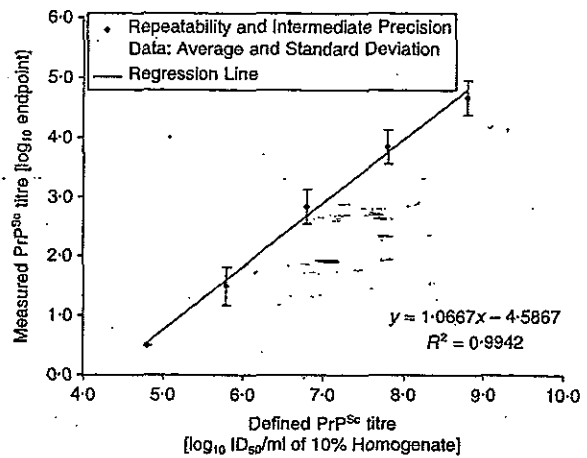


Fig. 1 Linearity of Western blot assay. A plot of Western blot end-point titres obtained from multiple determinations (at least 3) of various dilutions of a hamster-adapted scrapie 263 K prion stock of known (defined) bioassay titre. The limit of detection is 4.5 \log_{10} ID₅₀/ml. The individual standard deviations for samples at each dilution tested was no greater than $\pm 0.25 \log_{10}$.

Interference handling

A direct Western blotting of the samples containing Octaplas[®] could not be conducted due to the interference from high plasma protein content. To reduce this interference and to enable assaying of the flow-through samples after adsorption by the gel ligand, spiked samples were pre-diluted 3.2-fold ($0.5 \log_{10}$) in TBS containing 0.1% bovine serum albumin followed by a centrifugation at 15 558 *g* for 60 min at ambient temperature. After centrifugation, the supernatant was carefully decanted and the pellet re-suspended in either the same volume of the original spiked sample, or in 1/10th the original volume centrifuged (i.e. 10-fold concentration), achieving an effective concentration of $0.5 \log_{10}$. Recovery within $0.5 \log$ titre as determined by serial dilution Western blot assay of low titre PrP^{Sc} was demonstrated via this procedure in control experiments, as indicated by comparable Western blot end-point titres for the centrifuged samples when compared with a non-centrifuged sample (data not shown).

Regeneration samples containing basic high salt concentration were diluted $0.5 \log_{10}$ and then tested in the Western blot assays. The column gel samples were tested undiluted before analysis by Western blotting (i.e. without centrifugation). The PK digestion was performed *in situ* on the matrix. Following boiling in SDS, the PrP^{Sc} was released from the matrix.

Robustness of the prion reduction step with regard to different spike preparations

Octaplas[®] was spiked with either MIC or CBH_(-MIC) at a 1% spike ratio. The pH of the spiked material was determined and, if necessary, adjusted to a pH of 6.9-7.4.

Following removal of a sample for determination of titre in the spiked start material, the remaining spiked material was loaded onto a prepared ligand resin column (Vantage L11 X250, Millipore, Bedford, MA, USA), which had been equilibrated with water for injection, 20 mM citrate buffer, pH 7.0 containing 140 mM NaCl. The flow rate of the chromatography was adjusted to the necessary contact time (plasma with resin) of ~2 min. Collection of the flow-through began once the ultraviolet (UV) baseline had reached peak absorbance. Following loading of the sample, the column was washed with the citrate buffer used for equilibration, and collection of the flow-through continued until the UV absorbance began to drop. All chromatography steps were performed at ambient temperature. Samples (flow-through) were collected at various stages of the passage of the spiked start material through the column. An aliquot of each flow-through was stored at $\leq -60^{\circ}\text{C}$ until tested by Western blotting as indicated above.

Determination of the PrP^{Sc} binding capacity per gel volume

In order to evaluate the PrP^{Sc} binding capacity per millilitre gel, studies were performed using sequential identical columns. In these experiments, 0.01% CBH_{Sark} (final concentration of brain homogenate) was spiked in Octaplas[®] harvested from routine production. Ten millilitres of this challenge was applied to the first column (0.5 ml bed volume) containing the gel in a Protein Isolation Kit mini-column (PIKSI, ProMetric Life Sciences Inc., Mount Royal, Quebec, Canada). The flow-through from the first column was applied onto the second column – and from the second onto the third. The gel-bound PrP^{Sc} was quantified by densitometric reading of the Western blot signals, and the binding capacity per column and millilitre gel was estimated in comparison to the PrP^{Sc} input level.

Binding of infectious prions from different sources

Leucocyte-reduced human red blood cells in residual plasma spiked with brain homogenate from different transmissible spongiform encephalopathy strains, including hamster scrapie, human vCJD, human sporadic (sp)CJD, and mouse Fukuoka strain Gerstman-Sträussler-Scheinker disease (GSS), were applied in duplicate to the ligand resin in column format.

Calculation of reduction factors

Reduction factors (RF) were calculated as detailed in 'Note for Guidance on the Performance of Virus Clearance Studies' [CPMP/BWP/268/95 (1996)]: $\text{RF} = (V_1 \times T_1)/(V_2 \times T_2)$, in which V_1 and T_1 are the volume and titre of the start material – and V_2 and T_2 are the volume and titre of the product fraction, respectively. In logarithmic terms, this equation can

be expressed as: $\log_{10}(\text{RF}) = [\log_{10}(V_1) + \log_{10}(T_1)] - [\log_{10}(V_2) + \log_{10}(T_2)]$, and the logarithmic reduction factors (LRF) were rounded to one decimal place only after having completed the final calculation.

Results

In preliminary studies, four of the most promising ligands among the many screened by the company PRDT [8,12] were selected for investigating their compatibility with the Octaplas[®] manufacturing process and its outcome. One of them did not change the biochemical profile of Octaplas[®] at all, whereas the other three depleted significantly both coagulation factors and inhibitors (data not shown).

Different aspects of prion binding were investigated by using different spike preparations. As unprocessed CBH probably contains all possible infectious modalities, it was used as the starting spike material for the various spike preparations. The MIC preparation has been chosen because it is enriched with the smallest and most soluble forms of PrP^{Sc}. Where the PrP^{Sc} concentration, as determined by Western blot, is theoretically unrelated to the size distribution of the prion aggregates, this spike with small PrP^{Sc} sizes may represent a form of infectivity closer to that assumed to be potentially present in plasma from blood donors than the form present in spikes with large particle sizes.

The CBH from which the microsomal fraction had been removed by centrifugation [CBH_(-MIC)] was selected to investigate the binding of larger particle size distributions, i.e. those not contained in the MIC fraction. The use of the two spike preparations above provides for a more thorough investigation of the binding properties of the ligand resin than when only CBH is used.

In addition, for some experiments a sarkosyl-solubilized spike was used. Sarkosyl-solubilized prion spike agents have been utilized widely in prion spiking studies, and yield a spike preparation from which the membrane components have been removed – which may mimic very well the nature of our target Octaplas[®] matrix following the S/D treatment. The use of sarkosyl as opposed to other detergents is a balance between avoiding extremely strong detergents, such as SDS, which may denature the prion aggregate, and using non-ionic detergents that tend to be too weak to provide sufficient solubilization. Where the spike material was solubilized with sarkosyl before spiking, the respective abbreviation for the spike material is appended with the subscripted text 'Sark' (i.e. CBH_{Sark}).

Feasibility experiments

In the first set of studies, experiments were performed where a sarkosyl-solubilized spike (i.e. lacking membrane components) was spiked into Octaplas[®] final product and applied directly onto PRDT columns. Two PRDT columns containing

the ligand resin at two different column volumes, 1.9 ml and 9.5 ml, were challenged with two concentrations of spiked Octaplas[®], 1% and 5% spike ratios, respectively. The flow-through sample was collected in fractions as indicated in Table 1 and analysed by Western blot for PrP^{Sc}. Under a high PrP^{Sc} loading (i.e. 5% spike ratio), with $2.5 \log_{10}$ as the input, a $\leq -0.5 \log_{10}$ of PrP^{Sc} signal was recovered with a RF of $\geq 3.0 \log_{10}$ ($2.5 \log_{10}$ minus $\leq -0.5 \log_{10}$) could be demonstrated for the early flow-through fractions (0–10 ml), utilizing the relevant Octaplas[®] matrix from manufacturing. We applied the methodology described above (see Interference handling) to remove the Western blot-interfering plasma proteins by assaying the pellet after centrifugation, which resulted in a quantitative recovery of the PrP^{Sc}. Furthermore, this centrifugation step provided $0.5 \log_{10}$ of PrP^{Sc} concentration and, thus, increased the assay sensitivity. The results indicated that the binding capacity, determined by the volume at which breakthrough occurred, was dependent on the PrP^{Sc} load vs. the amount of affinity ligand in a reproducible manner. Within the accuracy of the assay, the total bound PrP^{Sc} loaded onto the column was quantitatively recovered – either in the experimentally applied 2 M NaCl wash or still bound to the gel.

PrP^{Sc} removal under manufacturing conditions

Further experiments were performed to investigate removal of PrP^{Sc} which had been conditioned via the S/D-treatment, filtration and solid phase extraction steps, which forms the mid-section of the standard Octaplas[®] manufacturing process. Crude plasma was spiked with hamster brain-derived infectivity and processed using a validated downscale of the manufacturing process, including the front-end cell and cell-debris filtration. Following the final solid phase extraction step, the product was loaded directly onto a PRDT column to investigate PrP^{Sc} removal. Note, that the level of removal observed for the Octaplas[®] manufacturing process before PRDT removal cannot be compared with that reported in previous publications which used a chronically infected whole cell preparation as spike. This earlier work measured prion removal for the Octaplas[®] process including cell removal via $1.0 \mu\text{m}$ filtration, whereas the current studies only addressed potential removal of non-cell associated prions post- $1.0 \mu\text{m}$ filtration. Irrespective of the spike's nature [MIC or CBH_(-MIC)], an effective PrP^{Sc} removal to below the limit of assay sensitivity was observed in the early flow-through fractions from the column (Table 2). For the CBH_(-MIC) spike, a slightly higher loss of spike material was observed for the steps before the column. Although not significant, this finding is consistent with the nature of this spike, which probably contained larger PrP^{Sc} aggregates or PrP^{Sc} associated with membranes fragments large enough to be filtered out. The pattern of breakthrough also demonstrates slight differences between the two spike materials, in

which the MIC spike showed earlier breakthrough than the CBH_(-MIC) spike. This result may reflect an earlier saturation of available PrP^{Sc} binding sites by MIC, due to the smaller prion aggregates present in this spike preparation, or it may reflect the higher PrP^{Sc} loading onto the column due to the lower upstream loss of PrP^{Sc} compared to the CBH_(-MIC) case. Again, for the early flow-through fractions (0–10 ml), the $\geq 3.0 \log_{10}$ RF for the whole process (≥ 2.0 – $2.5 \log_{10}$ RF by PRDT column) could be demonstrated using the MIC spike and the amount of PrP^{Sc} recovered from the experimental 2 M NaCl wash and gel demonstrate the substantial binding capacity of the affinity ligands. Based on the input of PrP^{Sc} and the sensitivity of the Western blot assay, it was calculated (see Materials and methods) that the PrP^{Sc} removal capacity per millilitre gel was 7.3 and $6.4 \log_{10}$ 50% infectious dose (ID_{50})/ml resin for the MIC and CBH_(-MIC) spike, respectively.

Determination of PrP^{Sc} binding capacity per gel volume

The gel binding capacity for PrP^{Sc} was also investigated utilizing a different study design, in which the PrP^{Sc} bound to the gel was analysed. In these studies, a fixed volume of challenge (10 ml) and a fixed volume of gel (0.5 ml) were used. The challenge concentration was 0.01% CBH_{50ark} (final concentration of brain homogenate). The spiked challenge solution was applied to three columns in series. The binding to each column was then evaluated independently via Western blotting. The results (Fig. 2) indicated that the vast majority of the detectable signal was concentrated in column 1. The flow-through from column 1 contained some contamination of PrP^{Sc}, which was visualized as a very weak signal captured by the second gel ($< 3\%$ of PrP^{Sc} input), as shown in Fig. 2. In all tests performed, no signal was ever detected in column 3 indicating that all PrP^{Sc} had been removed before this stage. Furthermore, this demonstrated very strong PrP^{Sc} capture was reproducible when different batches of gel were tested (Fig. 3). The quantification by densitometry of the PrP^{Sc} bands recovered from the resin was conducted using a Bio-Rad VersaDoc imaging system (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). The results indicated that practically all input PrP^{Sc} was detected bound to the resin. We had previously determined that the total ID_{50} in the challenge were $5 \times 10^5 ID_{50}$ based on the infectivity titration of the spike with the bioassay. Thus, in all cases the PrP^{Sc} binding capacity per millilitre gel was found to be in the range of $5 \times 10^5/0.5$ ml gel, equivalent to $6.0 \log_{10} ID_{50}/\text{ml}$ resin.

Determination of the gel ligand specificity for PrP^{Sc} from different sources

Figure 4 shows that the resin has the ability to bind infectious prion from all the sources tested, including the human vCJD

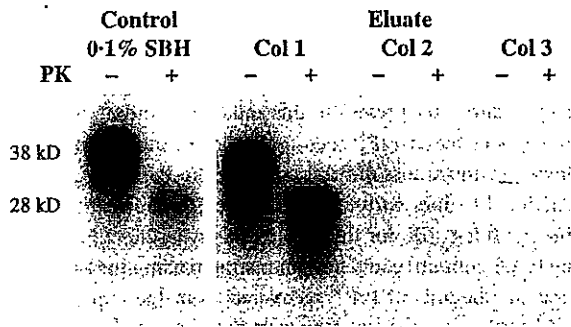


Fig. 2 Sequential PrP^{Sc} removal. Western blot analysis of the PrP^{Sc} protein eluted from the PRDT gel before (-) and after (+) PK treatment. The binding assay was conducted as described in Gregori *et al.* [8]. In brief, 10 ml of Octaplas[®] were spiked with 0.01% CBH_{Sark} (SBH) and applied to three columns (Col) in series, each column contained 0.5 ml of gel. In the -PK lanes, 50 μ l of resin were mixed with 7.5 μ l of water, 17.5 μ l of 2% LDS and 25 μ l of 4 \times LDS-sample buffer (NuPAGE). PK digestion was conducted directly on the gel beads (50 μ l) with 7.5 μ l of 1 mg/ml PK and 17.5 μ l of 2% SDS incubated for 1 h with vigorous agitation. The reaction was stopped by the addition of 25 μ l of 4 \times LDS-sample buffer (NuPAGE) containing the reducing agent. All samples were heated at 90 $^{\circ}$ C for 5 min, briefly centrifuged and 10 μ l of the supernatant containing the eluted proteins were loaded on each lane. The control lanes show the PrP^{Sc} signal of 10 μ l of 0.1% SBH before (-) and after (+) PK treatment. The PrP^{Sc} signal in the control lane (-PK) was used to estimate the amount of infectivity captured by the gel. The molecular weight standards in kDa are shown on the left.

and spCJD. In the case of spCJD, the signal was weak due to the low level of endogenous PrP^{Sc} in this particular specimen.

Discussion

A resin with a ligand, developed by the company PRDT, able to bind and remove PrP^{Sc} quickly and efficiently from plasma during the industrial manufacturing of the Octaplas[®] product has been identified. A number of studies have been performed investigating the clearance of PrP^{Sc} by this resin under a variety of conditions and utilizing various spike forms. The introduction of this prion binding step provides a robust and effective prion removal step dedicated to improving the prion safety profile of Octaplas[®] even further, without having a negative impact on the final product quality [13].

Various spike forms and study designs were used in order to evaluate the robustness of the PRDT resin. The resin challenged with CBH, detergent-soluble PrP^{Sc} forms, or homogenates enriched with small or large PrP^{Sc} forms all indicated several log-steps of consistent and reproducible removal ($\geq 3.0 \log_{10}$). The PrP^{Sc} binding capacity of the resin per millilitre gel was shown to be in the region of 6.0–7.3 \log_{10} ID₅₀/ml resin, and effective removal was observed up until the binding capacity of the column was reached. Thus, for the gel volume chosen (3.8 l) for a standard OctaplasLG[®]

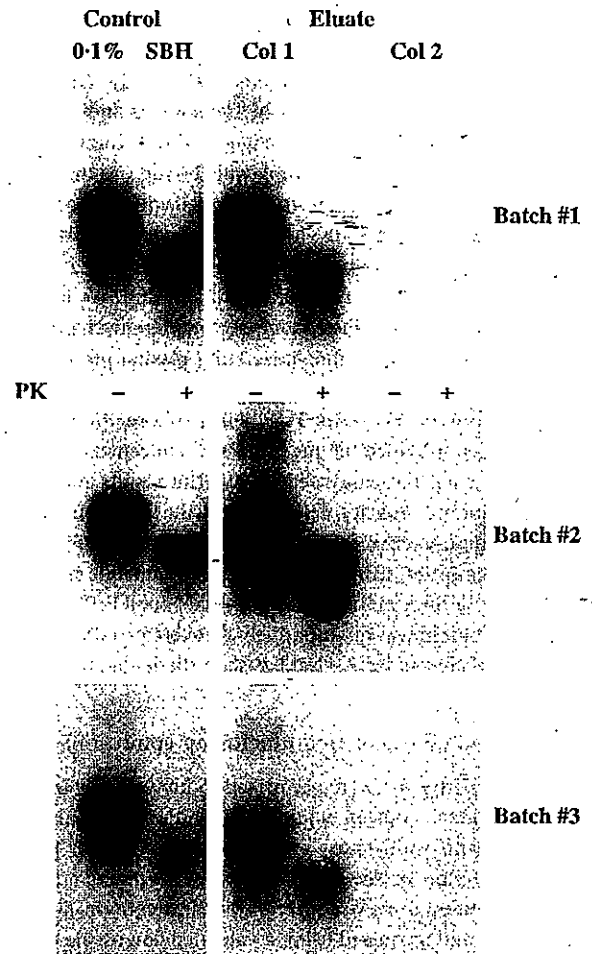


Fig. 3 Reproducibility of PrP^{Sc} removal in sequential set-up. Western blot comparison of PrP^{Sc} binding to three independently manufactured batches of PRDT gel. Ten millilitres of Octaplas[®] were spiked with 0.01% CBH_{Sark} (SBH) and applied to two columns (Col) in series, each column contained 0.5 ml of gel. The samples without (-) and with (+) PK were processed as described in Fig. 2. Ten microlitres of the eluted proteins were loaded on each lane. The control lanes show the PrP^{Sc} signal of 10 μ l of 0.1% SBH before (-) and after (+) PK treatment.

batch size (380 l), the total PrP^{Sc} capture is equivalent to at least 9.6 \log_{10} ID₅₀, which is equivalent to 9.4 \log_{10} ID (ID₅₀ \times 0.69) [8]. In order to overload this removal capacity, every millilitre of such OctaplasLG[®] pools would need to contain more than 6900 ID PrP^{Sc}. Up to 20 ID/ml plasma have been found in relevant rodent models at the clinical stage of disease [14]. Thus, in theory one contaminated single plasmapheresis unit of 600 ml would cause a maximum PrP^{Sc} load of 0.03 ID/ml in the OctaplasLG[®] pool, i.e. the gel capacity exceeds the prion load $\geq 218\ 500$ times ($\geq 5.3 \log_{10}$). Even with as many as 10 (1.6%) contaminated plasma units out of 630 plasmapheresis bags in an OctaplasLG[®] batch, the affinity ligand column is able to remove the total theoretical

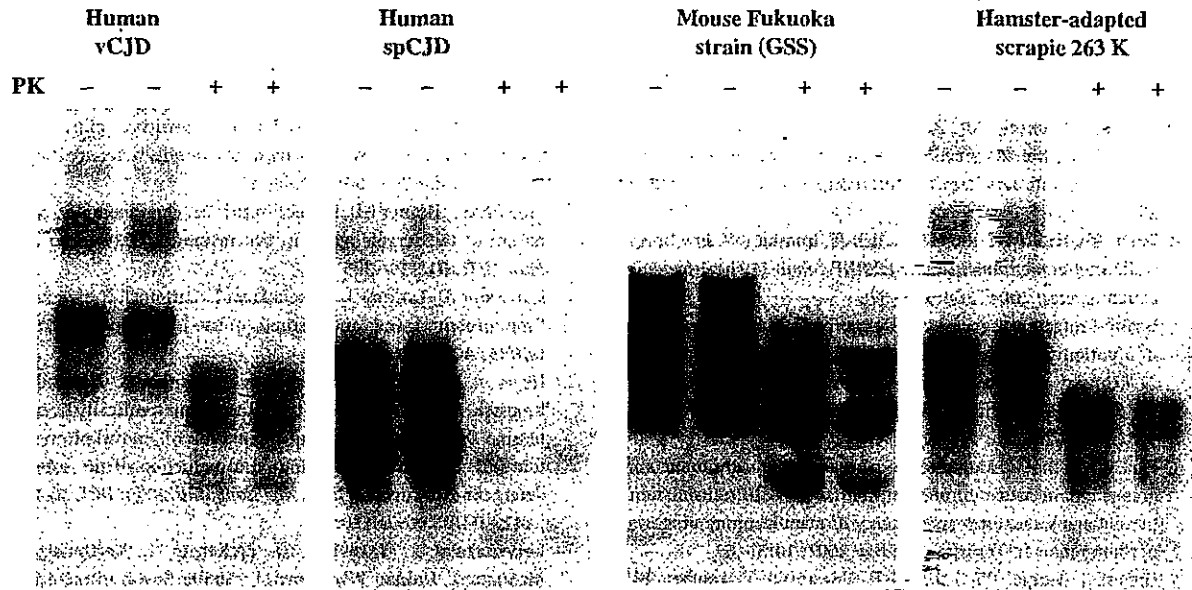


Fig. 4 Binding of PrP^{Sc} derived from various prion diseases. Western blot analysis of PrP^{Sc} binding to PRDT gel. Ten millilitres of human leukoreduced red blood cells in residual plasma were spiked with 1% CBH_{Sark} from a case of variant CJD (vCJD), a case of sporadic CJD (spCJD), a brain pool from mice infected with mouse-adapted Fukuoka strain (GSS) and 0.1% CBH_{Sark} pool from hamsters infected with hamster-adapted scrapie 263 K strain. Each sample was applied to 0.5 ml of resin in duplicate. Fifty microlitres of each resin [with (+) and without (-) PK treatment] were processed as described in Fig. 2. Ten microlitres of the eluted proteins were loaded on each lane. The exposure time of the film for each sample was adjusted to obtain equivalent signals intensity.

load of PrP^{Sc} with a safety margin higher than 21 850-fold ($\geq 4.3 \log_{10}$). It is important to confirm the PrP^{Sc} binding demonstrated by Western blotting in these studies by animal infectivity studies. One such bioassay (hamsters) has just been completed successfully and the final result ($3.0 \log_{10}$) confirmed the biochemical investigations summarized here (A. Bailey, personal communication). A second animal study is currently ongoing.

In theory, excessive amounts of PrP^C might be able to dislodge PrP^{Sc} that is already bound to the ligand in the gel. Thus, an experiment was performed to address this particular issue (data not shown). The normal concentration of PrP^C in plasma is estimated to be in the order of a few nanogram per millilitre of plasma [15,16]. The study therefore tested the ability of either normal Octaplas® or a solution of commercially available recombinant PrP^C at 2 µg/ml (i.e. close to three orders of magnitude higher than the concentration normally found in plasma) to remove gel-bound PrP^{Sc} from a pre-loaded column. It was concluded from these experiments that the PrP^C concentration expected to be found in the different OctaplasLG® batches would have no significant impact on the ability of the column to retain the gel-bound PrP^{Sc}.

In conclusion, the performed studies confirm a very effective PrP^{Sc} removal effect by the specific affinity ligand tested. The resin will be used in a chromatography step as a single-use resin, i.e. no sanitization and re-use. We have

demonstrated that the introduction of the specific prion removal column into the current Octaplas® manufacturing process is technologically possible and will further improve the safety margin of this product in terms of prion diseases such as vCJD. The new generation Octaplas® will be marketed as OctaplasLG®.

Acknowledgements

The authors thank Bettina Prager at Research & Development, Octapharma PPGmbH for her excellent work during down-scaling of the affinity ligand resin. We thank the staff at ViruSûre, especially Katy Lorineau, Astrid Körber and Rainer Gehrke, and the staff at VA Medical Center for their effort and excellent performance of the prion studies. Additional thank goes to Dr Robert Rohwer at the VA Medical Center, Baltimore, MD, USA, for his scientific input and to the PRDT technical group for providing unpublished data. Finally, we gratefully acknowledge the excellent collaboration with Peter Edwardson and Steve Burton at ProMetic BioSciences Ltd.

References

- Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG: Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363:417-421

- 2 Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, Linehan JM, Brandner S, Wadsworth JD, Hewitt P, Collinge J: Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006; 368:2061-2067
- 3 Health Protection Agency: Fourth case of transfusion-associated variant-CJD infection. *Health Protection Report* 2007; 1: 26 Jan. 2007
- 4 Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW: Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 264:527-529
- 5 Health Protection Agency: vCJD abnormal prion protein found in a patient with haemophilia at post mortem, press release, 17 February 2009, available at http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859690542?p=1231252394302
- 6 Flan B, Arrabal S: Manufacture of plasma-derived products in France and measures to prevent the risk of vCJD transmission: Precautionary measures and efficacy of manufacturing processes in prion removal. *Transfus Clin Biol* 2007; 14:51-52
- 7 Gregori L, Gurgel PV, Lathrop JT, Edwardson P, Lambert BC, Carbonell RG, Burton SJ, Hammond DJ, Rohwer RG: Reduction of infectivity of endogenous transmissible spongiform encephalopathies present in blood by adsorption to selective affinity resins. *Lancet* 2006; 368:2226-2230
- 8 Gregori L, Lambert BC, Gurgel PV, Gheorghiu L, Edwardson P, Lathrop JT, MacAuley C, Carbonell RG, Burton SJ, Hammond D, Rohwer RG: Reduction of transmissible spongiform encephalopathy infectivity from human red blood cells with prion affinity ligands. *Transfusion* 2006; 46:1152-1161
- 9 Sowemimo-Coker SO, Pesci S, Andrade F, Kim A, Kascsak RB, Kascsak RJ, Meeker C, Carp R: Pall leukotrap affinity prion-reduction filter removes exogenous infectious prions and endogenous infectivity from red cell concentrates. *Vox Sang* 2006; 90:265-275
- 10 Svae TE, Neisser-Svae A, Bailey A, Reichl H, Biesert L, Schmidt T, Heger A, Römisch J: Prion safety of transfusion plasma and plasma-derivatives typically used for prophylactic treatment. *Transfus Apher Sci* 2008; 39:59-67
- 11 Millson GC, Hunter GD, Kimberlin RH: An experimental examination of the scrapie agent in cell membrane mixtures. *J Comp Path* 1971; 81:255-265
- 12 Hammond D, Lathrop J, Cervenakova L, Carbonell R, inventors: Prion protein ligands and methods of use U.S. patent *WO 2004/050851A2*. 2003 Dec 3
- 13 Heger A, Svae T-E, Neisser-Svae A, Jordan S, Behizad M, Romisch J: Biochemical quality of the pharmaceutically licensed plasma OctaplasLG® after implementation of a novel prion protein (PrP^{Sc}) removal technology and reduction of the solvent/detergent (S/D) process time. *Vox Sanguinis* 2009; DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01190.x
- 14 Cervenakova L, Yakovleva D, McKenzie C, Kolchinsky S, McShane L, Drohan WN, Brown P: Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 2003; 43:1687-1694
- 15 Volkel D, Zimmermann K, Zerr I, Bodemer M, Lindner T, Turecek PL, Poser S, Schwarz HP: Immunochemical determination of cellular prion protein in plasma from healthy subjects and patients with sporadic CJD or other neurologic diseases. *Transfusion* 2001; 41:441-448
- 16 Gregori L, Gray BN, Rose E, Spinner DS, Kascsak RJ, Rohwer RG: A sensitive and quantitative assay for normal PrP in plasma. *J Virol Methods* 2008; 149:251-259

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）。

血対課ID	受理日	番号	報告者名	一般名	生物由来成分名	原材料名	原産国	含有区分	文献	症例	適正使用措置
100016	2009/9/29	90535	CSL ペーリン グ	人血清アルブミン 人血液凝固第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	あり	なし
100018	2009/9/29	90537	バクスター	乾燥濃縮人血液凝固第VII因子	人血清アルブミン	人血漿	米国	添加物	なし	あり	なし
100019	2009/9/29	90538	バクスター	乾燥濃縮人血液凝固第VII因子	乾燥人血液凝固第VII因子	人血漿	米国	有効成分	なし	あり	なし
100027	2009/10/22	90643	CSL ペーリン 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	あり	なし
100028	2009/10/22	90644	CSL ペーリン グ	乾燥pH4処理人免疫グロブリン	ヘパリン	ブタ胃粘膜	米国	製造工程	なし	あり	なし
100029	2009/10/22	90645	CSL ペーリン 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、オーストリア	有効成分	あり	あり	なし
100045	2009/10/28	90692	CSL ペーリン グ		ヒトフィブリノゲン	ヒト血液	米国、ドイツ、オーストリア	有効成分	あり	あり	なし
100046	2009/10/28	90693	CSL ペーリン グ		アンチトロンビンIII	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
100047	2009/10/28	90694	CSL ペーリン グ		ヒトアルブミン	ヒト血液	米国、ドイツ、オーストリア	添加物	あり	あり	なし
100048	2009/10/28	90695	CSL ペーリン グ		ウマコラーゲン	ウマ深部指状屈筋腱	フランス、ドイツ、ベルギー、イタリア、オーストリア、米国、カナダ、ブラジル、	支持体	なし	あり	なし
100049	2009/10/28	90696	CSL ペーリン グ		トロンボプラスチン	ウシ羊脳	ニュージーランド	製造工程	なし	あり	なし
100050	2009/10/28	90697	CSL ペーリン グ		アプロチニン	ウシ肺	ウルクアイ、ニュージーランド	有効成分	なし	あり	なし
100051	2009/10/28	90698	CSL ペーリン グ		トロンビン画分	ウシ血液	ニュージーランド	有効成分	なし	あり	なし
100052	2009/10/28	90699	CSL ペーリン グ		ヘパリン	ブタ腸粘膜	中国	製造工程	なし	あり	なし

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13回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男	66	2009/5/1	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-0900009 報告日:2009年7月22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	当該製品	識別番号3-0800040 報告日:2009年2月17日
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3-0700031 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1-0700093 報告日:2007年10月11日
259 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3-0700010 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3-0700010 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3-0700010 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3-0600032 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3-0600032 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										

100016	2009/9/29	90595	CSL ベールン ク	人血清アルブミン 人血液凝固第XIII因子 フィブリノゲン加第XIII因子	人血清アルブミン
--------	-----------	-------	------------------	---	----------

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	識別番号	報告日	備考	
		器官別大分類	基本語(PT)										MedDRA(Ver.)	
第13回	13-1	感染症および寄生虫症	HIV感染	フランス	男性	49	不明	不明	症例報告	外国製品	08000041	2009/3/18	12.1	
第13回	13-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	フランス	男性	49	1996	不明	症例報告	外国製品	08000041	2009/3/18	12.1	
第13回	13-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	11	1999	不明	症例報告	外国製品	09000005	2009/5/18	12.1	
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	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	

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	7-019	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
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	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	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

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	識別番号	報告日	備考 MedDRA (Ver.)
		器官別大分類	基本語 (PT)										
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
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	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	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放棄

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

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	識別番号	報告日	備考	
		器官別大分類	基本語 (PT)											MedDRA (Ver.)
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
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	

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	6-174	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	6-1022	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	6-1024	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	
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	6-1012	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	6-1010	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	6-1011	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	6-1001	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	6-1002	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	6-1003	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	6-1004	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	6-1005	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	6-1006	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	6-1008	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	6-1009	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	6-1010	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	6-1011	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	6-1012	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	6-1013	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	6-1014	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	6-1015	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	5-1136	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	5-1101	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	6-1016	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	6-1017	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	6-1018	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	6-1019	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	6-1036	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	6-1020	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	6-1021	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	6-1022	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	6-1023	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	6-1024	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	6-1028	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	6-1029	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	6-1030	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	6-1034	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放棄
第6回	6-1040	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	6-1045	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	

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	6-046	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	
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	05000558	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放棄
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	

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	6-137	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
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	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	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	2005/8/1	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放棄

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	6-123	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
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	女性	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	女性	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

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	5-054	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
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	不明	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

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	5-1102	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	5-1103	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
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	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	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	5-053	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

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	識別番号	報告日	備考
		器官別大分類	基本語 (PT)										MedDRA (Ver.)
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
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

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	5-231	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
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	女性	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

275

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	5-280	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
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

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	識別番号	報告日	備考
		器官別大分類	基本語 (PT)										MedDRA (Ver.)
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
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

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	5-262	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
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	女性	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	不明	症例報告	外国製品	05000153	2005/6/27	8.0

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	識別番号	報告日	備考
		器官別大分類	基本語 (PT)										MedDRA (Ver.)
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
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

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	識別番号	報告日	備考 MedDRA (Ver.)
		器官別大分類	基本語 (PT)										
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
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	女性	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

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	識別番号	報告日	備考 MedDRA (Ver.)	
		器官別大分類	基本語(PT)											
第13回	13-1	感染症および寄生虫症	HIV感染	フランス	男性	49	不明	不明	症例報告	外国製品	08000041	2009/3/18	12.1	
第13回	13-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	フランス	男性	49	1996	不明	症例報告	外国製品	08000041	2009/3/18	12.1	
第13回	13-2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	11	1999	不明	症例報告	外国製品	09000005	2009/5/18	12.1	
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	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	2007/12/28	10.1	
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	追加報告
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	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	

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	7-019	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
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	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	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放棄
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

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	識別番号	報告日	備考 MedDRA (Ver.)
		器官別大分類	基本語(PT)										
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
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

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	識別番号	報告日	備考 MedDRA (Ver.)	
		器官別大分類	基本語 (PT)											
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
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	4-106	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	

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	識別番号	報告日	備考	
		器官別大分類	基本語 (PT)										MedDRA (Ver.)	
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	
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	5-1136	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放棄
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	

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	識別番号	報告日	備考 MedDRA (Ver.)	
		器官別大分類	基本語(PT)											
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	
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	

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	6-137	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
第6回	5-1136	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	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	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放棄

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	6-123	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
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	女性	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

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	識別番号	報告日	備考
		器官別大分類	基本語 (PT)										MedDRA (Ver.)
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
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

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	5-102	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
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

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	5-083	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
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

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	5-231	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
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

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	識別番号	報告日	備考
		器官別大分類	基本語 (PT)										MedDRA (Ver.)
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
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

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	識別番号	報告日	備考
		器官別大分類	基本語 (PT)										MedDRA (Ver.)
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	6-204	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
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

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	5-262	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
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	不明	症例報告	外国製品	05000153	2005/6/27	8.0

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	識別番号	報告日	備考 MedDRA (Ver.)
		器官別大分類	基本語(PT)										
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
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	女性	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

100019	2009/9/29	90538	パルス	乾燥凍結人血液凝固第Ⅷ因子	乾燥人血液凝固第Ⅷ因子
--------	-----------	-------	-----	---------------	-------------

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13回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	米国	男	59歳	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000006 報告日:2009年5月21日 取り下げ報告:2009年6月15日
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										
306 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	不明	症例報告	外国製品
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:3-05000481 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

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	基本種								
第13回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	米国	男	59歳	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000006 報告日:2009年5月21日 取り下げ報告:2009年6月15日
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3-08000035 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	不明	症例報告	外国製品
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

感染症発症例一覧

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13回	1	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ドイツ	女	68	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000010 報告日:2009年8月7日
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.12.0

100029	2009/18/22	90645	CSL ベリン	ヘパリチンC第ⅡⅢ因子 人血液凝固第ⅡⅢ因子	人血液凝固 第ⅡⅢ因子	人血液
--------	------------	-------	------------	---------------------------	----------------	-----

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13回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	75	2008/12	未回復	症例報告	外国製品	識別番号3-0800046 報告日:2009年4月20日
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	日本	男	71	2004/5/11	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-0500008 報告日:2005年7月27日
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	日本	男	64	2004/8/30	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-04000182 報告日:2004年9月16日 取り下げ報告:2004年12月24日
第2回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	27	2004/1/8	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-03000166 報告日:2004年7月30日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	76	2003/9	軽快	症例報告	当該製品	識別番号1-03000063 報告日:2004年7月30日
	3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	76	2003/4/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-03000075 報告日:2004年7月30日
第1回	1	臨床検査	B型肝炎陽性	日本	男	71	2003/7/14	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-23 報告日:2003年9月4日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	64	2000/3/21	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-19 報告日:2003年7月11日
	3	感染症および寄生虫症	輸血後肝炎	ドイツ	女	67	不明	回復	症例報告	外国製品	識別番号D03-35 報告日:2003年8月21日
	4	感染症および寄生虫症	結核	オーストリア	女	不明	不明	軽快	症例報告	外国製品	識別番号D03-36 報告日:2004年3月26日

感染症発症症例一覧

	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13回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	75	2008/12	未回復	症例報告	外国製品	識別番号3-08000048 報告日:2009年4月20日
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	日本	男	71	2004/5/11	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-05000008 報告日:2005年7月27日
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	日本	男	64	2004/8/30	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-04000182 報告日:2004年9月16日 取り下げ報告:2004年12月24日
第2回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	27	2004/1/8	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-03000166 報告日:2004年7月30日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	76	2003/9	軽快	症例報告	当該製品	識別番号1-03000063 報告日:2004年7月30日
	3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	76	2003/4/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-03000075 報告日:2004年7月30日
第1回	1	臨床検査	B型肝炎陽性	日本	男	71	2003/7/14	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-23 報告日:2003年9月4日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	64	2000/3/21	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-19 報告日:2003年7月11日
	3	感染症および寄生虫症	輸血後肝炎	ドイツ	女	67	不明	回復	症例報告	外国製品	識別番号D03-35 報告日:2003年8月21日
	4	感染症および寄生虫症	結核	オーストリア	女	不明	不明	軽快	症例報告	外国製品	識別番号D03-36 報告日:2004年3月26日

100048	2009/10/28	90683	CSL ベリン グ	アムチロン ピンIII
--------	------------	-------	-----------------	----------------

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13回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	75	2008/12	未回復	症例報告	外国製品	識別番号3-08000046 報告日:2009年4月20日
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	日本	男	71	2004/5/11	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-05000008 報告日:2005年7月27日
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	日本	男	64	2004/8/30	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-04000182 報告日:2004年9月16日 取り下げ報告:2004年12月24日
第2回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	27	2004/1/8	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-03000166 報告日:2004年7月30日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	76	2003/9	軽快	症例報告	当該製品	識別番号1-03000063 報告日:2004年7月30日
	3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	76	2003/4/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-03000075 報告日:2004年7月30日
第1回	1	臨床検査	B型肝炎陽性	日本	男	71	2003/7/14	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-23 報告日:2003年9月4日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	64	2000/3/21	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-19 報告日:2003年7月11日
	3	感染症および寄生虫症	輸血後肝炎	ドイツ	女	67	不明	回復	症例報告	外国製品	識別番号D03-35 報告日:2003年8月21日
	4	感染症および寄生虫症	結核	オーストリア	女	不明	不明	軽快	症例報告	外国製品	識別番号D03-36 報告日:2004年3月26日

100047	2009/10/28	90694	CSL ヘーリン グ	ヒドアルブミン
--------	------------	-------	------------------	---------

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13回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	75	2008/12	未回復	症例報告	外国製品	識別番号3-08000046 報告日:2009年4月20日
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	日本	男	71	2004/5/11	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-05000008 報告日:2005年7月27日
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	日本	男	64	2004/8/30	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-04000182 報告日:2004年9月16日 取り下げ報告:2004年12月24日
第2回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	27	2004/1/8	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-03000166 報告日:2004年7月30日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	76	2003/9	軽快	症例報告	当該製品	識別番号1-03000063 報告日:2004年7月30日
	3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	76	2003/4/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-03000075 報告日:2004年7月30日
第1回	1	臨床検査	B型肝炎陽性	日本	男	71	2003/7/14	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-23 報告日:2003年9月4日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	64	2000/3/21	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-19 報告日:2003年7月11日
	3	感染症および寄生虫症	輸血後肝炎	ドイツ	女	67	不明	回復	症例報告	外国製品	識別番号D03-35 報告日:2003年8月21日
	4	感染症および寄生虫症	結核	オーストリア	女	不明	不明	軽快	症例報告	外国製品	識別番号D03-36 報告日:2004年3月26日

OSL
ペーリン
7ワタコラーゲ
ン

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13回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	75	2008/12	未回復	症例報告	外国製品	識別番号3-08000046 報告日:2009年4月20日
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	日本	男	71	2004/5/11	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-05000008 報告日:2005年7月27日
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	日本	男	64	2004/8/30	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-04000182 報告日:2004年9月16日 取り下げ報告:2004年12月24日
第2回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	27	2004/1/8	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-03000166 報告日:2004年7月30日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	76	2003/9	軽快	症例報告	当該製品	識別番号1-03000063 報告日:2004年7月30日
	3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	76	2003/4/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-03000075 報告日:2004年7月30日
第1回	1	臨床検査	B型肝炎陽性	日本	男	71	2003/7/14	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-23 報告日:2003年9月4日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	64	2000/3/21	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-19 報告日:2003年7月11日
	3	感染症および寄生虫症	輸血後肝炎	ドイツ	女	67	不明	回復	症例報告	外国製品	識別番号D03-35 報告日:2003年8月21日
	4	感染症および寄生虫症	結核	オーストリア	女	不明	不明	軽快	症例報告	外国製品	識別番号D03-36 報告日:2004年3月26日

感染症発症症例一覧

	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13回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	75	2008/12	未回復	症例報告	外国製品	識別番号3-08000046 報告日:2009年4月20日
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	日本	男	71	2004/5/11	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-05000008 報告日:2005年7月27日
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	日本	男	64	2004/8/30	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-04000182 報告日:2004年9月16日 取り下げ報告:2004年12月24日
第2回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	27	2004/1/8	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-03000166 報告日:2004年7月30日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	76	2003/9	軽快	症例報告	当該製品	識別番号1-03000063 報告日:2004年7月30日
	3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	76	2003/4/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-03000075 報告日:2004年7月30日
第1回	1	臨床検査	B型肝炎陽性	日本	男	71	2003/7/14	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-23 報告日:2003年9月4日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	64	2000/3/21	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-19 報告日:2003年7月11日
	3	感染症および寄生虫症	輸血後肝炎	ドイツ	女	67	不明	回復	症例報告	外国製品	識別番号D03-35 報告日:2003年8月21日
	4	感染症および寄生虫症	結核	オーストラリア	女	不明	不明	軽快	症例報告	外国製品	識別番号D03-36 報告日:2004年3月26日

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13回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	75	2008/12	未回復	症例報告	外国製品	識別番号3-08000046 報告日:2009年4月20日
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	日本	男	71	2004/5/11	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-05000008 報告日:2005年7月27日
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	日本	男	64	2004/8/30	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-04000182 報告日:2004年9月16日 取り下げ報告:2004年12月24日
第2回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	27	2004/1/8	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-03000166 報告日:2004年7月30日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	76	2003/9	軽快	症例報告	当該製品	識別番号1-03000063 報告日:2004年7月30日
	3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	76	2003/4/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-03000075 報告日:2004年7月30日
第1回	1	臨床検査	B型肝炎陽性	日本	男	71	2003/7/14	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-23 報告日:2003年9月4日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	64	2000/3/21	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-19 報告日:2003年7月11日
	3	感染症および寄生虫症	輸血後肝炎	ドイツ	女	67	不明	回復	症例報告	外国製品	識別番号D03-35 報告日:2003年8月21日
	4	感染症および寄生虫症	結核	オーストリア	女	不明	不明	軽快	症例報告	外国製品	識別番号D03-36 報告日:2004年3月26日

感染症発生病例一覧

	番号	感染症の種類		発生病	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13回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	75	2008/12	未回復	症例報告	外国製品	識別番号3-08000046 報告日:2009年4月20日
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	日本	男	71	2004/5/11	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-05000008 報告日:2005年7月27日
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	日本	男	64	2004/8/30	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-04000182 報告日:2004年9月16日 取り下げ報告:2004年12月24日
第2回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	27	2004/1/8	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-03000166 報告日:2004年7月30日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	76	2003/9	軽快	症例報告	当該製品	識別番号1-03000063 報告日:2004年7月30日
	3	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	76	2003/4/9	未回復	症例報告	当該製品	識別番号1-03000075 報告日:2004年7月30日
第1回	1	臨床検査	B型肝炎陽性	日本	男	71	2003/7/14	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-23 報告日:2003年9月4日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	女	64	2000/3/21	未回復	症例報告	当該製品	識別番号A03-19 報告日:2003年7月11日
	3	感染症および寄生虫症	輸血後肝炎	ドイツ	女	67	不明	回復	症例報告	外国製品	識別番号D03-35 報告日:2003年8月21日
	4	感染症および寄生虫症	結核	オーストリア	女	不明	不明	軽快	症例報告	外国製品	識別番号D03-36 報告日:2004年3月26日