

感染症定期報告に関する今後の対応について

平成16年度第5回

運営委員会確認事項

(平成16年9月17日)

1 基本的な方針

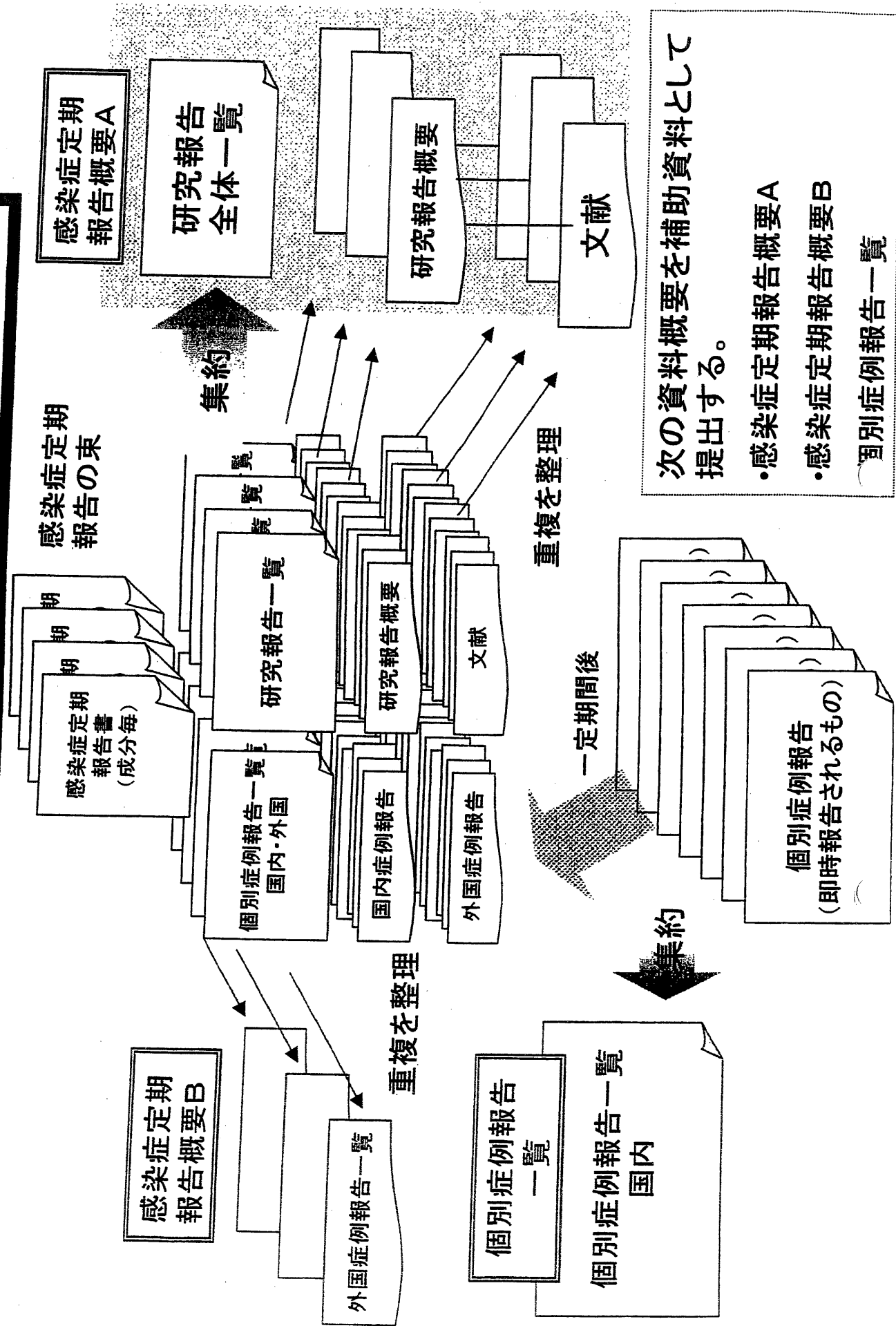
運営委員会に報告する資料においては、

- (1) 文献報告は、同一報告に由来するものの重複を廃した一覧表を作成すること。
- (2) 8月の運営委員会において、国内の輸血及び血漿分画製剤の使用した個別症例の感染症発生報告は、定期的にまとめた「感染症報告事例のまとめ」を運営委員会に提出する取り扱いとされた。これにより、感染症定期報告に添付される過去の感染症発生症例報告よりも、直近の「感染症報告事例のまとめ」を主として利用することとすること。

2 具体的な方法

- (1) 感染症定期報告の内容は、原則、すべて運営委員会委員に送付することとするが、次の資料概要を作成し、委員の資料の確認を効率的かつ効果的に行うことができるようにする。
 - ① 研究報告は、同一文献による重複を廃した別紙のような形式の一覧表を作成し、当該一覧表に代表的なものの報告様式(別紙様式第2)及び該当文献を添付した「資料概要A」を事務局が作成し、送付する。
 - ② 感染症発生症例報告のうち、発現国が「外国」の血漿分画製剤の使用による症例は、同一製品毎に報告期間を代表する感染症発生症例一覧(別紙様式第4)をまとめた「資料概要B」を事務局が作成し、送付する。
 - ③ 感染症発生症例報告のうち、発現国が「国内」の輸血による症例及び血漿分画製剤の使用による感染症症例については、「感染症報告事例のまとめ」を提出することから、当該症例にかかる「資料概要」は作成しないこととする。ただし、運営委員会委員から特段の議論が必要との指摘がなされたものについては、別途事務局が資料を作成する。
- (2) 発現国が「外国」の感染症発生症例報告については、国内で使用しているロットと関係がないもの、使用時期が相当程度古いもの、因果関係についての詳細情報の入手が困難であるものが多く、必ずしも緊急性が高くないと考えられるものも少なくない。また、国内症例に比べて個別症例を分析・評価することが難しいものが多いため、緊急性があると考えられるものを除き、その安全対策への利用については、引き続き、検討を行う。
- (3) 資料概要A及びBについては、平成16年9月の運営委員会から試験的に作成し、以後「感染症的報告について(目次)」資料は廃止することとする。

感染症定期報告・感染症個別症例報告の取り扱い



次の資料概要を補助資料として提出する。

- 感染症定期報告概要A
- 感染症定期報告概要B
- 個別症例報告一覧

感染症定期報告概要

(平成 22 年 8 月 11 日)

平成 22 年 3 月 1 日受理分以降

- A 研究報告概要
- B 個別症例報告概要

A 研究報告概要

- 一覧表（感染症種類毎）
- 感染症毎の主要研究報告概要
- 研究報告写

研究報告のまとめ方について

- 1 平成22年3月1日以降に報告された感染症定期報告に含まれる研究報告（論文等）について、重複している分を除いた報告概要一覧表を作成した。
- 2 一覧表においては、前回の運営委員会において報告したもの以降の研究報告について、一覧表の後に当該感染症の主要研究報告の内容を添付した。

感染症定期報告の報告状況 (2010/3/1～2010/5/31)

血対ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献No.
100110	2010/4/1	100003	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。	
100112	2010/3/29	91088	E型肝炎	Emerging Infections Diseases 2009; 15(5): 704-709	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、J10株と名付けられた固有のクラスターに分類された。このJ10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、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、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、J10関連ウイルスが人獣共通であることが疑われた。	
100115	2010/3/29	91091	E型肝炎	XIVth Regional Congress of the ISBT, Asia; Nov 14-18, 2009; Nagoya (International Society of Blood Transfusion Vox Sanguinis 2009; 97, 17) (2A-S02-03).	HEV (E型肝炎ウイルス) 陽性血液の輸血を受けた受血者のルックバック調査から、血液製剤中のHEV高値 (>5.4log/bag) がウイルス伝播に関連付けられると考えられた。日本赤十字社では北海道においては、HBV/HCV/HIV-1に加えてHEV NATスクリーニング検査を行っているが、2005年1月-2006年3月には検査結果が判明する前に輸血が行われた場合があった。過去の供血保管検体のルックバック検査により、HEV陽性血液製剤の輸血を受けた13例が判明したが、HEV感染の徴候を示した4例中3例がE型肝炎を発症し、1例は一過性のATL上昇を示した。輸血された4製剤のHEVウイルス量とgenotypeは5.4(G4), 5.5(G3), 5.8(G4), 6.8 (G3)log/bagであり、HEV感染を起こさなかった4例へ輸血された4製剤では、<4.4(G3), <4.4(G3), 4.3(G4), 5.5(G3)log/bagであった。genotype4は3より毒性が高い可能性が示唆された。	1

血対ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献No.
100117	2010/3/29	91093	HIV	FDA/CBER 2009 August Guidance for Industry	2009年8月米国FDAは、ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)グループOの感染リスクの高いドナーの管理に関する勧告と題した企業向けガイダンスを発表し、即時適用するよう求めた。 A.HIV-1グループO感染リスクの高い供血者を特定するために問診事項が改定された。以下の質問を供血者問診票(donor history questionnaire)のハイリスク行為についての質問に盛り込むこと。 1.1977年以降、以下の国で生まれたかもしくは居住していたことがあるか:カメルーン、ベナン、中央アフリカ共和国、チャド、コンゴ、赤道ギニア、ケニア、カボン、ニジェール、ナイジェリア、セネガル、トーゴ、ザンビア。それはいつか。 2.1977年以降にこれらの国へ渡航歴がある場合、輸血や血液製剤による治療を受けたか。それはいつか。 3.1977年以降にこれらの国で生まれたヒトもしくは居住していたヒトと性的接触を持ったか。それはいつか。 質問のいずれかを肯定した感染の可能性のある供血者を無制限に供血延期とすること。ただし、最後のHIV-1グループOの曝露から1年後に、以下Cの勧告に従って再エントリーを検討できる。 B.HIV-1グループO抗体の検出感度を有するとラベルのIntended Use項に記載された、供血者スクリーニング用の承認済み抗HIV-1/2テストを実施する場合、上記Aの問診を中止してもよい。 C.HIV-1グループO感染リスクの質問への回答に基づき供給延期とされた供給者の再エントリーについて、最後のHIV-1グループOへの曝露から最低でも1年の保留期間を経た後、供給者は以下の場合、再エントリーしてよい。 1.当該供血者の現在の供血時に、HIV-1グループO抗体の検出感度を有するとラベルのIntended Use項に記載された抗HIV-1/2スクリーニングテストの結果、陰性と判明し、かつ 2.当該供血者が全ての供血者適格基準を満たしている。	
100121	2010/3/29	91085	HIV	Nature Medicine 2009; 15(8); 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直後に採取された。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。	
100121	2010/4/1	100003	HTLV	51st ASH Annual Meeting and Exposition; 2009 Dec 5-8; New Orleans.	長崎市におけるHTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus type 1) の感染率とATL (adult T-cell Leukemia/Lymphoma)の発症率を、(献血者からではなく) 2000-2007年に長崎大学病院を受診した患者 (10,261名)のHTLV-1抗体検査データおよび長崎県がん登録された長崎市内で診断を受けたATL患者(360名) のデータを評価した。その結果、患者10,261名中HTLV-1抗体陽性者は1,392名(男性:653、女性:739)、陽性率は13.57%であり、女性が有意に高かった。HTLV-1 キャリアの大まかな生涯ATL発症リスクは男性7.29%、女性3.78%と推定され、また、出生年別の抗体陽性率および年間HTLV-1キャリア推定人数からキャリア10万人当たりの年間ATL発症率を推定した。本試験の出生年別HTLV-1抗体陽性率は過去に報告された供血者の陽性率と比べて約50%高く、また、過大評価の可能性はあるが、長崎市において高齢者のHTLV-1キャリアの大規模集団が存在することが示唆された。	2

血対ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献No.
100121	2010/4/1	100003	HTLV	XIVth Regional Congress of the ISBT, Asia; Nov 14-18, 2009; Nagoya (P-141) (International Society of Blood Transfusion Vax Sanguinis 2009; 97 (suppl.1) 119)	HTLV-1 (Human T-cell lymphotropic virus type 1)抗体陽性供血者 (74名) から白血球除去前に採取した血液検体の末梢血単核細胞または凝固血液からDNAサンプルを抽出し、HTLV-1プロウイルス量を調べ、献血者のプロウイルス量の分布と過去のデータから血液検体の80%に感染リスクがあると仮定し、感受性を持つプロウイルス量を推定した。その結果、HTLV-1抗体陽性供血者の血液成分中のHTLV-1感染細胞の最大数 (4.9×10^4) は推定される感染性ウイルス量 (6×10^5 感染細胞) よりかなり低く、血清学的スクリーニングと白血球除去によって輸血感染リスクは事実上排除されていることが示された。	3
100121	2010/4/1	100003	アメリカ・トリパノソーマ症	Transfusion 49 (supplement); 2009 (AABB Annual Meeting and TXPO; 2009 October 24-27)	米国の血液供給におけるT.cruzi (Trypanosoma cruzi)スクリーニングの費用対効果についての報告である。米国の供血血液の75-80%にT.cruziスクリーニング検査が行われており、29,000名当たり1名が陽性と考えられる。本報告では、T.cruziの脅威とその制圧にかかる費用を評価するために、異なるスクリーニング条件下で受血者の仮想コホートを設定し、生涯コストと健康に関する結果を比較するために、病気進行モデリングを用いた。7つの供血者もしくは献血検査の方法を分析し、スクリーニングしない場合と比較した。その結果、モデルにおいて最も影響のあるパラメーターは輸血されたポピュレーションの特徴と関連しており、生存率、健康状態ユーティリティおよび将来の健康状態の低下率である。T.cruziに関しては、血清陽性率および伝播効率が最も影響している。本分析は、選択的なT.cruziスクリーニングは全数検査とほぼ同等の効果があり、低コストであることを提示している。	4
100121	2010/4/1	100003	アメリカ・トリパノソーマ症	日本感染症学会第58回東日本地方会 2009; 124 041 (2009 October 30-31)	近年、各地医療機関から依頼のあった在日ラテンアメリカ人心疾患患者41名についてジャーガス病原体Trypanosoma cruzi (T.cruzi) 血清抗体検査を行った結果、15名が明らかに陽性を示し、ジャーガス病が示唆された。更に抗体陽性者血液からT.cruzi-DNAを検出し、また、血液培養の結果2名からT.cruzi虫体を分離した。慢性の病原体キャリアーが日本に存在することが明らかとなったが、媒介昆虫の存在しない国内において感染経路は二次感染であるため、事前の抗体検査で防ぐことが出来る。	
100139	2010/4/23	100100	ウイルス性脳炎	Emerging Infectious Disease 2009; 15; 1671-1672 (October 2009)	2008年7月、オーストリア東部の山岳地帯で6例が感染したTBE (Tick-born encephalitis) アウトブレイクの調査が行われた。初発患者の羊飼いは、高山牧場地に24日間滞在後、髄膜炎の臨床症状を呈し、TBEV (TBE virus)感染陽性と確定された。患者はタニに咬合された記憶はなく、発症8-11日前に非殺菌のヤギ乳および牛乳から製造された自家製チーズを食べていた。同じチーズを食べた6名中5名がTBE感染と診断され、非感染であった1例はチーズを食べた直後嘔吐していた。チーズはヤギ1頭およびウシ3頭の乳から製造されたが、そのヤギはHIおよび中和抗体検査でTBEV陽性であり、ウシ3頭は抗体陰性であった。また、ホエイおよびヤギ乳を与えられ、同じ牧草地で飼育されていたブタ4頭がTBEV抗体陽性を示した。このアウトブレイクは、中央ヨーロッパ高地におけるTBEの振興と、TBE経口感染の高い効率性を示した。	
100142	2010/4/23	100108	ウイルス感染	Emerg Infect Dis. 2009 Nov;15(11):1830-2.	MAYV (Mayaro virus)はアルファウイルス(Alphavirus)属トガウイルス(Togavirus)科に属し、genotype DおよびLの2系統が確認されている。2008年2月、ブラジル北部サンタバーバラにある村でMAYVのアウトブレイクが起こり、患者は発疹、発熱および重篤な間接痛が最長7日間続いた。患者血清検体のIgMをELISAで検査した結果、36検体からMAYVに対するIgMが検出された。MAYV分離株3株がgenotype Dと確認され、また、村で捕獲した蚊にはMAYVの主要な媒介蚊であるHaemagogus janthinomysが含まれていた。	5

血対ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献No.
100145	2010/4/26	100125	ウイルス感染	Eurosurveillance 2009;14(50): pii=19446	2009年8-9月、イタリアにおいて脳髄膜炎と診断された発熱および神経的特徴を伴うびまん性大B細胞性リンパ腫患者に、USUV (Usutu virus)の神経侵襲性感染が認められた最初の報告である。脳脊髄液はUSUV陽性であり、USUVはRT-PCRおよびシーケンスにより血清および血漿で検出された。ウイルス遺伝子のプレメンブレンおよびNS5領域の部分シーケンスはUSUV ViennaおよびBudapestに類似している。	6
100145	2010/4/26	100125	ウイルス感染	Journal of General of Virology 2009; 90; 2644-2649	1996年、インドケララ州で発生した脳炎アウトブレイクの調査において、蚊 (Culex tritaeniorhynchus) のプールからアルボウイルスが分離された。補体結合検査より日本脳炎とウエストナイルウイルスに交差反応を示すアルボウイルスの特徴が示され、アルボウイルス分離株に対する過免疫血清を使用したプラーク減少・中和反応検査の結果、血清は日本脳炎ウイルスでは陽性を示さず、ウエストナイルウイルスで弱陽性であった。このアルボウイルスはバガサウイルス(BAGV)の特徴を示し、脳炎患者の血清は15%(8/53)がBAGV中和抗体陽性を示した。インドからの初のBAGV分離の報告であり、また、人間集団がBAGVに曝露されていることが示唆された。	
100145	2010/4/26	100125	ウイルス感染	ProMED-mail 20090806.2782	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(Institute 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。症状はデング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。	
100145	2010/4/20	100079	ウイルス感染	Transfusion Medicine 2009; 19; 213-217	アルブミン溶液、PTC(プロトロンビン複合体) およびFIX (血液凝固第IX因子) からB19V (パルボウイルスB19)およびTTV (torque teno virus)を除去するナノフィルトレーションの可能性を評価した。実験の規模を小さくし、各製剤に各々のウイルスDNA陽性血清を添加し、35nmに続いて15nmのナノフィルトレーションを行った。ウイルス量の測定はリアルタイムPCRによって行われ、15nmナノフィルトレーションは3製剤からB19Vについて4.0log以上の除去能を示し、TTVについては、15および35nmナノフィルトレーションによりアルブミン溶液およびFIXから各々3.0log以上の除去能を示した。また、これらの処理後、ウイルスDNAは測定されなかったが、一方、15nmナノフィルトレーション後のPTCではTTVが検出された。	7
100145	2010/4/26	100125	ウエストナイルウイルス	Emerging Infectious Disease 2009; 15; 1668-1670 (October 2009)	WNV(West Nile virus)感染状況と2003-2008年に供給された米国製血漿由来静注用免疫グロブリン製剤(IGIV)における中和抗体価の関係が調査された。WNVは1999年に米国に持ち込まれたが、2003年にIGIVのWNV中和抗体平均値が顕著に上昇し、米国人口の0.5%がWNVに感染したと推定された。また、米国の人口における既感染者の割合は、毎年0.1%増加し、IGIVの中和抗体価平均値と概ね相関があった。2008年に出荷されたIGIVの中央抗体価は平均21(n=258)であり、NATでWNV感染を確定したヒトから得られた血漿では更に高い抗体価 (平均208(n=30))であった。血漿中IgG濃度を補正し、IGIV調整濃度10%と比較すると血漿試料はIGIVより100倍高値であった。この結果は、WNV既感染者は米国人口の1%であると推定したこれまでの報告と一致した。	

血対ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献No.
100146	2010/4/26	100126	ウエストナイルウイルス	FDA/CBER Guidance for Industry 2009 November	2009年11月、FDAは企業向けガイダンス、「輸血目的の全血および血液成分の供血者からのWNV(West Nile Virus)感染リスクを減じるためのNAT(Nucleic Acid Tests)の使用」を発表した。勧告(Recommendation)の内容は、 A. 検査、ユニット管理および供血者管理: 1. 輸血目的の全血および血液成分の供血サンプルにつき、承認されたNAT (MP-NATもしくはID-NAT)を用いてWNVの通年検査を行うこと。WNVの高活動地域ではID-NAT (individual donation)を推奨する。 2. MP-NATによる検査の結果、陰性であったミニプールを構成していた検査サンプルのユニットは出荷できる。ミニプールがNAT陽性を示した場合には、ID-NATを用いて各サンプルを検査し、陽性を示したユニットを特定すること。 a. すべてのID-NATで陰性であったユニットは出荷できる。 b. 個別献血が陽性であった場合、そのユニットは廃棄し、120日間の供血延期とし、該当献血から120日前の期間における製品の回収および貯留を推奨する。 3. ID-NATを用いた検査を実施する場合には、A1. 2aおよび2bの手順に従う事を推奨する。 B. MP-NATからID-NATへの切り替え: 1. 血液を収集する地域でのWNV活動が高いことを定義する基準を確立し、バリデーションすること。 2. 血液を集める地域でのWNV活動が高い間、MP-NATからID-NATへ切り替える閾値を設定し、また、活動が収まった際にMP-NATに戻す閾値を設定すること。 3. 実行可能になり次第、ただし、閾値到達から48時間以内に、MP-NATからID-NATに切り替える。 4. この決定に関するSOPを作成し、従うこと。 C. 検査実施の報告 D. 輸血目的の全血および血液成分の表示	
100146	2010/4/26	100126	黄熱	CDC/MMWR 2009; 59(2); 34-37; 2010 January 22	米国赤十字社はYF (yellow fever)ワクチン接種者には2週間の供血延期を求めているが、2009年4月10日、病院の血液バンク管理者は、血液製剤が供血4日前にYFワクチンを接種した米国軍訓練兵89名から (3月27日に) 集められた事に気が付いた。本報告では、供血延期の過失を特定し、輸血に関連したYFワクチンウイルス感染かどうかを決定するために、病院とCDCによって行われた調査を概説している。迅速な回収に関わらず、6ユニットの血液製剤が5人の患者に輸血された。臨床所見や重篤な有害反応を示す検査値の異常は、輸血後一月以内においては、4人の輸血者には見られなかった。5例目は前立腺癌および輸血依存性末期のB細胞性リンパ腫患者であり、ホスピスケアを受け亡くなった。生存者4例のうち3例はYFワクチンウイルスの血清学的反応が検出された。本報告は、輸血に関連したYFワクチンウイルスの感染が起こる根拠を示し、かつ慎重なスクリーニングと直近にワクチン接種したヒトの供血延期の必要性を強調している。	8
100146	2010/4/26	100126	黄熱	CDC/MMWR 2010; 59(5); 130-132 (February 12)	2009年4月、ブラジルにおいて母親が分娩後に黄熱ワクチンを接種し、黄熱ワクチンウイルスが母乳を介して乳児へ伝播したとの報告がなされた。乳児はほぼ母乳のみで育ち、生後23日に抗痙攣薬に治療を要する発作で入院し、髄膜脳炎の治療のため抗菌・ウイルス剤が投与された。乳児のCSF(脳脊髄液)からは17DD黄熱ワクチンウイルスが検出され、血清およびCSFに黄熱特異的なIgM抗体も検出された。調査の結果、乳児は母乳を介した黄熱ワクチンウイルス感染と特定され、黄熱ウイルスの曝露が避けられないもしくは延期できない場合を除き、授乳中の女性への黄熱ワクチン接種は行うべきではない。	9

血対ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献No.
100146	2010/5/20	100158	感染	Google News 2009 December 18	2009年12月18日、臓器提供者から少なくとも1人の臓器移植者に極めて珍しい感染が認められ、初のアメーバ(<i>Balamuthia mandrillaris</i>)のヒト-ヒト感染が報じられた。11月にUMMC (University of Mississippi Medical Center)で神経障害で亡くなった患者から臓器提供を受けた4例のうち、2例は重症(それ以外は無症状)であり、CDCは1例に <i>Balamuthia mandrillaris</i> を確認した。この微少寄生虫は土壌で発見され、ヒト、ウマ、イヌ、ヒツジおよび霊長類に脳炎を引き起こす。免疫抑制状態にある臓器移植患者では危険な寄生虫である。ヒト感染は極めて珍しく、1990年の発見後、世界で150例のみが報告されている。	
100146	2010/4/26	100126	クラミジア	Infection, Genetics and Evolution 9; 1240-1247; 2009	フランスにおいて、家禽屠殺場の従業員3例に非定型肺炎がおき、10の養鶏場で疫学調査が行われた。25調査群中14群にクラミジア関連因子が検出され、オウム病クラミジア(<i>Chlamydophila psittaci</i>)が検出されたのは陽性群中1群のみであり、これまでに分類されていない新規クラミドフィラ属の存在が明らかとなった。更に6陽性群からクラミジア菌を分離した結果、すべてのサンプルにおいて16s rRNA遺伝子配列の相同性がほぼ一致し、また、現在認められているクラミドフィラ属の株とは異なるが、同属であることが示された。一方、ompA遺伝子の配列は分離菌間で大きく異なった。各農場はこの新しいクラミジアの異なる株によって感染されたことが示された。	10
100147	2010/4/26	100127	細菌感染	Transfusion 49; 2152-2157; 2009 October	日本において初流血除去導入前および導入後の血小板濃厚液(PC)の細菌汚染頻度を調査した。日本赤十字社が供給する、初流血除去導入前および導入後の有効期限切れPCを用い、保存から4日以上後に血小板検体をサンプリングし、好気性および嫌気性ボトル双方に10mL量を接種した。その結果、細菌感染は初流血除去導入前後で0.17%(36/21,786)から0.05%(11/21,783)に減少し(減少率71%)、臨床的に重大な細菌の汚染件数は4件(0.018%)であった。本結果より、初流血除去の効果は細菌汚染頻度において顕著であった。また、細菌汚染頻度は西欧諸国と同等であり、培養スクリーニング検査は非実施であるにも関わらず、日本ではPC輸血後の敗血症反応の発現頻度が低いのは、日本でのPCの保存期間が72時間と短い事が理由として考えられ、この重要性を示唆する結果であった。	11
100148	2010/4/26	100128	チクングニヤウイルス感染	CDC/Traveler's Health 2010 April 7	2010年4月7日現在のアジアおよびインド洋におけるチクングニヤ熱のアウトブレイクについてCDCが報告した。当該地域における最近のチクングニヤ活動の高い地域は、インドネシア、タイおよびマレーシアであり、各国のアウトブレイク状況が示された。医者へのアドバイスとして、チクングニヤはマラリアやデングと発熱・悪寒・全身筋肉痛などの症状が似ているが、チクングニヤにおいては、急性期後に関節痛や関節炎が長引き、リウマチの検査が必要かと思われることがある。また、当該疾病が報告されている地域への渡航者に向け、露出している肌への虫除けの使用など、アドバイスも掲載されている。	12
100148	2010/4/26	100128	チクングニヤウイルス感染	日本感染症学会第58回東日本地方会 2009; 124 041 (2009 October 30-31)	2009年5-6月、東南アジアから帰国後関節痛を主訴に来院した3例はチクングニヤウイルスIgM抗体および中和抗体陽性であり、血清学的にCHIKF(Chikungunya fever)と診断された。3例はそれぞれインドネシア・スマトラ島、インドネシア・ジャワ島もしくはマレーシア・クアラランブール郊外に渡航し、いずれも現地で発熱および関節痛が出現した。解熱したが帰国後も関節痛は持続し、受診に至った。	

血対 ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献 No.
100152	2010/4/27	100140	デング熱	AABB Annual Meeting and TXPO; 2009 Oct. 24-27; New Orleans (Transfusion 2009; 49 suppl. S66-030G)	プエルトリコ(PR)では2007年に2005年のアウトブレイクより更に大きなデング熱アウトブレイクが起き、この間の供血者におけるデング熱ウイルス血症の割合について調査が行われた。調査用に保存された供血サンプルは米国およびPRで輸血されたユニットであり、TMA (transcription mediated amplification assay)で初回陽性 (Initially reactive:IR)であったサンプルは再検査が行われ、再度陽性(repeat reactive:RR)を示した場合には追加の検査が行われ確定された。検査が実施された15,350サンプルのうちIRは28、RRは25サンプルであり、陽性の割合は1:614であった。また、米国に輸出されたデング熱陽性供血者は12例(1:533)、PRでは13例(1:689)であった。RRサンプル中約半数はIgM陰性で高力価ウイルス血症を示し、細胞培養検査において感染性が認められた。デング熱が流行している間は供血者のスクリーニングの措置が検討されるべきである。	13
100157	2010/5/6	100150	デング熱	ProMED-mail 20090831.3065	ベトナムハノイ市では、デング熱症例が深刻な増加を示しており、2009年初から8月下旬までに2500症例が報告され、これは2008年の同時期と比べて10倍以上であった。また、ホーチンミン市ではデング熱症例数の急増はないものの、多くの患者が重症化しており、死亡例も多くなっている。同市の第一小児病院は、毎日20-25人がデング熱症例のため来院しており、小児のデング熱症例は、感染後1-2日は手足口病やH1N1インフルエンザとの判別が難しいためデング熱への警戒をゆるめることがあるが、小児は死に至ることがあると注意喚起した。	
100157	2010/5/6	100150	バベシア症	ABC Newsletter #41; 4-5; 2009 November 13	ARC (American Red Cross)はバベシア症の拡大報告を受け、米国7州での供血検査の実施を提案している。近くTransfusion誌に掲載予定の研究報告3報では、1.供血血液のBabesia microtiに対するIgG抗体を調査した結果、コネチカット州およびマサチューセッツ州で広範囲な拡大が確認され、2. ロードアイランド州における輸血を介した感染の広がりを特定し、3. 2005-2007年にARCのHemovigilance Programに報告されたTTB (transfusion-transmitted babesiosis)症例の分析が成された。これらの報告は、バベシア症およびTTBが増加している危険性への懸念が強調されており、ARCは感染地域での供血血液検査を行う2つの提案を作成した。まずコネチカット州でIFA(immunofluorescence assay)による (全血献血された) 供血血液検査、陽性供血者の供血延期などを行い、この結果次第ではあるが、他の6州でも検査範囲を広げる予定である。バベシア症はIxodes属のマダニによって伝播し、大部分の感染者は無症候か軽症で何ヶ月も続く可能性がある。現在、FDAが認可した検査方法はなく、寄生虫保有者が供血した場合、受血者への輸血を介した感染の可能性がある。	14
100157	2010/5/6	100150	パルボウイルス	Blood 114(17); 3677-3683; 2009 October 22	成分輸血によるパルボウイルスB19感染を評価するために、供血者と受血者の関係が既知である保存血液検体およびB19V DNA定量可能なPCRを用いてB19V感受性 (抗B19V IgG陰性) である受血者のB19V感染について調査した。輸血前B19VのIgG抗体陽性率が78%である手術歴のある患者群に輸血が行われた105名の供血者から成る112のB19V DNA陽性である成分輸血について評価した。B19V DNAが 10^6 IU/mL以下である成分輸血を受けた受血者24名には感染が認められず、B19V DNAが 10^{10} IU/mL以上である成分輸血を受けた輸血前の抗体陽性である受血者1名に既往反応が認められた。B19V DNAが 10^6 IU/mL以下である成分輸血からは感染は起こらない、もしくは、まれであることが示唆され、献血の定常的なスクリーニングにB19V DNAのNAT検査は不要であることを指示している。	15

血対ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献No.
100157	2010/5/6	100150	ボリビア出血熱	Emerging Infectious Disease 2009; 15; 1526-1528 (September 2009)	BHF(Bolivian hemorrhagic fever)は1959年にボリビア東部でのアウトブレイク発生時に初めて報告され、2007年2-3月、ボリビアで少なくとも20例(死亡3例)のBHF疑い例が報告された。2008年2月には少なくとも200例(死亡12例)の疑い例が報告され、19症例の血清を間接免疫蛍光法およびPCRを用いて検査した。その結果、アレナウイルス5株が分離され、ウイルスRNAの遺伝子配列の結果、マチュポウイルスを確認し、8つの主要な系統に分類された。その後も、マチュポウイルスは孤発症例やボリビアでのBHFアウトブレイクの原因となっているが、5例(死亡3例)の農業従事者である患者については、5例ともBHF感染歴のある患者からの血漿成分輸血を受けたが、3例は死亡した。病状が重篤化する前に、マチュポウイルスによって免疫が惹起された血漿を投与することが生存率を高くする。	
			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/ul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。	
100157	2010/5/6	100150	レトロウイルス(XMRV)	PLoS ONE 5(1): e8519. doi:10.1371/journal.pone.0008519	2009年10月に米国で報告されたCFS (Chronic Fatigue Syndrome)患者101名のうち68名に(これまで前立腺癌との関連が示唆されている)新規ガンマレトロウイルスXMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus)を検出した知見を受け、英国においてCFS患者186名の血液試料からDNAを抽出し、nestedPCRによりXMRVのスクリーニングが行われた。DNAの質の確認には細胞内β-グロブリン遺伝子が増幅され、またネガティブコントロール(水)およびポジティブコントロール(XMRV感染分子クローン)も実施された。186例試料すべてにおいてβ-グロブリン遺伝子は増幅されたが、XMRVおよび(関連性の高い)MLV (murine leukemia virus)は検出されなかった。英国においてはCFSとXMRVの関連を示す証拠は見つからなかったが、北米と欧州ではXMRV有病率に集団差がある可能性があり、(これまでに)二つの米国グループは前立腺癌組織にXMRVを検出し、二つの欧州の研究では検出されなかった事実もこの可能性を説明するかもしれない。	16
100158	2010/5/6	100151	レトロウイルス(XMRV)	Science 2009; 326; 585-588	CFS(Chronic Fatigue Syndrome)患者の血液細胞に感染性レトロウイルスXMRV(xenotropic murine leukemia virus-related virus)を検出した。CFSは原因不明の衰弱していく疾患で、世界中で1700万人が罹患していると推定されている。CFS患者の末梢血単核球を調べた結果、ヒトgammaretrovirusであるXMRVのDNAが、患者101例中68例(67%)に検出され、健康対照者では218例中8例(3.7%)であった。細胞培養の結果、患者由来のXMRVは感染性があり、ウイルスの細胞を介したおよび無細胞性感染のいずれも可能性が示された。CFS患者由来の活性化PBMC、B細胞、T細胞に曝露した後、非感染初代培養リンパ球および指標細胞培養系には二次感染が認められた。これらの結果は、XMRVがCFSの病原性における要因となる可能性を示唆した。	

血対ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献No.
100133	2010/3/18	91020	インフルエンザ	CDC FluView 2009-2010 Influenza Season Week 1 ending January 9, 2010	米国CDCのインフルエンザ部門からの週刊報告であり、week 1 (2010年1月3-9日) における国内インフルエンザ活動は減少し続けている事が報告された。ヒトにおける新規インフルエンザAウイルス感染1例の報告もあり、ウイルスはブタインフルエンザA (H3N2)と確認され、2009年11月に調査が行われた。感染者のブタとの接触は明らかではなく、ヒト-ヒト感染を疑う証拠は認められていない。	17
100136	2010/4/23	100097	インフルエンザ	日本ウイルス学会第57回学術集会 1P074 (p.355)	日本で採血された血漿を原料として製造された静注用グロブリン製剤(IVIG)にClassical Swine Influenza A(H1N1) virusおよびInfluenza A(H1N1) pdm virusに反応する抗体が含まれているか調べ、ドナーが免疫を獲得している可能性について検討した。その結果、IVIGにブタおよび新型コロナウイルスに対するHIおよびNT活性がそれぞれ8倍、64倍と認められ、日本において、ある程度の率でInfluenza A(H1N1) pdm virusに反応する抗体を保有するドナーが存在すると推測された。	
100147	2010/4/26	100127	新型インフルエンザ (H1N1)	ABC Newsletter #38. 2009 Oct 23; 13-14.	欧州連合の血液規制委員会 (Blood Regulatory Committee)は、H1N1インフルエンザパンデミックが血液供給に不足をもたらすとの報告があることから、血液供給を十分確保するために2つの規制を緩和する事を検討している。欧州各国の代表は、深刻なパンデミックにより10-15%の輸血用血液が不足となる事を懸念している。委員会はEBA (European Blood alliance)、欧州内のassociation of national suppliers and regional alliancesおよび各国規制機関 (Competent Authority)に出席を依頼し、安定供給を維持するためにどの規制を緩和するか検討した。インフルエンザ様症状回復後の献血延期期間の短縮 (14日から7日もしくは5日へ) およびヘモグロビン値の基準の緩和 (女性:12.5から12g/dLへ、男性:13.5から13g/dLへ)を検討している。	18
100147	2010/4/26	100127	新型インフルエンザ (H1N1)	Clinical Infectious Diseases 2010; 672-678	重症パンデミック2009インフルエンザA(H1N1)ウイルス感染とイムノグロブリンG2(IgG2)欠損との関連を調査するため、H1N1感染患者集団におけるIgGサブクラスのレベルを調べた。H1N1感染患者は、重症・中程度・健康妊婦に分類し、血液サンプルを比較した。低アルブミン血症、貧血、総IgG・IgG1・IgG2レベル低下については、統計学的に有意に重症H1N1感染と関連が認められた。多変量解析後にも有意差が見られたのは低アルブミン血症と平均IgG2レベル低下であった。IgG2欠損患者を平均90日間追跡調査したところ、低アルブミン血症はほとんどの患者で解消していたが、IgG2欠損は解消しなかった。健康妊婦では軽度のIgG1/IgG2低下が認められたが、H1N1感染妊婦ではIgG2レベルが有意に低かった。	19
100147	2010/4/26	100127	新型インフルエンザ (H1N1)	Emerging Infectious Diseases 2010; 16 (4); 722-723 April 2010	日本血液センターは献血後にインフルエンザA/パンデミック (H1N1)2009感染の可能性のある血液製剤につき、NAT(nucleic acid amplification technology)を用いてウイルス遺伝子を検査した。献血後7日以内にインフルエンザの症状を示した96人の供血者から血漿96検体および赤血球67検体を検査した結果、パンデミック(H1N1)2009ウイルスはいずれの検体でも検出されなかった。パンデミック(H1N1)2009ウイルスにおけるウイルス血症は非常に低くNATで検出されない、もしくはウイルス血症を確認できない程短い期間であることが示唆される。	20

血対ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献No.
100148	2010/4/26	100128	新型インフルエンザ (H1N1)	Eurosurveillance 2010;15(9): pii=19498	2009-2010年のノルウェーにおいて、2009パンデミックインフルエンザA(H1N1)ウイルスのhaemagglutinin HA1に変異のあるD222Gは死亡および重篤症例に頻繁に認められたが、中程度の症例では事実上認められなかった。この差異は統計的に有意であり、本結果は、この変異と臨床症状間における因果関係と一致している。本報告は、重症例の転帰と関係のあるパンデミックウイルスにおける変異の特定を行った最初の報告である。一方、非重篤症例においても、実際に変異ウイルスが非常に低い頻度で流行しているかを判断するために更なる軽度の症例数が必要である。	21
100148	2010/3/1	90967	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事を確認した。	
100166	2010/5/27	100182	新型インフルエンザ (H1N1)	FDA/CBER Guidance for Industry (DRAFT) 2009 November	2009年11月、FDAは企業向けガイダンス案、「パンデミック (H1N1)2009ウイルスに対応した供血者の適合性、血液製剤の安全性および血液供給の保全について評価するための勧告」を発表した。勧告 (Recommendation)の内容は、 A.交代要員の教育 B.供血者の適合性 C.供血延期:使用可能なデータは、パンデミック(H1N1)2009インフルエンザ感染又は疑いのある患者、もしくはインフルエンザ様症状を呈する患者との接触のあった場合に供血延期を求めている。供血者は供血日に健康であることを確保するため、パンデミック (H1N1)2009インフルエンザ感染又は疑いのある供血者は、解熱剤の利用なく解熱し、無症状となってから少なくとも24時間の供血延期をすること。使用可能なデータは、パンデミック(H1N1)2009ウイルスに対する生もしくは不活化インフルエンザワクチンを接種した後、もしくは、予防目的で抗ウイルス薬であるオセルタミビルおよびザナミビルを使用した後の供血延期を求めている。しかし、パンデミック(H1N1)2009インフルエンザ感染又は疑いのために抗ウイルス薬を服用した供血者は上述と同様少なくとも24時間の供血延期をすること。血液製剤の管理:供血後48時間以内にパンデミック (H1N1)2009の感染又は疑いがある、もしくは、インフルエンザ様症状を呈したという供血後の情報を受けた際には、メディカルドクターはSOP(標準操作手順書) に従い供血製品の安全性を評価すること。なお、この勧告は、全血液および輸血に適用される血液成分に適用される。	
100168	2010/5/27	100184	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、Ig G2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Ig G2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。	
100168	2010/5/27	100184	鳥インフルエンザ	Virus Genes. 2009 Aug;39(1):76-80.	トリインフルエンザH5N1ウイルスの感染者における組織分布および肺以外の臓器での複製能を調査するため、感染患者の剖検を実施した。ウイルス量は脾臓に比べて肺で最も多く、心臓・肝臓・腎臓・大小腸または脳ではウイルスは検出されなかった。また、ウイルス量は右肺に比べて左肺でより多く検出され、左肺の病理組織により重篤な損傷が認められた結果と一致し、また、左肺組織には+/-鎖双方のウイルスRNAが存在した。一方、低ウイルス量であった脾臓には+鎖ウイルスRNAは認められず、循環血液などによって運ばれた可能性が示唆される。	22

血対 ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献 No.
100109	2010/3/29	91085	BSE	PLoS ONE 2009; 4; E6175	魚類におけるTSE(transmissible spongiform encephalopathies)発症についての知見を得るため、gilthead sea bream(sparus aurata: ヨーロッパヘダイ)にBSE感染ウシもしくはスクレイビー感染ヒツジのホモジネートを経口投与した。魚に臨床症状は現れなかったが、投与2年後、魚の脳は神経変性の徴候と抗タイPrP抗体に陽性を示す沈着物の蓄積が認められた。非感染動物由来の脳を投与された対照群はこのような徴候はなかった。TSE感染脳よりもBSE感染脳投与された魚に多数のプロテアーゼK抵抗性沈着物が急速に現れ、アミロイド様成分と一致した。公衆衛生上の潜在的なリスクの懸念が高まる。	
100110	2010/4/23	100101	BSE	Schweiz Tierheikd 151; 433-436	スイスにおいて、BSE (bovine spongiform encephalopathy)を発症したウシの仔 (グループA)に、血漿中PrPres (protease-resistant prion protein)が産生されているかを調査し、また、健常ウシ (グループB)と陽性頻度を比較した。グループAはBSEを発症したウシの仔181頭、グループBは2001-2006年にBSE症例のないスイスの健常ウシ240頭で成っている。すべての血漿はAlicon PrioTrapを用いて評価され、PrPresの生前検査が行われた。仔181頭中29(16.1%)は血漿中PrPres陽性であり、母ウシがBSEを発症する1年以内前に生まれた仔は、母ウシ発症の1年以上前に生まれた仔より、PrPres陽性血漿の頻度は顕著に高く、健常ウシでは240頭中10 (4.2%)であった。PrPres はウシ血液中に検出可能であり、健常ウシ群よりBSE発症ウシの仔により高頻度検出された。	23
100147	2010/4/26	100127	クロイツフェルト・ヤコブ病	Neuropathology 29(5); 625-31; 2009 October	日本CJDサーベイランス委員会 (CJD Surveillance Committee)により、最近の9年間で登録された患者に行われた医療 (外科処置、脳神経外科処置、眼科手術および輸血) が調査された。孤発性CJD (sporadic CJD)753名と対照被験者210名から成る症例対照試験において、プリオン病がsCJD発症前に調査対象の医療を介して伝播したことを示すエビデンスを見出せなかった。これまでに報告された症例対照試験のレビューにおいて、輸血がCJDの有意なリスク因子であることが示された事はなく、本試験も同様の結果であった。本試験において、sCJD発症後に手術を受けたsCJD患者の4.5% はsCJD発症後に手術 (0.8%が脳神経外科処置および1.9%が眼科手術) を受けており、sCJD発症後ですら手術 (脳神経外科処置および眼科手術を含む) を受けた患者がいる事実は、医療処置を介したプリオン伝播の可能性を除外できないことを示唆している。	24
100121	2010/3/29	91089	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	AABB Weekly Report 15(39) 2009 October 22	米国AABBのTTD(Transfusion Transmitted Diseases) CommitteeがAABBのBoard of Directorへ提出したTSE (Transmissible Spongiform Encephalopathies)の現状と輸血の安全性に関する報告書である。これまで、vCJDを発症した3例からの輸血によってvCJDプリオンが伝播した4例の報告がある。そのうち、3例はvCJD発症に至り、他の要因で亡くなった1例は脾臓およびリンパ節からvCJDプリオンが検出されたが、vCJDの兆候を示さなかった。その患者はプリオン遺伝子の129番目コドンがヘテロ (MV)であった。また、vCJDを発症したドナーから血漿分画製剤を投与された患者に、vCJDプリオンが検出されたが、この患者もvCJDの兆候はなかった。米国FDAは2009年6月に、米国内供給された血漿製剤給血者のvCJD伝播のリスクに関する新しいモデルをTSE Advisory Committeeで発表した。最大推定リスクは1/12,000のままであり、米国患者のリスクは「極めて低い」としている。しかし、MVもしくはVV遺伝子型である無症候患者から病原性プリオンが検出されたことから、非MM遺伝子型患者にvCJD症状が現れるか、非MM遺伝子型患者はvCJDプリオンの感染キャリアーとなるかについて解決が待たれる。	

血対ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献No.
100130	2010/4/20	100080	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	AABB Weekly Report 16 (10) 2010 March 12	NIH (National Institute of Health)の研究者はマウスにおいてプリオン関連の障害の特徴であるスポンジ様の脳損傷を引き起こさないプリオン病の新しい形状を報告した。この新しいプリオン病は脳動脈を破壊するアルツハイマー病と関連した脳アミロイド血管障害と似ている。本研究は、プリオン病の徴候が多数発現したが、プリオン病を代表するニューロン内外のスポンジ様の穴は観察されず、マウス脳は動脈、静脈および毛細血管の損傷により血管外で捕捉されたプリオン蛋白ブラークが蓄積されていた。	25
100133	2010/4/23	100094	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Haemophilia 2010; 1-9	英国において、vCJD(variant Creutzfeldt-Jakob disease)のリスクが高いと考えられるが、神経症状を呈しない血友病患者17例 (剖検11例および生検7例) につき、疾病と関連のあるPrPres(protease-resistant prion protein)の検出を検討した。1剖検の脾臓組織はウエスタンブロット解析の結果、PrPres強陽性を示した。組織の由来元である73歳男性患者は、神経症状を発現しなかったが、プリオン蛋白のコードン129番目がヘテロ型 (メチオニン/バリン) であり、vCJD感染ドナーからの供血を含む (もしくは不明な) 第VIII因子製剤を投与されていた。他にも赤血球製剤投与や外科手術、内視鏡を経験しており、諸要因を介する関連リスクのうち、英国血漿製剤投与からの感染が最も示唆される。	26
100158	2010/5/6	100151	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Biologicals 2009; Available Online 1-3 2009 November 19	感染性プリオンタンパクの除去を目的とした孔径15nmのウイルス除去フィルターの評価を行った。フィルター濾過前にアンチトロンビンサンプルに異なる二つの方法で調整されたプリオンサンプルをスパイクした。動物を用いたバイオアッセイによるLRF (log reduction factor)は、2回の独立した濾過において ≥ 4.72 および4.00であった。しかしながら、感染性は15nmフィルター濾過したサンプルの超遠心分離後の沈殿物と上清の両者に検出され、完全除去は困難であることが示された。本データは、感染性プリオンタンパクの一定量は直径15nmより小さい、かつ (もしくは) 可溶性であるとの結論を提示している。	27
100158	2010/5/6	100151	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	FDA/CBER 2009 September 7	FDAのCBERは、米国承認血漿由来第VIII因子製品(pdFVIII)によるvCJD(variant Creutzfeldt-Jakob disease)リスクの可能性についての概要を公表し、要点として以下が示された。 ○近年、米国承認pdFVIII製品を投与された血友病Aおよびvon Willebrand病患者にvCJDが発病するリスクに関して疑問が提起されている。 ○リスク評価の結果、FDA、CDCおよびNIHも含めて米国PHS (Public Health Service)は、米国承認pdFVIII製品を投与された血友病Aおよびvon Willebrand病患者へのvCJDリスクは、はっきりとは分からないが、極めて小さい可能性が最も考えられる。第IX因子を含めた他の血漿由来製品によるvCJDリスクは同程度小さいもしくはより小さい可能性が最も考えられる。 ○新しい情報を得るには、Hemophilia Treatment Centerの血友病もしくはvon Willebrandにおける専門家に尋ねること。	
100159	2010/5/20	100158	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Lancet 2009; 374; 2128-2128	2008年6月、30代男性が13ヵ月に亘る人格変化、進行性不安定および知能低下にて入院し、2009年1月に死亡した。病歴において輸血および他人からの臓器移植を受けていなかった。、患者PRNP (prion protein gene)のコードン129には疾病と関連が知られている変異はなく、ヘテロ接合体であった。vCJD (variant Creutzfeldt-Jakob)との診断は、臨床症状と進行、MRI所見、他の診断を排除した結果なされ、また、孤発性CJDは不適当と判断された。ヒトPRNPのコードン129における多型がプリオン病の大きな感受性因子となっており、これまでのvCJDでは全症例がメチオニンホモ接合体であった。	28

血対 ID	受理日	番号	感染症 (PT)	出典	概要	新出文献 No.
100164	2010/5/27	100180	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	ProMED-mail 20100107.0076 [1] (UK: National CJD Surveillance Unit - monthly statistics as of 5 Jan 2010)	英国CJDサーベイランスユニットの月間統計によると、2010年1月5日現在、2009年の確定もしくは疑いvCJD患者の総数は170名(死亡:166名、生存:4名)である。2009年に2名のvCJD新規症例が登録されたが、英国におけるvCJDアウトブレイクは減少しているとする見解と一致している。	29
100164	2010/5/27	100180	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	UK Department of Health, SaBTO (Summary of the 8th Meeting); 2009 October 27	英国SaBTO(Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissue and Organs)の第8回会議(2009年10月27日開催)の要旨が示されている。プリオンフィルターについて、プリオンフィルター処理赤血球の安全性を評価する臨床試験(PRISM trail)および同製剤の有効性評価からの新しいデータがvCJDワーキンググループから報告された。臨床試験の初期結果は有望であったが、この試験には完了までに時間がかかる事が分かり、動物を使用した内部の有効性試験からデータが得られるのは2014年になる。これらの情報と分析から、委員会は1. 本フィルターが感染を低減する十分な証拠が現在はあるとし、2. PRISM臨床試験の完了を条件とし、フィルター処理赤血球は1996年1月1日以降に生まれたヒトへの提供を推奨する。	30
100165	2010/3/29	91081	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。	
100165	2010/3/29	91081	異型クロイツフェルト・ヤコブ病	Vox Sanguinis 2009; 97(3); 207-210	英国ではvCJD(variant Creutzfeldt-Jakob disease)症例における血漿分画製剤の投与歴を明らかにするため、英国NCJDSU(National CJD Surveillance Unit)が患者の親戚や診療機関および病院を通して集めた記録の調査が行われた。NCJDSUでは問い合わせのあった全vCJD症例につき、リスク要因となる情報収集を行っている。その結果、168例の英国内vCJD症例のうち9例がのべ12回血漿分画製剤の投与を受けていた(1例はvCJDリスクが起きる前の1970年であり、それ以外は1989-1998年であった)。英国CJD Incident Panelのリスク評価基準によると、11については低リスク製品であり、1つは低もしくは中程度のリスクであった。今日までの英国内vCJD症例はいずれに関しても血漿分画製剤投与による感染ではないと考えられたが、今後、vCJDを発症する可能性は排除されない。	

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日		第一報入手日 2009. 12. 20	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称 人血清アルブミン		研究報告の公表状況		Sato S, Matsubayashi K, Sakata H, Takeda H, Kato T, Ikeda H. XIVth Regional Congress of the ISBT, Asia; Nov 14-18, 2009; Nagoya.	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	○E型肝炎ウイルス(HEV)陽性血液の輸血を受けた受血者のルックバック調査 目的:2004年までに輸血によるHEV感染症例を少なくとも2例観察した。それ以来、日本赤十字社では北海道において、HBV/HCV/HIV-1に加えて、HEV NATスクリーニング検査を行っている。本試験の目的は、HEV陽性血液の輸血を受けた受血者のルックバック検査を行うことにより、輸血によるHEV伝播が生じる要因を検討することである。 材料および方法:2005年1月～2006年3月まで、全ての供血者検体について、HEV-NATスクリーニング検査を行った。しかし、一部の血液製剤は検査結果が判明する前に輸血されていた。2006年4月以降、北海道で採血された血液製剤はHEV-NATスクリーニング後に供給されている。過去の供血保管検体のルックバック検査で判明したHEV陽性血液製剤の輸血を受けた受血者の肝機能およびHEVマーカー(抗HEV抗体、HEV-RNA)を検査した。 結果:ルックバック検査により、HEV陽性血液製剤の輸血を受けた受血者13名が判明した。輸血前検体がHEV RNAまたはHEV抗体陽性だった者はいなかった。HEV感染の兆候を示した4名の受血者のうち、3名がE型肝炎を発症し、1名は一過性のALT上昇(ピーク:61IU/mL)を示した。4本の輸血済み血液製剤におけるHEVウイルス量とgenotypeは、5.4 (G4), 5.5 (G3), 5.8 (G4), 6.8 (G3) log/bagだった。HEV感染を起こさなかった受血者4名に輸血された4製剤では、<4.4 (G3)、<4.4 (G3)、4.3 (G4)、5.5 (G3) log/bagであった。5名は輸血直後に亡くなり、評価できなかった。 結論:血液製剤中のHEV高値(>5.4log/bag)がウイルス伝播に関連付けられると思われた。また、遺伝子型4は遺伝子型3より毒性が高い可能性がある。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見 HEV陽性血液の輸血を受けた受血者のルックバック調査から、血液製剤中のHEV高値(>5.4log/bag)がウイルス伝播に関連付けられると考えられたとの報告である。 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。最近ある遺伝子型のHEVは耐熱性であるとの成績が発表され、液状加熱の有効性に一部疑念を生じている。しかし、血漿分画製剤で最も長い歴史を持つアルブミンにはHEVの侵淫度が遥かに高い過去から現在に至るまで世界的にHEV感染例がないとの疫学的事実があることから、本剤の安全性は確保されていると考える。					今後の対応 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。



Monday: Parallel Session

S2: TTI

2A-S02-01

PREVALENCE OF HEV INFECTION AMONG JAPANESE BLOOD DONORS

Ikeda H¹, Matsubayashi K¹, Sakata H¹, Takeda H¹, Sato S¹, Kato T¹, Abe I², Hino S³, Tadokoro K³

¹Japanese Red Cross Hokkaido Blood Center, Sapporo, Japan ²Japanese Red Cross Plasma Fractionation Center, Chitose, Japan ³Japanese Red Cross Society, Blood Service Headquarters, Tokyo, Japan

Hepatitis E virus (HEV) infection had been recognized to be extremely rare in industrialized countries. Recently, however, increasing reports of hepatitis E including transfusion-transmitted cases are reported in Japan and other industrialized countries.

So far, we have experienced four cases of transfusion-transmitted hepatitis E (TTHE). In 2004, we reported the first molecularly confirmed case of TTHEV, where infection route of the causative donor was not very clear. Then surveys of HEV prevalence in blood donors were undertaken and showed that higher prevalence of IgG anti-HEV in eastern Japan, and the positive rates in female donors were lower than that in male donors. There is a clear age-dependency in IgG anti-HEV prevalence in blood donors in Japan.

Meanwhile, we experienced the second case of TTHE. The causative donor had a barbecue party at a restaurant with his family and enjoyed yakiniku dinner including pig liver and/or intestines. Six of whom including the causative donor and his father were positive for IgM anti-HEV. The father died of fulminant hepatitis E after the barbecue party. HEV isolates from the donor also showed 99.9% homology with that from his father based on nearly entire HEV genome and was classified into genotype 4 that was indigenous to Hokkaido.

This case suggests that there are HEV carriers among blood donors in Japan and HEV infection does not necessarily lead to hepatitis symptoms. For this possibility, we decided to implement preliminary HEV NAT screening in Hokkaido in 2005. However, after the start of this preliminary NAT, we experienced two additional cases of TTHE in 2005 and 2006 because of the delay of the results of NAT. It took almost a week to obtain the results and some blood products, especially platelets concentrates, were already transfused before the NAT. In 2006, we implemented real-time HEV NAT screening.

Up to the end of 2008, the frequency of HEV RNA-positive donors is approximately 1/7700. Male positive donors were dominant. Also, genotype 3 was a dominant genotype. About half of the donors showed the elevation of their ALT level above 45 IU/l during follow-up period. In all of the HEV RNA-positive donors, ALT level came down below 45 IU/l within 50 days after their donation. The HEV RNA-positive donors were also followed-up for their HEV RNA. In all of them, HEV RNA became under the detectable level up to 62-76 days after the donation. The significant increase of the virus level after the donation was observed in 43% of the donors. Compared to hepatitis E patients, a) HEV-NAT-positive donors were younger, b) genotype 3 is dominant in contrast to genotype 4 dominance in hepatitis patients. Sequence analyses showed that most of the representative strains from HEV NAT-positive blood donors exhibit over 93% sequence homology with the corresponding swine isolates suggesting that most of HEV are from pigs through food-borne routes.

2A-S02-02

EPIDEMIOLOGY OF HEV INFECTION AMONG BLOOD DONORS IN HOKKAIDO, JAPAN

Matsubayashi K¹, Sakata H¹, Sato S¹, Kato T¹, Abe I², Hino S³, Ikeda H¹
¹Japanese Red Cross Hokkaido Blood Center, Sapporo, Japan ²Japanese Red Cross Plasma Fractionation Center, Chitose, Japan ³Japanese Red Cross Society, Tokyo, Japan

Background: Recent studies have revealed that indigenous hepatitis E virus (HEV) strains cause domestic hepatitis E in industrialized countries including Japan. Several cases of transfusion-transmitted hepatitis E have been reported there.

Aims: To clarify the characteristics of HEV infection among blood donors in Hokkaido, Japan, and to consider preventive measures for HEV transmission via blood transfusion.

Methods: A total of 1,098,989 serum or plasma samples from blood donors in Hokkaido from January 2005 to December 2008 were tested for the presence of HEV RNA by real-time reverse transcription (RT)-PCR using 20-pooled samples. Blood samples positive for HEV RNA were tested for the presence of IgM and IgG anti-HEV by ELISA, and measured for HEV viral load by real-time RT-PCR. HEV strains from the HEV positive donors were phylogenetically analyzed by direct sequencing of RT-PCR products of regions of HEV ORF1 and ORF2. Questionnaire was mailed to the HEV RNA positive donors to collect the data on their history of intake of animal meats within 2 months previous to the donation. The donors positive for HEV RNA were looked-back and followed-up before and after their positive donations. Results: HEV RNA was detected in 142 (105 males and 37 females) donors and the overall prevalence of the HEV infected donors was 0.013% (0.015% in males and 0.009% in females) between 2005 and 2008 in Hokkaido. The yearly prevalence of HEV RNA-positives in male and female donors were 0.01% and 0.011% in 2005, 0.016% and 0.011% in 2006, 0.017% and 0.003% in 2007, and 0.02% and 0.009% in 2008, respectively, suggesting progressive expansion of HEV infection in male donors. No clear seasonality of the infection was observed during the period. Of the 142 donors, 109 (77%) donors had neither IgM nor IgG antibodies against HEV at their HEV RNA-positive donations. The strains detected in the donors were segregated into genotype 3 (132) and genotype 4 (6), which were assumed to be Japan-indigenous strains. Of the 103 donors responding to the questionnaire, 71 (69%) had a history of eating the animal viscera such as intestine and/or liver. Of the 39 donors followed-up at least twice a month after the donation, 21 (54%) showed transient elevations of ALT higher than 45 IU/L. Conclusions: A total of 142 sporadic HEV infection were observed among blood donors during 2005 through 2008 in Hokkaido with male superiority in the prevalence, which were caused by Japan-indigenous HEV strains and appeared to be associated to ingestion of the animal viscera. HEV NAT screening may be more adequate to exclude the HEV-infected donors than HEV antibody screening.

2A-S02-03

LOOK-BACK STUDY ON RECIPIENTS WHO WERE TRANSFUSED HEPATITIS E VIRUS (HEV)-POSITIVE BLOOD

Sato S, Matsubayashi K, Sakata H, Takeda H, Kato T, Ikeda H
Japanese Red Cross Hokkaido Blood Center, Sapporo, Japan

Objective: Up to 2004, we observed at least two cases of transfusion-transmitted HEV infection. Since then, we have implemented NAT screening for HEV in addition to HBV/HCV/HIV-1 in Hokkaido area. The purpose of this study is to evaluate the factor(s) that may lead to transfusion-transmission of HEV by looking back the recipients who were transfused with HEV-positive blood.

Materials and methods: From 2002 to 2004, donor samples with high ALT (>200 IU/mL) were tested for HEV-RNA. From 2005.1-2006.3, all donor samples were screened by HEV-NAT. However, a part of blood products were already transfused before the NAT results turned out. Since 2006.4, blood products have been issued after HEV-NAT screening. The recipients of HEV-positive blood products that were disclosed mostly by look-back

study with stored samples at previous donations were tested for HEV markers including antibody to HEV and HEV-RNA as well as liver functions.

Results: Look-back study disclosed 13 recipients who were transfused HEV-positive blood products. None of them was positive for HEV RNA or anti-HEV in pretransfusion samples. Of four recipients showing signs of HEV infection, three developed hepatitis E and one showed a transient elevation of ALT (peak: 61 IU/mL). The amount and genotypes of HEV in the four transfused blood products were 5.4 (G4), 5.5 (G3), 5.8 (G4) and 6.8 (G3) 10⁴ n/bags, while four blood products that did not cause HEV infection in four recipients contained <4.4 (G3), <4.4 (G3), 4.3 (G4) and 5.5 (G3) 10⁴ n/bags. Five of the 13 recipients died soon after transfusion and were not able to be evaluated for HEV transmission.

Conclusion: The higher amount of HEV (>5.4 log/bag) in blood products may be associated with the virus transmission. Also genotype 4 may be more virulent than genotype 3.

2A-S02-04

ESTABLISHMENT OF A KOREAN HBSAG LOW TITER PERFORMANCE PANEL FOR QUALITY CONTROL OF HBV DIAGNOSTIC KITS

Kwon SY¹, Cho YJ¹, Youn KW¹, Choi KY¹, Joo HA¹, Oh DJ¹, Hwang MW², Lee JH³, Ryu SW⁴, Ha GW⁵

¹Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross, Seoul,

South-Korea ²Blood Services Bureau, Korean Red Cross, Seoul, South-Korea

³The Republic of Korea National Red Cross Plasma Fractionation Center, Eunseong, South-Korea ⁴Kongwon National University Hospital, Chuncheon, South-Korea ⁵Animal Genetics, Inc., Suwon, South-Korea

Background: Currently, International Standards or commercially available reference materials are used for the validation or quality assessment of domestic *in-vitro* diagnostic medical devices. However, due to their high cost and limited quantity a sustainable supply cannot be guaranteed. Also, these materials might not reflect the viral characteristics common in Korea. This study was conducted to establish a low titer performance panel to be used for quality control of HBV diagnostic kits.

Materials and methods: 371 plasma units with OD values less than 1.0 on EIA screening and 105 units with S/C ratio less than 10.0 on CIA were collected from Korean Red Cross blood centers. HBsAg testing with three EIA assays [GENEDIA HBsAg EIA 3.0 (Green Cross MS), BIO-RAD Monolisa HBsAg Ultra (BIO-RAD), and Murex HBsAg V.3 (Murex Biotech)] and one CIA assay [Architect HBsAg (Abbott)] was performed on all units. Units with reactive results on CIA or units that were reactive on more than two assays were further subjected to HBV DNA quantification, HBV genotyping and subtyping. Units reactive on HBV DNA quantification were confirmed for HBsAg by HBsAg neutralization. The reactivity of a commercial low titer performance panel to various HBsAg assays was determined to be used as a selection criterion for candidate materials. Based on these results, 13 HBsAg positive units and two HBsAg negative units were selected as candidates. After addition of Bronidox as a preservative, the candidate materials were distributed into the final containers. Collaborative study with seven participating laboratories was conducted using two CIA assays [Architect HBsAg, Prisma HBsAg (Abbott)], one ECA assay [Elecsys HBsAg (Roche Diagnostics)], one MEIA assay [AxSYM HBsAg V.2 (Abbott)], and three EIA assays [Behring Enzygnost HBsAg 5.0 (Dade Behring), BIO-RAD Monolisa HBsAg Ultra, Murex HBsAg V.3]

Results: Based on the results of the collaborative study, 11 HBsAg positive units and two HBsAg negative units were selected to constitute the low titer performance panel. The mean S/C ratio of HBsAg positive units was less than 10.0 and mean concentration of HBsAg of ten HBsAg positive units was less than 1.0 IU/mL. The panel members were of genotype C, subtype adr and ayr.

Conclusions: As a result of this study, a low titer HBsAg performance panel for quality control of HBV diagnostics kits has been established. This will enable supply of quality control materials at an affordable cost on a long-term basis.

*This research was supported by a grant (08122KFDA274) from Korea Food & Drug Administration in 2008.

2A-S02-05

STATUS OF HEPATITIS VIRAL MARKERS CALCULATED FROM PRETRANSFUSION VIRAL MARKER TEST RESULTS OF PATIENTS AT ASAHIKAWA MEDICAL COLLEGE HOSPITAL

Kino S

Asahikawa Medical College Hospital, Asahikawa, Japan

Background: In October 2004, the Japanese government recommended that six viral markers be tested in patients scheduled for transfusion: hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibody to HBsAg (HBsAb), antibody to HBV core antigen (HBcAb), antibody to hepatitis C virus (HCVAb), HCV core antigen (HCVcAg), and antibody to human immunodeficiency virus (HIVAb). At our hospital, we started testing these markers of pretransfusion patients in July 2005.

Aim: Japan is regarded as an endemic area of HBV and HCV. Therefore, it is considered that many Japanese are in a state of asymptomatic or latent HBV or HCV infection. At our hospital, a series of hepatitis marker tests (HBsAg, HBsAb, HBcAb, HCVAb, HCVcAg) was prepared. Physicians used this set menu to evaluate the status of hepatitis viral markers before transfusion. For this study, we calculated the status of hepatitis viral markers at our hospital from results of the pretransfusion viral marker tests conducted routinely before transfusion.

Materials and methods: Hepatitis viral markers of 3353 patients during July 2005 and December 2008 were evaluated. Data were collected from the database of our hospital information system. Measurement methods and positive values were the following: HBsAg (CLIA, > 0.5 IU/ml), HBsAb (CLIA, >10 mIU/ml), HBcAb (CLEIA, >70%INH), HCVAb (CLIA, >1.0 C.O.I.), HCVcAg (CLEIA, >50 fmol/l).

Results: The cases were those of 1721 men and 1632 women. Their average age was 59.9 years (0-96 yr). The positive rates of HBsAg, HBsAb, HBcAb, HCVAb, and HCVcAg are presented as a table. The rate of positive HBsAb with negative HBcAb was 8.9%, the rate of negative HBsAb with positive HBcAb was 9.9%, the rate of both positive was 20.3%, and the rate of both negative was 60.9%. Among 204 HCVAb positive cases, 118 cases were HCVcAg positive. The others were HCVcAg negative. No HCVcAg positive case was HCVAb negative. Among the 107 cases that were positive for both some HBV marker and some HCV marker, 88 cases were HBcAb positive.

Summary: We determined the status of hepatitis viral markers of a hospital based on results of pretransfusion viral tests. We assessed the status of apparent or latent hepatitis viral infection from a hospital level to a nationwide level if a pretransfusion viral marker test were strictly implemented for all patients scheduled for transfusion. Furthermore, these data provide background information for developing preventive measures against hepatitis viral infections, including transfusion-transmitted infections and hospital infections.

Table 1. Age related positive rate of viral marker

age	number of pts.	positive rate of viral marker				
		HBsAg	HBsAb	HBcAb	HCVAb	HCVcAg
0-9 yr	87	1.1%	6.9%	3.4%	0.0%	0.0%
10-19 yr	42	0.0%	2.4%	0.0%	2.4%	0.0%
20-29 yr	130	1.5%	12.3%	4.6%	1.6%	0.0%
30-39 yr	266	2.3%	14.7%	8.6%	1.5%	0.4%
40-49 yr	285	3.2%	20.0%	15.4%	3.5%	1.1%
50-59 yr	538	6.5%	30.1%	32.5%	4.3%	3.1%
60-69 yr	755	7.3%	36.7%	41.3%	8.5%	4.7%
70-79 yr	900	1.6%	32.2%	34.4%	9.1%	6.1%
80-89 yr	323	1.2%	38.4%	40.9%	7.4%	3.1%
over 90 yr	27	0.0%	25.9%	29.6%	0.0%	0.0%
total	3353	3.7%	29.2%	30.2%	6.3%	3.6%

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. 12. 20	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称	人血清アルブミン	研究報告の公表状況	Iwanaga M, Koga Y, Soda M, Inokuchi N, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Yamaguchi K, Kamihiro S, Yamada Y. 51st ASH Annual Meeting and Exposition; 2009 Dec 5-8; New Orleans.	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	○ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)有病率の傾向および長崎(日本)の成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)の発症率:病院ベースおよび集団ベース試験 序論:HTLV-1の有病率は、主に献血者の年齢別抗体陽性率により評価されATL発症率が推定されてきたが、献血者集団の特性から過小評価されている可能性がある。献血者以外のHTLV-1キャリアの出生年別ATL発症率データは少ない。 方法:2000~2007年に長崎大学病院を受診した患者10,261名(男性:5,523、女性:4,737)のHTLV-1抗体検査のデータ、及び長崎県がん登録中の長崎市で診断されたATL症例360例(男性:188、女性:172)のデータを評価した。長崎市の2006国勢調査人口に病院ベースの陽性率データを適用して、HTLV-1キャリアの出生年別ATL発症率を推定した。 結果:患者10,261名のうち、HTLV-1抗体陽性者は1,392名(男性:653、女性:739)、陽性率は13.57%(95%CI:12.90-14.23%)であった。陽性率は女性が有意に高かった(15.60%対11.82%、$P<0.0001$)。出生年別抗体陽性率は、18.69%(1926年以前)、17.83%(1927-1936)、15.91%(1937-1946)、13.80%(1947-1956)、9.19%(1957-1966)、4.07%(1967-1976)、2.07%(1977-1986)、0%(1987年以降)であった(有意な減少傾向:$P<0.0001$)。長崎市の出生年別の年間HTLV-1キャリア推定人数は、それぞれ5257、8093、8151、8083、4434、2180、785、0であった。キャリア100,000人あたりの年間ATL発症率の推定は、それぞれ171、86、41、32、11、0、0、0となった。HTLV-1キャリアの生涯の粗ATL発症リスクは、男性7.29%、女性3.78%と推定された。 結論:本試験の出生年別HTLV-1抗体陽性率は供血者の陽性率より約50%高く、流行地域で高齢者の大規模なキャリア集団が現在も存在することを示唆している。発症予防のためATL発現機序を解明するには更なる試験が必要である。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見	長崎大学病院を受診した患者の出生年別HTLV-1抗体陽性率は過去に報告された供血者の陽性率と比べて約50%高く、流行地域において高齢者のHTLV-1キャリアの大規模集団が存在することが示唆されたとの報告である。 HTLV-1は脂質膜を有するRNAウイルスである。垂直感染により日本では古代から広く侵淫しているが、本製剤による感染の報告はない。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。			
		日本赤十字社では献血時のスクリーニング法として、より感度の高い化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)によるHTLV-1抗体のスクリーニング検査を行っている。今後も引き続き情報の収集に努める。			

Poster Session

NON-HODGKIN'S LYMPHOMA - BIOLOGY, EXCLUDING THERAPY POSTER I

Trends in Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 (HTLV-1) Prevalence and the Incidence of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL) in Nagasaki, Japan: A Hospital-Based and Population-Based Study.

Masako Iwanaga¹, Yoshito Koga², Midori Soda³,
Naoko Inokuchi⁴, Daisuke Sasaki⁴, Hiroo Hasegawa⁵,
Katsunori Yanagihara⁴, Kazunari Yamaguchi⁶, Shimeru Kamihira⁵ and Yasuaki Yamada⁵

¹ Hematology and Molecular Medicine, Nagasaki University, Nagasaki, Japan,

² Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences,

³ Radiation Effects Research Foundation,

⁴ Laboratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan,

⁵ Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan,

⁶ Safety Research on Blood and Biological products, National Institute of Infectious Diseases, Musashimurayama-shi, Japan

Abstract 1920

Poster Board I-943

Introduction: The prevalence of HTLV-1 is mostly evaluated by the age-specific seroprevalence in blood donors, and the results have been conventionally used to estimate the age-specific incidence of ATL in Japan. However, the results may be underestimated due to an age limit (16-69 yr) for donation, a healthy donor effect, and a birth cohort effect. Data concerning the birth-year specific incidence of ATL among HTLV-1 carriers other than blood donors are scarce.

Methods: The study evaluated data of the anti-HTLV-1 antibody testing of 10,261 patients (males: 5,523, females: 4,737) who visited the Nagasaki University Hospital during 2000-2007 and data of 360 ATL cases (males: 188, females: 172) who were diagnosed in Nagasaki City (an endemic area in Japan) in a population-based Nagasaki Prefectural Cancer Registry (NPCR). To estimate birth-year specific incidence rates of ATL in population-based HTLV-1 carriers, we used the 2006 census population for Nagasaki City by applying the hospital-based seroprevalence data.

Results: Of 10,261 patients, 1,392 (males: 653; females: 739) were HTLV-1 antibody positive. The overall HTLV-1 seroprevalence was 13.57% (95%CI: 12.90-14.23%). The seroprevalence was significantly higher in females than in males (15.60% vs. 11.82%, $P < 0.0001$). The birth-year specific seroprevalence was 18.69% (before 1926), 17.83% (1927-1936), 15.91% (1937-1946), 13.80% (1947-1956), 9.19% (1957-1966), 4.07% (1967-1976), 2.07% (1977-1986), and 0% (after 1987) (a significantly declining trend: $P < 0.0001$). The estimated annual number of HTLV-1 carriers by birth-year in Nagasaki city was 5257, 8093, 8151, 8083, 4434, 2180, 785, and 0, respectively. Finally, we estimated the annual incidence rate of ATLL per 100,000 HTLV-1 carriers by birth-year, 171 (before 1926), 86 (1927-1936), 41 (1937-1946), 32 (1947-1956), 11 (1957-1966), and 0 (after 1967). The crude lifetime risk of developing ATLL in HTLV-1 carriers was estimated to be 7.29% for males and 3.78% for females.

Conclusions: The birth-year specific HTLV-1 seroprevalences in the present study were approximately 50% higher than those previously reported in blood donors¹ (for example: 6.22% in those born before 1950). Although it is possible that our results are over-estimated², the present study suggests that there is still a large pool of elderly HTLV-1 carriers in this endemic area. Further studies are needed to investigate the mechanism of the development of ATL among HTLV-1 carriers for preventing the development. Reference: 1) Iwanaga M et al. Int J Hematol, 2009. 2) Arisawa K et al. Int J Cancer, 2000.

This Article

Services

- ▶ [Email this article to a friend](#)
- ▶ [Download to citation manager](#)

Google Scholar

- ▶ [Articles by Iwanaga, M.](#)
- ▶ [Articles by Yamada, Y.](#)

PubMed

- ▶ [Articles by Iwanaga, M.](#)
- ▶ [Articles by Yamada, Y.](#)

Social Bookmarking



What's this?

Disclosures: No relevant conflicts of interest to declare.

Footnotes

* Asterisk with author names denotes non-ASH members.

 CiteULike  Connotea  Delicious  Digg  Reddit  Technorati [What's this?](#)

 [Click for information regarding free online access to various full-text Blood articles](#) 

[Home](#) [About Blood](#) [Authors](#) [Subscriptions](#) [Permissions](#) [Advertising](#) [Public Access](#) [Contact Us](#)

Copyright © 2008 by American Society of Hematology Online ISSN: 1528-0020

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. 12. 20	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称 人血清アルブミン		研究報告の公表状況		Sobata R, Matsumoto C, Suzuki K, Uchida S, Suzuki Y, Satake M, Tadokoro K. XIVth Regional Congress of the ISBT, Asia; Nov 14-18, 2009; Nagoya.	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	○ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)抗体陽性献血者のプロウイルス量の定量と輸血感染症の感染性ウイルス量の評価 背景: 献血血液の抗体スクリーニングと保存前白血球除去は、日本におけるHTLV-1の輸血感染(TTI)リスクを確実に低下させた。しかし、TTIを生じる血液成分中プロウイルス量は不明である。 目的: HTLV-1抗体陽性献血者から白血球除去前に採取した血液検体のプロウイルス量を調べた。献血者のプロウイルス量の分布と過去のデータから、感染性を持つプロウイルス量を推定した。 方法: 献血者74名の保管検体の末梢血単核細胞または凝固血液からDNAサンプルを得た。検体は白血球除去前に採取した。HTLV-1pX領域とヒトCD81遺伝子のTaqMan PCRでプロウイルス量を測定し、細胞DNA量を推定した。過去のデータでは、抗体陽性献血者由来の赤血球濃厚液1単位の輸血を受けた患者約80%にセロコンバージョンが起こったことから、血液検体の80%に感染リスクがあると仮定し、輸血感染性を持つウイルス量を推定した。 結果: 献血者のHTLV-1プロウイルス量は、100白血球につき、0.01~4.9コピー(平均0.83)だった。評価した検体の80%には、100白血球あたり少なくとも0.06コピーのプロウイルスが含まれていた。赤血球濃厚液1単位あたりの白血球数を白血球除去前は1×10^9と仮定すると、TTIを生じた製剤には最低6×10^6のHTLV-1感染細胞が含まれる。 結論: 2007年、日本のすべての血液製剤に保存前白血球除去が導入され、残存白血球数は製剤の99%で1×10^6未満と確認されている。スクリーニング未実施でもHTLV-1感染細胞の最大数は1製剤につき4.9×10^6と考えられ、推定される感染性ウイルス量(6×10^6の感染細胞)よりかなり低い。抗体スクリーニングと白血球除去は、日本におけるHTLV-1のTTIリスクを事実上排除した。					使用上の注意記載状況・その他参考事項等 赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 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
	報告企業の意見		今後の対応			
HTLV-1抗体陽性献血者の血液成分中のHTLV-1感染細胞の最大数は推定される感染性ウイルス量よりかなり低く、血清学的スクリーニングと白血球除去によって輸血感染リスクは事実上排除されているとの報告である。 HTLV-1は脂質膜を有するRNAウイルスである。垂直感染により日本では古代から広く浸淫しているが、本製剤による感染の報告はない。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・不活性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。		日本赤十字社では献血時のスクリーニング法として、より感度の高い化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)によるHTLV-1抗体のスクリーニング検査を行っている。今後も引き続き情報の収集に努める。				

P-141

QUANTIFICATION OF HUMAN T-CELL LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE 1 (HTLV-1) PROVIRUS LOAD IN SEROPOSITIVE BLOOD DONORS AND ESTIMATION OF INFECTIOUS VIRAL LOAD FOR TRANSFUSION-TRANSMITTED INFECTION

Sobata R¹, Matsumoto C¹, Suzuki K¹, Uchida S¹, Suzuki Y², Satake M¹, Tadokoro K¹

¹The Japanese Red Cross Central Blood Institute, Tokyo, Japan ²The Japanese Red Cross Tokyo Metropolitan Blood Center, Tokyo, Japan

Background: Serological screening and prestorage leukocyte reduction for donated blood have undoubtedly decreased the risk of transfusion-transmitted infection (TTI) for HTLV-1 in Japan. However, the provirus load in blood component that would cause TTI is still unclear.

Aims: HTLV-1 provirus load was measured in blood samples collected before leukocyte reduction that were obtained from seropositive blood donors. From the distribution of provirus load among blood donors, provirus load for infectivity was estimated using the historical data on the frequency of transfusion-transmitted infection.

Methods: DNA samples were obtained from peripheral blood mononuclear cells or blood clots of stored samples obtained from 74 HTLV-1-seropositive individuals. All blood samples were obtained before leukocyte reduction. HTLV-1 provirus load was determined using TaqMan PCR for

the HTLV-1 pX region and human CD81 gene to estimate the amount of cellular DNA. Previous data showed that seroconversion occurred in approximately 80% of patients transfused with one unit of fresh red-cell concentrate from HTLV-1-seropositive blood donors (Okochi K et al. AIDS Res 1986;2:S157-61). It is, therefore, expected that 80% of our blood samples will be in the category of units with infectious risk, which allows us to estimate the viral load for infectivity by transfusion.

Results: The HTLV-1 provirus loads in HTLV-1-seropositive blood donors ranged from less than 0.01 to 4.9 copies (average 0.83) per 100 leukocytes. Eighty per cent of blood samples evaluated contained at least 0.06 copies of HTLV-1 provirus per 100 leukocytes. Assuming that the number of leukocytes per unit of red-cell concentrate was 1×10^9 before leukocyte reduction, a minimum of 6×10^5 HTLV-1-infected cells would have been found in the unit that caused TTI.

Conclusions: In 2007, universal prestorage leukocyte reduction was introduced for all blood components in Japan. The number of residual leukocytes after leukocyte reduction is confirmed to be less than 1×10^6 in 99% of unit currently issued from Japanese Red Cross Blood Center. If serological screening is omitted, the maximum number of HTLV-1-infected cells found in blood components would be 4.9×10^4 per unit. This figure is substantially lower than the infectious virus load estimated (6×10^5 infected cells). The combination of serological screening and universal leukocyte reduction virtually eliminated the TTI risk for HTLV-1 in Japan.

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. 11. 19	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 Agapova M, Custer B. AABB Annual Meeting and TXPO; 2009 Oct. 24-27; New Orleans.	米国	
研究報告の概要	○米国の血液供給における <i>T. cruzi</i> スクリーニングの費用対効果 背景: シャーガス病の病原体である <i>Trypanosoma cruzi</i> (<i>T. cruzi</i>) は、輸血の安全性を脅かしている。現在、米国の供血血液の75~80%に <i>T. cruzi</i> のスクリーニング検査が行われており、29,000名当たり1名が陽性と考えられる。病原体の輸血による感染性とシャーガス病の拡大については特徴が十分に分かっておらず、全国的なスクリーニングの費用対効果は報告されていない。 方法: <i>T. cruzi</i> の脅威とその制圧にかかる費用を評価するために、疾患の進行モデルを用いて受血者の仮想集団の生涯コストと健康アウトカムを異なるスクリーニング計画下で比較した。以下の7つの供血者・供血血液検査方法を分析し、スクリーニング非実施と比較した: 1) ラテンアメリカで生まれた供血者、2) 血小板供血、3) 初回供血者、4) 全供血者を1回、5) 全供血者を2回、6) 全血と血小板供血、7) すべての供血。モデルパラメータは、スクリーニング・データまたは文献レビューより得た。一元感度分析および確率的感度分析を用いて、影響力のあるパラメータと全体の不確実性を評価した。 結果: 各方法の費用対効果は、1) 170,000、2) 330,000、3) 370,000、4) 760,000、5) 970,000、6) 1,070,000、7) 1,360,000 (単位: ドル/QALY) となった。モデルにおける最も影響力のあるパラメータは、受血者の特徴と関連がある(生存率、健康状態ユーティリティ、将来の健康状態の低下率)。最も影響が強かったのは <i>T. cruzi</i> の血清陽性率と伝播効率だった。CE比率は、米国が報告した血清陽性率1/3,333と1/100,000の範囲ではそれぞれ、92%低く(よい)、215%高かった(悪い)。このモデルは、シャーガス病に伴う変数に無関係だった。 結論: 本分析では、選択的 <i>T. cruzi</i> スクリーニング検査は、全数検査とほぼ同等の効果があり、コストが低いことを示している。これらの所見は、輸血による伝播が観察されなかった、2年間の試験およびルックバック・データと整合している。					使用上の注意記載状況・その他参考事項等
						新鮮凍結血漿「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」 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			
米国の血液供給における <i>T. cruzi</i> 検査において、選択的スクリーニングは全数検査とほぼ同等の効果があり、コストが低いことが示されたとの報告である。			日本赤十字社は、輸血感染症対策として献血時に海外渡航歴の有無を確認し、帰国(入国)後4週間は献血不適としている。また、シャーガス病の既往がある場合には献血不適としている。日本在住の中南米出身献血者については、厚生労働科学研究「献血血の安全性確保と安定供給のための新興感染症等に対する検査スクリーニング法等の開発と献血制限に関する研究」班と共同して検討する予定である。今後も引き続き情報の収集に努める。			

④

time. Finally, for donors with previously negative donations and recent travel to Latin America, there was no evidence of incident infection. **Conclusion:** While country of birth is the best predictor of *T. cruzi* infection, these data indicate that selective testing based solely on donor responses to any question or combination of questions would be insufficient to identify all RIPA+ *T. cruzi* infections. These data also have helped in guiding the development of a large incidence study to accompany conversion to selective 1-time testing of all donors in most of the US.

Disclosure of Commercial Conflict of Interest

M. Agapova: Nothing to disclose; H. H. Biswas: Nothing to disclose; M. P. Busch: Nothing to disclose; B. Custer: Nothing to disclose; H. Kamel: Nothing to disclose; P. Tomasulo: Nothing to disclose

Disclosure of Grants Conflict of Interest

M. Agapova: Nothing to disclose; H. H. Biswas: Nothing to disclose; M. P. Busch: Gen-Probe, Inc., Grants or Research Support, Travel Support or Honorarium Chiron / Novartis, Grants or Research Support, Travel Support or Honorarium Ortho, Travel Support or Honorarium Abbott, Travel Support or Honorarium; B. Custer: Nothing to disclose; H. Kamel: Nothing to disclose; P. Tomasulo: Nothing to disclose

Birth Country or Region	Allogeneic Donors Number (%) N = 703,725	<i>T. cruzi</i> RIPA- Number (%) N = 34	<i>T. cruzi</i> RIPA- Prevalence by Birth Country or Region
USA	546,230 (77.2)	10 (29.4)	1:54,623
Mexico	18,511 (2.6)	10 (29.4)	1:1,851
Central or South America	2,235 (0.3)	8 (23.5)	1:279
All other countries	13,254 (1.9)	1 (2.9)	1:13,254
Missing/Unreported	123,495 (17.9)	5 (14.7)	1:24,699

S38-020D

Sensitivity of Selective Testing for Antibody to *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*)

S. L. Stramer¹ (stramers@usa.redcross.org), R. L. Townsend¹, G. A. Foster¹, D. Krysztof¹, D. A. Leiby², J. P. Brodsky³, C. Rouault⁴, B. A. Lenes⁵, R. Y. Dodd⁶. ¹Scientific Support Office, American Red Cross, Gaithersburg, MD, USA; ²Holland Laboratory, American Red Cross, Rockville, MD, USA; ³Quality Analytics, Riverwoods, IL, USA; ⁴Community Blood Center of South Florida, Lauderhill, FL, USA

Background: Donor screening for *Trypanosoma cruzi* antibody began in 2007 at the American Red Cross by testing each donation (dtn) from every donor (universal testing). Data for the 22-month experience with universal testing (Jan 27 07-Nov 30 08) were examined to determine the sensitivity of selective testing. Donor data collected included: risk factors related to direct or indirect exposure in a non-US endemic country, US-derived infection, ELISA false negativity (neg) and potential incident infection. **Methods:** The Ortho *T. cruzi* ELISA was used to screen each dtn. Repeat reactive (RR) dtns were further tested using a research radioimmunoassay (RIPA); RIPA-pos donors were considered confirmed. RR donors were followed and tested by repeat serologic/parasitologic tests (PCR/hemoculture-HC). Donors were also asked to respond to a detailed survey regarding risk factors; RIPA-pos donors were defined as cases and RIPA-unconfirmed as controls. **Results:** Prevalence for ~13 million dtns screened was 1:36,000 (RR rate = 0.014%) and identified 394 RIPA-pos donors of which 4-14% were pos for the presence of the parasite by PCR/HC. Of 157 pos donors who completed a risk survey, all but 40 were born in an endemic area compared to 5/457 controls ($p < 0.0001$; OR 256 by univariate and 32 by multivariate analyses). The 40 US-derived cases came from 18 states; 6 had congenital infection and 7 others had identified risks (2 due to residence in an endemic area prior to *T. cruzi* screening and 5 with outdoor activities in the Southern US). 16/394 (4%) ELISA RR/RIPA pos donors had prior ELISA false-neg donation results of which 11 had one prior neg dtn and 5 had >1 prior neg dtn; 8/16 had prior neg reactivity within 20% of the ELISA cutoff. A 20% reduction in the assay cutoff would increase the RR rate by 0.025%. None of the 16 was PCR/HC pos, and of those followed (13/16), all ELISA signals were stable and none represented incident cases. No incident donors were identified in 2.5 million donors with >2 neg dtns during the 22 months (>2.3 million person years of observation; neg dtn interval = 0.9 years). Sensitivity by method is provided in the Table. **Conclusions:** A selective testing strategy based on qualifying a donor by a single neg tested dtn had high sensitivity. A protocol to further determine *T. cruzi* donor incidence is under development with collaborators from Blood Systems.

Disclosure of Commercial Conflict of Interest

J. P. Brodsky: Abbott Laboratories, Stocks or Bonds; R. Y. Dodd: Nothing to disclose; G. A. Foster: Nothing to disclose; D. Krysztof: Nothing to disclose; D. A. Leiby: Nothing to disclose; B. A. Lenes: Ortho diagnostics, Other; C. Rouault: Nothing to disclose; S. L. Stramer: Nothing to disclose; R. L. Townsend: Nothing to disclose

Disclosure of Grants Conflict of Interest

J. P. Brodsky: Nothing to disclose; R. Y. Dodd: Nothing to disclose; G. A. Foster: Nothing to disclose; D. Krysztof: Nothing to disclose; D. A. Leiby: Nothing to disclose; B. A. Lenes: Nothing to disclose; C. Rouault: Nothing to disclose; S. L. Stramer: Nothing to disclose; R. L. Townsend: Nothing to disclose

Method	# Detected/Tested	% Sensitivity (95% CI)
Universal Testing (Ortho)	860/861	99.88 (99.35-100)
Endemic birth question	117/157	74.52 (67.83-81.87)
1 x neg	378/394	95.94 (93.49-97.66)
2 x neg	389/394	98.73 (97.06-99.59)

S39-020D

Cost-Effectiveness of Screening for *T. cruzi* in the US Blood Supply
M. Agapova¹ (magapova@bloodsystems.org), B. Custer¹. ¹Epidemiology/Outcomes Research, Blood Systems Research Institute, San Francisco, CA, USA

Background: *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), the etiologic agent of Chagas disease is a safety threat to transfusion. Currently, 75-80% of US donations are screened for *T. cruzi*. Overall, 1 donor out of 29,000 is expected to be confirmed *T. cruzi* positive. The transmissibility of the pathogen by transfusion and progression to Chagas disease are not well characterized in the US, and the cost-effectiveness of nation-wide screening has not been reported. **Methods:** To evaluate the threat of *T. cruzi* as well as costs associated with interdicting this threat, we used disease progression modeling to compare lifetime costs and health outcomes of a hypothetical cohort of blood recipients under different screening strategies. We analyzed 7 donor or donation testing strategies: 1) donors born in Latin America; 2) platelet donations; 3) first-time donors; 4) all donors one time; 5) all donors two times; 6) whole blood and platelet donations and 7) all donations. Each strategy was compared to no screening. Model parameters were obtained from laboratory screening data or literature review. One-way and probabilistic sensitivity analyses were used to assess influential parameters and overall uncertainty. **Results:** Costs, effectiveness and the cost-effectiveness (CE) of each strategy compared to no testing, are provided in the table. The cost-effectiveness of testing all donors one time is \$760,000/QALY, all donors two times is \$970,000/QALY and universal testing is \$1.36M/QALY. The most influential parameters in the model are related to characteristics of the transfused population: survival rate, health state utilities and discount rate for future health states. With respect to *T. cruzi*, seroprevalence and transmission efficiency are the most influential. CE ratios were 92% lower (better) and 215% higher (worse) between the limits of US-reported seroprevalence, 1/3333 and 1/100,000, respectively. The model was insensitive to variables associated with Chagas disease. **Conclusions:** This analysis suggests that selective *T. cruzi* screening generates nearly the same effectiveness as universal screening, but at reduced cost. These findings are consistent with 2-years of testing and lookback data, where incident infections or substantial transmission by transfusion have not been observed.

Disclosure of Commercial Conflict of Interest

M. Agapova: Nothing to disclose; B. Custer: Nothing to disclose

Disclosure of Grants Conflict of Interest

M. Agapova: Nothing to disclose; B. Custer: Nothing to disclose

Testing Strategy	Cost (\$)	Effectiveness (QALYs)	CE Ratio (\$/QALYs)	CE Ratio 95% range (\$/QALYs)
No testing	0.06	8.56605503	-	-
Born in Latin America	0.48	8.56605809	170,000	55,000-380,000
Platelets	0.81	8.56605772	330,000	120,000-690,000
First time	1.36	8.56605906	370,000	160,000-710,000
One time all	3.54	8.56606013	760,000	350,000-1,410,000
Two time all	4.61	8.56606024	970,000	450,000-1,810,000
Whole Blood/Platelets	5.41	8.56606027	1,070,000	500,000-2,010,000
Universal	6.56	8.56606030	1,360,000	640,000-2,530,000

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. 11. 5	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	Azevedo RSS, Silva EVP, Carvalho VL, Rodrigues SG, Nunes Neto JP, Monteiro HAO, et al. Emerg Infect Dis. 2009 Nov;15(11):1830-2.	公表国 ブラジル	
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	○マヤロ熱ウイルス、ブラジル・アマゾン マヤロウイルスはアルファウイルス属トガウイルス科で、ジェノタイプDとLの2系統が確認されている。流行地は南米の熱帯地域で、発疹、発熱、重い関節痛などのデング様の疾患と関連している。関節痛は数週間持続することもある。 2008年2月、マヤロ熱ウイルス(MAYV)のアウトブレイクが、ブラジル北部、パラ州サンタバーバラ県のベレム近郊の村で発生した。村の住民は150名程度で多くは貧しく、密林の真ん中の木製の家に住んでいた。発熱を訴えた105名のうち53名は村の住民、52名は農学専攻の学生で村の近隣の施設に1週間滞在していた。 患者は発疹、発熱、重い関節痛の症状を呈し最長7日間持続した。患者の血清検体のIgMをELISAで検査したところ、36検体からIgMが検出された。MAYV分離株3株がジェノタイプDと確認され、系統発生解析では、1991年にブラジル北部で分離された株と近縁であることが明らかとなった。 また、村で蚊を捕獲したところ、832匹のうち188匹がMAYVの主要な媒介蚊である<i>Haemagogus janthinomys</i>だった。蚊から採取された検体及び患者の急性期血清検体がマウスに感染性を持つことが確認された。				使用上の注意記載状況・その他参考事項等 赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 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伝播等
	報告企業の意見	今後の対応			
ブラジル北部、パラ州サンタバーバラ県のベレム近郊の村で、マヤロ熱ウイルスの流行が見られたとの報告である。 マヤロ熱ウイルスは脂質膜を持つ中型のRNAウイルスで、これまで本製剤によるマヤロ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。	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。				

DISPATCHES

Mayaro Fever Virus, Brazilian Amazon

Raimunda S.S. Azevedo, Eliana V.P. Silva,
Valéria L. Carvalho, Sueli G. Rodrigues,
Joaquim P. Nunes Neto, Hamilton A.O. Monteiro,
Victor S. Peixoto, Jannifer O. Chiang,
Márcio R.T. Nunes, and Pedro F.C. Vasconcelos

In February 2008, a Mayaro fever virus (MAYV) outbreak occurred in a settlement in Santa Barbara municipality, northern Brazil. Patients had rash, fever, and severe arthralgia lasting up to 7 days. Immunoglobulin M against MAYV was detected by ELISA in 36 persons; 3 MAYV isolates sequenced were characterized as genotype D.

Mayaro virus (MAYV) is a member of the family *Togaviridae* and the genus *Alphavirus*. Recent molecular studies have recognized 2 MAYV lineages: genotypes D and L (1). MAYV has been associated with a dengue-like illness with rash, fever, and severe arthralgia in tropical South America. Arthralgia lasts for several weeks and affects principally ankles, wrists, and toes, but also can affect major joints. MAYV causes a mild to moderately severe acute febrile illness of 3–5 days' duration with uneventful recovery (2).

The Study

In February 2008, an outbreak of a dengue-like illness was reported in the Pau D'arco settlement, 38 km from Belém, Para state, in the Brazilian Amazon (online Appendix Figure, available from www.cdc.gov/EID/content/15/11/1830-appF.htm). This rural community has 48 houses with ≈150 inhabitants, many of whom live in poor conditions. They reside in the middle of a native forest, in softwood houses, in the municipality of Santa Barbara (2007 population ≈14,439).

A total of 105 persons were examined in a house-to-house survey. They reported a febrile illness within the past 30 days, had a current febrile illness, or reported contact with persons with febrile illness. Fifty-three resided in the settlement (50 were agricultural workers), and 52 were agronomy students at a public university in Belém and had

Author affiliations: Instituto Evandro Chagas, Ananindeua, Brazil (R.S.S. Azevedo, E.V.P. Silva, V.L. Carvalho, S.G. Rodrigues, J.P. Nunes Neto, H.A.O. Monteiro, J.O. Chiang, M.R.T. Nunes, P.F.C. Vasconcelos); and Universidade do Estado do Pará, Belém, Brazil (V.S. Peixoto, P.F.C. Vasconcelos)

DOI: 10.3201/eid1511.090461

been training for a week at a field station adjacent to the settlement. The students slept in the station for a week; their activities included periodic visits to the settlement and sporadic ingression to the forest. Students and agricultural workers were bled weekly by convenience from March 17 through April 4, 2008. All serum samples were processed by ELISA for detection of immunoglobulin (Ig) M (3).

During the same diurnal period (9:00 AM–3:00 PM), mosquitoes were captured in the settlement by using human bait on the ground and in the forest canopy (≈15 m high) near the residences. A total of 832 (49 lots) *Culicidae* mosquitoes were collected and frozen before being used for virus isolation. Of these, 188 (11 lots) were *Haemagogus janthinomys*, the main vector of MAYV; the remaining 644 (38 lots) were mainly members of the genera *Wyeomyia*, *Aedes*, *Stethomyia*, and *Limatus*.

Newborn mice (*Mus musculus*) and C6/36 cells were inoculated with acute-phase serum from samples collected from febrile patients and pooled mosquitoes, as previously described (4,5). The inoculated animals and cells were observed daily, and the presence of virus was confirmed by complement fixation and immunofluorescent assays (4). Three MAYV strains were isolated: 2 from febrile persons and 1 from a pool with 2 *H. janthinomys* mosquitoes collected at ground level. All 3 strains were isolated with both assays.

IgM was detected in 36 (34%) serum samples (Figure 1, panel A). Of those 36 samples, 23 (64%) were collected from residents of the settlement, and 13 (36%) were from residents of Belém and Ananindeua municipalities; these persons had visited the settlement area for a week (Figure 2, panel B). Persons with Mayaro fever ranged in age from 4 to 55 years, and 21 (58%) were male (Figure 1, panel C). Fifty-two percent of MAYV-positive persons were students, 31% were agriculturists, and 17% participated in other activities (Figure 1, panel D).

Of the 36 MAYV-infected persons, 33 were symptomatic. Illness was characterized by sudden onset of fever (100% of patients), arthralgia (89%), myalgia (75%), headache (64%), articular edema (58%), rash (49%), and retroocular pain (44%). Other less frequent symptoms were itching (33%), dizziness (25%), anorexia (22%), swollen lymph nodes (17%), and vomiting (4%).

Other common exanthematic illnesses in Brazil included in the differential diagnoses were dengue fever, rubella, B19 parvovirus, human herpesvirus 6, infectious mononucleosis, malaria, and yellow fever. Serologic results excluded these illnesses.

RNA was extracted by using the TRIZOL LS (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) reagent method according to the manufacturer's instructions. Envelope (E)2 and E1 genes of the MAYV genome were amplified by using a standard 1-step reverse transcription-PCR protocol, as pre-

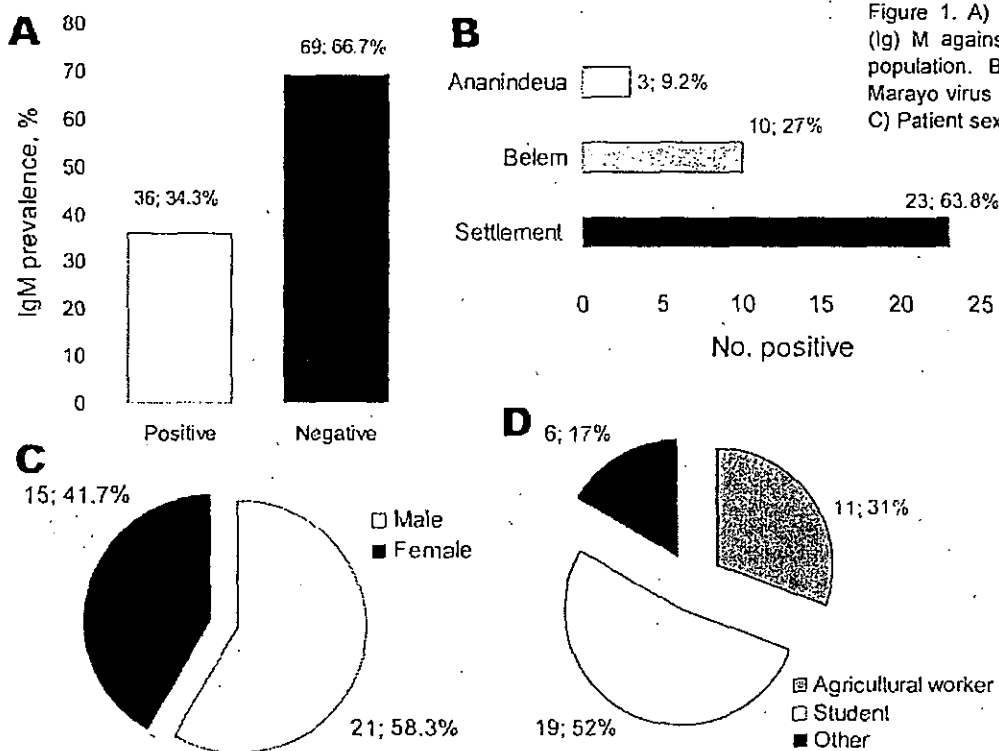


Figure 1. A) Prevalence of immunoglobulin (Ig) M against Mayaro virus in the studied population. B) Prevalence of IgM against Mayaro virus according to area of residence. C) Patient sex. D) Patient work activities.

viously described (1). The cDNA products were directly sequenced (6).

We conducted phylogenetic analysis by using the maximum parsimony (heuristic algorithm), neighbor-joining (Kimura 3-parameter and F84 corrections), and maximum-likelihood methods (7) implemented in the PAUP software (8) for the nucleotide sequences obtained for the isolates and representative members of other Mayaro-related viruses belonging to the genus *Alphavirus* available at GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov). Bootstrap resample method (1,000 replicates) and outgroup definition were used to provide confidence for the phylogenetic groups (9).

The 3 MAYV isolates were successfully sequenced, and the nucleotide sequences covering the 3' E1 region, the entire E2 gene, and 3' noncoding region ($\approx 2,000$ nt) were phylogenetically compared with other MAYV and Mayaro-related viruses isolated during different periods (1954–2008) and from different hosts (human and arthropods) in Brazil, Peru, French Guiana, Trinidad and Tobago, Suriname, and Bolivia (Figure 2).

The phylogram depicted a clear segregation of MAYV strains into 2 major groups: genotypes D and L (1). The strains isolated in Santa Barbara municipality were grouped together in genotype D within clade I. Genetically, these strains were closely related to a 1991 isolate from Tocantins state in northern Brazil. The strains isolated in Santa Barbara were similar to those isolated in Belém during the same period. Interestingly, the Santa Barbara and Belém

strains differed from the Brazilian and prototype strains isolated in 1955 (Figure 2).

Conclusions

MAYV has been isolated only in northern South America. Probably because of the short viremic period, it is sporadically isolated only during enzootic periods. However, during epidemics or epizootics, the number of isolates increase sharply (10,11). The few isolates obtained are intriguing and contrast with the high prevalence of specific antibodies in Pan-Amazonia; previous studies have shown widespread immunity in the Amazon, ranging from 5% to 60%. Positivity increases with age and is higher in rural and neighboring communities, as observed for the Amerindians (2,12,13).

In a previous outbreak in Belterra, several patients were too ill to continue their daily activities while febrile, and some even became prostrate. Moreover, these patients frequently reported severe arthralgia that led to temporary incapacitation (13,14).

Our data confirmed the occurrence of a Mayaro fever outbreak in the Pau D'Arco settlement. Clinically, the disease was similar to other outbreaks and characterized mainly by fever, arthralgia, myalgia, headache, rash, and dizziness (2,13–15). This outbreak was reported 17 years after the last episode of the disease described in the municipality of Benevides, which is closer (≈ 10 km) to Santa Barbara (P.F.C. Vasconcelos, unpub. data). The clinical and labora-

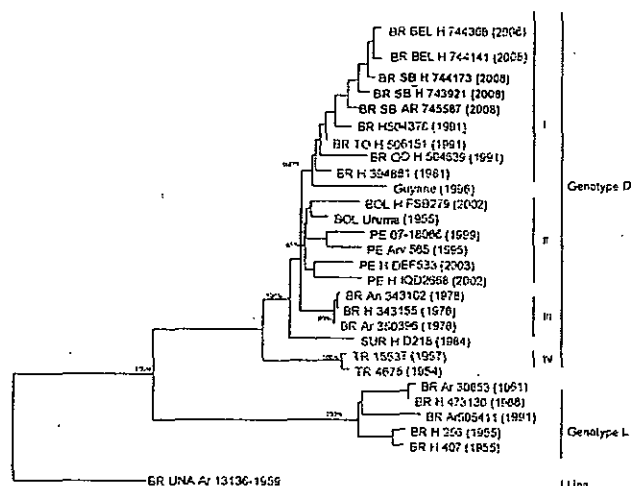


Figure 2. Comparison of genetic relationships among the Mayaro virus strains sequenced in this study with those isolated in different areas of South America, periods of time, and hosts. Numbers above and within parentheses correspond to bootstrap support values for the specific clades. The Una virus was used as an outgroup to root the tree. BR, Brazil (BEL, Belém; SB, Santa Barbara [bold]; TO, Tocantins state); BOL, Bolivia; PE, Peru; SUR, Suriname; H, human; Ar, arthropod. Numbers in parentheses correspond to the year of isolation of each strain. Items in boldface indicate strains isolated in this study.

tory data from this MAYV outbreak caused by genotype D confirmed in Santa Barbara provide a better understanding of the MAYV molecular epidemiology in the Brazilian Amazon region.

Acknowledgments

We thank Basílio Buna, Creuza Carvalho, Hélio Saraiva, Luiz Roberto Costa, and Orlando Vaz da Silva for their technical assistance.

This work was supported by Instituto Evandro Chagas/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministry of Health and Conselho Nacional para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico (grants 300460/2005-8 and 302987/2008-8).

Dr Azevedo is a physician working with arboviruses and rodent-borne viruses at Instituto Evandro Chagas. Her research interests include epidemiology of these and other emerging infectious diseases.

References

1. Powers AM, Aguilar PV, Chandler LJ, Brault AC, Meakins TA, Watts D, et al. Genetic relationships among Mayaro and Una viruses suggest distinct patterns of transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:461-9.
2. Pinheiro FP, LeDuc JW. Mayaro virus disease. In: Monath TP, editor. *The arboviruses: epidemiology and ecology*. Vol 3. Boca Raton (FL): CRC Press; 1988. p. 137-50.
3. Kuno G, Gomez I, Gubler DJ. Detecting artificial anti-dengue IgM immune complexes using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Trop Med Hyg.* 1987;36:153-9.
4. Beaty B, Calisher CH, Shope RE. Arboviruses. In: Lennette EH, Lennette DA, Lennette ET, editors. *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*. 7th ed. Washington: American Public Health Association; 1995. p. 189-212.
5. Tesh RB. A method for the isolation and identification of dengue viruses, using mosquito cell cultures. *Am J Trop Med Hyg.* 1979;28:1053-9.
6. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74:5463-7. DOI: 10.1073/pnas.74.12.5463
7. Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rate of base substitution through comparative studies of nucleotide sequences. *J Mol Evol.* 1980;16:111-20. DOI: 10.1007/BF01731581
8. Swofford DL. PAUP*. Phylogenetic analysis using parsimony (*and other methods), version 4. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 1999.
9. Felsenstein J. Confidence limits on phylogenies: an approach using the bootstrap. *Evolution.* 1985;39:783-91. DOI: 10.2307/2408678
10. Vasconcelos PF, Travassos da Rosa AP, Dégallier N, Travassos da Rosa JF, Pinheiro FP. Clinical and ecoclimatological situation of human arboviruses in Brazilian Amazonia. *Braz J Assoc Advanc Sci.* 1992;44:117-24.
11. Vasconcelos PF, Travassos da Rosa AP, Pinheiro FP, Shope RE, Travassos da Rosa JF, Rodrigues SG, et al. Arboviruses pathogenic for man in Brazil. In: Travassos da Rosa AP, Vasconcelos PF, Travassos da Rosa JF, editors. *An overview of arbovirology in Brazil and neighbouring countries*. Belém (Brazil): Instituto Evandro Chagas; 1998. p. 72-99.
12. Theiler M, Downs WG. *The arthropod-borne viruses of vertebrates*. New Haven (CT): Yale University Press; 1973. p. 131.
13. Pinheiro FP, Freitas RB, Travassos da Rosa JF, Gabbay YB, Mello WA, LeDuc JW. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. I. Clinical and virological findings. *Am J Trop Med Hyg.* 1981;30:674-81.
14. LeDuc JW, Pinheiro FP, Travassos da Rosa AP. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. II. Epidemiology. *Am J Trop Med Hyg.* 1981;30:682-7.
15. Tesh RB. Arthritides caused by mosquito-borne viruses. *Annu Rev Med.* 1982;33:31-40. DOI: 10.1146/annurev.me.33.020182.000335

Address for correspondence: Pedro F.C. Vasconcelos, Instituto Evandro Chagas, Rodovia BR 316, KM 7, CEP 67030-000, Ananindeua, Pará, Brazil; email: pedrovasconcelos@iec.pa.gov.br

Search past issues of EID at www.cdc.gov/eid

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 2010. 1. 26	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	Pecorari M, Longo G, Gennari W, Grottola A, Sabbatini A, Tagliazucchi S, Savini G, Monaco F, Simone M, Lelli R, Rumpianesi F. Euro Surveill. 2009 Dec 17;14(50). pii: 19446.	公表国 イタリア	
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	○ウツウウイルス神経浸潤感染の初のヒト症例:イタリア2009年8~9月 ウツウウイルス(USUV)はフラビウイルス科の節足動物媒介性ウイルスで、日本脳炎ウイルスと近縁である。過去10年間に、中央ヨーロッパで脳炎、心筋変性、肝臓・脾臓壊死を発症した鳥類から検出された。これまでにヒトにおいて重症もしくは死に至る疾患を発症した例はなかった。ここでは、発熱と神経症状を呈し髄膜脳炎と診断された、世界初となるUSUV神経浸潤感染の症例を報告する。 患者はイタリア在住の60代女性で、2009年5月にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫のため半結腸切除術を受けた。同年8月21日までに6回の化学療法を受けた。その数日後、性器ヘルペスの再燃がありバラシクロビルを投与された。9月1日に39.5℃の発熱と安静時振戦を発症し、抗菌薬を投与されたものの高熱は持続した。9月5日に高熱と静注抗菌薬治療のため入院し、重度の貧血のため輸血を受けた。9月11日に採取された脳脊髄液はUSUV陽性であり、RT-PCRと塩基配列決定によって血清および血漿検体にもUSUVが示された。premembraneの部分配列とウイルス-ゲノムのNS5領域は、USUV Vienna株およびBudapest株と相同していた。髄膜脳炎の急性期前と後の血清(5月26日、10月13日)及び血漿(10月19日)検体からはウイルスは検出されなかった。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 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 感染伝播等
報告企業の意見		今後の対応			
発熱と神経症状を呈し髄膜脳炎と診断された、世界初となるウツウウイルス神経浸潤感染の症例報告である。 ウツウウイルスは脂質膜を持つ中型のRNAウイルスで、これまで本製剤によるウツウウイルス感染症の報告はない。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。		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

FIRST HUMAN CASE OF USUTU VIRUS NEUROINVASIVE INFECTION, ITALY, AUGUST-SEPTEMBER 2009

M Pecorari (pecorari.monica@policlinico.mo.it)¹, G Longo², W Gennari¹, A Grottola¹, A MT Sabbatini¹, S Tagliazucchi¹, G Savini³, F Monaco³, M L Simone⁴, R Lelli³, F Rumpianesi¹

1. Department of Diagnostic and Laboratory Services and Legal Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliera Policlinico, Modena, Italy

2. Department of Oncology and Hematology, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliera Policlinico, Modena, Italy

3. Department of Virology, National Reference Centre for West Nile and Usutu disease, OIE Reference Laboratory for Bluetongue, Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e Molise 'G. Caporale', Teramo, Italy

4. Department of Biomedical Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

This article was published on 17 December 2009.

Citation style for this article: Pecorari M, Longo G, Gennari W, Grottola A, Sabbatini AM, Tagliazucchi S, Savini G, Monaco F, Simone ML, Lelli R, Rumpianesi F. First human case of Usutu virus neuroinvasive infection, Italy, August-September 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(50):pii=19446. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19446>

We report the first worldwide case of Usutu virus (USUV) neuroinvasive infection in a patient with diffuse large B cell lymphoma who presented with fever and neurological symptoms and was diagnosed with meningoencephalitis. The cerebrospinal fluid was positive for USUV, and USUV was also demonstrated in serum and plasma samples by RT-PCR and sequencing. Partial sequences of the premembrane and NS5 regions of the viral genome were similar to the USUV Vienna and Budapest isolates.

Introduction

Usutu virus (USUV) is an arthropod-borne virus of the family *Flaviviridae*, genus *Flavivirus*. It is included in the Japanese encephalitis virus (JEV) group [1] being closely related to human pathogens such as JEV and West Nile virus (WNV). In the last decade, USUV was detected in a variety of central European birds with encephalitis, myocardial degeneration, and necrosis in liver and spleen [2-5]. As far as we know, the virus had never been associated with severe or fatal disease in humans [6]; it was isolated once in the Central African Republic in a man with fever and rash [7]. Here we report evidence of a neuroinvasive infection clinically related to USUV in Italy.

Case report

In May 2009, a woman in her 60s from Emilia Romagna region, Italy, underwent hemicolectomy because of a diffuse large B cell lymphoma. Six courses of chemotherapy were administered (including rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone), with last administration on 21 August 2009. Some days later, there was a reactivation of genital herpes treated with valacyclovir. On 1 September, a fever of 39.5°C with resting tremor appeared and antibiotic (moxifloxacin and amoxicillin clavulanate) therapy started however the temperature persisted. On 5 September, the patient was admitted to hospital for hyperpyrexia resistant to antipyretic and intravenous antibiotic treatment (meropenem and teicoplanine). Once admitted, the patient received blood transfusion because of a critical anaemia.

Examination of blood, urine and stool cultures and virological assessment for herpes virus simplex (HSV1/2) and cytomegalovirus

(CMV) antigen were negative. A total body computerised tomography was performed without evidence of lymphoma. Suspicion of meningoencephalitis was addressed by neurological examination which showed distal resting tremor, positivity to the Romberg test, dysmetria and weakness at four limbs without cranial nerve affection. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed a signal alteration of the substantia nigra of the parietal and frontal subcortical areas that did not change after injection of contrast medium. On 11 September, the cerebrospinal fluid (CSF) was therefore collected and examined. The CSF was limpid without any alteration detected in the clinical-chemical analysis, activated lymphocytes were evident in the sediment. As further analysis of the same CSF specimen revealed the presence of flaviviruses (see below), steroid treatment was started. This therapy resolved the fever but did not lead to any improvement of the neurological symptoms. The electroencephalogram still registered diffuse slow theta waves and slow spike prevalent in left frontal parietal area. The neurological functions, mainly the resting tremor, improved following the administration of levodopa and carbidopa.

Virological analysis

When tested for the presence of viral agents, the CSF collected on 11 September was negative in molecular tests for CMV, HSV1/2, Epstein-Barr virus, adenoviruses, parvovirus B19, polyomavirus JC and BK, enteroviruses, mumps virus and WNV and positive to a heminested RT-PCR specific for the NS5 region of the *Flavivirus* genus [8]. The amplicon was directly sequenced and analysed by BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>), revealing a 98% identity with both the USUV Budapest (gbIEF206350.1) and Vienna (gbIAY453411.1) isolate.

To confirm the identification of the species Usutu virus, we performed two USUV-specific RT-PCRs targeting the NS5 [2] and premembrane (preM) regions (primer sequences available on request) of the USUV genome on two plasma specimens collected on 8 and 11 September 2009 and one serum specimen collected on 14 September. The amplified products were sequenced (583 bp of NS5 and 602 bp of preM) and aligned with the corresponding sequences deposited in Genbank (gbIAY453411.1;

gbIEF206350.1) using ClustalW. The alignment of the preM gene shared 99% nucleotide identity with the USUV Budapest and Vienna sequences, whereas the NS5 gene sequences shared 100% nucleotide identity with USUV Vienna and 99% with USUV Budapest.

Further specimens of serum (26 May and 13 October) and plasma (19 October) before and after the acute phase of meningoencephalitis were analysed to demonstrate the absence of the virus. The two USUV-specific RT-PCRs performed on these three samples did not detect any USUV RNA. These samples were also analysed for WNV because a WNV outbreak was ongoing in the area at the time [9], and were negative.

Discussion

To our best knowledge this is the first human disease with neurological involvement caused by USUV. The detection of USUV only in those samples collected during the acute phase of clinical manifestation is clear evidence that the virus caused the meningoencephalitis in the patient. Its capability of causing neurological lesions and death has already been reported in birds of central Europe [10]. The presence of USUV in Emilia Romagna has also been reported [4] and, in the past few months, the virus was isolated from black birds found dead in Northern Italy [G. Savini, personal communication 22 October 2009]. A surveillance programme in sentinel chicken flocks to monitor the possible appearance and/or circulation of WNV and other flaviviruses has been in place for several years. In the clinical case reported here, the immunosuppressed status of the patient due to both the underlying disease and the treatment, particularly with rituximab, may have played an important role in USUV infection and in its pathogenicity. It is known that rituximab can reactivate hepatitis B virus in patients with lethal fulminant hepatitis.

However, a possible unusual neuroinvasiveness and neurovirulence of this particular USUV strain cannot be excluded. The fact that neurological symptoms occurred prior to hospital admission excludes the transfusion as a possible source of infection. Conversely, since USUV as well as competent viral vectors are circulating in the patient's area of residence [4], it is likely that the infection was transmitted to the patient through mosquito bites.

References

1. Heinz FX, Collett MS, Purcell RH, Gould EA, Howard CR, Houghton RJ, et al. Family Flaviviridae. Virus Taxonomy. Seventh Report on International Committee on Taxonomy of Viruses. van Regenmortel MHC, Fauquet CM, Bishop DHL, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, et al., editors. San Diego, San Francisco, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo: Academic Press; 2000. p. 859-78.
2. Bakonyi T, Erdélyi K, Ursu K, Ferenczi E, Csörgő T, Lussy H, et al. Emergence of Usutu virus in Hungary. *J Clin Microbiol*. 2007;45(12):3870-4.
3. Chvala S, Kolodziejek J, Nowotny N, Weissenböck H. Pathology and viral distribution in fatal Usutu virus infections of birds from the 2001 and 2002 outbreaks in Austria. *J Comp Pathol*. 2004;131(2-3):176-85.
4. Lelli R, Savini G, Teodori L, Filippini G, Di Gennaro A, Leone A, et al. Serological evidence of USUTU virus occurrence in north-eastern Italy. *Zoonoses Public Health*. 2008; 55(7): 361-7.
5. Manarolla G, Bakonyi T, Gallazzi D, Crosta L, Weissenböck H, Dorrestein GM, et al. Usutu virus in wild birds in northern Italy. *Vet Microbiol*. 2009; Aug 8.
6. Weissenböck H, Hubálek Z, Bakonyi T, Nowotny N. Zoonotic mosquito-borne flaviviruses: Worldwide presence of agents with proven pathogenicity and potential candidates of future emerging diseases. *Vet. Microbiol*. 2009; Aug 26.
7. Adam F, Diguette J-P. Virus d'Afrique [base de données]. [Internet]. Dakar: Institut Pasteur de Dakar. Centre collaborateur OMS de référence et de recherche pour les arbovirus et les virus de fièvres hémorragiques (CRORA). Available from: <http://www.pasteur.fr/recherche/banques/CRORA>
8. Scaramozzino N, Crance JM, Jouan A, Debriel DA, Stoll F, Garin D. Comparison of Flavivirus universal primer pairs and development of a rapid, highly sensitive heminested reverse transcription-PCR assay for detection of flaviviruses targeted to a conserved region of the NS5 gene sequences. *J. Clin. Microbiol*. 2001;39(5):1922-7.
9. Rizzo C, Vescio F, Declich S, Finarelli AC, Macini P, Mattivi A, et al. West Nile virus transmission with human cases in Italy, August - September 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(40):pii=19353. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19353>
10. Weissenböck H, Kolodziejek J, Url A, Lussy H, Rebel-Bauder B, Nowotny N. Emergence of Usutu virus, an African mosquito-borne flavivirus of the Japanese encephalitis virus group, central Europe. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(7):652-6.

医薬品
医薬部外品 研究報告 調査報告書
化粧品

識別番号・報告回数	回	報告日 年 月 日	第一報入手日 2009 年 9 月 4 日	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称		研究報告の公表状況	Effectiveness of nanofiltration in removing small non-enveloped viruses from three different plasma-derived products. M. C. Menconi et al., Transfusion Medicine, 2009, 19, 213- 217	公表国 イタリア	
販売名（企業名）					
研究報告の概要	血漿由来製剤は世界中の多くの患者にとって重要な治療薬である。これらの製造過程において、感染性病原体による汚染を防止するため、ウイルスの不活性化と除去処理を用いた効果的なウイルス除去工程が導入されている。ナノフィルトレーション（ウイルス除去膜濾過）は特にサイズ排除によるウイルス除去構造となっており、ヒトパルボウイルス B19（B19V）やトルクテノウイルス（TTV）などの小型でエンベロープを持たないウイルスを除去する際に有効とされている。本稿では、3 種類の血漿由来製剤：アルブミン溶液、プロトロンビン複合体（PTC）、血液凝固第 IX 因子（FIX）から B19V および TTV をナノフィルトレーションによって除去し、その効果を評価した。各製剤に各ウイルス DNA 陽性血清を添加し、孔径 0.22 μm のプレフィルターで前処理した後、孔径 35 nm および 15 nm のプラバノ・フィルターによる末端濾過方式による定圧濾過を実施した。ウイルス除去効率を計測するためのウイルス量の測定はリアルタイム PCR 法を用いた。15 nm の濾過膜処理の結果、全ての製剤において B19V については 4.0 $\log_{10}$ 以上の除去能が確認された。TTV は、アルブミン溶液および FIX において 3.0 $\log_{10}$ 以上が除去されたが、PTC においては 15 nm の濾過膜処理後も高い除去効率は得られなかった。以上より、ナノフィルトレーションは血漿由来製剤のウイルス除去に有効であると考えられるが、似たようなウイルスであっても、溶液中のタンパクの組成構造やタンパク濃度により除去効率が影響を受けることが示唆された。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 BYL-2010-0395
	報告企業の意見		今後の対応		
B19V では、本研究で行われた孔径のナノフィルトレーションにより除去可能であることが判明したが、現時点では濾過に用いた容量が小さいため、今後より大量の溶液を用いての除去検査が必要であると考え。一方、TTV の場合には、ナノフィルトレーションの効果が最大限発揮できる PTC 濃度の調整が必要である。なお、弊社のコージネイト FS およびコージネイト FS バイオセットの製造工程培地で使用されている血漿分画成分に使用されるミニプール血漿においては、ヒトパルボウイルス B19 に対する NAT を実施しており、10E5 IU/mL 以上が確認された場合は、そのミニプール血漿は製造工程から除去している。製造工程においては、非エンベロープ 1 本鎖 DNA ウイルスについてヒトパルボウイルスをモデルとした除去効率が 2.1log であることが実証されている。弊社で使用している血漿タンパクは培地成分としての使用であるため、伝播の可能性は非常に低いと考える。		現時点で新たな安全対策上の措置を講ずる必要はないと考えるが、今後ともウイルス除去特にヒトパルボウイルス B19 といった小型非エンベロープウイルスの除去効率の改善に関する情報収集に努める。			

SHORT COMMUNICATION

Effectiveness of nanofiltration in removing small non-enveloped viruses from three different plasma-derived products

M. C. Menconi,* F. Maggi,† K. Zakrzewska,‡ V. Salotti,§ P. Giovacchini,* C. Farina,*
E. Andreoli,† F. Corcioli,‡ M. Bendinelli,† & A. Azzi‡ *Kedron S.p.A. Research Centre, Castelvetro

Passoli (LU); †Virology Section and Retrovirus Center, Department of Experimental Pathology, University of Pisa, Pisa, ‡Department of
Public Health, University of Florence, Florence, and §Genedia Srl, R&D, Napoli, Italy

Received 03 December 2008; accepted for publication 06 February 2009

SUMMARY. The objective of this study was to assess the ability of nanofiltration of albumin solution, prothrombin complex (PTC) and factor IX (FIX) to remove two small, non-enveloped DNA viruses, parvovirus B19 (B19V) and torque teno virus (TTV). Virus removal was investigated with down-scale experiments performed with sequential steps of 35-nm and 15-nm nanofiltrations of products spiked with virus DNA-positive sera. Viral loads were determined by real-time PCRs. The 15-nm nanofiltration removed more than 4.0 B19V log from all the products, TTV was reduced of more than 3.0 log from albumin solution and FIX by 35-nm and 15-nm nanofiltrations, respectively, being

viral DNA undetectable after these treatments. Traces of TTV were still found in PTC after the 15-nm nanofiltration. In conclusion, nanofiltration can be efficacious in removing small naked viruses but, since viruses with similar features can differently respond to the treatment, a careful monitoring of large-scale nanofiltration should be performed.

Key words: albumin solution, factor IX, nanofiltration, plasma-derived products, parvovirus B19, prothrombin complex, TTV.

INTRODUCTION

Plasma-derived proteins are important therapeutics for many patients all over the world. In order to prevent the contamination of these products by infectious agents, special care is paid to avoid the collection of contaminated plasma units by donor selection and plasma donations testing for markers of infections. In addition, robust and validated viral clearance steps using inactivation and removal treatments are included in the manufacturing process (The European Agency, 2001; Burnouf & Radosevich, 2003; World Health Organization, 2004).

Nanofiltration is specifically designed to remove viruses through a size exclusion mechanism. Several studies, performed using plasma-borne and model viruses, show that a nanofiltration typically allows up

to four to six logs of virus removal, depending upon the membrane used, under conditions that ensure good protein permeability and recovery (Troccoli *et al.*, 1998; Chandra *et al.*, 2002). Nanofiltration should be particularly useful in removing some viruses, such as the small non-enveloped viruses like human parvovirus B19 (B19V) and torque teno virus (TTV). Actually, the two common viral plasma contaminants (Maggi *et al.*, 2003; Azzi *et al.*, 2006) have shown to be difficult to inactivate/remove by conventional physico-chemical treatments (Omar & Kempf, 2002; Yokoyama *et al.*, 2004; Kreil *et al.*, 2006), even if recent findings have pointed out a higher vulnerability of B19V in comparison to some animal parvovirus (Blumel *et al.*, 2002; Blumel *et al.*, 2008; Boschetti *et al.*, 2004; Mani *et al.*, 2007; Berting *et al.*, 2008).

In addition to B19V, many TTV characteristics led to concerns about the potential for its transmission and pathogenicity in humans by contaminated plasma-derived products and other biopharmaceutical agents. TTV is the prototype of related yet clearly distinct

Correspondence: Alberta Azzi Department of Public Health, University of Florence, Viale Morgagni 48 50134 Firenze, Italy.
Tel.: +39 055 4598557; fax: +39 055 4598924
e-mail: alberta.azzi@unifi.it

viruses currently classified in the newly established genus *Anellovirus*. The virus is characterized by several well-known properties: (i) a particularly small (about 3.7 kb) single-stranded circular DNA genome characterized by an extremely high degree of genetic heterogeneity; (ii) a remarkable ability to produce persistent infections in the general population worldwide (about 90% of individuals carry TTV DNA in their blood), with variably elevated levels of plasma viraemia (from 10^2 to 10^8 DNA copies per ml); (iii) a general ubiquity in the body where it replicates very actively in most tissues and organs (Maggi and Bendinelli, 2009; Okamoto, 2009).

In this study, we evaluate the efficacy of nanofiltration in removing B19V and TTV from three plasma-derived products: albumin solution, prothrombin complex (PTC) and factor IX (FIX).

MATERIALS AND METHODS

The three products used in this study were sampled from their respective bulk solutions. Albumin bulk solution was obtained from raw Fraction V after Cohn fractionation of plasma; PTC bulk solution was purified from plasma cryo pool with a double anionic exchange chromatography (Brummelhuis, 1980; Josic *et al.*, 2000); FIX bulk solution was purified from plasma cryo pool in two chromatographic steps, an anionic exchange followed by affinity chromatography on Heparin Sepharose (Michalski *et al.*, 1988). The samples, previously frozen, had different protein concentration, as reported in Table 1. Albumin solution purity was 97% and in FIX the coagulation factor specific activity was 64.13 UI/mg. In PTC, the FIX specific activity was 3.48 UI/mg, factor II (FII) specific activity was 3.35 UI/mg and factor X (FX) specific activity was 2.7 UI/mg.

Two hundred ml of each product was thawed in a water bath at 37°C and homogenized by mechanical stirring. Human sera containing known numbers of viral genomes and kept as aliquots at -80°C were used as a source of B19V or TTV as both viruses fail to grow efficiently in tissue culture. For B19V, serum

S22, obtained from a viremic patient and stocked at -80°C in small aliquots, which contained 1.0×10^{12} genome copies/ml and no detectable anti-B19V antibody, was used for all the spiking experiments at 1:100 dilution. For TTV, a positive serum, obtained from a healthy donor after blood centrifugation, was used containing 1.6×10^8 viral genomes per ml as determined by real-time polymerase chain reaction (PCR). The two sera were free of hepatitis B and C viruses and human immunodeficiency virus (HIV), as determined by specific serological and molecular assays.

The high virus titer of the two sera allowed the use of the minimum percent spike compatible with reaching a target reduction factor of 4, in order to minimize filters fouling by impurities of the virus stock preparations as well as the impact of the serum proteins on the composition of the examined bulk solutions.

Two hundred µl of each sera was spiked into each product and homogenized for 1 h. Once the 0.22 µm pre-filtration was done, each solution was filtered in a dead-end flow filtration mode through a 35-nm Planova filter (Asahi Chemical Industries, Japan) with an effective surface area of 0.01 m², followed by a 15-nm Planova filter with the same surface area, at a constant pressure of 0.5 bar. When the flow of filtered material decreased below 0.4–0.5 ml/min, the pressure was increased up to a maximum of 0.8 bar. From the starting products as well as after each filtration, samples were collected for protein titre and protein activity (only for PTC and FIX) determination and for viral quantitation.

Protein measurements were performed according to Bradford (Bradford, 1976) with an ultraviolet/visible (UV/VIS) Lambda 1A spectrophotometer (PerkinElmer, MA, USA). FIX activity was estimated with a one-stage coagulation assay on ACL 7000 (Instrumentation Laboratory, Spain); FII and FX were still evaluated on ACL 7000 but with a chromogenic assay.

The presence and the loads of B19V DNA were determined by a real time PCR (Real Quant B19 KIT, GeneDia, Naples, Italy; Azzi *et al.*, 2006) with a detection limit of 100 DNA copies/ml of serum and range of linearity 10^2 – 10^7 . TTV quantitation was performed

Table 1. Volume and protein titre variations recorded during the overall filtration process

	Starting volume (ml)	Post 0.22 µm (ml)	Post 35 nm (ml)	Post 15 nm (ml)
Albumin	200	192	179	161
PTC	198	198	194	192
FIX	200	200	198	192
	Starting protein titre (mg/ml)	Post 0.22 µm (mg/ml)	Post 35 nm (mg/ml)	Post 15 nm (mg/ml)
Albumin	91.39	87.56	88.43	85.47
PTC	1.207	1.194	1.120	0.757
FIX	0.219	0.216	0.213	0.172

by using a single step universal TaqMan real-time PCR assay as described previously (Maggi *et al.*, 2001; Maggi *et al.*, 2003). Its lower limit of detection was 1000 DNA copies/ml of serum. Each PCR run contained several negative control (no template) as well as the reference template (positive control) at 10^1 – 10^7 DNA copies/10 μ l. Both controls and samples were tested in triplicates. All samples positive in only one replicate and/or with a coefficient of variation of 50% or greater were re-extracted and tested again in triplicate. Since theoretically samples tested negative in all PCR replicates couldn't be completely virus-free, according to the sensitivity limit of the assays used they were indicated as having less than 2.0 and 3.0 log of B19V and TTV DNA, respectively.

All experiments (one for albumin, one for FIX, three for PTC) were performed on different days under a laminar flow hood equipped with UV light. Moreover, all the necessary steps to avoid the risk of carry-over PCR contamination of samples were also taken.

The PTC solution after 15-nm filtration was treated with DNase I (200U/ml, Roche, Mannheim, Germany) for 2 h (Azzi *et al.*, 2006) and examined again for TTV DNA levels.

RESULTS

Protein and activity recovery

The volume and the protein titre measured at the end of each filtration step are shown in Table 1. A quite marked volume loss (19.5%) was observed at the end of the overall filtration process of the albumin solution and was mainly due to an early stop of each filtration in order to avoid foaming of the solution. The protein content decrease in the albumin solution was not significant and the reduction of protein content (24.71%) was mostly due to material loss.

Volume loss of PTC and FIX was negligible (3–4%). On the contrary, after 15-nm filtration, the protein content decrease was 39.2% and 24.6% for PTC and FIX, respectively. The decrease of PTC protein content correlated with a marked loss of FIX (36.7%) and FII (30.4%) activity, whereas the coagulation factor activity was not so strongly modified by nanofiltration of FIX (7.5% of loss). By nephelometric assay, it was verified that at least high molecular weight protein C4 was present in FIX and was reduced after the 15-nm filtration (56% reduction). Thus, the 15-nm filtration of FIX seems to increase the purity of the active substance.

Viral clearance

Post spiking, B19V loads varied from 7.5 to 6.9 $\log_{10}$ copies/ml in different products (Table 2). The pre-filtration step removed less than one $\log_{10}$ of B19V DNA from the spiked products. The first nanofiltration step further reduced the viral load by 0.4 to 1.2 $\log_{10}$ and after the 15-nm filtration, B19V DNA was undetectable in all the products.

Post-spiking contaminating TTV varied from 5.0 to 6.3 $\log_{10}$ copies/ml in the different products. The 0.22 μ m filtration reduced 1.0 $\log_{10}$ of the starting TTV levels from albumin solution, while no or very slight reduction of TTV was observed from FIX and PTC. The subsequent nanofiltration successfully contributed to the removal of TTV. Albumin solution yielded no detectable TTV already after 35-nm filtration, whereas a 15-nm filtration was required for FIX. Unexpectedly, the residual TTV DNA (approximately 2.5% of the post-spiking content) was still detectable in PTC after the 15-nm filtration (Table 2). To shed light on the latter finding, two further experiments of PTC nanofiltration were performed with conflicting results: in one experiment, no TTV DNA was detectable, whereas, in the

Table 2. Removal of B19V and TTV by sequential nanofiltration

	Post-spiking viral load ($\log_{10}$ DNA copies/ml)	B19V and TTV DNA recovery*		
		Post 0.22 μ m	Post 35 nm	Post 15 nm
Albumin				
B19V	6.9	6.5	5.3	<2.0
TTV	6.3	5.3	<3.0	<3.0
PTC				
B19V	7.5	6.8	6.4	<2.0
TTV†	5.0	4.9	4.7	3.4
FIX				
B19V	7.4	7.3	6.6	<2.0
TTV	6.1	6.1	6.0	<3.0

* $\log_{10}$ genome copies/ml recovered after each filtration step.

†Data from one experiment only are shown.

other, traces of viral DNA were still found after the 15-nm filtration (data not shown).

TTV detection in the PTC solution after the 15-nm filtration and DNase treatment revealed no variation of virus loads, thus excluding the presence of naked DNA.

DISCUSSION

In our study, a blood-product with high protein concentration, such as albumin solution, was successfully nanofiltered at 35–15 nm. Anyway, an accurate set-up of the process should minimize the material loss in order to regard nanofiltration as a further step of viral removal in the albumin production.

Nanofiltration was successful for FIX, as the process slightly increased its purity. Besides, Hoffer *et al.* (1995) already found that high molecular mass impurities are retained by nanofilter membranes, resulting in increased FIX specific activity.

On the contrary, in spite of the fairly good filterability of PTC, the protein recovery, after the 15-nm filtration, as well as the recovered FIX and FII activities, was unsatisfactory. On the other hand, as previously described (Josic *et al.*, 2000), the high molecular weight components of PTC could form protein complexes with the coagulation factors, thus hindering their filtration.

In regard to the nanofiltration ability in removing infectious agents from the above blood products, the behaviour of two small non-enveloped viruses, B19V and TTV, was not completely identical. Although mostly based on individual experiments, no detectable B19V was found in the three products following 15-nm nanofiltration, whereas TTV was totally cleared only from the albumin solution and FIX by 35-nm and 15-nm nanofiltrations, respectively. Interestingly, low levels of TTV DNA (less than 3000 copies per ml) were still present in PTC after the 15-nm nanofiltration step in two of three experiments.

Although the serum used as B19V positive inoculum was anti-B19V antibody free, serum samples used for TTV spiking contained anti-TTV activity (Kreil *et al.*, 2006). The presence of TTV-antibody complexes, increasing the effective virus size, could explain the complete virus removal from the albumin solution by a 35-nm nanofiltration. In addition, the high protein concentration of this solution could have formed a protein layer on filter surfaces with a partial block of the small filter pores. Indeed, only a small amount of TTV was removed by a 35-nm filtration of a 0.25 g/l FIX solution and of a 1.5 g/l PTC solution. The complexity of PTC composition and the characteristics of TTV are likely responsible for the behaviour described concerning PTC nanofiltration, but further studies are necessary

to understand the basis of such a peculiar behaviour better. To this purpose, it could be particularly relevant to investigate whether the TTV nanofiltration may be influenced by changes in the protein concentration of PTC, as our conflicting results seem to suggest. However, as previously reported (Kreil *et al.*, 2006), it is highly unlikely that a viral load as high as that used in our experiments may still be present in PTC after the use of all procedures for viral inactivation/elimination. Thus, on the basis of our results, it is to be expected that a low concentration of TTV, possibly residual post-PTC purification, should be easily removed by nanofiltration.

This study was supported by grant S454/P from the Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, Rome, Italy.

REFERENCES

- Azzi, A., Maggi, F., Zakrzewska, K. *et al.* (2006) Different behavior of erythrovirus B19 and torquetenovirus in response to a single step of albumin purification. *Transfusion*, **46**, 1162–1167.
- Berting, A., Modrof, J., Unger, U., Gessner, M., Klotz, A., Poelsler, G. & Kreil, TR. (2008) Inactivation of parvovirus B19 during STIM-4 vapor heat treatment of three coagulation factor concentrates. *Transfusion*, **48**, 1220–1226.
- Blümel, J., Schmidt, I., Willkommen, H. & Löwer, J. (2002) Inactivation of parvovirus B19 during pasteurization of human serum albumin. *Transfusion*, **42**, 1011–1018.
- Blümel, J., Stühler, A. & Dichtelmüller, H. (2008) Kinetics of inactivating human parvovirus B19 and porcine parvovirus by dry-heat treatment. *Transfusion*, **48**, 790.
- Boschetti, N., Niederhauser, I., Kempf, C., Stühler, A., Löwer, J. & Blümel, J. (2004) Different susceptibility of B19 virus and mice minute virus to low pH treatment. *Transfusion*, **44**, 1079–1086.
- Bradford, MM. (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, **72**, 248–254.
- Brummelhuis, HGJ. (1980) Preparation of the protobromin complex. In: *Methods of Plasma Proteins Fractionation* (ed. Curling, JM), 117–128. Academic Press, London.
- Burnouf, T. & Radosevich, M. (2003) Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia*, **9**, 24–37.
- Chandra, S., Groener, A., & Feldman, F. (2002) Effectiveness of alternative treatments for reducing potential viral contaminants from plasma-derived products. *Thrombosis Research*, **105**, 391–400.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation for Medicines for Human Use (2001) Note for guidance on plasma-derived medicinal products. CPMP/BWP/269/95 (rev.3). Available at: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/026995en.pdf>.
- Hoffer, L., Schwinn, H., Biesert, L., & Josic, D. (1995) Improved virus safety and purity of a chromatographically

- produced factor IX concentrate by nanofiltration. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 669, 187–196.
- Josic, D., Hofer, L., Buchacher, A., *et al.* (2000) Manufacturing of a prothrombin complex concentrate aiming at low thrombogenicity. *Thrombosis Research*, 100, 433–441.
- Krcil, TR., Wieser, A., Berting, A. *et al.* (2006) Removal of small nonenveloped viruses by antibody-enhanced nanofiltration during the manufacture of plasma derivatives. *Transfusion*, 46, 1143–1151.
- Maggi, F., Bendinelli, M. (2009) Immunobiology of the Torque Teno Viruses and other anelloviruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 331, 65–90.
- Maggi, F., Pifferi, M. Fornai, C. *et al.* (2003) TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory diseases: relations to viremia and disease severity. *Journal of Virology*, 77, 2418–2425.
- Maggi, F., Pistello, M., Vatteroni, ML. *et al.* (2001) Dynamics of persistent TT virus infection, as estimated in patients treated with interferon-alpha for concomitant hepatitis C. *Journal of Virology*, 75, 11999–12004.
- Mani, B., Gerber, M., Lieby, P., Boschetti, N., Kempf, C. & Ros, C. (2007) Molecular mechanism underlying B19 virus inactivation and comparison to other parvoviruses. *Transfusion*, 47, 1765–1774.
- Michalski, C., Bal, F., Burnouf, T. & Goudemand, M. (1988) Large-scale production and properties of a solvent-detergent-treated Factor IX concentrate from human plasma. *Vox Sanguinis*, 55, 202–210.
- Okamoto, H. (2009) History of discoveries and pathogenicity of TT viruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 331, 1–20.
- Omar, A., & Kempf, C. (2002) Removal of neutralized model parvoviruses and enteroviruses in human IgG solutions by nanofiltration. *Transfusion*, 42, 1005–1010.
- Troccoli, NM., McIver, J., Losikoff, A., & Poiley, J. (1998) Removal of viruses from human intravenous immune globulin by 35 nm nanofiltration. *Biological*, 26, 321–329.
- World Health Organization (2004) Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety on human blood plasma products. WHO Technical Report, Series No. 924, Annex 4. Available at: http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_924_A4.pdf.
- Yokoyama, T., Murai, K., Murozuka, T., Wakisaka, A., Tanifuji, M., Fujii, N. & Tomono, T. (2004) Removal of small non-enveloped viruses by nanofiltration. *Vox Sanguinis*, 86, 225–229.

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 2010. 1. 26	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	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Jan 22;59(2):34-7.	公表国 米国	
販売名(企業名)	赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 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	○黄熱ワクチン(YFワクチン)ウイルスの輸血関連伝播-2009年カリフォルニア州 米国では、サハラ以南のアフリカや中南米の常在地域への旅行者および兵士に対して、黄熱(YF) ワクチン接種を推奨している。米国赤十字は、ウイルス血症にあるドナーからの理論上の感染伝播リスクがあるとして、YFワクチン接種者に対し、2週間は血液製剤への献血を控えるよう求めている。 供血4日前の3月27日にYFワクチン接種を受けた米軍現役訓練生から供血が行われたことが2009年4月10日に病院の血液バンク責任者に通知された。供血延期非実施の確認、YFワクチンウイルスの輸血関連伝播を検討するための病院とCDCによる調査について報告する。 調査により、訓練生の予防接種時期が最近変更されたこと、予防接種を受けた者が供血時にそれを報告しなかったことが判明した。製剤は迅速に回収されたにも関わらず、患者5名に6単位が輸血された。輸血後1ヶ月以内の受血者4名に副作用と一致する臨床所見・検査値異常は確認されなかった。残りの1名の患者(前立腺がん、末期B細胞性リンパ腫)はホスピスにて死亡した。生存者4名のうち3名は、YFワクチンウイルスの抗体反応の証拠があった。本報告は、YFワクチンウイルスが輸血により伝播する可能性がある証拠を示しており、注意深いスクリーニングと最近ワクチンを接種した供血者の供血延期の必要性を明らかにした。 これまで理論的にはあり得るとされてきた、輸血による黄熱ワクチンウイルス感染伝播のリスクは、例えば照射血小板製剤であっても起こることが示された。放射線照射は感染リスクを低減させるものの、線量としては、黄熱ワクチンのウイルスを死滅させるには不十分であった。生存中の血液製剤の受血者ら4人のうち3人は、YFV-IgMと中和抗体を持っていた。早期産児でIgM抗体が検出されなかったのは、乳児の免疫システムの未熟性に起因すると考えられた。				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	米国で供血4日前に黄熱ワクチン接種を受けた米軍現役訓練生の供血血液からウイルスの輸血関連伝播が生じたことが判明したとの報告である。 YFウイルスは脂質膜を有するRNAウイルスで、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おり、安全性は確保されていると考える。			
日本赤十字社では、輸血感染症対策として黄熱等の生ワクチンを接種後4週間は献血不適としている。今後も引き続き、情報の収集に努める。		血液を原料とすることによる感染症伝播等			



Centers for Disease Control and Prevention
Your Online Source for Credible Health Information

Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)

Transfusion-Related Transmission of Yellow Fever Vaccine Virus --- California, 2009

Weekly

January 22, 2010 / 59(02);34-37

In the United States, yellow fever (YF) vaccination is recommended for travelers and active duty military members visiting endemic areas of sub-Saharan Africa and Central/South America (1,2). The American Red Cross recommends that recipients of YF vaccine defer blood product donation for 2 weeks because of the theoretical risk for transmission from a viremic donor (3). On April 10, 2009, a hospital blood bank supervisor learned that, on March 27, blood products had been collected from 89 U.S. active duty trainees who had received YF vaccine 4 days before donation. This report summarizes the subsequent investigation by the hospital and CDC to identify lapses in donor deferral and to determine whether transfusion-related transmission of YF vaccine virus occurred. The investigation found that a recent change in the timing of trainee vaccination had occurred and that vaccinees had not reported recent YF vaccination status at time of donation. Despite a prompt recall, six units of blood products were transfused into five patients. No clinical evidence or laboratory abnormalities consistent with a serious adverse reaction were identified in four recipients within the first month after transfusion; the fifth patient, who had prostate cancer and end-stage, transfusion-dependent, B-cell lymphoma, died while in hospice care. Three of the four surviving patients had evidence of serologic response to YF vaccine virus. This report provides evidence that transfusion-related transmission of YF vaccine virus can occur and underscores the need for careful screening and deferral of recently vaccinated blood donors.

On April 10, 2009, during a routine record review in connection with a subsequent blood drive, the blood bank supervisor learned of a breach in the deferral protocol for blood products collected from trainees. Further investigation revealed that the blood obtained in the previous drive was from trainees who had been vaccinated with YF vaccine 4 days before the drive. All of those blood products already had been processed and incorporated into the inventory at the hospital's blood bank. The blood bank supervisor reviewed blood bank records and identified 87 whole blood units and three apheresis platelet units obtained from the recently vaccinated trainees. Blood products that had been released for transfusion were tracked forward to identify the patients who had received the implicated blood products. Remaining unused blood products were identified and destroyed.

During April 20–30, investigators reviewed inpatient and outpatient records of patients who received the potentially infected blood products. A data collection tool was developed to capture demographic information, underlying medical conditions, blood product received, and information on previous YF vaccine doses. Because YF vaccine has been recognized to cause serious adverse events in persons who are immunocompromised or aged >60 years (1), information was collected on potential adverse events (e.g., fever, meningismus, mental status changes, elevated transaminases, or multisystem organ failure) that might have occurred during the 1 month after receipt of the blood products. All blood product recipients were notified in writing of the potential exposure to YF vaccine virus, and serum samples from the recipients were tested by enzyme-linked immunosorbent assay for immunoglobulin M (IgM) antibodies against YF virus (YFV). Samples testing positive for YFV-specific IgM antibodies were evaluated using the plaque reduction neutralization test, with a 90% cutoff value for neutralizing antibody titers against YFV (the standard evaluation at CDC for determining serologic response to YF vaccine virus). Additional testing for West Nile virus and St. Louis encephalitis virus IgM and IgG antibodies was performed using enzyme immunoassays to evaluate for possible cross-reactive flaviviral antibodies.

Blood Product Recipients

During March 31–April 9, five patients had received six blood products (three platelets, two fresh frozen plasmas, and one packed red cell unit) from six of the trainees. These six trainees had no previous history of vaccination or travel history consistent with exposure to wild-type YFV. In the month after the transfusion, one blood product recipient had died. The decedent was a man aged 82 years who was in hospice care for terminal prostate cancer and end-stage, transfusion-dependent, B-cell lymphoma. He died 20 days after receiving one of the implicated platelet units. No autopsy was performed, and no pre-mortem blood specimens were available for testing. The other four recipients of blood products had no documented laboratory abnormalities or symptoms attributable to YF vaccine ([Table](#)).

Residual blood products from the six transfusions had been discarded. Testing for pretransfusion serologic status of the blood product recipients could not be performed because banked sera were not available. However, serum samples drawn 26–37 days posttransfusion indicated that three of the four recipients had YFV-IgM antibodies confirmed by plaque reduction neutralization test. Testing for cross-reactive flaviviral infection by IgM and IgG antibodies was negative for all four recipients. Testing by reverse transcription–polymerase chain reaction or culture for the presence of YF vaccine virus in the surviving recipients was not performed because samples were obtained when viremia would no longer be expected if transfusion-related transmission had occurred. The patient without YFV-specific antibodies was a premature infant who received multiple aliquots of red blood cells from one donor. Of the three recipients demonstrating YFV-IgM antibodies, two had been previously vaccinated with YF vaccine at least 20 years earlier. A booster response was identified in these two previously vaccinated donor recipients by the presence of YFV-IgM antibodies and high neutralizing antibody titers (160 and 40,960, respectively).

Public Health Response

A review of records associated with the blood product donations confirmed that, in accordance with standard blood bank screening procedures, each trainee had been questioned regarding recent vaccinations on the day of donation. However, none reported having received YF vaccine 4 days earlier. To prevent a similar event in the future, personnel at the military training center now provides the blood bank with immunization records of all trainees at least 1 week before the blood drive, and just before donation, staff members ask each donor individually about his or her vaccination history.

Reported by

J Lederman, MD, T Warkentien, MD, M Bavaro, MD, J Arnold, MD, D DeRienzo, MD, US Navy. JE Staples, MD, M Fischer, MD, JJ Laven, OL Kosoy, RS Lanciotti, PhD, Div of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, CDC.

Editorial Note

This investigation documents, for the first time, serologic evidence for transmission of YF vaccine virus through infected blood products. Before this report, the risk for transmitting YF vaccine virus through blood products was only theoretical. From this investigation, various blood products, including irradiated platelets, appear capable of transmitting the YF vaccine virus. Although irradiation can minimize transfusion-associated graft-versus-host disease, the dose is inadequate to kill YF vaccine virus (A. Barrett, University of Texas Medical Branch, personal communication, 2009).

Of the four surviving blood product recipients, three had YFV-IgM and neutralizing antibodies. The one surviving recipient who did not have serologic evidence of exposures was a preterm infant. Two potential reasons for the lack of detectable levels of YFV-IgM antibodies in the preterm infant are the infant's immune system was not mature enough to mount an adequate immune response and lower levels of YF vaccine virus were present in red blood cells compared with other serum-containing products. Despite evidence of transmission of YF vaccine virus, no adverse events attributable to the transfused virus were identified in the blood recipients. In addition, these blood recipients were not ideal candidates for YF vaccination because of age or compromised immune status.

Persons receiving their first dose of YF vaccine often will develop a low-level viremia within 3–7 days after vaccination that persists for 1–3 days (4). As neutralizing antibody develops, viremia resolves. Neutralizing antibody develops in 90% of recipients within 10 days of vaccination and in 99% of recipients within 30

days (5). Immunity lasts for at least 10 years (1). Persons receiving subsequent doses typically do not develop viremia but might have an elevation in IgM antibodies if several years have passed since their last vaccination (6). YFV-IgM antibodies detected in the recipients might represent passive immunization (i.e., transfer of antibodies formed in the donor) rather than transmission of vaccine virus via blood product. However, this explanation is unlikely because all the donors were primary vaccine recipients, and they would be expected to have viremia with low or nonexistent levels of IgM antibodies at 4 days post-vaccination, when the blood donation occurred (7,8). Detection of YF vaccine virus in the original blood products or acute sera from recipients could have confirmed vaccine virus transmission, but samples were unavailable to perform such testing. Two of the three recipients with positive YFV-IgM antibody titers had been vaccinated previously with YF vaccine more than 20 years earlier likely had an anamnestic response to the vaccine virus in the blood products. This immunologic response is consistent with reports that YFV-IgM antibodies can reform after a booster dose of the vaccine, particularly with longer time between vaccinations (6,8).

Transfusion-related transmission of attenuated YF vaccine virus is preventable. Health-care providers should inform persons receiving live vaccines about the temporary deferral for blood donation. Providing additional checks and balances is especially important when blood product donors receive several vaccinations within a short period (e.g., in the case of active duty military personnel or travelers). If feasible, occupational health personnel at military training facilities should collaborate with the organizers of blood drives targeting military trainees to coordinate a minimum 2-week interval separating receipt of live vaccines and collection of blood products. All potential blood donors should be individually screened for a recent history of receipt of vaccines containing live virus during the month before donation, and temporary deferment should be based upon the expected post-vaccination period of viremia. Most temporary deferments due to receipt of live vaccines are 2 weeks; however, recipients of measles, mumps, and rubella vaccines and varicella vaccines should be deferred for 4 weeks because of the theoretical risk for prolonged viremia.

References

1. CDC. Yellow fever. In: CDC health information for international travel 2010. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2009. Available at <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/yellow-fever.aspx>. Accessed January 14, 2010.
2. Grabenstein JD, Pittman PR, Greenwood JT, Engler RJM. Immunization to protect the US armed forces: heritage, current practice, and prospects. *Epidemiol Rec* 2006;28:3--26.
3. American Red Cross. Donating blood: eligibility requirements. Available at <http://www.redcrossblood.org/donating-blood/eligibility-requirements/eligibility-criteria-alphabetical-listing>. Accessed January 14, 2010.
4. Monath TP, McCarthy K, Bedford P, et al. Clinical proof of principle for ChimeriVax(tm): recombinant live, attenuated vaccines against flavivirus infections. *Vaccine* 2002;20:1004--18.
5. Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2007;44:850--6.
6. Reinhardt B, Jaspert R, Niedrig M, Kostner C, L'age-Stehr J. Development of viremia and humoral and cellular parameters of immune activation after vaccination with yellow fever virus strain 17D: a model of human flavivirus infection. *J Med Virol* 1998;56:159--67.
7. Monath TP. Neutralizing antibody responses in the major immunoglobulin classes to yellow fever 17D vaccination of humans. *Am J Epidemiol* 1971;93:122--9.
8. Bennevie-Nielsen V, Heron I, Monath TP, Calisher. Lymphocytic 2', 5' oligoadenylate synthetase activity increases prior to the appearance of neutralizing antibodies and immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies after primary and secondary immunization with yellow fever vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995;2:302--6.

What is already known on this topic?

Blood donor centers temporarily defer donation from persons receiving live virus vaccines because of a theoretical risk for viral transmission to the blood product recipient.

What is added by this report?

Transfusion-related transmission of yellow fever vaccine virus is documented for the first time.

What are the implications for public health practice?

Blood donation centers should identify recipients of live virus vaccines to recommend the appropriate timeframe for deferral, which varies depending upon the timeframe for expected postvaccination viremia.

TABLE. Selected characteristics, clinical outcomes, and laboratory findings of five patients exposed to blood products from donors recently vaccinated with yellow fever vaccine --- California, 2009*

Age	Sex	Previous yellow fever vaccine (year)	Blood product received (quantity)	Underlying medical conditions	Symptoms and laboratory abnormalities†	Serologic evaluation	
						Yellow fever virus IgM ELISA / PRNT‡	No. of days post-transfusion
Premature infant (24 wks estimated gestational age)†	Female	No	Irradiated red blood cells (4 aliquots; 30 cc total)	Prematurity, intraventricular hemorrhage	None	Negative / Not done	37
6 yrs	Male	No	Irradiated platelets (1 unit)	Wilm's tumor (relapsed), recent chemotherapy	None	Positive / 160	36
66 yrs	Male	Yes (1964)	Platelets (1 unit)	Kidney/liver transplant (2005), diabetes, history of alcohol abuse	None	Positive / 160	33
58 yrs	Male	Yes (1975, 1986)	Fresh frozen plasma (2 units)	Chronic renal insufficiency, peritoneal and pulmonary tuberculosis, psoriasis (received infliximab >2 mos before)	None	Positive / 40,960	26
82 yrs	Male	Yes (1959, 1965)	Irradiated platelets (1 unit)	Diffuse large B cell lymphoma s/p chemotherapy and radiation treatment, prostate carcinoma	Deceased**	Premortem specimen not available for testing	---

* Based on electronic medical record review.

† In the 30 days after blood product transfusion (e.g., fever, rigors, headache, meningismus, paralysis, and mental status changes, and abnormalities in white blood cell count, transaminases, or cerebral spinal fluid [if clinically indicated]).

‡ Immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay result and plaque reduction neutralization test titer.

[†] Received blood products during days 2, 4, 6, and 9 of life.

****** Patient was discharged to inpatient hospice for underlying malignancy and died 20 days after receiving blood products. An autopsy was not performed.

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.

Page last reviewed: January 22, 2010

Page last updated: January 22, 2010

Content source: [Centers for Disease Control and Prevention](#)

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



医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 平成 22 年 2 月 12 日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	テクネチウム人血清アルブミン (^{99m} Tc)	研究報告 の公表状 況	CDC: MMWR/February 12, 2010/Vol.59/No.5	公表国 ブラジル	
販売名(企業名)	テクネアルブミンキット (富士フイルム R I ファーマ株式会社)				
研究報告の概要	要約: 授乳を介した黄熱ワクチンウイルス感染: 2009 年 4 月にブラジルにおいて、母親が分娩後に黄熱ワクチンを接種し、乳児へ母乳を介して黄熱ワクチンウイルスが伝播したとの報告があった。 乳児は専ら母乳のみを摂取しており、抗痙攣薬による治療を要する髄膜脳炎が疑われる発作で生後 23 日で入院した。乳児の脳脊髄液からは 17DD 黄熱ワクチンウイルスが検出され、血清や脳脊髄液に黄熱特異的 IgM 抗体も認められた。調査の結果、乳児は母乳を介して黄熱ワクチンウイルスに感染したと特定された。 授乳中の女性に対する黄熱ワクチンの投与は、黄熱ウイルスへの暴露が避けられないあるいは延期できないという状況以外では避けるべきである。				使用上の注意記載状況・その他参考事項等
	報告企業の意見 黄熱ワクチンウイルスが母乳を介して感染伝播し、乳児が髄膜脳炎を発症したという報告。検査により確定された初めての報告であり、重大な感染症の新規感染経路に関する報告のため、感染症定期報告の対象と判断する。				特になし 今後の対応 本研究報告は、ヒト血液を原料とする血漿分画製剤とは直接関連しないことから、現時点で当該生物由来製品に関し、措置等を行う必要はないと判断する。

MedDRA/J Version(13.0)

9

Transmission of Yellow Fever Vaccine Virus Through Breast-Feeding — Brazil, 2009

In April, 2009, the state health department of Rio Grande do Sul, Brazil, was notified by the Cachoeira do Sul municipal health department of a case of meningoencephalitis requiring hospitalization in an infant whose mother recently had received yellow fever vaccine during a postpartum visit. The Field Epidemiology Training Program of the Secretariat of Surveillance in Health of the Brazilian Ministry of Health assisted state and municipal health departments with an investigation. This report summarizes the results of that investigation, which determined that the infant acquired yellow fever vaccine virus through breast-feeding. The mother reported 2 days of headache, malaise, and low fever occurring 5 days after receipt of yellow fever vaccine. The infant, who was exclusively breast-fed, was hospitalized at age 23 days with seizures requiring continuous infusion of intravenous anticonvulsants. The infant received antimicrobial and antiviral treatment for meningoencephalitis. The presence of 17DD yellow fever virus was detected by reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) in the infant's cerebrospinal fluid (CSF); yellow fever–specific immunoglobulin M (IgM) antibodies also were present in serum and CSF. The infant recovered completely, was discharged after 24 days of hospitalization, and has had normal neurodevelopment and growth through age 6 months. The findings in this report provide documentation that yellow fever vaccine virus can be transmitted via breast-feeding. Administration of yellow fever vaccine to breast-feeding women should be avoided except in situations where exposure to yellow fever viruses cannot be avoided or postponed.

On March 23, the mother, aged 22 years, delivered a healthy female infant at 39 weeks' gestational age by elective cesarean delivery. During that same month, a yellow fever epidemic had spread to a non-endemic area in Rio Grande do Sul state where the mother resided (1). On April 7, when the mother was 15 days postpartum, she visited her health-care provider to have the sutures removed from her cesarean incision. While in the provider's office, she received 17DD yellow fever vaccine. She had not been vaccinated for yellow fever previously. On April

12, 5 days after receiving the vaccine, she reported a headache, malaise, and low fever, which persisted for 2 days. The mother did not seek medical care for her symptoms.

On April 15, 2009, the mother's infant, aged 23 days, developed fever, and irritability and refused to nurse. The next day, the infant exhibited seizure-like activity and was admitted to the hospital for evaluation of possible meningoencephalitis. Upon admission, the infant experienced unilateral left upper extremity clonic convulsions of increasing frequency requiring intravenous diazepam (0.15 mg). Perioral cyanosis was noted and oxygen saturation measured by arterial blood gas was pO_2 60 (normal: pO_2 80–100). A chest radiograph showed no infiltrate. Peripheral white blood cell (WBC) count was $25,400/\text{mm}^3$ (normal: $5,000$ – $20,000$ WBC/ mm^3) and platelet count was $393,000/\text{mm}^3$ (normal: $\geq 150,000$ platelets/ mm^3). Laboratory examination of CSF was unremarkable, with a WBC count of $1/\text{mm}^3$ (normal: 0 – 5 WBC/ mm^3), slight elevation of protein (67 mg/dL [normal: 15–45 mg/dL]), and decreased glucose concentration (37 mg/dL [normal: 42–78 mg/dL]). Gram stain of the CSF specimen revealed no bacteria. The infant received oxygen therapy, intravenous dipyrone (0.1 mL every 6 hours) and phenytoin (10 mg every 12 hours), and empiric treatment for bacterial infection with ampicillin and gentamicin. On April 18, empiric acyclovir treatment was added. No specimens for bacterial or fungal cultures were obtained. Other etiologies for meningoencephalitis were ruled out by testing of serum and CSF samples for dengue-specific IgM; viral culture for herpes simplex, cytomegalovirus, and varicella; and RT-PCR for enteroviruses, all of which were negative.

The infant alternated between periods of somnolence and irritability, without clinical improvement. On April 19, convulsions became more frequent (one episode every 10 minutes) and difficult to control, with persistent perioral cyanosis, resulting in transfer to the pediatric ICU for continuous infusion of anticonvulsants and monitoring of oxygen saturation. A second CSF examination showed a WBC count of $128/\text{mm}^3$, a protein concentration of 106 mg/dL, and

a glucose concentration of 24 mg/dL. Computerized tomography of the head demonstrated bilateral symmetrical areas of diffuse low density suggestive of inflammation consistent with encephalitis.

After the second CSF examination on April 19, the mother mentioned receiving yellow fever vaccine 8 days before the infant's onset of symptoms, and a serum and CSF sample from the infant were sent to the arbovirus reference laboratory at Adolfo Lutz Institute in São Paulo, Brazil, to test for the presence of 17DD yellow fever vaccine virus. Yellow fever-specific IgM antibodies were detected in serum and CSF. Yellow fever viral RNA was amplified by RT-PCR (2,3) from a CSF specimen collected on April 19; the nucleotide sequence of the amplified PCR product was identical to 17DD yellow fever vaccine virus. No breast milk or maternal serum was collected for yellow fever virus testing.

The infant recovered completely and was discharged from the hospital without sequelae on May 10, 2009. Follow-up of the infant showed normal neurodevelopment and growth through age 6 months. The Brazilian Committee on Vaccine-Associated Adverse Events classified the child's encephalitis as yellow fever vaccine-associated neurologic disease. To rule out the possibility that the infant had received yellow fever vaccine inadvertently, the investigators reviewed all procedures documented in the medical record performed between the infant's birth and onset of symptoms. The child had received intramuscular vitamin K and hepatitis B vaccine on the day of birth. Two other children born on the same day had received hepatitis B vaccine from the same lot of vaccine as the one registered in the child's vaccination record, and neither experienced similar symptoms.

Reported by

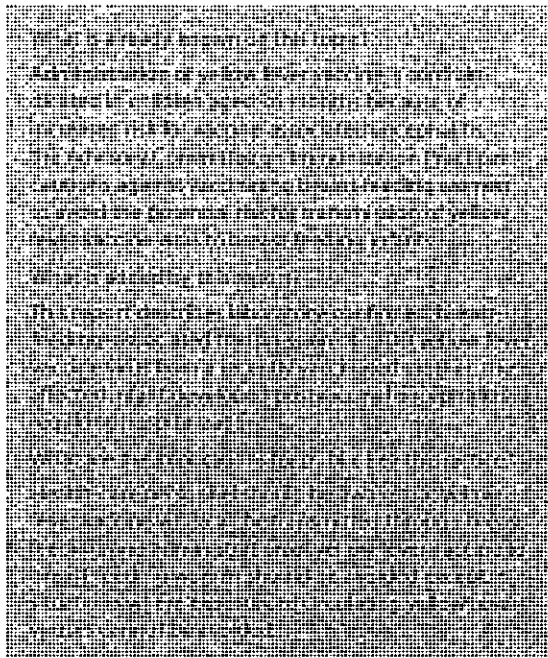
A Mallmann Couto, MD, M Ribeiro Salomão, MD, Hospital de Caridade de Cachoeira do Sul; MT Schermann, MD, R Mohrdieck, MD, Rio Grande do Sul State Health Dept, Porto Alegre; A Suzuki, Adolfo Lutz Institute, São Paulo; SM Deotti Carvalho, National Immunization Program, Secretariat of Surveillance in Health (SVS), Ministry of Health (MoH), Brasília; DM de Assis, Brazilian Field Epidemiology Training Program (EPISUS) and Vector-borne Diseases and Anthropozoonoses Surveillance, SVS, MoH, Brasília; W Navegantes Araújo, DVM, EPISUS, SVS, MoH, Brasília, and Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, MoH, Salvador; B Flannery, PhD, Pan American Health Organization, Brasília, Brazil.

Editorial Note

This report describes the first laboratory-confirmed case of yellow fever vaccine-associated neurologic disease occurring in an infant secondary to the transmission of yellow fever vaccine virus through breast milk. The infant described in this report also is the youngest reported case of yellow fever vaccine-associated neurologic disease. The presence of yellow fever-specific IgM in CSF, and 17DD yellow fever vaccine viral RNA in the CSF of the infant indicates transmission and infection with yellow fever vaccine. Following primary vaccination, IgM antibodies generally appear 4–7 days after receipt of vaccine (4). Maternal IgM antibodies can be excreted in breast milk and the presence of serum IgM in the infant alone is not diagnostic of yellow fever virus infection. The detection of IgM antibodies in the infant's CSF indicates intrathecal antibody production in response to a nervous system infection because IgM does not normally cross the blood brain barrier (5).

Based on the mother's receipt of yellow fever vaccine on April 7, and onset of symptoms in the infant on April 15, the infant's infection likely occurred during the expected peak of viremia following vaccination. Neurologic adverse events, including encephalitis, have been described previously in association with yellow fever vaccination; children aged <6 months have the highest incidence of vaccine-associated neurologic events (6). However, only one previous episode of encephalitis, which was not confirmed as vaccine-associated, has been described in an infant exposed to yellow fever vaccine virus through breastfeeding (Public Health Agency of Canada, personal communications, 2009).

Yellow fever vaccine is a live, attenuated virus preparation made from various strains of the 17D yellow fever virus lineage. In Brazil, yellow fever vaccine from the 17DD strain is produced by Bio-Manguinhos, a public sector vaccine manufacturer of the Oswaldo Cruz Foundation of the Brazilian Ministry of Health. Yellow fever vaccine-associated neurologic disease (YEL-AND, formerly known as postvaccinal encephalitis) is reported to occur at a rate of 0.4 cases per 100,000 persons vaccinated in the U.S. population, with highest rates reported among persons aged ≥60 years (1.6 per 100,000) (6). However, the incidence among infants aged <6 months has been estimated as 0.5–4.0 cases per 1,000 infants vaccinated (4). For this reason, administration of 17D-derived yellow



fever vaccines is contraindicated in infants aged <6 months (4,7,8).

Yellow fever virus, either wild-type or 17D, has not been reported to have been isolated from or detected in human breast milk. West Nile virus (WNV), another flavivirus, has been detected in milk from WNV-infected, lactating women (9), and one case of probable WNV transmission through breast-feeding has been reported (10). The actual risk for 17DD virus transmission through breast-feeding cannot be characterized because the number of breast-feeding women who have been vaccinated without negative sequelae in their infants is unknown. Based on the theoretical risk for yellow fever vaccine virus transmission through breast milk, the Advisory Committee on Immunization Practices recommends that yellow fever vaccination of nursing mothers be avoided, except when travel of nursing mothers to high-risk yellow fever–endemic areas cannot be avoided or postponed (7). Vaccine recommendations from the World Health Organization do not include considerations for breast-feeding mothers (8).

In Brazil, yellow fever vaccination is recommended for all residents of municipalities considered at risk for yellow fever transmission, and for travelers to at-risk areas (1). As a result of this investigation, the Brazilian

Ministry of Health is revising its recommendations to caution against administration of yellow fever vaccine to breast-feeding women, except in situations where the risk for contracting yellow fever is unavoidable. Further studies on excretion of 17DD virus in breast milk of vaccinated, lactating women would help to define a risk period for viral transmission in cases where vaccination of nursing mothers is necessary.

Acknowledgments

The findings in this report are based, in part, on contributions from M Dallagnol, Municipal Dept of Health and Environment, Cachoeira do Sul; M Corrêa Lenz, M Assunta Bercini, MD, Rio Grande do Sul State Health Dept, Porto Alegre; R de Cássia Compagnoli Carmona, S Pires Curti, Adolfo Lutz Institute, São Paulo; and C Guedes Ramos, G Lima Nascimento, and MA Nunes Medeiros, Brazilian Field Epidemiology Training Program, Brasília, Brazil.

References

1. Brazilian Ministry of Health. Emergências em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) de Febre Amarela Silvestre em São Paulo e no Rio Grande do Sul e a Situação Epidemiológica Atual no Brasil (2008/2009). [Portuguese] Available at http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_febre_amarela_09_12_09.pdf. Accessed February 9, 2010.
2. dos Santos CN, Post PR, Carvalho R, Ferreira, II, Rice CM, Galler R. Complete nucleotide sequence of yellow fever virus vaccine strains 17DD and 17D-213. *Virus Res* 1995;35:35–41.
3. Wang E, Weaver SC, Shope RE, Tesh RB, Watts DM, Barrett AD. Genetic variation in yellow fever virus: duplication in the 3' noncoding region of strains from Africa. *Virology* 1996;225:274–81.
4. Monath TP, Centron MS, Teuwen DE. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2008.
5. McMahon AW, Eidex RB, Marfin AA, et al. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. *Vaccine* 2007;25:1727–34.
6. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;23:3256–63.
7. CDC. Yellow fever vaccine; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2002;51(No. RR-17).
8. World Health Organization. Yellow fever vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:349–59.
9. Hinckley AF, O'Leary DR, Hayes EB. Transmission of West Nile virus through human breast milk seems to be rare. *Pediatrics* 2007;119:e666–71.
10. CDC. Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding—Michigan, 2002. *MMWR* 2002;51:877–8.

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2010年3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	別紙のとおり	研究報告の 公表状況	Infect Genet Evol 9:1240-1247	公表国 フランス	
販売名(企業名)	別紙のとおり				
研究報告の概要	問題点:フランスの家禽と殺場従業員に発生した非定型肺炎に関する調査から、クラミジアの新株の存在が示唆された。 フランスの家禽と殺場従業員に発生した非定型肺炎に関する調査から、クラミジアの新たな株の存在が示唆された。と殺場に家禽を供給した10農場における25群から得られた検体を用いてPCR検査を行ったところ、同25群の内14群にクラミジア関連因子が認められた。同14群の内1群の因子はChlamydomphila psittaciと同定されたものの、他の群の因子はこれまでに分類されていないものであった。未分類因子が認められた群の中の異なる6群の検体を用いた感染実験の結果、それらの16S rRNAの遺伝子は非常に近い配列を有し、Chlamydomphila 属に属することは明らかであるものの、同属の新たな株である可能性が示唆された。今のところ、これらの因子が人畜共通感染症の感染因子であるかは不明である。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
					記載なし
報告企業の意見			今後の対応		
別紙のとおり			今後とも関連情報の収集に努め、本剤の安全性の確保を図っていきたい。		

一 般 的 名 称	①人血清アルブミン、②人血清アルブミン、③人血清アルブミン*、④人免疫グロブリン、⑤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乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、㉕乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、㉖乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、㉗抗HBs人免疫グロブリン、㉘抗HBs人免疫グロブリン、㉙トロンビン、㉚フィブリノゲン加第ⅩⅢ因子、㉛フィブリノゲン加第ⅩⅢ因子、㉜乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、㉝乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、㉞ヒスタミン加人免疫グロブリン製剤、㉟ヒスタミン加人免疫グロブリン製剤、㊱人血清アルブミン*、㊲人血清アルブミン*、㊳乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン*、㊴乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
販売名(企業名)	①献血アルブミン 20 “化血研”、②献血アルブミン 25 “化血研”、③人血清アルブミン “化血研” *、④ “化血研” ガンマーグロブリン、⑤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ヘパトセーラ、㉗ヘパトセーラ筋注 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アンスロビンP 1500 注射用
報告企業の意見	クラミジア (Chlamydia) は 300nm 程度の大きさで、細胞内でのみ増殖する偏性細胞内寄生微生物であり、DNA と RNA を有し、2 分裂で増殖する。今回の報告は家禽と殺場従業員に発生した非定型肺炎に関する調査を機に、クラミジアの Chlamydomphila 属における新株の可能性が示唆されたものであるが、それらが人畜共通感染症の感染因子であるかは不明である。 弊所で製造している全ての血漿分画製剤の製造工程には、約 0.2 μm の無菌ろ過工程および、クラミジアよりも小さいウイルスの除去を目的としたウイルス除去膜ろ過工程が導入されているので、仮に製造原料にクラミジアが混入していたとしても、これらの工程により除去されるものと考えられる。更に、これまでに上記製剤によるクラミジア感染の報告例は無い。 以上の点から、上記製剤はクラミジア感染に対する安全性を確保していると考ええる。

*現在製造を行っていない



Contents lists available at ScienceDirect

Infection, Genetics and Evolution

journal homepage: www.elsevier.com/locate/meegid

Isolation of a new chlamydial agent from infected domestic poultry coincided with cases of atypical pneumonia among slaughterhouse workers in France

Karine Laroucau^{a,*}, Fabien Vorimore^a, Rachid Aaziz^a, Angela Berndt^b, Evelyn Schubert^b, Konrad Sachse^b

^a Bacterial Zoonoses Unit, French Food Safety Agency (AFSSA), 23 avenue du Général de Gaulle, 94706 Maisons-Alfort, France

^b Institute of Molecular Pathogenesis, Friedrich-Loeffler-Institut (Federal Research Institute for Animal Health), Jena, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 March 2009

Received in revised form 18 August 2009

Accepted 19 August 2009

Available online 26 August 2009

Keywords:

Chlamydomphila spp.

New agent

Domestic poultry

Real-time PCR

Genotyping

DNA sequence analysis

ABSTRACT

Three cases of atypical pneumonia in individuals working at a poultry slaughterhouse prompted an epidemiological survey in 10 poultry farms that had supplied birds. Using a *Chlamydiaceae*-specific real-time PCR assay, chlamydial agents were detected in 14 of 25 investigated flocks. Rather unexpectedly, *Chlamydomphila psittaci* was identified only in one of the positive flocks, whereas ArrayTube DNA microarray testing indicated the presence of a new, so far unclassified member of the genus *Chlamydomphila*.

For further characterization of the agent involved, positive cloacal swabs were used to inoculate embryonated chicken eggs and isolates were obtained from 6 different flocks. Sequencing of 16S rRNA genes revealed nearly identical sequences of all samples. Alignment with representative sequences of *Chlamydiaceae* showed the separate position of the present strains outside the currently recognized species of *Chlamydomphila*, but clearly within this genus. In contrast, partial *ompA* gene sequences displayed considerable diversity among the isolates, which had already been observed in restriction enzyme analysis of *ompA* PCR products. These data suggest that each farm had been infected with a different strain of this new chlamydial agent, the zoonotic potential and the exact taxonomic status of which have yet to be defined.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Chlamydial infections leading to outbreaks of avian chlamydiosis in domestic, companion and wild birds are regularly reported from all parts of the world. As their general importance is based on two aspects, i.e. economic losses to the bird owners and potential zoonotic transmission to humans, control measures are obligatory in a number of European countries, where specific state legislation is in force. The most prominent chlamydial agent in *Aves* is *Chlamydomphila* (*C.*) *psittaci*, which was shown to occur in as many as 465 bird species (Kaleta and Taday, 2003). Following the recent revision of chlamydial taxonomy (Everett et al., 1999), this obligate intracellular bacterium now predominantly comprises avian serovars. The family *Chlamydiaceae* with its two genera *Chlamydia* and *Chlamydomphila* currently combines a total of nine species, i.e. *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia suis* and *Chlamydia muridarum*, as well as *C. pneumoniae*, *C. abortus*, *C. caviae*, *C. felis*, *C. pecorum*, and *C. psittaci*, respectively.

The importance of *C. psittaci* as the causative agent of psittacosis or avian chlamydiosis in psittacine birds and domestic fowl has been known for decades. A number of recent reports have confirmed that its zoonotic potential remains significant in the face of regularly occurring outbreaks of disease in domestic fowl (Vanrompay et al., 1995; Gaede et al., 2008; Laroucau et al., 2009). In addition, infections can take a subclinical and/or chronic course (Harkinezhad et al., 2009). However, occasional detections of *C. abortus* (Herrmann et al., 2000; Pantchev et al., 2008) and so far non-classified chlamydial agents (Gaede et al., 2008), as well as genetic evidence on intermediate strains between *C. psittaci* and *C. abortus* (Van Loock et al., 2003) suggest that the spectrum of *Chlamydiaceae* spp. encountered in birds is not confined to a single species.

In this context, it should be noted that laboratory diagnosis of infections involving chlamydiae has undergone a remarkable methodological change in the past two decades (Sachse et al., 2009). While only a few specialized laboratories are still conducting routine isolation of chlamydiae using cell culture or embryonated eggs, DNA-based detection methods have become widely accepted. This implies that specific PCR tests for individual chlamydial species and/or pan-*Chlamydiaceae* assays are conducted, which are capable of detecting even small amounts of a known agent within a working day. However, new and hitherto

Abbreviations: MOMP, major outer membrane protein; RFLP, restriction fragment length polymorphism; rtPCR, real-time PCR.

* Corresponding author. Tel.: +33 1 49 77 13 00; fax: +33 1 49 77 13 44.

E-mail address: klaroucau@afssa.fr (K. Laroucau).

1567-1348/\$ – see front matter © 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:10.1016/j.meegid.2009.08.005

non-classified taxa will often be overlooked by this approach, so that the inclusion of a highly parallel screening assay, e.g. a DNA microarray test, is advisable.

Following the occurrence of symptoms of atypical pneumonia in a group of poultry slaughterhouse workers in France early in 2008, a diagnostic investigation in the slaughterhouse and the flocks of the suppliers was undertaken. Initial tests suggested involvement of chlamydiae, so that diagnostic examinations focused on *Chlamydiaceae* spp. In the present paper, we report the results of this study, which led to the identification of so far non-classified avian chlamydial agents.

2. Materials and methods

2.1. History of human infections

In the period from April 25 to May 30 in 2008, three individuals presented to their physicians with atypical pneumonia. Case 1, a 49-year-old woman, had fever and flu-like symptoms and was administered Naxy. Case 2 was a 25-year-old woman suffering from thoracic pain and fever. She had to be hospitalized and was treated with Clamoxyl and Rulide. Case 3, a man aged 62, had fever and complained about weariness. He was administered Zeclar. No diagnostic data from microbiology and serology are available.

2.2. Animal samples

Cloacal swabs were collected from poultry flocks received for slaughter and from birds belonging to the slaughterhouse owner. In each sampled flock, 10 animals were examined. One panel of swabs was stored in 1 ml of conservation buffer 5PG (Spencer and Johnson, 1983) at -80°C until inoculated into chicken eggs,

whereas the other panel was stored dry at -80°C until subjected to DNA extraction. Data on age, breed and flock of the examined birds are contained in Table 1.

2.3. DNA extraction

Dry cloacal swabs were subjected to DNA extraction using the QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Courtaboeuf, France) following the buccal swab protocol. For DNA extraction from aliquots of chlamydial cell culture and vitellus membranes, the tissue protocol of the same kit was used. Finally, DNA was eluted with 150 μl of AE buffer and stored at -20°C until examination.

2.4. Direct detection of chlamydiae by real-time PCR

A *Chlamydiaceae*-specific real-time PCR targeting the 23S rRNA gene (23S-rtPCR) was used in this study (Ehrlich et al., 2006). The protocol includes primers Ch23S-F (5'-CTGAAACAGTAGCCTA-TAAGCGGT-3'), Ch23S-R (5'-ACCTCGCCGTTTAACTTAACCTCC-3'), and probe Ch23S-p (FAM-5'-CTCATCATGCAAAAGGCACGCCG-3'-TAMRA). Each reaction mix contained 2 μl sample DNA template, 10 μl of Universal Mastermix 2x (Applied Biosystems, Courtaboeuf, France), 0.5 μl of each primer (25 μM), 2 μl of the probe (1 μM), and 5 μl deionized water. The temperature-time profile was 95 $^{\circ}\text{C}$ for 10 min, 45 cycles of 95 $^{\circ}\text{C}$ for 15 s and 60 $^{\circ}\text{C}$ for 60 s.

The *ompA*-based real-time PCR assay specific for *C. psittaci* was conducted as recently described (Pantchev et al., 2008).

2.5. Culture on embryonated chicken eggs

For culture, suspensions of cloacal swabs stored in conservation buffer at -80°C were thawed, transferred into sterile Eppendorf

Table 1
Characteristics of investigated poultry flocks and results of diagnostic testing.

Flock ID	Breeder no.	Flock effective	Breed	Age at time of sampling (weeks)	23S-rtPCR <i>Chlamydiaceae</i>		<i>ompA</i> -rtPCR <i>C. psittaci</i>		Cell culture isolation
					No. of +ve samples	Mean Ct	No. of +ve samples		
Slaughterhouse									
08-1274/2	Slaughterhouse breeder	500	Chicken	4	1/10 (10%)	38.6	0/1		
08-1274/1		500	Chicken	8	0/10	—	—		
08-1274/5		500	Chicken	12	0/10	—	—		
08-1274/4		500	Chicken	16	4/10 (40%)	33.0	0/4		
08-1274/3		500	Chicken	20	10/10 (100%)	28.8	0/10		+
08-1274/6		100	Guinea fowl	7	0/10	—	—		
08-1274/8		120	Guinea fowl	13	0/10	—	—		
08-1274/7		120	Guinea fowl	16	0/10	—	—		
Customers									
08-1274/9	Breeder 1	320	Chicken	20	3/10 (30%)	34.6	0/3		
08-1274/10		—	Guinea fowl	20	0/10	—	—		
08-1274/17		—	Duck	—	1/5 (20%)	35.1	1/1		+
08-1274/11	Breeder 2	600	Chicken	15	0/10	—	—		
08-1274/12		—	Guinea fowl	15	1/8 (12.5%)	40.1	0/1		
08-1274/13	Breeder 3 ^a	600	Chicken	—	9/9 (100%)	26.3	0/9		+
08-1274/23		600	Chicken	12	10/10 (100%)	27.2	0/10		+
08-1274/24		600	Chicken	4	3/10 (30%)	39.0	0/3		
08-1274/14	Breeder 4	—	Chicken	—	0/10	—	—		
08-1274/15		—	Guinea fowl	—	0/8	—	—		
08-1274/16	Breeder 5 ^a	600	Chicken	8	1/10 (10%)	38.8	0/1		
08-1274/19		600	Chicken	18	10/10 (100%)	27.0	0/10		+
08-1274/18	Breeder 6 ^a	600	Chicken	18	0/10	—	—		
08-1274/20	Breeder 7 ^a	600	Chicken	12	1/10 (10%)	38.9	0/1		
08-1274/21		600	Chicken	17	10/10 (100%)	26.6	0/10		+
08-1274/22	Breeder 8 ^a	600	Chicken	16	9/10 (90%)	31.8	0/9		+
08-1274/25	Reproducer	407	Chicken	43	0/10	—	—		

^a Breeders linked to the same supplier of 1-day-old chickens, i.e. 08-1274/25.

Table 2
Primers used for sequencing.

Targeted sequence	Primer name	Sequence ^a (5'–3')	PCR product size	References
16S rRNA	16S1 rp2	CGGATCTGAGAATTGTGATC CTACCTGTACGACTTCAT	1200 bp	Pudjatmoko et al. (1997) Thomas et al. (2006)
ompA	191CHOMP CHOMP371	GCCTTGGGARTGYGGTGYGCIAC TTAGAAICKGAATTGCGCTTAYGTGICGIC	600 bp	Sachse and Hotzel (2003)

^a Degenerate nucleotides: K=G, T; M=A, G; W=A, T; Y=C, T; I=Inosine.

tubes and centrifuged at 10,000 rpm for 5 min. Supernatant was transferred into a new sterile tube. Antibiotic solution containing 0.1 mg of vancomycin, 0.1 mg of streptomycin, 0.1 mg of kanamycin and 100 U of nystatin was added to the supernatant and the pellet suspensions, which were then incubated at 37 °C for 2 h before inoculation.

Yolk sacs of 7-day-old embryonated eggs were inoculated with 0.2 ml per egg, and five eggs per sample. For each set of inoculation, three eggs were inoculated with *C. psittaci* strain Loth as positive control, and three other eggs were kept separately as non-infected controls. Eggs were incubated at 38 °C and observed daily.

Vitellus membranes were collected and analyzed using a MIF test, i.e. a direct immunofluorescence assay (Chlamydia direct IF, BioMérieux, Marcy l'Etoile, France). One of the two monoclonal antibodies contained in this kit allowed the identification of *Chlamydiaceae* spp.

2.6. Cell culture

Chlamydial isolates were grown in Buffalo Green Monkey (BGM) kidney cells as previously described (Sachse et al., 2003). Three days after inoculation, coverslips were fixed with methanol, and the monolayer was stained using the IMAGENTM Chlamydia kit (DAKO Ltd., Cambridgeshire, UK). For confocal laser scanning microscopy using a TCS-SP2 confocal microscope (Leica, Bensheim, Germany), the coverslips were stained with Evans Blue, FITC-labeled anti-Chlamydia antibody (Oxoid, Cambridgeshire, UK) and DAPI (Sigma, Taufkirchen, Germany).

2.7. DNA-based characterization

2.7.1. DNA microarray testing

The ArrayTubeTM (AT) assay was used as described (Borel et al., 2008) to check samples for the presence of DNA from any of the currently accepted nine species of *Chlamydia* and *Chlamydophila*, as well as *Waddlia chondrophila* and *Simkania negevensis*. Briefly, DNA template was amplified and biotin labeled in 40 cycles of 94 °C/30 s, 55 °C/30 s, and 72 °C/30 s, using primers U23F-19 (5'-ATTGAMAGGCCAWGAAGGA-3') and 23R-22 (5'-biotin-GCYTAC-TAAGATGTTTCAGTTC-3'). Hybridization was conducted in the AT vessel at 58 °C for 1 h. Subsequently, the array was washed, and hybridization patterns were visualized using streptavidin-conjugated peroxidase-catalyzed precipitation and processed using the ATR-01 reader (Clondiag Chip Technologies, Jena, Germany) and the Iconoclust 2.3 program (Clondiag).

2.7.2. Multiple locus VNTR analysis

Samples were examined using the recently published MLVA procedure (Laroucau et al., 2008a).

2.7.3. Amplifications for DNA sequencing

Primers used for the partial amplification of *ompA* and 16S rRNA genes are listed in Table 2. PCR was performed in a total volume of 50 µl containing 4 µl of DNA template, 5 µl of 10× PCR reaction buffer, 2 U of Hot start Taq DNA polymerase (Qiagen), 400 µM of each deoxynucleotide triphosphate, and 0.5 µM of each flanking primer.

The temperature–time profile for amplification of the 16S rRNA gene was 95 °C for 10 min, 4 cycles of 95 °C for 1 min, 40 °C for 1 min, 72 °C for 2 min and 36 cycles of 95 °C for 1 min, 50 °C for 1 min, 72 °C for 2 min. The final extension step was at 72 °C for 10 min.

2.7.4. Genotyping using restriction fragment length polymorphism (RFLP) of *ompA* amplicons

Aliquots of 10 µl of PCR product (primers 191CHOMP/CHOMP371, from Sachse and Hotzel, 2003) were subjected to overnight restriction enzyme digestion using 1 U of *AluI* (Euro-medex, Souffelweyersheim, France) in a total volume of 15 µl at 37 °C. The digestion products were then loaded onto a 4% gel (50% Nusieve–50% Metaphore) containing ethidium bromide and analyzed using a UV transilluminator.

2.7.5. DNA sequencing

PCR-amplified segments of *ompA* and 16S rRNA genes were purified using the QIAquick PCR Purification Kit (Qiagen). DNA sequencing was done at MWG Biotech France (Roissy, France). Nucleotide sequences have been deposited under GenBank no. GQ398026 to GQ398031 for 16S rRNA sequences and under GenBank no. GQ398032 to GQ398038 for *ompA* sequences.

2.7.6. Sequence analysis

All 16S rRNA and *ompA* gene sequences determined in this study were combined in an alignment with previously published sequences that were relevant for phylogenetic and epidemiological considerations. Accession numbers of these sequences are listed in Table 3. Sequence data were analyzed using the Bionumerics software package version 4.6 (Applied-Maths, Saint-Martens-Latem, Belgium) as a character dataset. Cluster analysis was conducted using the categorical parameter and the UPGMA coefficient.

3. Results

3.1. Examination of samples from infected flocks

In preliminary examinations following diagnosis of atypical pneumonia in humans, two working-surface area samples from the slaughterhouse where those workers were employed, 20 swabs collected from chickens and guinea fowl belonging to the flock of the slaughterhouse owner and two fecal samples from the same flock were tested by real-time PCR. The results given in Table 4 revealed the presence of *Chlamydiaceae* in the birds as well as in the slaughterhouse itself. Quite surprisingly, none of the samples was positive for *C. psittaci*.

Subsequently, samples were collected from 16 poultry flocks, all of which were regular suppliers to this slaughterhouse. The prevailing bird species were chickens of the "Barbezieux" and "Cou nu" breeds, but guinea fowl (three flocks) and ducks (one flock) were also included. In addition, samples were taken from 8 flocks belonging to the slaughterhouse owner and the flock of the egg supplier of five breeders raising "Barbezieux" chickens (Breeders no. 3, 5, 6, 7 and 8). Essential data and testing results are given in Table 1. In real-time PCR examinations, *Chlamydiaceae* were detected in 14 flocks. Comparison of Ct values indicated different

Table 3

BLAST analysis of partial *ompA* sequences (about 480 nt) of samples from flocks 08-1274/3, 08-1274/9, 08-1274/13, 08-1274/19, 08-1274/21 and 08-1274/22.

Origin of strain	<i>ompA</i> partial fragment size (nt)	GenBank acc. no. of partial <i>ompA</i> sequence	Highest similarity to (GenBank acc. no.)	Total BLAST score	Query coverage	E value	Max identity
08-1274/3	480 bp	GQ398033	<i>Chlamydomonas</i> sp. 6617-T5 (EU019096)	479	60%	6.00E-132	96%
			<i>Chlamydomonas</i> sp. 6620-T4 (EU019095)	479	60%	6.00E-132	96%
			<i>Chlamydomonas</i> sp. 6688-T2 (EU019094)	440	62%	3.00E-120	93%
08-1274/9 (swab)	489 bp	GQ398034	<i>Chlamydomonas</i> sp. 6617-T5 (EU019096)	695	77%	0	99%
			<i>Chlamydomonas</i> sp. 6620-T4 (EU019095)	686	76%	0	99%
			<i>Chlamydomonas</i> sp. 6688-T2 (EU019094)	455	60%	1.00E-124	94%
			<i>Chlamydomonas</i> sp. PEENT (U82955)	324	59%	3.00E-85	86%
08-1274/13 & 08-1274/23	480 bp	GQ398035, GQ398032	<i>Chlamydomonas</i> sp. 6617-T5 (EU019096)	484	60%	1.00E-133	96%
			<i>Chlamydomonas</i> sp. 6620-T4 (EU019095)	484	60%	1.00E-133	96%
			<i>Chlamydomonas</i> sp. 6688-T2 (EU019094)	457	62%	3.00E-125	94%
08-1274/19	486 bp	GQ398036	<i>Chlamydomonas felis</i> MOMP gene for major outer membrane protein (X61096)	182	30%	2.00E-42	89%
08-1274/21	489 bp	GQ398037	<i>Chlamydomonas</i> sp. 6617-T5 (EU019096)	363	76%	6.00E-97	84%
			<i>Chlamydomonas</i> sp. 6620-T4 (EU019095)	359	76%	8.00E-96	84%
			<i>Chlamydomonas</i> sp. PEENT (U82955)	353	61%	4.00E-94	88%
			<i>Chlamydomonas</i> sp. 6688-T2 (EU019094)	348	75%	2.00E-92	84%
08-1274/22	483 bp	GQ398038	<i>Chlamydomonas</i> sp. 6688-T2 (EU019094)	320	74%	4.00E-84	82%
			<i>Chlamydomonas felis</i> MOMP gene for major outer membrane protein (X61096)	204	72%	4.00E-49	77%

Table 4

Summary of preliminary diagnostic testing.

1st investigation	No. of analyzed samples	23S-rPCR <i>Chlamydiaceae</i>	No. of positive samples	<i>ompA</i> -rPCR <i>C. psittaci</i>	No. of positive samples
In the slaughterhouse	2	1/2		0/1	
In the personal flock of the owner (chickens and guinea fowl)					
Cloacal swabs	20	5/20		0/5	
Fecal samples	2	1/2		0/1	

levels of chlamydial excretion, with birds from flocks no. 3, 13, 19, 21, 22, and 23 being identified as high excretors and with almost 100% of animals testing positive. Notably, flock 08-1274/25, which was linked with flocks 08-1274/13, 08-1274/16, 08-1274/18, 08-1274/19, 08-1274/20, 08-1274/21, 08-1274/22, 08-1274/23 and 08-1274/24 for being their exclusive supplier of 1-day-old chicks, proved negative when tested.

Again, *C. psittaci* was not the predominant chlamydial agent, since only a single sample (from flock no. 08-1274/17, the only investigated duck flock) was positive in *C. psittaci*-specific real-time PCR and, subsequently, also in MLVA. The *C. psittaci*-specific MLVA genotype of the duck sample was 2:3:2:0:6:3:0:4 using primers ChlaPsi_280, ChlaPsi_480, ChlaPsi_605, ChlaPsi_810, ChlaPsi_222, ChlaPsi_281, ChlaPsi_929 and ChlaPsi_1778, respectively (data not shown).

3.2. Direct genotyping of clinical samples

While PCR using the classical *ompA* primers CTU/CTL (Denamur et al., 1991) failed to produce amplicons from positive non-*C.*

psittaci samples (data not shown), the use of degenerate primers 191CHOMP/CHOMP371 enabled further characterization by RFLP. DNA extracts from real-time PCR-positive ($C_t < 34$) cloacal swabs were subjected to PCR and digested with *AluI*. As shown in Fig. 1, all restriction patterns within a flock were identical, but clearly differed among flocks 08-1274/3, 08-1274/9, 08-1274/13, 08-1274/21, 08-1274/22, and 08-1274/19. As the only exception, patterns from flocks 08-1274/3 and 08-1274/4 were identical. These 2 flocks belonged to the same breeder (i.e. the owner of the slaughterhouse, see Table 1). The same was observed for flocks 08-1274/13 and 08-1274/23, which also belonged to the same breeder (Breeder no. 3).

3.3. DNA-based characterization of isolated strains

In cell culture trials, duplicates of the PCR-positive dry swabs, which had been stored in SPG medium, were inoculated into embryonated chicken eggs. Isolates were successfully cultured from flocks 08-1274/3, 08-1274/13, 08-1274/19, 08-1274/21, 08-1274/22 and 08-1274/23 (Table 1). The same strains also grew well

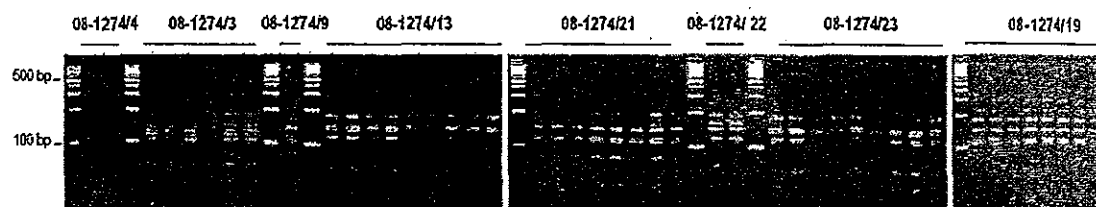


Fig. 1. Genotyping of cloacal swab samples by RFLP. *AluI* enzyme restriction profiles of partial *ompA* PCR products from clinical samples of 8 flocks. The following samples from the respective flocks were examined: 08-1274/4 (2 birds), 08-1274/3 (6 birds), 08-1274/9 (1 bird), 08-1274/13 (9 birds), 08-1274/21 (8 birds), 08-1274/22 (2 birds), 08-1274/23 (9 birds) and 08-1274/19 (8 birds). DNA size marker (GeneRuler™ 100 bp, Euromedex, France) was loaded between each flock. Fragment sizes (in bp) are given on the left-hand margin.

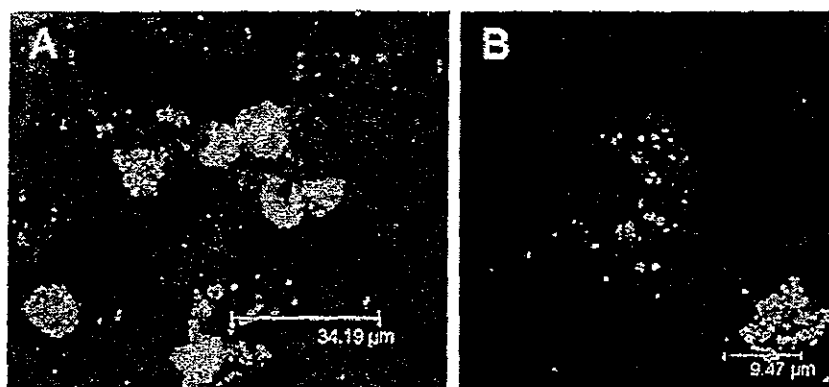


Fig. 2. Confocal laser scanning microscopic images of cell culture of isolate 08-1274/3. The chlamydial agent was grown in BGM cells, fixed with methanol on coverslips, and the monolayer was stained using Evans Blue for BGM cells (red color), FITC-labeled anti-Chlamydia antibody for chlamydial bodies (green, A) and DAPI for BGM cell nuclei (blue, B). Yellow: co-localization of chlamydial inclusions and cellular Evans Blue (A), FITC-labeled anti-Chlamydia antibody for chlamydial bodies (B). Scale bars are given on each image. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

in cell culture of BGM cells, where intracellular inclusions reminiscent of other chlamydial agents were observed (Fig. 2). DNA extracts from these cultures were examined by DNA microarray analysis using the AT test. Fig. 3 shows a typical hybridization pattern, where only the genus-specific probes generated specific positive signals, whereas species-specific signals were absent. These results indicated that DNA of any of the 9 established species of *Chlamydiaceae* was not present in the samples.

To establish the identity of the strains encountered in the poultry flocks, partial sequencing of the *ompA* gene was conducted for 6 isolates (from flocks 08-1274/3, 08-1274/13, 08-1274/19, 08-1274/21 08-1274/22 and 08-1274/23) and one swab sample from flock 08-1274/9. BLAST analysis shown in Table 3 revealed that *ompA* sequences of samples from flocks 08-1274/3, 08-1274/9 and

08-1274/13 exhibited the highest degree of similarity to a group of sequences from an outbreak of psittacosis in Germany (EU019094–EU019096), which had been tentatively classified as *Chlamydophila* spp. because they could not be assigned to any of the currently defined species (Gaede et al., 2008). Furthermore, *ompA* sequences of isolates from flocks 08-1274/9 and 08-1274/21 were found to have moderate similarity to another non-classified strain of *Chlamydophila* spp. (U82955) isolated from a peacock. The isolates from flocks 08-1274/19 and 08-1274/22 displayed moderate similarity to the *C. felis* *ompA* sequence and to one of the group of sequences from an outbreak of psittacosis in Germany, respectively. Sequences from isolates 08-1274/13 and 08-1274/23 (same breeder) were identical.

To explore the genetic relatedness of the strains from the present study, all sequences mentioned in Table 3 were aligned

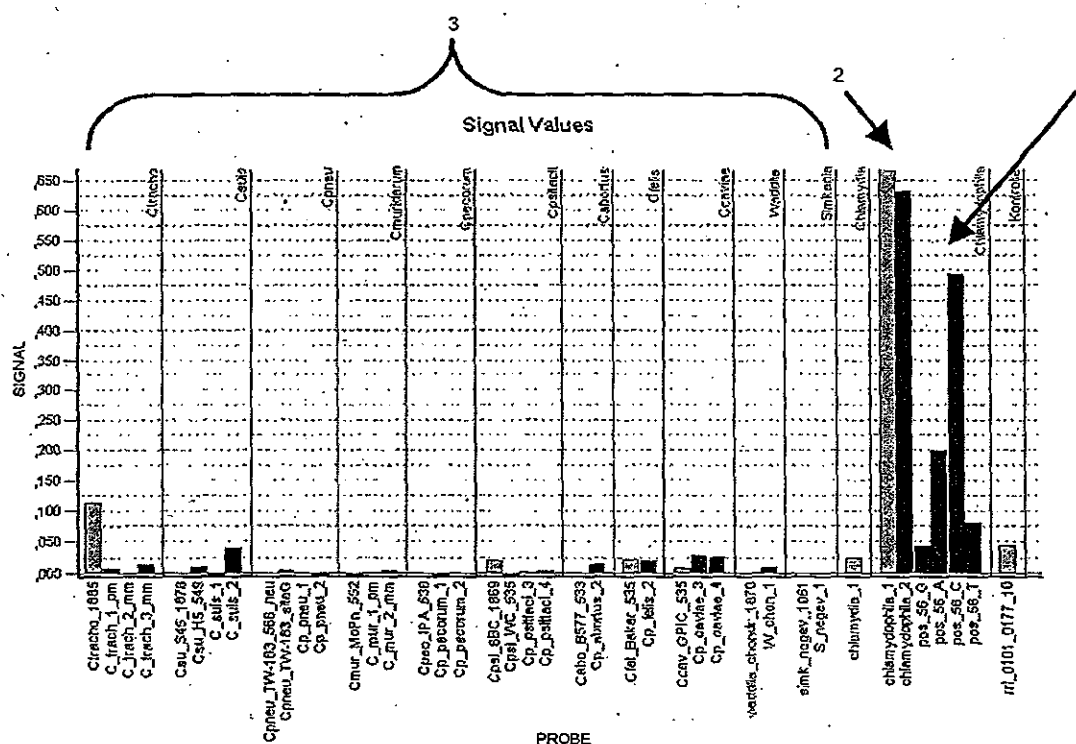


Fig. 3. Hybridization pattern obtained from examination of isolate 08-1274/3 using the ArrayTube DNA microarray assay. Barplot of hybridization signals; 1 consensus probe (family *Chlamydiaceae*), 2 genus-specific probes (*Chlamydophila*), 3 probes specific for the currently defined nine species of *Chlamydiaceae*.

with *ompA* sequences of strains representing the established species of *Chlamydia* and *Chlamydophila*. The dendrogram shown in Supplement 1 indicates that the strains described here form a separate cluster situated at the margin of the genus *Chlamydophila*.

As the *ompA* gene generally is distinguished by high intra-species diversity among chlamydiae, analysis of the more conserved 16S rRNA gene sequences was conducted to obtain alternative information on the identity and characterize the

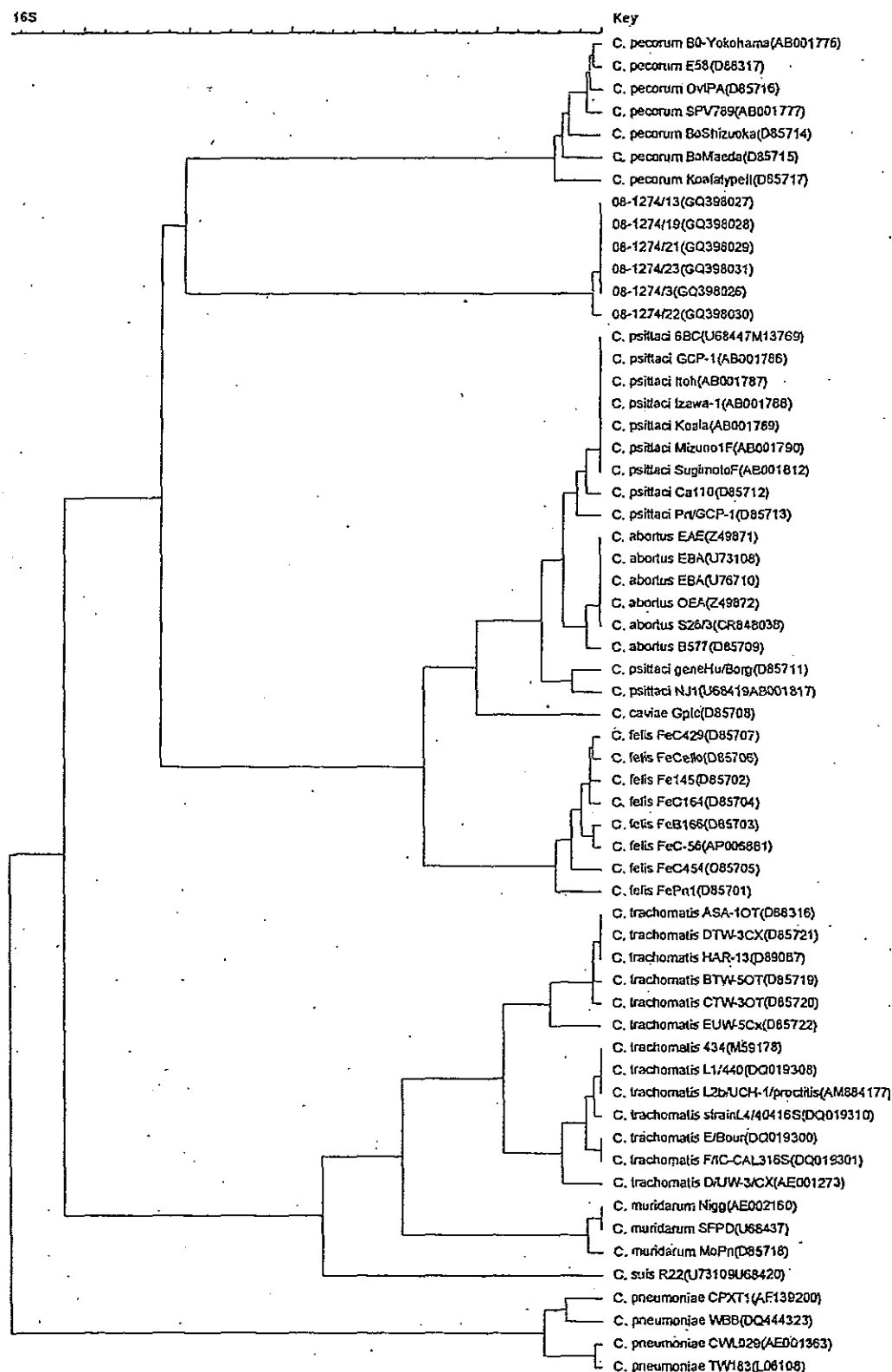


Fig. 4. Dendrogram for *Chlamydiaceae* based on a partial sequence analysis 16S rRNA genes. The tree was constructed by the neighbour-joining method from phylogenetic distances calculated by UPGMA method. Horizontal distances correspond to genetic distances, vertical distances are arbitrary.

taxonomic position of the present isolates. Segments of 1436 nt representing nearly the entire gene were sequenced from samples from the five strains and one clinical sample mentioned in Table 4. All sequences obtained were identical except for a single point mutation in 08-1274/22. Alignment with representative sequences of *Chlamydiaceae* confirmed the separate position of the present strains outside the existing species of *Chlamydophila*, but clearly within the genus. The corresponding dendrogram is shown in Fig. 4. Sequence similarity values given in Supplement 2 also clearly show the distinct genetic position of the present strains.

4. Discussion

So far, very few studies on avian chlamydiosis in chickens have been conducted in France and elsewhere. Veterinary investigations are usually undertaken when transmission to humans is suspected. To obtain more information, an epidemiological study on psittacosis involving 15 French administrative units is currently underway (<http://www.invs.sante.fr/surveillance/psittacose/default.htm>), whose aim is the determination of the incidence of hospitalized human cases, as well as the frequency of grouped cases, and risk assessment for exposed individuals. Additionally, the analysis of strains isolated from humans and animals and the description of breeding characteristics and working conditions should improve the knowledge on risk factors for animal-to-human transmission. Up to now, most of the recently confirmed cases of *C. psittaci* infection have been associated with ducks or exotic birds (Laroucau et al., 2008b, and unpublished data).

The present survey was prompted by the occurrence of hitherto unexplained atypical pneumonia in three French slaughterhouse workers in 2008. This poultry slaughterhouse had originally not been included in the national study mentioned above, but a veterinary survey was started as symptoms of the workers were reminiscent of psittacosis, without any microbiological confirmation.

Although no clinical signs were seen in the birds, diagnostic testing revealed the presence of *Chlamydiaceae* in most of the poultry flocks investigated, and some of the flocks were identified as high excretors. The levels of excretion were similar to those previously observed in *C. psittaci*-infected duck flocks, some of them associated with human infections (Laroucau et al., 2009). Rather unexpectedly, only one out of 73 *Chlamydiaceae*-positive samples of the present panel proved positive in *C. psittaci*-specific real-time PCR. When genotyping of the chlamydial strains involved was attempted, *C. psittaci*-specific VNTR primers failed to generate patterns characteristic for this species (except for the positive sample). Subsequently, the AT test revealed aberrant hybridization patterns, i.e. signals of the genus-specific probes for *Chlamydophila*, but the absence of grouped species-specific signals (Fig. 3). This combined evidence suggested that we were probably dealing with a novel chlamydial agent.

Analysis by RFLP of *ompA* gene segments directly amplified from the most high-titer real-time PCR-positive samples indicated the presence of a single strain within each investigated flock, but also revealed that the strains were different from each other. Thus, 6 isolates were obtained from 6 different flocks raising "barbezieux" or "cou nu" breeds. Two of them, which were isolated at the same farm, proved identical based on their partial *ompA* gene sequences (flocks 08-1274/13 and 08-1274/23). Partial sequencing of the 16S rRNA and *ompA* genes revealed that, while 16S rRNA gene sequences were highly similar among the isolates, the *ompA* sequences were distinguished by high inter-strain heterogeneity. This confirms observations by Everett et al. (1999), who pointed out that rRNA genes were subjected to evolutionary pressure to a far lesser extent than genes encoding outer membrane proteins, such as *ompA*. The same authors recommended that, in order to be

classified as a member of *Chlamydiaceae*, a taxon should have less than 10% 16S rRNA gene diversity to any other member of the family. This condition is fulfilled for the isolates described in this study. Furthermore, comparison of the 16S rRNA sequences with those of the established species of *Chlamydiaceae* showed that the present avian strains formed a separate cluster within the genus *Chlamydophila* (Fig. 4). While the evidence gathered so far indicates that the 6 isolates belong to a new species, the authors are aware that more DNA sequence data, as well as morphological and other phenotypic data, are required to justify the definition of a new taxon. To address the epidemiological importance, we will further pursue the question whether these new microorganisms are occurring in other regions and countries. In any case, the present idea of taxonomic classification is still preliminary.

The present investigations were conducted in a limited geographical area, which involved, among others, a small poultry production unit dedicated to the barbezieux chicken breed. This chain involved a unique breeder (parental) flock which supplied 5 other breeders (Breeders no. 3, 5, 6, 7 and 8) dealing with fattening. The birds were all slaughtered in the slaughterhouse concerned. The first surprise was that one of the five breeders (Breeder no. 6) was not affected by these new *Chlamydophila* bacteria (Table 1). Six months later, follow-up sampling was done in another flock of this breeder, and, again, no *Chlamydiaceae* were detected in 10 animals randomly selected and examined 5 times in 16 weeks (at 3, 6, 8, 12 and 16 weeks of age, data not shown). Another surprise was the finding that the four farms having infected flocks harbored different strains, as shown by partial *ompA* gene sequencing, and that the strains were apparently associated to an individual farm. Indeed, sampling another flock of Breeder no. 5 confirmed the presence of one unique strain per farm based on partial *ompA* gene sequences (data not shown). In these circumstances, the source of infection remains unclear, but vertical transmission can be ruled out. It should be noted that the new *Chlamydophila* strains have also been detected in the "cou nu" breed of chicken (flocks 08-1274/3 and 08-1274/9). Interestingly, no *Chlamydiaceae* were found in guinea fowl ($n = 60$), although these birds were mixed with proven positive chickens (flocks 08-1274/2, 08-1274/3 and 08-1274/4).

Notably, no clinical signs were observed in animals of the respective flocks. Autopsy conducted on five birds in flocks 08-1274/21 and 08-1274/23, did not reveal any macroscopic lesions, despite the fact that PCR examination of spleen, liver, lung, and intestinal tissue samples demonstrated an intensive and dominant colonization of intestinal tissue with the new *Chlamydiaceae* spp. in comparison to the other organs that tested weakly positive (data not shown). This is in agreement with the observation of Gaede et al. (2008) that genetically related non-classified *Chlamydophila* spp. were found in symptomless chickens during an outbreak of clinical psittacosis.

The etiological importance of these new chlamydial isolates for human pneumonia has yet to be defined. So far, there has been no hard evidence of the strains being responsible for the three reported human cases of atypical pneumonia. Although clinical signs were reminiscent of psittacosis, i.e. high fever and pulmonary invasion, they cannot be regarded as specific. The three affected individuals were successfully treated with macrolide antibiotics (see Section 2). A possible approach to the assessment of the pathogenicity of the present strains could include experimental challenge trials in mice based on the protocol of Rodolakis et al. (1989).

Finally, it should be emphasized that detection of the presumed new members of *Chlamydiaceae* became possible because of the use of advanced yet complementary DNA-based diagnostic methods, i.e. real-time PCR in conjunction with the AT test. This combination, which was already suggested as a reference standard

(Sachse et al., 2009), can be further recommended for the laboratory diagnosis of animal and human chlamydial infections.

Conflict of interest statement

None of the authors (K. Laroucau, F. Vorimore, R. Aaziz, A. Berndt, E. Schubert, K. Sachse) has a financial or personal relationship with other people or organisations that could inappropriately influence or bias this paper.

Acknowledgments

We are grateful to Christine Grajetzki, Simone Bettermann, and Sabine Scharf who provided excellent technical assistance. We also thank Muriel Enique, Jean-Marie Gobin, Jean-Marie Arsicaud, Jérôme Berthelot, David Leservoisier, Gilbert Marchand, Jacky Renaudin and the regional veterinary service for their precious help in flocks investigations and to Dr Loic Masson for his valuable help.

Part of the work conducted at Friedrich-Loeffler-Institut, Jena was funded by grant 01 KI 0720 "Zoonotic chlamydiae" from the Federal Ministry of Education and Research of Germany.

The study was an integral part of the European COST Action 855 "Animal chlamydioses and the zoonotic implications".

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.meegid.2009.08.005.

References

- Borel, N., Kempf, E., Hotzel, H., Schubert, E., Torgerson, P., Slickers, P., Ehrlich, R., Tasara, T., Pospischil, A., Sachse, K., 2008. Direct identification of chlamydiae from clinical samples using a DNA microarray assay—a validation study. *Mol. Cell. Probes* 22, 55–64.
- Denamur, E., Sayada, C., Souriau, A., Orfila, J., Rodolakis, A., Elion, J., 1991. Restriction pattern of the major outer-membrane protein gene provides evidence for a homogeneous invasive group among ruminant isolates of *Chlamydia psittaci*. *J. Gen. Microbiol.* 137 (11), 2525–2530.
- Ehrlich, R., Slickers, P., Goellner, S., Hotzel, H., Sachse, K., 2006. Optimized DNA microarray assay allows detection and genotyping of single PCR-amplifiable target copies. *Mol. Cell. Probes* 20, 60–63.
- Everett, K.D., Bush, R.M., Andersen, A.A., 1999. Emended description of the order *Chlamydiales*, proposal of *Parachlamydiaceae* fam. nov. and *Simkaniaceae* fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family *Chlamydiaceae*, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 49 (Pt 2), 415–440.
- Gaede, W., Reckling, K.F., Dresenkamp, B., Kenkies, S., Schubert, E., Noack, U., Irmscher, H.M., Ludwig, C., Hotzel, H., Sachse, K., 2008. *Chlamydothrips psittaci* infections in humans during an outbreak of psittacosis from poultry in Germany. *Zoonoses Public Health* 55 (4), 184–188.
- Harkinezhad, T., Geens, T., Vanrompay, D., 2009. *Chlamydothrips psittaci* infections in birds: a review with emphasis on zoonotic consequences. *Vet. Microbiol.* 135 (1–2), 68–77.
- Heirmann, B., Rubaiyat, R., Bergström, S., Bonnedahl, J., Olsen, B., 2000. *Chlamydothrips abortus* in a brown skua (*Catharacta antarctica lonnbergi*) from a subantarctic island. *Appl. Environ. Microbiol.* 66, 3654–3656.
- Kaleta, E.F., Taday, E.M., 2003. Avian host range of *Chlamydothrips* spp. based on isolation, antigen detection and serology. *Avian Pathol.* 32 (5), 435–461.
- Laroucau, K., Thierry, S., Vorimore, F., Blanco, K., Kaleta, E., Hoop, R., Magnino, S., Vanrompay, D., Sachse, K., Myers, G., Bavoi, P., Vergnaud, G., Pourcel, C., 2008a. High resolution typing of *Chlamydothrips psittaci* by Multilocus VNTR Analysis (MLVA). *Infect. Genet. Evol.* 8 (2), 171–181.
- Laroucau, K., Vorimore, F., Clerc, M., Capek, I., Garin-Bastuji, B., Bébear, C., de Barbeyrac, B., 2008b. Les infections à *Chlamydothrips psittaci* en France: données actuelles et enquête épidémiologique 2008–2009. *Epidémiol. et Santé Anim.* 54, 59–68.
- Laroucau, K., de Barbeyrac, B., Vorimore, F., Clerc, M., Bertin, C., Harkinezhad, T., Verminnen, K., Obeniche, F., Capek, I., Bébear, C., Vanrompay, D., Garin-Bastuji, B., Sachse, K., 2009. Chlamydial infections in duck farms associated with human cases of psittacosis in France. *Vet. Microbiol.* 135 (1–2), 82–89.
- Pantchev, A., Sting, R., Bauerfeind, R., Tyczka, J., Sachse, K., 2008. New real-time PCR tests for species-specific detection of *Chlamydothrips psittaci* and *Chlamydothrips abortus* from tissue samples. *Vet. J.* doi:10.1016/j.tvjl.2008.02.025 2008 April 13 [Epub ahead of print].
- Pudjatmoko, Fukushima, H., Ochiai, Y., Yamaguchi, T., Hirai, K., 1997. Phylogenetic analysis of the genus *Chlamydia* based on 16S rRNA gene sequences. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 47 (2), 425–431.
- Rodolakis, A., Bernard, F., Lantier, F., 1989. Mouse models for evaluation of virulence of *Chlamydia psittaci* isolated from ruminants. *Res. Vet. Sci.* 46 (1), 34–39.
- Sachse, K., Grossmann, E., Jäger, C., Diller, R., Hotzel, H., 2003. Detection of *Chlamydia suis* from clinical specimens: comparison of PCR, antigen ELISA and culture. *J. Microbiol. Method* 54, 233–238.
- Sachse, K., Hotzel, H., 2003. Detection and differentiation of chlamydiae by nested PCR. *Methods Mol. Biol.* 216, 123–136.
- Sachse, K., Vretou, E., Livingstone, M., Borel, N., Pospischil, A., Longbottom, D., 2009. Recent developments in the laboratory diagnosis of chlamydial infections (Review). *Vet. Microbiol.* 135 (1–2), 2–21.
- Spencer, W., Johnson, F., 1983. Simple transport medium for the isolation of *Chlamydia psittaci* from clinical material. *Vet. Rec.* 113, 535–536.
- Thomas, V., Casson, N., Greub, G., 2006. *Criblamydia sequeans*, a new intracellular *Chlamydiales* isolated from Seine river water using amoebal co-culture. *Environ. Microbiol.* 8 (12), 2125–2135.
- Van Loock, M., Vanrompay, D., Herrmann, B., Vander Stappen, J., Volckaert, G., Goddeeris, B.M., Everett, K.D.E., 2003. Missing links in the divergence of *Chlamydothrips abortus* from *Chlamydothrips psittaci*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 53, 761–770.
- Vanrompay, D., Ducatelle, R., Haesebrouck, F., 1995. *Chlamydia psittaci* infections: a review with emphasis on avian chlamydiosis. *Vet. Microbiol.* 45, 93–119.

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. 12. 20	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称		新鮮凍結人血漿		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 Satake M, Mitani T, Oikawa S, Nagumo H, Sugiura S, Tateyama H, Awakihara S, Mitsutomi Y, Muraoka M, Tadokoro K. Transfusion. 2009 Oct;49(10):2152-7.		日本
研究報告の概要	○日本における初流血除去導入前後の血小板濃厚液の細菌汚染頻度 背景:血小板濃厚液(PC)の細菌汚染は、輸血医学における重大な感染リスクとなっている。細菌汚染を低減させる新しい戦略実施の必要性を評価するために、PCの正確な汚染頻度を明らかにすることが必要である。 試験デザインおよび方法:日本赤十字社が供給するPCの細菌汚染頻度を、初流血除去実施前後の有効期限切れPCを用いて調べた。偽陰性結果が可能な限り最少となる培養法をデザインした:保存から4日以上後に血小板検体をサンプリングし、好気性ボトルと嫌気性ボトルの双方に10mLの量を接種した。 結果:初流血除去実施前では、培養したPC21,786検体のうち36(0.17%)に細菌汚染があったことが確認された。実施後の汚染PC数は、21,783中11(0.05%)に減少し(減少率71%)、臨床的に重大な細菌の汚染の件数は、<i>Propionibacterium acnes</i>陽性PCを除き4件(0.018%)であった。献血者の血液に由来すると推定される細菌の汚染頻度は減少しなかった。 結論:初流血除去は細菌汚染頻度に確かな影響を及ぼす。西欧諸国と同等の細菌汚染頻度であり、培養スクリーニング検査が実施されていないにもかかわらず、日本でPC輸血後の敗血症反応発現率が低いことは、PCの保存期間が短い(72時間)ことが重要であると示唆される。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
						新鮮凍結血漿「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」 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			
日本における献血血液の初流血除去導入についての評価報告である。血小板濃厚液の細菌汚染頻度は、初流血除去導入前後で0.17%から0.05%に減少し、臨床的に重大な細菌の汚染の件数は4件(0.018%)であった。培養スクリーニング検査が実施されていないにもかかわらず、輸血後の敗血症発現率が低いことは、PCの保存期間が短いことが重要であると示唆されたとの日本赤十字社の安全対策に関する報告である。			日本赤十字社では、輸血による細菌感染予防対策として、すべての輸血用血液製剤を対象に保存前白血球除去及び初流血除去を導入している。さらに、輸血情報リーフレット等により細菌感染やウイルス感染について医療機関へ情報提供し注意を喚起しているほか、細菌感染が疑われる場合の対応を周知している。細菌やウイルスの検出や不活化する方策について検討している。			

BLOOD COMPONENTS

Frequency of bacterial contamination of platelet concentrates before and after introduction of diversion method in Japan

Masahiro Satake, Takako Mitani, Shinji Oikawa, Hideto Nagumo, Sayoko Sugiura,
Hidemi Tateyama, Syuji Awakihara, Yoshiro Mitsutomi, Masato Muraoka,
and Kenji Tadokoro

BACKGROUND: Bacterial contamination of platelet concentrates (PCs) is the major infectious risk in transfusion medicine. To evaluate the necessity of implementing novel strategies for the reduction of bacterial contamination, it is necessary to establish a precise contamination frequency in PCs.

STUDY DESIGN AND METHODS: The frequency of bacterial contamination in PCs issued by the Japanese Red Cross was determined using expired PCs before and after the implementation of the diversion method. The culture method was designed such that it yields the least possibility of false-negative results: platelet specimens were sampled after at least 4 days of storage and the inoculum volume was 10 mL for both aerobic and anaerobic bottle cultures.

RESULTS: Of the 21,786 PCs cultured, 36 (0.17%) were confirmed to be bacterially contaminated before the implementation of the diversion method. After its implementation, the number of contaminated PCs decreased to 11 of 21,783 (0.05%) with a reduction rate of 71% and the number of contaminations of clinical importance was 4 (0.018%) excluding PCs positive for *Propionibacterium acnes*. The frequency of contamination by bacteria presumed to originate from donors' blood did not decrease.

CONCLUSION: The effect of the diversion method on the frequency of bacterial contamination is robust. The low incidence of septic reactions after PC transfusion in Japan in spite of the contamination frequency being comparable to those in Western countries and the non-institution of culture screening suggests the importance of a short shelf life (72 hr) for PCs introduced in Japan.

Bacterial contamination of blood components is the major residual infectious risk in modern transfusion medicine in developed countries. The transfusion of blood components with clinically relevant bacterial species at certain concentrations can lead to sepsis or a fatal outcome in transfusion recipients. This is particularly true for platelet concentrate (PC) products that are stored at 20 to 24°C. It is generally accepted that the frequency of bacterial contamination in PCs is approximately 1 in 3000.^{1,2} To prevent transfusion-mediated septic reactions, several preventive measures have been proposed or implemented in each step from blood drawing to bedside practice of transfusion, namely, the improvement of the skin disinfection procedure,³⁻⁵ use of a diversion pouch,⁶⁻⁸ screening by culture for bacteria,⁹⁻¹⁴ pH or glucose measurement, screening by amplification of a bacterial genome sequence,¹⁵⁻¹⁷ and use of pathogen reduction/inactivation technologies.¹⁸

In Japan, all PC products are obtained using the apheresis system and the expiry time for PCs has been limited

ABBREVIATIONS: JRC = Japanese Red Cross; PC(s) = platelet concentrate(s).

From the Japanese Red Cross Tokyo Metropolitan West Blood Center and the Japanese Red Cross Tokyo Metropolitan Blood Center, Tokyo; the Japanese Red Cross Hokkaido Blood Center, Hokkaido; the Japanese Red Cross Miyagi Blood Center, Miyagi; the Japanese Red Cross Aichi Blood Center, Aichi; the Japanese Red Cross Osaka Blood Center, Osaka; the Japanese Red Cross Okayama Blood Center, Okayama; the Japanese Red Cross Kyushu Blood Center, Fukuoka; and the Japanese Red Cross Blood Service Headquarters, Tokyo, Japan.

Address correspondence to: Masahiro Satake, Japanese Red Cross Tokyo Metropolitan West Blood Center, Midori-cho 3256, Tachikawa, Tokyo 190-0014, Japan; e-mail: ma-satake@tokyo.bc.jrc.or.jp.

Received for publication January 22, 2009; revision received March 18, 2009, and accepted March 31, 2009.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02243.x

TRANSFUSION 2009;49:2152-2157.

to 72 hours, which has undoubtedly contributed to the relatively infrequent occurrence of sepsis after PC transfusion. Over the past 8 years, however, two cases of septic reactions, including one fatal case, after PC transfusion have been confirmed by the Japanese Red Cross (JRC) blood center, and the necessity for the implementation of novel strategies for reducing bacterial contamination has been discussed. To this end, it is essential to establish a precise frequency of bacterial contamination in PCs processed under current regulations for blood procurement and processing. JRC systematically cultured more than 20,000 expired PCs using the culture conditions that were expected to provide the lowest possibility of false-negative results. JRC implemented the diversion method in October 2006 in the blood drawing process for PCs and reevaluated thereafter the bacterial contamination frequency in 20,000 expired PCs. In this article, we report the bacterial contamination frequency in PCs before and after the implementation of the diversion method and discuss the possible origin of bacteria detected in PCs obtained from otherwise healthy blood donors in Japan.

MATERIALS AND METHODS

Blood collection

In Japan, six types of PC categorized in accordance with the number of platelets (PLTs) contained have been approved, namely, Units 1, 2, 5, 10, 15, and 20. Unit 5 contains 1.0×10^{11} to 2.0×10^{11} PLTs and the number of PLTs contained in other units is in proportion to the unit number. Units 1 and 2 that are specifically used for infants or neonates, representing only 0.2% of all PCs, have been obtained from whole blood using the buffy coat method. All other units have been procured using the apheresis systems of CCS (Haemonetics, Inc., Tokyo, Japan), Terusys (Terumo, Inc., Tokyo, Japan), and Trima Accel (BCT Japan, Inc., Tokyo, Japan). In 2006, splitting of a larger unit was introduced for processing Units 1 and 2, and all PCs in Japan are now produced using the apheresis system. Unit 10 is the most frequently used, which contains 2.0×10^{11} to 3.0×10^{11} PLTs, representing approximately 80% of all PCs used in Japan.

For skin preparation for venipuncture, the donor's cubital fossa is cleansed by two courses of scrub with an isopropyl alcohol-containing cotton swab (One Shot plus, Hakujuji, Inc., Tokyo, Japan). Povidone-iodine alcohol (Isodine field solution, Meiji, Inc., Tokyo, Japan) is next applied on the area using a cotton-tipped applicator (Sterile Cotton Buds, Kawamoto, Inc., Osaka, Japan) in concentric circles away from the puncture site. After a minimum of 30 seconds of air drying, the donor's vein is punctured and blood is drawn. The diversion method was implemented in PC collection in October 2006 and in whole blood collection early in 2007. Twenty-five milliliters of initial flow of whole blood is collected in the inte-

grated diversion pouch and the diverted blood is used for testing and blood archive registry.

Culture of expired PCs

There are 39 JRC blood centers all over Japan that process and distribute PCs. Among them, seven leading blood centers have laboratories with an automatic blood culture system, BacT/ALERT (Sysmex-bioMérieux, Tokyo, Japan). All PCs expiring in local blood centers after 72 hours of storage were further stored until Day 4 or 5 at 15 to 25°C and then sent to one of the leading laboratories. The PCs were maintained at 2 to 6°C during the transportation. The laboratories started PC culture between Day 4 and Day 9 but mostly did so on Day 5, 6, or 7. Common procedures were determined among the laboratories for sampling, inoculation, culturing, and retesting and were strictly followed by trained staff members; a PLT solution of more than 20 mL was drawn from the PC bag, of which 10 mL was inoculated into an anaerobic culture bottle and the remaining 10 mL into an aerobic bottle (BPN and BPA bottles, respectively, Sysmex-bioMérieux). All the procedures were conducted under aseptic conditions in a laminar air flow hood. The inoculated bottles were kept at 35°C in the BacT/ALERT system, and culture was continued until a positive signal was flagged or continued for 7 days in the absence of a positive signal. When a positive signal was flagged, culture was repeated using the original PC and frozen plasma obtained from the same donation. To confirm the bacterial species, bacteria-positive culture bottles were sent to the central laboratory of Tokyo Red Cross Blood Center and Tokyo Metropolitan Institute of Public Health.

Statistical analysis

The chi-square test was used to compare the bacterial contamination frequency of PCs procured before and after the implementation of the diversion method.

RESULTS

Frequency of bacterial contamination in PCs

During the period from May 2005 through April 2006 before the implementation of the diversion method, 21,786 expired PCs were cultured for bacterial examination. Culture started on Day 4, 5, 6, or 7 for 0.4, 20, 19, and 21% of PCs studied, respectively. There were 57 initial positive cultures, 10 of which were determined to have been caused by an inappropriate positive signal by the culture machine (Table 1). Of the remaining 47, 11 were defined as false-positive cultures on the basis of the negative result of the reculture of the aliquot from the original PC (Table 2). The number of confirmatory positive results

TABLE 1. Frequency of bacterial contamination in PCs collected with or without diversion method*

Variable	Without diversion	With diversion	Reduction (%) by diversion
Number of cultures	21,786	21,783	
Initially positive	57 (0.26)	23 (0.11)	
Machine failure	10	1	
False positive	11	11	
Confirmatory positive	36† (0.17)	11 (0.050)	71 (p = 0.0003)
Anaerobic only‡ (<i>P. acnes</i>)	24 (0.11)	7 (0.032)	71 (p = 0.004)
Aerobic and anaerobic§	13 (0.060)	4 (0.018)	70 (p = 0.052)

* Data are reported as number (%) unless otherwise specified.

† One culture was doubly contaminated by *P. acnes* and *Staphylococcus* sp.

‡ All the cultures that were anaerobic bottle positive and aerobic bottle negative were identified to be contaminated by *P. acnes*.

§ All the cultures positive for bacteria using aerobic culture bottle were identified to be also positive using anaerobic culture bottle.

TABLE 2. Bacterial species determined as false positive by repeat negative culture

Without diversion (n = 11)	With diversion (n = 11)
<i>P. acnes</i> (7)*	<i>P. acnes</i> (8)†
<i>Bacillus</i> sp. (2)	<i>Bacillus</i> sp. (2)
<i>Brevibacillus choshinensis</i> (1)	<i>Bacillus circulans</i> (1)
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> (1)	

* The number of cultures initially positive for *P. acnes* was 31.

† The number of cultures initially positive for *P. acnes* was 15.

was 36, representing 0.17% of all PCs cultured. Of these 36, 24 (0.11%) were identified only by anaerobic bottle culture and the bacterial species were all determined to be *Propionibacterium acnes* (Table 1). Thirteen (0.060%) were identified both by aerobic and anaerobic bottle culture. One PC was cocontaminated by *Staphylococcus* sp. and *P. acnes*. Eight non-*P. acnes* bacterial species were considered to be derived from the donors' skin and three from the donors' peripheral blood (Table 3). The remaining two PCs were contaminated by *Staphylococcus aureus* and could be derived either from transient skin flora or the donors' blood stream. *P. acnes* was initially detected in 31 PCs but was not detected in 7 PCs by repeated culture (Tables 2 and 3).

Two months after the introduction of the diversion method, when the staff in every donation site became proficient with the procedure, the culture study of expired PCs restarted in December 2006 and ended with the culture of 21,783 PCs in March 2008. Culture started on Day 4, 5, 6, or 7 for 0, 19, 21, and 24% of PCs studied, respectively. There was no significant difference in the date of start of culture between before and after diversion method. Table 1 shows the results of the study. Twenty-three were initially positive, of which one was caused by machine failure as described previously, 11 were false positive, and 11 were determined as confirmatory positive, representing 0.050% of all cultured PCs. Seven (0.032%) of the 11 PCs were found to be contaminated by *P. acnes* only by anaerobic bottle culture. The remaining four PCs were found to be contaminated by other species both by aerobic and by anaerobic bottle culture, indicat-

ing that PCs currently released from JRC blood centers after implementation of the diversion method have a 0.018% frequency of contamination by bacteria other than *P. acnes*. One of the four PCs was positive for *Staphylococcus epidermidis* that could be derived from the donors' skin, two were positive for *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* and *Escherichia coli* that could be derived from the donors' peripheral blood, and one was positive for *S. aureus* that could be derived from either origin (Table 3). Our culture study of more than 40,000 expired PCs confirmed that the diversion of initial blood flow into the integrated pouch decreased the contamination rate for all bacterial species by 71% (p = 0.0003 by chi-square test, Table 1).

DISCUSSION

The frequency of bacterial contamination in PCs has been recently studied to evaluate the residual risks in the context of the implementation of culture screening. Most of them report the results obtained from routine culture screening conducted as a release test. There are, however, some limitations in those studies regarding the sensitivity of the culture method used, that is, the limited incubation time before sampling and the limited sample volume inoculated into culture bottles. In this study, the culture procedures employed were designed such that the possibility of false-negative results could be as low as possible: the storage period of PCs at 15 to 25°C before sampling was 4 days at the minimum; PCs were stored at a low temperature after 5 days of storage to prevent autolysis of fully grown bacteria; culture was conducted using anaerobic as well as aerobic bottles; the inoculation volume was 10 mL, which is the maximum volume for each culture bottle; and culture was continued for 7 days. Accordingly, the frequencies of bacterial contamination described in this article would be the highest values obtainable using available techniques for bacterial detection with minimal possibility of false-negative results, although possibility remains that false-negative results occur if bacteria die in PCs with storage.

TABLE 3. Confirmed bacterial species detected in PCs other than *P. acnes*

Estimated origin of bacteria	Without diversion	With diversion
Skin flora	<i>S. epidermidis</i> (4)* <i>Staphylococcus</i> sp. (1) CNS† (1) <i>S. saccharolyticus</i> (1) Gram(+) bacillus, nonspore (1)	<i>S. epidermidis</i> (1)
Transient skin flora or blood	<i>S. aureus</i> (2)	<i>S. aureus</i> (1)
Peripheral blood	<i>S. constellatus</i> (1) <i>Salmonella</i> serovar Choleraesuis (1) <i>E. corrodens</i> (1)	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (1) <i>E. coli</i> (1)

* Number in parentheses is number of cases.

† CNS = coagulase-negative *Staphylococcus*.

Overall, the implementation of the diversion method significantly reduced the frequency of bacterial contamination in PCs by 71% for all bacterial species (Table 1). If the results obtainable using only aerobic culture bottles are considered, the contamination rates without or with the diversion method was 0.06 and 0.018%, respectively, both of which are the values comparable to those reported in Western countries.^{1,9,10,13}

In Japan, approximately 700,000 PCs are released and transfused to patients every year. From the calculation based on the data shown in Table 1, it is estimated that as many as 770 PCs contaminated by *P. acnes* had been released every year from blood centers before the diversion method was implemented. Through the JRC hemovigilance, however, there has been no report of adverse reactions after PC transfusion that implicated the involvement of *P. acnes* contamination. In fact, *P. acnes* has been rarely reported to be of clinical significance in the literature.¹⁹ Possible reasons for these are 1) the clinical virulence of *P. acnes* is usually considered to be very low, 2) PC bags currently used serve the suboptimal culture conditions for *P. acnes* in terms of oxygen delivery, and 3) the growing speed of *P. acnes* in PC bags is very low.²⁰ In this study, the time required for obtaining the positive signal using BacT/ALERT was 3.14 to 6.83 days (mean, 4.7 days) from the start of culture, indicating that it took a minimum of 7 days from PC donation, far exceeding the shelf life of PCs in Japan. The frequency of contamination with clinical relevance could, therefore, be expressed excluding *P. acnes*-contaminated PCs, namely, 0.018% or 126 products per year after the use of the diversion pouch. The significance of using anaerobic culture bottles here would be that the sample volume is doubled and that it often shows better sensitivity than using aerobic culture bottles.²¹

Jacobs and colleagues²² calculated the rate of septic reactions after the transfusion of bacterially contaminated components as 41% and the rate of fatality among the septic reactions as 11% on the basis of their elaborate prospective study. With these figures and the contamination rate obtained from this study, the total number of septic reactions and the fatality in Japan are estimated as 52 and

5.7 per year, respectively. However, most of the PCs that Jacobs and colleagues described as contaminated are considered to have had a high bacterial load because the sensitivity of the culture method they used was relatively low (10 colony-forming units/mL) and some PCs that were contaminated were identified while they evaluated only PCs stored for 4 days or more. Moreover, most of the contaminated PCs were transfused 4 and 5 days after donation. Therefore, the rates of septic reactions and fatality described in their study are considered to be the results of the transfusion of PCs, most of which were heavily contaminated. The contaminated PCs in our study could include those that had a low bacterial load if they were transfused within the 3-day shelf life. The estimated frequencies of septic reactions and fatality in Japan that were described previously could, in this context, be overestimated.

After the implementation of the diversion method, the number of contaminated PCs possibly originating from the donors' skin flora except for *P. acnes* decreased markedly from eight to one ($p = 0.046$, Table 3). On the other hand, the contamination possibly caused by the bacteria from the donors' peripheral blood or transient skin flora remains to be a serious problem, showing a decrease in the number of contaminated PCs from five to three. These observations substantiate the theoretical mechanism of the effect of the method of initial flow diversion.

Through the extensive culture of more than 40,000 expired PCs, we identified several bacterial species that could have caused a serious clinical outcome if PCs contaminated at clinically relevant concentrations were transfused. Both *Streptococcus constellatus* and *Eikenella corrodens* sometimes cause periodontitis, local abscess, sepsis, or meningitis and are frequently found in the oral cavity or upper respiratory tract. JRC experienced a fatal case of sepsis caused by the transfusion of a PC contaminated by *Streptococcus pneumoniae*,²³ which must have been derived from the donor's upper respiratory tract or oral cavity. These observations suggest that the transient bacteremia caused by bacterial invasion into the blood

stream from the oral cavity, periodontal space, or upper respiratory tract is not a rare event but that people with such bacteremia represent a considerable proportion of otherwise healthy blood donors.

Three PCs contaminated by *S. aureus* were identified during the culture study. Through donor interview, it was verified that two of the three had atopic dermatitis on their cubital fossa or face. *S. aureus* has been implicated in bacteremia or sepsis in patients with atopic dermatitis^{24,25} and it is possible that the organism invaded the donors' peripheral blood from their skin lesion and eventually contaminated PCs. Skin lesions such as atopic dermatitis may serve as a risk factor for bacteremia in blood donors regardless of whether the lesion is on the venipuncture site or not.

In spite of the considerably high rate of bacterial contamination of PCs, only two septic cases including one fatality have been confirmed over the past 8 years from 2000 through 2007. These figures are smaller than those reported by Eder and coworkers⁹ for rate of fatality (1/500,000) and septic reactions (1/75,000) after the implementation of universal culture screening of PCs. The most likely reason for it is that the shelf life of PCs has been limited to 72 hours in Japan. We believe that administration of PCs as soon as possible after processing will remain as the best strategy of preventing transfusion-related sepsis whatever new strategies for the reduction of bacterial contamination in PCs are implemented in the near future, although we detected contamination with *E. coli* and *S. aureus*, two organisms that can grow rapidly in PLT products and lead to life-threatening reactions within 3 days of collection. Another reason may be that all PC products in Japan are obtained using the apheresis system, which would decrease the contamination rate in theory, although some recent articles argue for the similarity of contamination rate for apheresis PLTs and pooled PLTs.^{3,26} It is also possible that low sensitivity of the current hemovigilance system contributes to the low rate of septic reactions in Japan. It is, however, highly likely that at least the fatality rate obtained represents a real occurrence, as suggested by Jacobs and coworkers,²² because it is mandatory in Japan for clinicians to report any serious transfusion-related adverse effect to the Ministry of Health, Labour and Welfare, and every such event is also evaluated by the JRC headquarters.

The introduction of culture screening is unlikely in JRC blood centers because it will oblige us to extend the shelf life to 5 days, which would trade off the real merit of the currently short shelf life of PCs. To determine whether the implementation of a novel strategy such as pathogen inactivation/reduction^{27,28} or point-of-issue testing of PCs using a rapid assay²⁹ is indispensable, it is essential to establish the data for patients to be rescued with the new strategy and the cost required for the institution and maintenance of the new strategy.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest relevant to the manuscript submitted to *TRANSFUSION*.

REFERENCES

1. Blajchman MA, Beckers EA, Dickmeiss E, Lin L, Moore G, Muylle L. Bacterial detection of platelets: current problems and possible resolutions. *Transfus Med Rev* 2005;19:259-72.
2. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003;575-89.
3. de Korte D, Curvers J, de Kort WL, Hoekstra T, van der Poel CL, Beckers EA, Marcelis JH. Effect of skin disinfection method, deviation bag, and bacterial screening on clinical safety of platelet transfusions in the Netherlands. *Transfusion* 2006;46:476-85.
4. McDonald CP, Lowe P, Roy A, Robbins S, Hardley S, Harrison JF, Slopecki A, Verlander N, Barbara JA. Evaluation of donor arm disinfection techniques. *Vox Sang* 2001;80:135-41.
5. Goldman M, Roy G, Fréchette N, Décary F, Massicotte L, Delage G. Evaluation of donor skin disinfection methods. *Transfusion* 1997;37:309-12.
6. Kojima K, Togashi T, Hasegawa K, Kawasaki H. Subcutaneous fatty tissue can stray into a blood bag. *Vox Sang* 1998;74 Suppl 1:1205.
7. Wagner SJ, Robinette D, Friedman LI, Miripol J. Diversion of initial blood flow to prevent whole-blood contamination by skin surface bacteria: an in vitro model. *Transfusion* 2000;40:335-8.
8. Bruneau C, Perez P, Chassaigne M, Allouch P, Audurier A, Gulian C, Janus G, Boulard G, De Micco P, Salimi LR, Noel L. Efficacy of a new collection procedure for preventing bacterial contamination of whole-blood donations. *Transfusion* 2001;41:74-81.
9. Eder AF, Kennedy JM, Dy BA, Notari EP, Weiss JW, Fang CT, Wagner S, Dodd RY, Benjamin RJ, American Red Cross Regional Blood Centers. Bacterial screening of apheresis platelets and the residual risk of septic transfusion reactions: the American Red Cross experience (2004-2006). *Transfusion* 2007;47:1134-42.
10. Kleinman SH, Kamel HT, Harpool DR, Vanderpool SK, Custer B, Wiltbank TB, Nguyen KA, Tomasulo PA. Two-year experience with aerobic culturing of apheresis and whole blood-derived platelets. *Transfusion* 2006;46:1787-94.
11. Ramirez-Arcos S, Jenkins C, Dion J, Bernier F, Delage G, Goldman M. Canadian experience with detection of bacterial contamination in apheresis platelets. *Transfusion* 2007;47:421-9.

12. Munksgaard L, Albjerg L, Lillevang ST, Gahrn-Hansen B, Georgsen J. Detection of bacterial contamination of platelet components: six years' experience with the BacT/ALERT system. *Transfusion* 2004;44:1166-73.
13. Larsen CP, Ezligini F, Hermansen NO, Kjeldsen-Kragh J. Six years' experience of using the BacT/ALERT system to screen all platelet concentrates, and additional testing of outdated platelet concentrates to estimate the frequency of false-negative results. *Vox Sang* 2005;88:93-7.
14. Fang CT, Chambers LA, Kennedy J, Strupp A, Fucci MC, Janas JA, Tang Y, Hapip CA, Lawrence TB, Dodd RY, American Red Cross Regional Blood Centers. Detection of bacterial contamination in apheresis platelet products: American Red Cross experience, 2004. *Transfusion* 2005;45:1845-52.
15. Kunishima S, Inoue C, Nishimoto Z, Kamiya T, Ozawa K. Application of 16S ribosomal RNA gene amplification to the rapid identification of bacteria from blood culture bottles. *Transfusion* 2000;40:1420-1.
16. Reesink HW, Mohammadi T, Pietersz RN, Savelkoul PH. Rapid screening by real-time 16S rDNA PCR for bacterial contamination of blood products. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:954-62.
17. Dreier J, Störmer M, Kleesiek K. Real-time polymerase chain reaction in transfusion medicine: applications for detection of bacterial contamination in blood products. *Transfus Med Rev* 2007;21:237-54.
18. Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS, Robitaille N, Sivilotti ML, Smail F. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion* 2007;47:2338-47.
19. Wendel S, Fontao-Wendel R, Germano S, Morato LE, Lazar A, Sakashita A. Screening of bacterial contamination in a routine scale for blood components production in a Brazilian blood bank. *Vox Sang* 2000;78 Suppl 1:1376.
20. Störmer M, Kleesiek K, Dreier J. *Propionibacterium acnes* lacks the capability to proliferate in platelet concentrates. *Vox Sang* 2008;94:193-201.
21. Brecher ME, Hay SN. Investigation of an isolate of *Staphylococcus lugdunensis* implicated in a platelet fatality: a possible advantage of the use of an anaerobic bottle. *Transfusion* 2007;47:1390-4.
22. Jacobs MR, Good CE, Lazarus HM, Yomtovian RA. Relationship between bacterial load, species virulence, and transfusion reaction with transfusion of bacterially contaminated platelets. *Clin Infect Dis* 2008;46:1214-20.
23. Katayama T, Kamiya M, Hoshina S, Masuoka H, Nishiwaki K, Sano K, Itagino T, Kobayashi M. Fatal septic shock and rhabdomyolysis following transfusion of platelet concentrates contaminated with *Streptococcus pneumoniae*. *Rinsho Ketsueki* 2003;44:381-5.
24. Hoeger PH, Ganschow R, Finger G. Staphylococcal septicemia in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2000;17:111-4.
25. Tonii NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:67-72.
26. Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Müller TH, Weinauer F, Younis A, Holland-Letz T, Geis G, Asmus J, Bauerfeind U, Burkhardt J, Deitenbeck R, Förstemann E, Gebauer W, Höchsmann B, Karakassopoulos A, Liebscher UM, Sängler W, Schmidt M, Schunter F, Sireis W, Seifried E. Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets. *Transfusion* 2007;47:644-52.
27. Cazenave JP. European view about pathogen inactivation in labile blood products. *Vox Sang* 2008;95 Suppl 1:8.
28. Osselaer JC, Messe N, Hervig T, Bueno J, Castro E, Espinosa A, Accorsi P, Junge K, Jacquet M, Flament J, Corashi L. A prospective observational cohort safety study of 5106 platelet transfusions with components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment. *Transfusion* 2008;48:1061-71.
29. Woodbury C, Stiles M, Lajoie C, Best N, Sisson J, Proctor K, Hall JA. Performance of platelet PGD® test using leuko-reduced apheresis units. *Transfusion* 2007;47 Suppl: SP485. ■

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 2010年2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	CDC/Travelers' Health (Updated: February 18, 2010)	公表国 インドネシア タイ マレーシア	
販売名(企業名)	別紙のとおり				
研究報告の概要	問題点：2009年から2010年初頭にかけてインドネシア、タイ、マレーシアにおいてチクングニヤウイルス熱のアウトブレイクが発生している。 2006年以降、アジア及びインド洋領域でチクングニヤ熱の活動が報告されているが、2009年にインドネシアでは12の県に渡って43,206例(死亡例は無し)が、タイではPhuketを含む南部を中心に49,069例超が、マレーシアではSarawak Kedah 県北部を中心に4,430例超(死亡例は無し)の当該症例が報告された。また、インドネシアではSumatra島のlampung県南部において2009年12月後半から2010年1月初頭に6,700例のチクングニヤ感染例が、マレーシアでは2010年最初の5週間で325例のチクングニヤ熱症例が報告されている。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
					記載なし
報告企業の意見			今後の対応		
別紙のとおり			今後とも関連情報の収集に努め、本剤の安全性の確保を図っていきたい。		

12

一 般 的 名 称	①人血清アルブミン、②人血清アルブミン、③人血清アルブミン*、④人免疫グロブリン、⑤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ヒスタミン加人免疫グロブリン製剤、㉞タミン加人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乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
販 売 名 (企 業 名)	①献血アルブミン 20 “化血研”、②献血アルブミン 25 “化血研”、③人血清アルブミン “化血研” *、④ “化血研” ガンマーグロブリン、⑤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C 2,500 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ヘパトセーラ、㉗ヘパトセーラ筋注 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アンスロビンP 1500 注射用
報告企業の意見	チクングニヤウイルス (Chikungunya virus) は、トガウイルス科 (Togaviridae) のアルファウイルス属 (Alphavirus) に分類される 1 本鎖の RNA を核酸として持つ直径 70nm のエンベロープを有する球状粒子であり、これまでに国内での発生、流行は報告されていないが、2010 年 12 月までに海外からの輸入症例として 15 例の報告がある。チクングニヤウイルスは蚊によって媒介されるが、感染後ウイルス血症を起こすことから、血液を介してウイルス感染する可能性を完全に否定できないため本報告を行った。 上記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・不活化工程が存在しているので、仮にウイルスが原料血漿に混入していたとしても、ウイルスクリアランスが期待される。各製造工程のウイルス除去・不活化効果は、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン (医薬発第 1047 号、平成 11 年 8 月 30 日)」に従い、ウシウイルス性下痢ウイルス (BVDV)、仮性狂犬病ウイルス (PRV)、ブタパルボウイルス (PPV)、A 型肝炎ウイルス (HAV) または脳心筋炎ウイルス (EMCV) をモデルウイルスとして、ウイルスプロセスバリデーションを実施し、評価を行っている。今回報告したチクングニヤ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、BVDV の除去・不活化効果を有することを確認している。また、これまでに上記製剤によるチクングニヤウイルス感染の報告例は無い。 以上の点から、上記製剤はチクングニヤウイルスに対する安全性を確保していると考えられる。

*現在製造を行っていない



Centers for Disease Control and Prevention
Your Online Source for Credible Health Information

INF2009-011

Outbreak Notice

Chikungunya Fever in Asia and the Indian Ocean

This information is current as of today, April 07, 2010 at 21:25 EDT

Updated: February 18, 2010

Situation Information

Since 2006, parts of Asia and the Indian Ocean region have reported chikungunya fever activity. Several countries have increased surveillance for this disease, and cases continue to be reported throughout this region.

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.

The following examples highlight some recent chikungunya activity in Asia and the Indian Ocean region:

Indonesia

A chikungunya outbreak has been reported in the southern province of Lampung on the island of Sumatra. From the second half of December 2009 through the beginning of January 2010, 6,700 chikungunya cases were reported. In 2009, no deaths due to chikungunya fever were reported, although a total of 43,206 cases were reported across the country from 12 provinces.

Thailand

In 2009, a large outbreak of chikungunya fever affected the country, particularly the southern region, including some tourist destinations, such as Phuket. According to the Ministry of Public Health in Thailand, over 49,069 cases were documented in more than 50 provinces. Reports from Thailand show that chikungunya virus continues to circulate throughout the country.

Malaysia

In 2009, the Ministry of Health in Malaysia reported over 4,430 cases of chikungunya fever. No deaths were reported. The most affected areas are the northern provinces of Sarawak and Kedah, followed by Kelantan, Selangor, and Perak. Chikungunya activity has continued in 2010, with an additional 325 cases reported in the first 5 weeks. The cases occurred predominately in Sarawak.

Advice for Clinicians

Clinicians should be aware of the ongoing global chikungunya activity. Chikungunya may present in a similar fashion to malaria and dengue, with fever, chills, and generalized myalgias. However, after the acute illness, patients with chikungunya may have a prolonged course of arthralgias or arthritis, which may lead health-care providers to consider and begin testing for rheumatic diseases. These signs and symptoms can persist for several months.

For more information, please see [Chikungunya Fever](#) section of *CDC Health information for International Travel 2010*.

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.

- When outdoors during the day and at night, use insect repellent 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 only 1–2 hours.
 - The [American Academy of Pediatrics](#) 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 if you are sick and a mosquito bites you, it can spread the disease to other people.

For more travel health information, see the [destinations](#) section and search for the country you are planning to visit.

More Information

The incubation period for chikungunya (time from infection to illness) is usually 3–7 days, but it can range from 2–12 days. Chikungunya fever typically lasts a few days to 2 weeks, but some

patients feel fatigue lasting several weeks. Most patients report severe joint pain or arthritis, which may last for weeks or months. The symptoms are similar to those of dengue fever, but, unlike some types of dengue, people who have chikungunya fever do not experience hemorrhage (bleeding) or go into shock. People with chikungunya fever generally get better on their own and rarely die from the disease.

Medical care for chikungunya fever 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](#) (CDC Fact Sheet)
- [Traveling with Children: Resources](#) (CDC Travelers' Health website)

Other Mosquito-Related Diseases

In many of the areas where chikungunya is present, mosquito bites spread other diseases, such as [dengue](#), [malaria](#), [Japanese encephalitis](#), and [yellow fever](#). If you are traveling to any tropical and subtropical areas of the world, you should take steps to avoid mosquito bites.

- Page last reviewed: November 19, 2009
- Page last updated: February 18, 2010
- 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 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. 11. 19	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	Stramer S L, Linnen J M, Carrick J M, Krysztof D, McMillin K D, De Vera A, Hunsperger E A, Muñoz J L, Dodd R Y. AABB Annual Meeting and TXPO; 2009 Oct. 24-27; New Orleans.	公表国 米国	
販売名(企業名)	赤十字アルブミン20(日本赤十字社) 赤十字アルブミン25(日本赤十字社) 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	○2007年のデング熱アウトブレイク時におけるプエルトリコからの供血のデング熱ウイルス血症 背景:デング熱ウイルスは世界で最も重要なアルボウイルスであり、流行範囲を拡大させている。WNV同様、デング熱は蚊によって自然感染するが、輸血によっても伝播する。デング熱流行地域であるプエルトリコの2005年流行期後半のウイルス血症発現率は1:1300を示した。2007年に非常に大規模なデング熱アウトブレイクが発現し、流行期間中の供血者検体が保管された。 方法:ウイルス血症検査のために検体を2セットに分類した(アメリカ本土/プエルトリコで輸血された血液)。研究用transcription mediated amplification assay (TMA)により個別に検体を検査した。初回陽性(IR)検体に再検査を行い、反復陽性(RR)検体は確定とみなされた。プエルトリコのCDCデング熱部門にて、血清型およびウイルス量を明らかにするためPCR、蚊細胞培養、IgM検査などを実施した。RR血液供給先の病院に連絡を取り、受血者の調査を行った。 結果:合計15,350検体を検査し、28がIR、25がRRとなった。有病率は1:614であった。陽性血液のうち12(1:533)が米国本土に輸出され、13がプエルトリコに残った。特異性は99.98%であった。1:16希釈で14/25(56%)のRR供血が検出された。CDCの追加検査では、プエルトリコで循環している血清型1、2、3が示され、11/25(44%)の検体は、RNA力価10^5~10^6copies/mLであり、11検体すべてが細胞培養で感染性があつた。9/11(82%)のPCR陽性検体が1:16希釈で検出された。IgM検査を行った6/22(27%)検体のうち2検体のみウイルスの定量が可能(10^4、10^5)であり、うち1つは1:16の希釈で検出された。残り4つのIgM陽性検体では1つのみが1:16希釈で陽性であり、合計2つのIgM陽性検体が希釈時に陽性であった。米国本土とプエルトリコで受血者調査を実施中である。 結論:流行期間中のウイルス血症頻度が高いことが示された。RNA陽性血液の半数近くがIgM陰性で高力価ウイルス血症があり、細胞培養で感染性が確認された。デング熱流行時には供血者のスクリーニングを検討すべきである。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 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				
報告企業の意見		今後の対応			
プエルトリコにおけるデング熱流行期間中の供血者のウイルス血症頻度が高いことが示され、RNA陽性血液の半数近くがIgM陰性で高力価ウイルス血症があり、細胞培養で感染性が確認されたとの報告である。 デングウイルスは脂質膜を持つ中型RNAウイルスである。これまで、本製剤によるデング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。		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。			

13

S64-030F

HOD RBCs Stored For 14 Days Are Significantly More Immunogenic Than Fresh HOD RBCs

J E Hendrickson¹ (jeanne.hendrickson@choa.org), E A Hod², S L Spitalnik³, C D Hillyer², J C Zimring¹. ¹Department of Pediatrics, Emory University, AFLAC Cancer Center and Blood Disorders Service, Atlanta, GA, USA; ²Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; ³Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University, Atlanta, GA, USA

Background: Within FDA limits, red blood cells (RBCs) are generally transfused without regard to length of in vitro storage. However, recent studies have raised concerns that transfusion of older stored (i.e. aged) RBCs may lead to adverse events in certain patients. We hypothesized that aged RBC transfusions would lead to higher rates of RBC alloimmunization, and developed a murine model to test this hypothesis. **Materials and Methods:** RBCs from HOD donors (expressing transgenic RBC specific hen egg lysozyme (HEL) fused to human Fyb) were collected in 12.3% CPDA, leukoreduced (LR) with a Pall neonatal LR filter, volume reduced to a Hct of 75%, and stored at 4°C for 14 days. C57BL/6 recipients were transfused intravenously with 500 µL of a 20% solution of fresh or aged (stored 14 days) LR or non-LR RBCs. Flow cytometric testing of HEL and Fyb expression on pre and post-transfusion RBCs was done, with 24 hour post-transfusion survival determined by extrapolation to time 0. Blood cultures were performed on representative samples prior to transfusion. Alloimmunization was tested 2 weeks post-transfusion by anti-HEL IgG ELISA using titrated sera. **Results:** In 5 of 6 independent experiments (n = 62 mice), transfused aged RBCs were 10-100 fold more immunogenic than fresh RBCs as determined by HEL specific ELISA (p < 0.05 by 2 way ANOVA with Bonferroni posttest). This increase in immunogenicity was also seen with LR RBCs; in 3 of 4 experiments (n = 42 mice), aged LR RBCs were more immunogenic than fresh LR RBCs (p < 0.001). In 2 of 2 experiments (n = 20 mice), aged RBCs washed 3 times in saline led to similar levels of alloimmunization as did unwashed aged RBCs. Gram's stain and culture of 7 of 9 representative units was negative. The calculated 24 hour post-transfusion survival for fresh, aged, and aged LR blood was 100%, 38.7% (95% CI 31.8-45.6), and 43.9% (95% CI 35.9-51.9). In 4 of 5 experiments, HEL and Fyb expression on aged RBCs was identical to that of fresh RBCs. **Conclusions:** Transfusion of LR and non-LR transgenic HOD RBCs, stored for 14 days in conditions similar to those used in human blood banking, induce higher levels of alloimmunization than freshly collected and transfused RBCs. This cannot be explained solely by the presence of contaminating WBCs or bacteria. In addition, because washed RBCs are as immunogenic as unwashed RBCs, the RBCs themselves may be responsible for the increased immunogenicity. Although the 24 hour post-transfusion survival is below the average for human RBCs, this study is a proof of principle testing of the effect of aging on RBC alloimmunization. The reproducibility of these findings in other RBC antigen systems, as well as the potential translational applicability, remains to be determined.

Disclosure of Commercial Conflict of Interest

J. E. Hendrickson: Nothing to disclose; C. D. Hillyer: Nothing to disclose; E. A. Hod: Nothing to disclose; S. L. Spitalnik: Nothing to disclose; J. C. Zimring: Nothing to disclose

Disclosure of Grants Conflict of Interest

J. E. Hendrickson: Nothing to disclose; C. D. Hillyer: Nothing to disclose; E. A. Hod: Nothing to disclose; S. L. Spitalnik: Nothing to disclose; J. C. Zimring: Immucor Inc., Grants or Research Support

S65-030F

Crossmatch Incompatible RBCs Have an Intrinsic Range of Susceptibility to Hemolysis

J S Liepkalns¹ (jsliepk@emory.edu), J C Zimring¹. ¹Center for Transfusion and Cellular Therapies, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

Background: During crossmatch incompatible transfusions, clinically significant antibodies can lead to brisk hemolysis. However, for some blood group antigens, antibodies are hemolytic in certain patients but not in others. The reason for this variability is poorly understood. Using a mouse model of crossmatch incompatible transfusion involving human glycophorin A (hGPA) as an RBC antigen, we have previously observed that some hGPA RBCs clear but others continue to circulate despite being coated with IgG. We have also reported that the mechanism of resistance was neither antibody depletion nor saturation of the reticuloendothelial system. To further characterize hemolysis resistance, we tested whether resistance is an acquired or intrinsic property of the RBC. **Methods:** Incompatible hGPA

RBCs and compatible wild-type RBCs were labeled with fluorescent dyes Dil and DiO, respectively. Mixtures of the labeled RBCs were transfused into wild-type recipients (transfusion 1) that had been passively immunized with a monoclonal antibody against hGPA (6A7). Two days post transfusion, RBCs were collected and were mixed with freshly isolated hGPA RBCs labeled in a third color (DiD). This mixture was then transfused into naive mice (transfusion 2), which were likewise passively immunized with 6A7. In all cases, RBC survival was determined through enumerating each population by flow cytometry. Clearance in transfusion 1 was determined by calculating survival of hGPA RBCs as a function of compatible wild-type RBCs. Hemolysis resistance was defined during transfusion 2 as decreased clearance of hGPA RBCs from transfusion 1 compared to clearance of fresh hGPA RBCs. Titrations of 6A7 were performed in transfusions 1 and 2. **Results:** In transfusion 1, hGPA RBCs showed initial rapid clearance proportional to the amount of 6A7 injected. In all cases, the surviving hGPA RBCs were 90-100% resistant to clearance in transfusion 2 when exposed to the same concentration of 6A7 as in transfusion 1. However, if an increased concentration of 6A7 was used in transfusion 2, then resistance to clearance was less (range 20-60%). **Conclusion:** The observation that hGPA RBCs are resistant to clearance by the same concentration of 6A7 in transfusion 2 as in transfusion 1, but are less resistant to increased amounts of 6A7 in transfusion 2, suggest that RBCs have a range of susceptibility to clearance as a function of antibody concentration. The mechanism of differential susceptibility to clearance is uncertain, but may include RBC age or antigen density.

Disclosure of Commercial Conflict of Interest

J. S. Liepkalns: Nothing to disclose; J. C. Zimring: Nothing to disclose

Disclosure of Grants Conflict of Interest

J. S. Liepkalns: Nothing to disclose; J. C. Zimring: Immucor Inc., Grants or Research Support

Transfusion-Transmitted Diseases: Arboviruses

S66-030G

Dengue Viremia in Donations from Puerto Rico During the 2007 Dengue Outbreak

S L Stramer¹ (stramer@usa.redcross.org), J M Linnen², J M Carrick², D Krysztofi¹, K D McMillin³, A De Vera⁴, E A Hunsperger⁵, J L Muñoz⁶, R Y Dodd⁶. ¹Scientific Support Office, American Red Cross, Galithersburg, MD, USA; ²Gen-Probe, Inc., San Diego, CA, USA; ³Biomedical Services - Alabama, American Red Cross, Birmingham, AL, USA; ⁴Biomedical Services - Puerto Rico, American Red Cross, San Juan, PR, USA; ⁵Centers for Disease Control (CDC), San Juan, PR, USA; ⁶Holland Laboratory, American Red Cross, Rockville, MD, USA

Background: Dengue virus is the most important arbovirus in the world; its range is expanding. Like WNV, dengue is transmitted naturally by the bite of an infected mosquito but also is transfusion transmitted. Data from 2005 in Puerto Rico (PR), a dengue-endemic area, demonstrated a rate of donor viremia of 1:1300 during the latter half of the 2005 epidemic season. In 2007, a much larger dengue outbreak occurred in PR from which samples from donors during the epidemic period were retained for testing to further confirm donor viremia rates and for recipient tracing of components from positive donations. **Methods:** Samples were retained in a repository and split into two sets for viremia studies: those units exported and transfused in the continental US and those transfused in PR. Samples were tested individually by a research transcription mediated amplification assay (TMA, Gen-Probe). Initially reactive (IR) samples were retested by the original TMA and an alternate TMA (alt TMA used for the units transfused in PR only) without dilution and at a 1:16 dilution to model pooling. All TMA-repeat reactive (RR) samples were considered confirmed. Additional virologic/infectivity and serologic testing was performed at the CDC dengue branch in PR including PCR to define the dengue serotype and viral load, mosquito cell culture and IgM testing. Hospitals receiving components from RR donations were contacted to initiate recipient tracing including a detailed questionnaire about symptoms and risk factors. The study was IRB approved. **Results:** A total of 15,350 samples were tested with 28 IR and 25 RR samples considered confirmed positive (pos) for a prevalence of 1:614 consisting of 12 dengue-pos donations exported from PR into the continental US (1:533) and 13 pos donations that remained in PR (1:689). Specificity was 99.98%. A 1:16 dilution detected 14/25 (56%) RR donations. Further supplemental testing (CDC) demonstrated dengue virus serotypes 1, 2 and 3 (corresponding to those circulating in PR); 11/25 (44%) samples had RNA titers of 10^{4.5}-10⁹ copies/mL of which all 11 also infected C636 mosquito cell cultures. 9/11 (82%) PCR-pos

samples were detected at a 1:16 dilution. 6/22 (27%) samples tested for IgM were pos, only 2 of which had quantifiable virus (10^6 and 10^8) with 1 detected at a 1:16 dilution. Of the 4 remaining IgM pos samples, only 1 was pos at a 1:16 dilution (low level pos) for a total of 2 IgM-pos samples detected when diluted. Recipient tracing in the continental US and PR is underway. **Conclusions:** Like the prior study identifying dengue viremic donations in PR, this study demonstrates a high frequency of viremia during dengue-epidemic periods with nearly half of the RNA-pos donations lacking IgM, having high-titer viremia and infectious in cell culture. Screening of donors should be considered during dengue-epidemic periods.

Disclosure of Commercial Conflict of Interest

J. M. Carrick: Gen-Probe Incorporated, Ownership or Partnership;
A. De Vera: Nothing to disclose; R. Y. Dodd: Nothing to disclose;
E. A. Hunsperger: Nothing to disclose; D. Krysztof: Nothing to disclose;
J. M. Linnen: Gen-Probe Incorporated, Stocks or Bonds; K. D. McMillin:
Gen-Probe Incorporated, Other; J. L. Muñoz: Nothing to disclose;
S. L. Stramer: Nothing to disclose

Disclosure of Grants Conflict of Interest

J. M. Carrick: Nothing to disclose; A. De Vera: Nothing to disclose;
R. Y. Dodd: Nothing to disclose; E. A. Hunsperger: Nothing to disclose;
D. Krysztof: Nothing to disclose; J. M. Linnen: Nothing to disclose;
K. D. McMillin: Nothing to disclose; J. L. Muñoz: Nothing to disclose;
S. L. Stramer: Nothing to disclose

S67-030G

Highly Sensitive and Equivalent Detection of Dengue Virus Serotypes 1, 2, 3, and 4 with an Enhanced Transcription-Mediated Amplification Assay

J. M. Carrick¹ (jamesca@gen-probe.com), J. Knight¹, C. Lontoc-Bugay¹,
C. Motta¹, J. B. Wellbaum¹, C. Fleischer¹, J. L. Muñoz², S. L. Stramer²,
J. M. Linnen¹. ¹Gen-Probe Incorporated, San Diego, CA, USA; ²American
Red Cross, Gaithersburg, MD, USA; ³Centers for Disease Control and
Prevention, San Juan, PR, USA

Background: Based on WHO estimates, the incidence of dengue has grown dramatically around the world in recent decades and is now considered to be a major international public health concern. To investigate the risk of dengue virus (DENV) transfusion transmission, we developed a prototype nucleic acid test (NAT) based on Transcription-Mediated Amplification (TMA) that was used to show the feasibility of detecting DENV RNA in asymptomatic blood donors from Honduras, Brazil, and Puerto Rico and in clinically ill patients from Puerto Rico. Our previous results demonstrated the importance of detecting all 4 DENV serotypes at low copy levels with equivalent sensitivity. Recently, we developed an improved TMA Assay with increased sensitivity for each of the 4 serotypes. **Methods:** The enhanced TMA assay uses the same technology as other PROCLEIX® assays, consisting of lysis and target capture of viral RNA followed by TMA and chemiluminescent detection by Hybridization Protection Assay (HPA). Analytical sensitivity for serotypes 1, 2, 3, and 4 were determined by probit analysis of results from testing serially diluted live DENV and DENV RNA transcripts. Live DENV was obtained from the Division of Vector-Borne Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, CO. Assay specificity was determined by testing 988 US blood donor specimens and 8,680 donor specimens from Puerto Rico that were screened previously with the earlier version of the TMA assay. Previous screening of these specimens yielded 14 positive results. Samples were tested on the fully automated PROCLEIX® TIGRIS® System. **Results:** The enhanced dengue assay showed 95% detection at 14.9, 18.3, 13.0, and 16.4 copies/mL of DENV 1, DENV 2, DENV 3, and DENV 4, respectively. Analytical sensitivities for each of the four serotypes were determined to be not statistically different. There were no reactive samples among the US donations. The improved assay was able to detect all 14 positive donations identified by the original assay in the Puerto Rican donations; an additional 7 reactive samples were identified with the improved assay, of which 4 were repeat reactive. The overall assay specificity from testing the US and Puerto Rican donations was 99.97% (95% CI: 99.91-99.99). **Conclusions:** Using the improved dengue TMA assay we demonstrated reliable detection of all 4 serotypes of DENV below 20 copies/mL while maintaining high clinical specificity. The analytical and clinical sensitivity results from this study indicate that the improved dengue assay has the potential to identify a larger number of low viral load DENV infections in both blood screening and diagnostic applications.

Disclosure of Commercial Conflict of Interest

J. M. Carrick: Gen-Probe Incorporated, Ownership or Partnership;
C. Fleischer: Nothing to disclose; J. Knight: Nothing to disclose;
J. M. Linnen: Gen-Probe Incorporated, Stocks or Bonds; C. Lontoc-Bugay:

No Answer; C. Motta: No Answer; J. L. Muñoz: Nothing to disclose;
S. L. Stramer: Nothing to disclose; J. B. Wellbaum: Nothing to disclose

Disclosure of Grants Conflict of Interest

J. M. Carrick: Nothing to disclose; C. Fleischer: Nothing to disclose;
J. Knight: Nothing to disclose; J. M. Linnen: Nothing to disclose;
C. Lontoc-Bugay: No Answer; C. Motta: No Answer; J. L. Muñoz: Nothing
to disclose; S. L. Stramer: Nothing to disclose; J. B. Wellbaum: Nothing to
disclose

S68-030G

Correlation between Yield of WNV NAT Screening of North Dakota Donors Over 6 Epidemic Seasons with WNV Seroprevalence at the End of 2008

M. P. Busch¹ (mbusch@bloodsystems.org), V. Winkelman²,
J. Dunn Williams², H. E. Prince³, C. Yeh³, B. Custer¹, L. R. Petersen⁴. ¹Blood
Systems Research Institute; & Univ California, San Francisco, San
Francisco, CA, USA; ²Blood Systems Laboratory, Tempe, AZ, USA;
³Focus Diagnostics, Cypress, CA, USA; ⁴DVID, Centers for Disease
Control & Prevention, Ft Collins, CO, USA

Background: MP-NAT for WNV was implemented in 2003, with progressive enhancement in screening sensitivity over the next 6 years by using targeted ID-NAT in epidemic areas with increasingly stringent trigger criteria. In our system, North Dakota (ND) has had the highest overall rate of WNV+ donations. Seasonal yield has fluctuated, but remained below the 2003 peak yield. This lower yield may be partly attributable to prior WNV infections in the population, leading to population immunity. This cross-sectional study determined WNV antibody seroprevalence after the 2008 transmission season, and correlated this seroprevalence with annual NAT yield rates in the state. **Methods:** 5000 samples from ND blood donations were archived from late Oct-Dec 2008, >1 month after the last NAT yield donation and last WNV case report in ND. Samples from donors resident in ND were selected and tested for WNV IgG; IgG-positive donations were further tested for WNV IgM to identify recent infections (Focus Diagnostics). NAT yield cases (confirmed by replicate NAT/serology on index donation and/or follow-up samples) from ND donors were compiled by year, and further sorted into those detectable by MP-NAT (based on MP-NAT detection, or reactivity at 1:16 dilution if detected by ID-NAT) vs those detectable only by ID-NAT. Annual incidence was projected based on annual MP-NAT yield and a 6.9-day MP-NAT yield window period (Busch et al, EID, 2005). **Results:** Of 3594 donations by ND donors from Oct-Dec 2008 tested for IgG, 296 (8.2%; 95%CI 7.3-9.1) were positive for WNV IgG; of these 26 (8.8%) confirmed positive for WNV IgM. The yield of WNV MP-detectable (MP-NAT+) and ID-only detectable (ID-NAT+) donations, and the projected WNV incidence/year, are shown in the table. **Conclusions:** The proportion of ND residents previously exposed to WNV, based on donor IgG seropositivity in late 2008, is currently 8.2%. Thus the general decline in WNV NAT yield in the past 6 years is not attributable to human population immunity, but rather likely due to ecological factors influencing WNV transmission to humans. The 8.8% rate of IgM detection among IgG+ donations is consistent with the proportionate yield of infections in 2008 (7/124, 5.6%), with some contribution of persistent IgM from 2007 infections. Cumulative annual incidence projected from annual MP-NAT yield cases correlated reasonably well with observed IgG seroprevalence, suggesting that cumulative MP-NAT yield data from other areas can be used to project WNV infection rates throughout the US.

Disclosure of Commercial Conflict of Interest

M. P. Busch: Nothing to disclose; B. Custer: Nothing to disclose;
J. Dunn Williams: Nothing to disclose; L. R. Petersen: Nothing to disclose;
H. E. Prince: Nothing to disclose; V. Winkelman: Nothing to disclose;
C. Yeh: Nothing to disclose

Disclosure of Grants Conflict of Interest

M. P. Busch: Gen-Probe, Inc., Grants or Research Support, Travel
Support or Honorarium, Chiron / Novartis, Grants or Research Support,
Travel Support or Honorarium, Ortho, Travel Support or Honorarium,
Abbott, Travel Support or Honorarium; B. Custer: Nothing to disclose;
J. Dunn Williams: Nothing to disclose; L. R. Petersen: Nothing to disclose;
H. E. Prince: Nothing to disclose; V. Winkelman: Nothing to disclose;
C. Yeh: Nothing to disclose

Year	Donations	Total NAT+	MP-NAT+	ID-NAT+	Incidence
2003	66,109	62	42	20	3.3%
2004	67,117	1	1	0	0.1%
2005	68,150	10	5	5	0.4%
2006	68,652	16	6	10	0.5%
2007	73,640	26	12	16	0.9%
2008	78,306	7	5	2	0.4%

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日 2009. 11. 24	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称		新鮮凍結人血漿		研究報告の公表状況 ABC Newsletter #41. 2009 Nov 13; 4-6.	公表国 米国	
販売名(企業名)		新鮮凍結血漿「日赤」(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」(日本赤十字社) 新鮮凍結血漿-LR「日赤」成分採血(日本赤十字社)				
研究報告の概要	○バベシア症拡大を示す研究を受け、米国赤十字は7州での供血検査の実施を提案 Transfusion誌で近く発表される最近の3つの研究で、供血血液におけるバベシア症の原因となる寄生虫の陽性率増加および輸血伝播バベシア症(TTB)の増加が認められた。1つはコネチカット州とマサチューセッツ州において供血血液のどの程度の範囲に拡大しているかを示した。2つ目の研究ではロードアイランド州において、輸血を介した伝播範囲を確認した。3つ目では、米国赤十字のヘモビジランス・プログラムを通して報告された症例を用いて、感染した供血者と受血者の特徴を調べている。これらの研究から、バベシア症とTTBの危険が増大しているという懸念が明らかになった。 これらのデータに基づき、米国赤十字は疾患が流行する北東部および中西部北部の7州で供血血液のIFA検査を開始する2つの計画を作成した。 バベシア症は、Ixodes属のマダニによって伝播し、米国ではほとんどが<i>Babesia microti</i>(マラリアと類似した赤血球を汚染する寄生虫)に起因する。大部分の感染者は無症候か軽症であるが、特定の健康要因を有する人では、重症、致命的となる場合もある。無症候感染は何ヶ月も続く可能性がある。現在、米国食品医薬品局(FDA)が認可したバベシア症の検査はなく、血液センターは供血者にバベシア症の既往を尋ねるのみである。しかし、大半の罹患者は自分の感染を知らないため、問診の効果には疑問がある。寄生虫保有者が供血した場合、受血者に輸血を介して感染させる可能性がある。これまでに赤血球と血小板で輸血による伝播が報告されている。合併症と死亡者数の急増により、TTBに対する懸念が浮上した。1997~2004年にFDAに報告されたTTB関連死亡例は1例のみだったが、2005年11月~2008年9月では9例以上となった。FDAは2008年9月にワークショップを開催し、AABBは70以上の症例の報告を受けて2009年8月に公報を発行した。					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 米国東部と中西部におけるバベシア症拡大を示す研究を受け、米国赤十字が7州での供血検査の実施を提案したとの報告である。					今後の対応 今後も引き続き情報の収集に努める。

14

Red Cross Lobbying (continued from page 3)

In 2008, Congress appropriated \$100 million in emergency funding to the American Red Cross to replenish its disaster relief reserves, which were depleted when the charity provided shelter, food and other services during a string of hurricanes earlier in the year. The Red Cross appropriation was set out in two sections 10502-03 of the Homeland Security bill, HR 2638 (Consolidated Security, Disaster Assistance, and Continuing Appropriations Act, 2009) and is explicitly for disaster relief purposes.

So far this year, the organization reports spending \$154,890 on lobbying. Lobbyists for 2009 are listed as Cherae Bishop, Marc Decourcey, Neal Denton, Dawn Latham and Marin Reynes. (Sources: Senate Lobbying Disclosure Database; Implu Corp., an online business intelligence database) ♦

With Studies Showing Spread of Babesiosis, ARC Proposing to Test Donated Blood in Seven States

Three recent studies have discovered increases in the incidence of the parasite that causes babesiosis in donated blood and of transfusion-transmitted babesiosis (TTB). On the strength of that data, the American Red Cross (ARC) has developed two proposals to begin testing donated blood in states in the Northeast and the upper Midwest where the disease is endemic.

The picture emerging from the studies – each of which is forthcoming in *Transfusion* – shows babesiosis to be a growing threat. Each focuses on a different aspect of the problem. One study shows how widespread it is among blood donations in Connecticut and Massachusetts, another identifies the extent of its transmission through transfusions in Rhode Island, and the third determines the characteristics of infected donors and recipients, using cases reported through ARC's Hemovigilance Program.

Individually and collectively, the studies emphasize that concerns over the dangers of babesiosis and TTB are increasing. The ARC proposals involve setting up testing in affected areas, starting with Connecticut and potentially expanding to seven states – 16 percent of the nation's population.

Babesiosis is carried by *Ixodes* ticks; in the US, it is mostly caused by *Babesia microti*, a parasite that is similar to malaria and that infects red blood cells. Most people infected with it do not experience any symptoms or experience only mild symptoms that can be mistaken for the flu; however, the disease can be severe and even fatal, particularly for people with certain complicating health factors. Asymptomatic infection may last for months. Currently, there is no Food and Drug Administration-approved test for the disease, and blood centers merely ask potential donors whether they have a history of babesiosis. But the fact that most people with the disease do not know they have it casts doubt on the effectiveness of the question.

If a person who carries the parasites donates blood, the disease can be transmitted through transfusion to a susceptible recipient. To date, transmission has been reported only with red blood cells (both fresh and frozen) and platelets.

Concerns about TTB have risen as the number of complications and deaths related to it has jumped. The Food and Drug Administration received only one report of a TTB-related death from 1997 to 2004; however, from November 2005 to September 2008, it received at least nine (see *ABC Newsletter*, 12/5/08). In September 2008, FDA held a workshop on TTB in the US. In August 2009, AABB issued a bulletin on it, prompted by reports of more than 70 cases of it (see *ABC Newsletter*, 8/14/09).

(continued on page 5)

Babesiosis (continued from page 4)

The three forthcoming studies aim at shedding light on the epidemiology of the babesiosis. In one study, led by Stephanie T. Johnson, MT (ASCP), MPH, who is with the ARC branch in Farmington, Conn., scientists tested blood donated at selected drives in Connecticut and Massachusetts from 2000 to 2007 for the presence of immunoglobulin (Ig)G antibodies to *Babesia microti*. Using an immunofluorescence assay (IFA), they found the antibodies in blood donated in all eight counties in Connecticut and three counties in Massachusetts. They also found it in blood donated not just during the season peak for the tick that causes the virus – from July through September – but also during the rest of the year.

Although the results of this study helped them identify particular areas and times of the year when the likelihood of *Babesia microti* in blood is highest, they also made clear that the threat extended beyond certain areas and months, which led the scientists to conclude that year-round, regional testing may be necessary to fully safeguard the blood supply from the transmission of the disease.

Scientists in Rhode Island reached a similar conclusion when they carried out a retrospective study in which they analyzed babesiosis cases that were reported to the Department of Health in that state from 1999 to 2007. Led by Leonard Mermel, DO, an infectious disease specialist and the director of infection control for the Rhode Island Hospital, this team identified 21 cases of TTB in the nine years they studied.

Their analysis of information about where donors lived and when they donated reinforced the finding in Johnson's study that some people with babesiosis lived in areas without high tick populations and had merely traveled to an area where babesiosis is more common. Drawing also on other studies that show that the virus can survive for extended periods in blood bank conditions, including refrigeration up to 35 days, these researchers conclude that TTB is possible any time of year and in any location. Their study also revealed a troubling rise in cases of TTB: from 1999 to 2007, 326,081 units of red blood cells were transfused, according to the Rhode Island Blood Center. The 21 cases of TTB during that period give an incidence rate for TTB of just more than 1 in 15,000 transfusions. However, by the last three years studied, that rate had risen to 1 in 9,000 units transfused.

To determine the characteristics of infected donors and recipients, the third team of researchers – led by Laura Tonnetti, PhD, a scientist with the ARC's Transmissible Diseases Department, Jerome H. Holland Laboratory, in Rockville, Md. – analyzed cases of suspected TTB that were reported to ARC's Hemovigilance Program from 2005 to 2007.

They carried out follow-up testing of previously collected blood donations, by IFA, Western blot, and/or real-time polymerase chain reaction (PCR) analysis. They found 18 definite or probable *Babesia microti* infections among transfusion recipients. Five of those recipients died. Of the 18 cases, two recipients had sickle cell disease and four were asplenic; 13 were between the ages of 61 and 84 and two were 2 years old or younger. The researchers concluded that TTB "can be a significant cause of transfusion-related morbidity and mortality," particularly when transfusion recipients were elderly, very young, or asplenic. Like the researchers in Rhode Island, these scientists also found that TTB stemmed both from donors who lived in areas where the disease is endemic as well as those who had merely traveled to those areas. They also found that IFA testing was more effective than PCR analysis: the former identified all 18 donors, while the latter identified only one.

What Should Be Done? The conclusions of these studies – that babesiosis can occur anywhere at any time, that the number of TTB cases is rising, and that TTB can lead to serious complications from transfusions, including death – gave new data to support ARC proposals for testing donated blood for evidence of infection, which Dr. Tonnetti discussed in a presentation at the recent AABB Meeting.

(continued on page 6)

Babesiosis (continued from page 5)

The first proposal is to establish testing donated blood in Connecticut by IFA. ARC's recommendations include year-round IFA testing under investigational new drug regulations. Only whole-blood donations would be tested. Donors associated with positive results would be deferred, and their donations would be discarded. Testing could be done throughout the state or only in highly endemic areas. The latter approach would be less expensive, but it may only identify one-third of at-risk donors, so ARC favors testing across the state.

Depending on the results of that project, said Dr. Tonnetti, ARC would like to expand the area to include Rhode Island, Massachusetts, New York, New Jersey, Minnesota, and Wisconsin. Connecticut was chosen as the starting point, she explained in a phone call, because earlier studies had found a number of endemic areas in the state. But she emphasized that expanding the testing to other states would be important, given that babesiosis and TTB can spread so easily. No timeline has been set for testing under either proposal.

Citations. Asad S, *et al.* Transfusion-transmitted babesiosis in Rhode Island. *Transfusion*. 2009 Sep 16 [epub ahead of print]; Johnson ST, *et al.* Seroprevalence of *Babesia microti* in blood donors from *Babesia*-endemic areas of the northeastern United States: 2000 through 2007. *Transfusion* 2009 Oct. 10 [epub ahead of print]; Tonnetti L, *et al.* Transfusion-transmitted *Babesia microti* identified through hemovigilance. *Transfusion*. 2009 Jul 16 [epub ahead of print] ♦

FDA Finalizes Guidance on Testing Donated Blood for West Nile Virus.

The Food and Drug Administration has finalized its guidance for blood centers on how they should test donations of whole blood and blood products for West Nile Virus (WNV). This guidance replaces the draft guidance dated April 28, 2008, and it takes into account a number of the comments FDA received from America's Blood Centers (ABC) and other sources.

While the draft guidance included recommendations for screening cells, tissues, and cellular-based products, the final guidance covers only donations of whole blood and blood products. Key recommendations are that blood centers should test whole blood and blood products for WNV year-round; that they may use minipool tests when there is not high WNV activity in their area; that each center may establish its own criteria for high WNV activity; that centers switch to individual testing as soon as possible, but not later than 48 hours, after high WNV activity is found in their area; and that if a minipool tests as reactive for WNV, each unit in that minipool should be tested with an individual test. It also recommended that, for individual units that test positive, additional testing "may be of value in donor counseling."

Background. It has been known since 2002 that donors who were infected with WNV could be viremic but not have any symptoms; it has also been known that the virus could be transmitted through blood transfusions and organ transplantation. FDA began studies the following year aimed at evaluating nucleic acid tests (NAT) for detecting WNV, and it has approved biologics license applications for two NAT since 2005. Both tests are used for individual donor samples, and for minipools of samples taken from either 6 or 16 donations.

Studies have found that the individual test (ID-NAT) has greater sensitivity than the minipool test (MP-NAT), and that, in fact, up to 25 percent of viremic units were not detected by the MP-NAT. However, it is not feasible or practical to test every unit individually, because of limited availability of the tests and personnel and logistical issues. This guidance, then, is meant to clarify when blood centers should use ID-NAT and when they may use MP-NAT.

(continued on page 7)

医薬品

医薬部外品 研究報告 調査報告書

化粧品

識別番号・報告回数		回	報告日 年 月 日	第一報入手日 2010 年 2 月 17 日	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称			研究報告の公表状況	A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. Steven H. Kleinman et al., BLOOD, 22 OCTOBER 2009 _ VOLUME 114, NUMBER 17	公表国	
販売名（企業名）					米国	
研究報告の概要	ヒトパルボウイルス B19 (B19V) 感染症は、溶血または赤血球生成不全症候群などのある血液病患者にとって重篤な感染症となり得る。血漿製剤とは対照的に、成分輸血による B19V 感染症例報告は稀であるが、いずれの研究においても、B19V DNA 陽性成分輸血の受血者への感染率は体系的に測定されていない。本研究では、供血者および受血者由来の保存血液検体中の B19V DNA 量を高感度のリアルタイム定量 PCR アッセイにより測定し、B19VDNA 陽性成分（赤血球製剤 77%、全血由来血小板製剤 13%、新鮮凍結血漿製剤 10%）の成分輸血による B19V 感受性（輸血前に B19V IgG 抗体陰性）受血者の B19V 感染率を評価した。実際には B19VDNA 陽性であった 105 例の供血者由来の B19VDNA 陽性成分 112 検体が輸血された、輸血前 B19VIgG 抗体保有率 78% の 112 人の患者群（24 名が感受性受血者）について調査を行い、IgG あるいは IgM への抗体陽転、もしくは B19V DNA の新規検出をもって、B19V 感染成立と定義した。その結果、B19V DNA 量が 10^6 IU/mL 以下の成分輸血を受けた感受性受血者 24 例への B19 感染伝播は見られなかった（95%信頼区間、11.7%）。B19V DNA 量が 10^{10} IU/mL 以上の成分輸血を受けた非感受性受血者（輸血前 B19V IgG 抗体陽性）1 例で既往反応が認められた。本研究では、B19V DNA 量 10^6 IU/mL 以下の成分輸血による感染伝播は起こらない、また、もし感染が起こったとしても、感染率が 50%以上を示す多くの輸血感染症（HIV、HCV など）と比較すると、B19V 感染はまれな事象であることが示された。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
						BYL-2010-0397
報告企業の意見			今後の対応			
本研究では、受血者の状態による評価はなされておらず、また調査の規模つまり、評価のターゲットである感受性受血者数が少ないためこれらを加味した研究がという問題が残されているが、ヒトパルボウイルス B19 の DNA 量について、10^6 IU/mL という安全域の目安が示された。なお、弊社のコージネイト FS の製造工程培地で使用されている血漿分画成分に使用されるミニプール血漿においては、ヒトパルボウイルス B19 に対する NAT を実施しており、10^5 IU/mL 以上が確認された場合は、そのミニプール血漿は製造工程から除去している。現在の科学水準では、ヒトパルボウイルス B19 を確実に不活化する方法は存在しないため、感染リスクを完全に排除することはできないが、伝播の可能性は非常に低いと考える。			現時点で新たな安全対策上の措置を講ずる必要はないと考えるが、今後ともヒトパルボウイルス B19 の感染に関する情報収集に努める。			

15

A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion

Steven H. Kleinman,^{1,2} Simone A. Glynn,³ Tzong-Hae Lee,⁴ Leslie H. Tobler,⁴ Karen S. Schlumpf,¹ Deborah S. Todd,¹ Hannah Qiao,¹ Mei-ying W. Yu,⁵ and Michael P. Busch,^{4,6} for the National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (NHLBI REDS-II)

¹Westat Inc, Rockville, MD; ²Department of Pathology, University of British Columbia, Vancouver, BC; ³National Heart, Lung, and Blood Institute, Rockville, MD; ⁴Blood Systems Research Institute, San Francisco, CA; ⁵Division of Hematology, Center for Biologics Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Bethesda, MD; and ⁶Department of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco

Parvovirus B19V infection can be a serious infection for hematology patients with underlying hemolysis or compromised erythropoiesis syndromes. Although case reports of B19V transmission by blood component transfusion (as contrasted to manufactured plasma derivatives) are rare, no studies have systematically determined a rate of transmission to recipients transfused with B19V DNA-positive components. We used a linked donor and recipient repository and a sensitive, quantitative B19V DNA polymerase chain reac-

tion (PCR) assay to assess such transmission in B19V-susceptible (ie, anti-B19V immunoglobulin G [IgG] negative) recipients. We assessed 112 B19V DNA-positive components from 105 donors (of 12 529 tested donations) transfused into a population of surgical patients with a pretransfusion B19V IgG seroprevalence of 78%. We found no transmission to 24 susceptible recipients from transfusion of components with B19V DNA at concentrations less than 10^6 IU/mL (upper 95% confidence interval, 11.7%). We found an

anamnestic IgG response in one pretransfusion seropositive recipient transfused with a component containing greater than 10^{10} IU/mL B19V DNA. These findings show either that transmission from components with less than 10^6 IU/mL does not occur, or, if it does, it is an uncommon event. These data do not support the need to routinely screen blood donations with a sensitive B19V DNA nucleic acid assay. (Blood. 2009;114:3677-3683)

Introduction

There have been multiple reports of parvovirus B19 (B19V) transmission by pooled plasma products, including factor VIII concentrate and solvent-detergent-treated pooled plasma, documented by recipient seroconversion in asymptomatic cases or, less frequently, by clinical diagnosis of B19V-related disease in association with positive B19V test results.¹⁻⁵ These cases, combined with the potential for very high B19V DNA concentrations (up to 10^{12} IU/mL) in plasma donations⁴ and the relative resistance of B19V to inactivation methods,^{4,6} have led to B19V DNA testing of plasma donations to ensure that manufacturing plasma pools destined for plasma derivatives have a B19V DNA concentration less than or equal to 10^4 IU/mL, a limit proposed by the Food and Drug Administration (FDA).⁷⁻⁹ The same limit for this so-called "in process testing" is a European regulatory requirement for anti-D immunoglobulin (Ig) preparations and plasma treated for virus inactivation.¹⁰ To achieve this B19V DNA concentration in the final plasma pool, B19V DNA screening of the plasma donations used to make the pool is performed using assays (applied in minipool format) with the ability to detect approximately 10^6 IU/mL in an input unit of plasma.⁸

To date, no B19V transmissions from pooled plasma products have been documented when less than 10^3 to 10^4 IU/mL B19V DNA is present in an infused product.^{3,4,11-13} The reason for this lack of infectivity is not completely understood. It may be due to an inadequate amount of infused infectious virions, a neutralization

effect from B19V antibody present in other plasma units in the plasma pool, or a combination of these factors. Recipient factors may also play a role because it has been reported that B19V antibody is protective against B19V reinfection, and most of the adult population is B19V seropositive as a result of previous infection.¹³

Although concern for transmission of B19V from pooled plasma products has resulted in B19V DNA screening of input plasma donations, less is known about the potential for B19V transmission by transfusion of individual blood components (eg, red cells, platelets, plasma). There are only 4 published clinical cases of B19V transmissions from blood component transfusion (3 from red cells and 1 from platelets).¹⁴⁻¹⁷ An additional asymptomatic case has been reported from a recent prospective study of transfusion-transmitted viral infections.¹⁸ In contrast, 2 studies have reported a small number of negative results when patients transfused with B19V DNA-positive components were evaluated for laboratory markers of B19V infection.^{19,20} Nevertheless, given the tropism for²¹ and potential pathophysiologic effects of B19V infection on erythroid precursor cells,²² concern remains for potential deleterious outcomes in frequently transfused hematology patients with underlying hemolysis or compromised erythropoiesis syndromes.¹³

Because the sensitivity of B19V DNA assays has improved, B19V DNA prevalence in blood donors has been shown to be

Submitted June 2, 2009; accepted July 29, 2009. Prepublished online as *Blood* First Edition paper, August 17, 2009; DOI 10.1182/blood-2009-06-225706.

An Inside *Blood* analysis of this article appears at the front of this issue.

The online version of this article contains a data supplement.

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. Therefore, and solely to indicate this fact, this article is hereby marked "advertisement" in accordance with 18 USC section 1734.

higher than initially documented. B19V DNA is detectable in 0.5% to 0.9% of blood donations, with most showing relatively low DNA concentrations (< 100 – 1000 IU/mL).^{23–25} In addition, it has become established that B19V infection is often persistent.^{25–27} Thus, some donors may continue to donate for many years with B19V DNA (and potentially infectious virions) in their blood. These observations suggest that the potential for recipients to be exposed to low levels of B19V DNA from blood component transfusion is greater than previously thought.

To our knowledge, there have been no large-scale donor/recipient-linked transfusion-transmission studies to evaluate the rate of B19V transfusion transmission. Although it has been assumed by extrapolation from pooled plasma transfusions that single unit blood components with low-level B19V DNA should be noninfectious, this remains speculative because the mechanism of protection in the pooled plasma setting has not been established and may not apply to single unit transfusions.^{12,13}

We undertook this present study to systematically evaluate whether transfusion of blood components with low or moderate levels of B19V DNA (defined as $< 10^6$ IU/mL) transmits infection to B19V-seronegative susceptible recipients.

Methods

Source of donor and recipient samples

Tested specimens were from the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Retrovirus Epidemiology Donor Study Allogeneic Donor and Recipient (RADAR) repository, which was established to investigate possible transfusion-transmitted infections and which has been described in detail in a previous publication.²⁸ Repository specimens were collected from 2000 through 2003 by blood centers and selected hospitals at 7 geographically dispersed US locations. Repository specimens consisted of 2 frozen 1.8-mL plasma aliquots and a 1.5-mL sample of frozen whole blood.

All enrolled donors and recipients gave informed consent for frozen specimen storage and for subsequent specimen testing for possible transfusion-transmissible infections, in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the institutional review board of each participating institution.

The linked portion of this donor-recipient repository contains pretransfusion and/or peritransfusion specimens and follow-up specimens, collected at a 6- to 12-month interval, from 3575 enrolled recipients. It also contains 13 201 donation specimens given by 12 408 distinct donors that were transfused to these recipients. The RADAR enrollment procedure targeted recipients with expected high 1-year survival rates; 88% were cardiac or vascular surgical patients, and the median recipient age was 68 years (range, 59–74 years). Recipients were not evaluated for coexisting immunosuppression, but this is considered unlikely given the primary diagnoses. The mean number of RADAR donation exposures per recipient was 3.9. The distribution of component types transfused was 77% red cells, 13% whole-blood-derived platelet concentrates, and 10% fresh-frozen plasma (FFP). In addition to receiving components with a stored donation specimen in the RADAR repository, these recipients also received a mean of 3.1 components not linked to stored RADAR donations.

The RADAR repository also contains 99 906 specimens from blood donations that were not transfused to enrolled RADAR recipients; this supplementary repository served as a sample source during the assay validation and donor prevalence phase of the study, which has previously been reported.²⁴

Selection and testing of donations

All RADAR donations transfused to enrolled recipients were tested for B19V DNA, provided there was adequate specimen volume available.²⁴ Donations found reactive on the B19V DNA assay were subjected to DNA

confirmatory and quantitative testing; confirmed positive donations were also tested for B19V IgG and IgM.

Selection and testing of recipients

Cases were recipients who were transfused with one or more B19V DNA-positive components. Control recipients were selected to measure the background rate of new infection as a result of factors other than transfusion of a B19V DNA-positive RADAR unit (ie, community-acquired infection in the 6- to 12-month follow-up interval or a transfusion-acquired infection from a B19V DNA-negative RADAR unit or a nontested, non-RADAR unit). A 1:2 case-control design was used to select control recipients fulfilling the following criteria: all RADAR units received by the recipient were B19V DNA negative, enrollment occurred at the same participating center in approximately the same time frame (to control for community-acquired infection), and age was within 10 years of the case recipient. Using this control selection algorithm, we established that all controls met preestablished age and center criteria, and 94.4% received their transfusion within 11 days of their matched recipient.

Enrollment specimens from all case and control recipients were tested for B19V IgG. Before knowledge of B19V IgG enrollment results, posttransfusion follow-up specimens from all cases and controls were tested for B19V IgG, IgM, and DNA (see "Assay methods"). A positive B19V DNA or IgM result on the follow-up specimen triggered additional testing of the enrollment specimen for these analytes.

For analysis, case and control recipients with negative B19V IgG results before transfusion were subsequently classified as B19V susceptible, and those with positive results were classified as B19V nonsusceptible.

Protocol for evaluating transfusion-transmission

B19V transmission was defined as seroconversion to IgG or IgM or new detection of B19V DNA. Because our previous experience with B19V antibody testing has shown that specimens near the cutoff could show fluctuating results on different test runs, we required that seroconversion be independently shown by 2 laboratories.

Assay methods

B19V DNA PCR assay. The B19V DNA polymerase chain reaction (PCR) assay was originally developed by Chiron Corporation and subsequently refined through collaboration between Chiron and Blood Systems Research Institute (BSRI). We previously reported data on assay performance on 5020 plasma samples from the unlinked donor portion of the RADAR repository.²⁴ The assay had a 50% limit of detection (LOD) of 1.6 IU/mL (95% confidence interval [CI], 1.2–2.1 IU/mL) and a 95% LOD of 16.5 IU/mL (95% CI, 10.6–33.9 IU/mL). We determined that the assay could be used as a quantitative as well as a qualitative assay; because quantitation might not be precise at the lower LOD, we categorized all specimens with quantitative DNA values of greater than 0 but less than 20 IU/mL as having a value of less than 20 IU/mL.

The assay, performed at BSRI, included a magnetic-bead B19V DNA capture step followed by a TaqMan real-time PCR assay targeting the VP1 region of the genotype 1 B19V genome. The assay was subsequently validated as detecting genotype 2 but does not detect genotype 3, which has been identified in Africa but which is very rare outside that continent.²⁰ An internal control sharing homologous primer region sequences but with a different internal probe binding sequence as the viral target was included in each assay tube. All captured target DNA from 0.5 mL input plasma and the spiked internal control was amplified in a single PCR reaction by using the same primer pair. Amplification and detection occurred in a 96-well optical plate by using dual-plexed TaqMan PCR technology. B19V target and internal control DNA were detected and distinguished by fluorophore-tagged sequence-specific probes. Each plate contained 2 known positive, 2 blinded negative, and 2 blinded positive controls and up to 90 study specimens. A more detailed assay description is provided in the previous publication.²⁴

Because the chosen assay cutoff of a cycle threshold (C_T) of less than 40 was designed to maximize assay sensitivity, an algorithm was developed

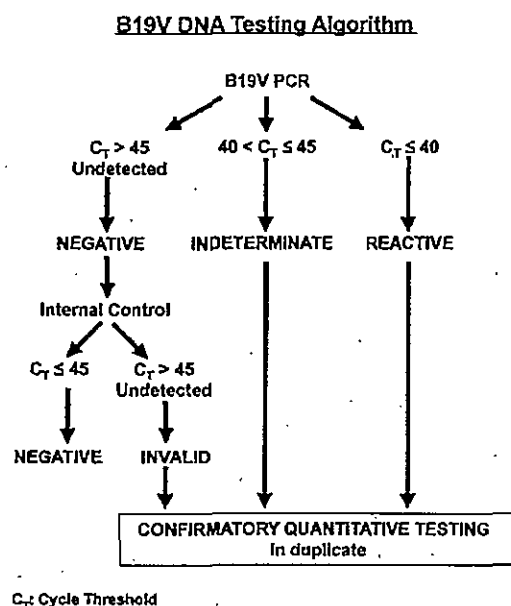


Figure 1. B19V DNA testing algorithm.

for final test interpretation so as to avoid classifying nonspecific reactivity on a single assay run as a confirmed positive result (Figure 1). All initially positive, indeterminate, and invalid specimens were retested in duplicate on plates that included quantitative run standards by using 2 separate 0.5-mL subaliquots subjected to the full extraction, amplification, and detection procedure. This testing served both as confirmation and quantitation. Final interpretation was based on the results of the 3 assays (ie, the initial screening assay and the duplicate repeat assays). Specimens were classified as B19V DNA positive if at least 2 of 3 tests showed reactivity at a C_T less than 40.

For determining DNA concentration, duplicate quantitative run standards (containing B19V DNA at 10³ to 10⁶ IU/mL) were placed on each plate, and quantitative results were determined by comparing the specimen C_T to the C_T of the known standards on the same test run.²⁴ The assigned quantitative value for each specimen was the average of the duplicate quantitative assays (including zero for a negative test result). Specimens with low C_T values (< 30) were diluted 1:10 and 1:100 and then run in triplicate at each dilution. The quantitative result was the average of the 3 test results at the most appropriate dilution adjusted by the dilution factor.

Serologic assays. Testing for B19V IgG and IgM was directed against a recombinant VP2 protein and was performed in duplicate by using FDA-cleared test kits (Biotrin) according to the manufacturer's instructions. Testing was conducted at BSRI and, for a large subset of samples, was

repeated at a Center for Biologics Evaluation and Research/Food and Drug Administration (FDA) laboratory (Bethesda, MD). If results fell into the equivocal zone, the assay was repeated in duplicate on a new aliquot, and this repeat result was taken as the final result for the specimen.

Quantitative B19V IgG testing was performed by using a standard curve dilutional analysis method with the World Health Organization First International Standard for B19V serum IgG (93/724) obtained from the National Institute for Biological Standards and Control.²⁹ This testing was applied to enrollment and follow-up specimens of B19V IgG-positive ("nonsusceptible") recipients who had been transfused with the 5 highest titer B19V DNA components identified through donor testing.

Statistical methods

On the basis of a review of donor B19 viremia and recipient B19V serologic data from phase 1 of this study,²⁴ we determined that testing of the linked donor and recipient RADAR repository specimens would have sufficient statistical power such that a finding of zero documented transmissions to susceptible recipients would indicate with 95% confidence that the true B19 transfusion-transmission rate was between 0% and 25%. In this current study, StatXact (Cytel) was used to generate upper 95% confidence limits based on zero observed infections.³⁰ The upper confidence limit for transmission was calculated as a one-sided exact 95% confidence interval for the difference between the infection rate among susceptible cases and susceptible controls, using StatXact (Cytel).³⁰

Results

Of the 13 201 linked blood donation repository specimens, 12 529 (95%) had adequate volume for testing. B19V DNA was detectable in 105 donations for a prevalence of 0.84% (95% CI, 0.68%-1.00%). As shown in Table 1, 53%, 71%, and 93% of these donations had B19V DNA concentrations below 20, 100, and 1000 IU/mL, respectively. The 2 donations with DNA concentrations greater than 10⁶ IU/mL were negative for B19V-specific IgM and IgG, whereas B19V IgG was detectable in 96% and B19V IgM in 28% of the evaluable remaining B19V DNA-positive donations.

These 105 B19V DNA-positive donations came from 103 donors, 2 of whom gave positive donations on 2 occasions. The 105 positive donations resulted in the transfusion of 112 positive components to enrolled recipients. Four recipients received multiple DNA-positive components such that a total of 107 distinct recipients were transfused with one or more DNA-positive components. Table 2 provides a description of the DNA-positive components transfused to recipients, classified by the DNA concentration of the component, by whether the recipients were susceptible to B19V infection (ie, B19V IgG negative on their enrollment

Table 1. Quantitative B19V PCR and antibody results on confirmed positive donations

B19V DNA concentration, IU/mL, in donation	No. of B19V DNA-positive donations	No. (%) B19V IgM and IgG positive	No. (%) B19V IgM negative, IgG positive	No. (%) B19V IgM negative and IgG negative
Less than 20	56	2 (4%)	52 (93%)	2 (4%)
20 to less than 100	19*	5 (26%)	13 (72%)	0
10 ² to less than 10 ³	23	18 (78%)†	2 (9%)	1 (4%)
10 ³ to less than 10 ⁴	4	4 (100%)	0	0
10 ⁴ to less than 10 ⁵	0	0	0	0
10 ⁵ to less than 10 ⁶	1	0	0	1 (100%)
Subtotal	103*	29 (28%)	67 (66%)	4 (4%)
More than 10 ⁶	2	0	0	2
Total	105‡	29	67	6

*The prevalence of B19V DNA-positive donations in 12 529 tested donations was 0.84%.

†One donor was not tested for B19V antibody; percentages have been calculated eliminating that donor from both the numerator and the denominator.

‡Two donors were IgM equivocal and IgG positive.

§The 105 B19V DNA-positive donations came from 103 donors, 2 of whom gave positive donations on 2 occasions.

Table 2. Transfusion of B19V DNA-positive components to recipients

B19V DNA concentration, IU/mL, in donation	No. of B19V DNA-positive donations	No. of B19V DNA-positive components transfused to susceptible recipients*				No. of B19V DNA-positive components transfused to nonsusceptible recipients				Total no. of B19V DNA-positive components transfused
		Red cells	Platelets	Plasma	Subtotal	Red cells	Platelets	Plasma	Subtotal	
Less than 20	56	15	0	1	16	33	6	5	44	60
20 to less than 100	19	3	0	0	3	9	5	3	17	20
10 ² to less than 10 ³	23	3	1	0	4	16	3	2	21	25
10 ³ to less than 10 ⁴	4	0	0	1	1	2	0	1	3	4
10 ⁴ to less than 10 ⁵	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 ⁵ to less than 10 ⁶	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1
Subtotal	103	21	1	2	24	61	14	11	86†	110†
More than 10 ⁶	2	0	0	0	0	1	1	0	2	2
Total	105	21	1	2	24	62	15	11	88†	112†

*All B19V DNA-positive units transfused to susceptible recipients contained B19V-specific IgG.

†For 7 B19V DNA-positive donations, more than 1 component was transfused; also 4 nonsusceptible recipients received more than 1 positive component.

specimen), and the type of blood component. As per RADAR repository design, the majority (74%) of transfused DNA-positive components were red cell concentrates. Twenty-four of the 112 components (21%) were transfused into susceptible recipients. Among the 214 control recipients (2 controls selected per case), a very similar percentage (20%) were susceptible. Six of the 7 DNA-positive components with the highest concentrations were transfused to nonsusceptible recipients; these included all 3 components with DNA concentrations greater than 10⁵ IU/mL.

The primary analysis of transfusion transmission was restricted to the 24 susceptible (B19V IgG negative) cases (21 transfused with red cells) and the 42 susceptible controls. There were no B19V infections observed in these 66 susceptible recipients based on the absence of B19V IgG, IgM, and DNA in the follow-up specimens. Thus, the transmission rate was 0% in both cases and controls, with an upper 95% CI of 11.7% in cases and 6.9% in controls. The transfusion-transmission rate was therefore estimated at 0.0% [0.0% (cases) – 0.0% (controls)], with an upper 95% CI of 11.7%.

Although IgG seroconversion could not be used as a criterion for establishing transfusion-transmission in nonsusceptible subjects (those with preexisting B19V IgG), the criteria of newly developed B19V DNA or IgM were still applicable. There were no such findings in case recipients. However, one IgM seroconversion was identified in a B19V IgG-positive (nonsusceptible) control recipient who remained DNA negative. Because this recipient was transfused with only 2 DNA-negative red cell units (and no non-RADAR units), it is likely that the IgM seroconversion represents a false-positive result or possibly a new community-acquired infection. Testing also identified B19V DNA in follow-up specimens of 3 other control recipients. However, testing of their enrollment specimens indicated that B19V DNA was present before transfusion at approximately the same concentration in all 3 cases. Furthermore, their enrollment and follow-up specimens were positive for B19V IgG antibodies. Thus, this pattern indicated persistent B19V infection (existing before receiving RADAR transfusions) rather than recent B19V acquisition.

To further evaluate whether transfusion with B19V DNA-containing units elicited an immune response in subjects with preexisting B19V IgG, we performed quantitative B19V IgG testing of enrollment and follow-up specimens of the 5 recipients who were B19V IgG positive at enrollment and who received the highest titer DNA-positive components, reasoning that these would provide the maximal stimulus for such an immune response. Pretransfusion B19V IgG levels were highly variable, ranging from 7- to 165 IU/mL. As seen in Table 3, 1 of the 5 recipients, who received the highest titer component (at a B19V DNA concentra-

tion of 2.9×10^{10} IU/mL or a total dose of $\sim 5.8 \times 10^{11}$ IU in the 20 mL plasma contained in the red blood cell component), showed a 4-fold increase in B19V IgG titer. This recipient had a relatively low pretransfusion titer of B19V IgG (15 IU/mL). Of the other 4 recipients, 1 showed a 2-fold increase, 2 had unchanged titers, and 1 showed an almost 2-fold decrease.

Discussion

In this study we identified donations that had a potential marker of B19V infectivity (ie, B19V DNA) through retrospective screening of blood donations and subsequently tested recipients of components from these donations for the development of new B19V infection. Our approach was designed to systematically determine a rate of transmission from all units with this potential infectivity marker and to establish either the presence or absence of transmission when it was known that a susceptible (ie, B19V IgG negative) recipient was transfused with a potentially infectious (ie, B19V DNA positive) unit. This study design is in contrast to most other B19V studies in which investigations were structured to prove that transmission occurred in a particular case.

On the basis of our finding of nontransmission in 24 evaluable susceptible (B19V seronegative) recipients of components with a B19V DNA concentration less than 10⁶ IU/mL, we conclude that the rate of transmission from such components ranges from 0% to 11.7% (which is the upper 95% confidence bound); thus, either transmission from such components does not occur, or, if it does, it is a relatively uncommon event in comparison to most other transfusion-transmissible viruses in which infection rates exceed 50% (eg, HIV, HCV).³¹

Table 3. Antibody quantitation studies in recipients transfused with components with the highest B19V DNA concentrations

Transfused component results		Recipient results	
B19V DNA concentration, IU/mL, in donation	B19V IgM/IgG status	Enrollment B19V IgG titer, IU/mL	Follow-up B19V IgG titer, IU/mL
2.9×10^{10}	—/—	14.9	61.1
8.2×10^7	—/—	53.5	33.4
4.3×10^5	—/—	37.5	40.2
8.6×10^3	+/+	7.6	15.2
1.8×10^3	+/+	165.1	157.9

*One recipient who received a component with a DNA concentration of 3.1×10^3 IU/mL (which was also positive for B19V IgM and IgG) was not included in this table because the enrollment and follow-up specimens were both B19V IgG negative.

Our study is the first to evaluate transmission in multiple recipients who do not have preexisting B19V IgG and hence do not have this mechanism for potential protection against acquiring B19V infection. In a study from Africa, there was a single documented case of lack of B19V transmission to a susceptible pediatric recipient transfused with a red cell unit that had a B19V DNA concentration of 6×10^2 IU/mL in the presence of B19V IgG.²⁰ There are somewhat more data about the lack of transmission to recipients with preexisting B19V IgG. In a study conducted in an adult hematology service, 6 adult recipients with hematologic malignancies (5 of whom underwent stem cell transplantation) were identified as transfused with blood components that were retrospectively found to contain B19V DNA at less than 10^6 geq/mL; in 4 of 5 evaluated cases, the DNA-positive component also contained B19V IgG. Each recipient was B19V DNA negative when tested 3 to 18 days after transfusion,¹⁹ and none showed clinical symptoms of B19V infection on retrospective chart review.¹⁹

The mechanism to explain lack of transmission to susceptible recipients by B19V DNA-containing units is unknown but could be related to the lack of a large enough inoculating dose of B19 virions to establish infection. This could be due to the ratio between infectious dose and virion number (which is not known), the low levels of transfused intact and/or replication competent virions in units with low DNA concentrations, or neutralization of otherwise infectious virions either by antibody in the transfused unit or by passively transfused antibody from other units.¹² In support of the latter explanations, we note that all DNA-positive units transfused to susceptible recipients in our study contained B19V-specific IgG. In addition, it is highly probable that all recipients of B19V DNA-containing components received some additional blood components with B19V IgG; this is based on our previous findings that 73% of donors who contributed to the RADAR repository had B19V IgG²⁴ and that RADAR recipients were transfused with an average of 7 blood components.²⁸

Our negative transmission findings are consistent with previous publications that have shown that high plasma concentrations of B19V DNA are required for transmission in the setting of transfused pooled plasma products. The minimal infectious dose of B19V DNA documented to cause a symptomatic B19V infection in a recipient of factor VIII concentrate devoid of B19V IgG was 2×10^4 IU based on the infusion of 3 vials of a product with a DNA concentration of 6.5×10^3 IU/vial (ie, 1.3×10^3 IU/mL when each vial was reconstituted in a 5-mL volume).³ Furthermore, we are aware of only one comprehensive quantitative transmission study of pooled plasma products manufactured from multiple donations.^{11,32} That study, conducted approximately 10 years ago, was an open-label phase 4 trial of pooled plasma, solvent detergent-treated (PLAS + SD produced by Vitex, now defunct). One hundred B19V-seronegative volunteers were infused with product from 17 different manufacturing lots. Of 19 subjects who received the product from 3 lots that contained at least 2×10^6 geq B19V DNA (ie, 200 mL product infused at $> 10^7$ B19V DNA geq/mL), 18 seroconverted and 17 showed B19 viremia. Although the investigators expressed their results in geq/mL, it has subsequently become established that for B19V, an IU and a geq are approximately equivalent. In contrast, there were no seroconversions in 81 subjects who received product from 1 of 14 lots containing less than 10^4 geq/mL B19V DNA; however, the investigators did not more precisely quantitate the amount of B19V DNA in these nontransmitting lots.

In our study, which was designed to systematically study transmissibility from B19V DNA-positive units with less than 10^6 IU/mL, we transfused only 2 components with high B19V DNA concentrations ($> 10^7$ IU/mL) but were unable to directly

evaluate their transmissibility in susceptible recipients, because both were transfused to recipients with preexisting B19V IgG. We used quantitative B19V antibody testing to investigate whether exposure to this very high B19V DNA concentration could stimulate the recipient's immune system to respond. Although not definitive, a 4-fold boost in B19V IgG in the follow-up specimen from one of these recipients suggests that a component with very high B19V DNA concentration ($\sim 5.8 \times 10^{11}$ IU B19V DNA infused) can result in an anamnestic response (implying transient active viral replication) in a previously exposed recipient when the prettransfusion antibody titer is relatively low (15 IU/mL in this recipient). Our results are consistent with similar 4-fold B19V IgG increases which were reported 1 month after transfusion in 2 of 2 B19V IgG-positive volunteers who remained asymptomatic after transfusion of 200 mL PLAS + SD at a B19V DNA concentration of 1.6×10^8 IU/mL.³² In addition, in the previously described study of adult hematology patients, there was also one B19V IgG-positive recipient of a red blood cell unit containing 2.2×10^6 geq/mL of B19V DNA; this recipient was positive for B19V DNA at posttransfusion day 5, negative when retested on day 35, and asymptomatic for B19V infection on chart review; B19V IgG titer was not reported.¹⁹

Despite the large size of our linked donor-recipient repository, the use of a very sensitive B19V DNA assay, and a rigorous testing algorithm, this study was subject to several limitations. The collection of recipient follow-up specimens 6 to 12 months after transfusion limited the laboratory techniques that we could use to diagnose new B19V infection. In addition to our primary assessment of the development of new B19V IgG formation, we also tested for new appearance of B19V IgM and B19V DNA. However, the natural history of acute B19V infection predicts that both of these markers would probably no longer be detectable at the time our follow-up specimens were collected, unless the recipient had developed a persistent infection.^{13,33} Our study was also limited because most recipients (78%) of B19V DNA-positive units were B19V IgG positive before transfusion and thus presumably were partially or totally protected against B19V reinfection. This limited the statistical power of our negative result such that the upper 95% CI could not rule out a transmission rate as high as 11.7%. Furthermore, most of the 24 susceptible recipients received components with very low B19V DNA concentrations (< 20 IU/mL). We identified only 5 transfused components with DNA concentrations between 10^3 and 10^6 IU/mL; 4 of these were B19V IgM and IgG positive, and one of these (DNA level of 4.3×10^5 IU/mL) lacked B19V antibody. Furthermore, only one of these components, a plasma unit containing a total infused dose of approximately 7×10^5 IU in the presence of B19V IgG, was transfused to a susceptible recipient. Similarly, although we identified 45 transfused components with B19V DNA concentrations between 20 and 1000 IU/mL, only 7 were transfused to susceptible recipients. Finally, although we obtained questionnaires from recipients at the time of follow-up (6-12 months after transfusion) and none of the recipients had been diagnosed with B19V disease, we were unable to definitively assess nonspecific symptoms that can occur with B19V infection at such a long interval after transfusion.

We expressed our findings as the rate of transmission in susceptible recipients because this allowed us to extrapolate our findings to other transfused recipient populations; ie, it allowed us to calculate a per unit risk. This per unit risk in our older surgical recipients can then be applied to populations with a higher susceptibility rate (eg, fetuses undergoing intrauterine transfusion, young patients with sickle cell anemia or thalassemia, patients with

congenital or acquired hypogammaglobulinemia), based on the assumption that the equivalent dose of B19V transfused into a B19V IgG-negative hematology or surgical patient will result in productive infection (ie, viral replication) at the same rate. In our opinion, it is unlikely that the infectivity of a B19V DNA-positive transfused unit will be related either to the underlying disease or to the overall immune status of a B19V seronegative recipient, even though it is well accepted that the clinical manifestations of a B19V infection will be influenced by such host factors (ie, if infected with B19V, an immunosuppressed patient or one with an underlying hemolytic syndrome might have a worse clinical outcome).⁷

We can also analyze our data on a population-wide basis; looked at in this way, we did not detect any cases of definite B19V transmission (with the exception of the one possible case of an anamnestic immune response) after the transfusion of blood components from 12 529 B19V DNA-tested donations into a recipient population with a pretransfusion B19V IgG prevalence of 78%.

As part of this study, we also generated a large body of blood donor data. We found that B19V DNA prevalence in 12 529 tested donations was 0.84%, consistent with our previous report of 0.88% in 5020 donation samples from the same RADAR repository and with higher end estimates in literature.²³⁻²⁵ The large majority of our DNA-positive donations had low or very low DNA concentrations (53%, 71%, and 93% below 20, 100, and 1000 IU/mL, respectively), consistent with the interpretation that the increased DNA prevalence found in recent donor studies is due to the use of more sensitive nucleic acid testing assays. In contrast to the high rate of overall DNA detection, our rate of detection of high-titer DNA positives ($> 10^6$ IU/mL) was approximately 1 in 6000, consistent with both the newer and older literature.^{7,34,35} These high-titer units are known to occur in the acute phase of B19V infection; thus, they lack both B19V IgG and IgM antibody as was the case in this study.³¹ In contrast, 96% of the remaining DNA-positive donations were B19V IgG positive, which is the expected result in resolved or persistent infection.^{35,36}

Current practices for blood donor screening for B19V in developed countries are almost exclusively confined to testing plasma designated for fractionation for the presence of high B19V DNA concentrations.^{8,13} There has been recent debate about whether such screening should also be applied to transfused blood components; this is currently not done because of the lack of demonstrated adverse clinical outcomes from B19V infection in blood component recipients and the considerable expense of such testing. We are aware of only one country, Germany (which also performs blood testing for Austria), in which some blood banks currently conduct B19V DNA screening of blood donations and use the results to release blood components for transfusion.³⁵ Their testing is conducted in pools of 96 samples with an assay that can reliably detect units with B19V DNA greater than 10^5 IU/mL.

Other German blood banks conduct B19V DNA testing retrospectively after the red cell component has been transfused.³⁵ In a recent abstract, preliminary data indicate that B19V transmission (documented by a positive B19V DNA test in the transfused recipient) from retrospectively tested red cell components occurred when the B19V DNA concentration was greater than 10^5 IU/mL but not when the concentration was below this threshold.³⁷

Our study results confirm that, if prospective, real-time B19V DNA blood donor screening were to be performed, the assay sensitivity used in Germany (ie, detection limit $< 10^5$ IU/mL) is reasonable in that it ensures recipient safety while preventing unnecessary discard of a much larger number of blood components. Our findings do not support the need to use more-sensitive B19V DNA nucleic acid screening assays. In conclusion, our data indicate that blood components with B19V DNA less than 10^6 IU/mL (almost all of which contain B19V-specific antibody) are unlikely to transmit B19V infection.

Acknowledgments

We thank Dr Jim Bethel of Westat for statistical support, Leilani Montalvo of BSRI for performing B19V DNA assay validation work and for performing the B19V DNA assays reported in the study, Hailing Yan of CBER/FDA for performing some of the anti-B19V assays, and Dr Venkatakrishna Shyamala, formerly of Chiron Corporation, for research and development on the prototype assay and for further assay validation work.

This work was supported by NHLBI REDS-II (contracts N01-HB-47175 and N01-HB-57181).

The findings and conclusions in this article have not been formally disseminated by the Food and Drug Administration and should not be construed to represent any agency determination or policy.

Authorship

Contribution: S.H.K., S.A.G., and M.P.B. designed the study; T.H.L., L.H.T., D.S.T., and M.-y.W.Y. supervised laboratory testing; S.H.K., S.A.G., M.P.B., K.S.S., D.S.T., and H.Q. analyzed data; and S.H.K., S.A.G., M.P.B., and M.-y.W.Y. wrote the manuscript.

Conflict of interest disclosure: The authors declare no competing financial interests.

A complete list of the members of the NHLBI REDS-II appears in the supplemental Appendix (available on the *Blood* website; see the Supplemental Materials link at the top of the online article).

Correspondence: Steven Kleinman, 1281 Rockcrest Ave, Victoria, BC, Canada, V9A 4W4; e-mail: skleinman@shaw.ca.

References

- Mortimer PP, Luban NL, Kelleher JF, Cohen BJ. Transmission of serum parvovirus-like virus by clotting-factor concentrates. *Lancet*. 1983; ii(8348):482-484.
- Azzi A, Ciappi S, Zakrzewska K, Morfini M, Mariani G, Mannucci PM. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. *Am J Hematol*. 1992;39(3):228-230.
- Wu CG, Mason B, Jong J, et al. Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion*. 2005;45(6):1003-1010.
- Blümel J, Schmidt I, Effenberger W, et al. Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2002;42(11):1473-1481.
- Koenigbauer UF, Eastlund T, Day JW. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion*. 2000;40(10):1203-1206.
- Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. *Transfusion*. 1997;37(5):517-522.
- Brown KE, Young NS, Alving BM, Barbosa LH. Parvovirus B19: implications for transfusion medicine. Summary of a workshop. *Transfusion*. 2001; 41(1):130-135.
- Geng Y, Wu C, Bhattacharya SP, Tan D, Guo Z, Yu MW. Parvovirus B19 DNA in factor VIII concentrates: effects of manufacturing procedures and B19 screening by nucleic acid testing. *Transfusion*. 2007;47(5):883-889.
- US Food and Drug Administration. Nucleic acid testing (NAT) to reduce the possible risk of parvovirus B19 transmission by plasma-derived products (ucm071592). Rockville, MD: FDA Center for Biologics Evaluation and Research;

2008. FDA guidance for industry. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm071592.htm>. Accessed July 27, 2009.
10. European Pharmacopoeia. European Pharmacopoeia monographs of human anti-D immunoglobulin [557], human anti-O immunoglobulin for intravenous administration [1527], and human plasma (pooled and treated for virus inactivation) [1646]. Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2009: 2059, 3757, and 4168. <http://online.edqm.eu/entry.htm>. Accessed July 12, 2009.
11. Davenport R, Geohas G, Cohen S, et al. Phase IV study of Plas+SD: hepatitis A (HAV) and parvovirus B19 (B19) safety results. [abstract]. *Blood*. 2000;96(11):451a. Abstract 1942.
12. Brown KE, Simmonds P. Parvoviruses and blood transfusion. [editorial]. *Transfusion*. 2007;47(10):1745-1750.
13. Parsyan A, Candotti D. Human erythrovirus B19 and blood transfusion: an update. *Transfus Med*. 2007;17(4):263-278.
14. Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, et al. Incidence of human parvovirus B19 DNA detection in blood donors. *Br J Haematol*. 1995;91(4):1017-1018.
15. Zanella A, Rossi F, Cesana C, et al. Transfusion-transmitted human parvovirus B19 infection in a thalassemic patient. *Transfusion*. 1995;35(9):769-772.
16. Jordan JA, Tiangco B, Kiss J, Koch W. Prevalence of human parvovirus B19 DNA in a blood donor population. *Vox Sang*. 1998;75(2):97-102.
17. Cohen BJ, Beard S, Knowles WA, et al. Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion. *Transfusion*. 1997;37(9):947-952.
18. Yu MW, Virata-Theimer ML, Geng Y, et al. Transmission of parvovirus B19 by blood transfusion confirmed by DNA sequencing. [abstract] *Transfusion*. 2007;47(suppl 3s):16a. Abstract s37-030h.
19. Plontz A, Hahn J, Knoll A, Hoffer E, Jilg W, Modrow S. Exposure of hematologic patients to parvovirus B19 as a contaminant of blood cell preparations and blood products. *Transfusion*. 2005;45(11):1811-1815.
20. Parsyan A, Addo-Yobo E, Owusu-Ofori S, Akpene H, Sarkodie F, Allain JP. Effects of transfusion on human erythrovirus B19-susceptible or -infected pediatric recipients in a genotype 3-endemic area. *Transfusion*. 2006;46(9):1593-1600.
21. Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med*. 1994;330(17):1192-1196.
22. Young N. Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection. *Semin Hematol*. 1988;25(2):159-172.
23. Thomas I, Di Giambattista M, Gerard C, et al. Prevalence of human erythrovirus B19 DNA in healthy Belgian blood donors and correlation with specific antibodies against structural and non-structural viral proteins. *Vox Sang*. 2003;84(4):300-307.
24. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al. Prevalence and quantitation of Parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion*. 2007;47(10):1756-1764.
25. Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J Virol*. 2004;78(22):12169-12178.
26. Hitzler WE, Runkel S. Prevalence of human parvovirus B19 in blood donors as determined by a haemagglutination assay and verified by the polymerase chain reaction. *Vox Sang*. 2002;82(1):18-23.
27. LeFrere JJ, Servant-Delmas A, Candotti D, et al. Persistent B19 infection in immunocompetent individuals: implications for transfusion safety. *Blood*. 2005;106(8):2890-2895.
28. Kleinman SH, Glynn SA, Higgins M, et al. The RADAR repository: a resource for studies of infectious agents and their transmissibility by transfusion. *Transfusion*. 2005;45(7):1073-1083.
29. Ferguson M, Walker D, Cohen B. Report of a collaborative study to establish the international standard for parvovirus B19 serum IgG. *Biologicals*. 1997;25(3):283-288.
30. Mohta CR, Patel NR. *Exact Inference for Categorical Data*. Cambridge, MA: Harvard University and Cytel Inc. 1997. <http://www.cytel.com/Papers/sxpaper.pdf>. Accessed May 21, 2009.
31. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion*. Prepublished on July 21, 2009, as DOI 10.1111/j.1537-2995.2009.02322.
32. Doyle S, Corcoran A. The immune response to parvovirus B19 exposure in previously seronegative and seropositive individuals. *J Infect Dis*. 2006;194(2):154-158.
33. Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J Med Microbiol*. 2004;53(part 6):459-475.
34. Stramer SL, Dodd RY, Smith RJ. Parvovirus B19 and HAV screening of whole blood donations. [abstract] *Transfusion*. 2001;41(suppl 9s):28s. Abstract s97-040e.
35. Schmidt M, Themann A, Drexler C, et al. Blood donor screening for parvovirus B19 in Germany and Austria. *Transfusion*. 2007;47(10):1775-1782.
36. Matsukura H, Shibata S, Tani Y, Shibata H, Furuta RA. Persistent infection by human parvovirus B19 in qualified blood donors. [letter] *Transfusion*. 2008;48(5):1036-1037.
37. Schmidt M, Mayr-Wohlfart U, Hourfar MK, Schrezenmayer H, Sireis W, Seifried E. Infectivity of B-19 positive blood products. [abstract] *Vox Sang*. 2009;96(suppl 1):54. Abstract 3d-s23-05.

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 2010. 1. 19	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	Erlwein O, Kaye S, McClure MO, Weber J, Wills G, et al. PLoS ONE 5(1): e8519. doi:10.1371/journal.pone.0008519.	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	○慢性疲労症候群において新規レトロウイルスXMRVは検出されなかった 背景:2009年10月、米国の慢性疲労症候群(CFS)患者101名のうち68名が、異種指向性ネズミ白血病ウイルス関連ウイルス(XMRV;以前に前立腺がんとの関連性が示された新規ガンマレトロウイルス)に感染していることが報告された。本知見が確認された場合、世界中で数百万人が罹患し、身体機能を奪う当該疾患の理解と治療に多大な影響を及ぼすであろう。我々は、英国のCFS患者がXMRVキャリアであるかどうかを調べた。 方法:本試験のCFSコホート患者は、検査により他の器質性疾患を除外されており、CFSのCDC基準を満たしていた。CFS患者186名の血液検体から抽出したDNAについて、特異的オリゴヌクレオチド・プライマーを用いたnested PCRによる、XMRVプロウイルスおよび関連性の高いネズミ白血病ウイルス(MLV)のスクリーニングを行った。DNAの内部コントロールのため、細胞βグロビン遺伝子を増幅した。陰性対照(水)と陽性対照(XMRV感染分子クローンDNA)を含めた。βグロビン遺伝子を186名全員の検体で増幅したが、XMRVもMLV配列も検出されなかった。 結論:英国のCFS患者由来DNAからは、XMRVまたはMLV配列は増幅されなかった。本試験では英国のXMRVがCFSに関連する証拠を見つけないかったが、北アメリカとヨーロッパ間でのXMRV感染の一般有病率に集団差がある可能性があり、米国の2グループが前立腺がん組織にXMRVを発見したにもかかわらずヨーロッパの2試験で発見されなかったのは、このためであるかもしれない。				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 英国の慢性疲労症候群患者186名の血液検体から、新規レトロウイルスXMRVのDNAは検出されなかったとの報告である。XMRVはマウス白血病ウイルスと類縁な脂質膜を持つ大型RNAウイルスである。この性状からは本剤の製造工程でウイルス不活化・除去されると期待されることから、本剤の安全性は確保されていると考える。				今後の対応 注目すべきウイルスとして今後も引き続き、新たなウイルス等に関する情報の収集に努める。

Failure to Detect the Novel Retrovirus XMRV in Chronic Fatigue Syndrome

Otto Erlwein¹, Steve Kaye¹, Myra O. McClure^{1*}, Jonathan Weber¹, Gillian Wills¹, David Collier², Simon Wessely³, Anthony Cleare³

1 Jefferiss Research Trust Laboratories, Section of Infectious Diseases, Wright-Fleming Institute, Faculty of Medicine, Imperial College London, St Mary's Campus, Norfolk Place, London, United Kingdom, **2** Social Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry (King's College London) De Crespigny Park, Denmark Hill, London, United Kingdom, **3** Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, King's College London, Camberwell, London, United Kingdom

Abstract

Background: In October 2009 it was reported that 68 of 101 patients with chronic fatigue syndrome (CFS) in the US were infected with a novel gamma retrovirus, xenotropic murine leukaemia virus-related virus (XMRV), a virus previously linked to prostate cancer. This finding, if confirmed, would have a profound effect on the understanding and treatment of an incapacitating disease affecting millions worldwide. We have investigated CFS sufferers in the UK to determine if they are carriers of XMRV.

Methodology: Patients in our CFS cohort had undergone medical screening to exclude detectable organic illness and met the CDC criteria for CFS. DNA extracted from blood samples of 186 CFS patients were screened for XMRV provirus and for the closely related murine leukaemia virus by nested PCR using specific oligonucleotide primers. To control for the integrity of the DNA, the cellular beta-globin gene was amplified. Negative controls (water) and a positive control (XMRV infectious molecular clone DNA) were included. While the beta-globin gene was amplified in all 186 samples, neither XMRV nor MLV sequences were detected.

Conclusion: XMRV or MLV sequences were not amplified from DNA originating from CFS patients in the UK. Although we found no evidence that XMRV is associated with CFS in the UK, this may be a result of population differences between North America and Europe regarding the general prevalence of XMRV infection, and might also explain the fact that two US groups found XMRV in prostate cancer tissue, while two European studies did not.

Citation: Erlwein O, Kaye S, McClure MO, Weber J, Wills G, et al. (2010) Failure to Detect the Novel Retrovirus XMRV in Chronic Fatigue Syndrome. PLoS ONE 5(1): e8519. doi:10.1371/journal.pone.0008519

Editor: Douglas F. Nixon, University of California San Francisco, United States of America

Received: December 1, 2009; **Accepted:** December 4, 2009; **Published:** January 6, 2010

Copyright: © 2010 Erlwein et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: AC, DC and SW are partially funded by the South London and Maudsley NHS Foundation Trust/Institute of Psychiatry National Institute of Health Biomedical Research Centre. The team from Imperial College is grateful for support from the NIHR Biomedical Research Centre Funding Scheme. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: m.mcclure@imperial.ac.uk

Introduction

A recent study by Lombardi *et al.* [1] describing a gamma-retrovirus infection in 68 of 101 chronic fatigue syndrome (CFS) patients was notable not only for its claim of a new viral aetiology of a hitherto controversial disease, but also for the fact that proviral DNA could be amplified from the peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of 3.75% (8/218) of the healthy controls. This follows an earlier claim that 1.7% (5/300) of healthy Japanese blood donors carried antibodies to the same virus [2]. The virus in question is a recently discovered retrovirus, Xenotropic Murine Leukaemia Virus (MLV)-Related Virus (XMRV).

In the original identification of XMRV in prostate cancer stromal cells, Urisman *et al.* [3] confirmed by sequence analysis that XMRV is not a laboratory contaminant, as is often the case with claims of new retroviral associations with disease. It shares >90% sequence identity in *gag* and *env* (two of the three viral structural genes) with other xenotropic MLVs.

An association between XMRV and prostate cancer was strengthened with the demonstration of XMRV protein expression in malignant epithelial cells [4]. However, these results have

not been duplicated in studies conducted in Europe [5–7]. Both prostate cancer and CFS have been linked to an Arg to Gln mutation at codon 462 (R462Q) in the RNaseL gene, an interferon-induced ribonuclease [8]. On activation, RNaseL destroys single stranded cellular and viral RNA, thereby preventing viral replication, blocking protein synthesis, triggering cellular apoptosis and providing an innate anti-viral response. The two US studies are of interest, not only because this would be a further example of a virus association with cancer, but because they represent the first demonstration of a gamma-retrovirus able to infect human cells, over-riding the intrinsic immune mechanisms that were believed to protect humans from MLV infection.

The XMRV sequences derived from prostate cancer tissue are identical to those from CFS patients, but differ from xenotropic MLV sequences, endorsing a genuine cross-species transmission. However, the claim that XMRV is preferentially found in prostate tumours from patients homozygous for the R462Q variant [3] is not borne out by the second prostate cancer study to find XMRV in patients [4], nor was the genetic variant detected in CFS patients carrying XMRV [5].

The finding of Lombardi *et al.* of a 67% XMRV infection rate among CFS patients, if confirmed, would have a serious impact on understanding the pathogenesis of this complex and debilitating disease and its treatment. Therefore, it was important to determine if CFS sufferers in the UK were carriers of XMRV. We have screened DNA extracts from the blood of CFS sufferers by PCRs targeted at an XMRV-specific sequence and at a sequence conserved amongst most murine retroviruses (MRV).

Methods

Patients

All patients gave written informed consent for the use of their DNA to test aetiological theories of CFS, and the study was approved by the South London and Maudsley NHS Trust Ethics Committee. The study recruited 186 patients (62% female, age range 19–70, mean 39.6 ± 11.3 years) from consecutive referrals to the CFS clinic at King's College Hospital, London. All patients had undergone medical screening to exclude detectable organic illness, including a minimum of physical examination, urinalysis, full blood count, urea and electrolytes, thyroid function tests, liver function tests, 9 a.m. cortisol and ESR. Patients were interviewed using a semi-structured interview for CFS [9] to determine whether they met international consensus criteria for CFS. All subjects met the CDC criteria [10]; patients with the Fukuda-specified exclusionary psychiatric disorders, or somatisation disorder (as per DSM-IV), were not included. The patient set studied is a well-characterised and representative sample of CFS patients who have been described previously: all were routine clinic attendees, referred within the UK National Health Service, who had taken part in prior studies of neuroendocrine functioning [11] and/or of cognitive behaviour therapy [12]. As is typical of the patients seen in this tertiary care centre, they were markedly unwell. Few were working, and 19% were members of patient support groups for CFS/ME [12–14]. The levels of fatigue in this sample were high (mean Chalder Fatigue Scale, 26.3 ± 5.4) [15], as were levels of disability (mean Work and Social Adjustment Scale, total score 28.2 ± 7.2) [16]. The mean GHQ-12 score [17] was 19.7 ± 8.1 . Patients had been unwell for a median of 4.0 y (range 1–28 y). Of note was that 45% said their illness definitely related to a viral illness and 45% said it might relate to a viral illness. Overall, we conclude that this sample is typical of CFS patients seen in specialist clinical services in the UK. We also know from collaborative studies that our patients resemble those seen in other specialist CFS services in the United States and Australia [18].

PCR detection of XMRV and MLV sequences. DNA was extracted from EDTA whole blood using a standard phenol-based organic deproteinisation procedure [19]. DNA concentrations were determined by absorbance at 260 nm (A_{260}). Each sample was amplified in three nested PCRs using primers targeted to an XMRV-specific sequence, to a sequence conserved amongst most MLV and, as a control for sample addition and PCR-inhibition, to a human beta-globin (hBG) sequence (Table 1). Each first-round reaction was performed in a 25 μ l volume containing 0.5 units TaqGold (Applied Biosystems, Warrington, UK), 1 x TaqGold reaction buffer (Applied Biosystems), 1.5 mM Mg^{2+} , 200 mM each dNTP, 2.5 pmol each primer to which 5 μ l DNA extract or control was added. Reaction conditions were one cycle of 94°C, 8 minutes, 35 cycles of 94°C 30 seconds, 55°C 30 seconds, 72°C 30 seconds and one cycle of 72°C, 7 minutes. Second round reaction mixes were identical to the first round and the sample was a 1 μ l transfer from the first round reactions. Second round reaction conditions were as for the first round over 30 cycles. PCR amplicons were visualised on a 1% agarose gel stained with

Table 1. Oligonucleotide Primers.

Target	Sequence	Location
XMRV	Forward outer 5' CATCTCTGTATCAGTTAACCTAC 3'	411–432 ¹
	Reverse outer 5' ATGATCTCGAGAACACTTAAAG 3'	606–588 ¹
	Forward inner 5' GACTTTTGGAGTGGCTTGT 3'	441–461 ¹
	Reverse inner 5' ACAGAAGAACAACAAACAAATC 3'	566–544 ¹
MLV	Forward outer 5' GGATCAAGCCCCACATACAG 3'	2796–2847 ¹
	Reverse outer 5' CATCAACAGGGTGGGACTG 3'	3179–3160 ¹
	Forward inner 5' AGAAGTCAACAGCGGGTGG 3'	2926–2945 ¹
	Reverse inner 5' GGTGGAGTCTCAGGCAGAAA 3'	3062–3043 ¹
hBG	Forward outer 5' TGGTGGTCTACCTTGGACC 3'	148–162 ²
	Reverse outer 5' GAGGTGTCCAGGTGAGCCA 3'	296–277 ²
	Forward inner 5' GAGGTCTTTGAGTCTTTGG 3'	170–190 ²
	Reverse inner 5' CATCACTAAAGGCCAGCAGCA 3'	273–253 ²

Locations in GenBank accessions ¹EF185282, ²NM000518.4.
doi:10.1371/journal.pone.0008519.t001

ethidium bromide. Each PCR run consisted of test samples, six negative (water) and two positive controls. The positive control was a dilution of a plasmid with a full-length XMRV (isolate VP62) insert, generously gifted by Dr R. Silverman. To validate the sensitivity of the PCR, an end-point dilution of the plasmid was performed. To determine specificity of the PCR, a sample of human DNA from the LNCaP prostate cancer cell line (American Type Culture Collection, code CRL-1740) was amplified with the XMRV and MLV primer sets. To ensure integrity of the DNA extracts, three randomly selected samples were titrated to end-point using the hBG PCR to determine if the PCR copy number equated with the A_{260} . To determine if the DNA extracts exhibited low level non-specific inhibition of PCR, 10 samples were subjected to 30 cycles of the first round hBG PCR (reaction mix and conditions as above) followed by 40 cycles of a nested real-time SYBR-green PCR using the SYBR-green Fast PCR kit (Roche, Lewes UK) according to the manufacturer's instructions.

Results

Nested PCR Validation

Based on A_{260} of the purified plasmid, both primer sets (XMRV, MLV) were able to amplify a single target copy added to the reaction. Amplification of 600 ng of LNCaP cellular DNA added to XMRV and MLV PCRs yielded no non-specific bands when viewed on an ethidium bromide-stained agarose gel. Quantification of DNA samples from three randomly selected test samples by end-point dilution PCR with the hBG primer set showed concurrence of the PCR-determined copy number with A_{260} , thus indicating integrity of the DNA preparations. Nested real-time amplification of 10 samples showed no evidence of non-specific inhibition as determined by the slope of the amplification curves and the height of the signal plateau.

PCR Analysis of Test Samples

Input DNA ranged from 10 to 600 ng (1.6×10^3 to 1.1×10^5 cell equivalents) as determined by A_{260} of which 149 samples had an input of >100 ng and 106 samples >200 ng. None of the 186 test samples analysed yielded a specific PCR product with either the XMRV or MLV primer sets and no non-specific PCR products were observed. A specific hBG product was amplified from all 186 test samples. The positive control was amplified in each run by the

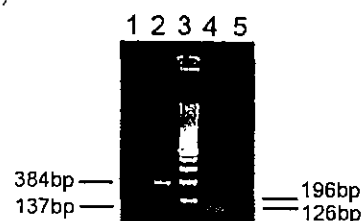


Figure 1. PCR products of the XMRV VP62 clone. Primers are generic to MLV (lanes 1 and 2) or specific to XMRV (lanes 4 and 5). The sizes of the respective fragments are shown. Lane 3—200 bp molecular size ladder.

doi:10.1371/journal.pone.0008519.g001

XMRV and MLV primer sets. A stained gel of the XMRV and MLV PCR products is shown in figure 1 and a representative sample of our results with CFS DNA and MLV primers is shown in figure 2.

Discussion

Unlike the study of Lombardi *et al.*, we have failed to detect XMRV or closely related MRV proviral DNA sequences in any sample from CFS cases. There have been numerous claims for an infective aetiology to CFS over the years, not least because, as in this sample, many patients report that their symptoms were triggered by an infective episode. Prospective epidemiological studies have confirmed that certain infective agents, for example Epstein Barr virus, are unequivocally associated with subsequent CFS [20], even if the mechanisms are unclear and almost certainly multi factorial. Nearly two decades ago, sequences from another retrovirus, the human T-lymphotropic virus type II, were amplified from the PBMCs of 10/12 (83%) adult and 13/18 paediatric CFS patients, but not from healthy control subjects [21]. However, subsequent studies carried out on small numbers (20–30) of CFS patients, failed to confirm evidence for HTLV (type I or II) [22–25] or other retroviruses, including the closely-related simian T lymphotropic virus type I, the prototype foamy virus, simian retrovirus, bovine and feline leukaemia viruses [26] and HIV-1 [23].

The Lombardi paper is the first to study a significantly larger number of people than that in any previous study and to detect a virus only recently discovered. Our study resembles that of Lombardi *et al.* in certain respects. Both studies use the widely accepted 1994 clinical case definition of CFS¹⁰. Lombardi *et al.* reported that their cases “presented with severe disability” and we provide quantifiable evidence confirming high levels of disability in our subjects. Our subjects were also typical of those seen in secondary and tertiary care in other centres.

References

- Lombardi V, Ruscetti FW, Gupta JD, Pfost MA, Hagen KS, et al. (2009) Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 326: 585–589.
- Furuta RA, Miyazawa T, Sugiyama T, Kimura T, Hirayama F, et al. (2009) The Prevalence of Xenotropic Murine Leukemia Virus-related Virus in Healthy Blood Donors in Japan. *Cold Spring Harbor Retrovirus Symposium*.
- Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, et al. (2006) Identification of a novel gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q R.NaseL variant. *PLoS Pathog* 2: 211–225.
- Schlaberg R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR (2009) XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumours. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 16351–6.
- Hohn O, Krause H, Barlaatto P, Niederstadt L, Beimsforde N, et al. (2009) Lack of evidence for xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) in German prostate cancer patients. *Retrovirology* 6: 92.
- D'Arcy FR, Foley A, Perry L, Marignol L, Lawler M, et al. (2008) No evidence of XMRV in Irish prostate cancer patients with the R462Q mutations. *European Urology* 7 Suppl: 271.



Figure 2. Nested PCR from the DNA of 8 CFS patients. Products of generic MLV primers (including XMRV) are shown. Lanes 1–8, CFS patient DNA (2nd round); lanes 9 and 10, XMRV 2nd round and 1st round positive controls; lanes 11 and 12, DNA of uninfected cell line LNCaP; lanes 13–18, water controls.

doi:10.1371/journal.pone.0008519.g002

Our own study also differs from that of Lombardi in other respects. Firstly, the PCR operator was blinded to the provenance of the DNA samples. In fact, with the exception of the PCR controls, all 186 DNA test samples originated from CFS patients. Care was taken to grow the XMRV plasmid in a laboratory in which no MLV had been cultured and no MLV vectors used and the PCR was carried out in a CPA-accredited Molecular Diagnostics Unit which processes only human tissue. Multiple (six) water (negative) controls were included in every run to detect low level contamination and a PCR to amplify a sequence that is conserved in most murine leukaemia viruses was included in order to expose any circulating MLV contamination and to detect any variant of XMRV that might be circulating in the UK CFS population.

Based on our molecular data, we do not share the conviction that XMRV may be a contributory factor in the pathogenesis of CFS, at least in the U.K.

Acknowledgments

The assistance of Sarah Bull in data collection and processing is gratefully acknowledged.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: SK MM. Performed the experiments: OWE SK. Analyzed the data: SK MM. Contributed reagents/materials/analysis tools: SK GW DC SW AC. Wrote the paper: SK MM. Facilitated the study by setting up the collaboration: JW. Responsible for providing samples and associated data from a well characterised and valuable cohort of subjects: SW.

13. Euba R, Chalder T, Deale A, Wessely S (1996) A comparison of the characteristics of chronic fatigue syndrome in primary and tertiary care. *British Journal of Psychiatry* 168: 121–6.
14. Deale A, Chalder T, Marks I, Wessely S (1997) A randomised controlled trial of cognitive behaviour versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome. *American Journal of Psychiatry* 154: 408–14.
15. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, et al. (1993) Development of a fatigue scale. *Journal of Psychosomatic Research* 37: 147–153.
16. Mundt JC, Marks IM, Shear K, Griest JH (2002) The work and social adjustment scale: a simple measure of impairment in functioning. *British Journal of Psychiatry* 180: 461–464.
17. Goldberg DP, Blackwell B (1970) Psychiatric illness in general practice. A detailed study using a new method of case identification. *British Medical Journal* 1: 439–443.
18. Wilson AHJ, Hadzi-Pavlovic D, Wakefield D, Parker G, et al. (2001) What is chronic fatigue syndrome? Heterogeneity within an international multicentre study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 35: 520–527.
19. Freeman B, Smith N, Curtis C, Hockett L, Mill J, et al. (2003) DNA from buccal swabs recruited by mail: evaluation of storage effects on long-term stability and suitability for multiplex polymerase chain reaction genotyping. *Behav Genet* 33: 67–72.
20. White P, Thomas J, Kangro HO, Bruce-Jones WD, Amess J, et al. (2001) Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet* 358: 1946–1954.
21. De Freitas E, Hilliard B, Cheney PR, Bell DS, Kiggundu E, et al. (1991) Retroviral sequences related to human T-lymphotropic virus type II in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 2922–2926.
22. Gow J, Simpson K, Schliephake A, Behan WM, Morrison LJ, et al. (1992) Search for retrovirus in the chronic fatigue syndrome. *J Clin pathol* 45: 1058–1061.
23. Honda M, Kitamura K, Nakasone T, Fukushima Y, Matsuda S, et al. (1993) Japanese patients with chronic fatigue syndrome are negative for known retrovirus infections. *Microbiol. Immunol* 37: 779–784.
24. Folks TM, Hencine W, Khan A, Woods T, Chapman L, et al. (1993) Investigation of retroviral involvement in chronic fatigue syndrome. *Ciba Found Symp* 173: 160–166.
25. Khan AS, Hencine WM, Chapman LE, Gary HE Jr, Woods TC, et al. (1993) Assessment of retrovirus sequence and other possible risk factors for the chronic fatigue syndrome in adults. *Annals of Internal Med* 118: 241–245.
26. Hencine W, Woods TC, Sinha SD, Khan AS, Chapman LE, et al. (1994) Lack of evidence for infection with known human and animal retroviruses in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis suppl* 1: s121–125.

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 2010 年 1 月 25 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	2009-2010 Influenza Season Week 1 ending January 9, 2010 : 3	公表国 米国	
販売名(企業名)	別紙のとおり				
研究報告の概要	問題点: the Iowa Department of Public Health から、ヒトにおける初のブタインフルエンザ A (H3N2) 感染事例が報告された。 ヒトにおける新規インフルエンザ A ウイルスの感染事例 1 例が the Iowa Department of Public Health から報告された。患者は 2009 年 9 月に発症したが、入院の必要は無く、回復した。同ウイルスはブタインフルエンザ A (H3N2) と同定され、2009 年 11 月に精査された。ブタからの暴露は不明である一方、同ウイルスのヒト-ヒト感染の証拠は認められていない。新規インフルエンザ A 感染事例の速やかな同定及び精査は流行の拡大規模及びヒト-ヒト感染の可能性の評価に重要である。新規インフルエンザ A ウイルスのヒト感染における調査は通年で実施されている。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
					記載なし。
報告企業の意見			今後の対応		
別紙のとおり			今後とも関連情報の収集に努め、本剤の安全性の確保を図って いきたい。		

一 般 的 名 称	①人血清アルブミン、②人血清アルブミン、③人血清アルブミン*、④人免疫グロブリン、⑤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乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子、㉕乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、㉖乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、㉗抗HBs人免疫グロブリン、㉘抗HBs人免疫グロブリン、㉙トロンビン、㉚フィブリノゲン加第ⅩⅢ因子、㉛フィブリノゲン加第ⅩⅢ因子、㉜乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、㉝乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、㉞ヒスタミン加人免疫グロブリン製剤、㉟ヒスタミン加人免疫グロブリン製剤、㊱人血清アルブミン*、㊲人血清アルブミン*、㊳乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン*、㊴乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
販売名(企業名)	①献血アルブミン 20 “化血研”、②献血アルブミン 25 “化血研”、③人血清アルブミン “化血研” *、④ “化血研” ガンマーグロブリン、⑤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デタノセーラ、㉕デタノセーラ筋注用 250 単位、㉖ヘパトセーラ、㉗ヘパトセーラ筋注 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アンスロビンP 1500 注射用
報告企業の意見	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。 今回の報告はヒトにおける初めてのブタインフルエンザ A (H3N2) 感染事例報告であるが、感染経路は明らかになっていない。また、ヒトに対し高病原性であるような情報も示されていない。 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ので、ウイルスクリアランスが期待される。各製造工程のウイルス除去・不活化効果は、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン (医薬発第 1047 号、平成 11 年 8 月 30 日)」に従い、ウシウイルス性下痢ウイルス (BVDV)、仮性狂犬病ウイルス (PRV)、ブタパルボウイルス (PPV)、A 型肝炎ウイルス (HAV) または脳心筋炎ウイルス (EMCV) をモデルウイルスとして、ウイルスプロセスバリデーションを実施し、評価を行っている。今回報告した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。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。

*現在製造を行っていない

FLUVIEW

A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division



2009-2010 Influenza Season Week 1 ending January 9, 2010

All data are preliminary and may change as more reports are received.

Synopsis: During week 1 (January 3-9, 2010), influenza activity continued to decrease in the U.S.

- 139 (3.6%) specimens tested by U.S. World Health Organization (WHO) and National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS) collaborating laboratories and reported to CDC/Influenza Division were positive for influenza.
- All subtyped influenza A viruses reported to CDC were 2009 influenza A (H1N1) viruses.
- One human infection with a novel influenza A virus was reported.
- The proportion of deaths attributed to pneumonia and influenza (P&I) was below the epidemic threshold.
- Seven influenza-associated pediatric deaths were reported. Six deaths were associated with 2009 influenza A (H1N1) virus infection and one was associated with an influenza A virus for which the subtype was undetermined.
- The proportion of outpatient visits for influenza-like illness (ILI) was 1.9% which is below the national baseline of 2.3%. One of the 10 regions (region 9) reported ILI above their region-specific baseline.
- No states reported widespread influenza activity; nine states reported regional influenza activity, the District of Columbia, Puerto Rico, and 15 states reported local influenza activity, Guam and 24 states reported sporadic influenza activity, and the U.S. Virgin Islands and two states reported no influenza activity.

National and Regional Summary of Select Surveillance Components

HHS Surveillance Regions**	Data for current week			Data cumulative since August 30, 2009 (Week 35)*						
	Out-patient ILI†	% positive for flu‡	Number of jurisdictions reporting regional or widespread activity§	A (H1)	A (H3)	2009 A (H1N1)	A (unable to sub-type)¶	A (Subtyping not performed)	B	Pediatric Deaths
Nation	Normal	3.6%	9 of 54	29	52	61,332	313	19,225	228	236
Region 1	Normal	3.0%	1 of 6	4	2	3,320	14	469	10	6
Region 2	Normal	4.9%	2 of 4	4	4	1,484	0	1,098	9	11
Region 3	Normal	2.8%	1 of 6	3	7	10,554	48	1,456	16	13
Region 4	Normal	6.5%	2 of 8	0	5	7,326	90	4,123	63	45
Region 5	Normal	3.1%	0 of 6	7	23	9,356	52	1,333	15	33
Region 6	Normal	2.2%	1 of 5	0	3	3,475	45	4,722	41	66
Region 7	Normal	3.0%	0 of 4	3	1	3,299	3	769	3	8
Region 8	Normal	3.0%	0 of 6	6	2	9,766	0	3,770	59	13
Region 9	Elevated	4.8%	2 of 5	0	4	8,175	47	1,167	10	31
Region 10	Normal	7.3%	0 of 4	2	1	4,567	14	318	2	10

*Influenza season officially begins each year at week 40. This season data from week 35 will be included to show the trend of influenza activity before the official start of the 2009-10 influenza season.

**HHS regions (Region 1: CT, ME, MA, NH, RI, VT; Region 2: NJ, NY, Puerto Rico, US Virgin Islands; Region 3: DE, DC, MD, PA, VA, WV; Region 4: AL, FL, GA, KY, MS, NC, SC, TN; Region 5: IL, IN, MI, MN, OH, WI; Region 6: AR, LA, NM, OK, TX; Region 7: IA, KS, MO, NE; Region 8: CO, MT, ND, SD, UT, WY; Region 9: AZ, CA, Guam, HI, NV; and Region 10: AK, ID, OR, WA). Use of the national baseline for regional data or regional baselines for state data is not appropriate.

†Elevated means the % of visits for ILI is at or above the national or region-specific baseline.

‡National data are for current week; regional data are for the most recent three weeks.

§Includes all 50 states, the District of Columbia, Guam, Puerto Rico, and U.S. Virgin Islands.

¶Subtyping results for the majority of specimens in this category were inconclusive because of low virus titers.

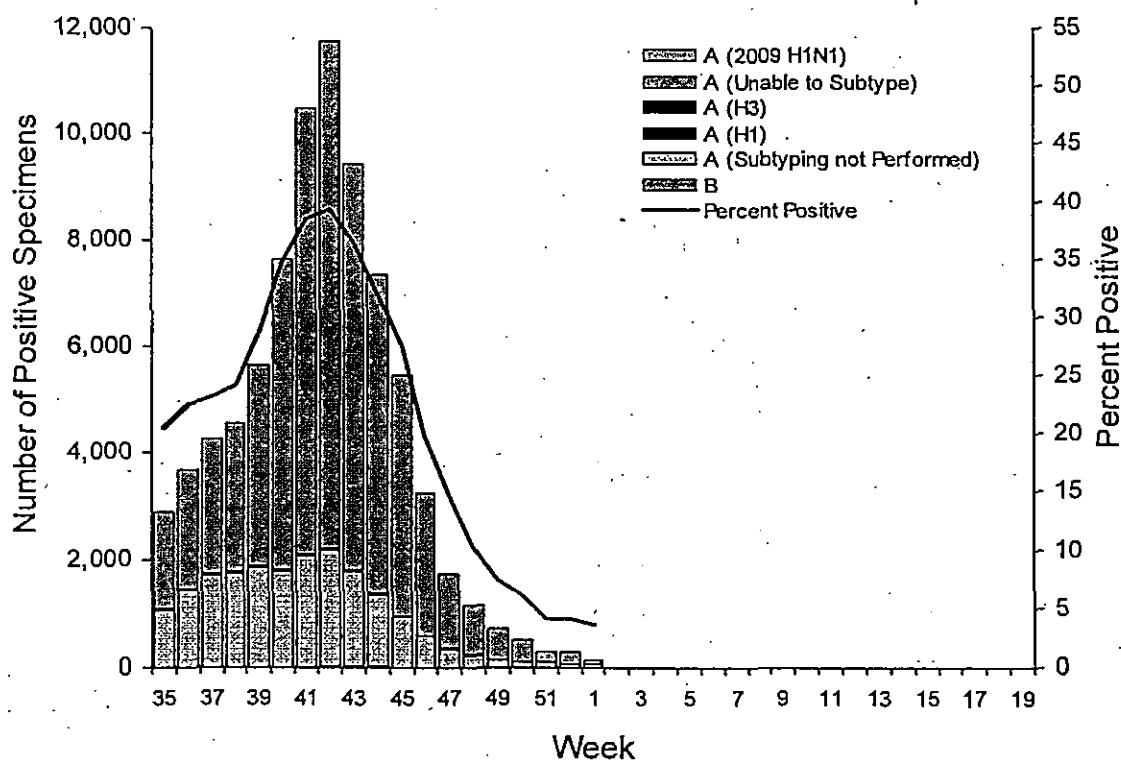
U.S. Virologic Surveillance: WHO and NREVSS collaborating laboratories located in all 50 states and Washington D.C., report to CDC the number of respiratory specimens tested for influenza and the number positive by influenza type and subtype. The results of tests performed during the current week are summarized in the table below.

	Week 1
No. of specimens tested	3,886
No. of positive specimens (%)	139 (3.6%)
<i>Positive specimens by type/subtype</i>	
Influenza A	137 (98.6%)
A (2009 H1N1)	78 (56.9%)
A (subtyping not performed)	58 (42.3%)
A (unable to subtype)*	1 (0.7%)
A (H3)	0 (0.0%)
A (H1)	0 (0.0%)
Influenza B	2 (1.4%)

*Subtyping results for the specimen in this category was inconclusive because of low levels of viral RNA.

During week 1, influenza B viruses co-circulated at low levels with 2009 influenza A (H1N1) viruses. All subtyped influenza A viruses reported to CDC this week were 2009 influenza A (H1N1) viruses.

Influenza Positive Tests Reported to CDC by U.S. WHO/NREVSS Collaborating Laboratories, National Summary, August 30, 2009-January 9, 2010



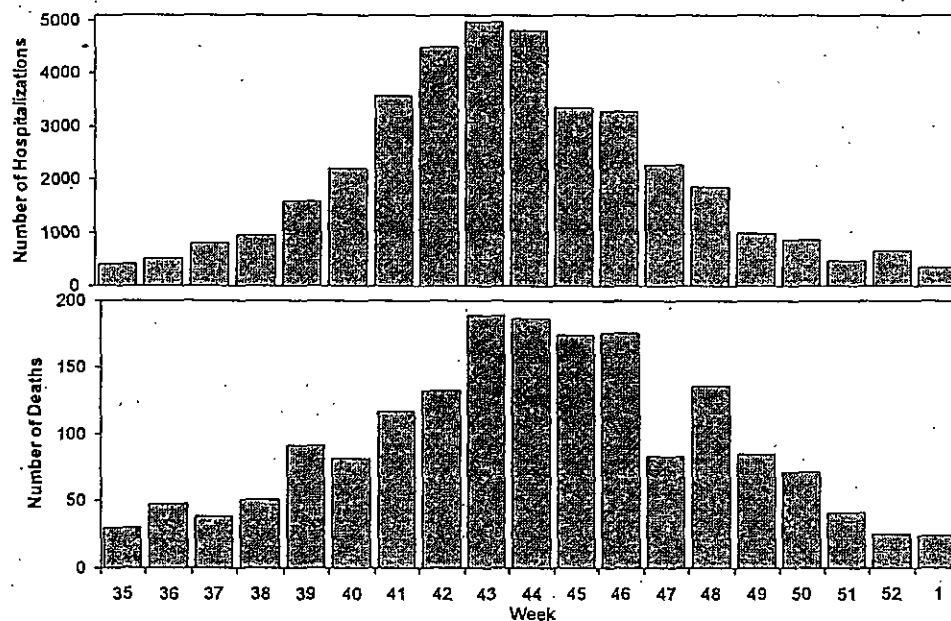
2009-2010 Influenza Season – Week 1, ending January 9, 2010

2

Novel Influenza A Virus: One case of human infection with a novel influenza A virus was reported by the Iowa Department of Public Health. The case patient had onset of symptoms in September 2009, but did not require hospitalization and has fully recovered. The virus was identified as swine influenza A (H3N2) and investigated in November 2009. No clear exposure to swine was identified, but no evidence of sustained human-to-human transmission with this virus was found. Early identification and investigation of novel influenza A cases is critical to evaluate the extent of the outbreak and possible human-to-human transmission. Surveillance for human infections with novel influenza A viruses is conducted year-round.

Pneumonia and Influenza Hospitalization and Death Tracking: The Aggregate Hospitalization and Death Reporting Activity (AHDRA) system was implemented on August 30, 2009, and replaces the weekly report of laboratory confirmed 2009 H1N1-related hospitalizations and deaths that began in April 2009. Jurisdictions can now report to CDC counts of hospitalizations and deaths resulting from all types or subtypes of influenza, not just those from 2009 H1N1 influenza virus. To allow jurisdictions to implement the new case definition, counts were reset to zero on August 30, 2009. From August 30, 2009 – January 9, 2010, 38,454 laboratory-confirmed influenza-associated hospitalizations and 1,779 laboratory-confirmed influenza-associated deaths were reported to CDC. CDC will continue to use its traditional surveillance systems to track the progress of the 2009-10 influenza season.

**Weekly Laboratory-Confirmed Influenza-Associated Hospitalizations and
Deaths Reported to AHDRA,
National Summary, August 30, 2009 – January 9, 2010**



Antigenic Characterization: CDC has antigenically characterized one seasonal influenza A (H1N1), seven influenza A (H3N2), six influenza B, and 944 2009 influenza A (H1N1) viruses collected since September 1, 2009.

One seasonal influenza A (H1N1) virus was tested and is related to the influenza A (H1N1) component of the 2009-10 Northern Hemisphere influenza vaccine (A/Brisbane/59/2007).

The seven influenza A (H3N2) viruses tested showed reduced titers with antisera produced against A/Brisbane/10/2007, the 2009-2010 Northern Hemisphere influenza A (H3N2) vaccine component, and were antigenically related to A/Perth/16/2009, the WHO recommended influenza A (H3N2) component of the 2010 Southern Hemisphere vaccine formulation.

Influenza B viruses currently circulating globally can be divided into two distinct lineages represented by the B/Yamagata/16/88 and B/Victoria/02/87 viruses. The influenza B component of the 2009-10 vaccine belongs to the B/Victoria lineage. The six influenza B viruses tested belong to the B/Victoria lineage and are related to the influenza vaccine component for the 2009-10 Northern Hemisphere influenza vaccine (B/Brisbane/60/2008).

Nine hundred forty-two (99.8%) of 944 2009 influenza A (H1N1) viruses tested are related to the A/California/07/2009 (H1N1) reference virus selected by WHO as the 2009 H1N1 vaccine virus. Two viruses (0.3%) tested showed reduced titers with antiserum produced against A/California/07/2009.

Annual influenza vaccination is expected to provide the best protection against those virus strains that are related to the vaccine strains, but limited to no protection may be expected when the vaccine and circulating virus strains are so different as to be from different lineages. Antigenic characterization of 2009 influenza A (H1N1) viruses indicates that these viruses are only distantly related antigenically and genetically to seasonal influenza A (H1N1) viruses, suggesting that little to no protection would be expected from vaccination with seasonal influenza vaccine. It is too early in the influenza season to determine if seasonal influenza viruses will circulate widely or how well the seasonal vaccine and circulating strains will match.



Antiviral Resistance: Since September 1, 2009, one seasonal influenza A (H1N1), eight influenza A (H3N2), one influenza B, and 830 2009 influenza A (H1N1) virus isolates have been tested for resistance to the neuraminidase inhibitors (oseltamivir and zanamivir), and 2,096 2009 influenza A (H1N1) original clinical samples were tested for a single known mutation in the virus that confers oseltamivir resistance. In addition, one seasonal influenza A (H1N1), 11 influenza A (H3N2), and 837 2009 influenza A (H1N1) virus isolates have been tested for resistance to the adamantanes (amantadine and rimantadine). The results of antiviral resistance testing performed on these viruses are summarized in the table below. Additional laboratories perform antiviral testing and report their results to CDC and positive results from that testing are included in the footnote.

Antiviral Resistance Testing Results on Samples Collected Since September 1, 2009.

	Viruses tested (n)	Resistant Viruses, Number (%)	Viruses tested (n)	Resistant Viruses, Number (%)	Isolates tested (n)	Resistant Viruses, Number (%)
		Osetamivir		Zanamivir		Adamantanes
Seasonal Influenza A (H1N1)	1	1 (100.0)	0	0 (0)	1	0 (0)
Influenza A (H3N2)	8	0 (0)	0	0 (0)	11	9 (81.8)
Influenza B	1	0 (0)	0	0 (0)	N/A*	N/A*
2009 Influenza A (H1N1)	2,926	39†‡ (1.3)	830	0 (0)	837	834 (99.6)

*The adamantanes (amantadine and rimantadine) are not effective against influenza B viruses.

†Two screening tools were used to determine oseltamivir resistance: sequence analysis of viral genes and a neuraminidase inhibition assay.

‡ Additional laboratories perform antiviral resistance testing and report their results to CDC. Three additional oseltamivir resistant 2009 influenza A (H1N1) virus has been identified by these laboratories since September 1, 2009, bringing the total number to 42.

All of the subtyped influenza A viruses reported during week 1 were 2009 influenza A (H1N1) viruses, and nearly all of 2009 H1N1 viruses tested since April 2009 have been resistant to the adamantanes (amantadine and rimantadine).

Antiviral treatment with oseltamivir or zanamivir is recommended for all patients with confirmed or suspected influenza virus infection who are hospitalized, are at higher risk for influenza complications, or who have lower respiratory tract or progressive disease. Additional information on antiviral recommendations for treatment and chemoprophylaxis of influenza virus infection is available at <http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm>.

2009 influenza A (H1N1) viruses were tested for oseltamivir resistance by a neuraminidase inhibition assay and/or detection of genetic sequence mutation, depending on the type of specimen tested. Original clinical samples were examined for a single known mutation in the virus that confers oseltamivir resistance in currently circulating seasonal influenza A (H1N1) viruses, while influenza virus isolates were tested using a neuraminidase inhibition assay that determines the presence or absence of neuraminidase inhibitor resistance, followed by neuraminidase gene sequence analysis of resistant viruses.

The majority of 2009 influenza A (H1N1) viruses are susceptible to the neuraminidase inhibitor antiviral medication oseltamivir; however, rare sporadic cases of oseltamivir resistant 2009 influenza A (H1N1) viruses have been detected worldwide. A total of 52 cases of oseltamivir resistant 2009 influenza A (H1N1) viruses have been identified in the United States since April 2009. While the total number of cases has not increased over the previous week, one previously reported case was reclassified and one new case was identified. Forty-two of these specimens



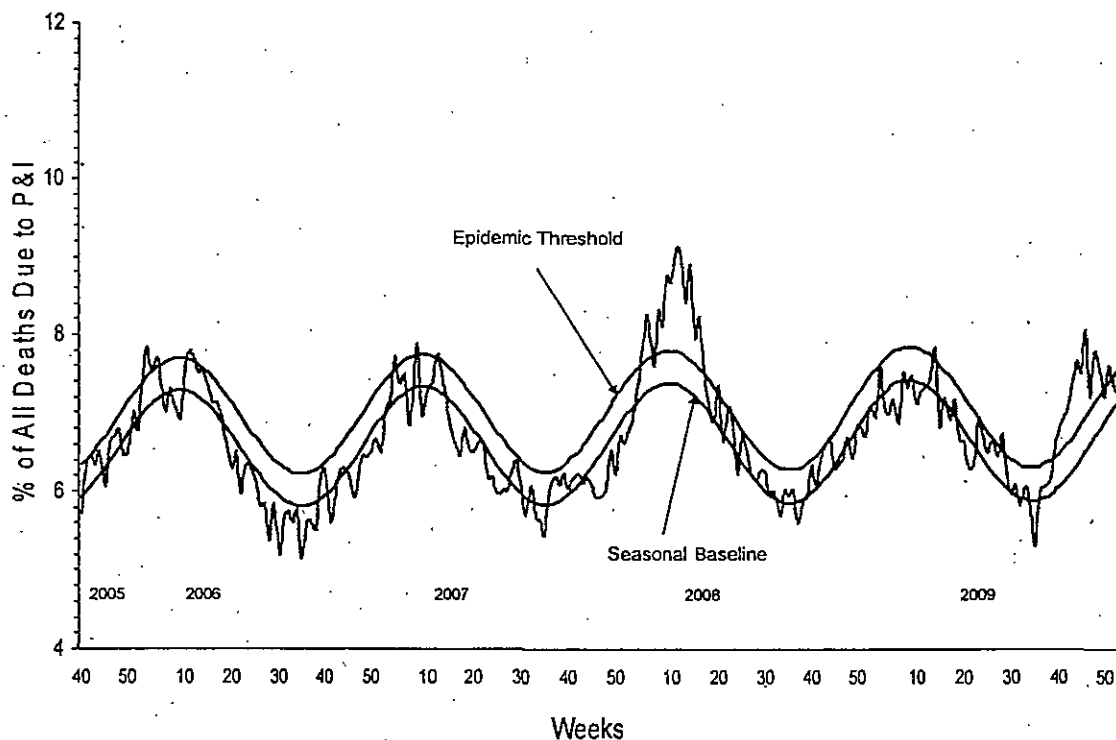
were collected after September 1, 2009. The proportion of oseltamivir-resistant 2009 H1N1 viruses does not represent the prevalence of oseltamivir-resistant 2009 H1N1 in the U.S. Most cases were tested because drug resistance was suspected. All tested viruses retain their sensitivity to the neuraminidase inhibitor zanamivir. Of the 52 total cases identified since April 2009, 40 patients had documented exposure to oseltamivir through either treatment or chemoprophylaxis, nine patients are under investigation to determine exposure to oseltamivir, and three patients had no documented oseltamivir exposure. Occasional development of oseltamivir resistance during treatment or prophylaxis is not unexpected. Enhanced surveillance, an increased availability of testing performed at CDC, and an increasing number of public health and other clinical laboratories performing antiviral resistance testing increase the number of cases of oseltamivir resistant 2009 influenza A (H1N1) viruses detected. All cases are investigated to assess the spread of resistant strains in the community.

To prevent the spread of antiviral resistant virus strains, CDC reminds clinicians and the public of the need to continue hand and cough hygiene measures for the duration of any symptoms of influenza, even while taking antiviral medications

(<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5832a3.htm>).

Pneumonia and Influenza (P&I) Mortality Surveillance: During week 1, 7.3% of all deaths reported through the 122-Cities Mortality Reporting System were due to P&I. This percentage was below the epidemic threshold of 7.6% for week 1.

Pneumonia and Influenza Mortality for 122 U.S. Cities Week ending 1/9/2010



2009-2010 Influenza Season – Week 1, ending January 9, 2010

Influenza-Associated Pediatric Mortality: Seven influenza-associated pediatric deaths were reported to CDC during week 1 (Illinois, Michigan, New York [2], Oregon, and Texas [2]). Six deaths were associated with 2009 influenza A (H1N1) virus infection and one was associated with an influenza A virus for which the subtype was undetermined.. The deaths reported during week 1 occurred between October 11 and December 19, 2009.

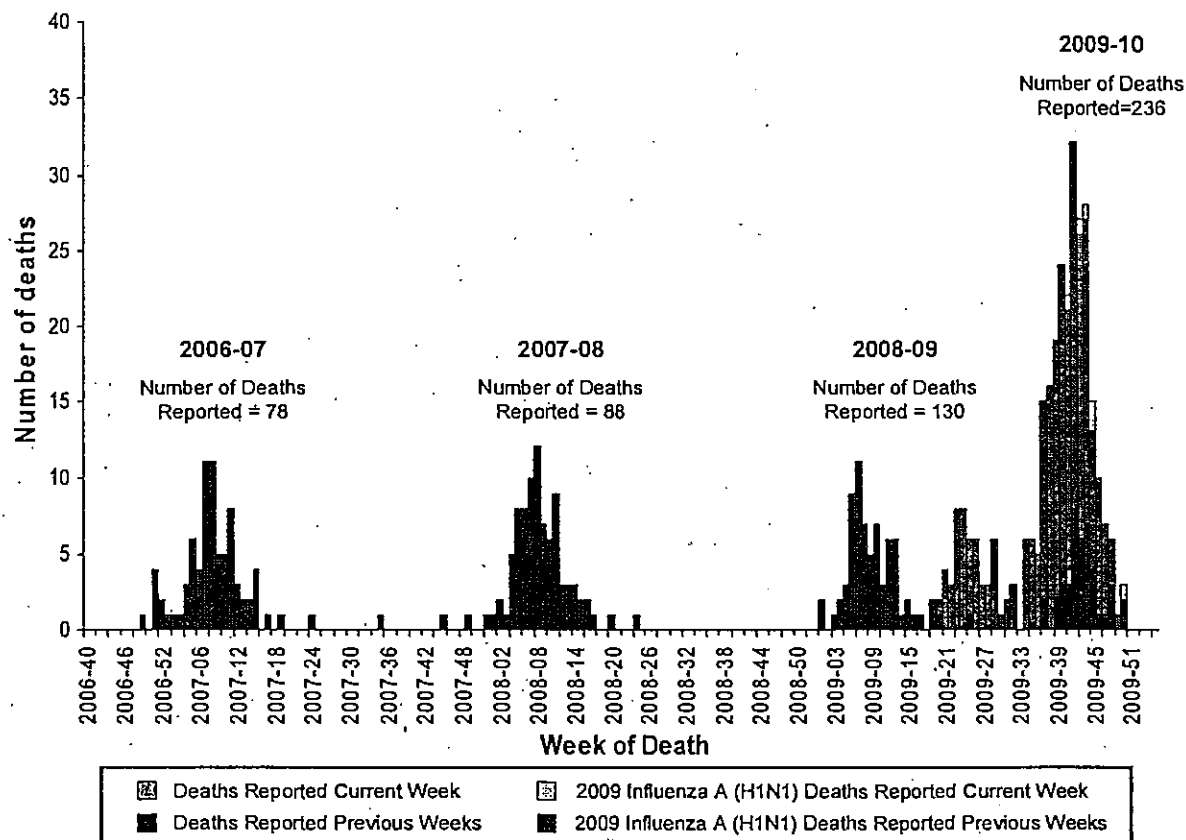
Since August 30, 2009, CDC has received 236 reports of influenza-associated pediatric deaths that occurred during the current influenza season (43 deaths in children less than 2 years old, 26 deaths in children 2-4 years old, 87 deaths in children 5-11 years old, and 80 deaths in children 12-17 years old). One hundred ninety-five (83%) of the 236 deaths were due to 2009 influenza A (H1N1) virus infections, 40 were associated with an influenza A virus for which the subtype is undetermined, and one was associated with an influenza B virus infection. A total of 255 deaths in children associated with 2009 influenza A (H1N1) virus infection have been reported to CDC.

Among the 236 deaths in children, 121 children had specimens collected for bacterial culture from normally sterile sites and 39 (32.2%) of the 121 were positive; *Streptococcus pneumoniae* was identified in 10 (25.6%) of the 39 children and *Staphylococcus aureus* was identified in 11 (28.2%) of the 39 children. Two *S. aureus* isolates were sensitive to methicillin, eight were methicillin resistant, and one did not have sensitivity testing performed. Twenty-six (66.7%) of the 39 children with bacterial coinfections were five years of age or older, and 14 (35.9%) of the 39 children were 12 years of age or older.

Laboratory-Confirmed Influenza-Associated Pediatric Deaths by Date and Type/Subtype of Influenza.

Date	2009 H1N1 Influenza	Influenza A-Subtype Unknown	Seasonal Influenza	Total
Number of Deaths REPORTED for Current Week – Week 1 (Week ending January 9, 2010)	6	1	0	7
Number of Deaths OCCURRED since August 30, 2009	195	40	1	236
Number of Deaths OCCURRED since April 26, 2009	255	43	2	300

Number of Influenza-Associated Pediatric Deaths by Week of Death: 2006-07 season to present



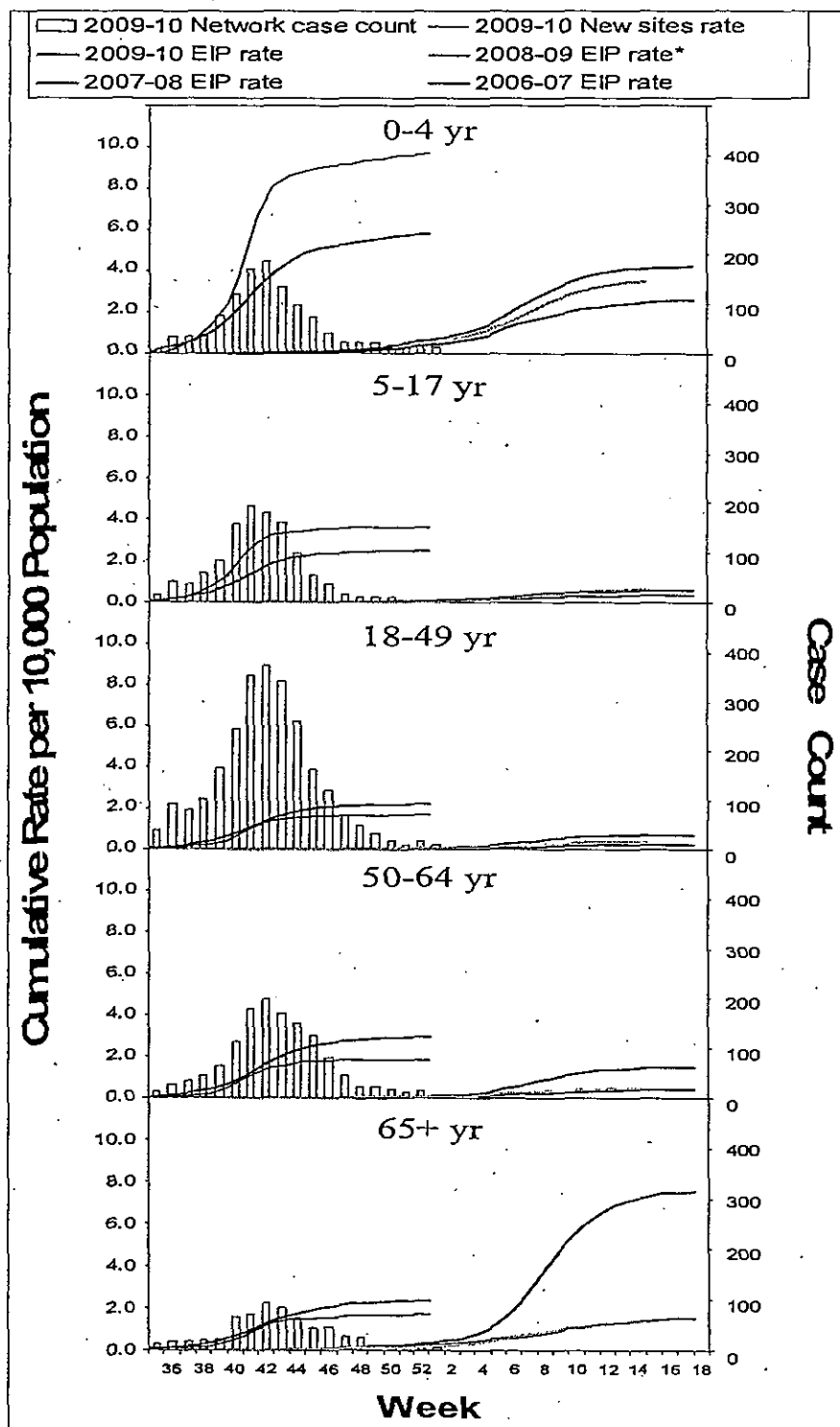
Influenza-Associated Hospitalizations: Laboratory-confirmed influenza-associated hospitalizations are monitored using a population-based surveillance network that includes the 10 Emerging Infections Program (EIP) sites (CA, CO, CT, GA, MD, MN, NM, NY, OR and TN) and 6 new sites (IA, ID, MI, ND, OK and SD).

During September 1, 2009 – January 9, 2010, the following preliminary laboratory-confirmed overall influenza associated hospitalization rates were reported by EIP and the new sites (*rates include influenza A, influenza B, and 2009 influenza A (H1N1)*):

Rates [EIP (new sites)] for children aged 0-4 years and 5-17 years were 5.9 (9.7) and 2.5 (3.6) per 10,000, respectively. Rates [EIP (new sites)] for adults aged 18-49 years, 50-64 years, and ≥ 65 years were 2.2 (1.7), 2.9 (1.8) and 2.4 (1.7) per 10,000, respectively.



EIP Influenza Laboratory-Confirmed Cumulative Hospitalization Rates, 2009-10 and Previous Three Seasons*



* The 2008-09 EIP rate ended as of April 14, 2009 due to the onset of the 2009 H1N1 season.

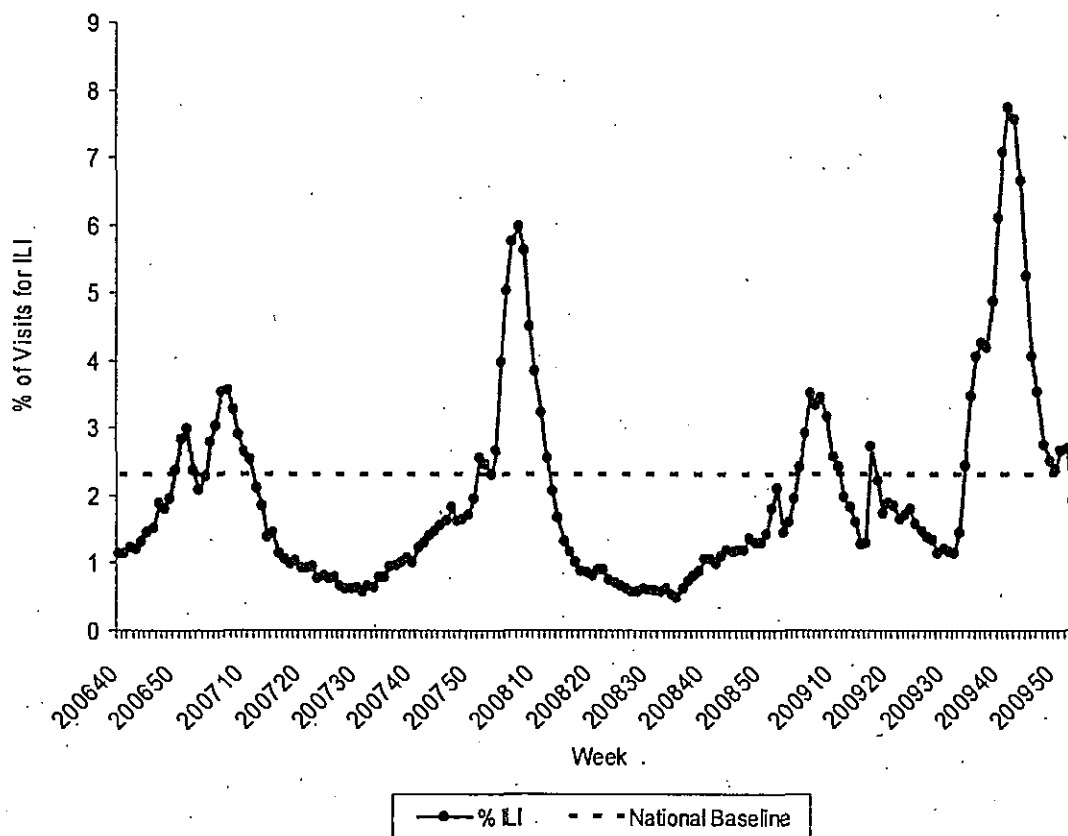


2009-2010 Influenza Season – Week 1, ending January 9, 2010

Outpatient Illness Surveillance: Nationwide during week 1, 1.9% of patient visits reported through the U.S. Outpatient Influenza-like Illness Surveillance Network (ILINet) were due to influenza-like illness (ILI). This percentage is below the national baseline of 2.3%.

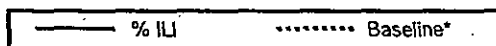
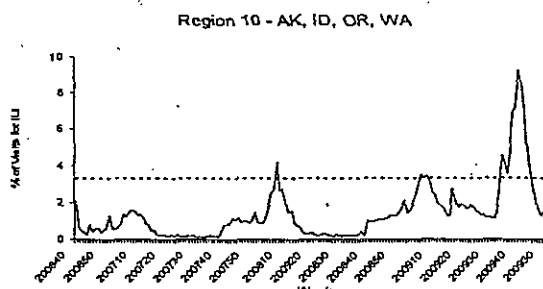
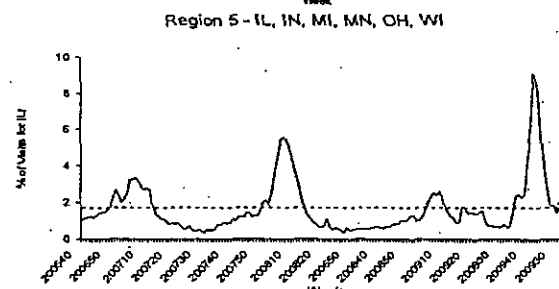
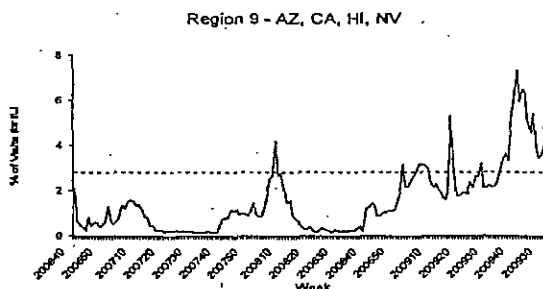
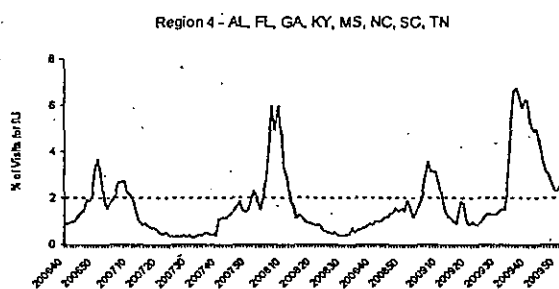
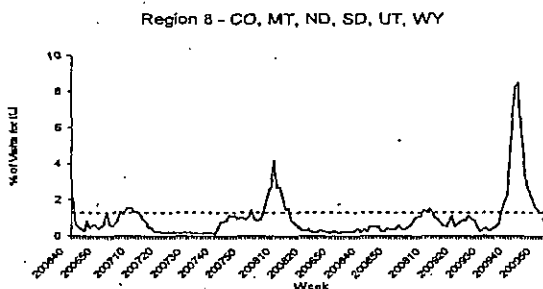
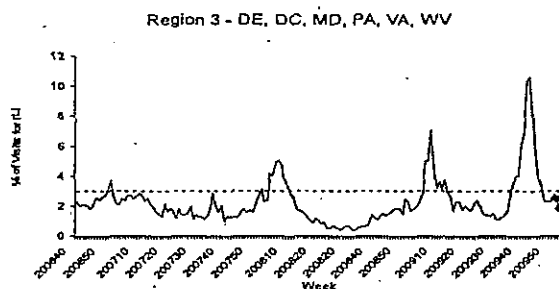
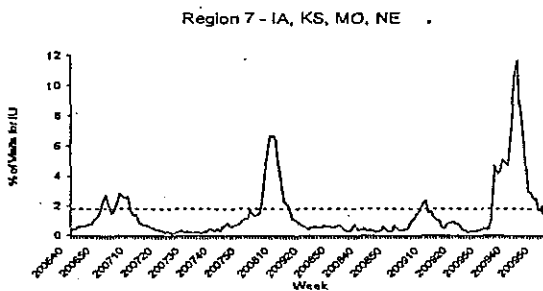
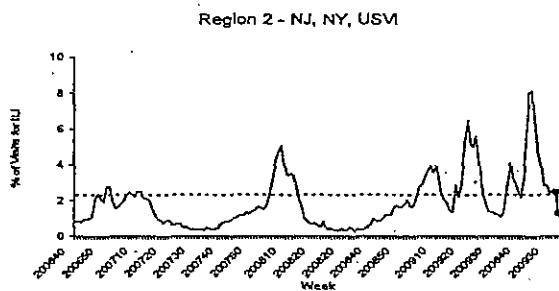
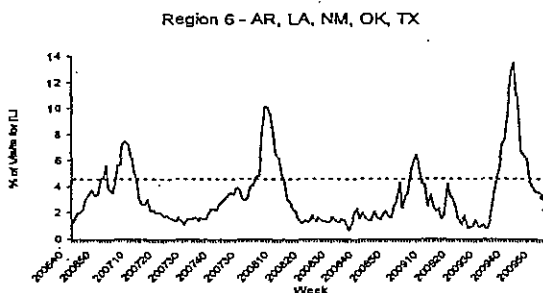
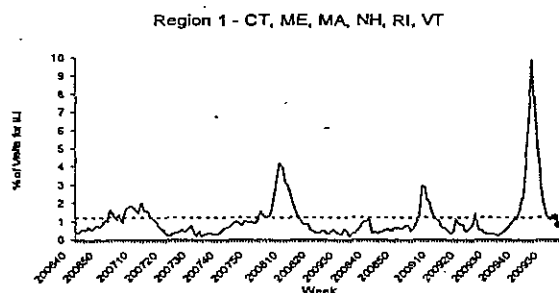
The increase in the percentage of outpatient visits for ILI during weeks 51 and 52 is likely influenced by a reduction in routine health care visits during the holiday season, as has occurred during previous seasons.

Percentage of Visits for Influenza-like Illness (ILI) Reported by the U.S. Outpatient Influenza-like Illness Surveillance Network (ILINet), Weekly National Summary, October 1, 2006 – January 9, 2010



On a regional level, the percentage of outpatient visits for ILI ranged from 0.6% to 3.8% during week 1. One of the 10 regions (Region 9) reported a proportion of outpatient visits for ILI above its region-specific baseline levels. Regions 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, and 10 reported ILI below their region-specific baselines. (Note: Use of the national baseline for regional ILI data or regional baselines for state-level data is not appropriate.)





NOTE: Scales differ between regions

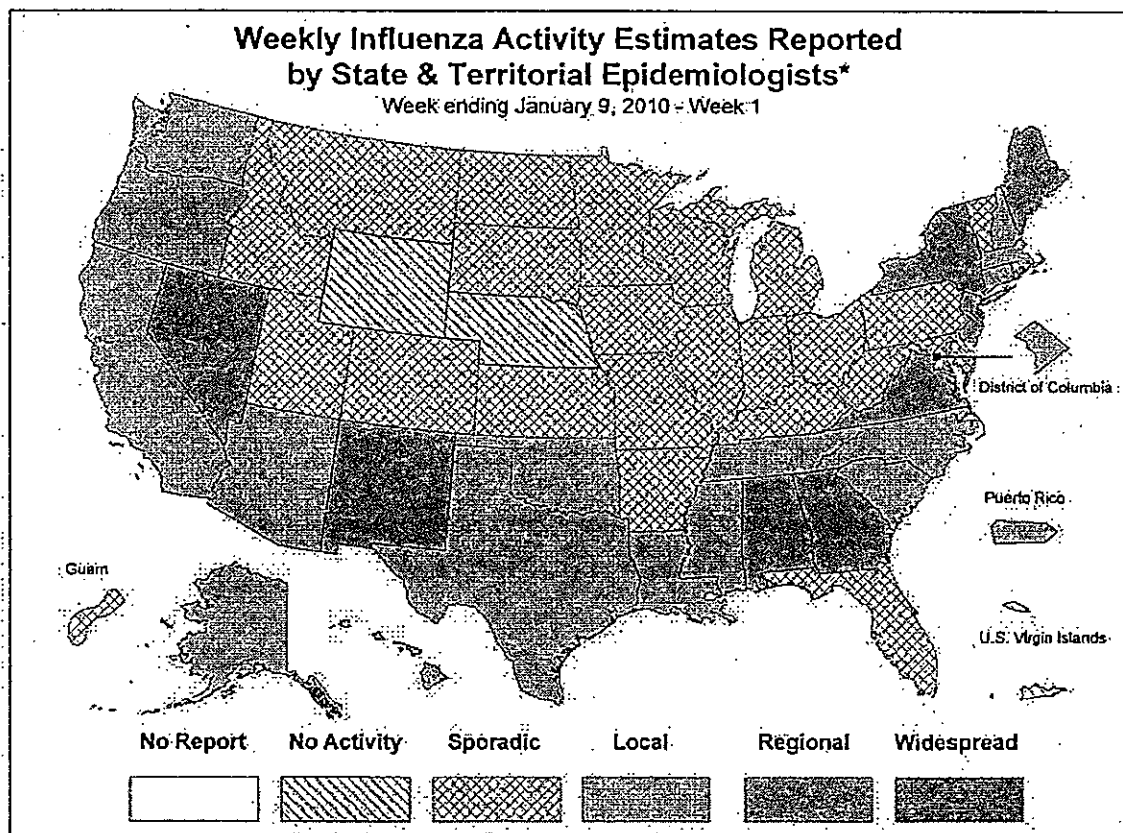
*Use of the regional baselines for state data is not appropriate.



Geographic Spread of Influenza as Assessed by State and Territorial Epidemiologists: The influenza activity reported by state and territorial epidemiologists indicates geographic spread of both seasonal influenza and 2009 influenza A (H1N1) viruses and does not measure the severity of influenza activity.

During week 1, the following influenza activity was reported:

- No states reported widespread influenza activity.
- Regional influenza activity was reported by nine states (Alabama, Georgia, Hawaii, Maine, Nevada, New Jersey, New Mexico, New York, and Virginia).
- Local influenza activity was reported by the District of Columbia, Puerto Rico, and 15 states (Alaska, Arizona, California, Connecticut, Louisiana, Massachusetts, Mississippi, New Hampshire, North Carolina, Oklahoma, Oregon, South Carolina, Tennessee, Texas, and Washington).
- Sporadic influenza activity was reported by Guam and 24 states (Arkansas, Colorado, Delaware, Florida, Idaho, Illinois, Indiana, Iowa, Kansas, Kentucky, Maryland, Michigan, Minnesota, Missouri, Montana, North Dakota, Ohio, Pennsylvania, Rhode Island, South Dakota, Utah, Vermont, West Virginia, and Wisconsin).
- The U.S. Virgin Islands and two states (Nebraska and Wyoming) reported no influenza activity.



* This map indicates geographic spread & does not measure the severity of influenza activity

A description of surveillance methods is available at: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivity.htm>
Report prepared: January 15, 2010.

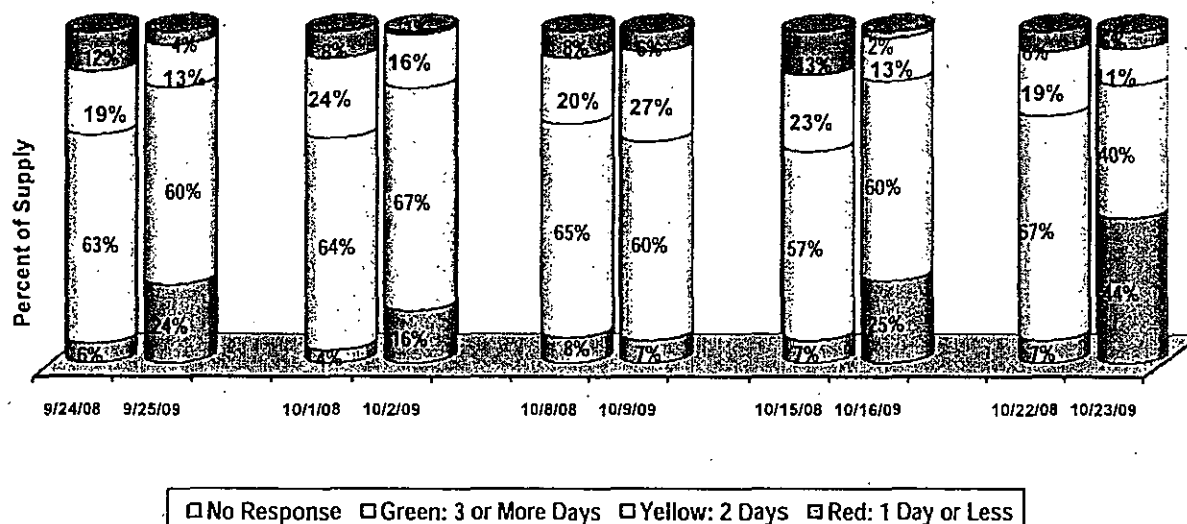


医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2009. 11. 12	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	ABC Newsletter #38. 2009 Oct 23; 13-14.	公表国 ヨーロッパ	
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 107	OEU規制当局はインフルエンザパンデミック時の献血条件緩和を検討 欧州連合の血液規制委員会(Blood Regulatory Committee)は、H1N1インフルエンザ・パンデミック時の供給確保のため2つの緩和策を検討していると報告した。ヨーロッパ各国の代表は、パンデミックが深刻化した場合、輸血用血液が10-15%不足するのではと懸念している。血液規制委員会は、ヨーロッパ血液連盟(EBA)や各国の監督官庁に9月末開催の会議への出席を依頼し、血液の安定供給のためにどの基準を緩和するかを検討した。 この結果、インフルエンザ様症状回復後の献血延期期間はEU指令では14日間だが、これを7日間に短縮することがドナー確保に大きな効果があると多くの国が評価した。また、ヘモグロビン値を女性12.5g/dL、男性13.5g/dLから女性12g/dL、男性13g/dLにすることについて合意した。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 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
	報告企業の意見	今後の対応 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。			

18

STOPLIGHT: Status of the ABC Blood Supply, 2008 vs. 2009



The order of the bars is (from top to bottom), red, yellow, green, and no response

EU Regulator Considers Relaxing Blood Donor Requirements for Flu Pandemic

The Blood Regulatory Committee of DG SANCO, the European regulator for blood requirements, is considering relaxing two of its rules to help assure sufficient blood supplies should an H1N1 flu pandemic create shortages, according to a summary report issued by the committee. Representatives from various European countries and member states are concerned that a severe pandemic could result in a shortage of blood components of up to 10 or 15 percent.

To address this possibility, the committee asked the European Blood Alliance (EBA), the association of national suppliers and regional alliances in Europe, and the national regulators (the so-called "competent authorities" for each European Union [EU] member state or country) to attend a meeting at the end of September to discuss the potential impact of the flu on supply, to consider which rules might be relaxed to maintain an adequate supply, and to gather information from the member states on the measures and contingency plans they are considering in case the blood supply is at risk because an H1N1 influenza pandemic affects both donors and the staffs of national blood services.

The Blood Regulatory Committee sets standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage, and distribution of human blood and blood components. In advance of the meeting, it prepared a working paper providing background information on the following points to be addressed. The paper included:

1. An overview of the potential impact of a pandemic on the blood supply in the EU;
2. Identification of the best ways to correct a potential impact and maintain supply; and
3. An analysis of the potential conflicts between these strategies and the minimum standards for blood and blood components set by the European legislation.

During the meeting, participants were provided with several supporting documents, originating from either member states or the EBA.

(continued on page 14)

EBA Standards (continued from page 13)

Two EU standards were identified as being levers to increase the blood supply on an exceptional and temporary basis in case of a severe shortage. The first involves the deferral period after a potential donor's recovery from a flu-like illness. The EU directive requires that 14 days must elapse between the end of flu-like symptoms in a prospective donor and the donation. Most member states said that reducing this deferral to seven days would have a major effect on accepting donors during a pandemic.

The member states and the committee agreed to request a risk assessment from the European Centre for Disease Control and Prevention on the impact of reducing this deferral period from 14 days to seven or even five days.

In terms of acceptable hemoglobin levels in donors prior to donation, current EU rules state thresholds of 12.5 grams per deciliter (g/dL) for women and 13.5 g/dL for men. There was a consensus among the delegates to the meeting that for a pandemic, these levels could be reduced to 12 and 13 g/dL, respectively, without putting the health of the donors at risk.

FDA prefers to defer decisions. When a similar meeting was held earlier this year with officials from the FDA Centers for Biologics Research and Review and representations of various blood organizations, FDA said it preferred not to address "theoretical" questions on donor criteria. It said it would consider such issues as needed. (Source: Blood Regulatory Committee, Summary Report, 9/29/09) ♦

PEOPLE

Elizabeth G. Nabel will be leaving her current position as director of the National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) at the National Institutes of Health to become the next president of Brigham and Women's Hospital and Faulkner Hospital in Boston, the two medical centers announced on Thursday. She will start the new job on January 1, 2010, when the hospitals' current president, **Gary Gottlieb**, becomes president and chief executive of Boston's Partners HealthCare, the parent organization of the two medical centers and Massachusetts General Hospital. He is replacing **James Mongan**, who will be retiring at the end of the year. Nabel, a cardiologist who graduated from Cornell University Medical College, has served at Brigham and Women's before: she completed her internship and residency in internal medicine there, as well as a clinical and research fellowship in cardiovascular medicine. She served on the faculty at the University of Michigan in the 1990s, and she joined NHLBI in 1999.



CORRECTION: An article in the Oct. 16, 2009, *ABC Newsletter* misstated the relationship between Tom and Sue Zuck. She is his wife. We apologize for the mistake. ♦

Save the Date: FDA Workshop on Emerging Arboviruses

The blood banking community has learned that the Food and Drug Administration will be holding a workshop on emerging arboviruses and recipient safety on Dec. 14-15, 2009 at the National Institutes of Health in Bethesda, Md. The official announcement will be made in the next few weeks. Pre-registration for this free workshop will be required, and forms will be available at the time of the announcement.

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 2010年3月8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	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ			研究報告の 公表状況 Clinical Infectious Diseases 2010; 50(5): 672-678	公表国 オーストラリア	
販売名 (企業名)	①ノイアート静注用500単位 (ベネシス) ②ノイアート静注用1500単位 (ベネシス) ③ノイアート (ベネシス)					
研究報告の概要	背景 パンデミック 2009 インフルエンザ A 型ウイルス (H1N1) の重症感染は、妊娠、肥満、および免疫抑制を含むリスクファクターと関連している。重症の 1 例で免疫グロブリン G2 (IgG2) 欠損が同定されたことを受けて、我々は H1N1 感染患者のコホートでの IgG サブクラスのレベルを調べた。 方法 H1N1 の急性で重症の感染患者 (集中治療室での呼吸のサポートを必要とする感染と定義した)、中等度の H1N1 感染患者 (入院患者だが集中治療室へは収容されていない患者と定義した)、および健康な妊娠女性からランダムにサンプリングした被験者を対照として、患者および対照の血清 IgG および IgG サブクラスのレベルを含む特性を調べた。 結果 H1N1 感染した 39 例の患者 (重症感染が 19 例、そのうち 7 例が妊娠中；中等度感染が 20 例でそのうち 2 例が妊娠中) のうちで、低アルブミン血症 ($P < 0.001$)、貧血 ($P < 0.001$)、および総 IgG ($P = 0.01$)、IgG1 ($P = 0.022$)、IgG2 (19 例中 15 例 vs. 20 例中 5 例；$P = 0.001$；平均値 ± 標準偏差 [SD], 1.8 ± 1.7 g/L vs. 3.4 ± 1.4 g/L；$P = 0.003$) が低レベルであったことは、統計学的に有意に重症 H1N1 感染と関連していたが、多変量解析で統計学的に有意であったのは低アルブミン血症 ($P = 0.02$) と平均の IgG2 レベルが低値であったこと ($P = 0.043$) のみであった。IgG2 欠損患者で生存していた 15 例 (79%) のフォローアップを急性期の最初の検体採取後、平均 ($\pm$ SD) で 90 ± 23 日目 (範囲は 38-126 日目) に行ったところ、低アルブミン血症は大多数の症例で解消していたが、15 例中 11 例 (73%) の患者では IgG2 欠損はそのままであった。対照の健康な妊娠女性 17 例では、10 例で軽度の IgG1 および/または IgG2 レベルの低値が認められたが、H1N1 感染のあった妊娠患者では IgG2 レベルが有意に低かった ($P = 0.001$)。 結論 重症 H1N1 感染は IgG2 の欠損と関連し、それは患者の多くで持続性となるものと考えられる。IgG2 レベルの妊娠に関連した低下が、妊娠女性の全てとは言えないまでもいくらかの比率で H1N1 感染の重症度が増加することを説明するものかもしれない。H1N1 感染の発症機序における IgG2 欠損の役割を知るにはさらに研究が必要であるが、それはこのことが治療上意義を有する可能性があるからである。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 代表としてノイアート静注用 500 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アンチトロンビン III を濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
	報告企業の意見					今後の対応
	パンデミック 2009 インフルエンザ A 型ウイルス (H1N1) 重症感染と血清中の IgG2 低値は関連しているとの報告である。 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、製造工程にて十分に不活化・除去され则认为している。					本報告は本剤の安全性に影響を与えないものと考えるので、特段の措置はとらない。

19



Association between Severe Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection and Immunoglobulin G₂ Subclass Deficiency

C. L. Gordon,¹ P. D. R. Johnson,^{1,10} M. Permezel,⁵ N. E. Holmes,¹ G. Gutteridge,² C. F. McDonald,³ D. P. Eisen,^{6,10} A. J. Stewardson,⁶ J. Edington,⁷ P. G. P. Charles,¹ N. Crinis,⁴ M. J. Black,⁸ J. Torresi,^{1,10} and M. L. Grayson,^{1,4,9,10}

¹Infectious Diseases, ²Intensive Care, ³Respiratory, and ⁴Pathology Departments, Austin Health, ⁵Department of Obstetrics and Gynaecology, Mercy Hospital for Women, ⁶Victorian Infectious Diseases Service, Royal Melbourne Hospital, University of Melbourne, Melbourne, ⁷Intensive Care Unit, Bendigo Health, ⁸Pathology Department, Alfred Health, ⁹Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, and ¹⁰Department of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, Australia

Background. Severe pandemic 2009 influenza A virus (H1N1) infection is associated with risk factors that include pregnancy, obesity, and immunosuppression. After identification of immunoglobulin G₂ (IgG₂) deficiency in 1 severe case, we assessed IgG subclass levels in a cohort of patients with H1N1 infection.

Methods. Patient features, including levels of serum IgG and IgG subclasses, were assessed in patients with acute severe H1N1 infection (defined as infection requiring respiratory support in an intensive care unit), patients with moderate H1N1 infection (defined as inpatients not hospitalized in an intensive care unit), and a random sample of healthy pregnant women.

Results. Among the 39 patients with H1N1 infection (19 with severe infection, 7 of whom were pregnant; 20 with moderate infection, 2 of whom were pregnant), hypoalbuminemia ($P < .001$), anemia ($P < .001$), and low levels of total IgG ($P = .01$), IgG₁ ($P = .022$), and IgG₂ (15 of 19 vs 5 of 20; $P = .001$; mean value $\pm$ standard deviation [SD], 1.8 ± 1.7 g/L vs 3.4 ± 1.4 g/L; $P = .003$) were all statistically significantly associated with severe H1N1 infection, but only hypoalbuminemia ($P = .02$) and low mean IgG₂ levels ($P = .043$) remained significant after multivariate analysis. Follow-up of 15 (79%) surviving IgG₂-deficient patients at a mean ($\pm$ SD) of 90 ± 23 days (R, 38–126) after the initial acute specimen was obtained found that hypoalbuminemia had resolved in most cases, but 11 (73%) of 15 patients remained IgG₂ deficient. Among 17 healthy pregnant control subjects, mildly low IgG₁ and/or IgG₂ levels were noted in 10, but pregnant patients with H1N1 infection had significantly lower levels of IgG₂ ($P = .001$).

Conclusions. Severe H1N1 infection is associated with IgG₂ deficiency, which appears to persist in a majority of patients. Pregnancy-related reductions in IgG₂ level may explain the increased severity of H1N1 infection in some but not all pregnant patients. The role of IgG₂ deficiency in the pathogenesis of H1N1 infection requires further investigation, because it may have therapeutic implications.

Since the onset of the current novel influenza A (H1N1) virus pandemic, it has been recognized that certain risk factors, such as pregnancy, obesity, and immunosup-

pression, are associated with severe disease [1, 2]. In Victoria, Australia, which was one of the key regions for the H1N1 pandemic in the Southern Hemisphere [3, 4], such risk factors have been frequently observed in our sickest patients, but the explanation for this association has remained elusive [5].

We identified immunoglobulin G₂ (IgG₂) subclass deficiency in 1 young pregnant patient who had an unusual presentation with severe H1N1 infection that required intensive care unit (ICU) admission. Because of this observation, we systematically assessed total IgG and IgG subclasses in all patients with H1N1 infection requiring ICU care (many of whom were pregnant) and

Received 21 August 2009; accepted 23 November 2009; electronically published 1 February 2010.

Presented in part: 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, CA, 12–15 September 2009 (abstract V-1269b).

Reprints or correspondence: Prof M. Lindsay Grayson, Infectious Diseases Dept, Austin Hospital, Austin Health, PO Box 5555, Studley Rd, Heidelberg, VIC, Australia 3084 (Lindsay.Grayson@austin.org.au).

Clinical Infectious Diseases 2010;50:672–678

© 2010 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2010/5005-0003\$15.00

DOI: 10.1086/650462

compared these results with those obtained from all inpatients with less severe H1N1 infection (ie, those patients who did not require ICU admission), as well as a random sample of healthy pregnant women who presented for routine antenatal care.

METHODS

The study was initially undertaken at Austin Health (AH), a tertiary university teaching hospital in Melbourne, Australia. After the observation of IgG₂ deficiency in a patient with H1N1 infection, all patients with polymerase chain reaction (PCR)-proven H1N1 infection who were sufficiently unwell to require admission to AH underwent routine hematological and biochemical assessment, had their serum immunoglobulin levels and subclasses determined, and were reviewed for their clinical features, demographic characteristics, and treatment outcome. Acute-phase serum samples were either assessed prospectively or were retrieved from storage for analysis; patients for whom there were no appropriate stored serum samples were noted but not included in the study. Because of the potential therapeutic implications of our initial findings, and after discussions with the Department of Human Health Victoria, we subsequently broadened recruitment to 2 other hospitals in Victoria (Royal Melbourne Hospital [RMH] and Bendigo Health [BH]), which were actively managing patients with severe H1N1 infection and had ICU admission criteria that were similar to those at AH, to obtain similar acute-phase serum specimens and clinical details.

The following definitions were used for the study: patients with severe H1N1 infection were defined as those with confirmed H1N1 infection who required admission to the ICU for respiratory (invasive or noninvasive mechanical ventilation) and/or vasopressor support, whereas patients with moderate H1N1 infection were defined as those who required hospital inpatient (but not ICU) care. Community-acquired pneumonia was defined according to the Infectious Diseases Society of America guidelines [6].

The clinical and laboratory features of patients with severe H1N1 infection at the 3 recruitment sites (AH, RMH, and BH) were compared with those of patients with moderate H1N1 infection (AH). All patients who were found to be IgG subclass deficient during their acute illness were followed up to obtain convalescent immunoglobulin and IgG subclass levels to assess whether the identified deficiency was transitory or persistent.

Because a large number of our patients with severe H1N1 infection were pregnant, we investigated the immunological status of a random sample of healthy pregnant women to compare these results with those observed among pregnant women with moderate and severe H1N1 infection. Thus, we obtained serum samples from 15–20 healthy pregnant women who had

antenatal outpatient visits at the Mercy Hospital for Women (Melbourne, Australia) on 19 or 20 July 2009.

All data were summarized and analyzed according to H1N1 infection severity (severe vs moderate), presence of pregnancy, and, if the patient was pregnant, presence of H1N1 illness (patients with H1N1 infection vs healthy control subjects). Ethics committee approval was obtained at all 4 participating centers that undertook the study.

Laboratory assays. The presence of H1N1 infection was confirmed by strain-specific PCR at the Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory and World Health Organization Influenza Reference Laboratory (Melbourne, Australia) using standard H1N1 assays.

Serum immunoglobulins (IgG, IgM, and IgA) were assessed using both a Beckman IMMAGE 800 analyzer (Beckman Coulter) and an Abbott Architect ci8200 analyzer (Abbott Laboratories, Abbott Park) in accordance with the manufacturers' instructions. Similarly, immunoglobulin subclasses (IgG₁, IgG₂, IgG₃, and IgG₄) were measured using Binding Site Human IgG Subclass kits on a Beckman IMMAGE 800 analyzer in accordance with the manufacturer's instructions. The reference ranges for normal adults according to the manufacturer were as follows: total IgG, 7.0–16.5 g/L; IgG₁, 3.8–9.3 g/L; IgG₂, 2.4–7.0 g/L; IgG₃, 0.22–1.76 g/L; IgG₄, 0.04–0.86 g/L. Routine hematological and biochemical analyses were performed in the Pathology Departments at contributing hospitals.

Statistical analysis. Univariate analysis was undertaken using Fisher's exact test, Student's *t* test, or the Wilcoxon rank-sum test (as appropriate) with Stata software, version 8.2 (Stata Corporation), to identify features associated with H1N1 infection severity. Variables that were potentially associated ($P < .2$) on univariate analysis were included in a multivariate analysis to identify features statistically associated with severe H1N1 infection. Similarly, a univariate analysis of the clinical and laboratory features of healthy vs H1N1-infected pregnant participants was undertaken to assess for any associations with the presence of H1N1 infection. A *P* value of $\leq .05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

Severe versus moderate H1N1 infection. A total of 47 patients with acute H1N1 infection (19 with severe infection and 28 with moderate infection) were assessed from 30 May through 16 August 2009. Appropriate serum specimens were available for 39 patients (19 with severe infection and 20 with moderate infection), and results are shown in Table 1. Among the 8 patients for whom no serum samples were available, no special features were noted to explain the lack of stored serum samples.

Patient demographic data and comorbidities for the 39 participants were similar between the severe and moderate H1N1

Table 1. Comparison of Results for Immunoglobulin (Ig) Levels for Patients with Severe versus Moderate H1N1 Infection

Variable	Severe H1N1 infection (n = 19)	Moderate H1N1 infection (n = 20)	P
Age, mean years $\pm$ SD (range)	36 $\pm$ 19 (16–79)	41 $\pm$ 16 (19–76)	.32
Male sex	7	11	.34
Pregnant ^a	7	2	.065
Comorbidity			
Hematological malignancy ^b	1	2	>.99
Solid-organ transplantation	0	2	.49
Asthma (requiring inhaled corticosteroids only)	3 ^c	6 ^d	.45
Obesity	1 ^c	3 ^d	.60
Diabetes mellitus	3 ^c	5 ^d	.70
Influenza-related myocarditis	1	0	...
Pneumonia present ^e	16	4	<.001
ICU management ^f			
Endotracheal intubation/ventilation alone	12	...	...
Endotracheal intubation/ventilation plus ECMO	2	...	...
Noninvasive ventilation/high-flow oxygen	5	...	...
Mortality	2	0	.23
Laboratory results			
Hemoglobin level, mean g/L ($\pm$ SD)	104 $\pm$ 23	133 $\pm$ 21	<.001
Leukocyte count, mean cells $\times 10^9$ /L ($\pm$ SD)	10.4 $\pm$ 10.5	8.7 $\pm$ 8.3	.56
Lymphocyte count, mean cells $\times 10^9$ /L ($\pm$ SD)	0.94 $\pm$ 0.5	3.0 $\pm$ 8.8	.31
Renal impairment (creatinine level >110 μ mol/L)	4	3	.70
Abnormal liver function	16	11	.08
Serum albumin level, mean g/L $\pm$ SD (range) ^g	23 $\pm$ 5 (16–34)	35 $\pm$ 5 (23–42)	<.001
Immunoglobulin data			
Mean day ($\pm$ SD) of H1N1 illness when serum immunoglobulins assessed (range)	6.2 $\pm$ 2.4 (3–11)	6.9 $\pm$ 6.1 (1–23)	.67
Low IgA	3 ^h	2 ^h	.66
Low IgM	2 ^h	4 ^h	.66
Low total IgG	12 ⁱ	4	.01
Total IgG levels, mean g/L ($\pm$ SD)	7.2 $\pm$ 5.5	9.7 $\pm$ 2.4	.069
Patients with low IgG ₁	11	4	.022
IgG ₁ levels, mean g/L ($\pm$ SD)	4.2 $\pm$ 3.9	5.2 $\pm$ 1.9	.31
Patients with low IgG ₂	15 ⁱ	5	.001
IgG ₂ levels, mean g/L ($\pm$ SD)	1.8 $\pm$ 1.7	3.4 $\pm$ 1.4	.003

NOTE. Data are no. of patients, unless otherwise indicated. Severe H1N1 infection was defined as requiring intensive care unit (ICU) admission and respiratory support. Moderate H1N1 infection was defined as requiring hospital admission but not ICU admission. ECMO, extra-corporeal membrane oxygenation; SD, standard deviation.

^a Of the 7 pregnant women with severe H1N1 infection, 2 had mild asthma (not using inhaled corticosteroids), whereas 1 pregnant woman with moderate H1N1 infection had both type 2 diabetes mellitus and obesity.

^b One patient in each group had chronic lymphocytic leukemia.

^c One patient had obesity and diabetes, and 1 patient had asthma and diabetes. All 3 patients had type 2 diabetes.

^d One patient had asthma, obesity, and diabetes; 2 patients had obesity and diabetes; 3 patients had asthma and diabetes; 1 patient had obesity and asthma. Two of 5 patients had type 1 diabetes, and 3 of 5 patients had type 2 diabetes.

^e Community-acquired pneumonia was defined according to Infectious Diseases Society of America guidelines [6].

^f Among patients who required endotracheal intubation/ventilation alone, ECMO, and noninvasive ventilation/high-flow oxygen, pregnancy was present in 4, 1, and 2 patients, respectively.

^g Serum albumin level on same day that immunoglobulin levels were measured.

^h Deficiencies in IgM and IgA were all mild.

ⁱ An additional patient who was 16 years and 11 months of age was not reported to have deficient immunoglobulin levels, because her immunoglobulin levels were within the pediatric range; however, these values would have been considered to be deficient if the adult (defined as ≥ 17 years of age) normal range values had been used.

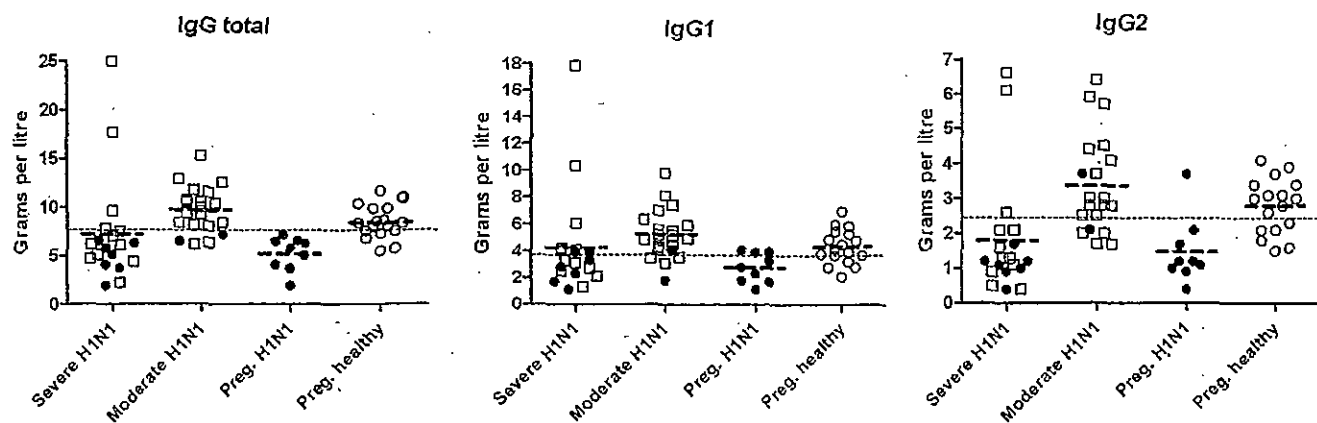


Figure 1. Serum immunoglobulin G (IgG) (total), IgG₁, and IgG₂ levels for patients with acute H1N1 infection stratified according to disease severity (severe vs moderate) and compared with healthy pregnant (Preg) patients. Data are shown for pregnant patients with H1N1 infection (●), nonpregnant patients with H1N1 infection (□), and healthy pregnant control patients (○). Dashed line, mean value of each grouping; dotted line, lower limit of normal adult range for the relevant immunoglobulin.

infection groups, except that pregnancy was more common among patients in the severe H1N1 infection group (7 of 19 vs 2 of 20); however, this difference did not achieve statistical significance ($P = .065$; Table 1).

Hypoalbuminemia and anemia were more common among patients with severe H1N1 infection ($P < .001$ for both; Table 1). Similarly, the presence of severe H1N1 infection was significantly associated with low levels of total IgG (12 of 19 vs 4 of 20 patients; $P = .01$), IgG₁ (11 of 19 vs 4 of 20 patients; $P = .022$) and IgG₂ (15 of 19 vs 5 of 20 patients; $P = .001$; Table 1 and Figure 1), compared with patients with moderate H1N1 infection. Furthermore, 1 patient with severe H1N1 infection (patient A) was a pregnant woman at 21 weeks gestation (age, 16 years and 11 months) who had an IgG₂ level of 1.1 g/L, which was reported as normal on the basis of the IgG₂ reference ranges used for children (age ≤ 16 years: 0.6–5.0 g/L) but would have been considered to be deficient if the adult reference ranges (age ≥ 17 years: 2.4–7.0 g/L) had been applied.

Assessment of the mean ($\pm$ standard deviation [SD]) concentrations of total IgG and IgG subclasses demonstrated that patients with severe H1N1 infection had significantly lower levels of IgG₂ (and therefore lower levels of total IgG) than did patients with moderate H1N1 infection (Table 1). However, the mean ($\pm$ SD) levels of IgG₁ (4.2 ± 3.9 vs 5.2 ± 1.9 g/L; $P = .31$), IgG₃ (0.50 ± 0.28 vs 0.77 ± 0.55 g/L; $P = .07$) and IgG₄ (0.28 ± 0.43 vs 0.24 ± 0.24 ; $P = .68$) were not significantly different between patients with severe and patients with moderate H1N1 infection (Figure 1).

The association between pregnancy, hypoalbuminemia, anemia, and low levels of IgG₂ with severe H1N1 infection were assessed in a multivariate model. The results are shown in Table 2. Abnormal liver function test results were not included in this analysis, because they were correlated with hypoalbumi-

nemia ($P = .024$). After this analysis, only low mean serum concentrations of IgG₂ and albumin remained statistically significantly associated with severe H1N1 infection, compared with moderate H1N1 infection ($P = .043$ and $P = .02$, respectively; Table 2).

Among the 21 patients identified as IgG₂ deficient during the acute stage of H1N1 infection (16 with severe infection, including patient A; 5 with moderate infection), convalescent serum samples was obtained from 15 patients (71%; 11 with severe infection, 6 of whom were pregnant; 4 with moderate infection, 1 of whom was pregnant) a mean ($\pm$ SD) of 90 ± 23 days (range, 38–126 days) after the initial acute-phase specimen was obtained. Convalescent-phase serum samples were not available for 6 patients, because 2 had died, 3 were not contactable, and 1 refused testing. Serum IgG₂ results are shown in Figure 2. Among the 11 patients with previous severe H1N1 infection, serum IgG₂ levels remained in the deficient range for 8 (73%; 3 postpartum, one pregnant, and 4 nonpregnant; Figure 2). Two of the 3 patients with severe H1N1 infection with normal convalescent serum IgG₂ levels were postpartum women; 1 of these 2 women had received intravenous pooled immunoglobulin as a component of her therapy for severe

Table 2. Multivariate Analysis of Features Potentially Associated with Severe versus Moderate H1N1 Infection

Variable	Odds ratio (95% confidence interval)	P
Pregnancy	8.9 (0.32–248.2)	.20
Mean hemoglobin per g/L	1.01 (0.94–1.08)	.80
Mean serum albumin per g/L	1.6 (1.08–2.3)	.02
Mean immunoglobulin G ₂ level per g/L	2.25 (1.03–4.92)	.043

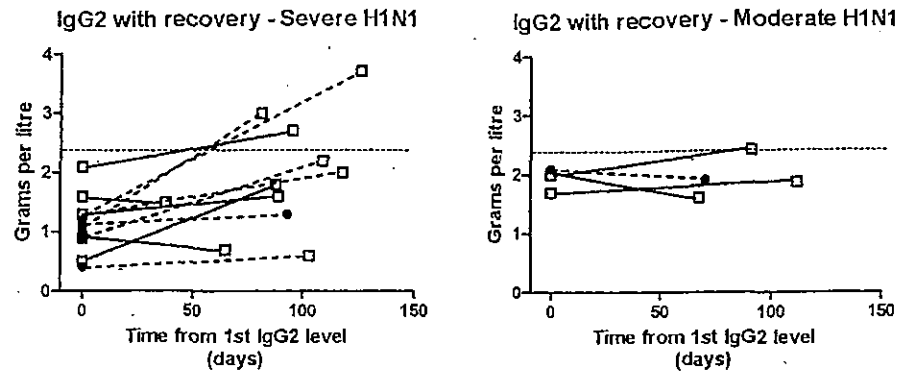


Figure 2. Comparison of serum immunoglobulin G subclass 2 (IgG₂) levels among patients with IgG₂ deficiency during severe H1N1 infection and with recovery (nonpregnant and pregnant women). Data are shown for pregnant patients with H1N1 infection (●) and nonpregnant patients with H1N1 infection (□). Dashed line, pregnant patient at time of initial IgG₂ sample; dotted line, lower limit of normal adult range for IgG₂.

H1N1 infection, but this was 77 days before testing of convalescent-phase serum samples. Notably, the only patient with severe H1N1 infection with normal convalescent-phase IgG₂ levels who was nonpregnant was only mildly deficient during the acute phase of illness (acute-phase IgG₂ level, 2.1 g/L; convalescent-phase IgG₂ level, 2.6 g/L; normal range, ≥ 2.4 g/L). Of the 4 patients with moderate H1N1 infection who were assessed at follow-up, 3 remained IgG₂ deficient, including 1 woman who was still pregnant at this time (Figure 2).

Persistence of immunoglobulin deficiency was less prominent for non-IgG₂ subclasses. Among the 8 patients with severe H1N1 infection who were initially deficient in IgG₁, 6 had normal IgG₁ levels on testing of convalescent-phase serum samples (data not shown). Similarly, hypoalbuminemia had resolved in most patients (9 of 14 assessable patients); however, of the other 5 patients, 2 remained pregnant at the time of follow-up.

Immunoglobulin levels and pregnancy. A total of 9 patients with H1N1 infection were pregnant (23%; Table 1). Serum immunoglobulin levels for these patients were compared with levels for 17 healthy pregnant control subjects, and results are shown in Figure 1 and Table 3. The healthy pregnant women were slightly older than those with H1N1 infection, but both groups were similar with regard to mean gestation period (Table 3). Among the 17 healthy patients, 10 had mildly low IgG₁ and/or IgG₂ levels, compared with the standard reference range for nonpregnant women (IgG₁ alone, 4 patients; IgG₂ alone, 4 patients; IgG₁ and IgG₂, 2 patients). However, pregnant women with H1N1 infection had significantly lower mean levels of total IgG ($P < .001$), IgG₁ ($P = .005$), and IgG₂ ($P = .001$) than did the 17 control subjects (Table 3 and Figure 1).

Table 3. Comparison of Results for Pregnant Women with H1N1 Infection versus Healthy Control Subjects

Variable	Patients with H1N1 infection ^a (n = 9)	Healthy control subjects ^b (n = 17)	P
Age, mean years $\pm$ SD (range)	24 $\pm$ 6.2 (16–37)	30 $\pm$ 3.9 (20–36)	.008
Gestation, mean weeks $\pm$ SD (range)	32 $\pm$ 6.0 (21–38)	35 $\pm$ 2.9 (29–40)	.16
Low total IgG	7 ^c	3	.009
Total IgG level, mean g/L ($\pm$ SD)	5.2 $\pm$ 1.7	8.5 $\pm$ 1.7	<.001
Low IgG ₁	6	6	.22
Mean ($\pm$ SD) IgG ₁ level, mean g/L ($\pm$ SD)	2.8 $\pm$ 1.1	4.4 $\pm$ 1.3	.005
Low IgG ₂	7 ^c	6	.097
IgG ₂ level, mean g/L ($\pm$ SD)	1.5 $\pm$ 1.0	2.8 $\pm$ 0.8	.001

NOTE. Data are no. of patients, unless otherwise indicated. IgG, immunoglobulin G.

^a Including 7 patients with severe H1N1 infection and 2 patients with moderate H1N1 infection.

^b Two healthy pregnant patients had gestational diabetes.

^c An additional patient who was 16 years and 11 months of age was not reported to have deficient immunoglobulin levels, because her immunoglobulin levels were within the pediatric range; however, these values would have been considered to be deficient if the adult (defined as ≥ 17 years of age) normal range values had been used.

DISCUSSION

Although a number of authors have described the clinical features of H1N1 infection [7–9], including those of pregnancy as a risk factor for severe H1N1 infection [10], this is, to our knowledge, the first report to identify a potential association between H1N1 disease severity and the presence of immunoglobulin subclass deficiency. Patients with severe H1N1 infection were significantly more likely to be deficient in IgG₂ than were patients with moderate H1N1 infection ($P = .001$); IgG₂ deficiency was not necessarily noticeable if only total IgG levels were assessed. Furthermore, our findings suggest that, for the majority of such patients (11 of 15 patients; 73%), IgG₂ deficiency persists after recovery from H1N1 infection, regardless of whether the illness was associated with possible risk factors, such as pregnancy. Low IgG₂ levels are therefore less likely to be simply related to a severe inflammatory response, as is sometimes noted for acute-phase reactants, such as albumin, creatine kinase, and lactate dehydrogenase [8, 11].

IgG subclass deficiency is usually asymptomatic, and low levels of 1 or more IgG subclasses can be found in 2%–20% of healthy individuals [12, 13]. If symptomatic, patients with IgG subclass deficiency tend to have recurrent sinopulmonary bacterial infections [13]. However, to our knowledge, IgG subclass deficiency has not been studied in detail in humans with influenza infection, although in mouse models, anti-influenza antibody (and specifically IgG) has a key role in virus control in the lower respiratory tract, compared with the upper respiratory tract [14, 15]. In humans, Logtenberg et al [16] described a single patient with severe transitory hypogammaglobulinemia associated with acute influenza A virus infection. However, in this case, all immunoglobulin classes (IgG, IgM, and IgA) were affected. Other than this report, we can find no other association between influenza and immunoglobulin deficiency.

Thus, it is uncertain whether we have simply identified a cohort of patients with H1N1 infection with underlying unrecognized IgG₂ deficiency, or whether there is an interaction between the H1N1 virus and the host that leads to such deficiency. Given that the half-life of IgG₂ is ~3 weeks [17], a potent and specific interaction between H1N1 virus and host B cells would need to occur to lead to such a precipitous decrease in serum IgG₂. Bone marrow apoptosis of B cells by influenza virus has been demonstrated in mice [18], but how this relates to disease in humans remains unclear. However, the fact that the IgG₂ deficiency that we identified appears to persist in most cases long after disease resolution (convalescent serum samples were collected a mean ($\pm$ SD) of 90 ± 23 days after the acute phase of illness) suggests the possibility of potential long-term implications for these patients and that follow-up of moderate and severe cases of H1N1 infection may be warranted.

Because of our findings, we hypothesize that IgG₂ deficiency may be associated with an inability to mount an early effective immune response to influenza and may therefore be linked to severe disease. Furthermore, if the IgG₂ deficiency that we observed is long-lasting or permanent, will this affect the patients' likely response to influenza vaccination? Response to influenza vaccination is measured by specific neutralization assays, rather than by total immunoglobulin concentrations, and it is not known whether response to influenza vaccination by individuals who are IgG₂ subclass deficient is diminished.

Pregnancy is a known risk factor for increased severity of both seasonal and pandemic influenza infections [19–23], which is thought to be attributable to pregnancy-related physiologic and immunologic changes, such as decreased lung capacity and increased cardiovascular demand, as well as a shift away from cell-mediated immunity to humoral immunity [24]. Our finding that a substantial number (10 of 17) of our healthy pregnant cohort had mildly low IgG₁ and/or IgG₂ levels is consistent with the known decrease in immunoglobulin levels that occurs during normal pregnancy and resolves after delivery [25, 26]. Low IgG₂ levels in pregnant women could therefore potentially explain why pregnancy appears to be a risk factor for severe H1N1 infection [2–4]. However, this alone does not appear to explain the significantly lower levels of IgG₂ observed among pregnant patients with H1N1 infection, compared with levels among our healthy pregnant control subjects ($P = .001$), nor the fact that IgG₂ deficiency persisted postpartum in some women with severe H1N1 infection.

Although IgG₂ deficiency appears to be associated with H1N1 infection severity, it remains uncertain whether administration of immunoglobulin to patients who are IgG₂ deficient is likely to be therapeutically beneficial. We administered pooled immunoglobulin to some of our patients with severe H1N1 infection who had IgG₂ deficiency, but our observations were uncontrolled. Nevertheless, convalescent blood products were administered during the Spanish influenza pandemic with a reduction in mortality [27], and more recently, convalescent-phase plasma samples obtained from a patient who recovered from H5N1 influenza infection was used successfully [28]. Further investigation of the use of convalescent-phase blood products in severe pandemic H1N1 infection is needed.

Our study has a number of important limitations, including being of relatively limited size and lacking suitable specimens to analyze patient cellular immunity or to assess influenza virus neutralization, and we have not compared our findings with those that might be expected among healthy nonpregnant control subjects. Furthermore, with the number of cases of H1N1 infection now decreasing in Australia, our findings need to be confirmed in other geographical locations (although the H1N1 strain circulating in Victoria appears to be the same as that isolated in the Northern Hemisphere) [4].

Nevertheless, we considered our finding of a statistically significant association between IgG₂ deficiency and H1N1 infection severity to be sufficiently notable and hypothesis-generating in terms of potential clinical therapeutic importance that prompt notification of these data to clinicians managing cases of H1N1 infection was warranted.

Acknowledgments

We are grateful to the medical and pathology staff at all participating centers, but particularly Geoff Raines, for his assistance in rapidly collating the clinical and laboratory data described. We are also grateful to the Ethics Committee members at all sites for the expedited review of our project submission.

Financial support. National Health and Medical Research Council of Australia Strategic Award.

Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

References

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection—California, April–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:536–541.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women—United States, April–May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:497–500.
- Department of Human Services, Victoria, Australia. <http://human.swineflu.health.vic.gov.au/>. Accessed 20 July 2009.
- World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009—update 58. http://www.who.int/csr/don/2009_07_06/en/index.html. Accessed 14 January 2010.
- Grayson ML, Johnson PDR. Australia's influenza containment plan and the swine flu epidemic in Victoria. *Med J Aust* 2009; 191:150.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:S27–S72.
- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; 361:674–679.
- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al; the INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680–689.
- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, 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; 360:2605–2615.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374:451–458.
- Hedlund JU, Hansson LO, Ortvist AB. Hypoalbuminemia in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155:1438–1442.
- Shackelford PG, Granoff DM, Madassery JV, Scott MG, Nahm MH. Clinical and immunologic characteristics of healthy children with subnormal serum concentrations of IgG2. *Pediatr Res* 1990; 27:16–21.
- Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:396–414.
- Ramphal R, Coglian RC, Shands JW Jr., Small PA Jr. Serum antibody prevents lethal murine influenza pneumonia but not tracheitis. *Infect Immun* 1979; 25:992–997.
- Palladino G, Mozdzanowska K, Washko G, Gerhard W. Virus-neutralizing antibodies of immunoglobulin G (IgG) but not of IgM or IgA isotypes can cure influenza virus pneumonia in SCID mice. *J Virol* 1995; 69:2075–2081.
- Logtenberg SJ, Pasma FH, Wolfhagen MJ, Dikkeschei LD, Bilo HJ. Disappearance of immunoglobulins in acute phase of influenza A infection. *Lancet* 2006; 368:1546.
- Watkins J, Tee DEH. Catabolism of γ G-globulin and myeloma proteins of the subclasses γ G₁ and γ G₂ in a healthy volunteer. *Immunology* 1970; 18:537–543.
- Sedger LM, Hou S, Osvalth SR, et al. Bone marrow B cell apoptosis during in vivo influenza virus infection requires TNF-alpha and lymphotoxin-alpha. *J Immunol* 2002; 169:6193–6201.
- Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P; epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(33):pii:19309.
- Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148:1094–1102.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:95–100.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al; the 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935–1944.
- Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1705–1712.
- Ramsey PS, Ramin KD. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:553–569.
- Yasuhara M, Tamaki H, Iyama S, Yamaguchi Y, Tachi J, Amino N. Reciprocal changes in serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) and complements (C3, C4) in normal pregnancy and after delivery. *J Clin Lab Immunol* 1992; 38:137–141.
- Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36:248–255.
- Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 2006; 145:599–609.
- Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2007; 357:1450–1451.

医薬品

医薬部外品

化粧品

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 2010年3月26日	新医薬品等の区分 該当なし	厚生労働省処理欄	
一般の名称	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ			研究報告の 公表状況	CDC/Emerging Infections Disease/2010/03/25		公表国 日本
販売名 (企業名)	①ノイアート静注用500単位 (ベネシス) ②ノイアート静注用1500単位 (ベネシス) ③ノイアート (ベネシス)						
研究報告の概要	世界的に流行している (H1N1) 2009 ウイルスの献血血液の輸血を介した伝播の可能性に関心が寄せられている。 日本赤十字血液センターは、献血後に世界的に流行している (H1N1) 2009 ウイルス感染の可能性を示す情報のある血液製剤を止め、NAT で血液製剤のウイルス遺伝子を確認することを試みた。 2009 年 6～11 月の間の血液サンプルは献血から製造された血漿そして赤血球製剤から集められた、献血後情報は、献血後まもなく世界的に流行している (H1N1) 2009 ウイルス感染との診断を示唆した。 ウイルス RNA は、血漿サンプルそして赤血球画分はそれぞれ QIAamp Virus Biorobot MDx kit (QIAGEN, Valencia, CA, USA) そして High Pure Viral Nucleic Acid Large Volume Kit (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) によって抽出した。 RNA サンプルは、PRISM 7900 (Applied Biosystem, Foster City, CA, USA) を用いてインフルエンザ A 型の赤血球凝集素 (HA) とマトリックス (M) の遺伝子をリアルタイム逆転写-PCR (RT-PCR) にかけた。 HA の RT-PCR は世界的に流行している (H1N1) 2009 ウイルスに特異的であったが、M の PT-PCR は世界的に流行している (H1N1) 2009 ウイルスと季節性インフルエンザ A ウイルスの両方検出できるように設計された。 プローブそしてプライマーの配列は日本の国立感染症研究所によって開発されたプロトコルに従って合成された。 献血血液サンプルを用いての試験前に、NAT システムの感度はスパイク実験によって確認した。 NAT は献血後 7 日以内にインフルエンザの症状を示した 96 人のドナーから 96 の血漿と 67 の赤血球サンプルを用いて実施された。 20 人のドナーについては、世界的に流行している (H1N1) 2009 は献血後 1 日以内に、そして他の 20 人については献血後 2 日以内に診断された。 世界的に流行している (H1N1) 2009 ウイルスはどの試験サンプルからも検出されなかった、しかし外部陽性コントロールでは一貫して検出された。 これらの結果は、世界的に流行している (H1N1) 2009 ウイルスによるウイルス血症は、あるとしても非常に低く現行の NAT では見逃されているかもしれないこと、あるいはウイルス血症の期間がウイルス血症を確認するにはあまりにも短いことを示唆している。 輸血による世界的に流行しているインフルエンザの伝播のリスクは低いようであるが、にもかかわらず、さらにこのリスクを解明する調査が必要である。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 代表としてノイアート静注用 500 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アンチトロンビン III を濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。	
	報告企業の意見					今後の対応	
日本赤十字血液センターの献血後にインフルエンザの症状を示したドナーにおける、NAT によるパンデミック A (H1N1) 2009 インフルエンザウイルスの調査報告である。 インフルエンザ A (H1N1) はオルソミクスウイルス科に属し、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、製造工程にて十分に不活化・除去され则认为している。					本報告は本剤の安全性に影響を与えないものと考えるので、特段の措置はとらない。		

20

LETTERS

Risk for Transmission of Pandemic (H1N1) 2009 Virus by Blood Transfusion

To the Editor: Influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus emerged in early 2009 in Mexico and has since spread worldwide. In Japan, the first outbreak of the novel influenza was reported in May 2009 (1) and became pandemic in November. Although no cases of transfusion-transmitted influenza have been published, evidence exists of brief viremia before onset of symptoms (2,3). The possibility of transmission of this virus through transfusion of donated blood is of concern. The Japanese Red Cross Blood Centers have intercepted blood products with accompanying postdonation information indicating possible pandemic (H1N1) 2009 infection and attempted to identify the viral genome in those products by using nucleic acid amplification technology (NAT).

During June–November 2009, blood samples were collected from plasma and erythrocyte products that had been processed from donations; postdonation information indicated diagnosis of pandemic (H1N1) 2009 infection soon after donation. Viral RNA was extracted from plasma samples and erythrocyte fractions by using a QIAamp Virus Biorobot MDx kit (QIAGEN, Valencia, CA, USA) and a High Pure Viral Nucleic Acid Large Volume kit (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA), respectively. RNA samples were subjected to real-time reverse transcription–PCR (RT-PCR) of hemagglutinin (HA) and matrix (M) genes of influenza A by using PRISM 7900 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). The RT-PCR of HA was specific for pandemic (H1N1) 2009 virus, whereas the RT-PCR of M was designed to detect both pandemic (H1N1) 2009 and seasonal influenza A viruses. The sequences of probes

and primers were synthesized according to the protocols developed by the Japanese National Institute of Infectious Diseases (4). Either 200 μ L of a plasma sample or 100 μ L of packed erythrocytes was used for each test, and the test was performed 2 $\times$ for each gene in each sample. Before the investigation using donated blood samples, the sensitivity of the NAT system was checked by spiking experiments. Viral particles of pandemic (H1N1) 2009 virus (A/California/04/2009 [H1N1]), donated by the National Institute of Infectious Diseases, were spiked into plasma and erythrocyte samples from healthy volunteers. Viral RNA was detected in the plasma samples spiked with viral particles corresponding to 300 genome equivalents/mL and in the packed erythrocyte samples spiked with viral particles corresponding to 3,000 genome equivalents/mL.

NAT was conducted by using 96 plasma and 67 erythrocyte samples obtained from 96 blood donors who had

symptoms of influenza within 7 days postdonation. For 20 donors, pandemic (H1N1) 2009 was diagnosed within 1 day postdonation and, for another 20, within 2 days postdonation (Figure). Pandemic (H1N1) 2009 virus was not found in any of the samples tested, but it was consistently detected in the external positive control. These results suggest that the viremia with pandemic (H1N1) 2009 virus, if any, is very low and can be missed by current NAT or that the viremic period is too brief to identify viremia. Although the risk for transmission of pandemic influenza by transfusion seems to be low, further investigation is needed to elucidate this risk.

Chieko Matsumoto,
Rieko Sobata,
Shigeharu Uchida,
Takao Hidaka, Syunya Momose,
Satoru Hino, Masahiro Satake,
and Kenji Tadokoro

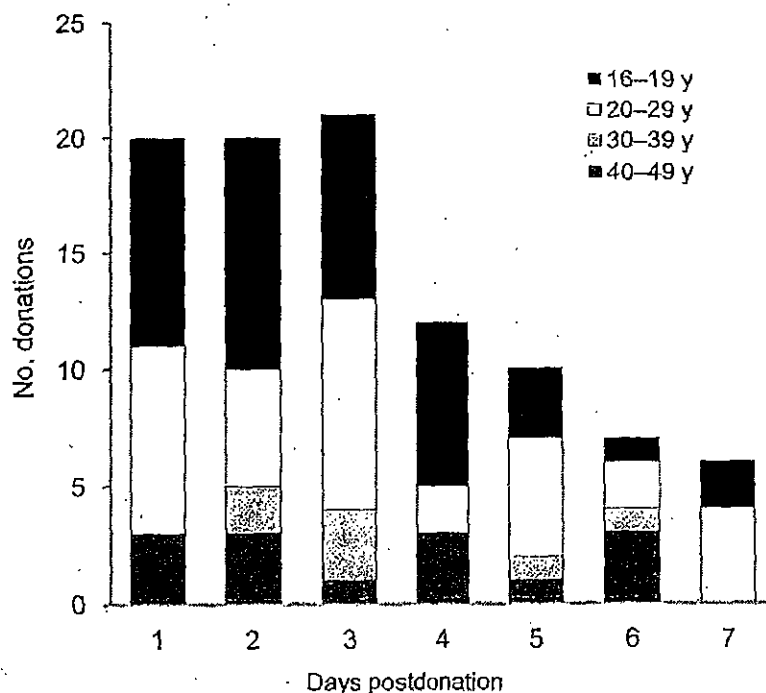


Figure. Number of blood donations from persons for whom pandemic (H1N1) 2009 infection was diagnosed postdonation and time between donation and diagnosis, by donor age, Japan.

Author affiliation: Japanese Red Cross Society Blood Service Headquarters, Tokyo, Japan

DOI: 10.3201/eid1604.091795

References

1. Shinada T, Gu Y, Kamiya H, Komiya N, Odaira F, Sunagawa T, et al. Epidemiology of influenza A (H1N1)v virus infection in Japan, May–June 2009. *Euro Surveill.* 2009;14 pii: 19244.
2. Likos AM, Kelvin DJ, Cameron CM, Rowe T, Kuchnert MJ, Norris PJ. Influenza viremia and the potential for blood-borne transmission. *Transfusion.* 2007;47:1080–8. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01264.x
3. Khakpour M, Saidai A, Naficy K. Proved viraemia in Asian influenza (Hong Kong variant) during incubation period. *BMJ.* 1969;4:208–9. DOI: 10.1136/bmj.4.5677.208
4. Kageyama T. H1N1 novel influenza. In: Pathogen detection manual (version 1) [in Japanese]. Tokyo: National Institute of Infectious Diseases; 2009.

Address for correspondence: Chieko Matsumoto, Infectious Disease Research Department, Japanese Red Cross, Central Blood Institute, JRC 2-1-67 Tatsumi, Koto-ku, Tokyo 135-8521, Japan; email: c-matsumoto@jrc.or.jp

Letters

Letters commenting on recent articles as well as letters reporting cases, outbreaks, or original research are welcome. Letters commenting on articles should contain no more than 300 words and 5 references; they are more likely to be published if submitted within 4 weeks of the original article's publication. Letters reporting cases, outbreaks, or original research should contain no more than 800 words and 10 references. They may have 1 Figure or Table and should not be divided into sections. All letters should contain material not previously published and include a word count.

Rapid Emergence of Oseltamivir Resistance

To the Editor: The influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus has spread globally since it first appeared in Mexico in April 2009. This third influenza pandemic since the Spanish influenza pandemic of 1918 (1) has caused at least 400,000 infections within 6 months; estimated mortality rate is 1.2% (2). Emergence of oseltamivir resistance in the pandemic (H1N1) 2009 virus is a rising challenge to global control of the pandemic. So far, 39 oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 viruses have been reported worldwide (3). Among the 32 resistant strains reported in October 2009, a total of 13 (41%) were associated with postexposure chemoprophylaxis and 16 (50%) were from samples of patients receiving oseltamivir (3). We report rapid emergence of resistance (H275Y mutation) in a patient, 4 days after early treatment with standard doses of oseltamivir for pandemic (H1N1) 2009 pneumonia.

On September 1, 2009, a 20-year-old man with mental retardation consulted the emergency department of Kaohsiung Veterans General Hospital after 1 day of fever, sore throat, and nonproductive cough. A rapid diagnostic antigen test (Quick Vue Influenza test; Quidel, San Diego, CA, USA) showed the man to be positive for influenza A. He was hospitalized for bilateral pneumonitis and treated with oseltamivir (75 mg 2×/day for 5 days), ampicillin/sulbactam, and erythromycin. However, a progressive increase in bilateral perihilar interstitial infiltration developed on the third day, accompanied by increasing dyspnea. Influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus was isolated from the patient's nasopharyngeal secretions on days 1 and 4 by using MDCK cells. After DNA sequence analysis of the neuraminidase gene, the mutation of H275Y was

not found in the first isolate, but sequence analysis of the second isolate detected mixed populations (C/T) in the 823-nt position of the neuraminidase gene. Only a single pattern (T) was found from the cultured viruses, indicating a mixed quasispecies of oseltamivir-resistant and -susceptible viruses emerging after 4 days of oseltamivir treatment. The oseltamivir-resistant viruses become dominant in the cell culture-propagated viruses. Chan et al. reported a similar case in which the original clinical specimens contained a mixed population of variants, and oseltamivir-resistant viruses become dominant after the passage in MDCK cells (4).

On his 9th day in the hospital, the patient was intubated because of acute respiratory distress syndrome (Figure) and given levofloxacin. Urine samples were negative for *Pneumococcus* and *Legionella* spp. antigens. The patient improved and was extubated on hospital day 16.

Paired serologic test results were negative for *Mycoplasma pneumoniae* and *Legionella* spp. antibody; however, immunoglobulin G for *Chlamydia pneumoniae* increased 4-fold. By 37 days after illness onset, clinical signs and symptoms resolved and bilateral lineoreticular infiltration was reduced.

On August 8, 2009, Taiwan had the most devastating typhoon (Typhoon Morakot) in 50 years. The patient reported here had stayed in a typhoon evacuation camp for 1 week before his influenza signs and symptoms developed. Although 4 sporadic cases of pandemic (H1N1) 2009 infections were reported from the same camp, none of the isolated viruses harbored the H275Y mutation in the neuraminidase gene. No evidence of virus transmission was found among healthcare personnel, family members, and camp members who had been in close contact with the patient.

Oseltamivir has been recommended by the US Centers for Disease Control and Prevention for the treatment of

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 2010年3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	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ		研究報告の 公表状況	Eurosurveillance edition 2010;15(9)	公表国 ノルウェー	
販売名 (企業名)	①ノイアート静注用500単位 (ベネシス) ②ノイアート静注用1500単位 (ベネシス) ③ノイアート (ベネシス)					
研究報告の概要	最近現れた世界的に流行しているインフルエンザ A(H1N1) 2009 ウイルスの感染は散発的に非常に重篤な場合があるが大多数の症例は軽症例である。ウイルス赤血球凝集素 (D222G) の特異的変異は、ノルウェーでの致命的及び重篤な症例で相当な頻度で見られたが、臨床的に軽度の症例では実質的に存在しなかった。この違いは統計学的に有意であり、我々のデータは突然変異と臨床転帰の間の因果関係の可能性と整合している。 2009年に世界的に流行しているインフルエンザ A(H1N1) は症例の圧倒的多数では軽度そして自己限定的疾患によって特徴づけられた。しかしながら、重篤そして致命的な症例（主にウイルス性肺炎で多い）は、そのような臨床転帰が季節性インフルエンザではあまり見られない年齢層に起こっていた。どんなウイルス及び宿主関連因子がこの二分化を決定するのかをより理解することが重要である。 我々の知る限りでは、これは重篤な臨床転帰と相関する世界的に流行しているウイルスの変化の最初の同定である。しかしながら、我々のデータが D222G 突然変異と重症度の間に関係あることを統計学的に有意な支持をする一方、軽度の症例数では、非重篤症例で変異ウイルスの頻度が本当に低いのか大規模な同定が必要である。D222G 突然変異ウイルスが広まっていなければ、すなわち、それは伝播性でないため、公衆衛生への影響は限定的である。しかしながら、もし大規模な曝露を通して伝播したならば、普通に伝播している異型より毒性があるかもしれない、ウイルスは重症症例の管理に関連がある可能性がある。 更に、それは現在世界的に流行しているウイルスの一般的に非常に低い毒性は固定された特徴ではない、しかも、それは個人及び集団レベルでの感染を制限するための手段を実行する際の安心感のための理由にはならない。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 代表としてノイアート静注用 500 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アンチトロンビン III を濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
	報告企業の意見				今後の対応	
パンデミックインフルエンザ A(H1N1) の重症化にウイルス赤血球凝集素 (D222G) の突然変異が関係しているとの報告である。 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、製造工程にて十分に不活化・除去され则认为している。				本報告は本剤の安全性に影響を与えないものと考えるので、特段の措置はとらない。		

Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009-2010

A Kilander¹, R Rykkvin¹, S G Dudman¹, O Hungnes (olav.hungnes@fhi.no)¹

1. Department of Virology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

Citation style for this article:

Citation style for this article: Kilander A, Rykkvin R, Dudman SG, Hungnes O. Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009-2010. *Euro Surveill.* 2010;15(9):pii=19498. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19498>

This article has been published on 4 March 2010

Infection with the recently emerged pandemic influenza A(H1N1) virus causes mild disease in the vast majority of cases, but sporadically also very severe disease. A specific mutation in the viral haemagglutinin (D222G) was found with considerable frequency in fatal and severe cases in Norway, but was virtually absent among clinically mild cases. This difference was statistically significant and our data are consistent with a possible causal relationship between this mutation and the clinical outcome.

The 2009 influenza A(H1N1) pandemic has been characterised by mild and self-limiting disease in the overwhelming majority of cases. However, severe and fatal cases, many of them with primary viral pneumonia, have been occurring in age groups where such clinical outcomes are very rarely seen in seasonal influenza [1,2]. It is important to better understand what viral and host-related factors determine this dichotomy.

Genetic characterisation of clinical specimens

As part of the intensified surveillance carried out during the current influenza pandemic, the national reference laboratory for human influenza at the Norwegian Institute of Public Health collected a large number of respiratory specimens from verified and possible cases of pandemic influenza. In the present study we analysed 61 respiratory specimens from severe and fatal cases that occurred between July and December 2009, as well as from 205 cases with mild clinical outcomes collected between May 2009 and January 2010. Genetic characterisation was performed using conventional sequencing, or with a pyrosequencing assay subsequently developed to detect the particular mutations described below and which facilitated investigation of a large number of specimens.

Here we report the occurrence of an amino acid substitution, aspartic acid to glycine in position 222 (D222G) in the HA1 subunit of the viral haemagglutinin, in clinical specimens from 11 out of 61 cases analysed in Norway with severe outcome. Such mutants were not observed

in any of 205 mild cases investigated (Table), thus the frequency of this mutation was significantly higher in severe (including fatal) cases ($p < 0.001$, Fisher's exact test, two-sided) than in mild cases. D222G mutants were detected throughout the sampling period, from the first recorded severe cases in July until early December. The frequency of another substitution in the same position, D222E, did not differ significantly between mild and severe cases ($p = 0.772$). Yet another substitution, D222N, was observed in a very few cases ($n = 4$), and at a higher rate than expected among severe cases (three of four cases, $p = 0.039$). The wild type 222D was, not surprisingly, significantly less frequent in severe than in mild cases ($p < 0.001$).

In several of the patients where D222G mutant viruses were found, they coexisted with wildtype 222D viruses. Further analysis of this phenomenon is ongoing.

The cases infected with the D222G-mutated virus were not epidemiologically related to each other, and the mutated viruses do not cluster together in phylogenetic analysis (data not shown).

Validity and limitations of the analysis

Cases with severe clinical outcomes were much more likely to be included in our study for several reasons: they are more likely to seek healthcare, they are more likely to be prioritised for virological testing, and their specimens are more likely to be forwarded to the national reference laboratory where they have a higher chance of being selected for detailed analysis than viruses from mild cases. Because of this, we chose to record the frequency of a given genotype in each severity group and compare it with the corresponding frequency in other severity groups. This approach is not expected to have a selection bias.

Cases were classified as mild, severe non-fatal and fatal based on the patient information that was available to us. Some seemingly mild cases may later have exacerbated to severe outcomes without our knowledge, or the presented patient information may have

been incomplete, but we think these cases must be few. On the other hand, all severe and fatal cases were confirmed as non-mild. Thus, the fact remains that only cases confirmed as severe outcomes exhibited the D222G mutation in our investigation.

The sampling period for the cases analysed spans from the initial detections of the pandemic H1N1 virus in early May 2009 until early January 2010. The first severe and fatal cases occurred in July. By the end of December, the epidemic in Norway had largely passed, and a large proportion of cases in our data set is from the peak period in October and November. At all times an effort was made to include a reasonable number of non-severe cases in our analyses, and such cases were well represented throughout the pandemic. The fractions of severe/fatal cases among all analysed cases during the two-month periods July/August ($n=21$), September/October ($n=84$), and November/December ($n=149$), were within the range of 23% to 26%. Severe outcomes were not recorded among the few cases in May and June ($n=11$) and in January ($n=1$). We thus do not see a trend over time in the composition of severe versus mild cases in our dataset that could lead to an artificial difference in the frequency of the D222G substitution. Furthermore, the D222G substitution was represented also among the earliest fatal and severe cases in July and August.

Specimens from both the lower and upper respiratory tract were analysed. Lower respiratory tract specimens were available from severe/fatal cases only, and in some cases they were the only materials available. However, in all cases where we had paired upper and lower airway specimens (five cases with 222D and four cases with 222G), the wildtype-versus-D222G pattern was matching between the locations. We have therefore no reason to believe that this difference in proportion of lower airway specimens distorted the analysis.

Discussion

Amino acid position 222 resides in the receptor binding site of the HA protein and may possibly influence the binding specificity and thus the cellular tropism of the virus. The corresponding difference between

two viruses from the 1918 Spanish influenza pandemic correlates to a shift in receptor preference [3], which conceivably could make the virus prone to infect a wider range of cells in the lower respiratory tract [4,5]. However, the effect of a mutation depends on the molecular context and it is unclear whether the binding properties are affected likewise in the present pandemic virus as they were in the 1918 influenza virus.

Our observations are consistent with an epidemiological pattern where the D222G substitution is absent or infrequent in circulating viruses, with the mutation arising sporadically in single cases where it may have contributed to severity of infection. This may aid in filling some knowledge gaps identified in a recent preliminary review of this and other mutations in the pandemic virus [6]. The correlation between presence of the D222G substitution and a severe clinical outcome may reflect an increase in pathogenicity caused by the mutation, possibly related to a change in cellular tropism rendering the virus more pneumotropic. Conversely, it is possible that the likelihood of such mutations arising is higher in patients who fail to fight off the virus rapidly and have virus already colonising the lower respiratory tract. These two possibilities are not mutually exclusive. A large proportion of the fatal and severe cases had underlying risk conditions. However, some of the D222G cases manifested themselves as a rapid unexpected deterioration after a period of mild symptoms in previously healthy subjects, and we consider it likely that there is a causal relationship between the occurrence of the D222G mutation in this virus and severe disease.

It should be borne in mind, however, that the majority of severe and fatal cases investigated did not carry the D222G substitution and, clearly, this mutation is not required for a severe outcome.

Conclusions

To our knowledge, this is the first identification of a change in the pandemic virus that correlates with a severe clinical outcome. However, whereas our data lend statistically significant support to an association between the D222G mutation and severity, the number

TABLE

Pandemic influenza A(H1N1) viruses characterised for amino acid position 222 of the haemagglutinin HA1 domain, by clinical outcome, Norway, May 2009–January 2010 ($n=266$)

HA1 position 222 genotype ^a	Clinical outcome ^b				
	Mild ($n=205$)	Severe ($n=34$)	Fatal ($n=27$)	Severe plus fatal ($n=61$)	All cases ($n=266$)
222D (wt)	92% (189)	82% (28)	59% (16)	72% (44)	88% (233)
222G	0% (0)	8.8% (3)	30% (8)	18% (11)	4.1% (11)
222E	7.3% (15)	2.9% (1)	7.4% (2)	4.9% (3)	6.8% (18)
222N	0.5% (1)	5.9% (2)	3.7% (1)	4.9% (3)	1.5% (4)
Total	100%	100%	100%	100%	100%

^a Clinical outcome based on patient information, assigned into categories by a medical specialist according to WHO guidance criteria [1].

^b Percentage of genotype within each clinical category is given, with number of cases per category in parentheses.

of mild cases would need to be larger to determine whether mutant viruses are indeed circulating at a very low frequency also in non-severe cases. Provided that D222G mutant viruses are not circulating, i.e. that they are less transmissible, the immediate public health impact of this finding is limited. However, it may have implications for the management of severe cases where the virus, if transmitted through massive exposure, may be more virulent than the commonly circulating variant. Furthermore, it may serve as a reminder that the generally very low virulence of the current pandemic virus is not a fixed characteristic, and that there is no reason for complacency in carrying out measures that limit infection with this virus at individual and population level.

Further virological, clinical and epidemiological investigations are needed to ascertain the role of this and other mutations that may alter the virulence and transmissibility of the pandemic influenza A(H1N1) virus.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the essential contributions of primary diagnostic laboratories, clinicians and pathologists in making virus-containing materials and the relevant patient information available to us. We also acknowledge the Department for Infectious Disease Epidemiology for invaluable help in supplying the clinical data on many of the fatal and intensive care cases. We would like to thank Jan Oksnes, Department of Bacteriology and Immunology, as well as Torstein Aune, Hilde Elshaug, Valentina Johansen, Anne Marie Lund, Grethe Hermansen Krogh, Marianne Morken and Remilyn Ramos-Ocao, Department of Virology, for excellent technical assistance.

References

1. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. Geneva: World Health Organization; November 2009. [Accessed 17 December 2009]. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html
2. Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet*. 2009;374(9707):2072-9.
3. Stevens J, Blixt O, Glaser L, Taubenberger JK, Palese P, Paulson JC, et al. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. *J Mol Biol*. 2006;355(5):1143-55.
4. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawakami Y. Avian flu: Influenza virus receptors in the human airway. *Nature*. 2006;440(7083):435-6.
5. Nicholls JM, Chan RW, Russell RJ, Air GM, Peiris JS. Evolving complexities of influenza virus and its receptors. *Trends Microbiol*. 2008;16(4):149-57.
6. Preliminary review of D222G amino acid substitution in the haemagglutinin of pandemic influenza A (H1N1) 2009 viruses. Geneva: World Health Organization; 28 December 2009. [Accessed 4 February 2010]. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_d222g/en/index.html

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. 11. 30	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	Zhou JJ, Fang DY, Fu J, Tian J, Zhou JM, Yan HJ, Liang Y, Jiang LF: Virus Genes. 2009 Aug;39(1):76-80.	公表国 中国	
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	○感染者におけるトリインフルエンザH5N1ウイルスの感染および複製 本試験では、感染者の組織中のH5N1型ウイルスの分布を理解し、H5N1型ウイルスが肺以外の組織で複製できるかどうかを調べるため、剖検を実施した。 肺のウイルス量が脾臓より多く、心臓、肝臓、腎臓、大腸、小腸または脳ではウイルスが検出されないことを認めた。具体的には、左肺(7.1 log 10 copies/mL)の方が右肺(5.7 log 10 copies/mL)よりウイルス量が多かったため、左肺病変の方が病理学的損傷がひどく、肺組織中はプラス鎖・マイナス鎖ウイルスRNAの双方が存在した。 しかし、脾臓にはH5N1型ウイルス量は少なく(3.8 log 10 copies/mL)、プラス鎖RNAは存在しなかった。この結果は、H5N1型ウイルス複製が主に肺で起こり、肺の損傷程度は肺中ウイルス量と相関が高いことを示している。脾臓中の低いウイルス量は、循環血液、その他の状況によって起こったことが考えられる。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
					赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 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
報告企業の意見		今後の対応			
H5N1型鳥インフルエンザウイルスの複製が主に肺で起こり、脾臓中の低いウイルス量は、循環血液、その他の状況によって起こったことが考えられるとの報告である。 インフルエンザは毎年流行をみる最もポピュラーな疾患であるが、本剤によるいかな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。		日本赤十字社では家禽に高病原性トリインフルエンザの流行が認められた場合、当該飼養農場の関係者や防疫作業従事者の献血制限を行っている。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。今後も引き続き情報の収集に努める。			

22

Infection and replication of avian influenza H5N1 virus in an infected human

Jing-Jiao Zhou · Dan-Yun Fang · Jie Fu · Jiang Tian ·
 Jun-Mei Zhou · Hui-Jun Yan · Yu Liang ·
 Li-Fang Jiang

Received: 27 December 2008 / Accepted: 23 April 2009 / Published online: 15 May 2009
 © Springer Science+Business Media, LLC 2009

Abstract The highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses usually cause severe diseases and high mortality in infected humans. However, the tissue tropism and underlying pathogenesis of H5N1 virus infection in humans have not been clearly elucidated yet. In this study, an autopsy was conducted to better understand H5N1 virus distributions in tissues of infected humans, and whether H5N1 virus can replicate in extrapulmonary tissues. We found that the lungs had the higher viral load than the spleen, whereas no detectable viruses in tissues of heart, liver, kidney, large intestine, small intestine, or brain. Specifically, the viral load was higher in the left lung (7.1 log₁₀ copies per ml) in relation to the right lung (5.7 log₁₀ copies per ml), resulting in more severe pathological damage in the left lung, and lung tissues contained both positive- and negative-stranded viral RNA. However, there existed a low level of H5N1 viruses in the spleen (3.8 log₁₀ copies per ml), with the absence of positive-stranded viral RNA. Our results indicate that replication of H5N1 viruses mainly occurs in the lungs, and the degree of lung damage is highly correlated with the viral load in the lungs. The low-load viruses in the spleen might be introduced through blood circulation or other ways.

Keywords Influenza virus · H5N1 · Replication · Viral load · Tissue distribution

Jing-Jiao Zhou and Dan-Yun Fang equally contributed to this work.

J.-J. Zhou · D.-Y. Fang · J. Fu · J. Tian · J.-M. Zhou ·
 H.-J. Yan · Y. Liang · L.-F. Jiang (✉)
 Department of Microbiology, Zhongshan School of Medicine,
 Sun Yat-sen University, 74 Zhongshan Road II, Guangzhou
 510080, People's Republic of China
 e-mail: Jianglf@mail.sysu.edu.cn

Introduction

The highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses could replicate systemically in a variety of organs in poultry, such as respiratory tract, intestine, and spleen, affecting these organs, even the central nervous system [1–4]. H5N1 viruses could also cause disseminated infections in either naturally or experimentally infected mammalian species, i.e., tiger, leopard, and ferret [5–10]. However, evidence for extrapulmonary replication of H5N1 viruses in humans, in general, has been lacking at present. Some studies had found H5N1 viruses exclusively in respiratory tract (mainly in lung) [11, 12]. Other studies had found the presence of H5N1 viruses in many extrapulmonary organs, such as intestine, liver, and brain, which indicated that virus dissemination seems to occur in some humans through blood circulation or other ways [13–17]. In March 2006, the first case of avian influenza H5N1 virus infection was identified in Guangdong province of China. An autopsy was then conducted to detect the virus distribution and load, which, we hoped, would provide some insights into H5N1 infection and replication in both pulmonary and extrapulmonary organs.

Materials and methods

Patient and virologic diagnosis

A thirty-six-year-old male patient, who had a 4-day history of discomfort of fever, throat pain, and dry cough, was admitted to hospital on February 26, 2006. A chest radiograph obtained on admission showed evidence of left lower pneumonia. His condition was rapidly deteriorated, featured by consecutive high body temperature and

dysfunctions of multiple systems, including respiratory system, circulatory system, central nervous system, liver, kidney, and gastrointestinal system. Chest radiograph revealed a massive consolidation shadow in both lungs on February 28, which, however, was much more severe in the left lung. Despite active treatment, the patient finally died from adult respiratory distress syndrome (ARDS) complicated with multiple organ failure (MOF) on March 2. None of the anti-influenza drugs, such as oseltamivir or amantadine, were used in the treatment.

This patient had been to the market where live chickens were slaughtered for sale 1 week prior to onset of symptoms, so the patient's tracheal aspirates were detected for H5N1 viral RNA using H5N1 real-time RT-PCR Kit (PG Biotech, China) on March 1. The full-length gene segments of hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) were amplified by using one-step RT-PCR Kit (Qiagen, Germany) with the specific primer pairs (HA-F 5'-AGCAAA AGCAGGGGTTCAAT-3', HA-R 5'-AGTAGAAACAAG GGTGTTTT-3'; NA-F 5'-AGCAAAAGCAGGAGTTCAA A-3', NA-R 5'-AGTAGAAACAAGGAGTTTTTTT-3'), the reaction was subjected to a pre-cycle condition consisting of 30 min at 50°C (for reverse transcription), 15 min at 95°C followed by 25 circles of amplification. Each cycle consisted of 94°C for 30 s, 50°C for 30 s, and 72°C for 1 min 45 s. The amplification ended with a final extension at 72°C for 10 min. The PCR products were purified and cloned into the pGEM-T vector (Promega, USA). The positive clones were sequenced with T7 and SP6 primers by a 3730 automated DNA sequencer (ABI, USA).

Analysis of viral load and replication in autopsy specimens

On March 4, 2006, an autopsy was carried out in Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University. Tissues of the left lung, right lung, brain, heart, spleen, liver, kidney, large intestine, and small intestine were obtained, respectively. Some specimens were used for pathological analysis, and the remaining was stored at -80°C in small pieces for future study.

The obtained tissues were minced on ice with presence of culture medium, which were then centrifuged at the speed of 1,500 rpm for 15 min at 4°C. Supernatant was collected and added into lysis buffer of QIAamp Viral RNA Kit (Qiagen, Germany). RNA was then extracted according to the manufacturer protocol. Viral RNA was detected using H5N1 real-time RT-PCR Kit (PG Biotech, China) on ABI 7000 Real-Time PCR System (ABI, USA). Standard curve was used in the quantitative analysis of H5N1 RNA isolated from the autopsy tissues. In our study, the preparation of reagents, nucleic acids extraction, and

nucleic acid amplification were performed in three physically separated laboratories.

To analyse viral replication in autopsy tissues, strand-specific RT-PCR was performed with H5 specific primer pairs H5F (5'-GCCATTCCACAACATACACCC-3', 943–963) and H5R (5'-CTCCCCTGCTCATTGCTATG-3', 1158–1139). Briefly, two-step reactions were used. First, RT reaction was done in the presence of the primer H5F or H5R. cDNA products then underwent PCR with H5F and H5R. The amplified fragment was about 216 bp and detected by agarose gel electrophoresis.

Results

Real-time RT-PCR had revealed H5N1 viral RNA in the patient's tracheal aspirates. HA and NA gene sequences amplified were the most related to those of avian influenza H5N1 viruses, Duck/Guangxi/5165/05 and Duck/Hunan/1265/05 (99.5 and 99.1% homologous, respectively). Therefore the patient was identified as avian influenza H5N1 virus infected.

Real-time RT-PCR had detected H5N1 viral RNA in the lungs and spleen, whereas there was no detectable viral RNA in tissues of heart, liver, kidney, large intestine, small intestine, or brain. Specifically, the viral load was higher in the left lung (7.1 log₁₀ copies per ml) in relation to the right lung (5.7 log₁₀ copies per ml); and there existed a lower level of H5N1 viruses in the spleen (3.8 log₁₀ copies per ml) (Fig. 1). To confirm a successful H5N1 viral RNA isolation from the autopsy tissues, GAPDH mRNA amplified using RT-PCR served as the internal reference in our study (data not shown). At the same time negative controls did not produce H5 genes, which suggests there is no cross contamination in RT-PCR amplification.

To further elucidate whether H5N1 viral RNA in the lungs and spleen was H5N1 genome RNA, or alternatively, was replicated by H5N1 viruses, we performed strand-specific RT-PCR amplification. Our results indicated that negative- and positive-stranded RNA were detectable in both the left and the right lung, but there was only negative-stranded RNA in the spleen (Fig. 2). An independent duplication RT-PCR was performed under the same condition to confirm the result.

Discussion

In our study, a high viral load was detected only in the lungs in which both positive- and negative-stranded RNA coexisted, which was consistent with previous findings that replication of H5N1 viruses mainly occurs in the lungs of humans and mammals [18–20]. In line with the finding that

Fig. 1 Interpretation of H5N1 influenza viral RNA in autopsy tissues by single real-time RT-PCR. Different load of H5N1 influenza viral RNA existed in the left lung, right lung, and spleen

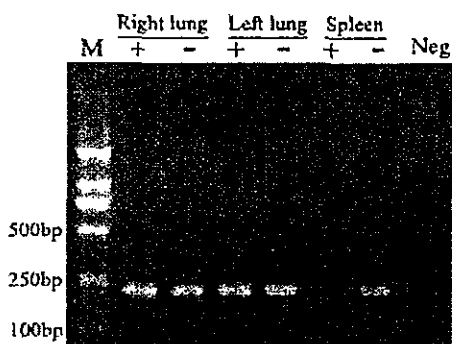
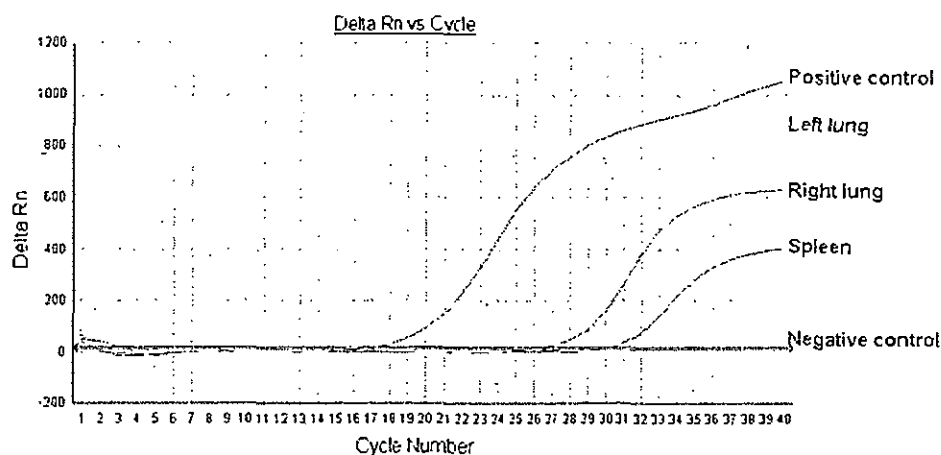


Fig. 2 Detection of positive- and negative-stranded viral RNA in the lungs and spleen by strand-specific RT-PCR. *M* DNA mark, – Negative-stranded RNA, + Positive-stranded RNA, *Neg* Negative control

the viral load was higher in the left lung in relation to the right lung, a chest radiograph obtained on admission showed evidence of left lower pneumonia, and histopathological analysis of the autopsy specimens had also suggested more severe pathological damage of the left lung, featured by more severe alveolar damage and diffuse exudation [21]. These results had demonstrated that the viral load in the lungs was related to the degree of lung damage. However, whether the observed damage was a direct result of the viral replication or a consequence of the dysfunction of cytokines and chemokines induced by these high-load viruses were still unclear.

Previous studies had shown that avian influenza H5N1 viruses could also target immune organs, in addition to the lung [22, 23]. In our study, a low viral load was detected in the spleen, but with absence of positive-stranded H5N1 viral RNA. Influenza viruses contain negative-stranded RNA, and they first replicate positive-strand RNA, which served as mRNA and the template for genome replication of progeny virus. In our study no positive-stranded viral RNA was detected, which suggested that the H5N1 virus did not replicate in the spleen, or that only little replication

occurred [24]. The H5N1 viruses of low load in the spleen might be introduced through blood circulation or other ways.

When compared with that of the human- or swine-derived influenza viruses, NA activity of the avian influenza viruses is more resistant to the low pH environment in the upper digestive tract [25, 26]. Accordingly, the highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses can replicate in human intestine, resulting in gastrointestinal symptoms, so that H5N1 viruses were detected in the intestine of infected humans [24, 27, 28]. Clinical data had suggested that the patient presented gastrointestinal symptoms in early stages of disease progression, which finally developed into gastrointestinal dysfunctions. But viral RNA was detected neither in large intestine nor small intestine in our study. Some literature suggested that antiviral drugs can lower the level of viral replication and interfere with the detection of viruses in the examined tissues [24, 29]. However, none of the anti-influenza drugs, such as oseltamivir or amantadine, were used in the treatment.

The HA cleavage site of highly pathogenic H5N1 viruses contains multiple basic amino acids, which could be hydrolyzed by a broader range of cellular proteases, so that the tissue tropism for H5N1 viruses is not restricted to the lungs, but extends to other organs, including the brain [30, 31]. A boy confirmed as H5N1 infected presented with severe diarrhea and acute encephalitis symptoms, and H5N1 virus was isolated from patient's throat, serum, feces, and the cerebrospinal fluid [32]. In addition to lung tissues, some studies had detected both positive- and negative-stranded RNA in large intestine, small intestine, and liver, suggesting the possibility of viral replication in the intestines and liver [15, 24]. Furthermore, viral gene sequences and antigen were detectable in neurons of the brain, T cells of the lymph node, and Hofbauer cells of the placenta, which was indicative of viral replication in extrapulmonary tissues [29]. The H5N1 virus obtained from the patient has multiple basic amino acids at the HA

cleavage site, which has molecular characteristics of the highly pathogenic avian influenza viruses [33]. The viral RNA was detectable in the patient's lung and spleen in our study. These findings suggested that H5N1 viruses might be transmitted to extrapulmonary tissues, causing disseminate infection. However, viral distribution and replication vary to a certain extent from individual to individual, which might be explained by tissue tropism differences of viral strains, or that viral distribution might differ in different stages of disease progression, or that different individuals reacted differently to H5N1 viruses.

The autopsy tissues of H5N1 infected cases can often not be obtained due to various reasons (e.g. religion), so reports concerning the tissue tropism and distribution of H5N1 viruses are lacking. We studied H5N1 viral load and replication in autopsy tissues, and the relationship between the viral load and tissue damage, which had significant implication for the further investigation of the tissue tropism and pathogenesis of H5N1 viruses.

Acknowledgments This study was supported by the Science and Technology Project of Guangdong province (grant no 2005A20901005, 2006B21101003), the Natural Science Foundation of Guangdong province (grant no 50111-4203005).

References

1. J. Liu, H. Xiao, F. Lei, Q. Zhu, K. Qin, X.W. Zhang, X.L. Zhang, D. Zhao, G. Wang, Y. Feng, J. Ma, W. Liu, J. Wang, G.F. Gao, *Science* **309**, 1206 (2005). doi:10.1126/science.1115273
2. J.P. Teifke, R. Klopfeisch, A. Globig, E. Starick, B. Hoffmann, P.U. Wolf, M. Beer, T.C. Mettenleiter, T.C. Harder, *Vet. Pathol.* **44**, 137–143 (2007). doi:10.1354/vp.44-2-137
3. C.O. Aiki-Raji, P.V. Aguilar, Y.K. Kwon, S. Goetz, D.L. Suarez, A.I. Jethra, O. Nash, C.A. Adeyefa, F.D. Adu, D. Swayne, C.F. Basler, *Emerg. Infect. Dis.* **14**, 1753–1755 (2008). doi:10.3201/eid1411.080557
4. H. Chen, G. Deng, Z. Li, G. Tian, Y. Li, P. Jiao, L. Zhang, Z. Liu, R.G. Webster, K. Yu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 10452–10457 (2004). doi:10.1073/pnas.0403212101
5. H. Tanaka, C.H. Park, A. Ninomiya, H. Ozaki, A. Takada, T. Umemura, H. Kida, *Vet. Microbiol.* **95**, 1–13 (2003). doi:10.1016/S0378-1135(03)00132-9
6. C.H. Park, M. Ishinaka, A. Takada, H. Kida, T. Kimura, K. Ochiai, T. Umemura, *Arch. Virol.* **147**, 1425–1436 (2002). doi:10.1007/s00705-001-0750-x
7. J. Keawcharoen, K. Oraveerakul, T. Kuiken, R.A. Fouchier, A. Amonsin, S. Payungporn, S. Noppornpanth, S. Wattanodorn, A. Theambooniers, R. Tantilertcharoen, R. Pattanarangsarn, N. Arya, P. Ratanakorn, D.M. Osterhaus, Y. Poovorawan, *Emerg. Infect. Dis.* **10**, 2189–2191 (2004)
8. T.R. Maines, X.H. Lu, S.M. Erb, L. Edwards, J. Guarner, P.W. Greer, D.C. Nguyen, K.J. Szretter, L.M. Chen, P. Thawatsupha, M. Chittaganpitch, S. Waicharoen, D.T. Nguyen, T. Nguyen, H.H. Nguyen, J.H. Kim, L.T. Hoang, C. Kang, L.S. Phuong, W. Lim, S. Zaki, R.O. Donis, N.J. Cox, J.M. Katz, T.M. Tumpey, *J. Virol.* **79**, 11788–11800 (2005). doi:10.1128/JVI.79.18.11788-11800.2005
9. E.A. Govorkova, J.E. Rehg, S. Krauss, H.L. Yen, Y. Guan, M. Peiris, T.D. Nguyen, T.H. Hanh, P. Puthavathana, H.T. Long, C. Buranathai, W. Lim, R.G. Webster, E. Hoffmann, *J. Virol.* **79**, 2191–2198 (2005)
10. H.L. Chen, Y.B. Li, Z.J. Li, J.Z. Shi, K. Shinya, G.H. Deng, Q.L. Qi, G.B. Tian, S.F. Fan, H.D. Zhao, Y.X. Sun, Y. Kawaoka, *J. Virol.* **80**, 5976–5983 (2006). doi:10.1128/JVI.00110-06
11. J.S. Peiris, W.C. Yu, C.W. Leung, C.Y. Cheung, W.F. Ng, J.M. Nicholls, T.K. Ng, K.H. Chan, S.T. Lai, W.L. Lim, K.Y. Yuen, Y. Guan, *Lancet* **363**, 617–619 (2004). doi:10.1016/S0140-6736(04)15595-5
12. K.F. To, P.K. Chan, K.F. Chan, W.K. Lee, W.Y. Lam, K.F. Wong, N.L. Tang, D.N. Tsang, R.Y. Sung, T.A. Buckley, J.S. Tam, A.F. Cheng, *J. Med. Virol.* **63**, 242–246 (2001). doi:10.1002/1096-9071(200103)63:3<242::AID-JMV1007>3.0.CO;2-N
13. S. Chutinimitkul, P. Bhattarakosol, S. Srisuratanon, A. Eiamudomkan, K. Kongsomboon, S. Damrongwatanapokin, A. Chaisingh, K. Suwannakarn, T. Chieochansin, A. Theamboonlers, Y. Poovorawan, *Emerg. Infect. Dis.* **12**, 1041–1043 (2006)
14. J.H. Beigel, J. Farrar, A.M. Han, F.G. Hayden, R. Hyer, M.D. de Jong, S. Lochindarat, T.K. Nguyen, T.H. Nguyen, T.H. Tran, A. Nicoll, S. Touch, K.Y. Yuen, N. Engl. J. Med. **353**, 1374–1385 (2005). doi:10.1056/NEJMra052211
15. M. Uprasertkul, R. Kitphati, P. Puthavathana, R. Kriwong, A. Kongchanagul, K. Ungchusak, S. Angkasekwinai, K. Chokephaibulkit, K. Srisook, N. Vanprapar, P. Auewarakul, *Emerg. Infect. Dis.* **13**, 708–712 (2007)
16. M.D. de Jong, C.P. Simmons, T.T. Thanh, V.M. Hien, G.J. Smith, T.N. Chau, D.M. Hoang, N.V. Chau, T.H. Khanh, V.C. Dong, P.T. Qui, B.V. Cam, Q. Ha do, Y. Guan, J.S. Peiris, N.T. Chinh, T.T. Hien, J. Farrar, *Nat. Med.* **17**, 1203–1207 (2006). doi:10.1038/nm1477
17. A.N. Abdel-Ghafar, T. Chotpitayasunondh, Z. Gao, F.G. Hayden, D.H. Nguyen, M.D. de Jong, A. Naghdaliyev, J.S. Peiris, N. Shindo, S. Soerose, T.M. Uyeki, N. Engl. J. Med. **358**, 261–273 (2008). doi:10.1056/NEJMra0707279
18. K. Shinya, M. Ebina, S. Yamada, M. Ono, N. Kasai, Y. Kawaoka, *Nature* **440**, 435–436 (2006). doi:10.1038/440435a
19. D. van Riel, V.J. Munster, E. de Wit, G.F. Rimmelzwaan, R.A. Fouchier, A.D. Osterhaus, T. Kuiken, *Science* **312**, 399 (2006). doi:10.1126/science.1125548
20. D. van Riel, V.J. Munster, E. de Wit, G.F. Rimmelzwaan, R.A. Fouchier, A.D. Osterhaus, T. Kuiken, *Am. J. Pathol.* **171**, 1215–1223 (2007)
21. H.L. Jing, J.D. Cheng, J.M. Zhang, *Chin. J. Forensic Med.* **23**, 126–127 (2008)
22. T.M. Tumpey, X. Lu, T. Morken, S.R. Zaki, J.M. Katz, *J. Virol.* **74**, 6105–6116 (2000). doi:10.1128/JVI.74.13.6105-6116.2000
23. C. Antarasena, R. Sirimujalin, P. Prommuang, S.D. Blacksell, N. Promkuntod, P. Prommuang, *Avian Pathol.* **35**, 250–253 (2006). doi:10.1080/03079450600714510
24. M. Uprasertkul, P. Puthavathana, K. Sangsiriwut, P. Pooruk, K. Srisook, M. Peiris, J.M. Nicholls, K. Chokephaibulkit, N. Vanprapar, P. Auewarakul, *Emerg. Infect. Dis.* **11**, 1036–1041 (2005)
25. T. Suzuki, T. Takahashi, C.T. Guo, K.I. Hidari, D. Miyamoto, H. Goto, Y. Kawaoka, Y. Suzuki, *J. Virol.* **79**, 11705–11715 (2005). doi:10.1128/JVI.79.18.11705-11715.2005
26. G. Neumann, Y. Kawaoka, *Emerg. Infect. Dis.* **12**, 881–886 (2006)
27. A. Apisarnthanarak, R. Kitphati, K. Thongphubeth, P. Patoomanunt, P. Anthanont, W. Auwanit, P. Thawatsupha, M. Chittaganpitch, S. Saeng-Aroon, S. Waicharoen, P. Apisarnthanarak, G.A. Storch, L.M. Mundy, V.J. Fraser, *Emerg. Infect. Dis.* **10**, 1321–1324 (2004)

28. P. Buchy, S. Mardy, S. Vong, T. Toyoda, J.T. Aubin, M. Miller, S. Touch, L. Sovann, J.B. Dufourcq, B. Richner, P.V. Tu, N.T. Tien, W. Lim, J.S. Peiris, W.S. Vander, *J. Clin. Virol.* **39**, 164–168 (2007). doi:10.1016/j.jcv.2007.04.010
29. J. Gu, Z. Xie, Z. Gao, J. Liu, C. Korteweg, J. Ye, L.T. Lau, J. Lu, Z. Gao, B. Zhang, M.A. McNutt, M. Lu, V.M. Anderson, E. Gong, A.C. Yu, W.I. Lipkin, *Lancet* **370**, 1137–1145 (2008). doi:10.1016/S0140-6736(07)61515-3
30. T. Horimoto, Y. Kawaoka, *Clin. Microbiol. Rev.* **14**, 129–149 (2001). doi:10.1128/CMR.14.1.129-149.2001
31. A. Gambotto, S.M. Barratt-Boyes, M.D. de Jong, G. Neumann, Y. Kawaoka, *Lancet* **371**, 1464–1475 (2007). doi:10.1016/S0140-6736(08)60627-3
32. M.D. de Jong, V.C. Bach, T.Q. Phan, M.H. Vo, T.T. Tran, B.H. Nguyen, M. Beld, T.P. Le, H.K. Truong, V.V. Nguyen, T.H. Tran, Q.H. Do, J. Farrar, *N. Engl. J. Med.* **352**, 686–691 (2005). doi:10.1056/NEJMoa044307
33. J.J. Zhou, J. Fu, D.Y. Fang, H.J. Yan, J. Tian, J.M. Zhou, J.P. Tao, Y. Liang, L.F. Jiang, *Arch. Virol.* **152**, 1515–1521 (2007). doi:10.1007/s00705-007-0985-2

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 11 月 4 日	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一 般 的 名 称	別紙のとおり	研究報告の 公表状況	Schweiz Arch Tierheilkd 151:433-436	公表国 スイス	
販 売 名 (企 業 名)	別紙のとおり				
研究報告の概要	問題点：新規なプロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白質検出系による検査の結果、BSE 罹患牛から生まれた仔牛の BSE 罹患率は、非 BSE 罹患牛から生まれた仔牛の BSE 罹患率より高率であった。 出産後に BSE を発症した母ウシから生まれ、過去の組織検査及び免疫組織検査では BSE 陰性とされた仔牛の血液検体を現在バリデーション中である新規なプロテアーゼ抵抗性蛋白質 (PrPres) 検出系で検査したところ、BSE に罹患した母ウシから生まれた仔牛の BSE 罹患率が 16.1%であったのに対し、BSE に罹患していない母ウシから生まれた仔牛の BSE 罹患率は 4.2%であり、BSE 罹患牛を母ウシに持つ仔牛の方が BSE 罹患率が高率であった。また、出産後 1 年以内に BSE と診断された母ウシから生まれた仔牛の BSE 罹患率は、出産後 1 年以上経過してから BSE と診断された母ウシから生まれた仔牛の BSE 罹患率よりも有意に高率であった。但し、検出された PrPres が感染性のプリオン蛋白質であるかは動物実験による検証が必要である。これらの結果は、神経組織学的異常が認められる前に、血液検体による感染確認の可能性を示唆すると共に、ウシにおける BSE 垂直感染の可能性が未だ払拭できないことを示している。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
					別紙のとおり
	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	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乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
販売名(企業名)	①献血アルブミン 20 “化血研”、②献血アルブミン 25 “化血研”、③人血清アルブミン “化血研” *、④ “化血研” ガンマーグロブリン、⑤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ヘパトセーラ、㉗ヘパトセーラ筋注 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アンスロビン P 1500 注射用
使用上の注意記載 状況・ その他参考事項等	製剤①②④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴ ・重要な基本的注意 「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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。」
報告企業の意見	異常プリオンについては、血中における存在様態等未だ不明な点が多い。今回の報告は血中の異常プリオン検出及び BSE の垂直感染の可能性を示唆するものである。 上記製剤の製造にはウシの肺臓に由来するアプロチニンを使用しているが、当所では医薬発第 1226 号 (平成 12 年 12 月 12 日) 等の通知に基づいて牛由来原材料に係る原材料の原産国、使用部位等の調査、確認を行い、同通知等で BSE 発生リスクが低いとされる国をウシの肺臓の原産国としている。また、「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)」を参考に実施したクリアランス試験により、異常プリオンのクリアランス効果を有することを確認したウイルス除去膜ろ過工程を含む工程により製造を行い、安全性確保に努めてきている。更に、これまでに上記製剤による異常プリオン感染の報告例は無い。 以上の点から、上記製剤は BSE に対する安全性を確保していると考ええる。

*現在製造を行っていない

Untersuchung von BSE-Nachkommen auf Protease-resistentes Prion Protein (PrP^{res}) im Blut

U. Braun¹, A. Tschuor¹, M. Hässig¹, S. Frantiza¹, E. Berli², A. El Gedaly², N. Franscini², U. Matthys¹, R. Zahn¹

¹Departement für Nutztiere der Universität Zürich, ²Alicon AG, Schlieren

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, zu untersuchen, ob im Blut von schweizerischen BSE-Nachkommen (Gruppe A) Protease-resistentes Prion Protein (PrP^{res}) vorkommt und ob sich die Häufigkeit des Vorkommens von derjenigen einer gesunden Kontrollpopulation aus dem Jahr 2006 (Gruppe B) unterscheidet. Die Gruppe A bestand aus 181 Nachkommen von an BSE erkrankten Kühen, die Gruppe B aus 240 gesunden Rindern aus einem Gebiet, in welchem in den Jahren 2001 bis 2006 keine BSE diagnostiziert worden war. Die Blutproben wurden mit einem BSE-Lebendtest (Alicon PrioTrap®) zum Nachweis von Protease-resistentem Prion Protein untersucht. Um abzuklären, ob zwischen der Zeitdifferenz von der Geburt des Nachkommens bis zur Erkrankung der Mutter an BSE eine Beziehung in Bezug auf den Nachweis von PrP^{res} beim Nachkommen bestand, wurde diese Zeitdauer bei jedem Nachkommen errechnet. Bei 29 (16.1%) von 181 untersuchten BSE-Nachkommen wurde im Blutplasma PrP^{res} nachgewiesen, 152 Tiere waren negativ. Nachkommen, die innerhalb eines Jahres vor dem Auftreten von klinischen Symptomen des Muttertieres geboren worden waren, wiesen im Blut signifikant häufiger PrP^{res} auf als Tiere, bei denen der zeitliche Abstand von der Geburt bis zur Erkrankung mehr als ein Jahr betragen hatte ($P < 0.05$). In der Kontrollgruppe wurden 10 von 240 Tieren (4.2%) positiv auf PrP^{res} getestet. Die Untersuchungen haben gezeigt, dass beim Rind im Blut Protease-resistentes Prion Protein nachgewiesen werden kann und dass dieses bei Nachkommen von BSE-Kühen häufiger vorkommt als bei Tieren aus einer gesunden Kontrollpopulation.

Schlüsselwörter: Rind, BSE-Nachkommen, Protease-resistentes Prion Protein

¹Die vorliegende Publikation beruht auf den Ergebnissen der Dissertation von Dr. Andreas Tschuor.

Protease-resistant prion protein (PrP^{res}) in the blood of offspring of cows that developed BSE

The goal of the present study was to investigate whether protease-resistant prion protein (PrP^{res}) occurs in plasma samples of offspring of cows that developed bovine spongiform encephalopathy (BSE; group A) and to compare the prevalence with that of a healthy control group in 2006 (Group B). Group A consisted of 181 offspring of cows that developed BSE and group B consisted of 240 healthy animals from a region in Switzerland where no cases of BSE occurred from 2001 to the end of 2006. All plasma samples were evaluated using Alicon PrioTrap®, an antemortem test for PrP^{res}. The time between birth of the offspring and onset of BSE in the dam was calculated to determine its relationship with the presence of PrP^{res} in the plasma of the offspring. From 181 offspring, 29 (16.1%) had PrP^{res}-positive plasma samples. Offspring that were born within one year of the onset of BSE in the dam had a significantly higher prevalence of PrP^{res}-positive plasma samples than those born more than one year before the onset of BSE in the dam. Ten (4.2%) of 240 control cattle had PrP^{res}-positive plasma samples. Thus, PrP^{res} can be detected in bovine blood and occurs more frequently in the offspring of cows that develop BSE than in cattle of a healthy control population.

Keywords: cattle, offsprings of BSE cows, PrP^{res}

434 Originalarbeiten

Einleitung

Bei Nachkommen von britischen BSE-Kühen wurde neurohistologisch signifikant häufiger BSE diagnostiziert als bei Nachkommen von Kühen, die nicht an BSE erkrankt waren (SEAC, 1996). Das Risiko eines BSE-Nachkommens, selbst an BSE zu erkranken, wurde vom britischen Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (MAFF) auf ca. 10% geschätzt, und es wurde proklamiert, dass eine Übertragung von BSE von der erkrankten Mutter auf das Kalb nicht ausgeschlossen werden kann (Masood, 1996). Diese Untersuchungen veranlassten die schweizerischen Behörden im Jahr 1996, alle Nachkommen von BSE-Kühen klinisch untersuchen, euthanasieren und danach auf BSE abklären zu lassen. Bei keinem Tier wurden damals Hinweise für eine BSE-Infektion gefunden (Braun et al., 1998; Fatzer et al., 1998). In der seither vergangenen Zeit haben sich viele Forschergruppen mit der Entwicklung eines Bluttests zum Nachweis von BSE beschäftigt. Einer dieser Gruppen ist es gelungen, einen Test zum Nachweis von Protease-resistentem Prion Protein (PrP^{Sc}) in Körperflüssigkeiten zu entwickeln (Firma Alcon, unveröffentlicht). In der vorliegenden Arbeit wurde ein in der Validierung befindlicher Prototyp des ante mortem Testverfahrens zum Nachweis von BSE eingesetzt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe des neuen Testverfahrens zu untersuchen, ob im Blut von schweizerischen BSE-Nachkommen Protease-resistentes Prion Protein (PrP^{Sc}) vorkommt und ob sich die Häufigkeit des Vorkommens von derjenigen einer gesunden Kontrollpopulation aus dem Jahr 2006 unterscheidet.

Tiere, Material und Methoden

Tiere

Blutproben von 2 Tiergruppen (A und B) wurden auf das Vorhandensein von Protease-resistentem Prion Protein (PrP^{Sc}) im Blut untersucht. Die Gruppe A bestand aus 181 Nachkommen von an BSE erkrankten Kühen. Die Nachkommen dieser Kühe waren im Winter 1996/97 auf Anordnung des schweizerischen Bundesrats an der Klinik für Wiederkäuer untersucht und danach euthanasiert worden (Braun et al., 1998). Bei den Müttern dieser Tiere konnte BSE in allen Fällen histologisch und immunhistochemisch nachgewiesen werden. Bei den 181 Nachkommen dieser Tiere war BSE postmortem weder bei der neurohistologischen noch bei der immunhistochemischen Untersuchung gefunden worden (Fatzer et al., 1998). Für den Nachweis von Protease-resistentem Prion Protein stand von jedem Nachkommen eine Blutplasmaprobe zur Verfügung, die seit 1996/97 bei -80 °C gelagert worden war. Die Gruppe B bestand aus 240 gesunden Rindern der Schweizer Braunviehrasse im Alter von 1 bis 9 Jahren aus dem Vorderrheintal des Kantons Graubünden.

Die Blutplasma-Proben von diesen Tieren waren im Jahr 2006 speziell für diese Untersuchung gewonnen worden. BSE war in diesem Gebiet in den Jahren 2001 bis 2006 bei keinem einzigen Tier nachgewiesen worden.

Untersuchung der Blutproben auf PrP^{Sc}

Die Blutproben wurden mit dem Ante Mortem BSE-Test untersucht. Das Testprinzip beruht darauf, dass in einem ersten Schritt die Prion Proteine PrP^C und PrP^{Sc} an ein Liganden-gekoppeltes Harz (Franscini et al., 2006) gebunden werden, welches die Prion Proteine mit hoher Affinität und Spezifität bindet. In einem zweiten Schritt wird PrP^{Sc} nach Behandlung der Probe mit Proteinase K wie beschrieben (McKinley 1983) im Westernblot nachgewiesen. Das normale Prion Protein, PrP^C, ist Protease-sensitiv und wird daher im Test nicht nachgewiesen. Ob es sich bei dem nachgewiesenen Protein tatsächlich um infektiöses Prion Protein (PrP^{Sc}) handelt, muss im Tierexperiment noch bestätigt werden.

Zeitdifferenz von der Geburt der BSE-Nachkommen zur BSE-Erkrankung der Mutter

Um abzuklären, ob zwischen der Zeitdifferenz von der Geburt des Nachkommens bis zur Erkrankung der Mutter an BSE eine Beziehung in Bezug auf den Nachweis von PrP^{Sc} beim Nachkommen besteht, wurde diese Zeitdauer für jeden Nachkommen errechnet.

Statistik

Die statistische Auswertung der Häufigkeiten erfolgte mit dem Programm StatView 5.0 (SAS Institut, 8602 Wangen, Schweiz).

Ergebnisse

Nachweis von PrP^{Sc}

Bei 29 (16.1%) der 181 untersuchten BSE-Nachkommen wurde im Blutplasma PrP^{Sc} nachgewiesen, 152 Tiere waren im Test negativ. In der Kontrollgruppe wurden 10 von 240 Tieren (4.2%) positiv auf PrP^{Sc} getestet (Differenz $P < 0.05$).

Zeitdifferenz von der Geburt der BSE-Nachkommen zum Diagnosedatum BSE beim Muttertier

41 Nachkommen waren ein Jahr, 79 Nachkommen zwei Jahre, 41 Nachkommen drei Jahre und 20 Nachkommen 4 oder mehr Jahre vor der BSE-Diagnose beim Muttertier geboren worden. Nachkommen, die innerhalb eines Jahres vor der Erkrankung des Muttertieres geboren worden waren, wiesen im Blut signifikant häufiger PrP^{Sc}

Untersuchung von BSE-Nachkommen auf Protease-resistentes Prion Protein (PrP^{res}) 435

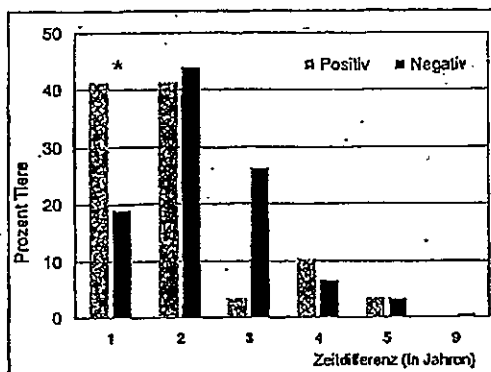


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der zeitlichen Abstände von der Geburt der BSE-Nachkommen bis zur Erkrankung der Muttertiere an BSE bei Rindern mit positivem und negativem Nachweis von PrP^{res} im Blut (*Differenz zwischen den 2 Gruppen zum Zeitpunkt 1 P < 0.05).

auf als Tiere, bei denen der zeitliche Abstand von der Geburt bis zur Erkrankung mehr als ein Jahr betragen hatte (P < 0.05, Mann-Whitney-U-Test, Abb. 1).

Diskussion

Bei 16.1 % der schweizerischen BSE-Nachkommen konnte im Blut PrP^{res} nachgewiesen werden, obschon diese Tiere neurohistologisch und immunhistochemisch BSE-negativ waren. Im Vergleich dazu wurde PrP^{res} nur bei 4.2 % der gesunden Kontrollpopulation aus dem Jahr 2006 gefunden. Unsere Befunde sind ähnlich wie diejenigen der britischen Kohortenstudie. Bei dieser Studie zeigten 14 % von 301 BSE-Nachkommen die für BSE charakteristischen neurohistologischen Befunde (SEAC, 1997). Die Ergebnisse können verschieden interpretiert werden. Einerseits ist es möglich, dass bei den BSE-Nachkommen deshalb mehr positive Fälle entdeckt wurden als bei den Kontrolltieren, weil die Nachkommen von ihren an BSE erkrankten Müttern infiziert wurden. Andererseits kann die niedrigere Häufigkeit bei den Kontrolltieren mit dem starken Absinken der BSE-Häufigkeit in der Schweiz erklärt werden. Die Tatsache, dass nur 16.1 % der BSE-Nachkommen PrP^{res} positiv reagiert haben, zeigt, dass der maternale Übertragung von BSE nur eine Nebenrolle bei der Verbreitung der BSE zukommt. Für die Bekämpfung der BSE ist es aber wichtig, dass auch dieser Infektionsweg durch die Keulung der Nachkommen von BSE-Kühen unterbrochen wird. Eine weitere Frage stellt sich, weshalb in der britischen Studie 14 % der Nachkommen neurohistologische Symptome zeigten und in unserer Studie kein einziges Tier. Dieser Unterschied ist damit zu erklären, dass die von uns untersuchten Nachkommen im Alter von 3.1 ± 0.8 Jahren getötet und unter-

sucht wurden, das heisst zu einem Zeitpunkt, wo es nur in seltensten Fällen zur BSE-Erkrankung gekommen ist. Im Gegensatz dazu wurden die britischen Tiere erst im Alter von 7 Jahren neurohistologisch untersucht. Die im Blut positive Reaktion bei gleichzeitig negativem neurohistologischem Befund weist darauf hin, dass die Infektion im Blut nachweisbar ist, bevor es zur Ausbildung neurohistologischer Veränderungen kommt.

Bei den BSE-Nachkommen mit einem einjährigen Zeitabstand zwischen ihrer Geburt und der BSE-Erkrankung der Mutter wurde signifikant häufiger PrP^{res} detektiert als bei den Tieren mit längerem Zeitabstand. Die Befunde decken sich mit den Befunden der MAFF-Studie, in welcher für den gleichen Zeitabstand ebenfalls eine signifikante Häufung der neurohistologisch positiven Ergebnisse festgestellt wurde (Donnelly et al., 1997). Eine mögliche Erklärung für die Befunde liegt darin, dass PrP^{res} gegen Ende der Inkubationszeit ausser im Nervengewebe auch vermehrt im Blut vorkommt und über den Blutweg den Fetus transplazentar infiziert (Aguzzi, 2006). Die maternale Transmission einer TSE konnte allerdings bisher erst bei Scrapie nachgewiesen werden, als in den placentären Kotyledonen von präklinisch und klinisch kranken Scrapie-Schafen PrP^{res} gefunden wurde (Andreoletti et al., 2002). Die maternale Übertragung von BSE bei einer Antilope (Aldhous, 1990) und die BSE-Erkrankung einer Kuh, bei deren Mutter ebenfalls BSE diagnostiziert worden war, liessen allerdings den Verdacht aufkommen, dass eine maternale Transmission auch bei mit BSE infizierten Rindern vorkommen könnte (Aldhous, 1991).

Literatur

- Aguzzi, A., M. Glatzel: Prion infections, blood and transfusions. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2006, 6: 321–329.
- Aldhous, R.: Maternal transmission in antelope. *Nature* 1990, 348: 666.
- Aldhous, R.: BSE: First maternal transmission? *Nature* 1991, 350: 368.
- Andreoletti, O., C. Lacroix, A. Chabert, L. Monnerieu, G. Tabouret, P. Lantier, P. Berthon, E. Eychie, S. Lafont-Benestad, J. M. Elsen, P. Schelcher: PrP(Sc) accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie: influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission. *J. Gen. Virol.* 2002, 83: 2607–2616.
- Braun, U., E. Amrein, U. Estermann, J. Egli, T. Schweizer, H. Lutz, P. Ehrensperger, M. Vandewelde, U. Kühn: Untersuchungen an 182 Nachkommen von an boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) erkrankten Kühen in der Schweiz. Teil 1: Klinische Befunde. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 1998, 140: 240–249.
- Donnelly, C. A., A. C. Ghani, N. M. Ferguson, J. W. Wilesmith, R. M. Anderson: Analysis of the bovine spongiform encephal-

436 Originalarbeiten

logathy, maternal cohort study: evidence for direct maternal transmission. *Applied Statistics* 1997; 46: 321–344.

Fatzer, R., F. Ehrensperger, D. Heim, J. Schmidt, A. Schnitz, u. Braun, M. Vanderelde: Untersuchungen an 182 Nachkommen von an boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) erkrankten Kühen in der Schweiz. Teil 2: Epidemiologische und pathologische Befunde. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 1998; 140: 250–254.

Franscini, N., A. El Gedi, U. Matthys, S. Franitza, M.-S. Sy, A. Birkle, M. Grosdiup, U. Braun, R. Zahn: Prion protein in milk. *PLoS ONE* 2006; (1), e71. doi:10.1371/journal.pone.0000071.

Masood, E.: BSE transmission data pose dilemma for UK scientists. *Nature* 1996; 382: 483.

McKinley, M. P., D. C. Bolton, S. B. Prusiner: A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie prion. *Cell* 1983; 35: 57–62.

SEAC: Statement on maternal transmission of BSE. Spongiform Encephalopathy Advisory Committee. www.seac.gov.uk/statements/stat19jul96.htm, 1996.

SEAC: Statement on maternal transmission of BSE. Spongiform Encephalopathy Advisory Committee. www.seac.gov.uk/statements/stat16apr97.htm, 1997.

Tschöner, A. G.: Untersuchung von BSE-Nachkommen auf Protease-resistentes Prion Protein im Blut. Dissertation, Universität Zürich, 2007.

Zahn, R.: Persönliche Mitteilung, 2007.

Korrespondenz

Ueli Braun
Departement für Nutztiere
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich
E-Mail: ubraun@vetclinics.uzh.ch
Fax: + 41 44 63 58 904

Manuskripteingang: 23. November 2008

Angenommen: 25. November 2008

Examens de descendants d'animaux BSE quant à la présence de protéines prioniques protéases résistantes (PrP^{sc}) dans le sang

Le but du présent travail était d'étudier si les protéines prioniques protéase résistantes (PrP^{sc}) étaient présentes dans le sang de descendants d'animaux BSE (groupe A) et de voir si la fréquence de cette présence était différente de celle constatée dans une population de contrôle en 2006 (groupe B). Le groupe A se composait de 181 descendants de vaches atteintes de BSE, le groupe B de 240 bovins d'une région dans laquelle de 2001 à 2006 aucun cas de BSE n'avait été diagnostiqué. Les échantillons ont été testés avec Alicon Prio Trap® pour mettre en évidence la protéine prionique protéase résistante (PrP^{sc}). Afin de savoir s'il y avait une relation entre l'intervalle de temps séparant la naissance du veau de la maladie de la mère par rapport à la mise en évidence de PrP^{sc} chez le veau, cette durée a été calculée pour chaque animal. Chez 29 (16.1 %) des 181 descendants BSE, la PrP^{sc} a été trouvée dans le plasma, 152 animaux étaient négatifs. Les animaux qui étaient nés dans l'année précédant l'apparition des symptômes cliniques chez leur mère avaient de façon significative plus souvent la PrP^{sc} dans le sang que les animaux chez lesquels l'intervalle entre la naissance et la maladie dépassait une année ($P < 0.05$). Dans le groupe de contrôle, 10 des 240 animaux (4.2 %) ont été positifs au PrP^{sc}. Ces examens montrent que la protéine prionique protéase résistante peut être mise en évidence chez les bovins dans le sang et qu'elle est plus souvent présente chez les descendants d'animaux BSE que dans une population de contrôle saine.

Esame sanguigno della proteina prionica resistente alle proteasi (PrP^{sc}) nella discendenza da mucche affette da BSE

Scopo del seguente studio è di esaminare se, nel sangue della discendenza da BSE svizzera (gruppo A), era presente la proteina prionica resistente alle proteasi (PrP^{sc}) e se si distingueva, nella sua frequenza, dalla popolazione di controllo sana del 2006. Il gruppo A era composto da 181 discendenti di mucche malate di BSE, il gruppo B era formato da 240 bovini sani provenienti da una regione nella quale dal 2001 al 2006 non sono stati diagnosticati casi di BSE. Le prove di sangue sono state analizzate con un test BSE (Alicon PrioTrap®) per la ricerca della proteina prionica resistente alle proteasi. Per chiarire se nel lasso di tempo tra la nascita della discendenza alla malattia (BSE) della madre ci sia un rapporto in relazione alla presenza di PrP^{sc} nella discendenza, questa durata temporale è stata calcolata per ogni discendente. In 29 (16.1 %) dei 181 discendenti da BSE è stato rilevato nel plasma sanguigno la presenza di PrP^{sc}, mentre 152 animali sono risultati negativi. I discendenti nati nell'arco di un anno dall'apparizione dei sintomi clinici della madre mostravano nel sangue una frequenza più significativa di PrP^{sc} che gli animali nei quali il lasso di tempo dalla nascita fino alla malattia della madre era maggiore di un anno ($P < 0.05$). Nel gruppo di controllo 10 dei 240 animali (4.2 %) sono risultati positivi al test. Gli esami hanno rilevato che, si può ritrovare nel bovino, la proteina prionica resistente alle proteasi (PrP^{sc}) e che la discendenza da mucche con BSE appare più di frequente che negli animali provenienti da una popolazione di controllo sana.

Protease-resistant prion protein (PrPres) in the blood of offspring of cows that developed BSE

はじめに

英国においては、BSE に罹患した母ウシから生まれた仔ウシは、BSE に罹患していない母ウシから生まれた仔ウシと比較して、神経組織学的に BSE と診断される率が有意に高いとするデータが得られている（英国海綿状脳症諮問委員会 SEAC、1996）。英国農漁業食糧省（MAFF）は、BSE の母ウシから生まれた仔ウシが BSE に罹患するリスクを約 10% と見積もっており、BSE に罹患した母ウシから仔ウシへの BSE 感染は排除できないとの見解をとっている（Masood, 1996）。こうしたデータを踏まえて、1996 年にスイス当局は、BSE の母ウシから生まれたすべての仔ウシに対して臨床所見検査を実施し、安楽死させ、その後に BSE の有無について検査を行った。その結果、BSE 感染の徴候を示す仔ウシは 1 頭も発見することができなかった（Braun et al., 1998; Fatzer et al., 1998）。その後は今日に至るまで、数多くの研究グループが BSE 検出用の血液検査の開発に取り組んできた。そのうちのある研究グループは、プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白（PrPres）を体液中から検出する方法の開発に成功した（Alicon 社、未公開）。本研究の実施に際しては、この BSE 死亡前検査法の、現時点ではバリデーションの段階にあるプロトタイプを利用した。本研究は、スイスの BSE に罹患した母ウシから生まれた仔ウシの血液中からプロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白（PrPres）が検出されるかどうか、また、対照群としての 2006 年時点における正常ウシと比較して、その検出率に差が示されるかどうかについて、この新規検査法を利用して検討することを目的として実施した。

動物、材料、方法

動物

2 群（A 群と B 群）の動物から採取した血液検体を対象に、血液中からプロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白（PrPres）が検出されるか否かについて検査を実施した。BSE に罹患した母ウシから生まれた仔ウシ 181 頭を A 群とした。これらの仔ウシは 1996 年から 1997 年にかけての冬季間に、スイス連邦評議会の命令を受けて、反芻動物病院にて検査を実施した後、安楽死させた（Braun et al., 1998）。これらの仔ウシの母ウシは、組織検査の際にも免疫組織化学検査の際にもすべてが BSE 陽性であった。これに対して、181 頭の仔ウシに対する死後検査では、組織検査の際にも免疫組織化学検査の際にもすべてが BSE 陰性であった（Fatzer et al., 1998）。プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白（PrPres）の検査用として、すべての仔ウシから血液検体を採取し、1996 年から 1997 年にかけての冬季間以降は -80°C の温度で保存しておいた。グラウビュンデン州のフォルデルラインタールで飼育された、年齢 1～9 歳の健康なスイス褐色牛 240 頭を B 群とした。B 群のウシからは、

2006年に本研究のために特別に血液検体を採取した。2001年から2006年の期間中に、この地域に飼育されていたウシでBSFに罹患したケースは皆無であった。

血液検体に対する PrPres の検査

血液検体に対してこの新規の BSE 死亡前検査を実施した。この検査法の原理について順を追って説明すると、第一段階としてはプリオン蛋白 PrP^Cと PrP^{res}をリガンド固定化樹脂 (Franscini et al., 2006) に結合させる。このリガンド固定化樹脂は、高い親和性および特異性のもとにプリオン蛋白と結合する。第二段階としては、文献に記述の方法 (McKinley 1983) に準拠して、検体に対してプロテイナーゼ K 処理を行った後に、ウェスタンブロット法によって PrP^{res}を検出する。正常プリオン蛋白 PrP^Cはプロテアーゼに感受性を示すので、検出されることはない。検出された蛋白が実際に感染性のプリオン蛋白 (PrP^{Sc}) であるかどうかについては、動物実験を実施して検証する必要がある。

母ウシの BSE 発症と BES 仔ウシ誕生との時間的な差

仔ウシが生まれてから母ウシが BSE を発症するまでの時間的長さと、仔ウシにおいて PrP^{res} が検出される率との関係を探るために、すべての仔ウシについて、上記の時間的長さの調査記録を行った。

統計処理

度数の統計評価は、Programm StatView 5.0 (SAS Institut, 8602 Wangen, スイス) を利用して実施した。

結果

PrPres の検出

BSE の母ウシから生まれた仔ウシ 181 頭中 29 頭 (16.1%) の血液検体から PrP^{res} が検出され、残りの 152 頭は陰性であった。対照群で PrP^{res} 陽性の結果を示したのは、240 頭中 10 頭 (4.2%) であった (危険率 $p > 0.05$)。

仔ウシ誕生から母ウシが BSE と診断されるまでの時間的長さ

母ウシが BSE と診断された時点を基準とした場合、仔ウシ全体 (181 頭) のうちの 41 頭が 1 年前、79 頭が 2 年前、41 頭が 3 年前、残りの 20 頭が 4 年またはそれ以前に生まれていた。母ウシが BSE と診断される 1 年前以内に生まれていた仔ウシでは、それ以外の時期に生まれた仔ウシと比較して、血液中から PrP^{res} が検出される率が有意に高かった ($p < 0.05$, Mann-Whitney U 検定、図 1)。

考察

スイスの BSE に罹患した母ウシから生まれた仔ウシの血液検体から 16.1%の割合で PrP^{res} が検出された。ただし、これらの仔ウシに対する神経組織検査結果や免疫組織化学検査結果はいずれも BSE 陰性であった。これに対して、対照群としての 2006 年時点における正常ウシの PrP^{res} の検出率は 4.2%程度にすぎなかった。著者のこの所見は英国で実施されたコホート研究の結果と類似していた。英国のコホート研究の際には、BSE に罹患した母ウシから生まれた仔ウシ 301 頭のうちの 14%が、BSE に特徴的な神経組織学的所見を示した（英国海綿状脳症諮問委員会 SEAC、1997）。これらの研究結果については、様々な解釈が可能であろう。そのひとつは、BSE に罹患した母ウシから生まれた仔ウシでは、BSE の母ウシから BSE に感染してしまったために、対照群と比較して BSE の陽性率が高くなったのではないかとする考え方である。他方では、対照群において BSE 陽性率がかなり低かったのは、スイスにおける極度に低い BSE 発症率から説明することができるだろう。また、BSE の母ウシから生まれた仔ウシにおいて PrP^{res} 陽性率が 16.1%程度にすぎなかった事実からは、BSE の伝播拡散にとって、BSE の垂直感染は副次的な意味しか持たないと考えることができるだろう。しかし、BSE との戦いにおいては、BSE に罹患した母ウシから生まれた仔ウシを殺処分することによって、こうした感染経路を絶つのも大切なことであろう。ここで疑問となるのは、英国で実施された研究の際には 14%の仔ウシにおいて神経組織検査結果が陽性であったが、本研究の際には神経組織検査結果が陽性の仔ウシが何故皆無であったかという点である。こうした相違は次のように説明できるだろう。著者の研究の際、殺処分ならびに検査の実施時の仔ウシの年齢は 3.1 ± 0.8 歳であり、これは BSE がほとんど発症することのない年齢である。これに対して、英国で実施された研究の際には 7 歳のウシに対して神経組織検査が実施された。また神経組織検査結果が陰性であったにもかかわらず、血液中の PrP^{res} が陽性という結果を示したことは、神経組織学的異常が開始される前に、血液検体を用いて感染の有無を確認することが可能なことを示している。

母ウシが BSE と診断される 1 年前以内に生まれていた仔ウシでは、それ以外の時期に生まれた仔ウシと比較して、血液中から PrP^{res} が検出される率が有意に高かったが、この所見は MAFF（英国農漁業食糧省）研究の所見と一致している。ただし、MAFF 研究の際にも、同じ 1 年前以内に生まれていた仔ウシでみた場合、神経組織検査結果の陽性率が有意に高くなった（Donnelly et al., 1997）。こうした所見に対しては、PrP^{res} は潜伏期の終わりごろになると、神経組織以外に血液中にも多く存在するようになり、血行路から胎盤を経て胎仔に移行するためとする解釈が可能かもしれない（Aguzzi, 2006）。しかし、伝達性海綿状脳症（TSE）の垂直感染が確認されているのは、現時点ではスクレイピーに限られている。つまり、無症候性または症候性スクレイピーヒツジの胎盤葉からは PrP^{Sc} が検出されている（Andreoletti et al., 2002）。しかし、母動物が BSE と診断されている場合、

アンテロープにおいては BSE の垂直感染 (Aldhous, 1990) が認められ、ウシにおいては BSE の発症が認められることから、ウシが BSE に感染する際にも垂直感染による可能性も存在するという疑いを払拭することができない (Aldhous, 1991)。

図 1: 仔ウシが生まれてから母ウシが BSE を発症するまでの時間的長さと、仔ウシの血液検体における PrP^{res} の陽性率と陰性率との関係の度数分布 (* 母ウシの発症までの時間的長さが 1 年の際の差、 $p < 0.05$)

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数			報告日	第一報入手日	新医薬品等の区分	総合機構処理欄
一般的名称		—	研究報告の 公表状況	Neuropathology. 2009 Oct;29(5):625-31.	公表国	
販売名(企業名)		—			オーストラリア	
研究報告の概要	脳神経外科用器具、脳波計 (EEG) 用脳内電極、ヒト下垂体ホルモン、硬膜移植片、角膜移植、輸血を介してクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) に罹患した患者は400名を超えている。 医原性 CJD 患者の新規の罹患数は減少しているが、輸血を介して伝播された多様な CJD 症例が 2004 年以降報告されている。 CJD の医原性感染は、依然として明らかに深刻な問題である。近年、我々はこの9年間に日本 CJD サーベイランス委員会 (CJD Surveillance Committee) の登録患者に実施された医療 (全ての外科処置、脳神経外科処置、眼科手術、および輸血) を調査した。 孤発性 CJD (sCJD) 患者 753 名と対照被験者 210 名で構成した症例対照試験で、プリオン病が sCJD 発症以前に調査対照の医療を介して伝播したことを示すエビデンスを見出せなかった。 これまでに報告された症例対照試験のレビューでは、輸血が CJD の有意なリスク因子であることは一度も明らかにされておらず、我々の研究でも同じ結果が得られている。 手術が sCJD の有意なリスク因子であることを報告している症例対照試験もいくつかあるが、外科処置を手術のタイプ別に分類すると、その結果は相互に相容れないものがあり、これは外科処置を介してのプリオン伝播の可能性がほとんどないことを示唆している。我々の試験では、sCJD 患者の 4.5% が sCJD 発症後に手術を受けており、これには脳神経外科処置 0.8% および眼科手術 1.9% が含まれる。sCJD 発症後ですら、脳神経外科処置を含めて、手術を受けた患者がいるという事実は、医療処置を介したプリオン伝播の可能性を除外できないことを示唆している。 医原病リスクを低減するためには、我々はプリオン病に対して警戒を続けなければならない。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
						重要な基本的注意 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
報告企業の意見			今後の対応			
輸血が CJD の有意なリスク因子であることは明らかにされていないが、警戒は続ける必要があるとの報告である。 現時点まで血友病以外で血漿分画製剤から vCJD 伝播が疑われた報告はなく、血漿分画製剤の製造工程でプリオンが除去できるとの情報もある。 なお、当社血漿分画製剤の原料血漿は現在まで英国の血漿を使用していない。			今後とも vCJD に関する安全性情報等に留意していく。			

24

Symposium: Prion diseases — Updated

The risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease through medical and surgical procedures

Tsuyoshi Hamaguchi,¹ Moeko Noguchi-Shinohara,¹ Ichiro Nozaki,¹ Yosikazu Nakamura,^{2,6}
Takeshi Sato,^{3,6} Tetsuyuki Kitamoto,^{4,6} Hidehiro Mizusawa^{5,6} and Masahito Yamada^{1,6}

¹Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, ²Department of Public Health, Jichi Medical University, Shimotsuke, ³Department of Neurology, Higashi-Yamato Hospital, Higashi-yamato, ⁴Departments of Prion Protein Research, Division of CJD Science and Technology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, ⁵Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, and ⁶Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee, Japan

There have been more than 400 patients who contracted Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) via a medical procedure, that is, through the use of neurosurgical instruments, intracerebral electroencephalographic electrodes (EEG), human pituitary hormone, dura mater grafts, corneal transplant, and blood transfusion. The number of new patients with iatrogenic CJD has decreased; however, cases of variant CJD that was transmitted via blood transfusion have been reported since 2004. Clearly, iatrogenic transmission of CJD remains a serious problem. Recently, we investigated medical procedures (any surgery, neurosurgery, ophthalmic surgery, and blood transfusion) performed on patients registered by the CJD Surveillance Committee in Japan during a recent 9-year period. In a case-control study comprising 753 sporadic CJD (sCJD) patients and 210 control subjects, we found no evidence that prion disease was transmitted via the investigated medical procedures before onset of sCJD. In a review of previously reported case-control studies, blood transfusion was never shown to be a significant risk factor for CJD; our study yielded the same result. Some case-control studies reported that surgery was a significant risk factor for sCJD. However, when surgical procedures were categorized by type of surgery, the results were conflicting, which suggests that there is little possibility of prion transmission via surgical

procedures. In our study, 4.5% of sCJD patients underwent surgery after onset of sCJD, including neurosurgeries in 0.8% and ophthalmic surgeries in 1.9%. The fact that some patients underwent surgery, including neurosurgery, even after the onset of sCJD indicates that we cannot exclude the possibility of prion transmission via medical procedures. We must remain vigilant against prion diseases to reduce the risk of iatrogenesis.

Key words: blood transfusion, Creutzfeldt-Jakob disease, medical procedure, neurosurgery, ophthalmic surgery, prion, surgery.

INTRODUCTION

Prion diseases such as Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) are characterized by spongiform change and abnormal prion protein deposition in the brain, and are transmissible under certain conditions. Human prion disease is divided into three categories: genetic prion diseases resulting from mutations of the prion protein (*PrP*) gene, acquired prion diseases contracted due to prion transmission via exposure to contaminated materials, and sporadic CJD (sCJD) with no *PrP* mutation or evidence of exposure to prions. Acquired prion diseases include kuru in Papua New Guinea,^{1,2} variant CJD (vCJD) that may be transmitted to humans from cows with bovine spongiform encephalopathy (BSE),³ and iatrogenic CJD transmitted via medical procedures.^{4,5} To date, iatrogenic CJD has been reported in more than 400 patients, who were exposed to prion transmission via contaminated neurosurgical instruments, intracerebral electroencephalographic electrodes, human

Correspondence: Masahito Yamada, MD, PhD, Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, 13-1, Takara-machi, Kanazawa 920-8640, Japan. Email: m-yamada@med.kanazawa-u.ac.jp

Received 8 January 2009; revised and accepted 25 February 2009; published online 29 July 2009.

pituitary hormone, corneal transplant, or dura mater grafts.⁵ The incidence of iatrogenic CJD has greatly decreased,⁵ but a new type of iatrogenic CJD "vCJD transmitted via blood transfusion" was reported in 2004.⁶

Some case-control studies reported that medical procedures were possible risk factors for sporadic CJD (sCJD).⁷⁻¹³ However, other studies found no significant association between medical procedures and sCJD.¹⁴⁻¹⁷ Therefore, the risk posed by such procedures is unclear. Recently, we analyzed medical procedures (any surgery, neurosurgery, ophthalmic surgery, and blood transfusion) in patients registered by the CJD Surveillance Committee in Japan over a recent 9-year period to determine if there is an association between medical procedures and sCJD.¹⁸ Here, we review reports on iatrogenic CJD, and the results of our and other studies, to determine if there is an association between medical procedures and sCJD.

IATROGENIC CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE

Dura mater graft-associated CJD

Since the first report of dura mater graft-associated CJD (dCJD) in 1987,^{19,20} 196 cases have been identified worldwide,⁵ and more than 50% of dCJD cases have occurred in Japan.⁵ At this writing, the number of patients with dCJD in Japan has reached 132.²¹ The mean age at onset of the 132 patients with dCJD was 55 years (range: 15–80 years), and the mean incubation period (duration from receipt of dura mater to onset of CJD) was 11.8 years (range: 1.2–24.8 years).²¹ All the 132 patients had received dura mater grafts between 1978 and 1993.²¹ Two-thirds of dCJD patients display subacute progression of neurologic manifestations that are almost identical to those of classic sCJD; however, the other one-third of dCJD patients present with atypical clinicopathologic features: relatively slow progression of neurologic manifestations, scarcity of periodic sharp-wave complexes (PSWCs) on electroencephalography (EEG), and the pathological presence of amyloid plaques immunoreactive for PrP.^{22,23}

CJD transmitted via corneal transplant

In 1974, a 56-year-old woman who died of autopsy-confirmed CJD after an 8-month illness was reported in the United States. She had received a corneal graft 18 months before disease onset from a donor with autopsy-confirmed CJD.²⁴ This case was the first reported case of iatrogenic CJD. In 1997, a 45-year-old woman who developed CJD 30 years after corneal transplant from a donor with autopsy-confirmed CJD was reported in Germany.²⁵ In addition to

these cases, eight CJD patients with a history of corneal transplantation have been reported; however, the CJD status of their donors was not confirmed.²⁶

CJD related to treatment with human growth hormone and gonadotropin

The occurrence of autopsy-confirmed CJD in three young adults in 1985, all of whom had been treated with cadaveric pituitary-derived human growth hormone (hGH), suggested the possibility of iatrogenic transmission of CJD.²⁷⁻²⁹ Since these reports, more than 190 patients with hGH-related CJD have been reported worldwide.⁵ France has the highest number of such patients, at more than 100. No patients have been reported in Asia.⁵ A number of factors, such as the method of chromatography purification in the hormone production process, may contribute to these regional differences.⁵ Interestingly, the incubation period of hGH-related CJD was shorter in patients that were homozygous for codon 129 polymorphisms (methionine [M]/valine [V]) of the PrP gene, as compared to heterozygotes, which confirms the findings of a previous report indicating that MM homozygosity at codon 129 of PrP gene is a significant risk factor for sCJD.³⁰ In addition, four patients with CJD who had undergone hormone therapy with cadaveric pituitary-derived gonadotropin were reported in Australia.⁵

CJD transmitted via surgical instruments and stereotactic EEG needles

In 1977, two patients who had developed CJD 15 and 18 months after stereotactic electroencephalographic exploration using silver electrodes that had been previously implanted on a patient with proven CJD were reported in Switzerland.³¹ The electrodes had been sterilized with 70% alcohol and formaldehyde vapor, but one of the electrodes subsequently transmitted spongiform encephalopathy to a chimpanzee 18 months after implantation in the cerebral cortex.³² Furthermore, in a review of a report in 1960,³³ two patients with CJD possibly transmitted via neurosurgical instruments were identified.^{34,35} There has been no case of CJD transmitted via surgical instruments or stereotactic EEG needles since the 1980s.

vCJD transmitted by blood transfusion

In 2004, the first case of human-to-human secondary transmission of vCJD via blood transfusion was reported in the UK.⁶ This patient had received a transfusion of non-leucodepleted red blood cells that had originated from a donor who developed clinical vCJD 3 years and 4 months after donation.⁶ Two additional patients with vCJD transmitted via blood transfusion have been identified.³⁶ All

Table 1 Medical procedure-related risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) divided into three categories according to age at disease onset in patients monitored by the CJD Surveillance Committee, Japan¹⁸

Age		n	Any surgery	Neurosurgery	Ophthalmic surgery	Other surgery†	Blood transfusion
All	sCJD	753	49.4%	3.3%	5.6%	44.8%	10.4%
	Control	210	49.5%	6.2%	5.2%	42.4%	9.5%
31–50	sCJD	32	50.0%	6.3%	6.3%	40.6%	3.1%
	Control	37	45.9%	10.8%	2.7%	37.8%	5.4%
	Odds ratio		1.66	0.38	2.15	0.78	0.64
	95% CI		0.04–74.09	0.02–6.64	0.05–101.51	0.02–33.39	0.05–9.09
	P		0.79	0.50	0.70	0.90	0.74
51–70	sCJD	414	43.7%	1.7%	2.2%	41.8%	9.4%
	Control	97	46.4%	5.2%	3.1%	40.2%	11.3%
	Odds ratio		0.18	0.69	2.71	5.57	0.84
	95% CI		0.02–1.73	0.13–3.62	0.24–30.38	0.62–50.05	0.40–1.77
	P		0.14	0.66	0.42	0.13	0.64
71–	sCJD	317	57.0%	5.2%	10.1%	49.2%	12.4%
	Control	60	65.0%	6.7%	10.0%	56.7%	11.7%
	Odds ratio		0.81	0.76	1.15	0.83	1.27
	95% CI		0.15–4.37	0.15–3.80	0.38–3.48	0.17–4.02	0.52–3.10
	P		0.80	0.74	0.81	0.82	0.60

† Other surgery: Surgery other than neurosurgery or ophthalmic surgery. 95% CI, 95% confidence interval.

three of these patients had MM at codon 129 of the PrP gene, as did all other previous vCJD patients. However, a fourth patient with asymptomatic infection after blood transfusion and MV at codon 129 was reported in 2004.³⁷ This patient died of a non-neurological disorder 5 years after receiving a blood transfusion from a donor who subsequently developed vCJD.³⁷ Protease-resistant PrP was detected by Western blot, paraffin-embedded tissue blot, and immunohistochemistry in tissue from the spleen, but not in brain tissue.³⁷ This case was the first indication that individuals with codon 129 polymorphisms other than MM could be infected by the vCJD agent.

THE RISK OF sCJD TRANSMISSION VIA MEDICAL PROCEDURES

The association between sCJD and medical procedures before disease onset

To determine if an association exists between medical procedures and sCJD, we investigated medical procedures (any surgery, neurosurgery, ophthalmic surgery, and blood transfusion) in patients registered by the CJD Surveillance Committee in Japan over a recent 9-year period.¹⁸ We conducted an age-stratified case-control study with 753 sCJD patients and 210 control subjects. We also investigated sCJD patients who underwent neurosurgery or ophthalmic surgery at a hospital where other patients with any type of prion disease had undergone neurosurgery or ophthalmic surgery.¹⁸ In our case-control study, the cases were patients with definite or probable sCJD, and patients with "prion diseases definitely denied" and "prion diseases probably denied" as the controls.¹⁸ The frequencies of medical procedures before disease onset in cases and controls are

shown in Table 1. Among both cases and controls, approximately 50% had a history of surgery, and approximately 10% had received a blood transfusion. There was no significant difference between cases and controls in the frequencies of any surgery, neurosurgery, ophthalmic surgery, other surgery or blood transfusion (Table 1). On logistic regression analysis, there was no significant risk associated with any investigated medical procedure (Table 1). Although the control group was relatively small, there was no evidence that prion disease was transmitted via medical procedures before onset of sCJD in this study.

The results of 11 case-control studies and a meta-analysis investigating the history of medical procedures as a risk factor for sCJD are shown in Table 2. In these studies, blood transfusion was never shown to be a significant risk for developing CJD, which conforms with our results (Table 2).^{7–12,15–18} However, the association between surgical procedures and the development of CJD has been controversial (Table 2).^{7–18} Our results, which indicated that surgery was not a significant risk for sCJD, were consistent with those of two previous case-control studies with large sample sizes^{15,16} and a meta-analysis that included three case-control studies (Table 2).¹⁷ In studies that claimed to reveal an association,^{7–13} the results were conflicting when surgical procedures were categorized by type of surgery. With respect to neurosurgeries, one case-control study observed a significant risk for sCJD;⁸ however, other studies indicated that there was no significant risk, when cadaveric dura mater grafts were excluded.^{7,9–12} Ophthalmic surgery was reported to be a significant risk for sCJD in a case-control study from Australia,⁹ but not in other studies.^{11–14,16} In a recent study in the UK,¹² an increase in risk associated with having had surgery was observed. This association was mainly noted in the cat-

Table 2 Review of case-control studies and a meta-analysis of medical procedure-related risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD)

	Year	Case	Control	Country	Medical procedures associated with sCJD
Kondo & Kuroiwa ⁷	1982	60	56	Japan	Surgery within 5 years before onset of disease
Davanipour, <i>et al.</i> ⁸	1985	26	40	USA	Injury to, or surgery for the head, face, or neck
					Suture
					Ocular tonometry
Collins, <i>et al.</i> ⁹	1999	241	784	Australia	Surgery
					Surgeries for heart, hemorrhoids, gallbladder, hernia, cataract/eye, varicose veins, carpal tunnel and hysterectomy
Nakamura, <i>et al.</i> ¹⁰	2000	52	102	Japan	Surgery with cadaveric dura mater
Ward, <i>et al.</i> ¹¹	2002	326	326	France, Germany, Netherlands, UK	Surgery
					Gynecologic surgery and other surgery (any surgery other than neurologic, eye, ear, gallbladder, gastrointestinal, gynecologic operations, tonsilectomy and appendectomy)
Ward, <i>et al.</i> ¹²	2008	431	454	UK	Surgery
					Other surgery
Mahillo-Fernandez, <i>et al.</i> ¹³	2008	167	3059	Sweden, Denmark	Major surgical procedures conducted 20 or more years before onset of sCJD
Harries-Jones, <i>et al.</i> ¹⁴	1988	92	184	UK	None
van Duijn, <i>et al.</i> ¹⁵	1998	405	405	Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, UK	None
Zerr, <i>et al.</i> ¹⁶	2000	405	405	Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, UK	None
Wientjens, <i>et al.</i> ¹⁷ (meta-analysis)	1996	178	332	Japan, USA, UK	None
Ours ¹⁸	2009	753	210	Japan	None

egory of "other surgery," for example, stitches to skin, and the association largely disappeared when "other surgery" was excluded from the analysis. These results suggest that although the possibility of prion transmission via surgical procedures is slight, we cannot entirely exclude this because of the existence of iatrogenic CJD. A recent study reported that methodological differences might partially explain the conflicting results regarding the association between surgery and CJD.³⁸ In particular, it is important to consider where the control participants are recruited (hospital or community) and how information on them is obtained (from participants or proxy informants).³⁸ Such methodological inconsistencies are serious limitations of case-control studies.

In our study,¹⁸ five patients with sCJD had a history of neurosurgery or ophthalmic surgery at hospitals where neurosurgery or ophthalmic surgery had been performed on patients who later developed prion diseases; however, the interval between surgeries at the same hospitals was always more than 3 years.¹⁸ According to the Incident Panel in the UK, most instruments that have gone through 10 cycles of use and decontamination are unlikely to pose a significant risk.³⁹ We assume that all instruments had indeed gone through more than 10 cycles of use during the 3-year interval and that they were not infective. Therefore, it is unlikely that an infectious agent was transmitted via these surgeries. In Japan, a large number of dCJD patients have been identified, but there have been no cases of other

types of iatrogenic CJD. This study confirms that there were no cases of surgical transmission among patients diagnosed with sCJD.

Surgical procedures after onset of sCJD

Surgical procedures after onset of sCJD might result in secondary transmission of the disease through the use of contaminated instruments. In particular, neurosurgery is categorized as a high-risk procedure, and ophthalmic and olfactory surgery as medium-risk procedures, for transmission of the infectious agent for sCJD, according to the guidelines of the CJD Incident Panel in the UK.³⁹ We found that 34 (4.5%) sCJD patients had undergone some type of surgery before receiving a diagnosis of prion disease, and that six (0.8%) had undergone neurosurgery and 14 (1.8%) had undergone ophthalmic surgery (Table 3).¹⁸ The six cases that underwent neurosurgery did so within 3 months after sCJD onset: the procedures were performed for subdural hematoma ($n=3$), aneurysm ($n=2$), and meningioma ($n=1$) (Table 3).¹⁸

Our findings suggest that a delayed diagnosis of sCJD may be linked to an increase in the risk of secondary transmission of prion diseases via surgical instruments. Among the neurosurgery cases, the symptoms of sCJD were misdiagnosed as those of other neurological diseases, and the surgeries were performed near disease onset. In ophthalmic surgery, all the patients underwent surgery for

Table 3 Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) patients who underwent neurosurgery or ophthalmic surgery after onset of sCJD in a study of patients investigated by the CJD Surveillance Committee, Japan¹⁸

Patient no.	Reason for surgery	Interval between surgery and onset of sCJD symptoms	Age (years) at onset of sCJD	Symptom at onset of sCJD
1	Subdural hematoma	0 M	71	Dementia
2	Subdural hematoma	0 M	77	Psychiatric symptoms
3	Subdural hematoma	1 M	57	Dementia
4	Meningioma	1 M	74	Vertigo
5	Aneurysm	2 M	46	Dementia
6	Aneurysm	3 M	67	Vertigo
7	Cataract	0 M	60	Gait disturbance
8	Cataract	0 M	61	Dementia
9	Cataract	0 M	63	Visual impairment
10	Cataract	0 M	71	Visual impairment
11	Cataract	0 M	74	Visual impairment
12	Cataract	0 M	74	Visual impairment
13	Cataract	1 M	66	Dementia
14	Cataract	1 M	74	Psychiatric symptoms
15	Cataract	1 M	85	Visual impairment
16	Cataract	2 M	79	Tremor
17	Cataract	4 M	81	Visual impairment
18	Cataract	8 M	77	Psychiatric symptoms
19	Cataract	10 M	57	Dementia
20	Cataract	14 M	64	Visual impairment

M, months.

cataract, and 50% of the patients (7/14) presented with visual disturbance as the initial symptom of sCJD (Table 3).¹⁸ These findings are similar to those of a report from the UK,⁴⁰ and those of our previous study.⁴¹ Visual disturbance might prompt ophthalmic surgery. Of greater concern is the fact that three patients underwent surgery eight or more months after sCJD onset. In our studies,^{18,41} all surgeons who provided us with information regarding instrument cleaning and sterilization procedures reused some surgical instruments. However, the sterilization methods were inadequate to sterilize against infectious PrP, according to WHO guidelines.⁴² These inadequate methods included the use of ethylene oxide gas and incomplete autoclaving. Neurosurgeons and ophthalmologists must become better informed about prion diseases and the necessity of using disposable instruments whenever possible. Furthermore, a more sensitive method for the early diagnosis of sCJD is required, because clinical diagnosis is sometimes difficult, particularly in atypical sCJD cases, which include the MM2, MV2, VV1, and VV2 phenotypes⁴³⁻⁴⁶ according to six phenotypes of sCJD based on codon 129 PrP polymorphisms and type of protease-resistant PrP as determined by Western blotting.⁴⁷ Even neurologists sometimes misdiagnose atypical sCJD in patients with other neurodegenerative disease, such as Alzheimer's disease or progressive supranuclear palsy.⁴⁸

CONCLUSIONS

According to the conflicting results of case-control studies, including ours, we cannot assert that medical procedures

are risk factors for the development of sCJD. However, the fact that some sCJD patients had surgeries, including neurosurgery, even after the onset of sCJD, indicates that we cannot completely exclude the possibility of transmission of prion diseases via medical procedures. Neurosurgeons, ophthalmologists, other surgeons and physicians must pay more attention to the possibility of prion diseases in order to reduce the risk of transmission. In addition, careful long-term surveillance of prion diseases is necessary.

ACKNOWLEDGMENT

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

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

REFERENCES

1. Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome in chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794-796.
2. Hadlow WJ. Scrapie and kuru. *Lancet* 1959; 2: 289-290.

3. Will RG, Ironside JW, Zeidler M *et al*. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-925.
4. Brown P, Preece M, Brandel JP *et al*. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55: 1075-1081.
5. Brown P, Brandel JP, Preece M, Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. The waning of era. *Neurology* 2006; 67: 389-393.
6. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS *et al*. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-421.
7. Kondo K, Kuroiwa Y. A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease: association with physical injuries. *Ann Neurol* 1982; 11: 377-381.
8. Davanipour Z, Alter M, Sobel E, Asher D, Gajdusek C. Creutzfeldt-Jakob disease: possible medical risk factors. *Neurology* 1985; 35: 1483-1486.
9. Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 693-697.
10. Nakamura Y, Oki I, Tanihara S *et al*. A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: transplantation of cadaveric dura mater was a risk factor. *J Epidemiol* 2000; 10: 399-402.
11. Ward HJT, Everington D, Croes EA *et al*. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery. A case-control study using community controls. *Neurology* 2002; 59: 543-548.
12. Ward HJT, Everington D, Cousens SN *et al*. Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2008; 63: 347-354.
13. Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J, Bleda MJ *et al*. Surgery and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Denmark and Sweden: registry-based case-control studies. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 229-240.
14. Harries-Jones R, Knight R, Will RG, Cousens S, Smith PG, Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1113-1119.
15. van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C *et al*. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. *Lancet* 1998; 351: 1081-1085.
16. Zerr I, Brandel JP, Masullo C *et al*. European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 747-754.
17. Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A *et al*. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996; 46: 1287-1291.
18. Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I *et al*. Medical procedures and risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1999-2008. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 265-271.
19. Prichard J, Thadani V, Kalb R, Manuelidis E, Holder J. Rapidly progressive dementia in a patient who received a cadaveric dura mater graft. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987; 36: 49-50.
20. Thadani V, Pernar PL, Partington J *et al*. Creutzfeldt-Jakob disease probably acquired from a cadaveric dural mater graft. *J Neurosurg* 1988; 69: 766-769.
21. Nakamura Y, Uehara R, Watanabe M *et al*. Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts—Japan, 1978-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 1152-1154.
22. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T *et al*. Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007; 69: 360-367.
23. Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T *et al*. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes. *Neuropathology* 2009 (in press).
24. Duffy P, Wolf J, Collins G *et al*. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 692-693.
25. Heckmann JG, Lang CJG, Petrucci F *et al*. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via a corneal transplant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 388-390.
26. Maddox RA, Belay ED, Curns AT *et al*. Creutzfeldt-Jakob disease in recipients of corneal transplants. *Cornea* 2008; 27: 851-854.
27. Koch TK, Berg BO, De Armond SJ, Gravina RF. Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism: possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; 313: 731-733.
28. Gibbs CJ Jr, Joy A, Heffner R *et al*. Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary-derived human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; 313: 734-738.
29. Powell-Jackson J, Weller RO, Kennedy P, Preece MA, Whitcombe EM, Newsom-Davis J. Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet* 1985; 2: 244-246.
30. D'Aignaux JH, Costagliola D, Maccario J *et al*. Incubation period of Creutzfeldt-Jakob disease in human growth hormone recipients in France. *Neurology* 1999; 53: 1197-1201.
31. Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G *et al*. Danger of accidental person-to-person transmission of

- Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977; 1: 478-479.
32. Brown P, Preece MA, Will RG. "Friendly fire" in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1992; 340: 24-27.
33. Nevin S, Mcmenemey WH, Behrman S, Jones DP. Subacute spongiform encephalopathy—a subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (Spongiform cerebral atrophy). *Brain* 1960; 83: 519-564.
34. Will RG, Matthews WB. Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 235-238.
35. Brown P. Environmental causes of human spongiform encephalopathy. In: Baker HF, Ridley RM, eds. *Prion Diseases*. Totowa, NJ: Human Press, 1996; 139-154.
36. The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit. Variant Creutzfeldt-Jakob disease current data. 2008. [Cited 16 Nov 2008.] Available from URL: <http://www.cjd.ed.ac.uk/vcjdworld.htm>
37. Peden AH, Head MW, Ritchie D, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 264: 527-529.
38. Barash JA, Johnson BT, Gregorio DL. Is surgery a risk factor for Creutzfeldt-Jakob disease? Outcome variation by control choice and exposure assessments. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 212-218.
39. CJD incident panel. [Cited 22 Nov 2008.] Available from URL: <http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/Page/1204031511121?p=1204031511121>
40. S-Juan P, Ward HJ, de Silva R, Knight RS, Will RG. Ophthalmic surgery and Creutzfeldt-Jakob disease. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 446-449.
41. Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y et al. Ophthalmic surgery in prion diseases. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 162-164.
42. World Health Organization. *WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies*. Report of a WHO consultation, Geneva, Switzerland, 1999 March 23-26. Geneva: WHO; 1999.
43. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005; 64: 643-648.
44. Krasnianski A, Meissner B, Schulz-Shaeffer W et al. Clinical features and diagnosis of MM2 cortical subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 876-880.
45. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2006; 129: 2278-2287.
46. Meissner B, Westner IM, Kallenberg K et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and diagnosis characteristics of the rare VV1 type. *Neurology* 2005; 65: 1544-1550.
47. Parchi P, Giese A, Gapellari S et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224-233.

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 2010年3月15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	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ		研究報告の 公表状況	AABB Weekly Report/2010/03/12	公表国 アメリカ	
販売名 (企業名)	①ノイアート静注用500単位 (ベネシス) ②ノイアート静注用1500単位 (ベネシス) ③ノイアート (ベネシス)					
研究報告の概要	どのようにプリオン病が脳を破壊するのかを研究しているアメリカ国立保健研究所の科学者は、プリオン関連の障害に特有のスポンジ様の脳の損傷を引き起こさないマウスでプリオン病の新しい形状を観察した。 NIH プレス・リリースによると、新しいプリオン病は、脳アミロイド血管障害（脳動脈を損傷するアルツハイマー病に関連した状態）に似ている。 プリオン病（感染性海綿状脳症として知られている）は主に脳に損傷を与え、牛における狂牛病又はウシ海綿状脳症と散発性 CJD、vCJD を含む。 本研究は、スコットランドで National Institute of Allergy and Infections Diseases と Veterinary Laboratories Agency によって行われ、プリオン病の通常の徴候の多くが発現した。しかしながら、プリオン病を代表するニューロン内外のスポンジ様の穴は観察されなかった。 その代わりに、マウスの脳は血管の外でトラップされたプリオン蛋白質ブラークの大きな蓄積（これは脳の動脈、静脈そして毛細血管を損傷させる）を含んでいた。 この研究から得られた知見は、プリオン病の治療の開発において、アルツハイマー病と同様に科学者の役に立つであろう。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	代表としてノイアート静注用 500 単位の記載を示す。 2. 重要な基本的注意 (1) 略 1) 略 2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。					
報告企業の意見					今後の対応	
マウスを用いた動物実験で、プリオン病に特有のスポンジ様の脳損傷を起こさない新しい形状が観察されたことについての報告である。 血漿分画製剤は理論的な vCJD 伝播リスクを完全には排除できないため、投与の際には患者への説明が必要である旨を2003年5月から添付文書に記載している。2009年2月17日、英国健康保護庁 (HPA) は vCJD に感染した供血者の血漿が含まれる原料から製造された第Ⅷ因子製剤の投与経験のある血友病患者一名から、vCJD 異常プリオン蛋白が検出されたと発表したが、弊社の原料血漿採取国である日本及び米国では、欧州滞在歴のある献 (供) 血希望者を一定の基準で除外し、また国内での BSE の発生数も少数であるため、原料血漿中に異常型プリオン蛋白が混入するリスクは1999年以前の英国に比べて極めて低いと考える。また、製造工程においてプリオンが低減される可能性を検討するための実験を継続して進めているところである。					本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えるので、特段の措置はとらない。	

25

AABB

Weekly Report

Advancing Hemofusion and
Cellular Therapy WorldwideVisit aabb.org

Unsubscribe to this Newsletter

March 12, 2010 | Vol. 16 | No. 10

IN THIS ISSUE

CT Cord Blood Workshop Answers Industry Questions »

Poster Created to Help Meet New Standard 1.5 Requiring Process for Reporting Quality Concerns to AABB »

Latest Issue of AABB News Explores New Government Health Care Leadership »

Enrollment Under Way for National Hemovigilance System »

FDA, Makers of WinRho SDF Warn of Potentially Fatal Complications in ITP Patients »

CT Global Cellular Therapy Organizations Gather New Data »

NIH Scientists Find New Form of Prion Disease That Damages Brain Arteries »

Region Watch »

Cord Blood Workshop Answers Industry Questions

Approximately 225 people from across North and South America, Europe, and Asia attended the Cord Blood Licensure Workshop held this week in Rockville, Md. The March 8-10 event provided information on the elements and steps involved in the biologics license application process as outlined in a Food and Drug Administration [guidance](#). The guidance pertains to the manufacturing of minimally manipulated, unrelated, allogeneic placental/umbilical cord blood and applicable regulatory requirements compliance. A [draft guidance](#) on investigational new drug applications for HPC-Cs was released at the same time as the licensure guidance and provides recommendations for use of HPC-Cs that are not licensed but are needed for treatment of a patient, with a serious or life-threatening disease or condition. Participants raised concerns about the ability to meet the October 2011 deadline to obtain a license for these products, inquired about how the guidance would affect their patients, and sought clarification on the submission process for BLAs and INDs. FDA speakers noted that some items are facility-specific and should be addressed in pre-BLA meetings, encouraging those with additional questions to submit them to the docket, which is referenced in an Oct. 20, 2009, [Federal Register notice](#). Presenters also emphasized the unique opportunity that licensure presents for collaboration among those in the cellular therapy community, as these could be the first licensed allogeneic cellular therapy products.

Handouts from the workshop will be posted in the coming weeks on AABB's Live Learning Center for attendees to access.

Event Calendar

March 18-21 – 2010 South Central Association of Blood Banks Annual Meeting and Exhibit Show [read more »](#)

March 21-22 – SCABB Immunohematology Reference Lab Workshop [read more »](#)

March 24 – AABB Audioconference: Distance Education: Is It an Answer to the Personnel Shortage? [read more »](#)

March 24-25 – National Cancer Institute's 3rd Annual Biospecimen Research Network Symposium [read more »](#)

March 31 – AABB Audioconference: Molecular Approaches to Rh Problems [read more »](#)

Full Calendar [read more »](#)

Poster Created to Help Meet New Standard 1.5 Requiring Process for Reporting Quality Concerns to AABB

AABB has developed a poster for facilities to use in the workplace to help them comply with a new standard that requires a process for personnel to be able to anonymously communicate concerns about quality or safety to AABB. Standard 1.5 is included in the 26th edition of Standards for Blood Banks and Transfusion Services, which took effect Nov. 1, 2009. Facilities are not required to use the poster; it is an aid to compliance with the intent of this new standard. Any questions can be directed to AABB's Department of Accreditation and Quality.

Latest Issue of AABB News Explores New Government Health Care Leadership

The March issue of AABB News focuses on the changes in health care leadership since President Obama took office — and how this affects the transfusion and cellular therapy communities. In one article, Howard Koh, MD, MPH, assistant secretary for health at the U.S. Department of Health and Human Services, speaks to AABB News about HHS' priorities — including an increased focus on preventive medicine and forging new relationships with industry. Another article examines the changes in store at the National Institutes of Health under Director Francis Collins, MD, PhD. This issue — to be mailed next week — also includes an update on the Donor Hemovigilance System and a column about how to record references in standard operating procedures.

Enrollment Under Way for National Hemovigilance System

One month following the launch of the Hemovigilance Module of the Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network, approximately 60 facilities have agreed to enroll. The module is a surveillance system that allows for the real-time tracking of adverse events associated with blood transfusions as well as the quick identification of trends within a facility. All hospitals with transfusion medicine services are encouraged to join the module as well as AABB's special data analysis group within the system. The goal of AABB's Hemovigilance Module group is to provide individual institutions with in-depth analyses and recommendations for specific enhancements to patient safety and reductions in health care costs. To join, facilities should express their interest to AABB and complete the Intent to Participate form. Assistance with the NHSN enrollment process also is being offered by AABB. Interested facilities should visit the AABB Web site or contact Barbee I. Whitaker, PhD, director of data and special programs at AABB, for further guidance.

FDA, Makers of WinRho SDF Warn of Potentially Fatal Complications in ITP Patients

The Food and Drug Administration issued a MedWatch announcement on Wednesday alerting the medical community to potentially fatal risks of intravascular hemolysis in patients being treated for immune thrombocytopenic purpura with WinRho SDF. In the announcement, FDA indicated that the manufacturer and distributor of WinRho SDF, Cangene Corporation and Baxter Healthcare Corporation, have sent a letter informing health care professionals that a new boxed warning has been added to the product labeling, which specifies what complications can

result and provides guidelines for proper administration and follow-up to help ensure WinRho SDF is used safely and effectively. The letter also advises of specific changes to the warnings, contraindications, precautions, and dosage and administration. Other resources included in the announcement include prescribing information and patient information. This notification does not apply to patients receiving WinRho SDF for the suppression of Rh isoimmunization.

Global Cellular Therapy Organizations Gather New Data

The Alliance for Harmonisation of Cellular Therapy Accreditation — of which AABB is a member — has partnered with the World Marrow Donor Association to gather data on cellular therapy collection facilities. Collection facilities are asked to complete a [form](#) seeking certain license and accreditation data to include in this registry, which will serve as a resource for WMDA members and regulatory organizations.

WMDA also is in the process of updating country-specific import and export requirements. This data — which was originally collected in 2003 — is located in the regulatory section of the WMDA Web site.

* 「NIH Scientists Find New Form of Prion Disease That Damages Brain Arteries」

National Institutes of Health scientists studying how prion diseases damage the brain have observed a new form of prion disease in mice that does not cause the sponge-like brain deterioration characteristic of prion-related disorders. According to an [NIH press release](#), the new prion disease resembles cerebral amyloid angiopathy, a condition related to Alzheimer's disease that damages brain arteries. Prion diseases — known as transmissible spongiform encephalopathies — primarily damage the brain and include mad cow disease or bovine spongiform encephalopathy in cattle, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and variant CJD. The study, conducted by scientists at NIH's National Institute of Allergy and Infectious Diseases and the Veterinary Laboratories Agency in Scotland, revealed many of the usual signs of prion disease. However, the sponge-like holes in and around nerve cells typical of prion disease were not observed. Instead, the mouse brains contained large accumulations of prion protein plaques trapped outside blood vessels, which damages arteries, veins and capillaries in the brain. The knowledge gained from this study may help scientists in developing therapies for prion diseases as well as Alzheimer's disease.

Region Watch

Demand for most frozen products is increasing; the need for cryoprecipitate and fresh frozen plasma is especially steady. A robust supply of frozen products easily serves these needs, according to the [National Blood Exchange](#). Platelet products are readily available throughout the country, and the surplus of red blood cells continues to climb.

+1.301.907.6977

Managing Editor: Sherkiya Wedgeworth

Copyright 2010 AABB. All rights reserved.

You received this e-mail because you or your institution are currently a member of AABB. If you wish to discontinue receiving e-mails from AABB Membership Services, please submit your request to membership@aabb.org.

医薬品

医薬部外品

化粧品

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 2010年2月3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	①②③乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン ④⑤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	Haemophilia 2010; 1-9	公表国 イギリス	
販売名 (企業名)	①ヘブスブリン筋注用 200 単位 (ベネシス) ②ヘブスブリン筋注用 1000 単位 (ベネシス) ③ヘブスブリン (ベネシス) ④ヘブスブリン IH 静注 1000 単位 (ベネシス) ⑤静注用ヘブスブリン-IH (ベネシス)					
研究報告の概要	英国プール血漿由来濃縮因子製剤によって 1980～2001 年の間に出血障害の治療を行った全ての英国の患者は vCJD 感染リスクが増加した可能性があることを告知されている。我々は、vCJD のリスクが高いと考えられる 17 人の神経学的に asymptomatic な血友病患者に関連したプロテアーゼ耐性プリオン (PrP^{res}) の検出について報告する。 11 の剖検および 7 の生検材料から PrP^{res} を分析した。 脾臓サンプルのひとつはウエスタンブロット分析で PrP^{res} 強陽性であった。73 歳の患者からのこの組織は、神経症状はなかったが、プリオン蛋白遺伝子のコドン 129 はメチオニン/バリンのヘテロ型であった。彼は vCJD 感染ドナーからのドネーションも含むプール血漿から製造された第Ⅷ濃縮因子 9000 単位以上および vCJD 感染ドナーからのドネーションを含むかわからない 400,000 単位の投与を受けた。彼は 14 ユニットの赤血球製剤も投与された、そしていくつかの外科的処置及び侵襲的な内視鏡的処置を受けていた。食事、手術、内視鏡、輸血そして英国製のプラスマ由来製剤を投与されたことを通しての曝露の相対的なリスクの評価において、この患者にもっともありそうな感染経路は英国製のプラスマ製剤を投与されたことであると示唆された。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	代表としてヘブスブリン IH 静注 1000 単位の記載を示す。 2. 重要な基本的注意 (1) 略 1) 略 2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。					
報告企業の意見				今後の対応		
英国プール血漿由来凝固因子製剤を投与された血友病患者の vCJD 感染リスクが増加している可能性があることより、血友病患者の生体サンプルからプロテアーゼ耐性プリオン (PrP^{res}) の検出を試みたところ、73 歳の患者脾臓サンプルから PrP^{res} が検出された。この患者のプリオン蛋白遺伝子のコドン 129 はメチオニン/バリンのヘテロ型であり、最もありそうな感染経路は英国製のプラスマ製剤であったとする報告である。 血漿分画製剤は理論的な vCJD 伝播リスクを完全には排除できないため、投与の際には患者への説明が必要である旨を 2003 年 5 月から添付文書に記載している。2009 年 2 月 17 日、英国健康保護庁 (HPA) は vCJD に感染した供血者の血漿が含まれる原料から製造された第Ⅷ因子製剤の投与経験のある血友病患者一名から、vCJD 異常プリオン蛋白が検出されたと発表したが、弊社の原料血漿採取国である日本及び米国では、欧州滞在歴のある献 (供) 血希望者を一定の基準で除外し、また国内での BSE の発生数も少数であるため、原料血漿中に異常型プリオン蛋白が混入するリスクは 1999 年以前の英国に比べて極めて低いと考える。また、製造工程においてプリオンが低減される可能性を検討するための実験を継続して進めているところである。				本報告は本剤の安全性に影響を与えないと考えるので、特段の措置はとらない。		

26



ORIGINAL ARTICLE

Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia

A. PEDEN,* L. MCCARDLE,* M. W. HEAD,* S. LOVE,† H. J. T. WARD,* S. N. COUSENS,‡
D. M. KEELING,§ C. M. MILLAR,¶ F. G. H. HILL** and J. W. IRONSIDE*

*National Creutzfeldt–Jakob Disease Surveillance Unit, University of Edinburgh, Edinburgh; †Department of Neuropathology, Frenchay Hospital, Bristol; ‡London School of Hygiene and Tropical Medicine, London; §Oxford Haemophilia and Thrombosis Centre, Churchill Hospital, Oxford; ¶Department of Haematology, Imperial College London, London; and **Department of Haematology, Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK

Summary. All UK patients with bleeding disorders treated with any UK-sourced pooled factor concentrates between 1980 and 2001 have been informed that they may be at an increased risk of infection with variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD). We describe a study to detect disease-associated, protease-resistant prion protein (PrP^{res}) in 17 neurologically asymptomatic patients with haemophilia considered to be at increased risk of vCJD. Materials from 11 autopsy and seven biopsy cases were analysed for PrP^{res}. The tissues available from each case were variable, ranging from a single biopsy sample to a wide range of autopsy tissues. A single specimen from the spleen of one autopsy case gave a strong positive result on repeated testing for PrP^{res} by Western blot analysis. This tissue came from a 73-year-old male patient with no history of neurological

disease, who was heterozygous (methionine/valine) at codon 129 in the prion protein gene. He had received over 9000 units of factor VIII concentrate prepared from plasma pools known to include donations from a vCJD-infected donor, and some 400 000 units not known to include donations from vCJD-infected donors. He had also received 14 units of red blood cells and had undergone several surgical and invasive endoscopic procedures. Estimates of the relative risks of exposure through diet, surgery, endoscopy, blood transfusion and receipt of UK-sourced plasma products suggest that by far the most likely route of infection in this patient was receipt of UK plasma products.

Keywords: haemophilia, plasma, prion protein, spleen, vCJD

Introduction

Variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD) was identified in the UK in 1996 [1] and subsequently shown to be caused by a transmissible agent with identical properties to the bovine spongiform encephalopathy (BSE) agent [2,3], most likely as a consequence of consumption of BSE-contaminated meat products [4]. Variant CJD represents the only known example of a human prion disease caused by exposure to an

infectious prion agent from a non-human source. It is also unique in that the transmissible agent is detectable in a much wider tissue distribution than is the case for other forms of human prion disease. Both infectivity and the protease-resistant form of disease-associated prion protein (PrP^{res}) are readily detectable in a range of tissues apart from that of the central nervous system in vCJD, particularly in lymphoid tissues and the peripheral nervous system, albeit at lower levels than in the central nervous system [5,6].

Since 2004, four instances of vCJD infection (three clinical cases, one asymptomatic) in the UK have been associated with the transfusion of non-leucodepleted packed red cells from asymptomatic donors who subsequently died from vCJD [7–10]. The National Blood Authorities in the UK have taken a

Correspondence: Prof. James W. Ironside, National Creutzfeldt–Jakob Disease Surveillance Unit, University of Edinburgh, Western General Hospital, Edinburgh EH4 2XU, UK.
Tel.: +44 131 537 3109; fax: +44 131 343 1404;
e-mail: james.ironside@ed.ac.uk

Accepted after revision 29 November 2009

number of steps to reduce the likelihood of secondary transmission of vCJD by blood components [11]. It is known that plasma donations from asymptomatic individuals infected with vCJD have also contributed to some batches of pooled clotting factor concentrate (termed 'vCJD-implicated batches'). The potential vCJD infectivity of these batches has been estimated by the UK CJD Incidents Panel (CJDIP) based on findings from a risk assessment commissioned by the Department of Health (DH) [12], together with batch-specific manufacturing data. Variant CJD-implicated batches of clotting factor concentrates factor VIII (FVIII) and IX were assessed to be likely to carry sufficient levels of vCJD infectivity to warrant the implementation of public health measures in recipients to minimize the possible risk of onward transmission [12]. A public health notification exercise of patients with bleeding disorders was conducted in 2004 by the Health Protection Agency and Scottish Centre for Infection and Environmental Health on behalf of the UK Departments of Health, at which time it was considered likely that further batches of UK-sourced plasma products would become implicated as future cases of vCJD arose [13]. Therefore, on the advice of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), all patients with bleeding disorders who had been treated with any UK-sourced pooled factor concentrates between 1980 and 2001 were informed that they may be at an increased risk of infection with vCJD and were required to take measures to prevent the possibility of secondary spread of infection. This inclusive 'population' approach was endorsed by the CJDIP, DH and the Haemophilia Society.

To date, 170 cases of vCJD have been identified in the UK, including the three clinical cases in which infection is likely to have been transmitted by non-leucodepleted packed red cells transfused from asymptomatic donors who subsequently died from vCJD [7,9,10]. The annual incidence and death rate for vCJD have both declined in UK over the past few years, but the prevalence of vCJD infection in the UK remains uncertain. A retrospective study to detect disease-associated prion protein in paraffin-embedded sections of tonsil and appendix tissue indicated that the prevalence of vCJD infection might be higher than the current number of clinical cases recorded would suggest, with three positive cases being found in 12 674 tissue samples studied, giving an estimated prevalence rate of 237 vCJD infections per million in the UK population (although with wide confidence intervals) [14,15]. Further investigations on a large series of tonsil samples found a prevalence of disease-associated prion protein in tonsils from a 1961–1995

combined birth cohort of 0/32 661 with a 95% confidence interval of 0–113 per million [16]. In the 1961–1985 cohort, the prevalence of zero with a 95% confidence interval of 0–289 per million was lower than, but still consistent with, the results of the previous survey of tonsil and appendix tissues by Hilton *et al.* [14]. The prevalence of vCJD infection in the general UK population could therefore be around 1 in 10 000, based on an approximate average value between the results of these studies [14,16,17].

To date, no case of vCJD has been identified in any recipient of UK-sourced plasma products. In 2001 DH commissioned and funded a project to undertake active surveillance of UK patients with haemophilia for the possibility of vCJD infection. This study included the prospective and retrospective analysis of lymphoid tissues and brain tissue in biopsy material and/or autopsy material for the presence of the PrP^{res} isoform characteristic of vCJD.

We report the laboratory findings in this study; demonstrating for the first time the presence of PrP^{res} in the spleen of a UK adult haemophilic patient who at the time of death had no neurological signs or symptoms attributable to vCJD.

Materials and methods

Collection of tissue samples

Ethical approval was obtained for the project entitled 'Surveillance of new variant CJD-UKHCDO' (MREC/01/2/11) and the study was administered through the UKHCDO. All haemophilic patients undergoing surgical procedures involving the central nervous system and lymphoid tissue (including tonsil, lymph nodes and spleen) were encouraged to participate in the study. This applied only to patients who were to undergo surgical biopsy or resection of relevant tissues for medical reasons and was therefore opportunistic. Consent was obtained from patients for the analysis of biopsy samples and from relatives of the patient for autopsy tissues following the death of a patient undergoing either a hospital or Coroner's autopsy.

Cases and tissue specimens

Material from 11 autopsy cases and seven biopsy cases from 17 patients had tissue samples submitted to the National CJD Surveillance Unit for investigation. One patient had biopsy samples submitted on two occasions, and another patient had both biopsy and autopsy materials examined. The number of tissues

available from each case was variable, ranging from single lymphoid tissue samples from living patients to a wide range of autopsy tissues (brain, tonsil, spleen, lymph node, appendix) in others. The samples were analysed in this study by a combination of Western blotting, paraffin-embedded tissue (PET) blotting and immunohistochemistry for disease-associated, protease-resistant prion protein (PrP^{res}). Cases of clinically suspected CJD that were given an alternative final pathological diagnosis were used as negative controls, as they lack PrP^{res} in the brain and peripheral tissues. Ethical approval for the acquisition and use of this autopsy material for research on transmissible spongiform encephalopathies in the National CJD Surveillance Unit brain bank is covered by LREC 2000/4/157 (JWI). The polymorphic status of codon 129 of the prion protein gene (*PRNP*) of each case was determined by restriction fragment length polymorphism as described previously [18].

NaPTA precipitation/Western blot analysis for PrP^{res}

Frozen central nervous system (cerebral frontal cortex, cerebellum, spinal cord) and lymphoreticular (spleen, tonsil, appendix) tissues (when available) from cases in this study and from vCJD and non-CJD control patients were homogenized to 10% (w/v) in 2% sarkosyl/PBS using the FastPrep™ instrument (Anachem, Cambridge, UK) and 500 µL samples of this homogenate were analysed by sodium phosphotungstic acid precipitation followed by high-sensitivity Western blotting (NaPTA/WB), as described previously [8,19,20]. At least four samples of spleen and other lymphoid tissues (when available) were studied.

Criteria for assigning positives

Samples of frozen brain (frontal cortex) and spleen from non-CJD neurological control patients were available for use as negative controls in the Western blots in this study. As a positive control in the NaPTA/WB analyses of either central nervous system tissue or lymphoreticular tissue, 10% (w/v) vCJD brain homogenate (3 µL) was diluted into 500 µL of a 10% (w/v) homogenate of either brain or spleen tissue from a non-CJD control patient. These spiked homogenates were then diluted with a further 500 µL of 2% sarkosyl/PBS as described in the standard protocol used for all the test samples [8]. Samples of tissue from haemophilic patients in this study were assessed by comparison with positive and negative control samples run on the same gel. The following criteria were established before interpreting the results: a positive result was assigned if at least two bands were

observed to co-migrate with the corresponding PrP^{res} bands in the positive control and no bands were seen in the lane containing non-CJD control sample, after maximum exposure to HyperFilm ECL (GE Healthcare Life Sciences, Buckinghamshire, UK).

Centrifugal concentration/Western blotting

A number of samples of tissue homogenate prepared in 2% sarkosyl/PBS as described above were re-analysed using the centrifugal concentration/Western blot method described by us previously [6].

Densitometric analysis of PrP^{res} levels and glycoform ratios

For densitometric analysis, immunoblot images were scanned using a Bio-Rad GS-800 Densitometer and images were analysed and processed with QUANTITY ONE™ software (Bio-Rad, Hertfordshire, UK). Immunoblot images were included in the densitometric analysis if all three bands (di-, mono- and unglycosylated) were in the linear range.

Immunohistochemistry and PET blotting

Paraffin-embedded tissue blot analysis was carried out as described by us previously [21], using a modified version of the method of Schulz-Shaeffer *et al.* [22]. Immunohistochemistry for disease-associated prion protein was performed using a panel of four different anti-prion protein antibodies as previously described [21].

Results

Biochemical analysis

The high-sensitivity Western blot (NaPTA/WB) analyses were conducted on receipt of tissue and were subject to the availability of frozen tissue specimens, which varied between patients (Table 1). One sample of spleen out of the initial four tested from one of these patients gave a very strongly positive signal for PrP^{res} producing a poorly resolved smear, but with the highest densities in the region of the immunoblot typical for authentic PrP^{res}. A smaller volume of the positive homogenate (50 µL rather than 500 µL) was re-analysed by NaPTA/WB in order to obtain better resolution of the immunoreactive bands, and a positive signal was confirmed according to our criteria (Fig. 1). The glycoform ratio of this positive sample was consistent with vCJD, showing a predominance of the diglycosylated form of PrP^{res}.

Table 1. Summary of frozen tissue samples analysed by NaPTA/WB for PrP^{res}.

Case number (PRNP codon 129)	Tonsil	Spleen	Lymph node	Appendix	Brain	Bone marrow	Gut
1 (MV)	—	—	—	—	0/9	—	—
2 (MV)	—	0/4	0/3	0/4	0/8	—	—
3 (MV)	0/4	0/12	0/4	—	0/12	—	—
4 (MM)	—	—	0/4	—	0/8	—	—
5 (MM)	—	—	—	—	0/8	—	—
6 (VV)	—	0/3	—	0/4	0/14	0/4	0/8
7 (MM)	0/3	0/3	—	0/3	0/3	—	—
8 (MM)	—	—	—	—	0/16	—	—
9 (MV)	—	1/26	0/2	—	0/11	—	—
10 (MM)	—	0/4	0/4	—	0/8	—	—

Depending on availability a minimum of four samples were tested from the tissue listed above. The results are given as the number of PrP^{res} positive samples as a proportion of the total number of independent samples tested for each tissue specimen.

A dash (—) indicates that no samples were available for analysis; M, methionine; V, valine; PrP^{res}, protease resistant prion protein; NaPTA/WB, sodium phosphotungstic acid precipitation/Western blotting.

The remaining 100 µL aliquot of this homogenate was analysed by the centrifugal concentration/Western blotting protocol and was again strongly positive (data not shown). Densitometry was used to compare the total signal (of all three PrP^{res} bands) with a dilution series of PrP^{res} samples from vCJD brain run in parallel with this and the previous sample. This analysis indicated that the level of PrP^{res} in this spleen sample was 3–5% of that found in vCJD brain.

NaPTA/WB analysis of a further 22 samples taken from the available spleen tissue from this case failed to show any evidence of PrP^{res} (Table 1). Exhaustive immunohistochemical and PET blot analysis of this

tissue was similarly negative and NaPTA/WB, immunohistochemistry and PET blotting all failed to detect the presence of PrP^{res} in lymph node, frontal cortex or cerebellum in this case (Table 1). All other tissues from the remaining cases were negative by each of the methods used.

To make a more quantitative assessment of the glycoform ratio in the positive specimen, we again used densitometry. The glycoform ratio of the specimen positive by NaPTA/WB mapped close to, but at the extreme diglycosylated side of the area defined by Western blot analysis of vCJD brain tissue, including vCJD brain tissue 'spiked' into negative control spleen and analysed by NaPTA/WB (Fig. 2). The glycoform ratio of this positive specimen was also more predominantly diglycosylated than the samples of vCJD spleen PrP^{res} used as positive controls in this study.

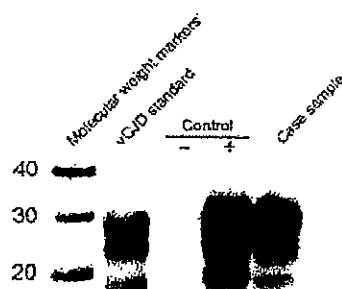


Fig. 1. Sodium phosphotungstic acid (NaPTA) precipitation/Western blotting analysis of spleen tissue samples for the presence of protease-resistant prion protein (PrP^{res}). A sample of spleen homogenate from case 9 (case sample) corresponding to 5 mg of tissue was analysed alongside spleen samples from a control case with non-CJD neurological disease (control) corresponding to 50 mg of tissue. One of the latter control samples (+) had been spiked with an amount of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) brain homogenate, corresponding to 300 µg of tissue, prior to NaPTA precipitation. Standard vCJD brain PrP^{res}, corresponding to 100 µg of brain tissue, analysed without prior NaPTA precipitation, was run in the lane marked 'vCJD standard'. The molecular weight markers (in kDa) are shown in the leftmost lane.

Genetic analysis

The results of the PRNP codon 129 analysis on each of the eight cases studied are included in Table 1. The case containing PrP^{res} in the spleen was heterozygous (methionine/valine) at this codon.

Immunohistochemistry and PET blotting

Immunohistochemistry and PET blot analysis on all the PET blocks in this study were negative in all cases, including the case in which PrP^{res} was detected biochemically in the spleen.

Case history

The clinical history of the haemophilic patient in whom PrP^{res} was detected in the spleen was reviewed in detail as follows:

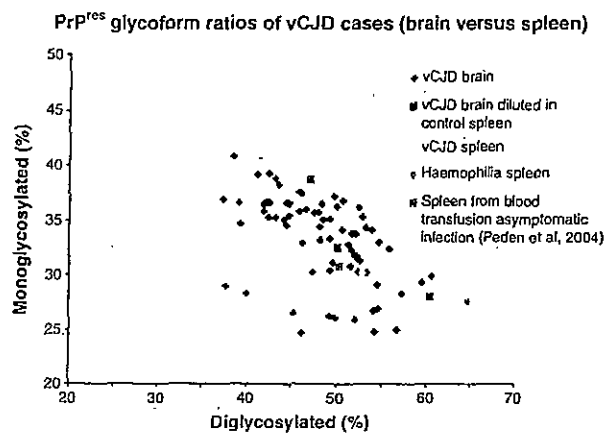


Fig. 2. Scattergram analysis of percentage diglycosylated and percentage monoglycosylated isoforms found in individual cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). The glycoform ratio of protease-resistant prion protein (PrP^{res}) following sodium phosphotungstic acid (NaPTA) precipitation in the positive spleen sample from the Haem UK study case 9 (light blue diamond) is compared with vCJD brain PrP^{res} without NaPTA precipitation (dark blue diamonds), vCJD brain PrP^{res} diluted in non-CJD neurological control spleen homogenate with NaPTA precipitation (red squares), endogenous vCJD spleen PrP^{res} with NaPTA precipitation (yellow triangles). The glycoform ratio of spleen from a single case of preclinical vCJD infection following blood transfusion in an asymptomatic PRNP codon 129 MV individual (green square) is also shown.

The patient had severe haemophilia A (FVIII <1%). He was one of 10 children and all six of his affected brothers had died at an early age. He never developed antibodies to FVIII. He suffered from severe haemophilic arthropathy and despite multiple orthopaedic surgical procedures was wheelchair-bound by the age of 36 years. He also suffered from recurrent gastrointestinal (GI) bleeding and at the age of 39 sustained an intracerebral haemorrhage. He had multiple exposures to UK-sourced plasma-derived FVIII receiving 754 '500-unit' vials between 1980 and 2001 (approximately 400 000 units as the vials were overfilled). When tests became available, he was found to have both antibodies to hepatitis C and to have the virus detectable in his blood. However, his liver function tests remained normal and he did not develop any clinical signs of liver disease. He was treated with two vCJD-implicated FVIII 8Y batches in 1994 (Batch FHC 4237, 1000 units) and 1996 (Batch FHB 4547, 8025 units), the latter given over a 3-day period for a bleed into the right hip joint. Both batches included a donation from a single donor who subsequently died from vCJD in 1997.

It is also recorded that the patient had been transfused with red blood cells in 1998 (3 units), in

1999 (5 units), in 2003 (3 units) and in 2007 (3 units). The red cell transfusion in 1998 was unlikely to have been leucodepleted, but the remaining transfusions were likely to have been leucodepleted. Apart from the earlier orthopaedic procedures, the patient had undergone multiple lower GI endoscopic procedures from 1980 to 2007, with polyp resections on five occasions between 2003 and 2007; an upper GI endoscopy without biopsy was performed in 1999.

At the age of 73, he was admitted to hospital in 2008 with chest pain, having fallen out of bed 2 days previously. On examination, he was noted to be in pain with a blood pressure of 135/80 mmHg with a heart rate of 95/min. He was fully conscious (Glasgow coma scale score 15/15) and showed no evidence of cognitive impairment or any other neurological abnormalities. A 5- to 6-cm haematoma was noted over the posterior aspect of the left side of his chest. Two days later, he deteriorated suddenly with a loss of consciousness and development of hypotension. He was suspected to have sustained an intracranial haemorrhage and died the following morning. An autopsy was performed under HM Coroner's instructions, which found a thrombosed fusiform aneurysm of the left iliac artery with extension of thrombus into the lower aorta. The elbow and knee joints were swollen with evidence of previous surgery to the left knee and multiple cutaneous bruises were present over the left upper limb and left side of the trunk.

Examination of the brain revealed a cavitated old haemorrhagic infarct in the right frontal lobe, but no evidence of recent haemorrhage was noted and no histological evidence of a spongiform encephalopathy was identified. The heart, spleen, lymph nodes and appendix all appeared normal and showed no evidence of accumulation of abnormal prion protein on immunohistochemistry. The liver showed evidence of a prominent mononuclear inflammatory cell infiltrate in the portal tracts with centrilobular microvacuolation and steatosis, in keeping with the history of hepatitis C infection. Sections of the iliac artery aneurysm showed the features of a longstanding aneurysm with a patchy infiltrate of chronic inflammatory cells in part of the wall. There was also evidence of both previous and fresh haemorrhage into the thrombus within the aneurysm, with foci of acute haemorrhage that were contiguous with foci of haemorrhage into the adjacent vessel wall. The most likely interpretation of these findings is that the patient's fall caused bleeding into the wall of the large left iliac artery aneurysm and accumulation of this haemorrhage resulted in occlusion of the vessel

with rapid propagation of blood clot upwards into the aorta resulting in hypotension, loss of consciousness and death.

Following the autopsy and with appropriate consent, frozen tissue samples from the brain, spleen and lymph node were submitted to the National CJD Surveillance Unit, along with fixed samples from the heart, liver, spleen, lymph node and appendix and iliac artery aneurysm.

Discussion

We describe the pathological analysis of tissues from a group of 17 UK patients with haemophilia considered to be at increased risk of vCJD through exposure to UK-sourced plasma products during the period between 1980 and 2001. Eleven out of 17 patients had died, of whom six patients had previously recorded treatment with vCJD-implicated batches, including one patient who had received treatment with an implicated batch made from the same plasma pool as batch FHB 4547 (received by the index case). Another patient (not included in this study), who is still alive, has received treatment with two vCJD-implicated batches, one of which contained plasma from the donor of implicated batches FHC 4237 and FHB 4547. None of the patients in this study showed any evidence of a neurological disease consistent with vCJD. Immunohistochemistry and PET blot analysis for the abnormal form of the prion protein was consistently negative in all central and peripheral tissues examined. A single specimen from the spleen of one of these patients did, however, give a strong positive result on repeated testing for PrP^{res} by Western blot analysis. The positive result had all of the expected characteristics of a true positive result in terms of the electrophoretic mobility, abundance and glycoform ratio of vCJD PrP^{res}, and more specifically that of vCJD lymphoreticular tissue [6,8]; however, exhaustive re-sampling of other regions of the residual spleen tissue failed to identify any similar findings. Immunohistochemistry and PET blotting of the spleen from this case were also negative for abnormal PrP.

We therefore investigated the possibility that the positive results derived from an unexplained misidentification or contamination of samples in the laboratory. Meticulous review of the audit trail for specimen receipt, storage, sampling and analysis of this case found no opportunity for specimen misidentification, substitution or cross-contamination. Additionally, the glycoform ratio in the positive spleen sample clearly rules out sample contamination with vCJD brain, as both the abundance and

glycoform ratio are consistent with those expected from a vCJD lymphoreticular tissue [6,8]. We therefore conclude that the spleen of this case had a highly discrete positive region with readily detectable levels of PrP^{res}, having a glycoform pattern typical of vCJD. In a previous report, we described the detection of PrP^{res} in the spleen of another asymptomatic UK patient (who did not have haemophilia), who 5 years prior to death had received a transfusion of packed red cells from a donor who subsequently died from vCJD [8]. In this case, the levels of PrP^{res} in the spleen were highly variable, with only one of the eight regions tested giving a similar result to the index case described above. Another five regions sampled gave a weak PrP^{res} signal, while the remaining two regions sampled were negative. The earlier patient was also a heterozygote (methionine/valine) at codon 129 in the *PRNP* gene. However, immunohistochemistry in that case showed positive staining for abnormal prion protein in occasional follicles in the spleen, unlike the current case.

These observations together suggest that the distribution of PrP^{res} in the spleen of asymptomatic patients is highly variable and that multiple samples need to be analysed to ensure (as in our current case) that false negative results are avoided. Immunoblotting for PrP^{res} is more sensitive than immunohistochemistry and PET blot analysis, so it is not surprising that the immunohistochemical and PET blot findings in the current case were negative, although it should be noted that the amount of fixed tissue available for immunohistochemistry and PET blot analysis was smaller in quantity than the frozen spleen tissue for biochemical analysis. It is also conceivable that the distribution of PrP^{res} in the spleen may be influenced by the *PRNP* codon 129 polymorphism, as the distribution of PrP^{res} in lymphoid tissue of scrapie-affected sheep is variable between different *PRNP* genotypes [23].

The detection of PrP^{res} in the spleen of this patient with haemophilia, who had no evidence of any neurological disease (including vCJD) in life, requires careful interpretation. There are four known possible routes of exposure to vCJD infection that may have resulted in this finding, namely via the food chain, transfusion with donor red cells, surgical and invasive endoscopic procedures, and finally via treatment with UK-produced FVIII, including two vCJD-implicated batches.

Dietary acquisition of vCJD infection is considered unlikely in this individual, who was aged 73 when he died, based on the observed incidence of vCJD in this age group. None of the 14 blood donors to this patient has developed vCJD, but there remains the

possibility that this group of donors could include asymptomatic carriers of vCJD infection. The investigation of patients who have also undergone endoscopy with the endoscope used on this patient has found no clinical cases of vCJD to date.

This patient's only proven link to a vCJD source is the receipt of two separate batches of FVIII, which contained plasma from a donor who subsequently developed vCJD 4.5 years after the first donation. As part of the 2004 notification exercise, the recipients of 98% of these batches have been identified and to date there have been no reports of neurological diseases (including vCJD) in this haemophilia cohort. FVIII made from another vCJD-implicated batch from the same donor was received by one of the other haemophilic patients included as an autopsy case in this study, in whom no evidence of PrP^{res} was identified in the brain, spleen, tonsil or lymph node. The interval between treatment and death in that patient was 3 years shorter than that in the patient with PrP^{res} detected in the spleen in this study. The vCJD donor had also made earlier blood donations; the Transfusion Medicine Epidemiology Review records one surviving recipient of non-leucodepleted red cells who is well [24]. Furthermore, there have been no reports of neurological events in patients with bleeding disorders who have received other batches of clotting factor concentrates linked to this donor.

Estimates of the relative levels of risk to which this individual was exposed, through diet, surgery/endoscopy, blood transfusion and receipt of plasma products, suggest that by far the most likely route through which this individual was infected is through receipt of UK-sourced plasma products [25] (Table 2). It is known that the individual

concerned was exposed to some 9000 units of FVIII prepared from plasma pools that included donations from a donor who went on to develop vCJD and was presumed to have been infected at the time of donation. There is no chromatographic step in the production of FVIII 8Y, which may reduce the clearance of any potential prion contamination. However, as the plasma products concerned were produced from very large pools of donors (c. 20 000), and because this individual received many units from batches not known to be implicated (c. 400 000), it is highly likely that this individual was also exposed to infectivity in presently unimplicated batches.

While there is clear evidence of the transmission of vCJD infectivity by non-leucodepleted packed red cell transfusion in humans [7–10], and transmission of scrapie and BSE by whole blood and buffy coat transfusion in sheep [26], uncertainty remains about the risk of transmission of vCJD by UK-sourced plasma. Because of this uncertainty, precautionary public health measures to prevent onward transmission of vCJD were introduced in 2004 for patients with bleeding disorders who had been treated with UK plasma-sourced products between 1980 and 2001. The current situation, with its accompanying uncertainties for the future, causes ongoing concern for these patients and their families.

Conclusion

We believe that the findings in this case indicate vCJD infection in the spleen of this UK haemophilic patient, albeit in a very restricted distribution that may relate to the small dose of infectivity likely to

Table 2. Summary of haemophilia risk calculations assuming a population prevalence of one in 10 000.

Route	Estimated risk	Assumptions
Diet	1 in 10 000*	Background risk
Blood [12,28]	7–14 in 10 000	Assuming transmission probability is between 0.5 and 1
Endoscopy with biopsy [25,29]	1–6 in 10 000	Reduced risk based on a general surgical model (ser of 20 instruments) by a factor of 10 (1 small biopsy head)
Implicated plasma products [12,25]	0.2–0.6 ID50s implies risk of 1000–3000 in 10 000	Linear dose response; the possibility of unidentified vCJD-infected donors to the plasma pools is also taken into account
Non-implicated plasma products [12,25]	>2 ID50s implies infection very likely	c. 400 000 units of factor VIII, to which unidentified vCJD-infected donors may have contributed

vCJD, variant Creutzfeldt-Jakob disease.

*The assumed prevalence of vCJD infection in the general UK population is one in 10 000, based on an approximate average value between the results of the study by Hilton *et al.* [14] and the more recent National Tonsil Archive Study [16,17].

have been present in the UK plasma products used in treatment, and perhaps also to the heterozygous PRNP codon 129 genotype in this patient. Continuing surveillance for vCJD infection, both symptomatic (passive) and asymptomatic (active), is required to help clarify the degree of overall risk in this group of patients from treatment with UK-sourced plasma products. The findings also have implications for laboratory methodology in the proposed autopsy-based prevalence study of vCJD infection in the UK [27].

Acknowledgements

The UKHCDO Study is funded by the Department of Health. The National CJD Surveillance Unit is funded by the Department of Health and the Scottish Government Department of Health. We are indebted to the relatives of the patient described in the case report for giving consent for publication of this information, and to patients and their relatives who consented to entry into this study. We are grateful to Mr Graham Fairfoul and Miss Suzanne Lowrie for their scientific and technical expertise. We are grateful to the UKHCDO members who entered patients into this study, and to Dr P. Bennett and Dr J. Ball, Department of Health, for helpful discussion, to Dr S. Green, Swindon and Ms L. Dewhurst, National Haemophilia Database, Manchester, for their respective contributions.

Disclosures

J.W. Ironside has received financial support from Baxter US and Wyeth UK to attend two international conferences to present this work. The rest of the authors stated that they had no interests which might be perceived as posing a conflict or bias.

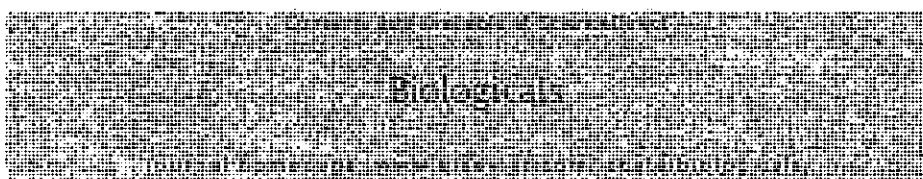
References

- Will RG, Ironside JW, Zeidler M *et al.* A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921–5.
- Bruce ME, Will RG, Ironside JW *et al.* Transmissions to mice indicate that “new variant” CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389: 498–501.
- Scott MR, Will R, Ironside J *et al.* Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999; 96: 15137–42.
- Ward HJ, Everington D, Cousens SN *et al.* Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Ann Neurol* 2006; 59: 111–20.
- Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW. Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues. *Lancet* 2001; 358: 208–9.
- Head MW, Ritchie D, Smith N *et al.* Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic, and variant Creutzfeldt-Jakob disease: an immunohistochemical, quantitative, and biochemical study. *Am J Pathol* 2004; 164: 143–53.
- Llewellyn CA, Hewitt PA, Knight RS *et al.* Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417–21.
- 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.
- Wroe SJ, Pal S, Siddique D *et al.* Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006; 368: 2061–7.
- Health Protection Agency. Fourth case of transfusion-associated variant-CJD infection. *Health Protect Report* 2007; 1: 2–3. <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2007/hpr0307.pdf>. Accessed October 16, 2009.
- Joint UKBTS/NIBSC Professional Advisory Committee Position Statement. 2007. <http://www.transfusionguidelines.org.uk/index.aspx?Publication=DL&Section=12&pageid=794>. Accessed October 16, 2009.
- Det Norske Veritas. Risk of Infection From Variant CJD in Blood. 2004. http://www.dnv.com/news_events/news/2004/risk-of-infection-from-variant-cjd-in-blood.asp. Accessed 16 October 2009.
- Health Protection Agency. Variant CJD and Plasma Products. 2009. http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733818681?p=1191942152861. Accessed 16 October 2009.
- Hilton DA, Ghani A, Conyers L *et al.* Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004; 203: 733–9.
- Clarke P, 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.
- Clewley JP, Kelly CM, Andrews N *et al.* Prevalence of disease-related prion protein in anonymous tonsil specimens in Britain: cross sectional opportunistic survey. *BMJ* 2009; 338: b1442.
- Spongiform Encephalopathy Advisory Committee. Position Statement: Prevalence of Subclinical Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Infections. 2008. <http://www.seac.gov.uk/statements/state-cjd-infections.pdf>. Accessed 16 October 2009.
- Head MW, Bunn TJ, Bishop MT *et al.* Prion protein heterogeneity in sporadic but not variant Creutzfeldt-Jakob disease: U.K. cases 1991–2002. *Ann Neurol* 2004; 55: 851–9.
- Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF *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.
- Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A. Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1812–20.
- Ritchie DL, Head MW, Ironside JW. Advances in the detection of prion protein in peripheral tissues of variant Creutzfeldt-Jakob disease patients using paraffin-embedded tissue blotting. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30: 360–8.
- Schulz-Schaeffer WJ, Tschöke S, Kranefuss N *et al.* The paraffin-embedded tissue blot detects PrP(Sc) early in the incubation time in prion diseases. *Am J Pathol* 2000; 156: S1–6.
- Jeffrey M, Begara-McGorum I, Clark S *et al.* Occurrence and distribution of infection-specific PrP in tissues of clinical scrapie cases and cull sheep from scrapie-affected farms in Shetland. *J Comp Pathol* 2002; 127: 264–73.
- Hewitt PE, Llewellyn 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.

- 25 Bennett PG, Ball J. *VCJD Risk Assessment Calculations for a Patient With Multiple Routes of Exposure*. 2009. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_100357. Accessed 16 October 2009.
- 26 Houston F, McCutcheon S, Goldmann W *et al*. Prion diseases are efficiently transmitted by blood transfusion in sheep. *Blood* 2008; 112: 4739–45.
- 27 Health Protection Agency. *National Human Post-Mortem Tissue Archive to Study the Prevalence of Abnormal Prion Protein*. 2007. Recommendations of a Working Group. http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1240986155624. Accessed 16 October 2009.
- 28 Bennett PG, Dobra SA, Gronlund J. The implications for blood donors if a recipient develops variant Creutzfeldt-Jakob disease. *OR Insight* 2006; 19: 3–13.
- 29 Department of Health. *Assessing the Risk of VCJD Transmission via Surgery: An Interim Review*. 2005. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4113541. Accessed 16 October 2009.

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12月1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	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	研究報告の 公表状況	Biologicals 2009; AVAILABLE ONLINE 19 NOV. 2009: 1-3	公表国 日本		
販売名 (企業名)	コンコエイト-HT (ベネシス)					
研究報告の概要	最近、血漿製剤を介したプリオン伝播の可能性に関する論文がいくつか報告されており、感染性プリオンの混入の可能性のある血漿製剤のリスク評価として製造工程の除去効果の評価は重要である。 我々は孔径 15nm のウイルス除去膜の評価を行った。 ナノろ過直前のアンチトロンビンサンプルに 2 つの異なる方法で調製したプリオン物質をスパイクした。動物への感染実験による感染性プリオン除去能は ≥ 4.72 及び 4.00 (2 回の独立したスパイク実験) であった。しかしながら、感染性は 15nm ろ過サンプルの超遠心後の上清および沈澱物の両方に検出され、完全な除去の困難さを示していた。 このデータは、より小さな and/or 可溶性の状態 (直径 15nm 未満) で一定量の感染性プリオンタンパク質が存在するとの結論を支持している。					使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	報告企業の意見 血漿分画製剤の製造工程におけるウイルス除去膜 (平均孔径 15nm) による感染性プリオンタンパク質の除去能力を評価したところ、感染性プリオンタンパク質は 15nm のウイルス除去膜を通過しうることが確認されたことについての報告である。 血漿分画製剤は理論的な vCJD 伝播リスクを完全には排除できないため、投与の際には患者への説明が必要である旨を 2003 年 5 月から添付文書に記載している。2009 年 2 月 17 日、英国健康保護庁 (HPA) は vCJD に感染した供血者の血漿が含まれる原料から製造された第Ⅷ因子製剤の投与経験のある血友病患者一名から、vCJD 異常プリオン蛋白が検出されたと発表した。が、弊社の原料血漿採取国である日本及び米国では、欧州滞在歴のある献 (供) 血希望者を一定の基準で除外し、また国内での BSE の発生数も少数であるため、原料血漿中に異常型プリオン蛋白が混入するリスクは 1999 年以前の英国に比べて極めて低いと考える。また、製造工程においてプリオンが低減される可能性を検討するための実験を継続して進めているところである。					今後の対応 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。



Infectious prion protein in the filtrate even after 15nm filtration

Mikihiro Yunoki^{a,c,*}, Hiroyuki Tanaka^a, Takeru Urayama^{a,b}, Yuta Kanai^{b,d}, Aya Nishida^a, Maki Yoshikawa^a, Yuji Ohkubo^a, Yoshiyasu Kawabata^a, Katsuro Hagiwara^b, Kazuyoshi Ikuta^c

^a Research & Development Division, Benesis Corporation, Japan

^b School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, Japan

^c Department of Virology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Japan

^d Current address: Thailand-Japan Research Collaboration Centre on Emerging and Re-emerging Infections (RCC-ERI), Thailand

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 August 2009

Received in revised form

14 October 2009

Accepted 23 October 2009

Keywords:

Prion

Removal

Infectivity

Virus removal filter

Soluble form

ABSTRACT

The evaluation of the removal efficacy during manufacturing is important for the risk assessment of plasma products with respect to possible contamination by infectious prions, as recently reported in several papers on the potential for prion transmission through plasma products. Here, we evaluated a virus removal filter which has 15 nm pores. An antithrombin sample immediately prior to nano-filtration was spiked with prion material prepared in two different ways. The removal (log reduction factor) of prion infectivity using animal bioassays was ≥ 4.72 and 4.00 in two independent filtrations. However, infectivity was detected in both the pellet and supernatant following ultracentrifugation of the 15 nm filtered samples, indicating difficulty in complete removal. The data supports the conclusion that a certain amount of infectious prion protein is present as a smaller and/or soluble form (less than ~15 nm in diameter).

© 2009 The International Association for Biologicals. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Although the risk of transmission of classical or sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) through blood transfusion is theoretically possible, no verifiable case of transmission has been reported. However, the risk of contracting variant CJD (vCJD) through blood transfusion has been of increasing concern, particularly since the report of a fourth possible transmission case [1,2]. In addition, two investigations of cases involving recipients of plasma products manufactured from pooled source plasma containing a vCJD-infected donor were recently reported. In the first of these reports, abnormal prion protein was detected in a patient without symptoms of vCJD, revealed vCJD abnormal prion protein at post mortem in the patient (a haemophiliac) who had been treated with a Factor VIII product derived from a source material containing plasma that included a donor who developed vCJD after the donation. The UK Health Protection Agency retained their position of 'at risk' for UK derived plasma products [3]. The FDA considers 'the estimated risk' is highly uncertain but is most likely to be extremely small in the case of

US-licensed plasma products [4]. A follow-up review of the case reported that the patient was more likely to have been infected by potential subclinical vCJD donors present in normal donor plasma, than by smaller quantities of plasma derived from the donor who had developed vCJD [5,6]. In another report, vCJD abnormal prion protein was not found in a post mortem examination of a patient with common variable immunodeficiency (CVID) who had been treated with an intravenous immunoglobulin (IVIG) product derived from a source material containing plasma from a donor who later developed vCJD, post mortem without symptoms of vCJD [7].

Experimental studies in animal models have demonstrated the transmission of bovine spongiform encephalopathy (BSE), chronic wasting disease (CWD), scrapie, CJD and vCJD through transfusion [2]. Furthermore, infectivity was detected in plasma derived from vCJD-infected mice [8]. To reduce the risk of transmission through biologics derived from raw materials potentially contaminated with infectious prion protein, such as plasma, safety measures against pathogen contamination should be employed. Such measures include decreasing the potential prion load, evaluating the risk of the product and employing prion removal step(s) in the manufacturing process wherever possible [9–11].

Nano-filtration has been reported as a very effective tool for the removal of prions [12–14]. These reports suggested that the biological properties of infectious prions in the spiking material could affect

* Corresponding author. Osaka Research Laboratory, Research & Development Division, Benesis Corporation, 3-15-89, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532 8505, Japan. Tel.: +81 6 6300 2458; fax: +81 6 6300 2404.

E-mail address: Yunoki.Mikihiro@mk.mt-pharma.co.jp (M. Yunoki).

evaluations of clearance. Foster [15] also reviewed the significance of the method of preparing the spiking material for clearance studies but further research is required due to a lack of consensus. Although infectious activity peaks markedly at 17–27 nm [16], our recent study reveals that even a 15 nm filter could not remove all infectious prion [14]. Our objective in this study is to clarify the infectivity of prion protein that penetrated the 15 nm filter.

2. Materials and methods

2.1. Quantitative removal capacity of 15 nm filter

To evaluate the quantitative removal capacity of a 15 ± 2 nm virus removal filter virus removal filter (Pnanova 15 N, 0.001 m², (P-15 N), Asahi Kasei Medical Co., Ltd. Tokyo, Japan) we used a sample of the antithrombin preparation (Neuart[®], Benesis Corp., Osaka, Japan) taken immediately before the P-15 N step. Briefly, the microsomal fraction as a spiking material was prepared as follows. Brain homogenates from hamster adopted scrapie 263 K strain infected hamsters in PBS (10% w/v) were centrifuged at low speed (1,000 g for 20 min, at 4 °C) and the supernatant was treated with the 0.1% detergent lysolecithin (37 °C for 30 min). Then the homogenate was centrifuged at high speed (9,100 g for 10 min at 4 °C) and the supernatant was extensively sonicated on full power (20 kHz, 550 W, Misonix XL2020, Qsonica LLC, USA) for 5 min with 2 min intervals every 1 min sonication (5 ml/tube without cymbal rod). The homogenate obtained was sequentially filtered using 0.45, 0.22 and 0.1 µm filters was used as a spiking material. The starting material was spiked (1:50 v/v) and then filtered using P-15 N. The samples, before and after the filtration of two independent runs were titrated to determine the reduction of the PrP^{Res} by Western blotting (WB2 method in reference 14). An animal bioassay (BA) was also performed to determine the reduction in infectivity. For the BA, four to five-week old specific pathogen free and viral antibody-free male Syrian hamsters were inoculated i.c. with 0.05 ml/animal of the ten-fold serially diluted sample. Six animals were used for each diluted sample. The animals were monitored for general health and clinical signs, and euthanized once advanced clinical signs were evident or at the end of the assay period (383 days). A histopathological analysis was performed on all brains from animals sacrificed in the study and log reduction factors were calculated following titre determinations by the method of Kärber. This investigational TSE clearance study was performed in accordance with GLP and guidances at BioReliance, Glasgow UK and Rockville US facilities [10,17,18].

2.2. Property of P-15 N-filtered samples

To determine the characteristics of prion infectivity in the filtrate, an analysis of filtrates from additional spiked runs was performed by ultracentrifugation and qualitative (200 days) infectivity assay. Microsomal fraction as spiking material was prepared as described in 2.1 (without detergent treatment) following ultracentrifugation to purify the microsomal fraction. The microsomal fraction was then extensively sonicated at 20 kHz, 200 W (Bioruptor UCD-200 T, Cosmobio Co., Ltd., Japan), 10 min with 1 min intervals every 1 min sonication (2 ml/tube with cymbal rod) and subsequently filtered using 0.22 µm filters. This filtrate was used to spike samples. The spiked (1:20 v/v) antithrombin samples were passed through a 15 nm filter. The resultant log reduction factor by Western blotting was ≥ 2.8 and infectivity was detected in the filtered sample [14]. The filtered sample was ultracentrifuged at 15 000 g for 60 min at 4 °C and the pellet was resuspended with PBS. The resuspended pellet and supernatant were inoculated i.c. to three female-specific pathogen-free Syrian Hamsters with 0.02 ml/animal of these undiluted

samples. As a control, a non-ultracentrifuged filtrate sample was also inoculated. The animals were euthanized once advanced clinical signs were evident or at the end of the assay period (200 days). A histopathological analysis of the brain from all sacrificed animals was also performed described as previous study [14].

3. Results

3.1. Capacity of the 15 nm filter to remove prion

The capacity to remove prions from the antithrombin preparations during Planova 15 N filtration using either extensively sonicated lysolecithin treated prions or extensively sonicated microsomal fractions are summarized in Table 1. The log reduction factors (LRFs) using the lysolecithin spike in the animal experiments were ≥ 4.72 and 4.00, respectively for the duplicate runs. These results revealed that the Planova 15 N filtration is "effective but not complete" for the removal of infectious prion contamination. One of the experiments showed that a small amount of infectious prion was still detectable in the filtrate. These results demonstrate that even 15 nm filtration may not be able to completely remove infectious prion (Table 1).

3.2. Qualitative removal capacity of 15 nm filter and subsequent analysis of the filtered sample

To clarify the properties of the infectious prion, the pellet and supernatant derived from the 15 nm filtrate (using a sonicated microsomal spike material) after ultracentrifugation were investigated. PrP^{Res} was not detected by Western blot assay either in the filtrate, or in the supernatant and pellet by ultracentrifugation of the filtrate. In contrast, infectivity was detected in all samples by animal bioassay, a more sensitive assay method (Table 1). This result showed that a certain amount of infectious prion was able to penetrate the 15 nm virus removal filter and was not pelleted by ultracentrifugation. Of note, one of two animals which were inoculated with the supernatant showed slightly faster disease progression than other animals after the appearance of clinical signs in the study. However, histopathological observations did not show any clear differences between the supernatant and pellet fractions after ultracentrifugation.

4. Discussion

Clarification as to the real form of infectious prion protein in infectious human and animal plasma is very important in order to

Table 1
Scrapie PrP^{Res} and infectivity in samples generated with 15 nm filtration and subsequent ultracentrifugation

Spiking material	Quantitative		Qualitative	
	WB	BA	WB	BA
	lysolecithin treated and Extensively sonicated		Extensively sonicated	
Before filtration	6.1 / 6.1	7.97 / 8.30	3.6	+ve ^c
After filtration	<2.6 / <2.6	<3.25 / 4.30	<0.8	+ve ^d
Log reduction	≥ 3.5 / ≥ 3.5	≥ 4.72 / 4.00	≥ 2.8	NA
Pellet ^a	NA	NA	<1.0	+ve ^e
Supernatant ^b	NA	NA	<1.0	+ve ^f

+ve, scrapie positive, NA, not applicable.

^a Pellet fraction of ultracentrifuged filtrate.

^b Supernatant fraction of ultracentrifuged filtrate.

^c Clinical sign was observed from 90 ~ 118 days post infection.

^d Clinical sign was observed from 111 ~ 175 days post infection.

^e Clinical sign was observed from 111 ~ 113 days post infection.

^f Clinical sign was observed from 125 ~ 175 days post infection.

evaluate the risks of prion contamination in plasma products and biopharmaceutical medicines. Some results suggesting the form of infectious prion protein in human and animal plasma have been reported. A genetically-modified animal plasma containing GPI-anchor less prion protein had some infectivity [19,20]. On the other hand, a high titer of prion remained in the supernatant of an ultracentrifuged microsomal fraction derived from scrapie-infected brain, although PrP^{res} was not detected by Western blot assay [21]. Although these results were obtained under experimental conditions, it suggests that the infectious prion protein may exist in animal plasma as a soluble or soluble-like form. Ultracentrifugation has been commonly used for the concentration of the prion protein. The ultracentrifugation and subsequent preparation of the spiking material should be done carefully in order to ensure that such preparations do not exclude such soluble-like prion protein. To avoid over estimating removal, pelleting of the spike by ultracentrifugation should not be used. However, preparation methods or employing treatment which generate small size of infectious prion such as sonication and/or detergent treatment following the ultracentrifugation (as performed in this study) should be used. Many studies to evaluate prion removal during manufacturing have been performed, however studies of the appropriateness of the spiking materials derived from prion-infected brain are limited. We reported that extensively-sonication and/or treatment with a detergent such as sarkosyl and lysolecithin were useful for the preparation of spiking material for analyzing particle size [14]. Hence, preparation methods without pelleting the prion by ultracentrifugation or with the treatment which generates soluble-like prion in the supernatant following ultracentrifugation will lead to more acceptable results for the evaluation of TSE removal, especially when an animal study is included.

In this study, we evaluated the prion removal performance of nano-filtration on a lab scale using a 15 nm Planova filter and a sample of antithrombin which was spiked with infectious prion protein. Two types of spiking material were used. Both spiking materials used in this study seemed to contain soluble-like infectious prion protein because of the preparation methods employed sonication treatment which seems to generate the soluble-like form infectious prion. Hence, the results of the filtrate sample and LRF in the studies can be considered realistic for evaluation of the filtering process with respect to prion removal.

Residual infectivity was detected in the filtered process sample of antithrombin preparations which was spiked with extensively sonicated or detergent/sonication-treated spiking material. Furthermore, the filtered sample was ultracentrifuged and subsequently the infectivity was detected in pellet and supernatant fractions after ultracentrifugation. These results showed that 15 nm filtration which is the filter of smallest pore size for virus removal removes infectious prion protein effectively but not completely under the filtration condition of antithrombin preparation. Other prion removal options such as other filter devices, column chromatography and fractionations during processing steps have also been reported [13]. One should choose a suitable spiking material for a process evaluation study, before starting the study. The combination of several different process steps for prion removal is likely to improve the removal of all forms of potential prion contamination and thus safeguard against contamination.

The results of this study also revealed that some infectious prion protein was less than 15 nm in diameter, apparently as a low molecular weight and/or soluble form. Unfortunately, the properties or presence of such a soluble-like infectious prion protein in blood have not been clarified. The properties of this form could be very important to evaluate the risk of prion contamination in biological products. Hence, further investigations are required, especially of the properties of soluble-like prion protein in blood and plasma.

Acknowledgements

This study was partially conducted based on collaborative research projects between Osaka University and Benesis Corporation, and between Rakuno Gakuen University and Benesis Corporation. The authors thank Ms. Du Anariwa, Mr. Shu-Ming Li, Osaka University and Ms. Michiko Sato, Rakuno Gakuen University, for animal rearing. The authors also thank Dr. Andy Bailey, ViruSure GmbH, Austria and Ms. Elaine Wilson, BioReliance Corp. UK, for excellent discussions and support.

References

- [1] Health Protection Agency. Fourth case of variant CJD associated with blood transfusion (press release). Press release, <http://www.hpa.org.uk/>; 2007.
- [2] Zou S, Fang CT, Schonberger LB. Transfusion transmission of human prion diseases. *Transfus Med Rev* 2008;22(1):58–69.
- [3] Health Protection Agency. vCJD abnormal prion protein found in a patient with haemophilia at post mortem (press release). Press release, <http://www.hpa.org.uk/>; 2009.
- [4] <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/Calendar/UCM164322.pdf>; 2009. 21st Meeting of the Transmissible spongiform Encephalopathies Advisory Committee.
- [5] vCJD-related abnormal prion protein in a person with haemophilia – an update. Health Protect Report(23), <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2009/hpr2309.pdf>; 2009;3.
- [6] Bennet P, Bail J. vCJD risk assessment calculations for a patient with multiple routes of exposure, http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_100357.
- [7] El-Shanawany T, Jolls S, Unsworth DJ, Williams P. A recipient of immunoglobulin from a donor who developed vCJD. *Vox Sang* 2009;96(3):270.
- [8] Cervenakova L, Yakovleva O, McKenzie C, Kolchinsky S, McShane L, Drohan WN, et al. Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 2003;43(12):1687–94.
- [9] European Medicines Agency/The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)/biotechnology working party. CHMP position statement on creutzfeldt-jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. London: EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev 1, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pos/287902enfin.pdf>; 2004.
- [10] The European agency for the evaluation of medicinal products/The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)/biotechnology working party. Guideline on the investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to vCJD risk. London: CPMP/BWP/5136/03, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/513603en.pdf>; 2004.
- [11] "Strengthening of Quality and Safety Assurance of Drugs and Medical Devices Manufactured Using Components of Human Origin as Raw Materials". PFSB Notification No.0209003 dated February 9, 2005, MHLW, Japan [in Japanese].
- [12] Tateishi J, Kitamoto T, Mohri S, Satoh S, Sato T, Shepherd A, et al. Scrapie removal using Planova® virus removal filters. *Biologicals* 2001;29(1):17–25.
- [13] Yunoki M, Urayama T, Ikuta K. Possible removal of prion agents from blood products during the manufacturing processes. *Future Virol* 2006;1(5):659–74. Corrigenda in 2007; 2(1): 117.
- [14] Yunoki M, Tanaka H, Urayama T, Hattori S, Ohtani M, Ohkubo Y, et al. Prion removal by nanofiltration under different experimental conditions. *Biologicals* 2008;36(1):27–36.
- [15] Foster PR. Selection of spiking materials for studies on the clearance of agents of transmissible spongiform encephalopathy during plasma fractionation. *Biologicals* 2008;36(2):142–3.
- [16] Silveira RJ, Raymond JG, Hughson GA, Race ER, Sim LV, Hayes FS, et al. The most infectious prion protein particles. *Nature* 2005;437(7056):257–61.
- [17] CPMP/BWP. The European agency for the evaluation of medicinal products/committee for proprietary medicinal products (CPMP) biotechnology working party: Note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. London: CPMP/BWP /268/95, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/026895en.pdf>; 1996.
- [18] "Guideline for Viral Safety Assurance of Plasma Derivatives", PMSB, Notification No. 1047 dated August 30, 1999, MHLW, Japan [in Japanese].
- [19] Trifilo MJ, Yajima T, Gu Y, Dalton N, Peterson KL, Race RE, et al. Prion-Induced amyloid heart disease with high blood infectivity in transgenic mice. *Science* 2006;313(5783):94–7.
- [20] Lewis PA, Properzi F, Prodromidou K, Clarke AR, Collinge J, Jackson GS. Removal of the glycosylphosphatidylinositol anchor from PrP^{Sc} by cathepsin D does not reduce prion infectivity. *Biochem J* 2006;395:443–8.
- [21] Berardi VA, Cardone F, Valanzano A, Lu M, Pocchiarini M. Preparation of soluble infectious samples from scrapie-infected brain: a new tool to study the clearance of transmissible spongiform encephalopathy agents during plasma fractionation. *Transfusion* 2006;46(4):652–8.

医薬品 研究報告 調査報告書

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2010. 1. 19	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	Kaski D, Mead S, Hyare H, Cooper S, Jampana R, Overell J, Knight R, Collinge J, Rudge P. Lancet. 2009 Dec 19;374(9707):2128.	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	○コドン129ヘテロ接合性の変異型CJD患者 30歳男性が、13ヶ月前から人格変化、進行性不穏、知能低下を呈し、2008年6月に入院した。患者は重度下肢痛および記憶低下を訴えた。2ヵ月後、幻視を発現し、腹部に腫瘍があるという妄想を持った。その後3ヶ月間に症状は悪化し、2008年10月の精神状態検査のスコアは26/30であった。追跡眼球運動は衝動性であり、口とがらし反射があった。腕に軽度運動失調があり、下肢には腱反射亢進と左足底伸展反応を伴う重度失調があった。歩行に2本の杖を必要とした。既往歴には、頸部リンパ節除去および扁桃摘出術(15年前)があったが、輸血歴やヒト組織の移植歴はなかった。EEGは徐波活性を示した。CSFのタンパク、ブドウ糖、血球数は正常であったが、14-3-3タンパク質が陽性であった。脳MRI所見は、視床枕徴候と一致した。評価したすべての神経放射線医が視床枕徴候を陽性と見なしたわけではないが、定量評価で尾状核と比べ視床枕核の高い対称性信号が示された。遺伝性、代謝性、自己免疫性疾患(腫瘍誘発性疾患を含む)の広範なスクリーニング検査結果は陰性であった。PRNP解析は、既知疾患に関連する突然変異を示さなかった。コドン129はヘテロ接合性だった。特徴的臨床症状、疾患の進行、他の診断の除外、ならびにMRI所見に基づき、変異型クロイツフェルトヤコブ病(vCJD)の臨床診断が下された。患者の年齢が若く、臨床症状、MRI所見、ならびにEEGでpseudoperiodic complexesが見られないことを複合的に考慮し、孤発性CJDの可能性は低いと判断した。患者の保護者はそれ以上の検査は望まなかった。患者の容態は悪化し、2009年1月に死亡した。剖検は実施されなかった。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等 赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 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 感染伝播等
	報告企業の意見	今後の対応 プリオンタンパク遺伝子コドン129はヘテロ接合性で、臨床症状、疾患の進行、他の診断の除外、MRI所見から変異型クロイツフェルトヤコブ病と診断された患者の症例報告である。プリオン病の原因とされる異常プリオンがコーン分画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、アルブミンを介して伝播するという証拠は無い。また本製剤の使用は一時的かつ限定的であることから伝播のリスクは非常に低いものと考ええる。 日本赤十字社は、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)を確認し、欧州36ヶ国に一定期間滞在したドナーを無期限に献血延期としている。また、英国滞在歴を有するvCJD患者が国内で発生したことから、平成17年6月1日より1980～96年に1日以上英国滞在歴のある人の献血を制限している。今後もCJD等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。			

Case Report

Variant CJD in an individual heterozygous for PRNP codon 129

Diega Kaski, Simon Mead, Harpreet Hyare, Sarah Cooper, Ravi Jampanna, James Overell, Richard Knight, John Collinge, Peter Rudge

Lancet 2009; 374: 2128

MRC Prion Unit and National Prion Clinic, UCL Institute of Neurology and National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK (D Kaski MRCP, S Mead PhD, H Hyare FRCP, Prof J Collinge FRS, P Rudge FRCP); Institute of Neurological Sciences, Glasgow University, Glasgow, UK (S Cooper MRCP, R Jampanna FRCP, J Overell FRCP); and National CJD Surveillance Unit, Western General Hospital, Edinburgh, UK (Prof R Knight FRCP)

Correspondence to: Prof John Collinge, MRC Prion Unit and National Prion Clinic, UCL Institute of Neurology and National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London WC1N 3BG, UK (j.collinge@prion.ucl.ac.uk)

A 30-year-old man was admitted to hospital in June, 2008, with a 13-month history of personality change, progressive unsteadiness, and intellectual decline. He complained of severe leg pain and poor memory. 2 months later he developed visual hallucinations and falsely believed he had an abdominal tumour. Symptoms worsened over the next 3 months. In October, 2008, his score on the mini mental state examination was 26/30. Pursuit eye movements were saccadic. He had a pout reflex. There was mild ataxia in the arms. His legs were severely ataxic with brisk tendon reflexes and a left extensor plantar response. He needed two crutches to walk. Medical history included tonsillectomy and removal of a cervical lymph node 15 years previously but he had never had a blood transfusion or received implantation of other human tissues.

EEG showed slow wave activity. CSF protein, glucose, and cell count were normal but the 14-3-3 protein was positive. MRI of the brain was consistent with the pulvinar sign (figure A). Although not all neuroradiologists consulted considered the pulvinar sign positive, quantitative assessment showed symmetrical higher signal in the pulvinar nuclei than the caudate nuclei (figure B). Extensive screens for genetic, metabolic, and autoimmune diseases, including those induced by neoplasia, were negative. PRNP analysis did not show any known disease-associated mutations; codon 129 was heterozygous. A clinical diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) was made on the basis of a characteristic clinical onset and progression, exclusion of other diagnoses, and MRI findings. Sporadic CJD was judged unlikely given the combination of young age, clinical features, MRI findings, and absence of pseudoperiodic complexes on EEG. His carers did not want further investigation. His condition deteriorated and he died in January, 2009. Autopsy was not done.

Human prion diseases have acquired, sporadic, and inherited aetiologies, show wide phenotypic heterogeneity, and are associated with propagation of infectious prions of

many distinct strain types.¹ Since 1994, about 200 cases of vCJD, causally related to exposure to bovine spongiform encephalopathy (BSE) prions, have been identified worldwide. vCJD is generally seen in young adults, has characteristic neuropathological features and tissue distribution of infectivity, and a distinctive type 4 (London classification) molecular strain type.¹ A polymorphism at codon 129 (encoding methionine or valine) of the human prion protein gene (PRNP), constitutes a powerful susceptibility factor in all types of prion disease. In vCJD, every case genotyped to date has been methionine homozygous. In the other acquired prion diseases, cases have occurred in all genotypes but with different mean incubation periods,² which can span decades;² PRNP codon 129 heterozygotes generally have the longest incubation periods. There is a report of a recipient of a blood transfusion from a donor incubating vCJD who died of unrelated causes but showed signs of prion infection at autopsy and was PRNP codon 129 heterozygous.³ Animal studies have suggested that different clinicopathological phenotypes could occur in people with various PRNP codon 129 genotypes.^{4,5} The majority of the UK population have potentially been exposed to BSE prions but the extent of clinically silent infection remains unclear. About a third of the UK population are PRNP codon 129 methionine homozygous. If individuals with other genotypes are similarly susceptible to developing prion disease after BSE prion exposure, but with longer incubation periods, further cases, which may or may not meet diagnostic criteria for vCJD, would be expected in these PRNP codon 129 genotypes. However, prion disease susceptibility and incubation periods are also affected by other genetic loci, and the possibility remains that cases of vCJD to date may have unusual combinations of genotypes at these loci, yet to be fully characterised.

Contributors

All authors were involved in discussion about diagnosis, care of the patient, and preparation of the report. Written consent to publish was obtained.

Conflicts of interest

JC is a director and shareholder of D-Gen Ltd, an academic spin-out company in the field of prion disease diagnosis, decontamination, and therapy. The other authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 519–50.
- Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* 2006; 367: 2068–74.
- 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: 527–29.
- Asante E, Linehan J, Gowland I, et al. Dissociation of pathological and molecular phenotype of variant Creutzfeldt-Jakob disease in transgenic human prion protein 129 heterozygous mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 10759–64.
- Wadsworth JD, Asante E, Desbruslais M, et al. Human prion protein with valine 129 prevents expression of variant CJD phenotype. *Science* 2004; 306: 1793–96.

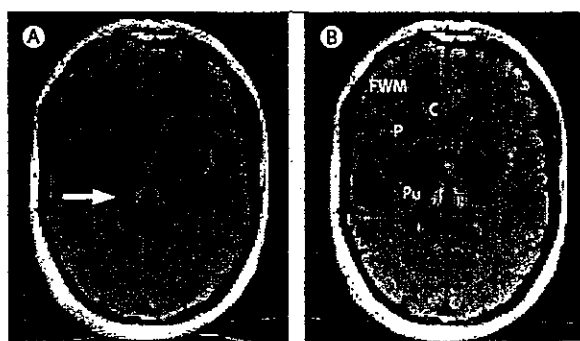
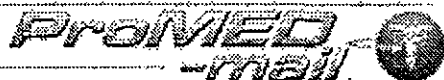
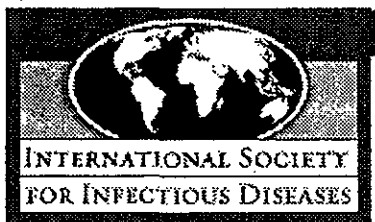


Figure: MRI

(A) Increased signal intensity in the pulvinar nucleus bilaterally (arrow). (B) MR signal intensity in the pulvinar (Pu) is higher than in the head of the caudate nuclei (C), putamen (P), and right frontal white matter (FWM).

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 2010. 1. 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	ProMED. 20100107.0076, 2010 Jan 07. 情報源:UK: National CJD Surveillance Unit - monthly statistics as of 5 Jan 2010.	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 170	○プリオン病最新情報 英国:国立CJDサーベイランスユニット、月次vCJD・CJD統計、2010年1月5日時点 英国のCJDサーベイランスユニットから公表されたvCJDを始めとするプリオン病の患者数に関する最新情報である。 vCJD確定例または可能性例総数は前月から変化なく166名のままである。生存患者は4名であるため、2009年までのvCJD症例数は合計170例である。 2009年中に新たに2症例が記録されたが、全体としては英国におけるvCJD流行は減少しつつあるとする見解に一致している。 vCJDによる死亡患者は1995年に初めて確認され、死亡患者数のピークは2000年の28名であった。その後2001年に20名、2002年に17名、2003年に18名、2004年に9名、2005年に5名、2006年に5名、2007年に5名、2008年に1名、2009年に2名となっている。 プリオン病患者全体としては、2009年の12ヶ月間に143名の照会があった。このうち、孤発性CJD:59名、家族性CJD:1名、医原性CJD:1名、GSS:3名、vCJD:2名だった。				使用上の注意記載状況・ その他参考事項等
	赤十字アルブミン20 赤十字アルブミン25 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				
報告企業の意見		今後の対応			
英国CJDサーベイランスユニットの統計によると、2010年1月5日の時点でvCJD死亡患者総数は170名であり、英国におけるvCJD流行は収まりつつあるとする見解に一致するとの報告である。 プリオン病の原因とされる異常プリオンがコーン分画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、アルブミンを介して伝播するという証拠は無い。また本製剤の使用は一時的かつ限定的であることから伝播のリスクは非常に低いものと考え。		日本赤十字社は、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)を確認し、欧州36ヶ国に一定期間滞在したドナーを無期限に献血延期としている。また、英国滞在歴を有するvCJD患者が国内で発生したことから、平成17年6月1日より1980～96年に1日以上英国滞在歴のある人の献血を制限している。今後もCJD等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。			



Navigation

[Back](#)[Home](#)

Archive Number 20100107.0076

[Subscribe/Unsubscribe](#)

Published Date 07-JAN-2010

[Search Archives](#)

Subject PRO/AH/EDR> Prion disease update 2010

[Announcements](#)

PRION DISEASE UPDATE 2010

[Recalls/Alerts](#)

[Calendar of Events](#)

A PromED-mail post

[Maps of Outbreaks](#)<<http://www.promedmail.org>>[Submit Info](#)

PromED-mail is a program of the
International Society for Infectious Diseases
<<http://www.isid.org>>

[FAQs](#)[Who's Who](#)[Awards](#)[Citing PromED-mail](#)[Links](#)[Donations](#)[About PromED-mail](#)

[With the continuing decline in the number of cases in the human population of variant Creutzfeldt-Jakob disease -- abbreviated previously as vCJD or CJD (new var.) in PromED-mail -- it has been decided to broaden the scope of the occasional PromED-mail updates to include some other prion-related diseases. In addition to vCJD, data on other forms of CJD: sporadic, iatrogenic, familial, and GSS (Gerstmann-Straussler-Scheinker disease), are included also since they may have some relevance to the incidence and etiology of vCJD. - Mod.CP]

In this update:

- [1] UK: National CJD Surveillance Unit - monthly statistics as of 5 Jan 2010
- [2] France: Institut de Veille Sanitaire - monthly statistics as of 4 Jan 2010
- [3] US National Prion Disease Center - not updated since 7 Nov 2009
- [4] Portuguese vCJD case - pathology
- [5] vCJD codon 129 heterozygote
- [6] vCJD codon 129 heterozygote - Lancet paper
- [7] Prion evolution & a new reagent

[1] UK: National CJD Surveillance Unit - monthly statistics as of 5 Jan 2010
Date: Tue 5 Jan 2010

Source: UK National CJD Surveillance Unit, monthly statistics [edited]
<<http://www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm>>

The number of deaths due to definite or probable vCJD cases remains 166. A total of 4 definite/probable patients are still alive, so that the total number of definite or probable vCJD cases remains 170 for the year 2009.

Although 2 new cases vCJD were recorded in 2009, the overall picture is still consistent with the view that the vCJD outbreak in the UK is in decline, albeit now with a pronounced tail. The 1st cases were observed in 1995, and the peak number of deaths was 28 in the year 2000, followed by 20 in 2001, 17 in 2002, 18 in 2003, 9 in 2004, 5 in 2005, 5 in 2006, 5 in 2007, one in 2008, and 2 in 2009.

Totals for all types of CJD cases in the UK in the year 2009

During the 12 months of 2009, there have been 143 referrals, 59 cases of sporadic CJD, one case of familial CJD, one case of iatrogenic CJD, 3 cases of GSS, and 2 cases of vCJD.

Communicated by:

PromED-mail <promed@promedmail.org>

[2] France: Institut de Veille Sanitaire - monthly statistics as of 4 Jan 2010
Date: Mon 4 Jan 2010 171

Source: IVS - Maladie de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentees

A 30-year-old man thought to have died in January [2009] from vCJD belonged to a genetic group that had not shown any signs of the disease, scientists say. In the UK, 166 people have died of vCJD, linked to eating BSE [bovine spongiform encephalopathy] infected beef, and all were thought to have shared a certain gene.

Writing in the Lancet, scientists say that the victim, a resident of, Lanarkshire [Scotland], had a different version of the gene. They estimate that up to 350 people in this group could get vCJD. Scientists have always thought that a 2nd wave of vCJD cases would emerge some time after the 1st. This is the 1st indication that this theory is being born out, with the identification of the 1st probable vCJD patient outside of the initial genetic group, BBC science correspondent Pallab Ghosh reports.

The father believes his son was incubating the disease for much of his life. It is probable because the diagnosis is based on observations of the progression of the disease rather than post-mortem tests which would have provided absolute confirmation of the disease, he adds.

The case report written by Professor John Collinge of the National Prion Clinic and colleagues is a reminder that the disease has not gone away. Many thousands of people may be carrying the infection, and although they will never show any symptoms, they have the potential to infect others.

vCJD is caused by infectious agents called prions. Prion diseases affect the structure of the brain or other neural tissue and are currently untreatable. Disease-causing prions are thought to consist of abnormally folded proteins, which spread by encouraging the normal healthy prion protein found on the surface of most cells in the body to change shape. Tests showed that the patient had a heterozygous version of the gene which codes for the human prion amino acids valine (V) or methionine (M). People can be V V (homozygous), M M (homozygous) or M V (heterozygous). Since 1994, around 200 cases of vCJD have been identified worldwide, and all those tested have been M M homozygous. [However, genetic analysis of 2 out of 3 prion-positive appendix samples in the tissue-based prevalence study in 2001-2004 showed that both were valine homozygous (VV) at codon 129 in the prion protein gene (Ironsides et al, Brit Med J 2006). - Mod.CP]. However, this most recent victim was M/V heterozygous. It is thought that 47 percent of the population have this version of the gene. Professor Collinge said: "The majority of the UK population have potentially been exposed to BSE prions, but the extent of clinically silent infection remains unclear. About 1/3rd of the UK population are M/M homozygous. If individuals with other genotypes [M/V and V/V] are similarly susceptible to developing prion disease after BSE prion exposure, but with longer incubation periods, further cases would be expected."

The scientists have previously looked at another prion disease in New Guinea called "kuru" [which was induced by eating infected human brain tissue. - Mod.CP]. The original cases were all M/M, but more recently, M/V cases have appeared. They say this indicates that M/V people can get prion diseases like kuru but have a much longer incubation period.

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

[The abstract of the Lancet paper upon which the above report is based is reproduced below. - Mod.CP]

[6] vCJD codon 129 heterozygote - Lancet paper
Date: Thu 18 Dec 2009
Source: Lancet 2009; 374: 2128 [edited]
<<http://press.thelancet.com/vcjd.pdf>>

[A Case Report, published in the 18 Dec 2009 issue of the Lancet by Professor John Collinge, MRC Prion Unit and National Prion Clinic,

EEG showed slow wave activity. CSF protein, glucose, and cell count were normal, but the 14-3-3 protein was positive. MRI [magnetic resonance imaging] of the brain was consistent with the pulvinar sign (illustrated in the original text). Although not all neuroradiologists consulted considered the pulvinar sign positive, quantitative assessment showed symmetrical higher signal in the pulvinar nuclei than the caudate nuclei (illustrated in the original text). Extensive screens for genetic, metabolic, and autoimmune diseases, including those induced by neoplasia, were negative. PRNP analysis did not show any known disease-associated mutations; codon 129 was heterozygous. A clinical diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) was made on the basis of a characteristic clinical onset and progression, exclusion of other diagnoses, and MRI findings. Sporadic CJD was judged unlikely given the combination of young age, clinical features, MRI findings, and absence of pseudoperiodic complexes on EEG. His care givers did not want further investigation. His condition deteriorated, and he died in January 2009. Autopsy was not done.

References:

- (1) Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 519-50.

(2) Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. Kuru in the 21st century - an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* 2006; 367: 2068-74.

(3) Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364: 527-29.

(4) Asante E, Linehan J, Gowland I, et al. Dissociation of pathological and molecular phenotype of variant Creutzfeldt-Jakob disease in transgenic human prion protein 129 heterozygous mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 10759-64.

(5) Wadsworth JD, Asante E, Desbruslais M, et al. Human prion protein with valine 129 prevents expression of variant CJD phenotype. *Science* 2004; 306: 1793-96.

[Acknowledgment: MRC Prion Unit and National Prion Clinic, UCL Institute of Neurology and National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK (D Kaski MRCP, S Mead PhD, H Hyare FRCP, Prof J Collinge FRS, P Rudge FRCP); Institute of Neurological Sciences, Glasgow University, Glasgow, UK (S Cooper MRCP, R Jampana FRCP, J Overell FRCP); and National CJD Surveillance Unit, Western General Hospital, Edinburgh, UK (Prof R Knight FRCP)]

--

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

[To put this work in perspective, parts of a British Medical Journal editorial by Maurizio Pocchiari are reproduced below. - Mod.CP.]

Date: 21 May 2009

Source: BMJ 2009;338:b435 [edited]

<http://www.bmj.com/cgi/content/full/338/may21_2/b435>

"Prevalence of variant CJD in the UK

The number of cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) in the United Kingdom has decreased since 2000, but controversy remains about how many people carry the infectious agent and will eventually develop disease. Clewley and colleagues in a limited study add to the debate by assessing 63 007 pairs of tonsils for the only available marker of prion disease, the pathological, partially protease resistant, prion protein. Although more than half of the samples came from people born between 1961 and 1995, when the risk of exposure to bovine spongiform encephalopathy (BSE) infection was high, no convincingly positive tonsil specimens were detected. This study estimated that the prevalence of vCJD in the British population is zero, but with a large confidence interval of 0 to 113 per million.

This result agrees with one UK survey of 2000 tonsil specimens, but it differs from another survey of 1427 tonsils and 11 247 appendices, which found that more than 10 000 people might be incubating the disease. However, despite the discrepancy, the 95 percent confidence intervals of the 2 studies overlap, indicating that the results do not differ significantly and that many people in the UK may be carriers.

The chance that no one in the UK is incubating the disease, as suggested by the lower confidence limit of Clewley and colleagues' study, is unlikely because backup calculations predict up to 100 new cases of vCJD in the next 50 years. This prediction seems reasonable unless most cases of vCJD were missed by surveillance in the past years.

Until December 2008, all 210 people reported to have vCJD (164 in the UK, 46 in other countries) were homozygous for methionine at the polymorphic codon 129 of the prion protein gene (PRNP), suggesting that genetic factors strongly influence the development of disease. Whether people who are heterozygous for methionine and valine or homozygous for valine at this codon (about 60 percent of the population) will develop vCJD in the future is still unknown. However, data from gene targeted transgenic mice indicate that these people are also susceptible to BSE and vCJD, although incubation periods are longer than in those who are homozygous for methionine."

Interested readers should consult the original article for further information and references. - Mod.CP]

[7] Prion evolution & a new reagent

Date: 1 Jan 2010

Source: BBC Health News [edited]

<<http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/8435320.stm>>

Abnormal prion proteins cause at least 20 fatal diseases. Scientists have shown for the 1st time that "lifeless" prion proteins, devoid of all genetic material, can evolve just like higher forms of life. The Scripps Research Institute in the US says the prions can change to suit their environment and go on to develop drug resistance.

Prions are associated with 20 different brain diseases in humans and animals. The scientists say their work suggests new approaches might be necessary to develop therapies for these diseases. In the study, published in the journal Science [see below], the scientists transferred prion populations from brain cells to other cells in culture and observed the prions that adapted to the new cellular environment out-competed their brain-adapted counterparts. When returned to the brain cells, the brain-adapted prions again took over the population.

Charles Weissmann, head of Scripps Florida's department of infectology who led the study, said: "On the face of it, you have exactly the same process of mutation and adaptive change in prions as you see in viruses. This is a timely reminder that prion concerns are not going away and that controls to stop abnormal prions being transmitted to humans through the food system or through blood transfusions must be vigorously maintained."

Professor John Collinge, Medical Research Council Prion Unit stated that: "This means that this pattern of Darwinian evolution appears to be universally active. In viruses, mutation is linked to changes in nucleic acid sequence that leads to resistance. Now, this adaptability has moved one level down -- to prions and protein folding -- and it's clear that you do not need nucleic acid (DNA or RNA) for the process of evolution."

Mammalian cells normally produce cellular prion protein or PrPC. During infections, such as the human form of mad cow disease, known as vCJD, abnormal or mis-folded proteins convert the normal host prion protein into its toxic form by changing its conformation or shape. "It was generally thought that once cellular prion protein was converted into the abnormal form, there was no further change," Prof. Weissmann said. "But there have been hints that something was happening. When you transmit prions from sheep to mice, they become more virulent over time. Now we know that the abnormal prions replicate and create variants, perhaps at a low level initially. But once they are transferred to a new host, natural selection will eventually choose the more virulent and aggressive variants."

Professor John Collinge, of the Medical Research Council's (MRC) Prion Unit, described the research as exciting confirmation of a hypothesis that he had proposed 2 years ago, that there could be a "cloud" or whole array of prion proteins in the body. He called it the cloud hypothesis: "The prion protein is not a clone, it is a quasi-species that can create different protein strains even in the same animal. The abnormal prion proteins multiply by converting normal prion proteins. The implication of Charles Weissmann's work is that it would be better to cut off that supply of normal prion proteins rather than risk the abnormal prion adapting to a drug and evolving into a new more virulent form. You would do this by trying to block the sites on the normal prion protein that the abnormal form locks on to to do its conversion. We know there is an antibody that can do this in mice, and the Medical Research Council's Prion Unit have managed to engineer a human antibody to do this. It is currently undergoing safety tests, and we hope to move to clinical trials by the end of 2011."

Professor Collinge said the MRC was also trying to find more conventional chemical compounds to do this and has been collaborating

with the chemical company GlaxoSmithKline (GSK). He said: "They have given us access to their chemical libraries, which contain millions of compounds, and we have already identified some that may work well. This is a timely reminder that prion concerns are not going away and that controls to stop abnormal prions being transmitted to humans through the food system or through blood transfusions must be vigorously maintained."

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

[The abstract and the reference for the Science paper described above are the following: Science DOI: 10.1126/science.1183218, Published Online 31 Dec 2009.

<<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/science.1183218>>.
Darwinian Evolution of Prions in Cell Culture. By Jiali Li, Shawn Browning, Sukhvir P. Mahal, Anja M. Oelschlegel, Charles Weissmann
At: Department of Infectology, Scripps Florida, 130 Scripps Way, Jupiter, FL 33458, USA.

Abstract: "Prions are infectious proteins consisting mainly of PrP^{Sc}, a sheet-rich conformer of the normal host protein PrP^C, and occur in different strains. Strain identity is thought to be encoded by PrP^{Sc} conformation. We found that biologically cloned prion populations gradually became heterogeneous by accumulating "mutants," and selective pressures resulted in the emergence of different mutants as major constituents of the evolving population. Thus, when transferred from brain to cultured cells, "cell-adapted" prions out competed their "brain-adapted" counterparts, and the opposite occurred when prions were returned from cells to brain. Similarly, the inhibitor swainsonine selected for a resistant substrain, whereas in its absence, the susceptible substrain outgrew its resistant counterpart. Prions, albeit devoid of a nucleic acid genome, are thus subject to mutation and selective amplification."

From a theoretical standpoint, this work has great significance. Nonetheless, the immediate interest of the BBC News report is the information that Professor John Collinge's MRC group has succeeded in engineering a humanised monoclonal antibody that interacts with the sites on the normal prion protein that the abnormal form locks onto to achieve its conversion and that it is hoped eventually to move to clinical trials of this reagent. - Mod.CP]

[see also:

2009

Prion disease update 2009 (10) [20091103.3784](#)
vCJD - Italy: susp. [20091024.3671](#)
Prion disease update 2009 (09) [20091005.3461](#)
Prion disease update 2009 (08) [20090908.3170](#)
Prion disease update 2009 (07) [20090806.2783](#)
Prion disease update 2009 (06) [20090706.2433](#)
Prion disease update 2009 (05) [20090602.2054](#)
Prion disease update 2009 (04) [20090406.1337](#)
vCJD, 5th death - Spain (Cantabria) [20090307.0953](#)
Prion disease update 2009 (03) [20090305.0918](#)
Prion disease update 2009 (02) [20090202.0463](#)
Prion disease update 2009 (01) [20090108.0076](#)

2008

Prion disease update 2008 (14): new vCJD wave imminent? [20081218.3980](#)
Prion disease update 2008 (13) [20081201.3780](#)
Prion disease update 2008 (12) [20081103.345](#)
Prion disease update 2008 (11) [20081006.3159](#)
vCJD, mother & son - Spain: (Leon) [20080926.3051](#)
Prion disease update 2008 (10) [20080902.2742](#)
vCJD - Spain: susp. [20080410.1311](#)
Prion disease update 2008 (05) [20080408.1285](#)
Prion disease update 2008 (01): correction [20080104.0046](#)
Prion disease update 2008 (01) [20080102.0014](#)

2007

Prion disease update 2007 (78) [20071205.3923](#)
Prion disease update 2007 (07) [20071105.3602](#)

```
Prion disease update 2007 (06) 20071003.3269
Prion disease update 2007 (05) 20070901.2879
Prion disease update 2007 (04) 20070805.2560
Prion disease update 2007 (03) 20070702.2112
Prion disease update 2007 (02) 20070604.1812
Prion disease update 2007 20070514.1542
CJD (new var.) update 2007 (05) 20070403.1130
CJD (new var.) update 2007 (04) 20070305.0780
CJD (new var.) update 2007 (03) 20070205.0455
CJD (new var.) update 2007 (02): South Korea, susp 20070115.0199
2006
```

CJD (new var.), blood transfusion risk 20061208.3468
CJD, transmission risk - Canada (ON) 20061207.3457
CJD (new var.) update 2006 (12) 20061205.3431
CJD (new var.) update 2006 (11) 20061106.3190
CJD (new var.) update 2006 (10) 20061002.2820
CJD (new var.) - Netherlands: 2nd case 20060623.1741
CJD (new var.) - UK: 3rd transfusion-related case 20060209.0432
CJD (new var.) update 2006 (02) 20060206.0386
CJD (new var.) update 2006 20060111.0101
2005

```
CJD (new var.) update 2005 (12) 20051209.3547
CJD (new var.) update 2005 (11) 20051108.3270
CJD (new var.) update 2005 (10) 20051006.2916
CJD (new var.) update 2005 (02) 20050211.0467
CJD (new var.) - UK: update 2005 (01) 20050111.0095
```

CJD, genetic susceptibility 20041112.3064
CJD (new var.) - UK: update 2004 (14) 20041206.3242
CJD (new var.) - UK: update 2004 (10) 20040909.2518
CJD (new var.) - UK: update 2004 (02) 20040202.0400
CJD (new var.) - UK: update 2004 (01) 20040106.0064
CJD (new var.) - France: 8th case 20041022.2864
CJD (new var.) - France: 9th case 20041123.3138
CJD (new var.), blood supply - UK 20040310.0758
CJD (new var.), carrier frequency study - UK 20040521.1365
2003

CJD (new var.) - UK: update 2003 (13) 20031216.3072
CJD (new var.) - UK: update 2003 (01) 20030108.0057
2002

CJD (new var.) - UK: update Dec 2002 20021207.5997
CJD (new var.) - UK: update Jan 2002 20020111.3223
2001

CJD (new var.), incidence & trends - UK (02) 20011124.2875
CJD (new var.), incidence & trends - UK 20011115.2816
CJD (new var.) - UK: reassessment 20011029.2671
CJD (new var.) - UK: update Oct 2001 20011005.2419
CJD (new var.) - UK: regional variation (02) 20010907.2145
CJD (new var.) - UK: update Sep 2001 20010906.2134
CJD (new var.) - UK: update Aug 2001 20010808.1872
CJD (new var.) - UK: 9th Annual Report 20010628.1231
CJD (new var.) - UK: update June 2001 20010622.1188
CJD (new var.) - UK: update 3 Jan 2001 20010104.09251

.....cp/msp/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 78 Premium Subscriber at
<http://www.isid.org/PROMEDMailPremium.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

識別番号・報告回数		報告日	第一報入手日 2009. 12. 25	新医薬品等の区分 該当なし	総合機構処理欄
一般的名称	新鮮凍結人血漿	研究報告の公表状況	UK Department of Health, Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO). Available from: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh_@ab/documents/digitalasset/dh_108860.pdf	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)			英国	
研究報告の概要	○英国血液・組織・臓器の安全性にかかる諮問委員会 2009年10月27日第8回会議議事要旨 プリオンフィルターについてメンバーはこれまでの会議でプリオンフィルターについて議論を重ね、有効性と安全性双方の分析について最新の情報を入手してきた。この情報は、プリオンフィルター処理赤血球の安全性を分析する臨床試験(the PRISM trial)及び製剤についての個別の有効性分析から得られ、ワーキンググループメンバーに報告された。臨床試験の初期結果は有望だったが、完了までまだ時間がかかることを指摘した。メンバーはメーカーと他の研究から得られた情報に加えて、保健省の有効性評価のデータを評価した。動物を使用した内部の有効性試験からデータが得られるのは2014年になる。 以上の情報と分析から委員会は以下の通り結論する。 ・プリオンの感染性を低減させるフィルターに今では十分なエビデンスがあることを確信している。 ・1996年1月1日以降に生まれた人には、PRISM臨床試験の完了を条件としてフィルター処理赤血球を使用すること。 委員会は、プリオンフィルター処理が実施された場合、フィルターの普及率や有効性についてさらにデータが得られた場合は見直しを行うとした。 委員会はこれまでに、vCJDリスク対策として、16歳未満の患者とヘモグロビン上昇患者には2倍量赤血球(DDRC)を使用するように推奨していた。プリオンフィルター処理赤血球を使用する患者については、DDRCの推奨は撤回される。				使用上の注意記載状況・その他参考事項等 新鮮凍結血漿「日赤」 新鮮凍結血漿-LR「日赤」 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			
英国の血液・組織・臓器の安全性にかかる諮問委員会で、1996年1月1日以降に生まれた人の輸血にプリオンフィルター処理赤血球を使用することが推奨されたとの報告である。		日本赤十字社は、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)を確認し、1980～96年の英国1ヶ月をはじめ、欧州等38ヶ国に一定期間滞在したドナーを無期限に献血延期としている。今後もCJD等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。			



SaBTO

Advisory Committee on the Safety of
Blood, Tissues and Organs

Summary of the Eighth Meeting, 27 October 2009

1. Consent for blood transfusion

Members were reminded that questionnaires regarding informed consent for blood transfusion had been finalised by a working group consisting of SaBTO members and other experts. Two questionnaires have been developed which are specifically for either Healthcare Professionals or Patient groups. The working group had agreed the management of the consultation process with the Department of Health. The consultation process will be UK wide. Participants will be given 12 weeks to respond, after which time the consultation will close and the responses will be analysed.

2. MSBTO Guidance update

Members noted the urgent need for this update, which was expected to be forthcoming shortly.

3. Prion Filtration

Members had discussed prion filtration at previous meetings, and had asked to be kept updated on progress of both efficacy and safety assessments. This was provided via a presentation from the vCJD working group, with new data from both the ongoing clinical trial to assess safety of prion filtered red blood cells (the PRISM trial) and independent efficacy assessments of the performance of the same product. Early results from the clinical trial are encouraging, but members noted that the trial is still some way from completion. Members were appraised of data from the Health Protection Agency's independent evaluation of efficacy, in addition to information from the manufacturer and another independent study. The committee noted that independent data from animal based, endogenous studies of efficacy will not be available until 2014.

Having considered the information and analysis provided, the committee:

- is satisfied that there is now sufficient evidence that this particular filter reduces infectivity;
- recommends that filtered red cells be provided to those born since 1 January 1996, subject to satisfactory completion of the PRISM clinical trial.

The committee also noted that, if implemented, the continuing requirement for prion filtration should be reviewed in the event that either further data on prevalence or efficacy of the filters becomes available.

The committee had previously recommended the introduction of double dose red cells (DDRC) as a vCJD risk-reduction measure for under 16s and patients with haemoglobinopathies. SaBTO recommended that DDRC be rescinded for those groups receiving prion filtered blood.

B 個別症例報告概要

- 総括一覧表
- 報告リスト

個別症例報告のまとめ方について

個別症例報告が添付されているもののうち、個別症例報告の重複を除いたものを一覧表の後に添付した（国内症例については、資料3において集積報告を行っているため、添付していない）。

感染症定期報告の報告状況(2010/3/1～2010/5/31)

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
100113	2010/3/29	91089	CSLベーリン グ	フィブリノゲン加第 XⅢ因子	アンチトロン ビン	ヒト血液	米国、ド イツ、 オースト リア	製造 工程	有	有	無
100114	2010/3/29	91090	CSLベーリン グ	人血清アルブミン 人血液凝固第X Ⅲ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	有	有	無
100115	2010/3/29	91091	CSLベーリン グ	フィブリノゲン加第 XⅢ因子	アプロチニン 液	ウシ肺	ウルグ アイ、 ニュー ジーラ ンド	有効 成分	無	有	無
100116	2010/3/29	91092	CSLベーリン グ	フィブリノゲン加第 XⅢ因子	トロンビン末	ヒト血液	米国、ド イツ、 オースト リア	有効 成分	有	有	無
100117	2010/3/29	91093	CSLベーリン グ	フィブリノゲン加第 XⅢ因子	フィブリノゲン	ヒト血液	米国、ド イツ、 オースト リア	有効 成分	有	有	無
100119	2010/3/30	91096	バクスター	乾燥濃縮人血液 凝固第Ⅷ因子	乾燥人血液凝 固第Ⅷ因子	人血漿	米国	有効 成分	無	有	無
100120	2010/3/30	91097	バクスター	乾燥濃縮人血液 凝固第Ⅷ因子	人血清アルブ ミン	人血漿	米国	添加 物	無	有	無
100127	2010/4/15	100065	CSLベーリン グ	フィブリノゲン加第 XⅢ因子 人血液凝固第X Ⅲ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	有	有	無
100128	2010/4/15	100066	CSLベーリン グ	抗破傷風人免疫 グロブリン	破傷風抗毒素	ヒト血液	米国、ド イツ、 オースト リア	有効 成分	有	有	無
100144	2010/4/23	100124	バクスター	人血清アルブミン	人血清アルブ ミン	人血漿	米国	有効 成分	無	有	無

番号	感染症の種類		発生国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考
	器官別大分類	基本語								
第1回	1 感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男	64歳	2003/7/2	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-51 報告日:2003年10月10日
	1 臨床検査	C型肝炎抗体陽性	ドイツ	男	64歳	2003/7/2	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-51 報告日:2003年10月10日
	1 臨床検査	C型肝炎RNA陽性	ドイツ	男	64歳	2003/7/2	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-51 報告日:2003年10月10日
	2 感染症および寄生虫症	サイトメガロウイルス感染	ドイツ	男	0歳	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003年11月19日
	2 臨床検査	サイトメガロウイルス抗体陽性	ドイツ	男	0歳	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003年11月19日
	2 臨床検査	サイトメガロウイルス抗体陽性	ドイツ	男	0歳	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003年11月19日
	2 臨床検査	サイトメガロウイルス検査陽性	ドイツ	男	0歳	2003/6末	死亡	症例報告	外国製品	識別番号3-03000005 報告日:2003年11月19日
	3 臨床検査	C型肝炎RNA陽性	ドイツ	女	71歳	2003/6/27	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-41 報告日:2003年9月11日
	4 感染症および寄生虫症	HIV感染	ドイツ	男	67歳	2000/4頃	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-47 報告日:2003年10月3日
	5 感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男	不明	不明	後遺症	症例報告	外国製品	識別番号D03-40 報告日:2003年9月11日
	6 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.12.1

100113	2010/3/29	91089	CSLベーリン グ	フィブリノゲン加第 XⅢ因子	アンチトロン ビン	ヒト血液	米国、ド イツ、 オースト リア	製造 工程
--------	-----------	-------	--------------	-------------------	--------------	------	---------------------------	----------

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14回	1	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
第13回	報告なし										
第12回	1	感染症および寄生虫症	HIV感染	ドイツ	男	35	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000029 報告日:2009年02月17日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	35	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000029 報告日:2009年02月17日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	77	2009/1/5	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000039 報告日:2009年02月17日
第11回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	37	2007/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-07000251 報告日:2008年4月30日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	60	2007/4/13	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-08000005 報告日:2008年5月29日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	24	2008/1/10	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000026 報告日:2008年4月1日
	2	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2007/8/7	回復	症例報告	当該製品	識別番号1-07000093 報告日:2007年10月11日
第9回	報告なし										
第8回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	41	2006/11/21	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000029 報告日:2006年12月20日
	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	ドイツ	女	41	2006/11/21	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000029 報告日:2006年12月20日
	1	臨床検査	C型肝炎RNA陽性	ドイツ	女	41	2006/11/21	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000029 報告日:2006年12月20日
第7回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	63	2005年11月	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-06000004 報告日:2006年5月18日
第6回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男	74	2005/10/21	死亡	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000494 報告日:2005年12月27日
	1	感染症および寄生虫症	輸血後肝炎	ドイツ	男	74	2005/10/21	死亡	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000494 報告日:2005年12月27日
	1	臨床検査	抗HBs抗体陽性	ドイツ	男	74	2005/10/21	死亡	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000494 報告日:2005年12月27日
	2	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	77	2005/9/28	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000493 報告日:2005年12月27日
第5回	1	感染症および寄生虫症	ウイルス性肝炎	ドイツ	女	55	1995年	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-04000122 報告日:2005年6月8日
第4回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	フランス	男	68	2004/08	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-04000088 報告日:2004年11月22日
第3回	報告なし										
第2回	報告なし										

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14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3-09000009 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	外国製品	識別番号3-08000040 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3-07000031 報告日:2008年3月25日
	2	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	37	2007/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-07000251 報告日:2008年4月30日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2007/8/7	回復	症例報告	当該製品	識別番号1-07000093 報告日:2007年10月11日
第9回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男	50	2007/6/18	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000010 報告日:2007年8月6日
	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	ドイツ	男	50	2007/6/18	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000010 報告日:2007年8月6日
	1	臨床検査	C型肝炎RNA陽性	ドイツ	男	50	2007/6/18	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-07000010 報告日:2007年8月6日
	2	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	61	2007年1月	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000032 報告日:2007年3月30日
	2	臨床検査	C型肝炎陽性	ドイツ	女	61	2007年1月	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-06000032 報告日:2007年3月30日
第8回	報告なし										
第7回	報告なし										
第6回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	77	2005/9/28	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000493 報告日:2005年12月27日
第5回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	68	2004/7/6	未回復	症例報告	当該製品	識別番号:1-04000325 報告日:2005年3月18日
第4回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	フランス	男	68	2004/08	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-04000088 報告日:2004年11月22日
第3回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	カナダ	男	81	1996	不明	症例報告	外国製品	識別番号:3-04000048 報告日:2004年07月30日
第2回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	日本	男	78	2003/10/20	未回復	症例報告	当該製品	識別番号:1-03000030 報告日:2003/12/26
	2	肝胆道系障害	肝機能異常NOS	日本	男	62	2003/04/07	軽快	症例報告	当該製品	識別番号:A03-22 報告日:2003/08/14
第1回	報告なし										

100114

2010/3/29

91090

CSLベーリン
グ人血清アルブミン
人血液凝固第X
III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

MedDRA/J Ver.12.1

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14回	1	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
第13回	報告なし										
第12回	報告なし										
第11回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	37	2007/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-07000251 報告日:2008年4月30日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2007/8/7	回復	症例報告	当該製品	識別番号1-07000093 報告日:2007年10月11日
第9回	報告なし										
第8回	報告なし										
第7回	報告なし										
第6回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	77	2005/9/28	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000493 報告日:2005年12月27日
第5回	報告なし										
第4回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	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.12.1

100115	2010/3/29	91091	CSLベーリン グ	フィブリノゲン加第 XIII因子	アプロチニン 液	ウシ肺	ウルグ アイ、 ニュー ジータ ンド	有効 成分
--------	-----------	-------	--------------	---------------------	-------------	-----	--------------------------------	----------

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14回	1	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
第13回	報告なし										
第12回	報告なし										
第11回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	37	2007/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-07000251 報告日:2008年4月30日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2007/8/7	回復	症例報告	当該製品	識別番号1-07000093 報告日:2007年10月11日
第9回	報告なし										
第8回	報告なし										
第7回	報告なし										
第6回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	77	2005/9/28	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000493 報告日:2005年12月27日
第5回	報告なし										
第4回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	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.12.1

100116	2010/3/29	91092	CSLベーリン グ	フィブリノゲン加第 X Ⅲ因子	トロンビン末	ヒト血液	米国、ド イツ、 オースト リア	有効 成分
--------	-----------	-------	--------------	--------------------	--------	------	---------------------------	----------

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14回	1	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
第13回	報告なし										
第12回	報告なし										
第11回	1	臨床検査	C型肝炎抗体陽性	日本	女	37	2007/9/11	不明	症例報告	当該製品	識別番号1-07000251 報告日:2008年4月30日
第10回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	日本	女	33	2007/8/7	回復	症例報告	当該製品	識別番号1-07000093 報告日:2007年10月11日
第9回	報告なし										
第8回	報告なし										
第7回	報告なし										
第6回	1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	77	2005/9/28	未回復	症例報告	外国製品	識別番号:3-05000493 報告日:2005年12月27日
第5回	報告なし										
第4回	1	臨床検査	C型肝炎陽性	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.12.1

100117	2010/3/29	91093	CSLベーリン グ	フィブリノゲン加第 XⅢ因子	フィブリノゲン	ヒト血液	米国、ド イツ、 オースト	有効 成分
--------	-----------	-------	--------------	-------------------	---------	------	---------------------	----------

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			
		臓器別大分類	基本語 (PT)								識別番号	報告日	MedDRA (Ver.)	
第14回	13-1	感染症および寄生虫症	HIV感染	フランス	男性	49	1983	不明	症例報告	外国製品	08000041	2010/1/19	12.1	第14回症例番号13-1は前回報告における第13回症例番号13-1において報告したものの追加報告
第14回	13-1	感染症および寄生虫症	A型肝炎	フランス	男性	49	1996/5/7	不明	症例報告	外国製品	08000041	2010/1/19	12.1	第14回症例番号13-1は前回報告における第13回症例番号13-1において報告したものの追加報告
第14回	13-1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	フランス	男性	49	2003/2/24	不明	症例報告	外国製品	08000041	2010/1/19	12.1	第14回症例番号13-1は前回報告における第13回症例番号13-1において報告したものの追加報告
第14回	13-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	フランス	男性	49	2003/2/24	不明	症例報告	外国製品	08000041	2010/1/19	12.1	第14回症例番号13-1は前回報告における第13回症例番号13-1において報告したものの追加報告
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	* 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	

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7回	7-007	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000013	2006/5/15	9.0	
第7回	7-006	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000018	2006/5/22	9.0	
第7回	7-023	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000649	2006/3/3	8.1	
第7回	7-024	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000650	2006/3/3	8.1	
第7回	7-011	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000635	2006/3/2	8.1	
第7回	7-009	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000637	2006/3/3	8.1	
第7回	7-013	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000638	2006/3/3	8.1	
第7回	7-014	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000639	2006/3/3	8.1	
第7回	7-015	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000640	2006/3/3	8.1	
第7回	7-016	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000641	2006/3/3	8.1	
第7回	7-017	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000642	2006/3/3	8.1	
第7回	7-018	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000643	2006/3/3	8.1	
第7回	7-019	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000644	2006/3/3	8.1	
第7回	7-020	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000645	2006/3/3	8.1	
第7回	7-004	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000646	2006/3/3	8.1	
第7回	7-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000648	2006/3/3	8.1	
第7回	7-059	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	55	不明	不明	症例報告	外国製品	06000006	2006/5/1	9.0	
第7回	7-001	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	24	不明	不明	症例報告	外国製品	06000007	2006/5/1	9.0	
第7回	7-060	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000008	2006/5/1	9.0	
第7回	7-002	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	9	不明	不明	症例報告	外国製品	06000009	2006/5/10	9.0	
第7回	7-003	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000010	2006/5/10	9.0	
第7回	7-008	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000011	2006/5/10	9.0	
第7回	7-007	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000013	2006/5/15	9.0	
第7回	7-061	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000014	2006/5/15	9.0	
第7回	7-010	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	06000015	2006/5/15	9.0	
第7回	7-005	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000016	2006/5/15	9.0	
第7回	7-062	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000017	2006/5/15	9.0	
第7回	7-006	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000018	2006/5/22	9.0	
第7回	7-012	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	11	2006/5/2	不明	症例報告	外国製品	06000019	2006/6/16	9.0	
第7回	5-130	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000065	2006/3/30	9.0	第7回症例番号5-130は第5回症例番号5-130と重複症例のため報告破棄
第7回	5-139	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000104	2006/3/2	8.1	第7回症例番号5-139は第5回症例番号5-139において報告したものの追加報告
第7回	7-023	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000649	2006/3/3	8.1	
第7回	7-024	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000650	2006/3/3	8.1	
第7回	7-025	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000651	2006/3/3	8.1	
第7回	7-026	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000652	2006/3/3	8.1	
第7回	7-027	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000653	2006/3/3	8.1	
第7回	7-028	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000654	2006/3/3	8.1	
第7回	7-029	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000655	2006/3/3	8.1	
第7回	7-030	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000656	2006/3/3	8.1	
第7回	7-031	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000657	2006/3/3	8.1	
第7回	7-032	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000658	2006/3/3	8.1	
第7回	7-033	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000659	2006/3/3	8.1	
第7回	7-034	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000660	2006/3/3	8.1	
第7回	7-035	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000661	2006/3/13	8.1	
第7回	7-036	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000662	2006/3/13	8.1	

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	7-037	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000663	2006/3/13	8.1	
第7回	7-038	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000664	2006/3/13	8.1	
第7回	7-039	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000665	2006/3/13	8.1	
第7回	7-040	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000666	2006/3/13	8.1	
第7回	7-041	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000667	2006/3/13	8.1	
第7回	7-042	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000668	2006/3/13	8.1	
第7回	7-043	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000669	2006/3/13	8.1	
第7回	7-044	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000670	2006/3/13	8.1	
第7回	7-045	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000671	2006/3/13	8.1	
第7回	7-046	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000672	2006/3/13	8.1	
第7回	7-047	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000673	2006/3/13	8.1	
第7回	7-048	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000674	2006/3/13	8.1	
第7回	7-049	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000675	2006/3/13	8.1	
第7回	7-050	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000676	2006/3/13	8.1	
第7回	7-051	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000677	2006/3/13	8.1	
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	

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7回	7-058	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000684	2006/3/13	8.1	
第6回	6-126	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	回復	症例報告	外国製品	05000534	2006/2/8	8.1	
第6回	6-148	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	回復	症例報告	外国製品	05000559	2006/2/13	8.1	
第6回	6-153	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000565	2006/2/13	8.1	
第6回	6-159	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000587	2006/2/16	8.1	
第6回	6-161	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000589	2006/2/16	8.1	
第6回	6-032	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	14	1994	不明	症例報告	外国製品	05000458	2005/10/28	8.1	
第6回	4-06	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2005/9/16	8.1	第6回症例番号4-06は前回報告における第4回症例番号4-06において報告したものの追加報告
第6回	5-136	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-136は前回報告における第5回症例番号5-136において報告したものの追加報告
第6回	5-101	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/10/21	8.1	第6回症例番号5-101は前回報告における第5回症例番号5-101において報告したものの追加報告
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	

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	6-060	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000454	2005/10/25	8.1	
第6回	6-061	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000455	2005/10/27	8.1	
第6回	6-062	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	24	不明	不明	症例報告	外国製品	05000457	2005/10/27	8.1	
第6回	6-063	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000459	2005/10/28	8.1	
第6回	6-064	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000460	2005/10/28	8.1	
第6回	6-066	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000464	2005/11/2	8.1	
第6回	6-069	感染症および寄生虫症	C型肝炎	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000467	2005/11/2	8.1	
第6回	6-070	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000468	2005/11/2	8.1	
第6回	6-071	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ペルー	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000469	2005/11/2	8.1	
第6回	6-072	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000470	2005/11/2	8.1	
第6回	6-075	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000478	2005/12/2	8.1	
第6回	6-076	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000479	2005/12/2	8.1	
第6回	6-077	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000480	2005/12/2	8.1	
第6回	6-079	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000482	2005/12/2	8.1	
第6回	6-080	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000483	2005/12/2	8.1	
第6回	6-086	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000489	2005/12/2	8.1	
第6回	6-087	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000490	2005/12/20	8.1	
第6回	6-088	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000496	2006/2/6	8.1	
第6回	6-125	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000533	2006/2/8	8.1	
第6回	6-126	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	未回復	症例報告	外国製品	05000534	2006/2/8	8.1	
第6回	6-128	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000538	2006/2/8	8.1	
第6回	6-129	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000539	2006/2/8	8.1	
第6回	6-131	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000543	2006/2/10	8.1	
第6回	6-132	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000544	2006/2/10	8.1	
第6回	6-133	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000545	2006/2/10	8.1	
第6回	6-134	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000546	2006/2/10	8.1	
第6回	6-135	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000547	2006/2/10	8.1	
第6回	6-136	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000548	2006/2/10	8.1	
第6回	6-144	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000556	2006/2/13	8.1	
第6回	6-145	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000557	2006/2/13	8.1	
第6回	6-146	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000558	2006/2/13	8.1	
第6回	6-147	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000573	2006/2/14	8.1	
第6回	6-148	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	未回復	症例報告	外国製品	05000559	2006/2/13	8.1	
第6回	6-149	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000560	2006/2/13	8.1	
第6回	6-150	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000561	2006/2/13	8.1	
第6回	6-152	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000564	2006/2/13	8.1	
第6回	6-153	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000565	2006/2/13	8.1	
第6回	6-154	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000566	2006/2/13	8.1	
第6回	6-013	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000567	2006/2/13	8.1	
第6回	6-155	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000568	2006/2/13	8.1	
第6回	6-157	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000579	2006/2/16	8.1	
第6回	6-158	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000580	2006/2/16	8.1	
第6回	6-001	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000582	2006/2/16	8.1	
第6回	6-159	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000587	2006/2/16	8.1	
第6回	6-160	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000588	2006/2/16	8.1	
第6回	6-161	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000589	2006/2/16	8.1	
第6回	6-162	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000590	2006/2/16	8.1	

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢 (歳)	発現時 (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	6-163	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000591	2006/2/16	8.1	
第6回	6-014	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000592	2006/2/16	8.1	
第6回	6-018	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000593	2006/2/16	8.1	
第6回	6-019	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000594	2006/2/16	8.1	
第6回	6-004	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000595	2006/2/16	8.1	
第6回	6-164	感染症および寄生虫症	C型肝炎	パラグアイ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000596	2006/2/16	8.1	
第6回	6-165	感染症および寄生虫症	C型肝炎	パラグアイ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000597	2006/2/16	8.1	
第6回	6-166	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000598	2006/2/16	8.1	
第6回	6-169	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000601	2006/2/21	8.1	
第6回	6-173	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000605	2006/2/21	8.1	
第6回	6-174	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000606	2006/2/21	8.1	
第6回	6-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000609	2006/2/22	8.1	
第6回	6-175	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000612	2006/2/22	8.1	
第6回	6-024	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000624	2006/2/24	8.1	
第6回	6-183	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000625	2006/2/24	8.1	
第6回	6-184	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000626	2006/2/24	8.1	
第6回	6-185	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000627	2006/2/24	8.1	
第6回	6-012	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000629	2006/2/24	8.1	
第6回	6-010	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000630	2006/2/24	8.1	
第6回	6-011	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000633	2006/2/24	8.1	
第6回	6-001	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1983	不明	症例報告	外国製品	05000582	2006/2/16	8.1	
第6回	6-002	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	不明	不明	1984	不明	症例報告	外国製品	05000569	2006/2/13	8.1	
第6回	6-003	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1984	不明	症例報告	外国製品	05000585	2006/2/16	8.1	
第6回	6-004	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1984	不明	症例報告	外国製品	05000595	2006/2/16	8.1	
第6回	6-005	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1984/10/18	不明	症例報告	外国製品	05000620	2006/2/22	8.1	
第6回	6-006	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000570	2006/2/13	8.1	
第6回	6-008	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000608	2006/2/22	8.1	
第6回	6-009	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000610	2006/2/22	8.1	
第6回	6-010	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1985/1/3	不明	症例報告	外国製品	05000630	2006/2/24	8.1	
第6回	6-011	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1985/11/13	不明	症例報告	外国製品	05000633	2006/2/24	8.1	
第6回	6-012	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1985/5/1	不明	症例報告	外国製品	05000629	2006/2/24	8.1	
第6回	6-013	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000567	2006/2/13	8.1	
第6回	6-014	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000592	2006/2/16	8.1	
第6回	6-015	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000619	2006/2/22	8.1	
第6回	5-136	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-136は前回報告における第5回症例番号5-136において報告したものの追加報告
第6回	5-101	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1986/7/16	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/10/21	8.1	第6回症例番号5-101は前回報告における第5回症例番号5-101において報告したものの追加報告
第6回	6-016	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000541	2006/2/9	8.1	
第6回	6-017	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	女性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000581	2006/2/16	8.1	
第6回	6-018	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000593	2006/2/16	8.1	
第6回	6-019	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000594	2006/2/16	8.1	
第6回	6-036	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	2000	不明	症例報告	外国製品	05000542	2006/2/9	8.1	
第6回	6-020	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1988	不明	症例報告	外国製品	05000576	2006/2/16	8.1	
第6回	6-021	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1988	不明	症例報告	外国製品	05000584	2006/2/16	8.1	
第6回	6-022	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1989	不明	症例報告	外国製品	05000609	2006/2/22	8.1	
第6回	6-023	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1989	不明	症例報告	外国製品	05000611	2006/2/22	8.1	

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢 (歳)	発現時 (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	6-024	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1989	不明	症例報告	外国製品	05000624	2006/2/24	8.1	
第6回	6-028	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000623	2006/2/24	8.1	
第6回	6-029	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1990/1/3	不明	症例報告	外国製品	05000578	2006/2/16	8.1	
第6回	6-030	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1992	不明	症例報告	外国製品	05000583	2006/2/16	8.1	
第6回	6-034	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1994	不明	症例報告	外国製品	05000586	2006/2/16	8.1	
第6回	5-271	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-271は第6回症例番号5-101と重複症例のため報告破棄
第6回	6-040	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000434	2005/9/1	8.0	
第6回	6-045	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000439	2005/9/9	8.0	
第6回	6-046	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000440	2005/9/9	8.0	
第6回	6-048	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000442	2005/9/9	8.0	
第6回	6-053	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000447	2005/9/16	8.0	
第6回	6-065	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000463	2005/11/2	8.1	
第6回	6-066	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000464	2005/11/2	8.1	
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	

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢 (歳)	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語 (PT)								識別番号	報告日	MedDRA (Ver.)	
第6回	5-286	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	13	1994	不明	症例報告	外国製品	05000273	2006/2/15	8.0	第6回症例番号5-286は第6回症例番号6-033と重複症例のため報告破棄
第6回	6-033	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	13	1994	不明	症例報告	外国製品	05000572	2006/2/13	8.1	
第6回	6-036	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	2000	不明	症例報告	外国製品	05000542	2006/2/9	8.1	
第6回	6-151	肝胆道系障害	肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000563	2006/2/13	8.1	
第6回	6-156	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000577	2006/2/16	8.1	
第6回	6-089	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000497	2006/2/6	8.1	
第6回	6-093	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000501	2006/2/6	8.1	
第6回	6-096	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000503	2006/2/6	8.1	
第6回	6-097	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000504	2006/2/6	8.1	
第6回	6-091	臨床検査	A型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000499	2006/2/6	8.1	
第6回	6-137	臨床検査	A型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000549	2006/2/10	8.1	
第6回	6-091	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000499	2006/2/6	8.1	
第6回	6-137	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000549	2006/2/10	8.1	
第6回	6-142	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000554	2006/2/10	8.1	
第6回	6-187	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000632	2006/2/24	8.1	
第6回	5-136	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-136は前回報告における第5回症例番号5-136において報告したものの追加報告
第6回	5-271	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-271は第6回症例番号5-101と重複症例のため報告破棄
第6回	6-039	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000433	2005/9/1	8.0	
第6回	6-040	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000434	2005/9/1	8.0	
第6回	6-041	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000435	2005/9/1	8.0	
第6回	6-042	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000436	2005/9/1	8.0	
第6回	6-043	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000437	2005/9/1	8.0	
第6回	6-044	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000438	2005/9/9	8.0	
第6回	6-046	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000440	2005/9/9	8.0	
第6回	6-047	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000441	2005/9/9	8.0	
第6回	6-065	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000463	2005/11/2	8.1	
第6回	6-067	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000465	2005/11/2	8.1	
第6回	6-068	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000466	2005/11/2	8.1	
第6回	6-073	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000473	2005/11/21	8.1	
第6回	6-074	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000476	2005/11/30	8.1	
第6回	6-090	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000498	2006/2/6	8.1	
第6回	6-091	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000499	2006/2/6	8.1	
第6回	6-092	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000500	2006/2/6	8.1	
第6回	6-094	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000502	2006/2/6	8.1	
第6回	6-095	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000506	2006/2/6	8.1	
第6回	6-098	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000505	2006/2/6	8.1	
第6回	6-099	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000507	2006/2/8	8.1	
第6回	6-100	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000508	2006/2/8	8.1	
第6回	6-101	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000509	2006/2/8	8.1	
第6回	6-102	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000510	2006/2/8	8.1	
第6回	6-103	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000511	2006/2/8	8.1	
第6回	6-104	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000512	2006/2/8	8.1	
第6回	6-105	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000513	2006/2/8	8.1	

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	6-106	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000514	2006/2/8	8.1	
第6回	6-109	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000517	2006/2/8	8.1	
第6回	6-110	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000518	2006/2/8	8.1	
第6回	6-113	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000521	2006/2/8	8.1	
第6回	6-114	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000522	2006/2/8	8.1	
第6回	6-115	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000523	2006/2/8	8.1	
第6回	6-116	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000524	2006/2/8	8.1	
第6回	6-118	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000526	2006/2/8	8.1	
第6回	6-119	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000527	2006/2/8	8.1	
第6回	6-120	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000528	2006/2/8	8.1	
第6回	6-121	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000529	2006/2/8	8.1	
第6回	6-122	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000530	2006/2/8	8.1	
第6回	6-123	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000531	2006/2/8	8.1	
第6回	6-124	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000532	2006/2/8	8.1	
第6回	6-127	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000535	2006/2/8	8.1	
第6回	6-130	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000540	2006/2/9	8.1	
第6回	6-137	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000549	2006/2/10	8.1	
第6回	6-138	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000550	2006/2/10	8.1	
第6回	6-139	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000551	2006/2/10	8.1	
第6回	6-140	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000552	2006/2/10	8.1	
第6回	6-141	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000553	2006/2/10	8.1	
第6回	6-142	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000554	2006/2/10	8.1	
第6回	6-143	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000555	2006/2/10	8.1	
第6回	6-029	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000578	2006/2/16	8.1	
第6回	6-167	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000599	2006/2/16	8.1	
第6回	6-168	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000600	2006/2/21	8.1	
第6回	6-170	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000602	2006/2/21	8.1	
第6回	6-171	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000603	2006/2/21	8.1	
第6回	6-172	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000604	2006/2/21	8.1	
第6回	6-177	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000614	2006/2/22	8.1	
第6回	6-178	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000615	2006/2/22	8.1	
第6回	6-179	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000616	2006/2/22	8.1	
第6回	6-180	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000617	2006/2/22	8.1	
第6回	6-181	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000621	2006/2/22	8.1	
第6回	6-182	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000622	2006/2/22	8.1	
第6回	6-186	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000631	2006/2/24	8.1	
第6回	6-187	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000632	2006/2/24	8.1	
第5回	5-001	感染症および寄生虫症	A型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0	
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0	
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0	
第5回	5-004	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	1994	不明	症例報告	外国製品	05000225	2005/7/11	8.0	
第5回	5-001	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0	
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0	
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0	
第5回	5-005	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アメリカ	男性	53	不明	不明	症例報告	当該製品	04000114	2005/3/15	7.1	
第5回	5-006	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000119	2005/3/18	8.0	
第5回	5-007	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000118	2005/6/9	8.0	
第5回	5-008	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000147	2005/6/20	8.0	
第5回	5-004	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	1994	不明	症例報告	外国製品	05000225	2005/7/11	8.0	

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	5-009	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イタリア	男性	不明	1992	不明	症例報告	外国製品	04000127	2005/3/31	8.0
第5回	5-001	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0
第5回	5-005	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	53	不明	不明	症例報告	当該製品	04000114	2005/3/15	7.1
第5回	5-006	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000119	2005/3/18	8.0
第5回	5-007	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000118	2005/6/9	8.0
第5回	5-008	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000147	2005/6/20	8.0
第5回	5-010	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	52	不明	不明	症例報告	外国製品	04000103	2005/3/3	7.1
第5回	5-011	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	21	不明	不明	症例報告	外国製品	04000106	2005/3/3	7.1
第5回	5-012	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	49	不明	不明	症例報告	外国製品	04000111	2005/3/10	7.1
第5回	5-013	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	24	不明	不明	症例報告	当該製品	04000112	2005/3/15	7.1
第5回	5-014	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	35	不明	不明	症例報告	当該製品	04000113	2005/3/15	7.1
第5回	5-015	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	26	不明	不明	症例報告	当該製品	04000115	2005/3/15	7.1
第5回	5-016	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000117	2005/3/17	8.0
第5回	5-017	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000005	2005/4/25	8.0
第5回	5-018	感染症および寄生虫症	C型肝炎	スペイン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000007	2005/4/25	8.0
第5回	5-019	感染症および寄生虫症	C型肝炎	スペイン	男性	48	不明	不明	症例報告	外国製品	05000091	2005/6/1	8.0
第5回	5-020	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000069	2005/6/1	8.0
第5回	5-020	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000069	2005/6/15	8.0
第5回	5-021	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000070	2005/6/1	8.0
第5回	5-021	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000070	2005/6/15	8.0
第5回	5-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000071	2005/6/1	8.0
第5回	5-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000071	2005/6/15	8.0
第5回	5-023	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000072	2005/6/1	8.0
第5回	5-023	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000072	2005/6/15	8.0
第5回	5-024	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000073	2005/6/1	8.0
第5回	5-024	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000073	2005/6/15	8.0
第5回	5-025	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000074	2005/6/1	8.0
第5回	5-025	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000074	2005/6/15	8.0
第5回	5-026	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000075	2005/6/1	8.0
第5回	5-027	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000076	2005/6/1	8.0
第5回	5-028	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000092	2005/6/1	8.0
第5回	5-029	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000093	2005/6/1	8.0
第5回	5-030	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000094	2005/6/1	8.0
第5回	5-031	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000095	2005/6/1	8.0
第5回	5-032	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000096	2005/6/1	8.0
第5回	5-033	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000097	2005/6/1	8.0
第5回	5-034	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000077	2005/6/1	8.0
第5回	5-035	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000078	2005/6/1	8.0
第5回	5-035	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000078	2005/6/15	8.0
第5回	5-036	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000079	2005/6/1	8.0
第5回	5-037	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000080	2005/6/1	8.0
第5回	5-038	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000081	2005/6/1	8.0
第5回	5-039	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000082	2005/6/1	8.0
第5回	5-040	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000083	2005/6/1	8.0
第5回	5-041	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000084	2005/6/1	8.0
第5回	5-042	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000088	2005/6/1	8.0
第5回	5-043	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000089	2005/6/1	8.0

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢 (歳)	発現時 (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	5-043	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000089	2005/6/15	8.0	
第5回	5-044	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000090	2005/6/1	8.0	
第5回	5-044	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000090	2005/6/15	8.0	
第5回	5-045	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000109	2005/6/9	8.0	
第5回	5-046	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000114	2005/6/9	8.0	
第5回	5-047	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000135	2005/6/20	8.0	
第5回	5-048	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000136	2005/6/20	8.0	
第5回	5-049	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000137	2005/6/20	8.0	
第5回	5-050	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000144	2005/6/20	8.0	
第5回	5-051	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000145	2005/6/20	8.0	
第5回	5-052	感染症および寄生虫症	C型肝炎	コロンビア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000150	2005/6/27	8.0	
第5回	5-053	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000155	2005/6/27	8.0	
第5回	5-054	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000183	2005/7/4	8.0	
第5回	5-055	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000195	2005/7/8	8.0	
第5回	5-056	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000196	2005/7/8	8.0	
第5回	5-057	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000215	2005/7/11	8.0	
第5回	5-058	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000218	2005/7/11	8.0	
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	

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	
		臓器別大分類	基本語 (PT)										MedDRA (Ver.)	
第5回	5-090	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000367	2005/8/3	8.0	
第5回	5-091	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000369	2005/8/3	8.0	
第5回	5-092	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000371	2005/8/3	8.0	
第5回	5-093	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000372	2005/8/3	8.0	
第5回	5-094	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000375	2005/8/3	8.0	
第5回	5-095	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000376	2005/8/3	8.0	
第5回	5-096	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000379	2005/8/3	8.0	
第5回	5-097	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000380	2005/8/3	8.0	
第5回	5-098	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000386	2005/8/3	8.0	
第5回	5-099	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000392	2005/8/8	8.0	
第5回	5-100	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000393	2005/8/8	8.0	
第5回	5-101	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/8/15	8.0	
第5回	5-102	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000416	2005/8/26	8.0	
第5回	5-103	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000419	2005/8/26	8.0	
第5回	5-009	感染症および寄生虫症	HIV感染	イタリア	男性	不明	1985/3	不明	症例報告	外国製品	04000127	2005/3/31	8.0	
第5回	5-072	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000263	2005/7/22	8.0	
第5回	5-080	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000328	2005/7/29	8.0	
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	

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	5-041	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000084	2005/6/1	8.0	
第5回	5-042	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000088	2005/6/1	8.0	
第5回	5-053	感染症および寄生虫症	HIV感染	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000155	2005/6/27	8.0	
第5回	5-055	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000195	2005/7/8	8.0	
第5回	5-056	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000196	2005/7/8	8.0	
第5回	5-067	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000239	2005/7/15	8.0	
第5回	5-068	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000243	2005/7/15	8.0	
第5回	5-069	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000246	2005/7/15	8.0	
第5回	5-071	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000262	2005/7/22	8.0	
第5回	5-073	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000281	2005/7/26	8.0	
第5回	5-079	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000327	2005/7/29	8.0	
第5回	5-082	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000348	2005/8/2	8.0	
第5回	5-083	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000349	2005/8/2	8.0	
第5回	5-085	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000361	2005/8/2	8.0	
第5回	5-089	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000366	2005/8/2	8.0	
第5回	5-096	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000379	2005/8/3	8.0	
第5回	5-097	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000380	2005/8/3	8.0	
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	

207

感染症発生症例一覽

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)										
第5回	5-171	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000119	2005/6/13	8.0
第5回	5-172	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000120	2005/6/13	8.0
第5回	5-173	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000121	2005/6/13	8.0
第5回	5-174	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000122	2005/6/13	8.0
第5回	5-175	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000124	2005/6/13	8.0
第5回	5-176	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000126	2005/6/15	8.0
第5回	5-177	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000129	2005/6/15	8.0
第5回	5-178	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000133	2005/6/20	8.0
第5回	5-179	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000134	2005/6/20	8.0
第5回	5-180	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000148	2005/6/20	8.0
第5回	5-181	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000156	2005/6/27	8.0
第5回	5-182	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000159	2005/6/27	8.0
第5回	5-183	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000161	2005/6/27	8.0
第5回	5-184	感染症および寄生虫症	HIV感染	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000162	2005/6/27	8.0
第5回	5-185	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000164	2005/6/27	8.0
第5回	5-186	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000165	2005/6/27	8.0
第5回	5-187	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000167	2005/6/27	8.0
第5回	5-188	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000171	2005/6/30	8.0
第5回	5-189	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000173	2005/6/30	8.0
第5回	5-190	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000175	2005/6/30	8.0
第5回	5-191	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000176	2005/6/30	8.0
第5回	5-192	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000181	2005/6/30	8.0
第5回	5-193	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000182	2005/6/30	8.0
第6回	5-193	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000182	2005/8/8	8.0
第5回	5-194	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000185	2005/7/4	8.0
第5回	5-195	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000186	2005/7/4	8.0
第5回	5-196	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000187	2005/7/4	8.0
第5回	5-197	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000189	2005/7/4	8.0
第5回	5-198	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000190	2005/7/4	8.0
第5回	5-199	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000191	2005/7/4	8.0
第5回	5-200	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000194	2005/7/4	8.0
第5回	5-201	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000202	2005/7/8	8.0
第5回	5-202	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000203	2005/7/8	8.0
第5回	5-203	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000204	2005/7/8	8.0
第5回	5-204	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000206	2005/7/8	8.0
第5回	5-205	感染症および寄生虫症	HIV感染	コロンビア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000209	2005/7/8	8.0
第5回	5-206	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000212	2005/7/8	8.0
第5回	5-207	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000213	2005/7/11	8.0
第5回	5-208	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000214	2005/7/11	8.0
第5回	5-209	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000219	2005/7/11	8.0
第5回	5-210	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000230	2005/7/11	8.0
第5回	5-211	感染症および寄生虫症	HIV感染	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000232	2005/7/12	8.0
第5回	5-212	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000233	2005/7/12	8.0
第5回	5-213	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000235	2005/7/12	8.0
第5回	5-214	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000237	2005/7/12	8.0
第5回	5-215	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000240	2005/7/15	8.0
第5回	5-216	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000241	2005/7/15	8.0
第5回	5-217	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000242	2005/7/15	8.0
第5回	5-218	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000248	2005/7/15	8.0

206

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	5-268	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000396	2005/8/10	8.0	
第5回	5-269	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000397	2005/8/10	8.0	
第5回	5-270	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000401	2005/8/10	8.0	
第5回	5-271	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/8/11	8.0	
第5回	5-272	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000407	2005/8/23	8.0	
第5回	5-273	感染症および寄生虫症	HIV感染	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000408	2005/8/23	8.0	
第5回	5-274	感染症および寄生虫症	HIV感染	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000410	2005/8/24	8.0	
第5回	5-275	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000415	2005/8/24	8.0	
第5回	5-276	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000422	2005/8/30	8.0	
第5回	5-277	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000423	2005/8/30	8.0	
第5回	5-278	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000424	2005/8/30	8.0	
第5回	5-279	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000425	2005/8/30	8.0	
第5回	5-280	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000427	2005/8/30	8.0	
第5回	5-281	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000428	2005/8/30	8.0	
第5回	5-282	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000429	2005/8/30	8.0	
第5回	5-283	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000430	2005/8/30	8.0	
第5回	5-284	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000431	2005/8/30	8.0	
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	

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	5-132	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000067	2005/5/30	8.0	
第5回	5-133	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000068	2005/5/30	8.0	
第5回	5-134	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000098	2005/6/1	8.0	
第5回	5-135	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000099	2005/6/1	8.0	
第5回	5-136	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/6/1	8.0	
第5回	5-138	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000103	2005/6/2	8.0	
第5回	5-139	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000104	2005/6/2	8.0	
第5回	5-140	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000105	2005/6/2	8.0	
第5回	5-144	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000030	2005/5/30	8.0	
第5回	5-144	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000030	2005/6/15	8.0	
第5回	5-145	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000031	2005/5/30	8.0	
第5回	5-145	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000031	2005/6/15	8.0	
第5回	5-146	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000032	2005/5/30	8.0	
第5回	5-146	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000032	2005/6/15	8.0	
第5回	5-147	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000033	2005/5/30	8.0	
第5回	5-148	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000034	2005/5/30	8.0	
第5回	5-149	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000035	2005/5/30	8.0	
第5回	5-151	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000111	2005/6/9	8.0	
第5回	5-152	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000112	2005/6/9	8.0	
第5回	5-153	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	4	不明	不明	症例報告	外国製品	05000113	2005/6/9	8.0	
第5回	5-154	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000037	2005/5/30	8.0	
第5回	5-156	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000039	2005/5/30	8.0	
第5回	5-157	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000040	2005/5/30	8.0	
第5回	5-158	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000116	2005/6/9	8.0	
第5回	5-159	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000041	2005/5/30	8.0	
第5回	5-161	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000043	2005/5/30	8.0	
第5回	5-162	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000044	2005/5/30	8.0	
第5回	5-162	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000044	2005/6/27	8.0	
第5回	5-163	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000045	2005/5/30	8.0	
第5回	5-163	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000045	2005/6/15	8.0	
第5回	5-164	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000046	2005/5/30	8.0	
第5回	5-165	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000047	2005/5/30	8.0	
第5回	5-166	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000048	2005/5/30	8.0	
第5回	5-167	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000049	2005/5/30	8.0	
第5回	5-167	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000049	2005/6/15	8.0	
第5回	5-168	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000050	2005/5/30	8.0	
第5回	5-168	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000050	2005/6/15	8.0	
第5回	5-169	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000051	2005/5/30	8.0	
第5回	5-169	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000051	2005/6/15	8.0	
第5回	5-170	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000052	2005/5/30	8.0	
第5回	5-170	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000052	2005/6/15	8.0	
第5回	5-173	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000121	2005/6/13	8.0	
第5回	5-174	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000122	2005/6/13	8.0	
第5回	5-177	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000129	2005/6/15	8.0	
第5回	5-180	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000148	2005/6/20	8.0	
第5回	5-181	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000156	2005/6/27	8.0	
第5回	5-182	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000159	2005/6/27	8.0	
第5回	5-185	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000164	2005/6/27	8.0	
第5回	5-186	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000165	2005/6/27	8.0	

感染症発生症例一覽

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	機別番号	報告日	備考	
		器官別大分類	基本語 (PT)										MedDRA (Ver.)	
第5回	5-187	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000167	2005/6/27	8.0	
第5回	5-187	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000167	2005/8/18	8.0	
第5回	5-188	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000171	2005/6/30	8.0	
第5回	5-189	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000173	2005/6/30	8.0	
第5回	5-190	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000175	2005/6/30	8.0	
第5回	5-191	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000176	2005/6/30	8.0	
第5回	5-192	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000181	2005/6/30	8.0	
第5回	5-194	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000185	2005/7/4	8.0	
第5回	5-195	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000186	2005/7/4	8.0	
第5回	5-196	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000187	2005/7/4	8.0	
第5回	5-197	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000189	2005/7/4	8.0	
第5回	5-198	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000190	2005/7/4	8.0	
第5回	5-200	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000194	2005/7/4	8.0	
第5回	5-201	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000202	2005/7/8	8.0	
第5回	5-202	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000203	2005/7/8	8.0	
第5回	5-203	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000204	2005/7/8	8.0	
第5回	5-204	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000206	2005/7/8	8.0	
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	

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	5-243	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000288	2005/7/26	8.0	
第5回	5-245	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000293	2005/7/26	8.0	
第5回	5-249	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000308	2005/7/26	8.0	
第5回	5-250	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000314	2005/7/27	8.0	
第5回	5-251	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000315	2005/7/27	8.0	
第5回	5-252	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000316	2005/7/27	8.0	
第5回	5-253	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000317	2005/7/27	8.0	
第5回	5-254	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000320	2005/7/27	8.0	
第5回	5-255	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000321	2005/7/27	8.0	
第5回	5-256	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000334	2005/7/29	8.0	
第5回	5-258	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000342	2005/8/2	8.0	
第5回	5-260	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000353	2005/8/2	8.0	
第5回	5-262	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000358	2005/8/2	8.0	
第5回	5-265	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000383	2005/8/3	8.0	
第5回	5-266	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000387	2005/8/3	8.0	
第5回	5-268	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000396	2005/8/10	8.0	
第5回	5-269	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000397	2005/8/10	8.0	
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	

21/24

212

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	5-404	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000377	2005/8/3	8.0	
第5回	5-405	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000378	2005/8/3	8.0	
第5回	5-406	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000381	2005/8/3	8.0	
第5回	5-407	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000382	2005/8/3	8.0	
第5回	5-408	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000384	2005/8/3	8.0	
第5回	5-409	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000385	2005/8/3	8.0	
第5回	5-410	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000388	2005/8/8	8.0	
第5回	5-411	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000389	2005/8/8	8.0	
第5回	5-412	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000391	2005/8/8	8.0	
第5回	5-413	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000395	2005/8/10	8.0	
第5回	5-414	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000398	2005/8/10	8.0	
第5回	5-415	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000399	2005/8/10	8.0	
第5回	5-416	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000400	2005/8/10	8.0	
第5回	5-417	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000405	2005/8/18	8.0	
第5回	5-418	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000409	2005/8/24	8.0	
第5回	5-419	臨床検査	C型肝炎ウイルス	オーストラリア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000411	2005/8/24	8.0	
第5回	5-420	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000412	2005/8/24	8.0	
第5回	5-421	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000413	2005/8/24	8.0	
第5回	5-422	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000414	2005/8/24	8.0	
第5回	5-423	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000418	2005/8/26	8.0	
第5回	5-424	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000420	2005/8/26	8.0	
第5回	5-425	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000421	2005/8/30	8.0	
第5回	5-426	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000426	2005/8/30	8.0	
第5回	5-427	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000432	2005/8/30	8.0	
第5回	5-001	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1986/3	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0	
第5回	5-288	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	25	1985/10/25	不明	症例報告	外国製品	05000003	2005/4/18	8.0	
第5回	5-006	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	04000119	2005/3/18	8.0	
第5回	5-287	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1984/2/16	不明	症例報告	外国製品	04000107	2005/3/3	7.1	
第5回	5-285	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1983/12	不明	症例報告	外国製品	04000128	2005/3/31	8.0	
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	A型肝炎	イギリス	男性	29	不明	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1	
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	29	不明	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1	
第4回	4-02	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000078	2004/10/8	7.1	
第4回	4-03	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2004/10/8	7.1	
第4回	4-04	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	15	1990/7	不明	症例報告	外国製品	04000076	2004/10/8	7.1	
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	29	不明	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1	
第4回	4-02	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000078	2004/10/8	7.1	
第4回	4-03	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2004/10/8	7.1	
第4回	4-05	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	31	不明	不明	症例報告	外国製品	04000080	2004/10/8	7.1	
第4回	4-06	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	34	不明	不明	症例報告	外国製品	04000079	2004/10/8	7.1	
第4回	4-07	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	25	不明	不明	症例報告	当該製品	04000100	2005/2/24	7.1	
第4回	4-08	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	41	不明	不明	症例報告	当該製品	04000099	2005/2/24	7.1	
第4回	4-09	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	27	不明	不明	症例報告	外国製品	04000098	2005/2/24	7.1	
第4回	4-10	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	女性	22	不明	不明	症例報告	外国製品	04000095	2005/2/21	7.1	
第4回	4-11	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	17	不明	不明	症例報告	外国製品	04000094	2005/2/21	7.1	
第4回	4-12	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000075	2004/10/8	7.1	
第4回	4-13	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	32	1988/8	不明	症例報告	外国製品	04000074	2004/10/8	7.1	
第4回	4-06	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	34	1985/1/9	不明	症例報告	外国製品	04000079	2004/10/8	7.1	
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	29	1985	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1	
第4回	4-04	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	15	1984/12/14	不明	症例報告	外国製品	04000076	2004/10/8	7.1	

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	

100119	2010/3/30	91096	バクスター	乾燥濃縮人血液 凝固第Ⅷ因子	乾燥人血液凝 固第Ⅷ因子	人血漿	米国	有効 成分
--------	-----------	-------	-------	-------------------	-----------------	-----	----	----------

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14回	13-1	感染症および寄生虫症	HIV感染	フランス	男性	49	1983	不明	症例報告	外国製品	08000041	2010/1/19	12.1	第14回症例番号13-1は前回報告における第13回症例番号13-1において報告したものの追加報告
第14回	13-1	感染症および寄生虫症	A型肝炎	フランス	男性	49	1996/5/7	不明	症例報告	外国製品	08000041	2010/1/19	12.1	第14回症例番号13-1は前回報告における第13回症例番号13-1において報告したものの追加報告
第14回	13-1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	フランス	男性	49	2003/2/24	不明	症例報告	外国製品	08000041	2010/1/19	12.1	第14回症例番号13-1は前回報告における第13回症例番号13-1において報告したものの追加報告
第14回	13-1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	フランス	男性	49	2003/2/24	不明	症例報告	外国製品	08000041	2010/1/19	12.1	第14回症例番号13-1は前回報告における第13回症例番号13-1において報告したものの追加報告
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	* 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	

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	7-007	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000013	2006/5/15	9.0
第7回	7-006	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000018	2006/5/22	9.0
第7回	7-023	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000649	2006/3/3	8.1
第7回	7-024	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000650	2006/3/3	8.1
第7回	7-011	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000635	2006/3/2	8.1
第7回	7-009	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000637	2006/3/3	8.1
第7回	7-013	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000638	2006/3/3	8.1
第7回	7-014	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000639	2006/3/3	8.1
第7回	7-015	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000640	2006/3/3	8.1
第7回	7-016	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000641	2006/3/3	8.1
第7回	7-017	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000642	2006/3/3	8.1
第7回	7-018	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000643	2006/3/3	8.1
第7回	7-019	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000644	2006/3/3	8.1
第7回	7-020	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000645	2006/3/3	8.1
第7回	7-004	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000646	2006/3/3	8.1
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	備考			
		器管別大分類	基本語 (PT)								識別番号	報告日	MedDRA (Ver.)	
第7回	7-037	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000663	2006/3/13	8.1	
第7回	7-038	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000664	2006/3/13	8.1	
第7回	7-039	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000665	2006/3/13	8.1	
第7回	7-040	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000666	2006/3/13	8.1	
第7回	7-041	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000667	2006/3/13	8.1	
第7回	7-042	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000668	2006/3/13	8.1	
第7回	7-043	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000669	2006/3/13	8.1	
第7回	7-044	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000670	2006/3/13	8.1	
第7回	7-045	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000671	2006/3/13	8.1	
第7回	7-046	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000672	2006/3/13	8.1	
第7回	7-047	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000673	2006/3/13	8.1	
第7回	7-048	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000674	2006/3/13	8.1	
第7回	7-049	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000675	2006/3/13	8.1	
第7回	7-050	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000676	2006/3/13	8.1	
第7回	7-051	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000677	2006/3/13	8.1	
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	

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	7-058	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000684	2006/3/13	8.1	
第6回	6-126	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	回復	症例報告	外国製品	05000534	2006/2/8	8.1	
第6回	6-148	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	回復	症例報告	外国製品	05000559	2006/2/13	8.1	
第6回	6-153	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000565	2006/2/13	8.1	
第6回	6-159	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000587	2006/2/16	8.1	
第6回	6-161	感染症および寄生虫症	A型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000589	2006/2/16	8.1	
第6回	6-032	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	14	1994	不明	症例報告	外国製品	05000458	2005/10/28	8.1	
第6回	4-06	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2005/9/16	8.1	第6回症例番号4-06は前回報告における第4回症例番号4-06において報告したものの追加報告
第6回	5-136	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-136は前回報告における第5回症例番号5-136において報告したものの追加報告
第6回	5-101	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/10/21	8.1	第6回症例番号5-101は前回報告における第5回症例番号5-101において報告したものの追加報告
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	男性	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	

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	6-060	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	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000469	2005/11/2	8.1	
第6回	6-072	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000470	2005/11/2	8.1	
第6回	6-075	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000478	2005/12/2	8.1	
第6回	6-076	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000479	2005/12/2	8.1	
第6回	6-077	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000480	2005/12/2	8.1	
第6回	6-079	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000482	2005/12/2	8.1	
第6回	6-080	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000483	2005/12/2	8.1	
第6回	6-086	感染症および寄生虫症	C型肝炎	チリ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000489	2005/12/2	8.1	
第6回	6-087	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000490	2005/12/20	8.1	
第6回	6-088	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000496	2006/2/6	8.1	
第6回	6-125	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000533	2006/2/8	8.1	
第6回	6-126	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	未回復	症例報告	外国製品	05000534	2006/2/8	8.1	
第6回	6-128	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000538	2006/2/8	8.1	
第6回	6-129	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000539	2006/2/8	8.1	
第6回	6-131	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000543	2006/2/10	8.1	
第6回	6-132	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000544	2006/2/10	8.1	
第6回	6-133	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000545	2006/2/10	8.1	
第6回	6-134	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000546	2006/2/10	8.1	
第6回	6-135	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000547	2006/2/10	8.1	
第6回	6-136	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000548	2006/2/10	8.1	
第6回	6-144	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000556	2006/2/13	8.1	
第6回	6-145	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000557	2006/2/13	8.1	
第6回	6-146	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000558	2006/2/13	8.1	
第6回	6-147	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000573	2006/2/14	8.1	
第6回	6-148	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	未回復	症例報告	外国製品	05000559	2006/2/13	8.1	
第6回	6-149	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000560	2006/2/13	8.1	
第6回	6-150	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000561	2006/2/13	8.1	
第6回	6-152	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000564	2006/2/13	8.1	
第6回	6-153	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000565	2006/2/13	8.1	
第6回	6-154	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000566	2006/2/13	8.1	
第6回	6-013	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000567	2006/2/13	8.1	
第6回	6-155	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000568	2006/2/13	8.1	
第6回	6-157	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000579	2006/2/16	8.1	
第6回	6-158	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000580	2006/2/16	8.1	
第6回	6-001	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000582	2006/2/16	8.1	
第6回	6-159	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000587	2006/2/16	8.1	
第6回	6-160	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000588	2006/2/16	8.1	
第6回	6-161	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000589	2006/2/16	8.1	
第6回	6-162	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000590	2006/2/16	8.1	

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	6-163	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000591	2006/2/16	8.1	
第6回	6-014	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000592	2006/2/16	8.1	
第6回	6-018	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000593	2006/2/16	8.1	
第6回	6-019	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000594	2006/2/16	8.1	
第6回	6-004	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000595	2006/2/16	8.1	
第6回	6-164	感染症および寄生虫症	C型肝炎	パラグアイ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000596	2006/2/16	8.1	
第6回	6-165	感染症および寄生虫症	C型肝炎	パラグアイ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000597	2006/2/16	8.1	
第6回	6-166	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000598	2006/2/16	8.1	
第6回	6-169	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000601	2006/2/21	8.1	
第6回	6-173	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000605	2006/2/21	8.1	
第6回	6-174	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000606	2006/2/21	8.1	
第6回	6-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000609	2006/2/22	8.1	
第6回	6-175	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000612	2006/2/22	8.1	
第6回	6-024	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000624	2006/2/24	8.1	
第6回	6-183	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000625	2006/2/24	8.1	
第6回	6-184	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000626	2006/2/24	8.1	
第6回	6-185	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000627	2006/2/24	8.1	
第6回	6-012	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000629	2006/2/24	8.1	
第6回	6-010	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000630	2006/2/24	8.1	
第6回	6-011	感染症および寄生虫症	C型肝炎	台湾	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000633	2006/2/24	8.1	
第6回	6-001	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1983	不明	症例報告	外国製品	05000582	2006/2/16	8.1	
第6回	6-002	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	不明	不明	1984	不明	症例報告	外国製品	05000569	2006/2/13	8.1	
第6回	6-003	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1984	不明	症例報告	外国製品	05000585	2006/2/16	8.1	
第6回	6-004	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1984	不明	症例報告	外国製品	05000595	2006/2/16	8.1	
第6回	6-005	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1984/10/18	不明	症例報告	外国製品	05000620	2006/2/22	8.1	
第6回	6-006	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000570	2006/2/13	8.1	
第6回	6-008	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000608	2006/2/22	8.1	
第6回	6-009	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	05000610	2006/2/22	8.1	
第6回	6-010	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1985/1/3	不明	症例報告	外国製品	05000630	2006/2/24	8.1	
第6回	6-011	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1985/11/13	不明	症例報告	外国製品	05000633	2006/2/24	8.1	
第6回	6-012	感染症および寄生虫症	HIV感染	台湾	男性	不明	1985/5/1	不明	症例報告	外国製品	05000629	2006/2/24	8.1	
第6回	6-013	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000567	2006/2/13	8.1	
第6回	6-014	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000592	2006/2/16	8.1	
第6回	6-015	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000619	2006/2/22	8.1	
第6回	5-136	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-136は前回報告における第5回症例番号5-136において報告したものの追加報告
第6回	5-101	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1986/7/16	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/10/21	8.1	第6回症例番号5-101は前回報告における第5回症例番号5-101において報告したものの追加報告
第6回	6-016	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000541	2006/2/9	8.1	
第6回	6-017	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	女性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000581	2006/2/16	8.1	
第6回	6-018	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000593	2006/2/16	8.1	
第6回	6-019	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1987	不明	症例報告	外国製品	05000594	2006/2/16	8.1	
第6回	6-036	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	2000	不明	症例報告	外国製品	05000542	2006/2/9	8.1	
第6回	6-020	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1988	不明	症例報告	外国製品	05000576	2006/2/16	8.1	
第6回	6-021	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1988	不明	症例報告	外国製品	05000584	2006/2/16	8.1	
第6回	6-022	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1989	不明	症例報告	外国製品	05000609	2006/2/22	8.1	
第6回	6-023	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1989	不明	症例報告	外国製品	05000611	2006/2/22	8.1	

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	6-024	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1989	不明	症例報告	外国製品	05000624	2006/2/24	8.1	
第6回	6-028	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000623	2006/2/24	8.1	
第6回	6-029	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	1990/1/3	不明	症例報告	外国製品	05000578	2006/2/16	8.1	
第6回	6-030	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1992	不明	症例報告	外国製品	05000583	2006/2/16	8.1	
第6回	6-034	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1994	不明	症例報告	外国製品	05000586	2006/2/16	8.1	
第6回	5-271	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-271は第6回症例番号5-101と重複症例のため報告破棄
第6回	6-040	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000434	2005/9/1	8.0	
第6回	6-045	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000439	2005/9/9	8.0	
第6回	6-046	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000440	2005/9/9	8.0	
第6回	6-048	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000442	2005/9/9	8.0	
第6回	6-053	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000447	2005/9/16	8.0	
第6回	6-065	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000463	2005/11/2	8.1	
第6回	6-066	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000464	2005/11/2	8.1	
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	

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢 (歳)	発現時期 (年/月/日)	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語 (PT)								識別番号	報告日	MedDRA (Ver.)	
第6回	5-286	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	13	1994	不明	症例報告	外国製品	05000273	2006/2/15	8.0	第6回症例番号5-286は第6回症例番号6-033と重複症例のため報告破棄
第6回	6-033	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	13	1994	不明	症例報告	外国製品	05000572	2006/2/13	8.1	
第6回	6-036	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	2000	不明	症例報告	外国製品	05000542	2006/2/9	8.1	
第6回	6-151	肝胆道系障害	肝炎	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000563	2006/2/13	8.1	
第6回	6-156	肝胆道系障害	肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000577	2006/2/16	8.1	
第6回	6-089	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000497	2006/2/6	8.1	
第6回	6-093	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000501	2006/2/6	8.1	
第6回	6-096	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000503	2006/2/6	8.1	
第6回	6-097	社会環境	伝染病暴露	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000504	2006/2/6	8.1	
第6回	6-091	臨床検査	A型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000499	2006/2/6	8.1	
第6回	6-137	臨床検査	A型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000549	2006/2/10	8.1	
第6回	6-091	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000499	2006/2/6	8.1	
第6回	6-137	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000549	2006/2/10	8.1	
第6回	6-142	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000554	2006/2/10	8.1	
第6回	6-187	臨床検査	B型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000632	2006/2/24	8.1	
第6回	5-136	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-136は前回報告における第5回症例番号5-136において報告したものの追加報告
第6回	5-271	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/10/27	8.0	第6回症例番号5-271は第6回症例番号5-101と重複症例のため報告破棄
第6回	6-039	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000433	2005/9/1	8.0	
第6回	6-040	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000434	2005/9/1	8.0	
第6回	6-041	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000435	2005/9/1	8.0	
第6回	6-042	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000436	2005/9/1	8.0	
第6回	6-043	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000437	2005/9/1	8.0	
第6回	6-044	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000438	2005/9/9	8.0	
第6回	6-046	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000440	2005/9/9	8.0	
第6回	6-047	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000441	2005/9/9	8.0	
第6回	6-065	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000463	2005/11/2	8.1	
第6回	6-067	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000465	2005/11/2	8.1	
第6回	6-068	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ペルー	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000466	2005/11/2	8.1	
第6回	6-073	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000473	2005/11/21	8.1	
第6回	6-074	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000476	2005/11/30	8.1	
第6回	6-090	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000498	2006/2/6	8.1	
第6回	6-091	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000499	2006/2/6	8.1	
第6回	6-092	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000500	2006/2/6	8.1	
第6回	6-094	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000502	2006/2/6	8.1	
第6回	6-095	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000506	2006/2/6	8.1	
第6回	6-098	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000505	2006/2/6	8.1	
第6回	6-099	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000507	2006/2/8	8.1	
第6回	6-100	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000508	2006/2/8	8.1	
第6回	6-101	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000509	2006/2/8	8.1	
第6回	6-102	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000510	2006/2/8	8.1	
第6回	6-103	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000511	2006/2/8	8.1	
第6回	6-104	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000512	2006/2/8	8.1	
第6回	6-105	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000513	2006/2/8	8.1	

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			
		臓器別大分類	基本語 (PT)								識別番号	報告日	MedDRA (Ver.)	
第6回	6-106	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000514	2006/2/8	8.1	
第6回	6-109	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000517	2006/2/8	8.1	
第6回	6-110	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000518	2006/2/8	8.1	
第6回	6-113	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000521	2006/2/8	8.1	
第6回	6-114	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000522	2006/2/8	8.1	
第6回	6-115	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000523	2006/2/8	8.1	
第6回	6-116	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000524	2006/2/8	8.1	
第6回	6-118	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000526	2006/2/8	8.1	
第6回	6-119	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000527	2006/2/8	8.1	
第6回	6-120	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000528	2006/2/8	8.1	
第6回	6-121	臨床検査	C型肝炎ウイルス	コスタリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000529	2006/2/8	8.1	
第6回	6-122	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000530	2006/2/8	8.1	
第6回	6-123	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000531	2006/2/8	8.1	
第6回	6-124	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000532	2006/2/8	8.1	
第6回	6-127	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000535	2006/2/8	8.1	
第6回	6-130	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000540	2006/2/9	8.1	
第6回	6-137	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000549	2006/2/10	8.1	
第6回	6-138	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000550	2006/2/10	8.1	
第6回	6-139	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000551	2006/2/10	8.1	
第6回	6-140	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000552	2006/2/10	8.1	
第6回	6-141	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000553	2006/2/10	8.1	
第6回	6-142	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000554	2006/2/10	8.1	
第6回	6-143	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000555	2006/2/10	8.1	
第6回	6-029	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000578	2006/2/16	8.1	
第6回	6-167	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000599	2006/2/16	8.1	
第6回	6-168	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000600	2006/2/21	8.1	
第6回	6-170	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000602	2006/2/21	8.1	
第6回	6-171	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000603	2006/2/21	8.1	
第6回	6-172	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000604	2006/2/21	8.1	
第6回	6-177	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000614	2006/2/22	8.1	
第6回	6-178	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000615	2006/2/22	8.1	
第6回	6-179	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000616	2006/2/22	8.1	
第6回	6-180	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000617	2006/2/22	8.1	
第6回	6-181	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000621	2006/2/22	8.1	
第6回	6-182	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000622	2006/2/22	8.1	
第6回	6-186	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000631	2006/2/24	8.1	
第6回	6-187	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000632	2006/2/24	8.1	
第5回	5-001	感染症および寄生虫症	A型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0	
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0	
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	A型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0	
第5回	5-004	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	1994	不明	症例報告	外国製品	05000225	2005/7/11	8.0	
第5回	5-001	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0	
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0	
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0	
第5回	5-005	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アメリカ	男性	53	不明	不明	症例報告	当該製品	04000114	2005/3/15	7.1	
第5回	5-006	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000119	2005/3/18	8.0	
第5回	5-007	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000118	2005/6/9	8.0	
第5回	5-008	感染症および寄生虫症	B型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000147	2005/6/20	8.0	
第5回	5-004	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	1994	不明	症例報告	外国製品	05000225	2005/7/11	8.0	

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	5-009	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イタリア	男性	不明	1992	不明	症例報告	外国製品	04000127	2005/3/31	8.0	
第5回	5-001	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0	
第5回	5-002	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000244	2005/7/15	8.0	
第5回	5-003	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ベネズエラ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000245	2005/7/15	8.0	
第5回	5-005	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	53	不明	不明	症例報告	当該製品	04000114	2005/3/15	7.1	
第5回	5-006	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000119	2005/3/18	8.0	
第5回	5-007	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000118	2005/6/9	8.0	
第5回	5-008	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000147	2005/6/20	8.0	
第5回	5-010	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	52	不明	不明	症例報告	外国製品	04000103	2005/3/3	7.1	
第5回	5-011	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	21	不明	不明	症例報告	外国製品	04000106	2005/3/3	7.1	
第5回	5-012	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	49	不明	不明	症例報告	外国製品	04000111	2005/3/10	7.1	
第5回	5-013	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	24	不明	不明	症例報告	当該製品	04000112	2005/3/15	7.1	
第5回	5-014	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	35	不明	不明	症例報告	当該製品	04000113	2005/3/15	7.1	
第5回	5-015	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	26	不明	不明	症例報告	当該製品	04000115	2005/3/15	7.1	
第5回	5-016	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000117	2005/3/17	8.0	
第5回	5-017	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000005	2005/4/25	8.0	
第5回	5-018	感染症および寄生虫症	C型肝炎	スペイン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000007	2005/4/25	8.0	
第5回	5-019	感染症および寄生虫症	C型肝炎	スペイン	男性	48	不明	不明	症例報告	外国製品	05000091	2005/6/1	8.0	
第5回	5-020	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000069	2005/6/1	8.0	
第5回	5-020	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000069	2005/6/15	8.0	
第5回	5-021	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000070	2005/6/1	8.0	
第5回	5-021	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000070	2005/6/15	8.0	
第5回	5-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000071	2005/6/1	8.0	
第5回	5-022	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000071	2005/6/15	8.0	
第5回	5-023	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000072	2005/6/1	8.0	
第5回	5-023	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000072	2005/6/15	8.0	
第5回	5-024	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000073	2005/6/1	8.0	
第5回	5-024	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000073	2005/6/15	8.0	
第5回	5-025	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000074	2005/6/1	8.0	
第5回	5-025	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000074	2005/6/15	8.0	
第5回	5-026	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000075	2005/6/1	8.0	
第5回	5-027	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000076	2005/6/1	8.0	
第5回	5-028	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000092	2005/6/1	8.0	
第5回	5-029	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000093	2005/6/1	8.0	
第5回	5-030	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000094	2005/6/1	8.0	
第5回	5-031	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000095	2005/6/1	8.0	
第5回	5-032	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000096	2005/6/1	8.0	
第5回	5-033	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000097	2005/6/1	8.0	
第5回	5-034	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000077	2005/6/1	8.0	
第5回	5-035	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000078	2005/6/1	8.0	
第5回	5-035	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000078	2005/6/15	8.0	
第5回	5-036	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000079	2005/6/1	8.0	
第5回	5-037	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000080	2005/6/1	8.0	
第5回	5-038	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000081	2005/6/1	8.0	
第5回	5-039	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000082	2005/6/1	8.0	
第5回	5-040	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000083	2005/6/1	8.0	
第5回	5-041	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000084	2005/6/1	8.0	
第5回	5-042	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000088	2005/6/1	8.0	
第5回	5-043	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000089	2005/6/1	8.0	

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	5-043	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000089	2005/6/15	8.0	
第5回	5-044	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000090	2005/6/1	8.0	
第5回	5-044	感染症および寄生虫症	C型肝炎	南アフリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000090	2005/6/15	8.0	
第5回	5-045	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000109	2005/6/9	8.0	
第5回	5-046	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000114	2005/6/9	8.0	
第5回	5-047	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000135	2005/6/20	8.0	
第5回	5-048	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000136	2005/6/20	8.0	
第5回	5-049	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000137	2005/6/20	8.0	
第5回	5-050	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000144	2005/6/20	8.0	
第5回	5-051	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000145	2005/6/20	8.0	
第5回	5-052	感染症および寄生虫症	C型肝炎	コロンビア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000150	2005/6/27	8.0	
第5回	5-053	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000155	2005/6/27	8.0	
第5回	5-054	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000183	2005/7/4	8.0	
第5回	5-055	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000195	2005/7/8	8.0	
第5回	5-056	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000196	2005/7/8	8.0	
第5回	5-057	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000215	2005/7/11	8.0	
第5回	5-058	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000218	2005/7/11	8.0	
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	

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	5-090	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	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000392	2005/8/8	8.0	
第5回	5-100	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000393	2005/8/8	8.0	
第5回	5-101	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000404	2005/8/15	8.0	
第5回	5-102	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000416	2005/8/26	8.0	
第5回	5-103	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000419	2005/8/26	8.0	
第5回	5-009	感染症および寄生虫症	HIV感染	イタリア	男性	不明	1985/3	不明	症例報告	外国製品	04000127	2005/3/31	8.0	
第5回	5-072	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	1986	不明	症例報告	外国製品	05000263	2005/7/22	8.0	
第5回	5-080	感染症および寄生虫症	HIV感染	アルゼンチン	男性	不明	1990	不明	症例報告	外国製品	05000328	2005/7/29	8.0	
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	

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	5-041	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000084	2005/6/1	8.0	
第5回	5-042	感染症および寄生虫症	HIV感染	南アフリカ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000088	2005/6/1	8.0	
第5回	5-053	感染症および寄生虫症	HIV感染	ドミニカ共和国	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000155	2005/6/27	8.0	
第5回	5-055	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000195	2005/7/8	8.0	
第5回	5-056	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000196	2005/7/8	8.0	
第5回	5-067	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000239	2005/7/15	8.0	
第5回	5-068	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000243	2005/7/15	8.0	
第5回	5-069	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000246	2005/7/15	8.0	
第5回	5-071	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000262	2005/7/22	8.0	
第5回	5-073	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000281	2005/7/26	8.0	
第5回	5-079	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000327	2005/7/29	8.0	
第5回	5-082	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000348	2005/8/2	8.0	
第5回	5-083	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000349	2005/8/2	8.0	
第5回	5-085	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000361	2005/8/2	8.0	
第5回	5-089	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000366	2005/8/2	8.0	
第5回	5-096	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000379	2005/8/3	8.0	
第5回	5-097	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000380	2005/8/3	8.0	
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	

228

15/24

230

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			
		器管別大分類	基本語(PT)								識別番号	報告日	MedDRA(Ver.)	
第5回	5-268	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000396	2005/8/10	8.0	
第5回	5-269	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000397	2005/8/10	8.0	
第5回	5-270	感染症および寄生虫症	HIV感染	ベネズエラ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000401	2005/8/10	8.0	
第5回	5-271	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000403	2005/8/11	8.0	
第5回	5-272	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000407	2005/8/23	8.0	
第5回	5-273	感染症および寄生虫症	HIV感染	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000408	2005/8/23	8.0	
第5回	5-274	感染症および寄生虫症	HIV感染	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000410	2005/8/24	8.0	
第5回	5-275	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000415	2005/8/24	8.0	
第5回	5-276	感染症および寄生虫症	HIV感染	パナマ	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000422	2005/8/30	8.0	
第5回	5-277	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000423	2005/8/30	8.0	
第5回	5-278	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000424	2005/8/30	8.0	
第5回	5-279	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000425	2005/8/30	8.0	
第5回	5-280	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000427	2005/8/30	8.0	
第5回	5-281	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000428	2005/8/30	8.0	
第5回	5-282	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000429	2005/8/30	8.0	
第5回	5-283	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000430	2005/8/30	8.0	
第5回	5-284	感染症および寄生虫症	HIV感染	ブラジル	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000431	2005/8/30	8.0	
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	

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	5-132	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000067	2005/5/30	8.0	
第5回	5-133	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000068	2005/5/30	8.0	
第5回	5-134	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000098	2005/6/1	8.0	
第5回	5-135	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000099	2005/6/1	8.0	
第5回	5-136	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000100	2005/6/1	8.0	
第5回	5-138	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000103	2005/6/2	8.0	
第5回	5-139	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000104	2005/6/2	8.0	
第5回	5-140	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000105	2005/6/2	8.0	
第5回	5-144	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000030	2005/5/30	8.0	
第5回	5-144	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000030	2005/6/15	8.0	
第5回	5-145	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000031	2005/5/30	8.0	
第5回	5-145	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000031	2005/6/15	8.0	
第5回	5-146	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000032	2005/5/30	8.0	
第5回	5-146	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000032	2005/6/15	8.0	
第5回	5-147	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000033	2005/5/30	8.0	
第5回	5-148	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000034	2005/5/30	8.0	
第5回	5-149	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000035	2005/5/30	8.0	
第5回	5-151	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000111	2005/6/9	8.0	
第5回	5-152	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000112	2005/6/9	8.0	
第5回	5-153	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	4	不明	不明	症例報告	外国製品	05000113	2005/6/9	8.0	
第5回	5-154	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000037	2005/5/30	8.0	
第5回	5-156	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000039	2005/5/30	8.0	
第5回	5-157	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000040	2005/5/30	8.0	
第5回	5-158	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000116	2005/6/9	8.0	
第5回	5-159	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000041	2005/5/30	8.0	
第5回	5-161	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000043	2005/5/30	8.0	
第5回	5-162	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000044	2005/5/30	8.0	
第5回	5-162	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000044	2005/6/27	8.0	
第5回	5-163	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000045	2005/5/30	8.0	
第5回	5-163	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000045	2005/6/15	8.0	
第5回	5-164	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000046	2005/5/30	8.0	
第5回	5-165	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000047	2005/5/30	8.0	
第5回	5-166	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000048	2005/5/30	8.0	
第5回	5-167	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000049	2005/5/30	8.0	
第5回	5-167	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000049	2005/6/15	8.0	
第5回	5-168	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000050	2005/5/30	8.0	
第5回	5-168	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000050	2005/6/15	8.0	
第5回	5-169	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000051	2005/5/30	8.0	
第5回	5-169	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000051	2005/6/15	8.0	
第5回	5-170	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000052	2005/5/30	8.0	
第5回	5-170	臨床検査	C型肝炎ウイルス	香港	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000052	2005/6/15	8.0	
第5回	5-173	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000121	2005/6/13	8.0	
第5回	5-174	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000122	2005/6/13	8.0	
第5回	5-177	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000129	2005/6/15	8.0	
第5回	5-180	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000148	2005/6/20	8.0	
第5回	5-181	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000156	2005/6/27	8.0	
第5回	5-182	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000159	2005/6/27	8.0	
第5回	5-185	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	死亡	症例報告	外国製品	05000164	2005/6/27	8.0	
第5回	5-186	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000165	2005/6/27	8.0	

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		
		器管別大分類	基本語 (PT)								識別番号	報告日	MedDRA (Ver.)
第5回	5-187	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000167	2005/6/27	8.0
第5回	5-187	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000167	2005/8/18	8.0
第5回	5-188	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000171	2005/6/30	8.0
第5回	5-189	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000173	2005/6/30	8.0
第5回	5-190	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000175	2005/6/30	8.0
第5回	5-191	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000176	2005/6/30	8.0
第5回	5-192	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000181	2005/6/30	8.0
第5回	5-194	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000185	2005/7/4	8.0
第5回	5-195	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000186	2005/7/4	8.0
第5回	5-196	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000187	2005/7/4	8.0
第5回	5-197	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000189	2005/7/4	8.0
第5回	5-198	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000190	2005/7/4	8.0
第5回	5-200	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000194	2005/7/4	8.0
第5回	5-201	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000202	2005/7/8	8.0
第5回	5-202	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000203	2005/7/8	8.0
第5回	5-203	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000204	2005/7/8	8.0
第5回	5-204	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000206	2005/7/8	8.0
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

報告回	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢 (歳)	発現時 (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	5-243	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000288	2005/7/26	8.0	
第5回	5-245	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000293	2005/7/26	8.0	
第5回	5-249	臨床検査	C型肝炎ウイルス	アルゼンチン	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000308	2005/7/26	8.0	
第5回	5-250	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000314	2005/7/27	8.0	
第5回	5-251	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000315	2005/7/27	8.0	
第5回	5-252	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000316	2005/7/27	8.0	
第5回	5-253	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000317	2005/7/27	8.0	
第5回	5-254	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000320	2005/7/27	8.0	
第5回	5-255	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000321	2005/7/27	8.0	
第5回	5-256	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000334	2005/7/29	8.0	
第5回	5-258	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000342	2005/8/2	8.0	
第5回	5-260	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000353	2005/8/2	8.0	
第5回	5-262	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000358	2005/8/2	8.0	
第5回	5-265	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000383	2005/8/3	8.0	
第5回	5-266	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000387	2005/8/3	8.0	
第5回	5-268	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000396	2005/8/10	8.0	
第5回	5-269	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000397	2005/8/10	8.0	
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	

感染症発生症例一覽

21/24

236

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	5-404	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000377	2005/8/3	8.0	
第5回	5-405	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000378	2005/8/3	8.0	
第5回	5-406	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000381	2005/8/3	8.0	
第5回	5-407	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000382	2005/8/3	8.0	
第5回	5-408	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000384	2005/8/3	8.0	
第5回	5-409	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000385	2005/8/3	8.0	
第5回	5-410	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000388	2005/8/8	8.0	
第5回	5-411	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000389	2005/8/8	8.0	
第5回	5-412	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000391	2005/8/8	8.0	
第5回	5-413	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000395	2005/8/10	8.0	
第5回	5-414	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000398	2005/8/10	8.0	
第5回	5-415	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000399	2005/8/10	8.0	
第5回	5-416	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000400	2005/8/10	8.0	
第5回	5-417	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000405	2005/8/18	8.0	
第5回	5-418	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000409	2005/8/24	8.0	
第5回	5-419	臨床検査	C型肝炎ウイルス	オーストラリア	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000411	2005/8/24	8.0	
第5回	5-420	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000412	2005/8/24	8.0	
第5回	5-421	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000413	2005/8/24	8.0	
第5回	5-422	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000414	2005/8/24	8.0	
第5回	5-423	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000418	2005/8/26	8.0	
第5回	5-424	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000420	2005/8/26	8.0	
第5回	5-425	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ニュージーランド	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000421	2005/8/30	8.0	
第5回	5-426	臨床検査	C型肝炎ウイルス	パナマ	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000426	2005/8/30	8.0	
第5回	5-427	臨床検査	C型肝炎ウイルス	ブラジル	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	05000432	2005/8/30	8.0	
第5回	5-001	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1986/3	不明	症例報告	外国製品	04000118	2005/3/18	8.0	
第5回	5-288	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	25	1985/10/25	不明	症例報告	外国製品	05000003	2005/4/18	8.0	
第5回	5-006	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1985	不明	症例報告	外国製品	04000119	2005/3/18	8.0	
第5回	5-287	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1984/2/16	不明	症例報告	外国製品	04000107	2005/3/3	7.1	
第5回	5-285	臨床検査	HIV検査陽性	イギリス	男性	不明	1983/12	不明	症例報告	外国製品	04000128	2005/3/31	8.0	
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	A型肝炎	イギリス	男性	29	不明	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1	
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	29	不明	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1	
第4回	4-02	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000078	2004/10/8	7.1	
第4回	4-03	感染症および寄生虫症	B型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2004/10/8	7.1	
第4回	4-04	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	15	1990/7	不明	症例報告	外国製品	04000076	2004/10/8	7.1	
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	29	不明	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1	
第4回	4-02	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000078	2004/10/8	7.1	
第4回	4-03	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	11	不明	不明	症例報告	外国製品	04000081	2004/10/8	7.1	
第4回	4-05	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	31	不明	不明	症例報告	外国製品	04000080	2004/10/8	7.1	
第4回	4-06	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	34	不明	不明	症例報告	外国製品	04000079	2004/10/8	7.1	
第4回	4-07	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	25	不明	不明	症例報告	当該製品	04000100	2005/2/24	7.1	
第4回	4-08	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	41	不明	不明	症例報告	当該製品	04000099	2005/2/24	7.1	
第4回	4-09	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	27	不明	不明	症例報告	外国製品	04000098	2005/2/24	7.1	
第4回	4-10	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	女性	22	不明	不明	症例報告	外国製品	04000095	2005/2/21	7.1	
第4回	4-11	感染症および寄生虫症	C型肝炎	アメリカ	男性	17	不明	不明	症例報告	外国製品	04000094	2005/2/21	7.1	
第4回	4-12	感染症および寄生虫症	C型肝炎	イギリス	男性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	04000075	2004/10/8	7.1	
第4回	4-13	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	32	1988/8	不明	症例報告	外国製品	04000074	2004/10/8	7.1	
第4回	4-06	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	34	1985/1/9	不明	症例報告	外国製品	04000079	2004/10/8	7.1	
第4回	4-01	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	29	1985	不明	症例報告	外国製品	04000077	2004/10/8	7.1	
第4回	4-04	感染症および寄生虫症	HIV感染	イギリス	男性	15	1984/12/14	不明	症例報告	外国製品	04000076	2004/10/8	7.1	

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	3-11	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	

100120	2010/3/30	91097	バクスター	乾燥濃縮人血液 凝固第Ⅷ因子	人血清アルブ ミン	人血漿	米国	添加 物
--------	-----------	-------	-------	-------------------	--------------	-----	----	---------

別紙様式第4

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14回	1	感染症および寄生虫症	HIV感染	イタリア	男	28	2004年11月	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000026 報告日:2010年2月26日
第13回		報告なし									
第12回		報告なし									
第11回		報告なし									
第10回		報告なし									
第9回		報告なし									
第8回		報告なし									
第7回		報告なし									
第6回		報告なし									
第5回	1	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	不明	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-04000125 報告日:2005年5月27日
第4回		報告なし									
第3回		報告なし									
第2回		報告なし									
第1回		報告なし									

MedDRA /J Ver.12.1

100127	2010/4/15	100065	CSLベーリン グ	フィブリノゲン加第 XⅢ因子 人血液凝固第X Ⅲ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
--------	-----------	--------	--------------	-------------------------------------	----------------	------	---------------------------	----------

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14回	1 感染症および寄生虫症	A型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
	1 感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
	1 感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	女	71	2009/12/14	不明	症例報告	外国製品	識別番号3-09000024 報告日:2010年2月8日
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.12.1

100128	2010/4/15	100066	CSLベーリン ゲ	抗破傷風人免疫 グロブリン	破傷風抗毒素	ヒト血液	米国、ド イツ、 オースト リヤ	有効 成分
--------	-----------	--------	--------------	------------------	--------	------	---------------------------	----------

感染症発生症例一覧

	番号	感染症の種類		発現国	性別	年齢	発現時期	転帰	出典	区分	備考			
		器官別大分類	基本語								識別番号	報告日	MedDRA Version	
第14回	14-1	感染症および寄生虫症	E型肝炎	ドイツ	男性	36歳	2009/9/7	未回復	症例報告	外国製品	09000018	2009年11月9日	12.1	
第13回	該当なし													
第12回	該当なし													
第11回	10-1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男性	24歳	2008/1/10	不明	症例報告	外国製品	07000029	2008年4月4日	10.1	2008年2月28日に報告したものの追加報告
第11回	10-4	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男性	44歳	2007/10/29	未回復	症例報告	外国製品	07000032	2008年4月7日	11.0	2008年3月21日に報告したものの追加報告
第11回	10-3	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	女性	64歳	1992/7	未回復	症例報告	当該製品	07000252	2008年6月27日	10.1	2008年3月12日に報告したものの追加報告
第10回	10-1	感染症および寄生虫症	B型肝炎	ドイツ	男性	24歳	2008/1/10	不明	症例報告	外国製品	07000029	2008年2月28日	10.1	
第10回	10-2	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	女性	78歳	2008/2	不明	症例報告	当該製品	07000245	2008年3月5日	10.1	
第10回	10-2	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	女性	78歳	2008/12	不明	症例報告	当該製品	07000245	2008年3月21日	10.1	2008年3月5日に報告したものの対象外報告
第10回	10-3	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	女性	64歳	1992/7	未回復	症例報告	当該製品	07000252	2008年3月12日	10.1	
第10回	10-4	感染症および寄生虫症	C型肝炎	ドイツ	男性	44歳	2007/10/29	未回復	症例報告	外国製品	07000032	2008年3月21日	11.0	
第9回	9-1	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	男性	58歳	2007/5/31	未回復	症例報告	当該製品	07000048	2007年6月29日	10.0	
第9回	9-1	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	男性	58歳	2007/5/31	未回復	症例報告	当該製品	07000048	2007年8月29日	10.0	2007年6月29日に報告したものの追加報告
第9回	9-1	臨床検査	C型肝炎陽性	日本	男性	58歳	2007/5/31	未回復	症例報告	当該製品	07000048	2007年9月4日	10.0	2007年6月29日に報告したものの完了報告
第8回	該当なし													
第7回	7-1	臨床検査	C型肝炎ウイルス	米国	女性	不明	不明	不明	症例報告	外国製品	06000021	2006年8月1日	9.1	
第6回	該当なし													

100144	2010/4/23	100124	バクスター	人血清アルブミン	人血清アルブミン	人血漿	米国	有効成分
--------	-----------	--------	-------	----------	----------	-----	----	------