

表 1 ウイルスレセプター及びコレセプター

ウイルス	レセプター	分子	コレセプター
<i>Adenoviridae</i> Adenovirus subgroups A, C, D, E, F Adenovirus type 5 (subgroup C) Adenovirus type 2 (subgroup C) Adenovirus type 9 (subgroup D)	Car(coxsackievirus-adenovirus receptor) Major histocompatibility class H molecule $\alpha_M\beta_2$ $\alpha_V$ -integrins	Ig-like Ig-like Integrin Integrin	$\alpha_V$ -integrins $\alpha_V$ -integrins $\alpha_V$ -integrins $\alpha_V$ -integrins
<i>Bunyaviridae</i> Hantavirus	$\beta$ integrins	Integrin	
<i>Coronaviridae</i> Mouse hepatitis virus Human coronavirus 229 E Transmissible gastroenteritis virus Human coronavirus OC43	Bgp(biliary glycoprotein) Aminopeptidase N Aminopeptidase N Sialic acid	Ig-like Protease Protease Carbohydrate	
<i>Herpesviridae</i> Herpes simplex virus type 1 Herpes simplex virus type 2 Pseudorabies virus Human herpesvirus 7 Human herpesvirus 8 Epstein Barr virus Human cytomegalovirus	Heparan sulfate 3-O-sulfated heparin sulfate Heparan sulfate Heparan sulfate CD4 $\alpha_3\beta_1$ , $\alpha_2\beta_1$ Complement receptor Cr2 (CD21) Heparan sulfate	Glycosaminoglycan Glycosaminoglycan Glycosaminoglycan Ig-like Integrin SCR-like (complement cascade) Glycosaminoglycan	HveA, Prr1 None HveA, Prr1, Prr2 Pvr, Prr1, Prr2  Aminopeptidase N (CD13)
<i>Orthomyxoviridae</i> Influenza A and B viruses Influenza C virus	Sialic acids (N-acetylneuraminic acid) Sialic acids (9-O-acetylneuraminic acid)	Carbohydrate Carbohydrate	
<i>Paramyxoviridae</i> Measles virus Respiratory syncytial virus Sendai virus	Membrane cofactor protein, CD46 Heparan sulfate Sialic acid Asialoglycoprotein receptor GP-2	Complement-regulating protein Glycosaminoglycan Carbohydrate Transport protein	
<i>Parvoviridae</i> Adeno-associated virus type 2	Heparan sulfate	Glycosaminoglycan	
<i>Picornaviridae</i> Encephalomyocarditis virus Poliovirus types 1-3 Coxsackievirus A13, A18, A21 Hepatitis A virus	VCAM-1 Sialylated glycoporphin A Pvr (CD155) LCAM-1 HAVcr-1	Ig-like Carbohydrate Ig-like Ig-like Ig-like, mucin-like	
<i>Retroviridae</i> Human immunodeficiency virus type 1 Human immunodeficiency virus type 2	CD4 Galactosylceramide CD4	Ig-like Glycolipid Ig-like	Chemoline receptors Chemoline receptors

Principles of virology (second edition, chapter 5, Table 5.1) 一部抜粋

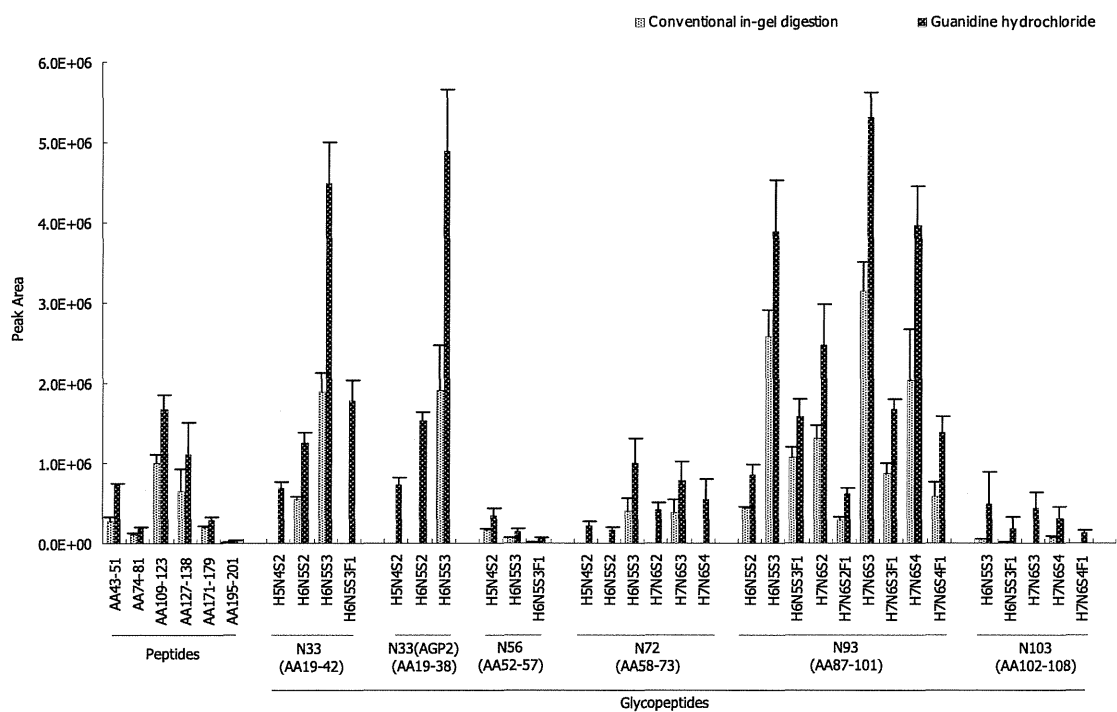


図 1. データ依存的 MS/MS により解析された糖ペプチドの構造とピーク面積

ピーク面積は 3 分析 (n=3) の平均値を示す. H, ヘキソース; N, N-アセチルグルコサミン; S, N-アセチルノイラミン酸; F, フコース

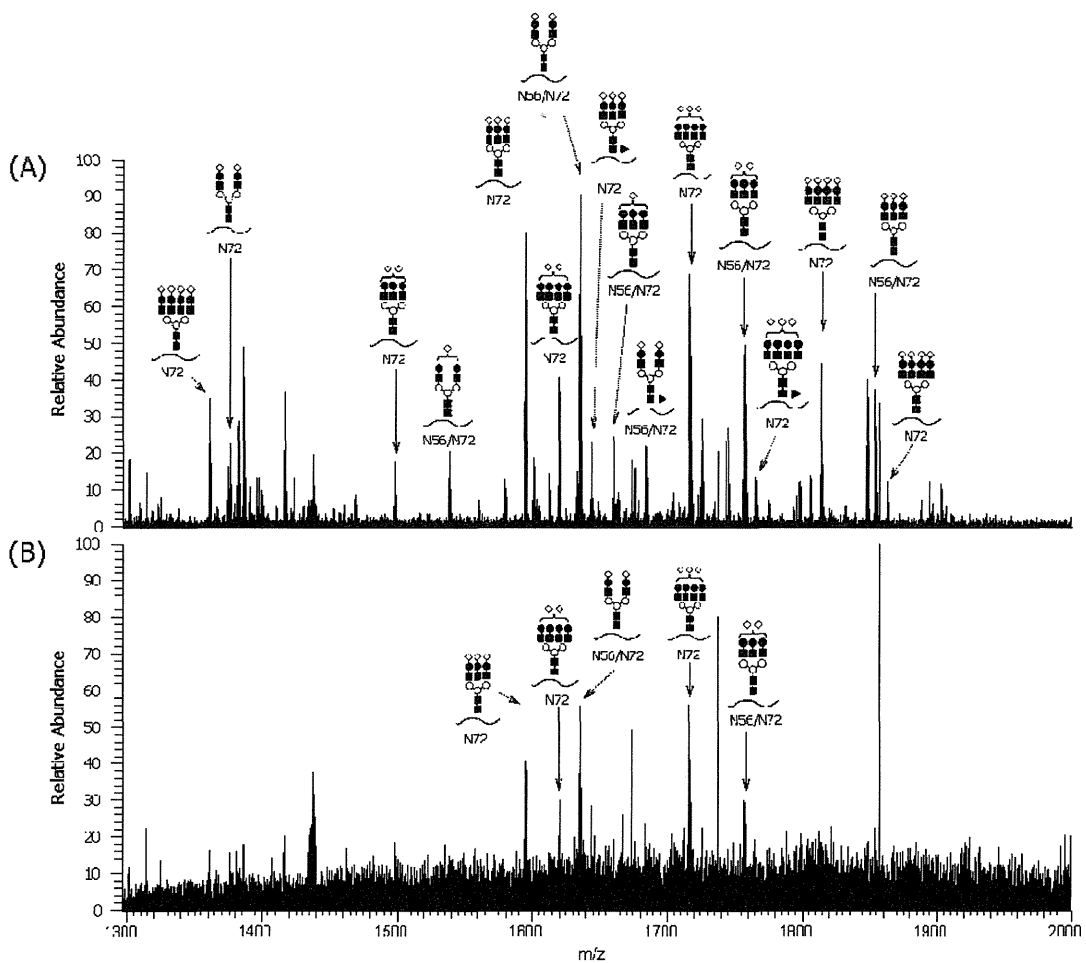


図 2. 糖ペプチド溶出時のマススペクトルの比較 (31.00-33.00 分)

(A) 還元溶液に GuHCl を加えた試料. (B) 従来のゲル内消化法. Symbols: ■ *N*-アセチルグルコサミン; ○, マンノース; ◆, *N*-アセチルノイラミン酸; ●, ガラクトース; ▲, フコース.

ヒトレトロウイルスの感染リスク分析に関する研究

研究分担者 前田 洋助 熊本大学大学院生命科学研究部 准教授

研究要旨

ウイルス産生細胞への細胞小器官酸性化阻害剤処理により HTLV-1 エンベロープの膜融合能が抑制されることから、ウイルス産生細胞側の細胞小器官の酸性化が HTLV-1 の膜融合能活性化に重要であることが明らかとなった。

A. 研究目的

HTLV-1 の感染はウイルス産生細胞と標的細胞との膜融合を介した細胞-細胞間伝搬が重要であることがわかっている。この膜融合に関与するエンベロープタンパク質がどのような機序でウイルス産生細胞で膜融合能を獲得するのかについては明らかではない。今回この膜融合能活性化に関与するウイルス産生細胞側の細胞側因子を探索することにより、HTLV-1 産生細胞の新たな感染制御戦略を考える。

B. 研究方法

HTLV-1 エンベロープと Luciferase 遺伝子を有する HIV とのシュードタイプウイルスを作成して標的細胞へ感染させ、標的細胞に産生される Luciferase 活性で HTLV-1 エンベロープの膜融合能を評価する。さらにウイルス産生細胞側に種々の阻害剤を添加し、その膜融合能に関連する細胞側因子を探索する。

C. 研究結果

今回ウイルス産生細胞を細胞内小器官の酸性化阻害剤である BFLA1, NH<sub>4</sub>Cl, Chloroquine 等で処理すると HTLV-1 のエンベロープの膜融合能が喪失することが明らかとなった。また Dynamin の GTPase 活性を阻害する Dynasore でもその融合能が阻害されることが判明した。一方 HIV-1 エンベロープではこれらの阻害剤ではその膜融合能は阻害されなかった。以上の結果からウイルス産生細胞側の細胞小器官の酸性化が HTLV-1 の膜融合能活性化に関連していることが示唆された。

D. 考察

HTLV-1 エンベロープのエンドソームなどの細胞内小器官への局在が直接的に HTLV-1 エンベロープの膜融合能に関与している可能性と、何らかの細胞小器官に存在する細胞側因子が間接的に

HTLV-1 エンベロープの膜融合能にかかわっている可能性が考えられた。

E. 結論

ウイルス産生細胞側細胞小器官の酸性化が HTLV-1 エンベロープの膜融合能を活性化させることが明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toda T, Kuwahara K, Kondo N, Matsuda Z, Maeda Y, Maeda K, Sakaguchi N. Dynamic appearance of antigenic epitopes effective for viral neutralization during membrane fusion initiated by interactions between HIV-1 envelope proteins and CD4/CXCR4. *Immunobiology* 217, 864-872, 2012
- 2) 遊佐敬介・前田洋助 ヒト感染が疑われたレトロウイルスの起源とウイルス安全性 PHRAM TEC JAPAN 28, 2075-2079, 2013

2. 学会発表

- 1) 中野雄介, 前田洋助, 門出和精, 寺沢広美, 遊佐敬介, 原田信志 HIV-1 coreceptor の oligomer 形成が HIV-1 感染感受性に与える影響 第 60 回日本ウイルス学会学術集会・総会
- 2) 寺沢広美, 前田洋助, 河野里奈, 中野雄介, 門出和精, 遊佐敬介, 原田信志 CRF01\_AE X4 HIV の V3 非依存性 CXCR4 阻害剤逃避 第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

細胞組織加工医薬品のウイルス感染リスク評価に関する研究  
分担研究者：清水 則夫 東京医科歯科大学 准教授

研究要旨

ヒト細胞組織医薬品の安全性を担保するためにはウイルス安全性の確保が重要な課題である。しかし、健康人にも多くのウイルスが持続感染しているため、細胞組織医薬品の原材料へ混入するリスクをゼロにすることは不可能である。生体材料を採取するには必ず血液が混入することから、血液中に存在する持続感染ウイルスに関し、注意すべきウイルス種やその血液中での存在量を予め評価し、リスト化することを目的に研究を行った。本学で開発した網羅的ウイルス検査系を使用した研究的検査により 112 名から得た 640 検体の検討を行ったところ、EBV, CMV, HHV6 が高頻度に、頻度は低いが HSV1, HHV7, VZV, JCV, BKV, AdV, ParvoB19 が検出された。この結果に鑑み、EBV, CMV, HHV6 のウイルススパイク試験法の開発を進め、現在までに 3 種類のウイルスの定量系の確立と EBV, CMV のウイルス液の作製を終了した。

A. : 研究目的

体性幹細胞や iPS 細胞を用いた再生医療の研究が加速されていることに伴い、今後多くのヒト細胞組織医薬品が実用化されると見込まれる。健康人を含めすべての成人には多くのウイルスが持続感染しているため、細胞組織医薬品の原料となる生体材料にウイルスが混入する危険性をなくすことは事実上不可能である。しかも生きた細胞を使用する再生医療用細胞製剤からウイルスを完全に除去あるいは不活化することは不可能である。したがって、細胞組織医薬品に混入する可能性があるウイルスをリストアップし、その量や細胞培養中のウイルス動態に関し予めデータを取得し、治療にもなうウイルス感染リスクを適切に評価す

ることが必要である。そのようなデータの蓄積なしに、治療によるメリットとデメリットのバランスを正しく評価することはできないため、今後の再生医療の発展を考えた場合重要な取り組みである。一方、細菌・真菌・マイコプラズマなどと違い、ウイルスの増殖には生きた細胞に感染することが必須であり、しかもウイルスは組織・細胞特異性が高いため、培養法により多種類のウイルス感染の有無を同時に検査することは極めて難しい。したがって、PCR 法などの核酸増幅法によりウイルスゲノムを直接検出することが必要となるが、その実用化には多くのウイルスを同時・高感度・安価に検出することが可能な新しい検査法の確立が望

まれる。分担研究者らは、多くのウイルスを同時・短時間・高感度に検出することが可能な網羅的ウイルス検査系を確立し、東京医科歯科大学医学部附属病院細胞治療センターで製造する細胞製剤の安全性検査法として利用するとともに、院内の研究的ウイルス検査法として公開している。本研究では、これまでに上記研究的ウイルス検査で得られたデータを解析し、様々なヒト検体に混入する可能性があるウイルス種とその頻度から再生医療の安全性確保に問題となるウイルスをリストアップすること、さらにその中から実験的にウイルスの添加と培養中にウイルス動態を解析することが可能なウイルス種を選んでウイルススパイク試験法を確立し、事前に再生医療のウイルス安全性を実験的に評価する系を確立することを目的に研究を行った。

## B：研究方法

本研究とは別に東京医科歯科大学医学部附属病院で研究的検査として行ったウイルス検査のデータを解析した。上記検査を行ったときに使用したウイルス検査方法は下記の通り。

### 1. 検体からのDNA抽出

核酸抽出機 EZ-1 (キアゲン) を使用し末梢血から核酸を抽出した。抽出試薬は、EZ-1 Virus kit を使用した。

### 2. 核酸増幅

ウイルス遺伝子の増幅・検出には LightCycler (ロッシュ) を使用した。

### 3. ウイルス検査

ウイルス検査項目は、HSV1, 2, VZV, CMV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8, BKV, JCV, ParvoB19 の 11 種類とし、インナーコントロールとして  $\beta$ -globin を使用した。

マルチプレックスPCR法により、被検ウイルス

を下記に示すA, B 2つの反応系で検出し、AdV は別途単独で検査を行った。

A: HSV-1, -2, VZV, CMV, HHV-6, ParvoB19, BKV, JCV B: EBV, HHV-7, HHV-8

PCR 試薬 : AccuPrime Taq DNA Polymerase System、Invitrogen社

プライマー、プローブ ( FITC標識プローブと LCRed標識の2種類のハイブリプローブを使用) の配列は下記の通り。

HSV1,2

F-gctcagtgcgaaaaaacgttc

R-tgctggtgataaacgcgcagc

LCRed640-ctgccccgcagatgacgcc-p

gcgcaccagatccacgcccttgatgagc-FITC

VZV

F-tgtcctagaggaggtttatctg

R-catcgtctgtaaagacttaaccag

LCRed705-aagttcgcgtataattgt-p

gggaaatcgagaaccacccctatccgac-FITC

CMV

F-taccctatcgctgtgttc

R-ataggaggcgcacgtattc

LCRed705-acaccacttatctgctgggcagc-p

cgttctgctgtagctacgcttacat-FITC

EBV

F-cgcataatggcggacctag

R-caaacaagcccactcccc

LCRed640-aaccatagaccgcttctg-p

aaagatagcagcagcgcagc-FITC

HHV6

F-accgagagatgattttgcg

R-gcagaagacagcagcagat

LCRed640-gggtcatttatgtatagacggt-p

taagtaaccgttttcgtccca-FITC

HHV7

F-gaaaaatccgcataatagc

R-atggaacacctattaacggc

LCRed705-ttgtgaatgtgttcgatagggc-p  
gccataagaacaggtacagacattgtca-FITC  
HHV8

F-agccgaaggattccacat

R-tccgtgtgtctacgtccag

LCRed640-tgatctatataccaccaatgtgtcattatg-p  
ccggatgatgtaaatatggcggaac-FITC

ParvoB19

F-ccgccaagtacaggaaaaac

R-cagctacactccacgca

LCRed640-caccagggtagatcaaaaaatgcgtgga-p  
gcaaaagccatttagcgggca-FITC

BKV、JCV

F-cacttttggggacctagt

R-ctctacagtagcaagggatgc

LCRed705-agtagctgaaattgctgctggagaggctgct-p  
tctgaggctgctgctccacaggatttt-FITC

PCR反応：95℃2分処理の後、95℃2秒、58℃15秒、72℃15秒の反応を50サイクル。

検出操作：PCR反応終了後、メルティング解析を行ない、各ウイルスに対応したT<sub>m</sub>値のピークの有無からウイルスゲノムの存否を判定した（T<sub>m</sub>値は以下の通り：A HSV-1;57℃, HSV-2;70℃, VZV 62℃, ParvoB19 65℃ [LCRed 640で検出], CMV;61℃, HHV-6;54℃, BKV66℃, JCV70℃ [LCRed705で検出] B EBV 63℃ [LCRed 640で検出], HHV-7 58℃, HHV-8 63℃ [LCRed 705で検出], β-グロビン 52℃ [LCRed 640で検出]

#### 4. 固相化試薬の作製

ウイルス検査を簡便・迅速・安定的に進めるため、上記13種類のウイルス検査試薬を遠心エバポレーターを使用して8連ストリップに固相化した。

#### 5. スパイク試験用ウイルスストックの作製

対象ウイルス：EBウイルス（EBV）、サイトメ

ガロウイルス（CMV）

ウイルス産生細胞：EBVはB95-8細胞、CMVはヒト正常胎児肺由来二倍体線維芽細胞株（HFL-1）を使用

（倫理面への配慮）

倫理面の配慮が必要な研究は行っていない。

## C：結果

1. リアルタイムPCR法によりヒトに持続感染し、且つ血液中にウイルスゲノムが検出されるウイルスの検出頻度を調べた。データは、東京医科歯科大学医学部附属病院細胞治療センターで行っている研究的ウイルス検査により得られたデータを使用し分析した（主に末梢血のウイルス検査を行ったが、尿や骨髄液が得られた場合には、そのウイルス検査も行った）。検査対象ウイルスは、HSV-1, -2, VZV, CMV, HHV-6, ParvoB19, BKV, JCV B: EBV, HHV-7, HHV-8, AdV。検査を行った検体は、末梢血：112名より得られた640検体、尿：37名から得られた90検体、骨髄液：9名から得られた9検体である。検査結果は、以下の通り。末梢血：640検体中50検体以上から検出されたウイルスは、EBV, CMV, HHV6。49～10検体から検出されたウイルスは、VZV, JCV, BKV, AdV。9～1検体から検出されたウイルスはHSV1, HHV7, PVB19。検出されなかったウイルスは、HSV2, HHV8, HBVだった。

尿：90検体中20検体以上から検出されたウイルスは、BKVとAdV。19～10検体から検出されたウイルスは、CMV, JCV。9～1検体から検出されたウイルスは、HSV1, VZV, EBV, HHV6。検出されなかったウイルスは、HSV2, HHV7, HHV8, PVB19, HBV。

骨髄液：9検体中1検体からEBV、2検体からPVB19が検出されたが、他のウイルスは検出さ

れなかった。

## 2. 作成した固相化試薬の性能評価

13種類のウイルスについて、8連ストリップに下記のような配置で試薬を加え、遠心エバポレーターを使用して乾燥し、固相化試薬を作製した。

	HSV1	BKV	EBV	HHV6	AdV	CMV
GAPDH	HSV2	JCV	VZV	PVB19		HBV
	HHV7			HHV8		

検量線用のスタンダードを用いて感度検定を行ったところ、液相系の試薬を用いた場合と同等の感度を持つことが示された。さらに固相化試薬保存安定性試験を行ったところ、室温で6か月保存しても感度や特異性に問題が生じないことを確認した。

3. 1で得られた解析結果から、細胞組織医薬品の原材料に混入が懸念され、且つスパイク試験法の作製が可能なウイルス種として、EBV、CMV、HHV6、PVB19を選定した。現在当該ウイルスのスパイク試験法の実施準備を行っているが、これまでに、EBVとCMVのウイルス作成を終了した。

a) EBV: B95-8細胞を培地交換後に6日間培養し、その培養上清をフィルター処理した後にバイアルに0.5ml分注し、EBVウイルス液とした(-80℃保存)。

b) CMV: ヒト正常胎児肺由来二倍体線維芽細胞株(HFL-1)細胞にCMVの実験株(TOWN株)を感染し、感染細胞を回収後凍結融解・フィルター処理後にバイアルに0.5ml分注し、CMVウイルス液とした(-80℃保存)。

現在、EBV、CMVウイルス液の感染価測定を実施中である。

## D: 考察

### 1. 作製した網羅的ウイルス検査法により

実施した検査結果を解析したところ、EBV、CMV、HHV6、PVB19が生体材料に混入する危険性が高いことが示された。EBV、CMV、HHV6はヘルペスウイルス科に属し、初感染後は持続感染状態が成立し、終生ウイルス陽性となることが知られている。これらの成人の陽性率はEBV:90%程度、CMV:80%程度、HHV6:ほぼ100%と非常に高く、しかも血液細胞に持続感染することから細胞組織医薬品の原材料となる生体材料への混入の可能性が非常に高い。今回行ったデータ解析でも多くの検体からこれらのウイルスが検出されており、これまでの知見を裏付けている。また、PVB19も持続感染することが知られており血液とともに、髄液に混入することが多い。髄液細胞を使用した再生医療は多数計画されており、原材料へのPVB19混入の有無や培養に与える影響を計画段階で十分に評価する必要がある。

2. 従来、HIV、HTLV、HBV、HCVが混入した原材料を使用しないことで細胞組織医薬品の安全性を担保してきたが、上記4種類のウイルスは陽性率が高く、しかも健康人から採取した原材料に混入する可能性が高いため、一律に陽性者から原材料を採取することを制限することは難しい。さらに、オーダーメイド医療である自己の細胞・組織を原材料として使用する再生医療の場合、持続感染していたEBV、CMV、HHV6、PVB19が検出されたからといって治療を行わないことは不可能である。しかし培養中にこれらのウイルスが増殖する場合、大量のウイルス・ウイルス感染細胞が混入した製剤を投与することになってしまい、安全性が担保できない。しがたって、これらのウイルスに関し事前に培養系での動態を十分に検討しておくことが望ましく、そうした意味で



ウイルススパイク試験法の確立は重要である。現在、ウイルススパイク試験法の作製準備を始めているが、今後この取り組みを加速し、幹細胞に対するウイルススパイク試験の実施を次年度の主要な研究課題としたい。

#### E: 結論

生体材料を採取する際には必ず血液が混入することから、血液中に存在する持続感染ウイルスに関し、注意すべきウイルス種やその血液中での存在量を予め評価し、リスト化することを目的に研究を行った。本学で開発した網羅的ウイルス検査により112名からの640検体の検討を行ったところ、EBV, CMV, HHV6が高頻度に、頻度は低いがHSV1, HHV7, VZV, JCV, BKV, AdV, ParvoB19が検出された。この結果に鑑み、EBV, CMV, HHV6のウイルススパイク試験法の開発を進め、現在までに3種類のウイルスの定量系の確立とEBV, CMVのウイルス液の作製を終了した。

#### F: 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Ogawa M, et al. Broad-range real-time PCR assay for detection of bacterial DNA in ocular samples from infectious endophthalmitis. *Jpn J Ophthalmol.* 56(6):529-535, 2012.
2. Sugita S, et al. Virological analysis in patients with human herpes virus 6-associated ocular inflammatory disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 12;53(8):4692-8, 2012.
3. Ogawa M, et al. Novel diagnosis of fungal endophthalmitis by broad-range real-time PCR detection of fungal 28S ribosomal DNA. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 250(12):1877-1883, 2012.
4. Sugita S, et al. Detection of Candida & Aspergillus species DNA using broad-range real-time PCR for fungal endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 250:391-398, 2012.

##### 国内学会発表

1. 吉山裕規 他3名 EBV遺伝子BNLF2aとBNLF2bは溶解感染初期と潜伏期に発現し、腫瘍化に関与する 第60回日本ウイルス学会 2012年11月 (大阪)
2. 松田剛 他15名 ヒト化マウスを用いたEBウイルス関連リンパ増殖性疾患に対する免疫細胞治療のモデル実験 第60回日本ウイルス学会 2012年11月 (大阪)
3. 清水則夫 網羅的ウイルス検査法の開発と臨床ウイルス学的検査への応用 第30回日本染色体遺伝子検査学会学術集会 2012年11月 (東京)
4. 清水則夫 移植医療・細胞治療におけるウイルス検査系の開発輸血学会関東甲信越支部会 2012年9月 (東京)
5. 今留謙一 他4名 細胞表面抗原マーカー解析によるEBV特異的CTL誘導の検討 第27回ヘルペスウイルス研究会 2012年6月 (名古屋)
6. 小川学 他4名 真菌28S rRNA領域定量PCRの真菌性眼内炎診断における有効性の検討 第116回日本眼科学会総会 2012年4月 (東京)
7. 今留謙一 他10名 EBウイルス関連血球貧食症候群モデルマウスの作成と解析、第21回EBウイルス感染症研究会 2012年3月

(東京)

8. 今留謙一 他8名 EBV関連血球貪食リンパ  
組織球症モデルマウスの作製と病態発現  
解析 第21回EBウイルス感染症研究会  
2012年3月 (東京)

国際学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

細胞組織加工医薬品及びバイオ医薬品の異常型プリオンの  
検出・リスク評価に関する研究

分担研究者 山口 照英 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 主任研究官

**研究要旨** 細胞組織加工医薬品及びバイオ医薬品等の原料への異常プリオンタンパク質(PrP<sup>Sc</sup>)の混入/迷入リスクを低減するために、PrP<sup>Sc</sup>の検出法の開発や、PrP<sup>Sc</sup>の潜在を前提としたクリアランス工程の設定やその評価、さらには PrP<sup>Sc</sup>リスクの高い原材料の排除といった様々な対策がとられている。輸血用血液の安全対策は細胞組織可能医薬品での評価と類似する点もある。そこで本年度は、FDA が最近発表した輸血用赤血球製剤の PrP<sup>Sc</sup>の伝播のリスクについて海綿状脳症委員会に提案した FDA のリスク評価モデルを中心に検討した。FDA モデルでは、米国における PrP<sup>Sc</sup>の伝播のリスクは英国での潜在的な PrP<sup>Sc</sup>の感染リスクから導かれるとしている。これは、我が国にも当てはまると考えられる。さらに、英国での PrP<sup>Sc</sup>の感染リスクは2通りの推定がなされており、低リスクと高リスクであるとする過程がそれぞれ異なるデータを根拠として提案されている。米国の PrP<sup>Sc</sup>の感染リスクは英国での感染リスクが低いとした場合とこれまでの米国での累積の感染者数とよく一致している。英国での高い感染リスクがあるとする推計ではこれまで CDC 等で把握されている感染者数とは乖離が存在する。委員会でも、この FDA モデルで感染者数が低いとするモデルを支持するとの結論が出されており、現時点では PrP<sup>Sc</sup>の感染リスクは低いとする方が妥当のように思われる。

一方で、この FDA モデルでは推計の基となった様々なデータ等については、多くの不確かさが残っていることも指摘されている。今後の課題としては、この不確かさを明確にするために様々な研究や調査が必要とされている。この点についても今回提案された FDA モデルは、我が国 PrP<sup>Sc</sup>の汚染防止についてどのような研究を行うべきかについても大きな示唆を与えるものである。

#### A. 研究目的

我が国では、伝達性ウシ海綿状脳症 (BSE) を主とする伝達性海綿状脳症 (TSE) のリスク評価に関して、ウシ等由来原材料の原産国の地理的なリスク及び原材料部位のリスクを基本に、予防的な BSE 対策を進めている。英国等での BSE の発症は沈静化してきているが、一方で非定型 BSE が EU, カナダ, 米国, 日本等で発生が相次いで報告されている。このような

非定型 BSE の発生が、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の増加につながることに懸念されている。非定型 BSE の発生は、これまで非発生国として一定の安全性が担保されているとされたオーストラリア等でも vCJD の発生が起こる可能性が指摘されている。従って、BSE 発生が沈静化してきているとはいえ、血清等を用いる医薬品製造において vCJD の原因物質となりうる異常型プリオンタンパク質

(PrP<sup>Sc</sup>) の混入／迷入を否定するための試験の実施は、医薬品の安全性を確保するために不可欠となっている。

一方で、PrP<sup>Sc</sup> の伝播リスクについて再評価が行われている。我が国でも、英国での vCJD 感染の潜在リスクから我が国での vCJD 感染リスクを再評価した結果が発表され、同時にこれまで我が国で把握されている vCJD 感染者のデータ等を総合的に判断し、我が国の献血基準の見直し（英国滞在歴 1 日から 1 ヶ月への変更）が行われている。

海外でもヨーロッパ医薬品長庁が 2011 年に血液製剤における vCJD のリスク評価に関するポジションペーパーを出しており、vCJD のリスク評価において最も重要な点はドナーの特定期間での英国滞在歴であり、ついで滞在歴のあるドナーの排除と PrP<sup>Sc</sup> のクリアランス能のある製造工程の重要性が指摘されている。

一方 2013 年には FDA が赤血球輸血の vCJD 伝播リスクについて、英国での vCJD の潜在リスクとをも盛り込んだ FDA モデルを作成し、このモデルに基づいて米国での輸血関連 vCJD の伝播リスクを推計している。英国での潜在 vCJD リスクを推計する 2 つのモデルを適用しており、低リスクの場合と高リスクを前提とする場合に非常に大きな開きがあるとしているが、潜在リスクが低いとするモデルのほうが米国で捉えられている vCJD 発症者数とよく一致することされている。また、英国での潜在リスクを低いとしたモデルから導かれた米国での輸血関連 vCJD 発症リスクはきわめて低いと結論されている。

しかし、FDA のこのモデルでは英国での vCJD の潜在リスク等についてかなりの不確かさがあるとされており、今後の不確かさを正確なものにしていくための提言がなされている。

本年度は FDA のリスクモデルや英国健康保

護庁のデータなどを調査し、現時点での vCJD や PrP<sup>Sc</sup> のリスク評価の現状を明らかにした。

## B. 研究方法

EMA や FDA が発出しているガイドラインをベースに、最近の FDA の輸血関連 vCJD 感染リスクモデルや英国健康保護庁の公開情報などを調査の対象にした。また関連する、文献やウェブ公開情報も研究対象とした。

### 〈倫理面への配慮〉

本研究では、ヒトないしは動物を対象とした実験ではなく、主として国内外のガイドラインや公表文献等を対象として調査研究を行ったことより倫理的問題は生じていない。

## C. 結果

医薬品の PrP<sup>Sc</sup> の混入／迷入リスクを低減するために検出法の開発や、PrP<sup>Sc</sup> の潜在を前提としたクリアランス工程の設定とその評価、さらには PrP<sup>Sc</sup> リスクの高い原材料の排除といった様々な対策がとられている。特に、輸血用血液製剤は対象とする患者数が多い点などから規制当局からいくつかのガイドラインや考え方がしめされている。また、輸血用血液の安全対策は細胞組織可能医薬品での評価と類似する点もあり、輸血用血液製剤の PrP<sup>Sc</sup> に関する安全性情報は細胞製品の安全性確保に通じると考えられる。

そこで本年度は、FDA が最近発表した輸血用赤血球製剤の vCJD の伝播のリスクについて FDA が海綿状脳症委員会に提案したモデルについて調査・検討した。本提案の中で、米国における vCJD の伝播のリスクは英国での潜在的な PrP<sup>Sc</sup> の感染リスクから導かれるとしている。これは、我が国にも当てはまると考えられる。さらに、英国での vCJD の感染リスクは 2 通り

の推定がなされており、低リスクと高リスクであるとする過程がそれぞれ異なるデータを根拠として提案されている。

FDA の輸血に伴う vCJD 感染リスクに関するモデルとそのリスク評価のまとめは次のようなものである。

#### C-1.FDA の赤血球輸血に伴う vCJD 伝播リスク評価

米国 FDA は米国内で流通する赤血球血液製剤の輸血を通じて vCJD の感染及び臨床症状の発症が起こる可能性についてリスク評価を行っている。赤血球輸血におけるリスク評価モデルにより、2011 年でのプリオン伝播の起こる定量的な評価および将来においてプリオン病の発症リスクについて推定値を示している。リスク評価モデルにより 1980 年から 2011 年までの間の累積感染者数を推定した。FDA のリスク評価モデルでは米国ドナーを 4 つのグループに分けて推定値を出している：(1) 1980 年から 1996 年まで英国に旅行あるいは滞在したグループ；(2) 1980 年から 2001 年までフランスに旅行あるいは滞在したドナー；(3) 1980 年以降ヨーロッパに旅行ないしは滞在したドナー；(4) 1980 年から 1996 年までヨーロッパの米国基地で採用されていたドナー。FDA はヨーロッパにおけるプリオンリスクのある国の異常プリオンの疫学データ、ドナーのヨーロッパ各国への旅行履歴や米国の献血者 vCJD リスクを推定するためのリスク軽減のためのドナーの排除ポリシーの効果などを考慮したコンピュータシミュレーションプログラムを開発した。このモデルにより、各年の献血者数と輸血数、一回の輸血あたりに用いられる献血本数、感染血液が混入したとしてその献血に含まれる予測タイターなどを基に赤血球受血者の中の感染者の数を推定した。さらにこのモデルにより感染者の中でプリオン病を発症する数を、

赤血球輸血を受けた受血者の発症までの進行に要する時間や輸血を受けた患者のその後の延命率などを考慮して計算した。モデルではイギリスにおける vCJD の想定されるリスクについて 2 つの異なる推定を行った；すなわちイギリスにおける vCJD リスクが低いモデルと高いモデルである。これらの両リスクモデルについての可能性は必ずしも明確ではないことから、実際にどれだけのリスクが現実のものとなるかは不確実な面がある。しかしながら、FDA が採用したイギリスにおける vCJD 発症リスクが低いとするモデルから予測される発症リスクは、最近の疫学的な証拠とよく一致している（米国で報告されている食品由来及び輸血による vCJD 発症者数、今日までイギリス及びフランスで報告されている輸血による発症者数などのデータ）；一方で、イギリスでの vCJD 発症リスクが高いモデルを用いた計算によって導かれる発症者数は今日までに報告されている発症者数よりも過大な計算結果となっている。

vCJD は、基本的には致死的な神経変性疾患であり長い無症候の潜伏期の後に発症してくるために、知らないうちに vCJD に感染した献血ドナーは、献血の時点では健康であると判断されたにもかかわらず感染した赤血球製剤を献血することになる。牛海綿状脳症（BSE）に感染した牛から加工された牛肉製品に存在する BSE の感染因子に食事を通じて暴露されることが vCJD のヒトへの感染が最初の感染ルートと想定されている。2012 年の 11 月時点で、世界で 227 例の vCJD の発症が確認されており、そのうち 176 例がイギリスで発症した事例である。米国農務省（USDA）は、1990 年から BSE サーベイランスを続けており、米国における BSE リスクは非常に低いと結論している。さら

に、ヒト用食品供給の安全性（汚染したえさによって動物が汚染されることを防ぐことも同様）を担保するための手段が米国でとられており、米国民の BSE の感染因子への暴露リスクは最小限に保たれている。しかしながら、米国において一定の vCJD リスクは存在しており、特にイギリスに滞在したことがあるドナーやそれ以外の BSE リスクのある国に滞在により BSE に暴露された可能性のあるドナーが米国民に含まれる。これらのドナーは知らない間に BSE /vCJD 因子に汚染されている可能性がある。vCJD の輸血による伝播を低減するために、FDA は 1999 年から多くの BSE リスクのある国に旅行、あるいは滞在した経験のある献血ドナーの献血を制限してきている（FDA, 1999; FDA 2002; FDA, 2010a）。

2003 年より、英国において血液輸血によると想定される vCJD の伝播が全部で 4 件報告されている（Hewitt et al., 2006; HPA, 2010; Llewelyn et al., 2004; Peden et al., 2005）；(1) 英国人ドナー血漿分画製剤より製造された第 8 因子の投与による vCJD の伝播も報告されている（Bennett and Ball, 2009; Peden et al., 2010）。今日まで米国で輸血による vCJD の伝播は報告されておらず、米国人で vCJD を発症した 3 人のケースは全て海外での食品から感染したケースと CDC によって認定されている。(2) しかしながら、食品に由来する vCJD 感染を防止するための方策には限界があり、またドナー排除原則があることから、米国においても赤血球製剤の輸血に伴う受血者に一定のリスクが存在することも事実である。

FDA のモデルでは、そのモデルに使用した大部分のデータや推定に対して、ばらつきや不確かさをあらわすような統計的分布を用いた。モンテカルロシミュレーションをすべてのモデ

ルに適用し、最終的なリスク推定におけるバラツキと不確かさをあらわす統計処理を行った。FDA は、予備的な感度の解析を行うことにより、英国人集団における vCJD の感染の可能性を推定し、米国での vCJD の輸血による伝播の最終的なリスクを解析するのに最も厳密な FDA モデルにより推定した。英国で想定される vCJD リスクを英国（最も重要性の高い）、フランスや他のヨーロッパ諸国に旅行したことがある米国人ドナーのリスク推定に利用した。しかし、用いた英国人における vCJD リスクの推定値は非常に不確かなものである。なぜならば英国人のリスクの推定は全く異なる情報から導かれた 2 つの異なる可能性を含んでいるため、その推定は層別化されたモデルとなっているためである。FDA のモデルでは英国でのリスクの可能性が低いとする推定を使っている — 英国において把握されている vCJD の発症数（Garske and Ghani, 2010）から導かれた疫学的モデルから導かれたものであり、最近の感染の可能性は比較的低いとするものである。もう一方の推定は、vCJD の感染の可能性を英国において手術により摘出された虫垂組織における異常プリオン（PrPTSE）の蓄積を免疫組織学的に調査した結果に基づいているものである（HPA, 2012b）。この調査の結果は英国において非常に高い vCJD の不顕性感染の可能性を示すことになっている。これを英国でのリスクの可能性が高いモデルの情報として FDA のモデルの中に取り入れられている。英国での vCJD リスクについての 2 つの異なる推定を取り入れたモデルから、赤血球輸血を受けた患者の輸血によって介在される vCJD リスクの究極の推定に関して、英国やフランス、あるいは他のヨーロッパ諸国に旅行したことがある米国人ドナーのリスクの評価においてかなり幅のあるリスクが推定されている。

米国人赤血球受血者に対する輸血関連 vCJD 伝播リスクの推定

2011 年に米国で赤血球輸血を受けた患者から推定された vCJD の伝播の年間の推定者数は、結果的に臨床症状を呈する感染者数の両方を推定するために FDA の赤血球輸血に伴うリスク評価が用いられた。そのリスク評価においては 1980 年から 2011 年までの間に蓄積された輸血関連 vCJD 感染者数及び 2011 年までに把握されている vCJD 発症者数の総計の推定にも用いられている。その推計患者数の平均値 (2.5th and 97.5th percentiles) を表 1 に示している。

英国における vCJD リスクが低いとする推定を用いて、FDA モデルで平均 134000000 の輸血に一回の感染ユニットの輸血を受ける受血者がいるとの推定がなされた。英国で vCJD リスクが高いとするモデルでは 480000 回の輸血に一回の割合で vCJD が伝播するリスクがあると推定された。英国における vCJD リスクが低いとする推定では、FDA モデルでは 2011 年における輸血による年間の vCJD リスクは 0 と等しいという結果が導かれており、一方英国での高いリスクを採用した場合には 1 人の感染者が出る推定値となった。英国での感染リスクが低いとするモデルではこれまでの累積の感染者数はおよそ 1 人であり、発症者数は 0 人と計算される。英国での高い感染リスクがあるとする想定では、これまで平均で 210 人の感染者があり、臨床兆候の出ている vCJD 患者は 9 人と計算される。

#### 米国で起こる可能性ある vCJD の感染・発症数

FDA モデルを用いた vCJD の感染・発症予測のバリデーションを行うために、FDA モデルを 1980 年から米国で発症した食品に由来する

vCJD のリスク計算に適用した予測をおこなった。その結果と米国 CDC によって実際に報告された vCJD 数とを比較した。既に上記したように、国内での発症したケースについての履歴情報から、CDC は米国で報告された 3 人の発症者全てが、海外で感染したことによる発症であるとしてよいと結論づけている (Belay et al., 2005)。英国での発症リスクを低いものとするモデルでは、米国での感染者数を 1 人と予測したが、英国での発症リスクが高いとするモデルでは、累積の感染者数を 256 名としている。英国での感染リスクが低いとするモデルを適用したときに、今日までの米国での実際の感染者数は実質 2 人とされる事実と予測される感染者数がよく一致すると考えられる。英国での感染リスクを高いとする推定を用いると現在確認されているよりもっと多くの vCJD の臨床兆候が米国で見られているはずである。

#### 英国及びフランスで起こる可能性のある輸血による vCJD の伝播が起こる数の予測へ FDA モデルの適用

FDA は、FDA モデルを 1980 年から 2011 年まで英国やフランスでの間でこれまで輸血によって vCJD が伝播したと推定される数と実際に伝播が起こったとされる発生数とを比較し、推定値と実測値のデータ比較に応用し、FDA モデルの評価を行った。英国では血液輸血により 3 名の vCJD の伝播が起きたことが確認されている (CDC, 2010c) が、フランスではこれまで vCJD の輸血による伝播は確認されていない。英国における vCJD のリスクを低いとするモデルと高いとするモデルを英国に適用すると 1980 年から 2011 年までに輸血による vCJD の伝播の推定値は、それぞれ 1 と 289 と計算される。またフランスに英国における vCJD のリスクを低いとするモデルと高いとするモデルを適用すると、

推定値は 0.2 人と 33 人と計算される。結論からいえば、英国における vCJD のリスクを低いとするモデルを適用すると、実際に確認されている vCJD の感染者数とよく一致すると言える。英国でのリスクが高いとするモデルを適用すると、今日までに把握されている vCJD の感染者数よりもはるかに多い感染者がいるはずであるという計算結果になってしまう。

### どのような要素がリスクの最終的な推定に最もインパクトを与えるかを同定するための感受性解析

FDA の赤血球輸血に伴う vCJD の伝播リスクの最終的な推定にどのような要素が最もインパクトを与えるかを明確にするために、各情報の重要度解析として感受性解析を実施した。重要度分析から得られた解析結果より、2011 年に米国での赤血球輸血により vCJD が伝播したと想定される感染者数が出されている。重要度解析に用いられた方法に関する詳細な情報は、本文に記載されている。重要度解析の結果から、英国において推定される潜在的な vCJD 感染の可能性が、2011 年における米国での新たな輸血による vCJD 感染者数を最終的に推定する際の最も重要な情報となっていることが示された。2 番目に重要なリスクの情報は、各国での BSE 感染因子が食品を通じて汚染されたリスクのあるドナーを排除する効率である。

### 不確かさとデータギャップ

英国における潜在的な vCJD 感染の可能性については、不確かさがある推定によっていることが FDA の赤血球輸血に伴う vCJD の感染リスクの推定の不確かさが最も大きく示している。モデルで用いている低リスクと高リスクの推定値には非常に大きな離が存在する。両方のリスク推定ともそれぞれ限界が存在してい

る。英国において明確に vCJD の臨床兆候があるとされた臨床ケースのデータを将来の vCJD 発症の可能性を予測 (Garske and Ghani, 2010) するのに用いた疫学モデルでは、英国人集団の中の潜在的な vCJD 発症リスクの可能性は低いとされている。一方で用いられたモデルは、多くの単純化された推定に基づいており、かなりの不確かさの残るデータソースから得られたものである。vCJD の潜在的な感染リスクが英国においては高い可能性があるとするモデルでは、英国において手術でとられた虫垂等の組織を対象とした免疫組織化学によりプリオンタンパク質の異常な蓄積が認められたことに根拠を置いている (HPA, 2012b)。しかしこの調査もまた限界があり、検出法の感度や特異性が十分確立されていない方法で実施されたデータも含まれている。英国での vCJD の推定リスクに関して低リスク及び高リスクに両方での不確かさを低減化するために、vCJD に感染した後に長期にわたって vCJD に潜在的に感染しているヒトの検出、感染後血液に現れるまでの時間、不顕性感染から後に顕性化し発症していく集団の感受性、種々のプリオンタンパク質のジェノタイプごとの vCJD の発症までの時間の差異、vCJD に感染に対する感受性のある他の遺伝子や年齢に差異が存在するのか、vCJD の臨床兆候にばらつきがある可能性などを明らかにするために、リンパ球組織を対象とした免疫組織化学的試験の特異性や感度を明らかにするための追加の試験が必要となる。この情報は英国における真の潜在的な vCJD の感染状況の可能性を正確に推定するために有用であり、また米国における輸血にともない vCJD の感染リスクの推定の正確さを向上させることにつながる。

### 結論



FDA のモデルでは、vCJD 因子の感染ソースは、1980 年以降に BSE の発症が始まってから、英国、フランスやその他の EU 諸国に旅行したり、滞在したりした間に食事を介して BSE の汚染された食品の感染であると考えている。1999 年から設定された FDA の献血ドナーの不適格条件は感染の可能性あるドナーからの献血の 80% のリスクを低減することにつながった。しかしながら一部の感染ドナーを排除できない可能性があり、そのために献血血液を通じて vCJD の感染が伝播する可能性を否定できない。英国集団で潜在的な vCJD 感染の可能性は低いとする推計に基づいて米国での輸血による vCJD の感染リスクを推定した FDA モデルの結果は、米国での赤血球輸血により受血者の vCJD の伝播のリスクは非常に少ないか 0 に近いことを示唆している。このモデルでは、今日まで米国で vCJD に感染していることが明らかになった患者の数と推定値に大きな離反が無いことが示されている。もう一方では、英国での vCJD の潜在感染リスクを高いとするものがあるが、この推定を適用すると今日まで米国で顕在化される食品を通じた vCJD の感染者数ははるかに高いものになると計算される。vCJD に感染し、症状が出るまでどのぐらいの時間を要するのかといった発症までの経過時間や、感染後、異常プリオンタンパク質がリンパ組織や血中に出現してくるまでにどれだけの時間がかかるのかについての情報が、英国での vCJD のリスクを低いとする場合も高いとする場合も良く分かっていないことから、赤血球輸血で vCJD 因子に感染した受血者の感染者数の推定には不確かさが残っている。

FDA のモデルから得られた結果から、受血者個人のリスクや受血者全体の vCJD リスクについて正確な推定値を出すことは困難である。FDA

のリスク評価モデルは英国での潜在的な vCJD リスクの推定が最も不確かさが大きいことを示している。最新の TSE に関する科学技術を取り入れた解析から、米国において輸血に伴う vCJD への暴露による vCJD 感染リスクや発症の推定は依然として不確かさが残るものであるといえる。FDA の vCJD リスク評価モデルは、米国にて考えられる輸血による vCJD 伝播リスクの推定範囲を提示しておりリスク評価をより正確にするためにどのような研究が必要か、リスクを管理する可能な方法を提案するため、さらにリスクの程度やリスクの不確かさの情報を適切に提供するための基盤とすることが目的である。

## B-2. 英国において手術で採取されたヒト組織の vCJD 解析の英国健康保護庁による解析

英国で手術の際に採取された、虫垂や扁桃腺を収集し、その vCJD 汚染の状況を組織免疫化学法や酵素免疫学的手法を用いて解析した結果が英国健康保護庁より出されている(表 2)。得られた結果より、年齢が高いほど陽性反応が高くなっており、vCJD の蓄積が示唆する結果となっている。

これらの結果に基づいて、FDA は英国での vCJD リスクが高い場合の計算を行っている。

## D. 考 察

本年度は、FDA が最近発表した輸血用赤血球製剤の vCJD の伝播のリスクについて海綿状脳症委員会に提案した FDA モデルについて検討した。本提案の中で、米国における vCJD の伝播のリスクは英国での潜在的な PrP<sup>Sc</sup> の感染リスクから導かれるとしている。これは、我が国にも当てはまると考えられる。さらに、英国での vCJD の感染リスクは 2 通りの推定がなされており、低リスクと高リスクであるとする過

程がそれぞれ異なるデータを根拠として提案されている。

発表されたモデルでは米国での輸血によるリスクの推定には英国のvCJDリスクの推定を低いとするシミュレーションを適用する方がCDCによって把握されている米国での累積発症者数とよく一致することが示されている。一方で、この推計には英国での潜在リスクの推計に不確かさが残っていることも指摘されている。すなわち、これまでの英国での潜在リスクは十分に把握されていない可能性もあるともしている。

また、英国で手術で除去された虫垂や扁桃腺の調査結果からは、英国人のvCJDの潜在的な感染者数は多いとする推計が出されている点についても評価が行われており、この英国健康保護庁が収集したデータは、必ずしも感度や精度が十分でない点も指摘されている。

今後、FDAモデルの精度を向上させていくためには、PrP<sup>Sc</sup>のより精度の高い検出処方法の開発が重要であり、特に血液中でのPrP<sup>Sc</sup>の毛新出手法の開発が求められていると結論している。

このFDAモデルは我が国の医薬品のPrP<sup>Sc</sup>の安全性を評価していくうえで非常の有用な情報が盛り込まれている。特にPrP<sup>Sc</sup>の安全性を向上させていくにはどのような研究が今後必要かについても重要な示唆を与えている。

## E. 結論

vCJDの感染本体とされているPrP<sup>Sc</sup>の医薬品を通じた伝播リスクに関してFDAの輸血による伝播リスクの評価モデルを中心に解析を行った、その結果、FDAは伝播リスクの前提として英国でのvCJDリスクが低いとするモデルが現状の発症者数とよく一致するとの結論している。しかしながら、推定の前提となる情

報が不確かさがあることも指摘している。今後vCJDリスク評価の確かさを向上させる方策として、より精度の高いPrP<sup>Sc</sup>の検出手法の開発などが必要としている。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1 論文発表 (○は本科研費に直接関係する論文)

- 1) Yamaguchi T, Kanayasu-Toyoda T, Uchida E: Angiogenic Cell Therapy for Severe Ischemic Diseases. *Chem. Pharm. Bull.* 36, 176-181 (2013)
- 2) Yamaguchi T, Uchida E: Oncolytic Virus: Regulatory Aspects from Quality Control to Clinical Studies. *Curr Cancer Drug Targets*, in press
- 3) 山口照英: バイオ(抗体)医薬品・後続品のコンパラビリティ(同等性/同質性)評価方法とバイオ後続品としての抗体医薬品の要件. バイオ抗体医薬品・後続品におけるCMC 研究・申請と同等性確保. サイエンス&テクノロジー出版, 1-16 (2012)
- 4) 山口照英: バイオシミラーについて. 分子標的薬(日本臨床), 671-677 (2012)
- 5) 山口照英: 第十六局方第一追補に収録された生物薬品と関連する試験法について. *Pharm Tec Japan*, 28(14), 39-46 (2012)
- 6) 山口照英, 内田恵理子; 核酸医薬品: 核酸医薬品の開発動向とその品質・安全性確保. 「世界の薬事規制対応・承認申請」技術情報, 印刷中

### G-2 学会発表

- 1) Yamaguchi, T.: Current Situation of Japanese

Biologics. **CMC Forum Japan**, Tokyo (2012)

- 2) Yamaguchi,T.: Japanese Perspective on Regulation of Biosimilar Products. **APEC Biosimilar Symposium**. Seoul/Korea (2012)
- 3) 山口照英：10年後に再生医療はどのようになっているのか？日本再生医療学会. ワークショップ、横浜 (2012)
- 4) 山口照英：バイオ医薬品のウイルス安全

性. 日本ウイルス学会. シンポジウム (2012)

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

**H-1 特許取得** なし

**H-2 実用新案登録** なし

**H-3 その他** なし

表 1. Model Results Showing the Mean vCJD Infection Risk per RBC Transfusion, the Mean TTvCJD Risk for the Year 2011 and the Total Mean Cumulative Risk for the Years 1980 Through 2011 in the U.S. (2.5<sup>th</sup> - 97.5<sup>th</sup> percentiles shown in parentheses).

	Risk per RBC transfusion	Annual risk (2011)		Cumulative risk	
		Infections	Clinical cases	Infections	Clinical cases
Low prevalence (1.7 infections per million)	1 in 134 million (0 to 1 in 8.7 million)	0 (0-0)*	0 (0-0)*	0.8 (0-0)*	0 (0-0)*
High prevalence (493 infections per million)	1 in 480,000 (1 in 4.3 million to 1 in 111,000)	6 (0-27)*	0 (0-5)	210 (0-942)	9 (0-47)

\*The (2.5<sup>th</sup> - 97.5<sup>th</sup>) values of (0,0) indicate that the predicted risk is zero or nearly zero. Specifically, for at least 97.5% of the model runs there are zero infections or clinical cases predicted.

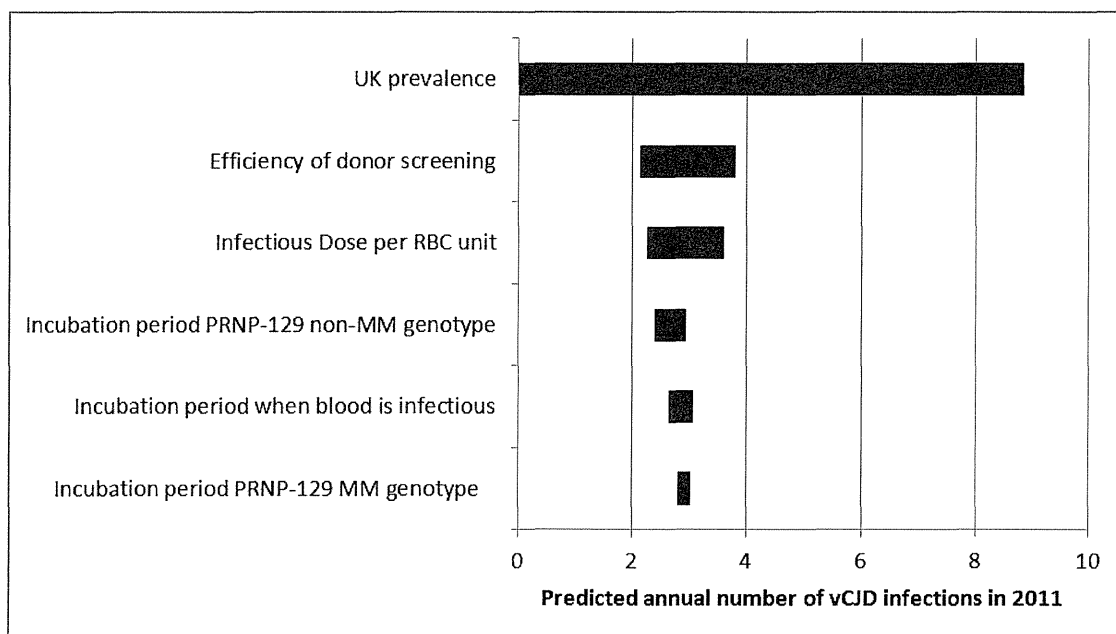


图 1. 重要度解析: Impact of Input Variables on the Model Outputs for the Annual Number of Infections in U.S. Donors in 2011