

図9 マウス PrP を発現した RK13mo1 培養細胞に 0.01% マウス馴化 vCJD 脳乳剤を添加し, 1 週間ごとに Dox 含培地のみを交換しつつ細胞溶解液を回収した. PK 処理後, WB により PrP^{Res} を検出した (Ctrl は感染に用いたのと同じ 0.01% 脳乳剤を用いたコントロール).
w.p.i: weeks post-infection.

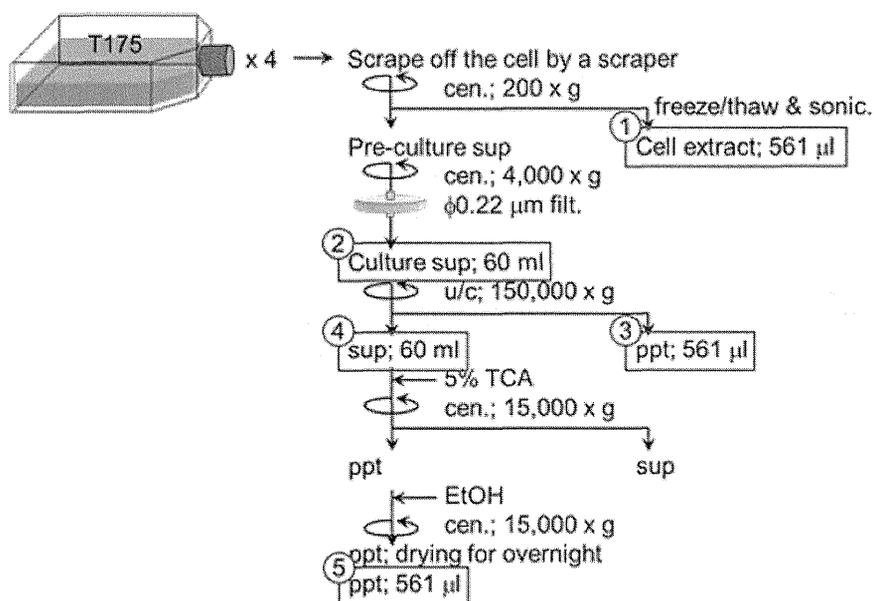


図 10 プリオン材料調製方法フロー

mo-vCJD の持続感染細胞 MV63 より，細胞抽出画分①，培養液の超遠心沈殿画分③，超遠心上清画分の TCA 沈殿⑤（プリオン材料）の調製方法．それぞれの画分は 1% 脳乳剤 1 mL に相当する細胞数である $5 \times 10^7 \text{ cell/ml}$ （検体量として $561 \mu\text{l}$ ）に調製した．

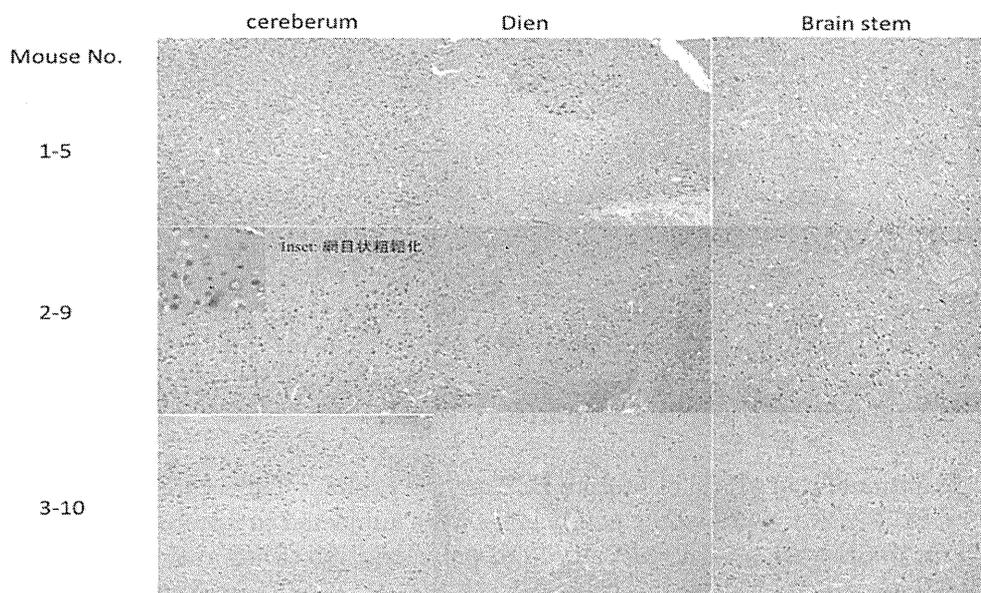


図 11 プリオン感染マウス脳の HE 染色像及び免疫染色像

神経脱落、空胞変性及びグリア増生は、cell extract 投与群で強陽性に観察され、培養上清超遠心沈殿(u/c-p)接種マウスにおいては脳幹部における空胞変性と大脳部での神経網粗鬆化(変性)が特徴的であった。

培養上清超遠心後の上清を TCA 沈殿させた画分では、脳組織に以上は確認されず WB 法においても PrP^{res} は検出されなかった。

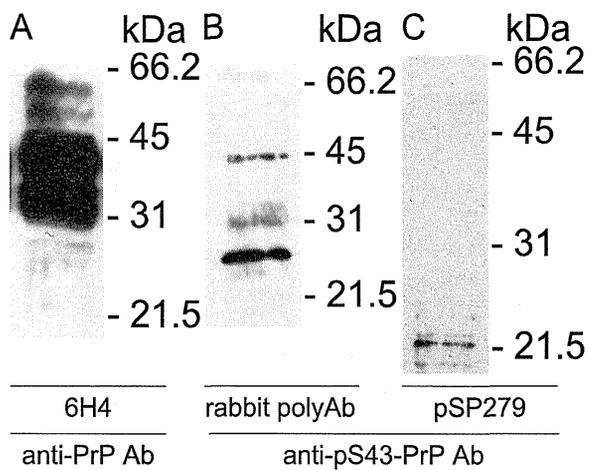


图 12 Immunoblot analysis of human PrP in T98G cells. T98G cells were incubated with 10% FCS-RPMI 1640; whole-cell lysates were subjected to immunoblot with the anti-PrP mAb 6H4 (A), anti-pS43-PrP rabbit polyclonal Ab (B) or anti-pS43 PrP mAb pSP279 (C).

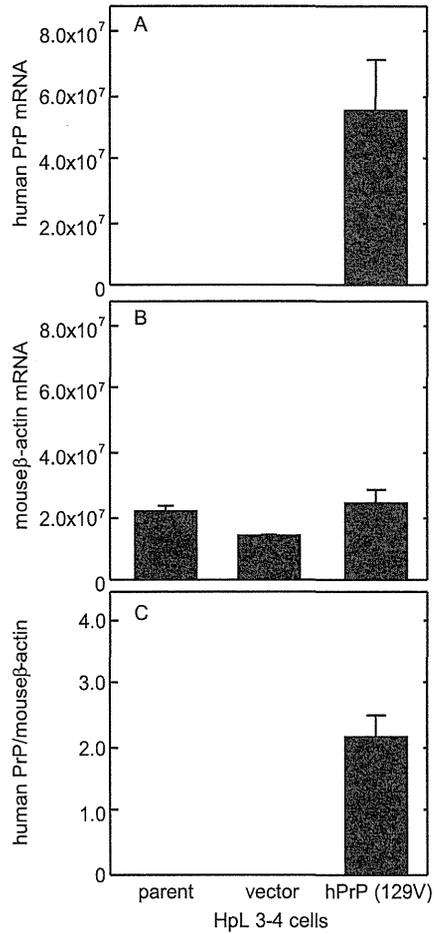
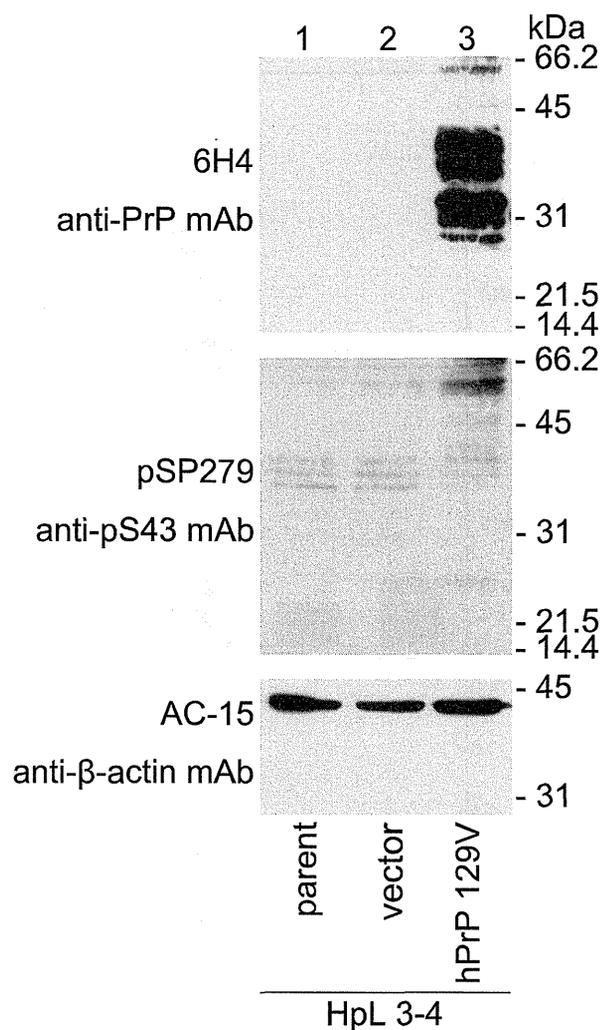


Figure 13 Quantification of human PrP mRNA in HpL3-4 cells. HpL3-4 cells were incubated with 10% FCS-DMEM. The resulting total RNA (5 μ g) were analyzed by real-time quantitative RT-PCR with human PrP primer set (A) and mouse β -actin primer set (B). Human PrP mRNA were shown as average relative expression values normalized to mouse β -actin mRNA (C).



⊠ 14 Analysis of human PrP Prnp-deficient neuronal HpL3-4 cells. Whole cell lysates from the parental HpL3-4 cells (lane 1), empty vector-transfected cells (lane 2), and vector coding for human PrP gene-transfected cells (lane 3) were subjected to immunoblotting with 6H4 mAb (A), pSP279 mAb or anti-mouse β-actin mAb (C).

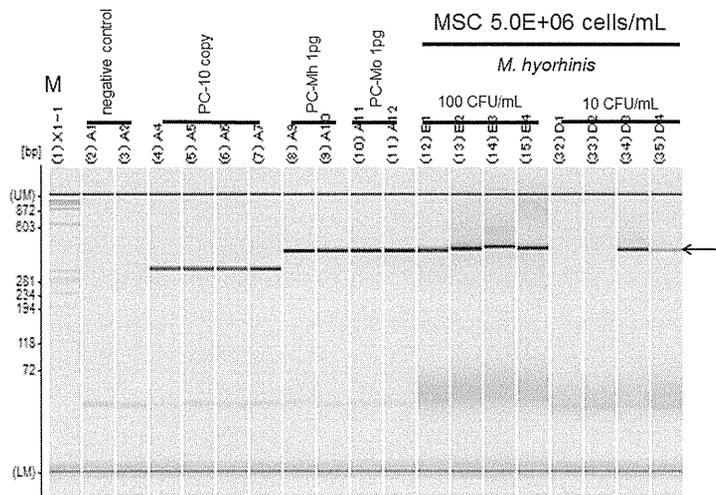


図 15 MSC (5×10^6 cells/mL) にスパイクした *M. hyorhinis* の MycoTOOL PCR による検出

ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究

－細胞組織加工製品及びバイオ医薬品のウイルス安全性評価に関する研究－

分担研究者 川崎ナナ 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長

研究協力者 遊佐敬介 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部ウイルス安全性研究室長

研究協力者 小林 哲 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部主任研究官

再生医療やがん免疫療法等に利用される細胞加工医薬品の実用化においては、ウイルス感染のリスクを考慮し、適切に対応する必要がある。ウイルス感染リスクは、ウイルス、患者、ドナー、その他の原材料、製品及び製造方法等の特性に左右されると考えられる。昨年度は、患者、ドナー及びその他の原材料の特性に依存するリスク要因をいくつか抽出して、とくに患者側のリスク要因として考えられる免疫抑制状態については、公開されている副作用症例報告のデータベースを利用して、頻度や重篤度を考慮したリスク分析を行った。今年度は、まず妊娠可能性のある女性が患者の場合に注目し、胎児等にリスクが高いとの報告があるウイルスについて、感染率等を文献調査した。また、昨年度における副作用症例報告のデータベースを利用したリスク分析については、検索条件で不十分な点があったので、これを補足した。加えて感染症週報等を利用したリスク分析も実施した。

A. 研究目的

有効な治療方法がない疾患を対象として、再生医療やがん免疫療法などに用いる細胞組織加工製品の開発が進められており、その実用化にあたってはウイルス感染の安全性確保が最優先課題のひとつである。2012年に厚生労働省から、ヒト細胞加工医薬品等に関する通知が発出されている。自己（体性幹細胞、iPS(様)細胞）に関する指針によれば、「採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症を考慮して感染症に関する検査項目を定め、その妥当性を明らかにすること。特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病(HTLV)に留意すること」とされている。また同種（体性

幹細胞、iPS(様)細胞）に関する指針によれば、ドナーの選択基準として「特にHBV・HCV・HIV・HTLV・パルボウイルスB19（以下、B19と略称）感染症については、問診及び検査により否定すること。また、サイトメガロウイルス（CMV）・エプスタインバーウイルス（EBV）及びウエストナイルウイルス（WNV）感染については必要に応じて検査により否定すること」とされている。つまり、同種に関する指針では、HBV、HCV、HIV、HTLV及びB19は最優先の対応が求められるウイルスであることが明示され、その具体的対応策も示されている。しかし、CMV、EBV、WNVについては、どのようなケースでどの程度の対応が必要であるのかは示されていない。また、自己及び同種ともにそれ以外のウイルスに対する対策に

については具体的に示されていない。そこで、ウイルス感染を考慮すべきケースと対応策の例を整理し、医療従事者及び患者に提示することを目的として、ウイルス感染のリスクアセスメントを実施することとした。

本年度は、昨年度に得られたウイルス、患者、ドナー、その他の原材料、製品、及び製造工程の特性・特徴を考慮したウイルス感染のリスク要因のうち、患者側の要因として、妊娠可能性のある女性に注目し、文献調査を行った。また、昨年度に行った免疫抑制作用をもつ医薬品に関する副作用の症例報告を利用したリスク分析については、「ウイルス感染」だけでは検索条件が不十分であったので、医薬品医療機器総合機構（PMDA）が公表している副作用一覧をもとに検索条件を検討し、再度症例の抽出を行った。加えて感染症週報等を利用したリスク分析についても検討した。

B. 研究方法

B-1. 細胞組織加工医薬品及びバイオ医薬品のウイルス安全性評価に関する研究～その1～妊娠可能性のある女性で注意すべきウイルスの調査

妊娠可能性のある女性が患者の場合に検査したほうがよいと考えられるウイルスについて、胎児・母体の感染率・垂直伝播率・有病率・死亡率を医学文献やHPで調査した。

B-2. 細胞組織加工医薬品及びバイオ医薬品のウイルス安全性評価に関する研究～その2～症例報告を利用したリスク分析の追加・修正

2013年2月1日の時点でPMDAが公開していた副作用データベースの症例報告ラインリストについて、医薬品名にマブ（抗体医薬品）及びセプト（主に受容体Fc融合医薬品）またはシクロスポリン、タクロリムス、プレドニゾン及びミコフェノール酸（低分子の免疫抑制

剤）を含み、かつ副作用名にウイルス感染を含む症例を検索した。その中からウイルス名が明記されている症例を選択して、ISOが定めたりスクアセスメントの手法を参考に、予備危険源分析法（PHA法）による各ウイルスのリスク分析を試みた。すなわち、各ウイルスについて症例数を集計して、まず頻度（Likelihood）ランクを求めた。ついで、転帰が死亡・未回復・後遺症となった症例を重篤症例として、転帰不明の症例を除く全症例に対して重篤症例が占める割合から、重篤度（Severity）ランクを求めた。ただし、死亡例には「被疑薬と死亡との因果関係が否定できないもの」と「情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの」、及び「被疑薬と死亡との因果関係が認められないもの」とがあり、ここでは因果関係が認められないケースを除外している。なお、副作用名にウイルス感染を含む条件ではHBV、HCV、HIV、HTLV、及びB19等については症例が検出されてこなかった。そこで、これらのウイルスについては副作用名として表1に示した症状を含む症例を検索した。得られた重篤度ランクと頻度ランクをかけあわせたものをリスクスコアとして、各ウイルスを比較した。

これとは異なるウイルスリスク分析として、感染症週報等、国立感染症研究所のHPで公表されている報告数を利用した方法も検討した。重篤度に関する情報は公表されていないが、全数把握を公表しているウイルスはそれ以外のウイルスよりも重篤度が高いと仮定した。

C. 研究結果

C-1. 妊娠可能性のある女性で注意すべきウイルスの調査

ウイルスと妊娠との関連について文献調査で得られた情報を表2にまとめた。

風疹ウイルスは、白内障・難聴・心臓と歯の奇形・小頭症等の多様な症状を示す先天性風疹

症候群の原因ウイルスとして妊娠時にもっとも注意すべきウイルスのひとつであり、日本国内でもとくに昨年は一昨年の5倍以上の件数が報告されている。

ヒトパピローマウイルス（HPV）は子宮頸部癌との関連があり、とくに16型はリスクが高いことがわかっている。妊娠に関しては感染率の報告が多く、子宮頸部癌との関連を示唆する報告は認められなかった。新生児の喉頭乳頭腫症は6型や11型の感染によって引き起こされるものの、これらの型は子宮頸部癌との関連については低リスクに分類される。

B19については、初期の研究において胎児死亡率がコントロールの2倍から3倍であるとされていたが、近年の大規模研究では、胎児死亡率はコントロールと変わらないか、有意差があっても2倍以下であることが示されている。ただし有効なワクチンや医薬品が存在しないということには変わりないため、注意が必要と考えられる。

E型肝炎ウイルス（HEV）については南アジア・アフリカ等からの報告が多いものの、日本や米国でも感染が報告されている。

米国において先天性CMV感染をもって生まれる子供は年間あたり8000例以上と見積もられており、注意が必要である。

単純ヘルペスウイルス（HSV）については、妊娠末期において再発率が高く、垂直伝播率も高くなる。

VZVは妊娠女性に対する感染率が低いと考えられるものの、死亡率は高い。

その他、HBV、HTLV、及びHIVについては、すでに生物由来原料基準等において検査等の対象に含まれているため、詳細な調査を行わなかった。

C-2. 症例報告を利用したリスク分析の追加・修正

昨年度行ったウイルス感染のリスク分析について、追加・修正を行った。PMDA 副作用データベースの症例報告ラインリストから得られた追加・修正症例数は、それぞれ表3と4にまとめたとおりで、全体の症例数は2539件であった。報告されていたウイルスは多いものから順に、CMV、VZV、HBV、BKウイルス（BKV）、EBV、インフルエンザウイルス（FLU）、HCV、HSV、JCウイルス（JCV）、B19、アデノウイルス（ADV）、HPV、ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6あるいはHH6）、RSウイルス（RSV）、ヒトヘルペスウイルス8型（HHV-8あるいはHH8）、ヒトロタウイルス（HRV）、HIV、HEV、及びA型肝炎ウイルス（HAV）の19種類であった。転帰の内訳を表5にまとめた。また、頻度と重篤度の定義と尺度は表6と表7に示した。こうして得られた結果から、HBVのリスクがもっとも高く、ついでEBV、JCVのリスクが高いと考えられた（表8）。

本研究の限界としては、ウイルスの種類や医療機関によって検査される頻度が異なることから、単純に比較はできないことがあげられる。また、症例の詳細が不明なため、複数のウイルスが感染している症例については原因ウイルスを特定できないことや、薬剤の使用理由となった原疾患や合併症・併用薬の影響も十分に考察できないこともあげられる。

一方、感染症週報等で公表されたウイルスは表9にまとめたとおりであった。PMDA 症例報告のウイルス19種類のうち、11種類と共通であったほか、風疹ウイルス・麻疹ウイルス・デングウイルス・日本脳炎ウイルス・チクングニアウイルス及び重症熱性血小板減少症候群ウイルスについて報告があった。しかし、ラッサウイルス・南米出血熱（フニンウイルス・サビアウイルス・ガナリトウイルス・マチュポウイルス）・鳥インフルエンザウイルス・東部ウ

マ脳炎ウイルス・西部ウマ脳炎ウイルス・ベネズエラウマ脳炎ウイルス・ニパウイルス・ヘンドラウイルス・ポリオウイルス・エボラウイルス・マールブルグウイルス・クリミアコンゴ出血熱ウイルス・リフトバレー熱ウイルス・ウエストナイルウイルス・黄熱ウイルス及びサル痘ウイルスについて項目があるものの、1999年以後に報告はなかった。また、狂犬病ウイルスについては2006年に2件報告があったが、それ以後はなかった。これらは海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスであるが、感染症週報では十分な情報が得られず、文献調査が必要と考えられた。感染症週報をもとにしたPHA法においては、頻度と重篤度の定義と尺度を表10と表11のように設定した。その結果、HIV及び風疹ウイルスのリスクが高いと考えられた(表12)。

D. 考察

D-1. 妊娠可能性のある女性で注意すべきウイルスの調査

これまでに得られた情報はウイルスによってかなり異なるため、リスクアセスメントを行うためには更なる情報収集が必要である。

D-2. 症例報告を利用したリスク分析の追加・修正

免疫抑制剤等を投与した患者における症例報告を利用しているため、とくにHIV等については感染症週報をもとにした分析とはかなり異なる結論が得られた。なお、海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスについては文献調査を行う必要がある。

E. 結論

妊娠可能性のある女性では、HPV、B19、HEV、及びHSV等に注意が必要と考えられた。また、免疫抑制状態の患者においては、HBV、

EBV、及びJCVの感染リスクが高いことが確認された。感染症週報をもとにした分析においては、HIV及び風疹ウイルスのリスクが高いと考えられた。今後、ドナーの海外渡航歴や原材料の特性についても考慮しながらリスク分析を進めていきたい。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

論文および総説

- 1) 遊佐敬介, 前田洋助, 高林 誠, 小林 哲, 苑 宇哲: CHO細胞が産生するレトロウイルス様粒子とウイルス安全性. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 44(10), 852-856, 2013
- 2) 小林 哲, 遊佐敬介, 川崎ナナ: ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究. 国立衛研報告 131, 7-15, 2013
- 3) 小林 哲: 各種インターフェロン製剤における自殺または糖尿病関連の副作用発現期間の比較. 国立衛研報告 131, 45-49, 2013
- 4) 小林 哲, 遊佐敬介, 川崎ナナ: 抗体医薬品及び免疫抑制作用を有する各種薬剤の投与症例におけるウイルス感染プロファイルの比較並びにこれを利用したウイルス感染のリスク分析. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス (投稿中)

学会発表

- 1) 小林 哲, 遊佐敬介, 川崎ナナ: 各種の免疫調節作用を有する薬剤の投与症例におけるウイルス感染プロファイルの比較. 第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会. 2013年9月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

表1 免疫抑制状態にある患者で特定の症状が報告されているウイルス

ウイルス名	略称	副作用症状
アデノウイルス	ADV	アデノウイルス感染
RSウイルス	RSV	RSウイルス感染
パルボウイルス B19型	B19	伝染性紅斑, 赤芽球癆
ヒトパピローマウイルス	HPV	子宮頸部癌
A型肝炎ウイルス	HAV	A型肝炎
B型肝炎ウイルス	HBV	B型肝炎
C型肝炎ウイルス	HCV	C型肝炎
E型肝炎ウイルス	HEV	E型肝炎
インフルエンザウイルス	FLU	インフルエンザ
サイトメガロウイルス	CMV	サイトメガロウイルス感染
単純ヘルペスウイルス	HSV	ヘルペスウイルス感染, カポジ水痘様発疹
水痘帯状疱疹ウイルス	VZV	水痘, 帯状疱疹
エプスタインバーウイルス	EBV	エプスタインバーウイルス感染
ヒトヘルペスウイルス 6型	HH6	ヘルペスウイルス 6 感染, 突発性発疹
ヒトヘルペスウイルス 8型	HH8	ヘルペスウイルス 8 感染, カポジ肉腫
JCウイルス	JCV	JCウイルス感染, 進行性多巣性白質脳症
BKウイルス	BKV	BKウイルス感染, ポリオーマウイルス関連腎症
ヒトロタウイルス	HRV	ロタウイルス胃腸炎
ヒト免疫不全ウイルス	HIV	HIV感染, 免疫不全

表2 胎児や母体に特定の症状が現れるウイルス

ウイルス名	報告者・年	概要
風疹ウイルス	Pandolfi, 2009 IDWR, 2013	欧州における2001年から2003年までの先天性風疹症候群の報告数は47件だった。 日本における先天性風疹症候群の累積報告数は、2012年で5件、2013年で31件だった。
HPV	Takakuwa, 2006 Singhal, 2009 Park, 2012	日本で妊娠女性1183人を調査した結果、全体の感染率は12.5%であった。そのうち、25歳未満の女性における感染率は22.6%で、25歳以上の女性における感染率(11.3%)よりも有意に高かった。 出生時に発生することが報告されている病気は喉頭乳頭腫症のみで、100,000出生あたり、1-4件の割合で発症する。 韓国で妊娠女性291人を調査した結果、母体の感染率は18.9%、新生児の感染率は3.4%で、垂直伝播率は18.2%であった。
B19	Miller, 1998 Enders, 2004 Yaegashi, 2001 Sarfraz, 2009 Lassen,	英国でB19に感染した妊娠女性527人を調査した結果、そのうちの15%で胎児死亡を経験しており、コントロール(5%)よりも高かった。なお、母体の感染はIgGまたはIgMで確認している。 ドイツでB19感染が血清学的に確認された妊娠女性1018人を調査した結果、妊娠初期に感染した女性の11.0%で胎児死亡を経験しており、コントロール(5.4%)よりも高かった。 日本で胎児水腫168例について調査した結果、原因不明の61例中13例がIgM抗体陽性であり、伝染性紅斑流行期には原因不明例の31%を占めていて、非流行期(5%)よりも有意に高かった。 ノルウェーで35940人の妊娠女性を調査した結果、胎児死亡を経験した女性281人中2人(0.7%)とランダムに選択されたコントロールの女性957人中9人(0.9%)がIgM抗体陽性であり、粗オッズ比は0.8(95% CI: 0.2-3.5)で、母体におけるB19感染は胎児死亡と関連しなかった。 デンマークで2918件の妊娠登録と8429件の出生登録を用

	2012	いて調査した結果、妊娠初期の IgM 陽性は 71%の胎児死亡上昇と関連した。オッズ比は 1.71 (95% CI: 1.02-2.86)。ただし、B19 が原因と考えられるのは総胎児死亡の 0.1%のみで、流行期間中は 1%程度になると考えられた。
HBV	Singhal, 2009	母体が妊娠初期に感染した場合は抗体が産生されるため、垂直伝播率は 10% 以下だが、妊娠後期に感染した場合は 80-90% になる。
HEV	Kumar, 2004 Boccia, 2006	インドで 62 人の黄疸症状を持つ妊娠女性を調査した結果、45.2%が HEV に感染していた。HEV 陽性の妊娠女性における死亡率は 26.9%。垂直伝播率は 33.3%であった。 スーダンで 253 人の HEV 患者を調査した結果、61 人が妊娠女性で、そのうち 19 人 (31.1%) が死亡していた。また、1133 人の妊娠女性を調査した結果、220 人が黄疸症状を示していて、そのうち 18 人 (8.2%) が死亡していた。
CMV	Yow, 1988 Colugnati, 2007 Singhal, 2009	米国で 4578 人の妊娠女性を調査した結果、52%が抗体陽性であった。2.2%が妊娠時に初感染を経験し、垂直伝播率は 24%であった。出生時無症候性小児 16 人のうち、3 人に聴力損失、1 人に発達遅延が認められた。 米国で 11859 人の血清検査を用いて解析した結果、1 年あたり 27000 人の初感染が生じると推測された。 出生時に 0.2-2.2% が感染している。症候性の新生児における死亡率は 30%になり、生き残った場合でも 70-90%は聴力損失・精神遅滞・視力障害等の神経障害を有する。
HSV	Brown, 1991 MMWR, 2006 Singhal, 2009	米国で 15923 人の無症候性の妊娠女性を調査した結果、56 人 (0.35%) から HSV が単離された。そのうち 18 人は初感染で垂直伝播率は 33%であった。 母体が妊娠初期に感染した場合は抗体が産生されるため、垂直伝播率は 1% 以下だが、妊娠後期に感染した場合は 30-50% になる。 妊娠女性のほうが非妊娠女性よりも再発率が高く、とくに妊娠末期においては感染歴のある女性の 25%で再発する。
VZV	Rajan, 2001 Pandolfi, 2009	初感染の妊婦は水痘肺炎のリスクが高く、未治療だと死亡率は 40%以上になる。 欧州における 10-12 歳までの感染率は 90%以上である。英国における 15-44 歳の未経産女性における感染は 10 万人当たり 262 件、妊娠中の感染は 10 件、先天性感染は 0.06

		件, 新生児感染は 0.16 件と見積もられている.
HTLV	Singhal, 2009	妊婦への感染は痙性麻痺や脊髄症の原因となる.
HIV	Singhal, 2009	インドにおける感染率は 0.36%であるため, 97000 人の感染妊娠女性から 30000 人の感染児が生まれると考えられている (垂直伝播率 25-30%).

表3 医薬品成分・剤型ごとのウイルス感染症例数（新規追加分）

医薬品成分・経路	HAV	HEV	HIV	HRV	HH8	HH6	HPV	FLU	HCV	HBV
アダリムマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	4	2	0	5
アバタセプト注射薬	0	0	0	0	0	0	0	3	0	4
イトトリウムイブリツモ マブチウキセタン注射薬	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
インジウムイブリツモマ ブチウキセタン注射薬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
インフリキシマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	1	5	0	20
ウステキヌマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
エクリズマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
エタネルセプト注射薬	0	0	0	0	0	1	5	5	5	9
ゲムツズマブオゾガマイ シン注射薬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ゴリムマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
セツキシマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トシリズマブ注射薬	0	0	0	1	0	0	2	10	4	3
トラスツズマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
バシリキシマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0
パニツムマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
バリビズマブ注射薬	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
ベバシズマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
モガムリズマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
リツキシマブ注射薬	0	0	1	0	0	0	1	1	8	178

表3のつづき

医薬品成分・経路	HAV	HEV	HIV	HRV	HH8	HH6	HPV	FLU	HCV	HBV
シクロスポリン内用薬	0	0	1	0	3	10	4	13	13	33
シクロスポリン注射薬	0	0	0	0	1	1	0	1	1	4
タクロリムス内用薬	0	0	0	0	2	1	6	29	12	12
タクロリムス外用薬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
タクロリムス注射薬	0	0	0	1	0	6	2	5	19	19
プレドニゾン内用薬	1	2	4	2	2	2	0	7	3	3
プレドニゾンコハク酸 エステル注射薬	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
ミコフェノール酸モフェ チル内用薬	0	0	0	3	0	1	2	6	8	8
メチルプレドニゾン内 用薬	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
メチルプレドニゾンコ ハク酸エステル注射薬	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
合計	1	2	6	8	9	24	28	91	78	372

表4 医薬品成分・剤型ごとのウイルス感染症例数 (昨年度分, 修正を含む)

医薬品成分・経路	JCV	RSV	HSV	ADV	B19	BKV	EBV	VZV	CMV	合計
アダリムマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	1	37	0	49
アバタセプト注射薬	0	0	0	0	0	0	0	5	0	12
イトトリウムイブリツモ マブチウキセタン注射薬	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
インジウムイブリツモマ ブチウキセタン注射薬	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
インフリキシマブ注射薬	1	0	3	0	1	0	6	71	18	126
ウステキヌマブ注射薬	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
エクリズマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
エタネルセプト注射薬	0	0	4	0	1	0	3	61	2	96
ゲムツズマブオゾガマイ シン注射薬	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4
ゴリムマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	4	0	5
セツキシマブ注射薬	0	0	0	0	0	1	0	6	0	7
トシリズマブ注射薬	0	1	2	0	0	0	3	60	7	93
トラスツズマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
バシリキシマブ注射薬	2	0	3	3	1	20	10	11	114	172
パニツムマブ注射薬	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
バリビズマブ注射薬	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5
ベバシズマブ注射薬	0	0	1	0	0	0	0	3	0	6
モガムリズマブ注射薬	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
リツキシマブ注射薬	0	0	1	3	6	0	0	21	20	258

表4のつづき

医薬品成分・経路	JCV	RSV	HSV	ADV	B19	BKV	EBV	VZV	CMV	合計
シクロスポリン内用薬	6	2	7	5	3	21	41	79	150	391
シクロスポリン注射薬	0	0	0	3	0	1	1	2	15	30
タクロリムス内用薬	4	3	6	5	6	28	8	110	100	332
タクロリムス外用薬	0	0	24	0	5	0	1	0	0	30
タクロリムス注射薬	4	2	6	7	0	50	16	119	137	392
プレドニゾン内用薬	13	0	3	0	5	8	7	51	63	241
プレドニゾンコハク酸 エステル注射薬	0	0	0	0	0	0	1	0	3	11
ミコフェノール酸モフェ チル内用薬	4	1	0	6	8	32	10	38	120	239
メチルプレドニゾン内 用薬	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
メチルプレドニゾンコ ハク酸エステル注射薬	0	0	1	0	0	7	0	3	9	25
合計	52	11	62	32	37	167	108	690	761	2539