

表3 同定されたウイルス受容体関連タンパク質2

Accession	Description	Score	Coverage	# AAs	MW [kDa]	関連ウイルス				
P34932	Heat shock 70 kDa protein 4 OS=Homo sapiens GN=HSPA4 PE=1 SV=4 - [HSP74_HUMAN]	264.36	61.19	840	94.3					Japanese encephalitis virus
	Sequence	# PSMs	Modifications	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]		
	SNLAYDIVQLPTGLTGIK	5		0.0000	6.20	2	1903.05278	-0.42		
	LEDTENWLYEDGEDQPK	1		0.0000	5.80	2	2080.89849	0.10		
	MQVDQEEPHVEEQQQQTPAENK	3		0.0000	5.58	3	2622.17997	2.37		
	他 32本	2		0.0000	5.88	3	3301.59702	0.90		
P05556	Integrin beta-1 OS=Homo sapiens GN=ITGB1 PE=1 SV=2 - [ITB1_HUMAN]	6.92	2.51	798	88.4					Echovirus 1 and 8 Human rotavirus Human herpesvirus 8
	Sequence	# PSMs	Modifications	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]		
	SAVTTVVNPK	2		0.0000	2.29	2	1015.57250	-5.70		
	DNTNEIYS GK	1		0.0000	2.60	2	1140.51543	-1.19		
Q9Y624	Junctional adhesion molecule A OS=Homo sapiens GN=F11R PE=1 SV=1 - [JAM1_HUMAN]	22.84	22.07	299	32.6					Reovirus Orthorheovirus
	Sequence	# PSMs	Modifications	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]		
	LIVLVPPSKPTVNIPISSATIGNR	3		0.0000	3.09	3	2373.38340	-1.32		
	VTFLPTGITFK	2		0.0000	2.73	2	1223.70268	-0.66		
	FDQGDITTR	2		0.0000	2.43	2	939.41484	-1.97		
	ITASYEDR	1		0.0000	2.17	2	954.45110	-1.71		
	VIYSQPSAR	1		0.0000	1.87	2	1020.54448	-2.76		
	LVcYNNK	1	C3(Carboxymethyl)	0.0000	1.56	2	911.42888	-0.30		
Q14108	Lysosome membrane protein 2 OS=Homo sapiens GN=SCARB2 PE=1 SV=2 - [SCRB2_HUMAN]	0.00	6.28	478	54.3					Enterovirus 71
	Sequence	# PSMs	Modifications	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]		
	FVSAIEGMHPNQEDHETFDIINPLTGIIK	2		0.0000	2.51	4	3364.67885	-2.83		
P19338	Nucleolin OS=Homo sapiens GN=NCL PE=1 SV=3 - [NUCL_HUMAN]	14.79	9.72	710	76.6					RSV (respiratory syncytial virus)
	Sequence	# PSMs	Modifications	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]		
	GYAFIEFASFEDAK	1		0.0000	4.23	2	1594.74248	0.00		
	GLSEDTTEETLK	1		0.0000	2.90	2	1322.63054	-1.29		
	TLVLSNLSYSATEETLQEVFEK	1		0.0000	2.51	3	2501.26792	0.83		
	VTQDELK	1		0.0000	2.10	2	832.43938	-2.08		
	FGYVDFESAEDLEK	1		0.0000	3.05	2	1648.75591	10.99		
P11166	Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1 OS=Homo sapiens GN=SLC2A1 PE=1 SV=2 - [GIR1_HUMAN]	11.24	8.13	492	54.0					Human T cell leukemia virus 1
	Sequence	# PSMs	Modifications	Δ Cn	XCorr	Charge	MH+ [Da]	Δ M [ppm]		
	TPEELFHPLGADSQV	1		0.0000	3.68	2	1639.79875	1.50		
	TFDEIASGFR	1		0.0000	3.06	2	1142.54656	-1.02		
	QGGASQSDKTPEELFHPLGADSQV	1		0.0000	2.89	3	2498.17710	-0.96		
	FLLINR	2		0.0000	1.61	2	775.48125	-1.64		

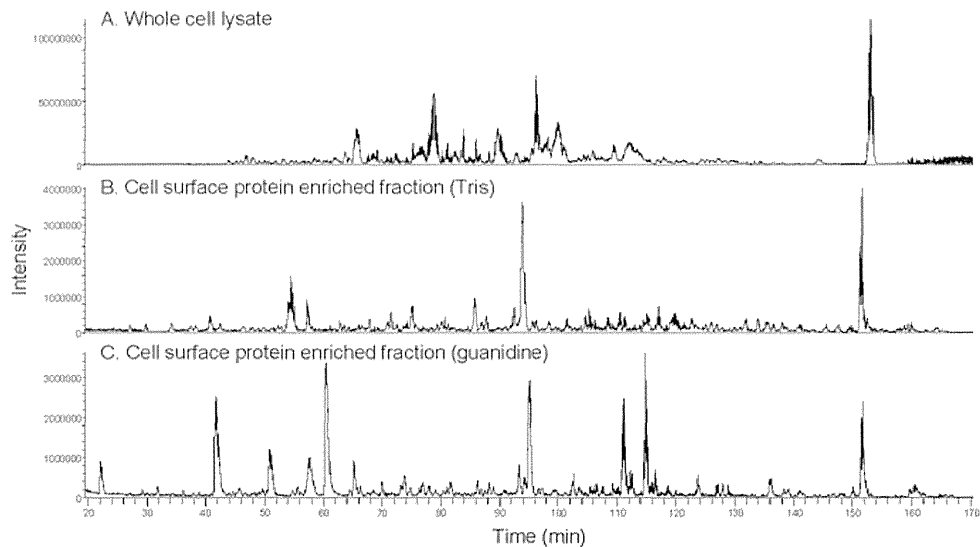


図1 CHO細胞RIPA buffer抽出物のベースピーククロマトグラム。Whole cell lysate (A)またはビオチン化と固相イストレプトアビジンで精製したもの(B, C)に、還元カルボキシメチル化とトリプシンでの消化を行った。ただし還元カルボキシメチル化をBではguanidine buffer中で、CではTris buffer中で行った。

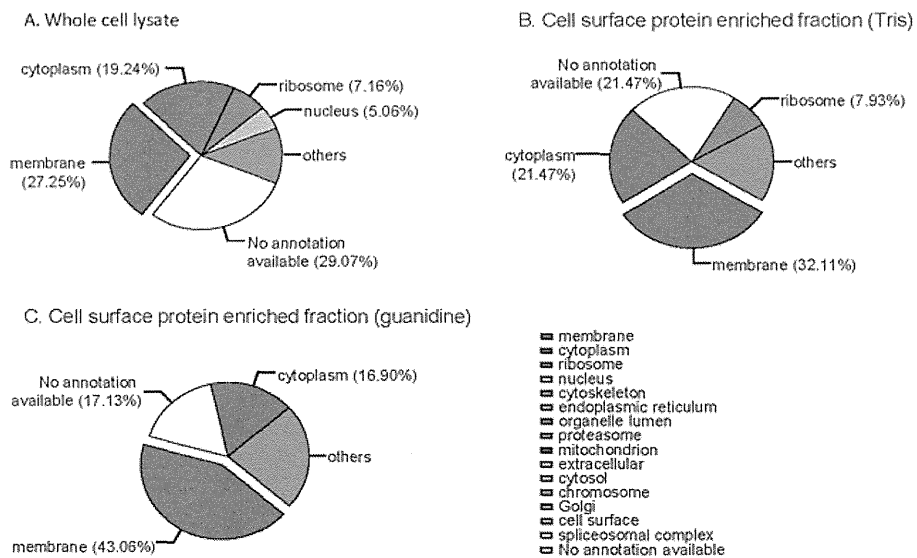
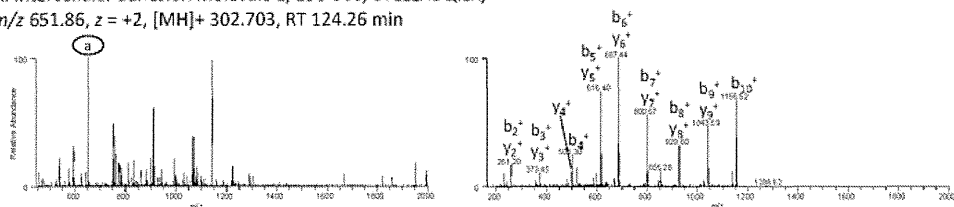
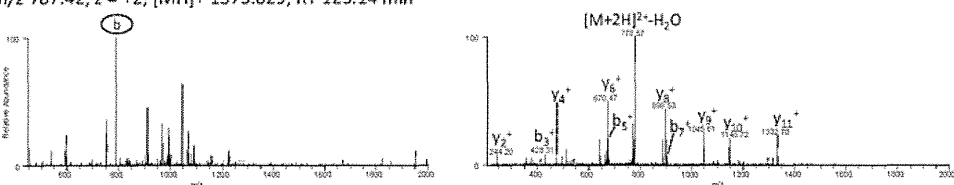


図2. 同定されたCHO細胞由来タンパク質の細胞内局在に基づく分類。

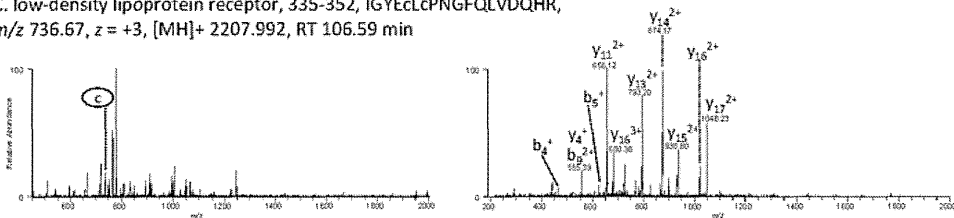
A. intercellular adhesion molecule 1, 290-300, cvLEADQILK,
m/z 651.86, *z* = +2, [MH]⁺ 302.703, RT 124.26 min



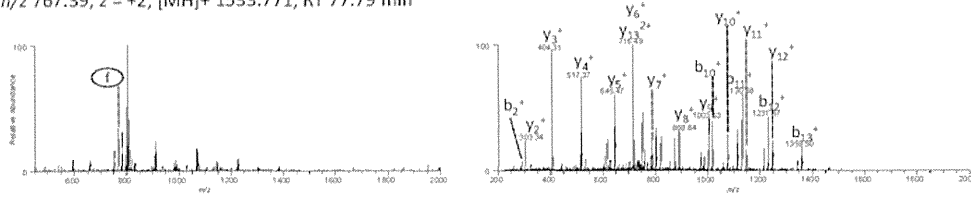
B. intercellular adhesion molecule 1, 210-222, QLWTFDLPVTEPK,
m/z 787.42, *z* = +2, [MH]⁺ 1573.829, RT 123.14 min



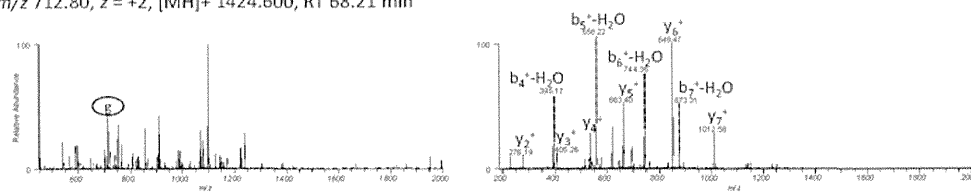
C. low-density lipoprotein receptor, 335-352, IGYEcLcPNGFQLVDQHR,
m/z 736.67, *z* = +3, [MH]⁺ 2207.992, RT 106.59 min



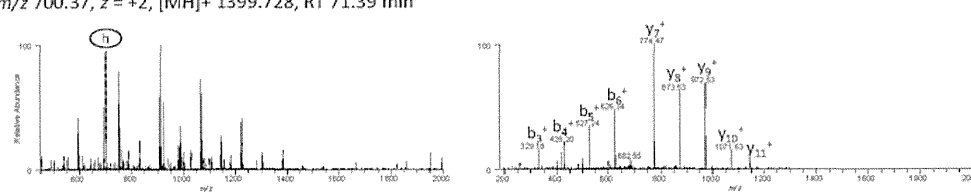
F. MHC class I Hm1-C4, 156-169, TWTAADTAAQITQR,
 m/z 767.39, $z = +2$, [MH]⁺ 1533.771, RT 77.79 min



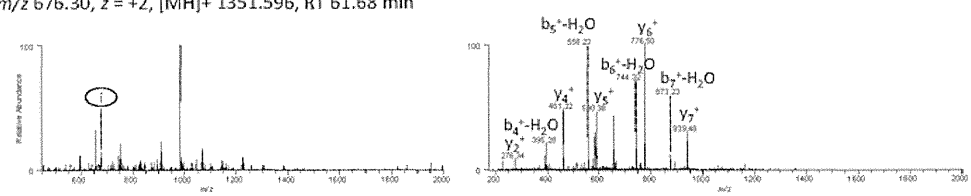
G. MHC class I Hm1-C4, 79-89, EGPEYWEEETR,
 m/z 712.80, $z = +2$, [MH]⁺ 1424.600, RT 68.21 min



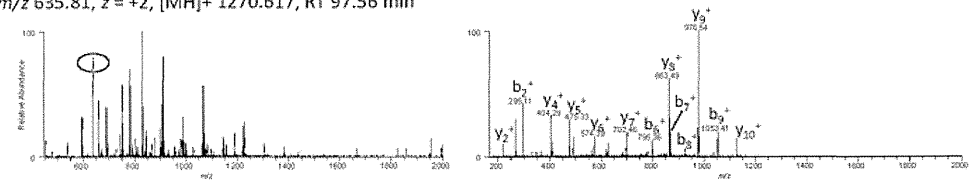
H. MHC class I Hm1-C5, 268-280, WAAVVPSGEEQK,
 m/z 700.37, $z = +2$, [MH]⁺ 1399.728, RT 71.39 min



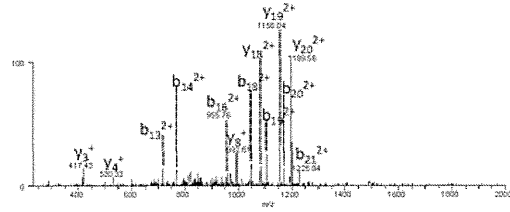
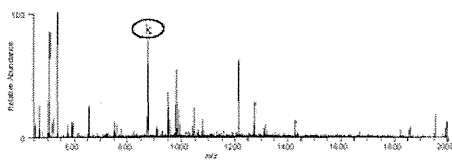
I. MHC class I Hm1-C5, 79-89, EGPEYWEGQTR,
 m/z 676.30, $z = +2$, [MH]⁺ 1351.596, RT 61.68 min



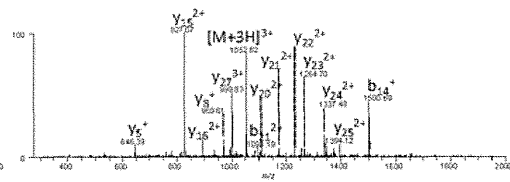
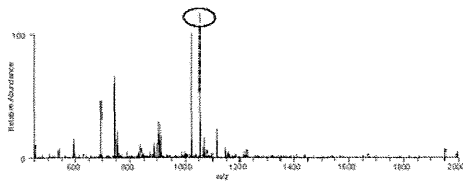
J. neural cell adhesion molecule 1, 60-70, FFLcQVAGEAK,
 m/z 635.81, $z = +2$, [MH]⁺ 1270.617, RT 97.56 min



K. nucleolin, 449-470, NLSFNTEDELKEVFEDALEIR,
 m/z 875.44, $z = +3$, $[MH]^+ 2624.318$, RT 177.63 min



L. dystroglycan, 795-823, GVPIIFADELDDSKPPSSSMLILQEEK,
 m/z 1051.54, $z = +3$, $[MH]^+ 3152.619$, RT 128.69 min



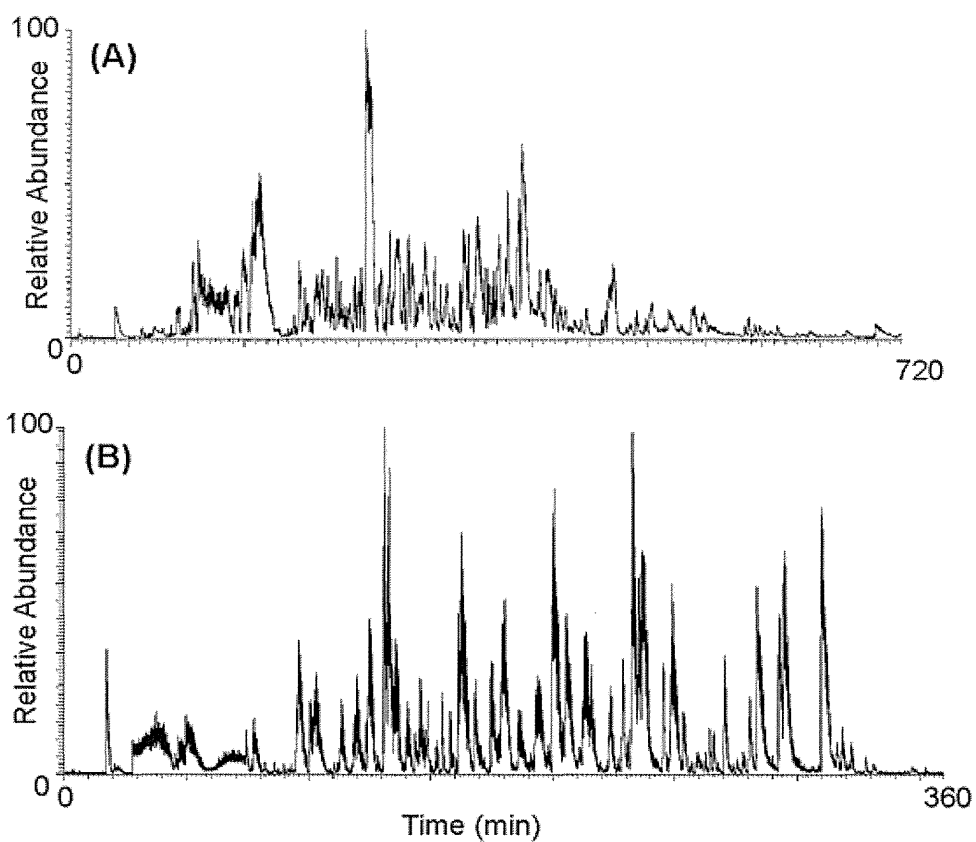


図4. iPS細胞由来タンパク質のLC/MS分析により得られたベースピーククロマトグラム.
(A) Whole cell lysate由来タンパク質、(B)ビオチン標識法により精製した膜タンパク質

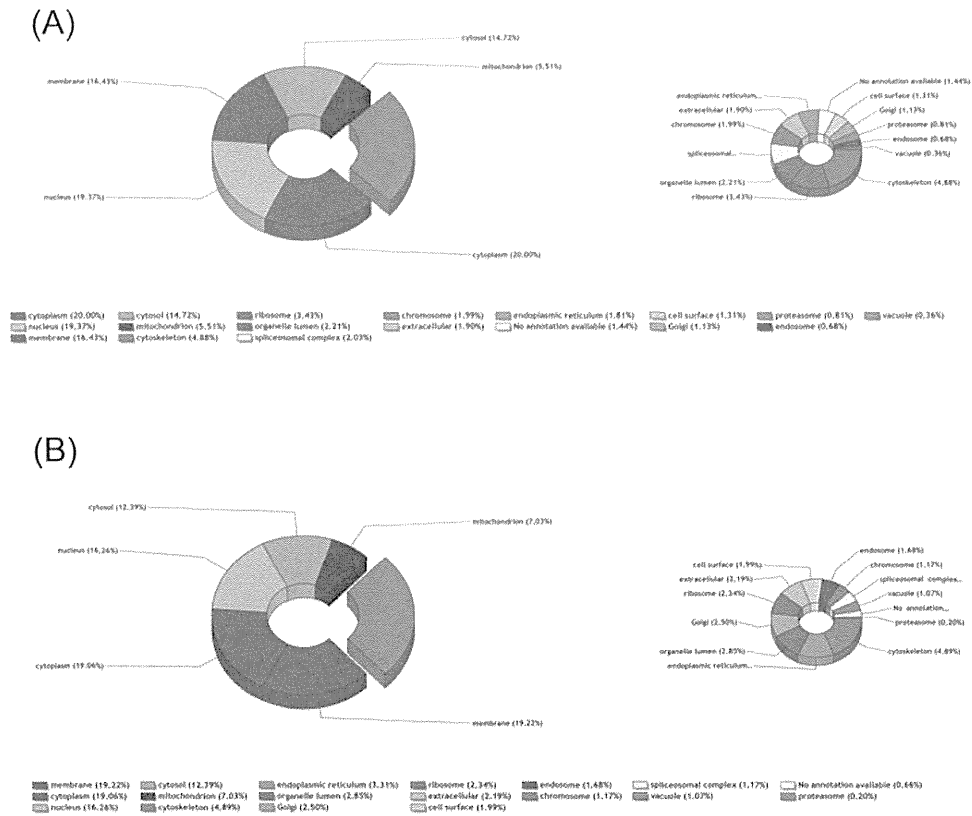
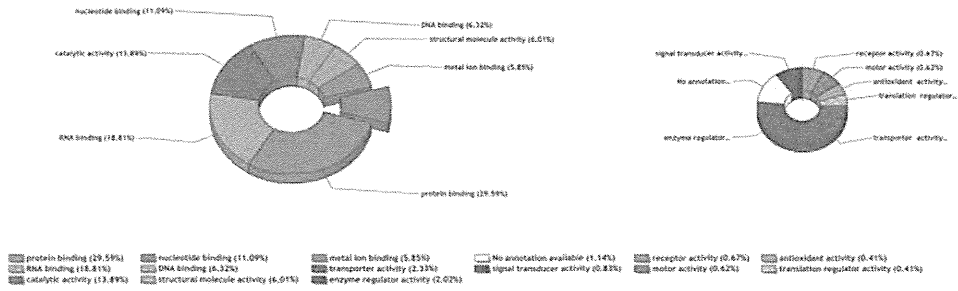


図5. 同定されたヒトiPS細胞由来タンパク質の細胞内局在に基づく分類。
 (A) Whole cell lysate由来タンパク質, (B)ビオチン標識法により精製した膜タンパク質

(A)



(B)

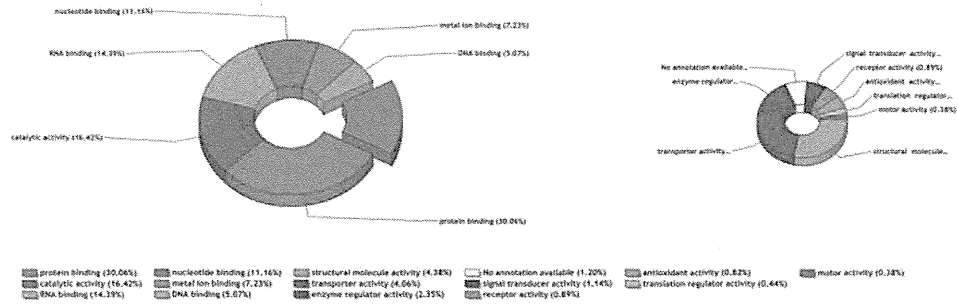
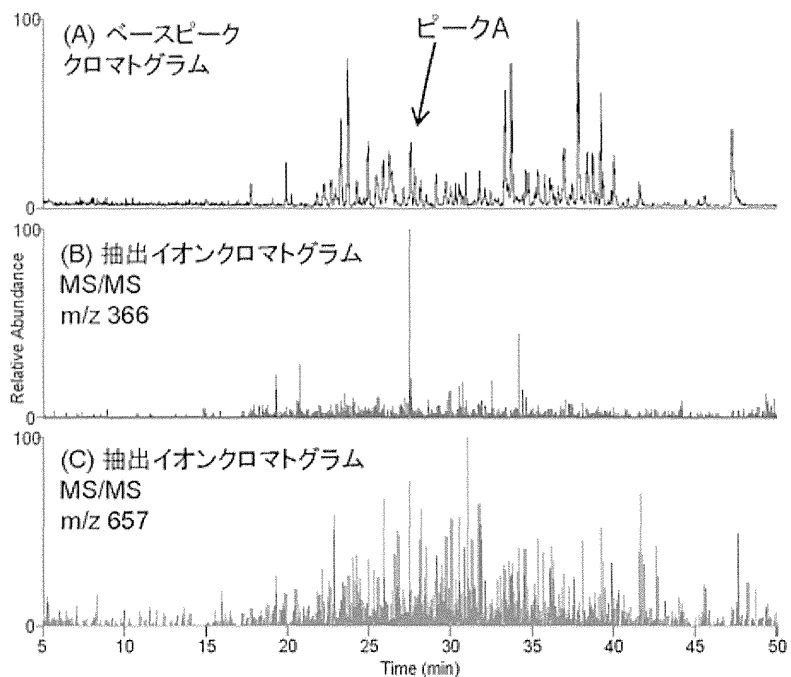


図6. 同定されたヒトiPS細胞由来タンパク質の機能に基づく分類。
 (A) Whole cell lysate由来タンパク質, (B) ビオチン標識法により精製した膜タンパク質



(D) シアル酸含有糖鎖が付加したペプチドのMS/MSスペクトル

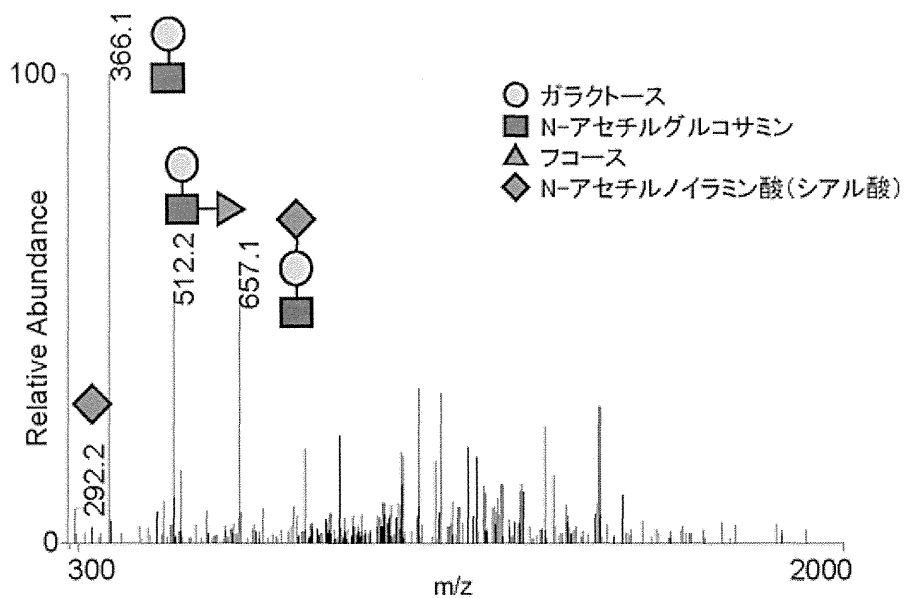


図7. シアロ糖鎖付加糖ペプチドの確認

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(医薬品等規制調和・評価研究事業))
分担・協力総合研究報告書

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－

分担研究者 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

細胞加工医薬品などの再生医療製品の実用化においては、ウイルス感染をはじめとした安全性上の懸念について十分注意する必要がある。ウイルス感染のリスクが高い状態としては、患者が免疫抑制状態にある場合や妊娠可能性のある女性の場合、ドナーに海外渡航歴がある場合などが考えられるため、これらの場合について文献等を調査した。また、副作用症例報告・感染症週報・病原微生物検出情報をもとにしてウイルス感染リスクを評価した。さらに、免疫抑制状態においてリスクが高いと考えられるウイルスについては、副作用症例報告のデータを利用してリスク因子についても検討した。

A. 研究目的

有効な治療方法がない疾患を対象として、細胞加工医薬品など再生医療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、ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品に関する通知が、厚生労働省から発出されている。これによれば、ドナーの選択基準として「特にB型肝炎・C型肝炎・ヒト免疫不全ウイルス感染症・成人T細胞白血病・パルボウイルスB19(B19)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)感染・エプスタインバーウイルス(EBV)感染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。すなわち、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、それ以外のウイルスについては何も示されていない。

そこで、患者が免疫抑制状態にある場合については、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用いて報告されている症状を調査した。また、妊娠可能性のある女性の場合、ドナーに海外渡航歴がある場合については公表文献等を調査した。さらに、PMDAが公開している副作用症例報告(JADER)と感染症研究所が公表している感染症週報(IDWR)及び病原微生物検出情報(IASR)をもとにしてウイルス感染リスクを評価した。一方、国内外の移植学会のガイドラインや学術論文には、性別や年齢が感染症のリスク因子であると記載されている場合がある。そこで、免疫抑制状態においてリスクが高いと考えられるウイルスについて、JADERを利用して、性別・年齢がリスク因子である可能性を検討した。

B. 研究方法

B-1. 患者が免疫抑制状態にある場合や妊娠可

能性のある女性の場合、ドナーに海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスに関する調査

患者が免疫抑制状態にある場合に注意すべきウイルスについては、低分子の免疫抑制剤や抗体関連医薬品の副作用一覧を用いて報告されている症状を調査した（表1）。患者が妊娠可能性のある女性の場合、及びドナーに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、公表文献の他、厚生労働省の人口動態統計・国立感染症研究所や米国疾病予防管理センター（CDC）のホームページ等をもとにして、感染率や垂直伝播率、死亡例数や死亡率等を調査した。

B-2. JADER または IASR 及び IDWR を利用したリスク分析

患者が免疫抑制状態にある場合のウイルス感染リスク分析を行うため、JADER（2013年11月）の症例報告ラインリストについて、医薬品一般名に抗体関連医薬品または低分子の免疫抑制剤を含み、かつ副作用名に表1に示したウイルス感染等の症状を含む症例を収集した。ISOが定めたリ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、まず頻度ランクを表2のように定義した。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、重篤度ランクも定義した。ただし、死亡例には「被疑薬と死亡との因果関係が認められないもの」があり、ここでは除外している。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。

これとは別に、IASR（2014年3月）及びIDWR（2013年9月）に掲載された数字から得られる週平均報告数をもとにして頻度ランクを定義し（表3）、重篤度ランクについては情報不足のため、便宜上累積報告数が記載され

ているかどうかで定義して、これもPHA法によってリスク分析を行った。

B-3. JADER を利用したリスク因子の検討

2014年11月の時点で、副作用名にウイルス感染を含む症例についてJADERを用いて検索した。報告されている医薬品が10以下の場合にはすべての医薬品について、10より多い場合は医薬品名にマブ・セプト・グロブリンを含むもの（抗体関連のバイオ医薬）またはシクロスポリン・タクロリムス・プレドニゾロン・ミコフェノール酸・メトトレキサート（低分子の免疫抑制剤）について、当該ウイルス感染症と全有害事象とを検索した。これらを性別・年代別に集計して、性別・60代以上・10代以下における粗オッズ比と95%信頼区間を算出した。

C. 研究結果

C-1. 患者が免疫抑制状態にある場合や妊娠可能性のある女性の場合、ドナーに海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスに関する調査

免疫抑制状態にある場合に注意すべきウイルスについては、B-1で述べたとおり、副作用一覧を用いて報告されている症状を調査した（表1）。妊娠可能性のある女性の場合、ドナーに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、概要のリストを表4と5に示した。

C-2. JADER または IASR 及び IDWR を利用したリスク分析

JADERを用いたPHA法で得られた結果を表6に示した。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、水痘帯状疱疹ウイルス、HBV、BKウイルス、EBV、インフルエンザウイルス、C型肝炎ウイルス、HSV、JCウイルス（JCV）、B19、アデノウイルス、HPV、HHV-6、RSウイルス、ヒトヘルペスウイルス8型、ヒトロタウイルス、HIV、HEV、及びA型肝炎ウイル

スの19種類であった。PHA法においては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。また、IASR及びIDWRを用いて得られた結果を表7に示した。JADERの場合と異なり、HIV、風疹ウイルス、及び麻疹ウイルスのリスクがもっとも高いと考えられた。

C-3. JADER を利用したリスク因子の検討

ウイルス感染症のリスク因子分析結果は、表8にまとめた。CMVについては、シクロスポリン内用薬において10代以下でリスクが低いという結果であったが、タクロリムス内用薬・タクロリムス注射薬・メトトレキサートにおいては10代以下でリスクが有意に高かった。必ずしも一般的ではないものの、特に10代以下ではCMVに注意すべきと考えられる。なお、シクロスポリン注射薬では60代以上、タクロリムス注射薬では女性でリスクが高いものの、医薬品によっては逆の結果が出ており、いずれも一般的なリスク因子とは言えなかった。

VZV（水痘・帯状疱疹）については、タクロリムス内用薬において60代以上でリスクが低いものの、インフリキシマブ・トシリズマブにおいては60代以上でリスクが有意に高かった。その他、インフリキシマブ・抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（ATG）では女性、ATG・ミコフェノール酸モフェチルでは10代以下でリスクが高かった。

HBVに関しては、メトトレキサートにおいて60代以上でリスクが低いものの、リツキシマブ・タクロリムス内用薬・タクロリムス注射薬においては60代以上でリスクが有意に高かった。

BKVについては、シクロスポリン内用薬において60代以上でリスクが低いという結果であったが、タクロリムス注射薬・ミコフェノール酸モフェチルにおいては60代以上でリスクが有意に高かった。また、タクロリムス内用

薬・ミコフェノール酸モフェチルにおいて女性で有意にリスクが低い、すなわち男性でリスクが高かった。

EBVについては、ATG・シクロスポリン内用薬・タクロリムス内用薬・タクロリムス注射薬・ミコフェノール酸モフェチルにおいて10代以下でリスクが有意に高く、逆の傾向を示す医薬品もなかったことから、かなり一般的なリスク因子であるといえた。

FLUについては、トシリズマブにおいて10代以下でリスクが有意に高く、他の医薬品においても同様な傾向が認められた。その他、HCVに関しては、タクロリムス注射薬において60代以上でリスクが有意に高いものの、一般的な結果とはいえなかった。AdVとJCVについては、とくに有意な結果は得られなかった。

HSV（カポジ水痘様発疹）については、タクロリムス外用薬において10代以下でリスクが有意に高かった。HHV-6（突発性発疹）については、アロプリノールにおいて10代以下でリスクが有意に高いものの、カルバマゼピンやラモトリギン同様免疫抑制剤ではないため、ウイルス感染症とは関連しない可能性もある。

B19（伝染性紅斑・赤芽球瘡）については、プレドニゾロン・カルバマゼピンにおいて10代以下、ミコフェノール酸モフェチルにおいて60代以上でリスクが高く、エポエチン α においては女性で有意にリスクが低い、すなわち男性でリスクが高いものの、いずれも一般的ではなかった。なお、各種のエリスロポエチン製剤やカルバマゼピンでは伝染性紅斑の報告がなく、免疫抑制剤でもないため、ウイルス感染症とは関連しない可能性が強い。

D. 考察

D-1. 患者が免疫抑制状態にある場合や妊娠可能性のある女性の場合、ドナーに海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスに関する調査

ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品に関する

通知において、(常に)問診及び検査により否定することとされている B19 については、初期の小規模ケースコントロール研究において、胎児死亡率がコントロール(水痘)の2倍から3倍であるとされていたが、近年の一般住民を対象にした大規模コホート研究では、胎児死亡率はコントロール(IgM 抗体陰性)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(表4)。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らないため、注意が必要と考えられる。また、ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品に関する通知において、必要に応じて検査により否定することとされている WNV の死亡率は4または5%であり、特別に高い数字ではなかった(表5)。WNV は IASR に項目があるものの、報告数は0である。報告数や死亡率だけでなく、潜伏期間(WNV では3-15日)、不顕性感染率(WNV では80%程度)、持続感染性等も考慮するべきと思われた。

D-2. JADER または IASR 及び IDWR を利用したリスク分析

JADER を用いたリスク分析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と考えられることから、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、IASR 及び IDWR を用いたリスク分析については、IASR のみで報告されているウイルスが20種類あって、この中にはCMVやEBVも含まれており、IDWR における累積報告数記載の有無だけで重篤度ランクをつけるのは無理があると思われた。網羅的とは言えないが、表3に記載した死亡率等を利用するのも一つの方法かもしれ

ない。

D-3. JADER を利用したリスク因子の検討

FLU 感染の高危険群としては、造血細胞移植学会のガイドラインにおいて、65歳以上の高齢者・5歳以下の小児・妊婦・慢性的疾患を有する患者(気管支喘息等の呼吸器疾患・慢性心不全・先天性心疾患等の循環器疾患・糖尿病・腎不全・免疫不全)が挙げられている。本研究においても、トシリズマブにおいて10代以下でリスクが有意に高いものの、60代以上についてはむしろリスクが低かった。同様な傾向はCMVでも認められており、対照群に10代以下を含まない形で計算するべきかもしれない。なお、造血細胞移植学会のガイドラインにはCMV感染のリスク因子も列挙されているが、性別や年齢に関するリスク因子の記載はない。

VZV については、欧州白血病感染症学会のガイドラインには50歳以上がリスク因子であるとの記載があるものの(Styczynski, 2009)、エビデンスは明確でない。ただし、带状疱疹ワクチンの臨床試験によれば、ワクチン投与群でもプラセボ投与群でも70代以上の患者では60代の患者よりも带状疱疹にかかる割合が高いことが示されている。特にデータは示さないが、本研究でも複数医薬品の年代別解析において同様な傾向が観察されており、とくに70代以上の患者はリスクが高いと考えられた。一方、EBVについては、10代以下はかなり一般的なリスク因子であるといえたが、欧州白血病感染症学会のガイドラインにEBVのリスク因子が列挙されているにもかかわらず、年齢に関するリスク因子の記載はない。

欧州白血病感染症学会のガイドラインにはHSVのリスク因子が記載されていないものの、このガイドラインが引用している論文によれば、35歳以上の患者と女性患者がHSV感染の

リスク因子とされている (Chakrabarti et al, 2000). 本研究でもシクロスポリン内用薬において女性のリスクが高い傾向にあり, トシリズマブにおいても全例が女性患者であったが, 例数が少ないために有意な結果は得られなかった. また, タクロリムス外用薬ではむしろ女性のリスクが低い傾向にあった. エビデンスとしてはまだ弱いと考えられる.

本研究では例数の少ないウイルス感染症についてもある程度の傾向をつかむことが目的であったため, 粗オッズ比しか求めていないが, 今後は例数の多い医薬品とウイルス感染症の組み合わせについてロジスティック回帰を行い, 医薬品の適用理由や合併症 (適用理由以外の原疾患), 併用薬等がリスク因子である可能性を検討したい.

本研究の長所は, いくつかの医薬品については発現時期の明らかな症例が多数あるために患者背景も解析できたこと, 複数の有害事象について同様な基準で客観的・迅速にリスク因子の候補を同定できたことである.

限界としては, 自発報告であるために過少報告や重複報告の可能性があること, 性別や年齢・適用理由以外の因子, とくに身長や体重 (BMI)・喫煙歴等, 欠損が多い因子については比較が困難であること等があげられる.

E. 結論

再生医療等製品が実用化された場合は, 特に患者が免疫抑制状態の場合が多いと考えられるため, 免疫抑制剤投与後の各種ウイルス感染症について, JADER を用いてリスク評価を行い, リスク因子も検討した. その結果, 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. EBV に関しては, 10 代以下がリスク因子であることが示された. CMV・VZV についても 10 代以下がリスク因子である可能性が示唆され, VZV・

HBV・BKV については 60 代以上がリスク因子である可能性が示唆された. VZV については女性, BKV については男性がリスク因子である可能性も示唆された. 一方, IASR 及び IDWR を用いて検討した場合は, HIV, 風疹ウイルス, 及び麻疹ウイルスのリスクがもっとも高いと考えられた. その他, 患者が妊娠可能性のある女性の場合やドナーに海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスについて感染率や死亡率等を調査した. 持続感染性等も考慮すべきと考えられた.

F. 健康危険情報

免疫抑制状態においてリスクの高いと考えられるウイルス感染症について, JADER のデータを利用して, 性別・60 代以上・10 代以下がリスク因子である可能性を検討した. その結果, EBV に関しては, 10 代以下がリスク因子であることが示された. CMV・VZV についても 10 代以下がリスク因子である可能性が示唆され, VZV・HBV・BKV については 60 代以上がリスク因子である可能性が示唆された. VZV については女性, BKV については男性がリスク因子である可能性も示唆された.

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 45(5) 436-441, 2014

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. 9) 東京

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

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 JADER を使用した PHA 法における頻度及び重篤度ランクの定義と尺度

	ランク	定義
頻度	9	報告件数が 160 以上である
	7	80 以上 160 未満である
	5	40 以上 80 未満である
	3	20 以上 40 未満である
	1	20 未満である
重篤度	9	重篤例の割合が 80%以上である
	7	60%以上 80%未満である
	5	40%以上 60%未満である
	3	20%以上 40%未満である
	1	20%未満である

表3 IASR 及び IDWR をもとにした PHA 法における頻度及び重篤度ランクの定義と尺度

	ランク	定義
頻度	9	IASR 及び IDWR における週平均報告数のうち多いほうが 1000 以上である
	7	100 以上 1000 未満である
	5	10 以上 100 未満である
	3	1 以上 10 未満である
	1	1 未満である
重篤度	9	IDWR に累積報告数が記載されている
	1	累積報告数が記載されていない

表4 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	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.
	IDWR, 2013	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	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.
	Singhal, 2009	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.
	Park, 2012	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	英国で B19 に感染した妊娠女性 427 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, コントロールの水痘 (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.
	Yaegashi, 2001	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.
	Enders, 2004	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, コントロールの水痘 (5.4%) より

	<p>Sarfraz, 2009</p> <p>Lassen, 2012</p>	<p>も高かった。</p> <p>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。</p> <p>デンマークで 2918 件の妊娠登録と 8429 件の出生登録を用いて調査した結果、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。</p>
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	<p>Kumar, 2004</p> <p>Boccia, 2006</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>
CMV	<p>Yow, 1988</p> <p>Colugnati, 2007</p> <p>Singhal, 2009</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
HSV	<p>Brown, 1991</p> <p>MMWR, 2006</p> <p>Singhal, 2009</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

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5 ドナーに海外渡航歴がある場合等に注意すべきウイルス

ウイルス名	参考資料	概要
WNV	感染症研 HP 米国 CDC	2001 年末までに、北米では149例のウエストナイル脳炎患者が発症し、死亡者は18人認められている。累計の死亡率は4%。 2012年には5674例が発症し、286例（5%）が死亡している。
麻疹ウイルス	感染症研 HP	我が国では麻疹による死亡例が毎年報告されており、厚生省（現厚生労働省）の人口動態統計をみると、数千人の麻疹による死亡者が出ていた50年前と比較すると死亡数の減少は著しいが、現在もなお数十名の死亡例があり、年齢的には0～4歳児が大半を占め、特に0、1歳児の占める割合が多い。
SFTSV	感染症研 HP	致死率は6.3～30%と報告されている。日本では40例が報告されており、死亡例は13例である（33%）。
ポリオウイルス	感染症研 HP	死亡率に関しては、小児では2～5%であるが、成人では15～30%と高くなり、特に妊婦では重症になる傾向がある。球麻痺を合併した場合の死亡率は、25～75%と高率である。
デングウイルス	感染症研 HP	致死率は国により、数パーセントから1パーセント以下と様々である。
チクングニアウイルス	感染症研 HP	レユニオン島では、2005年の3月から2006年の2月までに15万人以上の患者が発生し、死者237人が報告された。
鳥インフルエンザウイルス	感染症研 HP	平成26年3月27日現在、中国本土および台湾・香港・マレーシアから400例の症例が報告されており、