

# 平成16年度薬事・食品衛生審議会安全対策部会

## 伝達性海綿状脳症対策調査会

### 議 事 次 第

日時：平成17年3月24日（木）

16：00～18：00

場所：明治記念館 富士（1）の間

#### 議題

- 議題1 エタネルセプト製剤投与中にクロイツフェルト・ヤコブ病を発症した海外症例について
- 議題2 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の感染ルートの調査結果を踏まえた献血に係る対応等について（報告）
- 議題3 その他

## 配布資料一覧

- 資料 1-1 : エタネルセプト製剤投与中にクロイツフェルト・ヤコブ病を  
発症した海外症例について
- 資料 1-2 : 医薬品感染症症例報告書 (アメリカ)
- 資料 1-3 : 医薬品感染症症例報告書 (フランス)
- 資料 1-4 : エンブレルに関するワイス株式会社の見解
- 資料 2-1 : 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) に係る感染経  
路について
- 資料 2-2 : 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の感染ルートの調査結果  
を踏まえた献血に係る対応等について (案)
- 資料 2-3 : 日本における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病第一症例が  
確認されたことを受けた献血の受入れに係る対応について  
(事務連絡)
- 資料 2-4 : 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病及び BSE の発生数
- 資料 2-5 : わが国及び諸外国における英国等長期滞在経験者の供血停止  
措置 (平成 15 年 3 月作成資料)
- 資料 2-6 : 自国の献血血液の血液製剤への使用状況  
(平成 15 年 3 月作成資料)
- 資料 2-7 : 血漿分画製剤の製造工程中のプリオン除去等に係る安全性確  
保について (平成 17 年 1 月血液事業部会運営委員会資料)
- 資料 3 : 人由来原材料を使用した医薬品、医療器具等の品質及び安全  
性の強化について  
(平成 17 年 2 月 9 日付薬食発第 0209003 号医薬食品局長通知)

**資料 1 - 1**

**エタネルセプト製剤投与中にクロイツフェルト・ヤコブ病を  
発症した海外症例について**

**Wyeth KK**  
**平成 17 年 3 月 24 日**

## I. 症例紹介

### ①北米の症例

発現有害事象:クロイツフェルト・ヤコブ病、コクサッキーウイルス感染、体重増加

患者		本剤	症 状		転帰
性・年齢	使用理由	投与期間	経過及び処置		
女性 50歳代	関節リウマチ (15年前より罹病)	11ヵ月	投与 5ヵ月後 投与 7ヵ月後 投与 10ヵ月後 投与 11ヵ月後 中止 6日後 中止 17日後	手足に水疱を発現し、コクサッキーウイルス感染と診断された。 記憶障害が発現。 MMSE*スコア 27 に低下(質問を思い出すことができない、日付および場所の失見当識)。 10ヵ月間で体重が約 11 kg 増加、家の周りを裸で歩くといった奇怪な行動を示した。髄液検体は正常であったが、MRI で主に右側頭部および頭頂部の皮質に高信号が認められた。MRA では異常はみられなかったが、脳波検査では広汎性の徐波化が認められた。 卒中発作が疑われ入院、MRI により T2 強調像で皮質および基底核に高信号が認められ、クロイツフェルト・ヤコブ病と診断された。2 日後に退院し、ホスピスケアに移行した。退院 4 日後に本剤の投与を中止した。 家族の世話に抵抗するようになって再入院。運動失調と知覚過敏が見られ、腸および膀胱のコントロール不能となった。 死亡。 病理組織学的検査、免疫組織学的検査およびプリオン型識別のため、脳組織は検査機関に送付されている(最終結果未入手**).	死亡
併用薬		ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、ロラタジン、バルサルタン、ヒドロクロロチアジド、メトレキサート、葉酸			
服用歴		ヒドロキシクロロキン、スリンダク、金剤、メトレキサート、経口デキサメタゾン、Atridol(メカルバモール、インドメタシン、ベタメタゾン)			
海外渡航歴		子供の頃にメキシコへ行ったことがある以外は外国への旅行経験はなく、英国やカナダにも旅行したことはなかった。			
家族歴		父親(脳腫瘍)、兄弟 2 人と母親(卒中発作)			
入院時の神経科医の意見		クロイツフェルト・ヤコブ病とエンブレルとの関連性は無い。			

※MMSE(ミニメンタルステート検査):認知機能の指標となる。30点を満点とし、26点未満は軽度、22点未満は重度の認知機能障害の疑いがある。

\*\* : US National Prion Disease Pathology Surveillance Center は、米国症例の病理学診断をはじめている。この症例を完全に分析するには、さらに評価が必要だが、結果は変異型 CJD の診断基準に一致しなかった。従って、現時点でこの症例が変異型 CJD である可能性はきわめて低い。

②ヨーロッパの症例

発現有害事象: クロイツフェルト・ヤコブ病、進行性多巣性白質脳症、JC ウイルス感染、複視、幻視、失行症、失語症、CSF 蛋白異常、頭痛、MRI 異常、EEG 異常、神経学的無視症候群、盲、失見当識

患者		本剤	症 状	
性・年齢	使用理由	投与期間	経過及び処置	転帰
女性 70歳代	関節リウマチ	1年2ヵ月	<p>投与 1年後 投与1年2ヵ月後 中止 1ヵ月後 中止 6ヵ月後 中止 9ヶ月後 中止 約1年後</p> <p>複視、頭痛および幻視が発現。 本剤の投与を中止。 入院。臨床検査において、中等度の右側空間無視、失行症および進行性失語症が確認された。脳波は周期性複合波(2周期/秒)を伴う背景脳波の平坦化を示し、MRI では後頭部および頭頂部における高信号を示した。また、CSF*中の 14-3-3 蛋白*が偽陽性であり、S100 蛋白*値が上昇していた。これらの検査結果より、クロイツフェルト・ヤコブ病が疑われた。 神経学的認知症状増悪のため、再入院。脳波検査において一過性の偽周期性波形が記録され、MRI 画像上の病変部位の拡大が見られた。再度実施された CSF 検査において、JC ポリオーマウイルスに対する PCR が陽性であり、進行性多巣性白質脳症の診断が示唆され、クロイツフェルト・ヤコブ病の診断は否定された。 その他の CSF 検査所見 14-3-3 蛋白:陰性、S100 蛋白:陽性(8.59 μg/L)、細胞数:3/mm<sup>3</sup>、赤血球数:1730、CSF 蛋白:0.47 g/L、グルコース:3.1 g/L、クロール:122 g/L 再度実施された CSF 検査において、JC ポリオーマウイルスに対する PCR は陰性だった。小脳バイオプシーの結果は正常だった。 患者の病態悪化、再入院。盲および失見当識を呈していた。MRI により、皮質病変の増悪が見られた。CSF 中の 14-3-3 蛋白は陰性であった。再度クロイツフェルト・ヤコブ病が診断名として挙げられた。 コドン 129(Met/Val)の多型性を示した。 その後患者は未回復である。</p>	未回復
併用薬		メトトレキサート		
治療歴		アラバの服用歴があった。硬膜、角膜または鼓膜の移植や神経手術、定位 EEG を受けたことはなく、ゴナドトロピンの成長ホルモン投与を受けたこともなかった。		
家族歴		なし		
神経科医の意見		臨床経過、検査結果は、弧発性 CJD の診断に一致し、コドン 129(Met/Val)の多型性から変異型 CJD は否定された。		

※CSF:脳脊髄液

14-3-3 蛋白:クロイツフェルト・ヤコブ病等で髄液中に発現する異常蛋白

S100 蛋白:炎症、がん、アルツハイマー症などの疾患と関連するといわれる低分子酸性蛋白

JC ポリオーマウイルス:進行性多病巣性白質脳症の原因ウイルス

なお、これらの情報については、医療関係者より自発報告として提供されたものであり、医学的知見や新たな情報により、本資料作成時以降に変更される可能性がある。

## II.病態比較

表1 孤発性 CJDと変異型 CJD の差異

		孤発性 CJD	変異型 CJD
①	発症年齢	44～70 歳 (平均 63 歳)	12～74 歳 (平均 29 歳)
②	発現様式と経過	急性、急速に進行	Insidious onset、緩徐な進行
③	症状	食欲低下、倦怠 進行性痴呆、ミオクローヌス	抑うつ、しびれ 行動異常、性格変化、舞踏運動、 小脳失調、ミオクローヌス
④	脳波上の PSD	ほぼ 100%	なし
⑤	MRI	基底核	pulvinar
⑥	病理・病変分布	大脳皮質、小脳	基底核、視床に強い
⑦	Kuru 斑	シナプス性 (びまん性)	Kuru 斑、無数に出現 (florid plaque)
⑧	プリオン蛋白	1 型	2B 型、4 型

表2 今回の 2 症例の所見

北米症例		ヨーロッパ症例	
①	50 歳代	①	70 歳代
②	発症から 4 ヶ月で死亡	②	発症から 1 年以内に急激に悪化
③	記憶障害、失見当識	③	失行症、失語症、盲、失見当識
④	Diffuse slowing	④	2cycle/秒程度の周期性の脳波複合
⑤	T2 強調像で皮質及び基底核に高信号 Pulvinar なし	⑤	後頭部及び頭頂部に高信号、皮質病変悪化 Pulvinar なし
⑥	検査中**	⑥	現在生存中
⑦	Florid plaque なし	⑦	情報なし
⑧	1 型	⑧	情報なし
本剤投与期間：7 ヶ月 (発症時に中止)		本剤投与期間：1 年 (発症時に中止)	

\*\* : US National Prion Disease Pathology Surveillance Center は、米国症例の病理学診断をはじめている。この症例を完全に分析するには、さらに評価が必要だが、結果は変異型 CJD の診断基準に一致しなかった。従って、現時点でこの症例が変異型 CJD である可能性はきわめて低い。

- ・ いずれの項目においても、変異型 CJD を疑わせる所見は得られていない。
- ・ 北米の症例は臨床所見、病理学的検査から変異型 CJD を否定できる。ヨーロッパの症例は孤発性 CJD の可能性が高い。
- ・ また、両症例とも本剤投与期間は短期間 (7 ヶ月、1 年) であり、また発症時に中止している。
- ・ 日本の研究において、汚染硬膜移植により CJD 感染を起こした 97 例における、手術から発症までの潜伏期間は平均 122 ヶ月 (14 ヶ月～275 ヶ月) と報告されており、今回の 2 症例の薬剤投与開始から発症までの期間はこれに比べ著しく短い。
- ・ このため、変異型 CJD であったとしても、他の要因 (食事等) による感染が疑われる。

### III.疫学的評価

etanercept の治療を受けた患者における CJD の報告率が期待値よりも高いという証拠はない。この CJD2 症例は、総曝露量と年齢構成に基づく etanercept 患者群から求めた(疫学的な)期待症例数の範囲以内だった。しかしながら、CJD は一般人口の中で非常に稀で数が小さいためこの分析の検出力には限界がある。

エンブレルの総曝露量: 578,000 人年 (1998 年-2005 年 1 月)

年齢構成に基づく CJD 発症の期待値: 1.05

SIR: 1.90 (95% CI: 0.1, 97.4)

### IV. 製造工程におけるリスク評価の要約

薬食審査発第 0801001 号に従ったリスク評価に加え、定量的及び定性的アプローチによるリスク評価を行った。これらの評価の結果、製品の初期製造工程において用いられる血清による TSE 感染のリスクは極めて低いことが示された。

以上のことより、Enbrel を投与される患者への TSE 感染のリスクは極めて低い。

### V. 今後の対応

#### 1. 治験中の医療機関、症例への対応

- 1) 海外において、本剤使用中に CJD を疑わせる症例が 2 例報告されたことを、速やかに情報提供する。
- 2) 伝達性海綿状脳症調査会の結果も踏まえ、説明資料を作成し情報提供する。
- 3) 上記の対応を実施し、再度、治験継続の意思を確認した上で治験を継続します。

#### 2. 市販について

- 1) 当社はエンブレル治療による変異型 CJD 感染のリスクは極めて低いと確信している。
- 2) 当社としては、現在検討中の症例を継続してフォローするとともに、厚生労働省及び専門家に対して、情報提供を継続する。
- 3) 当社は、販売開始後、使用される患者さんを厳しくモニターする患者登録を行う予定である。
- 4) 当社は可能な限り速やかに患者さんに本剤を提供したいと考えているが、その時期については厚生労働省及び伝達性海綿状脳症調査会と協議の上、決定する予定である。