

エタネルセプト製剤に関する追加情報

平成17年6月

ワイス株式会社

エタネルセプト (エンブレル) について (平成17年5月31日現在の状況)

- ①発売日：平成17年3月30日
- ②発売後の国内出荷数量：28,980バイアル
- ③全例調査登録数：1,215人
- ④副作用報告件数：86例・105件
(うち厚生労働省報告：9例 [1例今後報告予定])
- ⑤今までに報告されている主な副作用：注射部位反応 (14件)、発疹 (12件)、発熱 (11件)、倦怠感 (6件)、悪心、気管支炎、鼻咽頭炎、搔痒症 (各3件) 等
- ⑥CJDを疑わせる症例報告の有無：(国内)無し (国外):2例 (米・仏各1例)
前回 (3/24)の伝達性海綿状脳症対策調査会調査会にて報告済

CJDの疑われる国外2症例に関する、前回調査会以降の追加情報

①米国症例

2005/4/19 National Prion Disease Pathology Surveillance Center が最終報告書作成

2005/4/24 米国 Amgen 社が上記報告書入手

2005/5/4 米国 Wyeth 社が上記報告書入手

2005/5/16 ワイス社が、米国 Wyeth 社より上記報告書内容を反映した CIOMS Report 入手
報告書内容：

- ・以下の3点より、患者の病型は sCJD VV1 と診断された。
 - 1)病理組織学的病変の局所所見および分布
 - 2)PrP 免疫染色のパターンおよび分布
 - 3)ウエスタンブロットにより確認された異常な PrP の特徴なお、コドン 129 遺伝子多型は、バリンホモ接合 (VV) であった。

②フランス症例

2005/4/5 ワイス社が、米国 Wyeth 社より小脳生検についての詳細情報確認内容を反映した
CIOMS Report 入手

CIOMS Report 内容：

- ・「小脳生検」の報告は、フランスの報告「Amygdale Biopsy」を、米国にて当初「Amygdale = Cerebellum amygdala (小脳扁桃)」と解釈していたが、その後の確認により、フランス語の「Amygdale」は「Tonsil」を意味し、実際には「Tonsil Biopsy (扁桃生検)」であったことが判明した。
(結果:陰性)
- ・以後の追加情報は現時点では得られていない(患者生存中)。

症例紹介

①米国の症例

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 | | |
|------------------------|----------------------|---|---|---|----|
| 性・年齢 | 使用理由 | 投与期間 | 経過及び処置 | | 転帰 |
| 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 中止 3ヵ月後 | 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た。 <u>National Prion Disease Pathology Surveillance Center が、患者の病型は sCJD VV1 であると確定診断を行った。</u> | 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、メトトレキサート、経ロデキサメタゾン、Atridol(メトカルバモール、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) | | | |
| 担当のリウマチ専門医と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。 | | | |

②フランスの症例

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 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/mm³、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、扁桃生検:陰性 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。 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 | | |
| 主治医の意見 | | 事象は偶発的であり、本剤は疾患の増悪に関与した可能性があるにすぎない。 | | |

National Prion Disease Pathology Surveillance Center

Sponsored by the American Association of Neuropathologists (AANP)

<http://www.cidsurveillance.com>

Office:

Dr. Piedluigi Gambetti, Director
 Dr. Bernardino Ghetti, Co-Director
 Dr. Shu G. Chen, Associate Director
 Dr. Clive Hamlin, Director, Clinical Laboratory
 Dr. Stuart Schwartz, Genetic Analyst
 Dr. Man-Sun Sy, Immunohistochemical Analysis, Consultant
 Dr. Robert B. Petersen, Genetic Analysis, Consultant
 Dr. Mark Cohen, Histopathology
 Carrie Harris, Center Manager

Advisory Committee:

Dr. Barbara Craft
 Dr. Stephen DeArmond
 Dr. Daniel Ped

April 19, 2005

Dr. Narinder Bhullar
 Neurology
 150 Carnation Drive, Ste. 3
 Freedom, California 95019

Dear Dr. Bhullar,

We have now completed the diagnostic study of your case ~~██████████~~ (our #O2005-263).

We have carried out histopathological and immunohistochemical examinations, characterized the abnormal prion protein (PrP) by Western blot and sequenced the PrP gene.

The histopathological examination reveals severe, extensive spongiform degeneration (SD) throughout the cerebral cortex. The SD is more severe in the frontal cortex than in the occipital cortex and also is severe in the hippocampus where it involves not only the entorhinal cortex but also the hippocampal gyrus. The SD is moderate in the basal ganglia and thalamus. In the cerebellum, there is no SD except for the molecular layer in the vermis. There are several relatively large plaques in the cerebral cortex apparently in early stages of maturation. No plaques are seen in the cerebellum. "Florid" plaques characteristic of variant CJD are not seen.

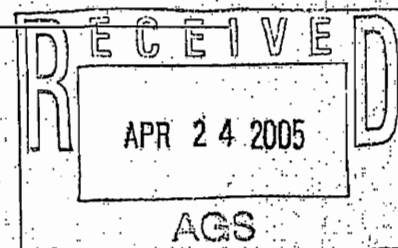
Immunostaining for PrP is definitely positive in the cerebral cortex with a pattern that is strictly "synaptic". The PrP staining distribution is different from that of sCJD MM(MV)1 because the entire hippocampus appears to be immunostained while the cerebellum is not stained at all. No PrP staining is seen in the plaques which, on the contrary, immunostain intensely with the antibody 4G8 directed to the Alzheimer's disease (AD) amyloid. The AD plaques are fairly numerous and are mostly of the diffuse type. In addition there is widespread amyloid angiopathy involving leptomeningeal and intraparenchymal vessels. Immunostaining for the protein tau is essentially negative even in the hippocampal formation, excluding the diagnosis of AD.

The immunoblot demonstrates the presence of proteinase-K (PK)-resistant PrP of type 1 (Parchi et al. *Annals of Neurology* 46: 224-233, 1999) with an apparent glycoform ratio characterized by the overrepresentation of the monoglycosylated form over the di- and unglycosylated forms.

Sequencing of the open reading frame of the PrP gene shows no mutation excluding that the prion disease in the case you submitted is familial according to the current criteria for familial prion diseases (Kong et al. *Prion Biology and Diseases* 2 ed. Prusiner, S, Editor, 2004, pp. 673-775); it also shows valine homozygosity (VV) at the methionine/valine polymorphic codon 129.

MAILING ADDRESS
 Institute of Pathology
 Division of Neuropathology
 Case Western Reserve University
 2085 Adelbert Road
 Cleveland, Ohio 44106-4907

Telephone: 216-368-0587
 Fax: 216-388-4090
 E-Mail: cidsurv@po.cwru.edu



US 110108 (4)