資料３－３

ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）投与後に クロイツフェルト・ヤコブ病が発症した症例について

平成 30 年３月 15 日
医 薬 安 全 対 策 課

１．概要

ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）（以下「本剤」という。）投与後に、クロイツフェルト・ヤコブ病（以下「CJD」という。）を発現した症例が報告された。

当該症例については、平成 30 年２月、厚生労働省のプリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班[1]のサーベイランス委員会において、臨床所見及び検査所見から孤発性 CJD ほぼ確実例と診断され、本剤による CJD 発症の可能性は無きに等しいと考えられると評価された。

以上より、本剤による CJD 伝播の可能性は非常に低く、安全対策は不要と考える。

２．症例

患　　者：女性・70 歳代 使 用 理 由: CD30 陽性 T 細胞性リンパ腫 投 与 期 間: 約 9 ヶ月		
経過	本剤投与開始	
	5 ヶ 月 目	本剤投与中止。
	10 ヶ 月 目	本剤減量投与開始。
	1 年 2 ヶ月目	本剤投与中止。
	1 年 9 ヶ月目	歩行障害、認知機能障害が出現し、その後、亜急性に進行。
	1 年 11 ヶ月目	診察所見、MRI 所見より、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）を疑われた。失調所見が強くなっていた。
	2 年 1 ヶ月目	CJD と診断（認知機能低下、小脳性運動失調症、ミオクローヌス、MRI 所見、脳波所見）。ADL 低下が著明であり、自宅通院困難となった。
	2 年 3 ヶ月目	症状進行のため、療養病院へ転院。ほぼ無言無動状態まで進行。
	2 年 11 ヶ月目	療養先の病院にて死亡（CJD の進行によるものと思われる）。
	転帰：死亡	
検査結果	2 年 1 ヶ月目	**髄液検査** 所見：タンパク 55mg/dL、細胞 1/μL、糖 64mg/dL、NSE 12.1mg/mL

[1] 厚生労働行政推進調査事業費補助金　難治性疾患等政策研究事業　プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

	髄液プリオンタンパク検査：陰性 RT-QuIC 検査：陰性 **MRI 検査** 所見：脳皮質に沿った DWI 高信号領域を認めた。 視床病変なし。 **脳波検査** 所見：周期性同期性放電を認めた。 **遺伝子多型情報** プリオン蛋白のコドン 129：Met/Met プリオン蛋白のコドン 219：Glu/Glu **JC ウイルス検査（進行性多巣性白質脳症除外診断として）** 陰性
他のリスク要因の有無	CJD に関する既知のリスク因子はない。 CJD の家族歴なし。遺伝子検査も行ったが genetic CJD に該当するものはなかった。硬膜移植歴、角膜移植歴なし。渡航歴なし。輸血歴あり。小人症に対するホルモン補充療法施術歴なし。
併用薬	リルマザホン塩酸塩水和物、ゾルピデム酒石酸塩、ラベプラゾールナトリウム、エルデカルシトール、エドキサバントシル酸塩水和物、レノグラスチム（遺伝子組換え）、リファンピシン、エタンブトール塩酸塩、レボフロキサシン水和物、ほか （注）投与経路、投与量及び投与頻度が明確なもの、又は生物由来製品に該当するもののみ具体的な名称を記載。

（参考：CJD 診断基準[2]）

表Ⅲ-1. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準

I. 従来から用いられている診断基準（Masters ら [1]）

A. 確実例（definite）
特徴的な病理所見、またはウエスタンブロットや免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。

B. ほぼ確実例（probable）
病理所見はないが、以下の 1-3 を満たす。
1. 急速進行性認知症
2. 次の 4 項目中 2 項目以上を満たす。
   a. ミオクローヌス
   b. 視覚または小脳症状
   c. 錐体路または錐体外路症状
   d. 無動性無言
3. 脳波上で周期性同期性放電（PSD）を認める。

C. 疑い例（possible）
上記の B の 1 及び 2 を満たすが、脳波上 PSD を欠く場合。

II. 拡大診断基準（WHO [2]）
上記の診断基準の C の疑い例（possible）に入る例で、脳波上 PSD がなくても、脳脊髄液中に 14-3-3 蛋白が検出され臨床経過が 2 年未満の場合、ほぼ確実例（probable）とする。

[2]厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」及び厚生労働行政推進調査事業費補助金　難治性疾患等政策研究事業「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」発行の『プリオン病診療ガイドライン 2017』より引用

1. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol 1979; 5: 177-188.
2. WHO. WHO Manual for Strengthening Diagnosis and Surveillance of Creutzfeldt-Jakob Disease. World Health Organization. Geneva, 1998.

表Ⅴ-4. 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準（EU 2008）[8]

A. 必須条件
1. 経過が 6 ヶ月以上の進行性の精神・神経症候を呈する
2. 一般検査上、他の疾患が否定できる
3. ヒト由来の下垂体ホルモンや硬膜移植による治療歴がない
4. 遺伝性の伝達性海綿状脳症が否定できる

B. 臨床症候
以下の 5 つの症候のうち少なくとも 4 つを認める
1. 発症初期の精神症状（抑うつ、不安、無関心、白閉、妄想）
2. 持続する痛みや異常感覚（あるいはその両者）
3. 失調
4. ミオクローヌス、コレア、ジストニア
5. 認知症

C. 検査所見
確定診断
大脳および小脳に、海綿状変化と florid plaque を伴う異常プリオン蛋白の沈着を認める
その他の検査所見
1. 脳波で周期性同期性放電（PSD）陰性*
2. 頭部 MRI にて両側視床枕高信号
3. 扁桃生検で異常プリオン蛋白陽性**

D. 疫学的所見
疫学的に関連が示されているヒトからヒトへの伝播（輸血など）

E. 診断
1. 確実例（difinite）
A. 必須条件と C. 検査所見の確定診断を満たす
2. ほぼ確実例（probable）
A. 必須条件と B. 臨床症候を満たし、C. 検査所見で脳波上 PSD 陰性と頭部 MRI の両側視床枕高信号を満たす
または
A. 必須条件を満たし、C. 検査所見で扁桃生検による異常プリオン蛋白陽性が確認される
3. 疑い例（possible）
A. 必須条件と B. 臨床症候を満たし、C. 検査所見で脳波上 PSD が陰性

＊ vCJD の発症後期には、稀に PSD を認めることがある。
** 通常、扁桃生検は推奨しない。ただ、臨床症候が vCJD に合致し，頭部 MRI で両側視床枕高信号を認めない例で有用である。

8. 2008/426/EC: Commission Decision of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document number C(2008) 1589) [cited 2012 May 14]. Available from http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:01:EN:HTML.