

資料 4 - 2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書（案）

ホスカルネットナトリウム水和物

造血幹細胞移植後ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ホスカルネットナトリウム水和物	
	販売名：点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL	
	会社名：クリニジェン株式会社	
要望者名	日本造血細胞移植学会	
要望内容	効能・効果	造血幹細胞移植後ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎
	用法・用量	通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1 kg あたり 60 mg を 1 日 3 回、8 時間毎に 1 時間以上かけて 3 週間点滴静注する。なお、必要に応じて投与期間の延長ができる。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

ヒトヘルペスウイルス 6（以下、「HHV-6」）脳炎を発症した患者の予後について、海外の症例報告やメタ・アナリシスにおいて、20～30%の患者は脳炎により死亡し、生存者のうち約半数は記憶障害やてんかん等の後遺症が認められたと報告されていることから、「ア. 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」の基準に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

国内において、HHV-6 脳炎を効能・効果として承認されている薬剤はないことから、「ア. 既存の療法が国内にない」の基準に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	造血幹細胞移植後 HHV-6 脳炎の効能・効果については、承認されていない（平成 30 年 3 月 7 日現在）。
備考	
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	造血幹細胞移植後 HHV-6 脳炎の効能・効果については、承認されていない（平成 30 年 3 月 7 日現在）。
備考	
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	造血幹細胞移植後 HHV-6 脳炎の効能・効果については、承認されていない（平成 30 年 3 月 7 日現在）。
備考	
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	造血幹細胞移植後 HHV-6 脳炎の効能・効果については、承認されていない（平成 30 年 3 月 7 日現在）。
備考	
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	造血幹細胞移植後 HHV-6 脳炎の効能・効果については、承認されていない（平成 30 年 3 月 7 日現在）。

備考	
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	造血幹細胞移植後 HHV-6 脳炎の効能・効果については、承認されていない（平成 30 年 3 月 7 日現在）。
備考	

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	Tunkel AR, et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 47: 303-27. ¹⁾
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Human herpesvirus 6: ganciclovir or foscarnet should be used in immunocompromised patients; use of these agents in immunocompromised patients can be considered, but there are not good data on their effectiveness.
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
ガイドラインの根拠論文	記載なし
備考	
2) 欧州	
ガイドライン名	Recommendation for herpesvirus management (European Conference on Infections in Leukemia: ECIL) Ljungman P, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-Sarcoma Herpesvirus (HHV-8) Infections in Patients with Hematological Malignancies and After SCT. Bone Marrow Transplant. 2008; 42: 227-40. ²⁾
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<i>Treatment of HHV-6 encephalitis.</i> Most patients reported with HHV-6 encephalitis after SCT received either foscarnet or ganciclovir; however, although one series demonstrated virological response to these drugs, a high morbidity and mortality remained. Despite the lack of controlled trials, the International Herpes Management Forum recommends foscarnet or ganciclovir, either alone or in combination, for the treatment of HHV-6 CNS disease.
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	

	<ul style="list-style-type: none"> Foscarnet or ganciclovir are recommended as first-line therapies for HHV-6 encephalitis after SCT.
ガイドラインの根拠論文	<p>Ljungman P, et al. Human Herpesvirus-6 Infection in Solid Organ and Stem Cell Transplant Recipients. J Clin Virol. 2006; 37: S87-91.³⁾</p> <p>Dewhurst S. Human Herpesvirus Type 6 and Human Herpesvirus Type 7 Infections of the Central Nervous System. Herpes. 2004; 11: 105A-11A.⁴⁾</p>
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等>
データベース：PubMed（検索日：2018年2月7日）

検索式：“herpesvirus-6” & “foscarnet”

以上の方法で検索された113報のうち、造血幹細胞移植後のHHV-6感染に対するホスカルネット投与に関する報告が選択された。代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<日本における臨床研究>

1) Ogata M, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Human Herpesvirus-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2017; 52: 1563-70.⁵⁾

日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会の造血細胞移植登録一元管理プログラム（Transplant Registry Unified Management Program. 以下、「TRUMP」）に登録されている2007年1月1日～2011年12月31日に同種造血幹細胞移植を施行された16歳以上の症例を抽出し、HHV-6脳炎の疫学、転帰及び抗ウイルス薬による治療効果等が検討された。

本臨床研究においては、以下の全ての基準に合致する患者がHHV-6脳炎と定義された。

- (1) 中枢神経系障害（時間及び場所に関する失見当識、意識喪失、人格の変化、痙攣、末梢性ニューロパチーに起因しない記憶喪失又は感覚異常）を有する
- (2) 髄液のHHV-6 DNA PCR 検査結果が陽性
- (3) 中枢神経系障害の原因として、HHV-6の他に特定された要因がない

【結果】

同種造血幹細胞移植を施行された 6,593 例から、HHV-6 感染が記録されていた 574 例が抽出された。このうち、上記の HHV-6 脳炎の定義に該当した症例は 145 例であった。

HHV-6 脳炎患者 145 例のうち、抗ウイルス薬による治療効果に関する情報が得られた症例は 133 例であった。このうち、123 例にホスカルネット又はガンシクロビルが単独で投与され、10 例にホスカルネット及びガンシクロビルが併用投与された。ホスカルネット単独投与例、ガンシクロビル単独投与例及びホスカルネット／ガンシクロビル併用投与例における、抗ウイルス薬による治療への反応率はそれぞれ 83.8%、71.4%及び 100%であった (図 1)。

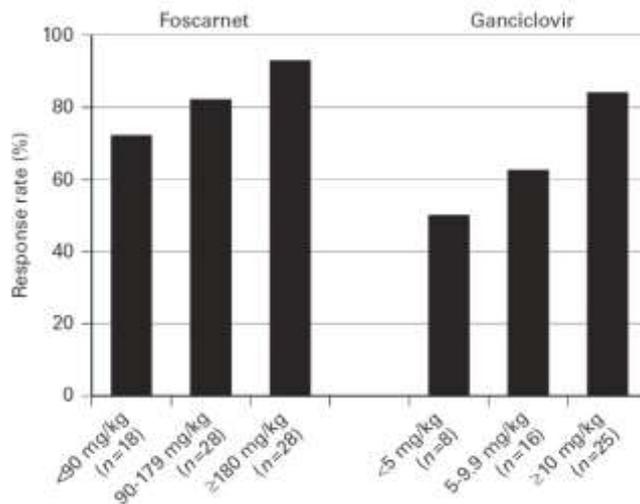


図 1 ホスカルネット又はガンシクロビル単独投与時における投与量別の反応率

HHV-6 脳炎による後遺症発生率又は死亡率について、ホスカルネット又はガンシクロビルの最大量 (ホスカルネット : 180 mg/kg/日又はガンシクロビル : 10 mg/kg/日) が投与された症例では 56%、低用量が投与された症例では 75%であり、最大量が投与された症例で低かった。HHV-6 脳炎発症後 30 日以内の全死亡率は、ホスカルネット投与例では 12%、非投与例では 31%であり、ガンシクロビル投与例では 28%、非投与例では 12%であった (表 1)。ガンシクロビル単独投与例では、非投与例と比較して、HHV-6 脳炎発症後 30 日以内の全死亡率が高かった理由として、ガンシクロビルの骨髄抑制による感染リスクの増加が考えられるが、明確な理由は不明と説明されている。

Kaplan-Meier 法を用いた HHV-6 脳炎発症後 30 日及び 100 日の因果関係を問わない全生存率 [95%信頼区間] は、ホスカルネットを第一選択とした症例では、それぞれ 88.3 [79.4, 93.6] %及び 60.8 [49.7, 70.2] %、その他の症例ではそれぞれ 67.0 [52.3, 78.0] %及び 49.3 [35.0, 62.0] %であった。また、投与量別では、ホスカルネット又はガンシクロビルの最大量投与例ではそれぞれ 83.3 [71.2, 90.7] %及び 62.1 [48.7, 72.9] %、低用量投与例ではそれぞれ 78.2 [67.4, 85.9] %及び 52.1 [40.5, 62.6] %であった。

表 1 部分集団別の死亡、後遺症

Variables	No. of data available	Death owing to HHV-6 encephalitis		Sequelae or death owing to HHV-6 encephalitis		Death from any cause within 30 days of HHV-6 encephalitis development		
		N (%)	P-value	N (%)	P-value	No. of data available*	N (%)	P-value
Age								
< 50 Years	75	7 (9.3)	0.32	51 (68)	0.73	75	14 (19)	0.84
≥ 50 Years	70	11 (16)		45 (64)		69	14 (20)	
Sex								
Male	105	13 (12)	1.00	73 (70)	0.18	104	22 (21)	0.49
Female	40	5 (13)		23 (58)		40	6 (15)	
Transplanted cells								
CBT	67	8 (12)	1.00	47 (70)	0.38	67	13 (19)	1.00
BMT/PBSCT	78	10 (13)		49 (63)		77	15 (19)	
HHV-6 DNA in CSF								
< 17 000 copies/ml	63	8 (13)	1.00	42 (67)	1.00	63	13 (20)	0.65
≥ 17 000 copies/ml	62	7 (11)		42 (68)		61	10 (16)	
Onset, days after HSCT								
< 23 Days	66	9 (14)	0.80	47 (71)	0.29	66	11 (17)	0.53
≥ 23 Days	78	9 (12)		48 (62)		78	17 (22)	
Conditioning regimen								
MAC	75	7 (9.3)	0.44	47 (63)	0.46	74	15 (20)	0.68
RIC	69	10 (14)		48 (70)		69	12 (17)	
Antiviral prophylaxis using active agents against HHV-6								
Yes	47	6 (13)	1.00	33 (70)	0.58	46	11 (24)	0.37
No	98	12 (12)		63 (64)		98	17 (17)	
Seizure at onset of encephalitis								
Yes	46	8 (17)	0.28	33 (72)	0.35	45	9 (20)	1.00
No	99	10 (10)		63 (64)		99	19 (19)	
Presence of GVHD, ES or PIR 0-8 days before onset of HHV-6 encephalitis								
Yes	82	12 (15)	0.45	55 (67)	0.86	81	15 (19)	0.83
No	63	6 (9.5)		41 (65)		63	13 (21)	
Use of foscarnet								
Yes	91	10 (11)	0.60	58 (64)	0.59	91	11 (12)	0.008
No	53	8 (15)		37 (70)		52	16 (31)	
Use of ganciclovir								
Yes	65	9 (14)	0.80	44 (68)	0.73	64	18 (28)	0.017
No	78	9 (12)		50 (64)		78	9 (12)	
Antiviral treatment using full dose of foscarnet (≥180 mg/kg/day) or ganciclovir (≥10 mg/kg/day)								
Yes	66	5 (7.6)	0.13	37 (56)	0.022	66	11 (17)	0.67
No	77	13 (17)		59 (75)		77	16 (21)	

Abbreviations: BMT = bone marrow transplantation; CBT = cord blood transplantation; CSF = cerebrospinal fluid; ES = engraftment syndrome; HHV-6 = human herpesvirus 6; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; MAC = myeloablative conditioning; PBSCT = peripheral blood stem cell transplantation; PIR = pre-engraftment immune reaction; RIC = reduced-intensity conditioning. *Data on exact date of onset not available for 1 patient, resulting in data for a total of 144 patients.

本研究において、抗ウイルス薬の最大量投与と HHV-6 脳炎による後遺症発生率及び死亡率の低下との関連、並びにホスカルネット投与と移植後早期死亡率の低下の関連が示唆された。

なお、本文献報告には安全性に係る情報は記載されていなかった。

- 2) Ishiyama K, et al. Preemptive Therapy of Human Herpesvirus-6 Encephalitis with Foscarnet Sodium for High-risk Patients After Hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2011; 46: 863-9.⁶⁾

HHV-6 脳炎に対するホスカルネットナトリウムによる先制治療の有効性及び安全性を検討することを目的として、前向き多施設共同研究が行われた。本臨床研究の対象患者及

び評価項目は以下のとおりであった。

【対象患者】

選択基準：

既存治療に対して不応性の血液学的障害があり、非血縁者間臍帯血移植又は血縁若しくは非血縁ドナーからの HLA 合致移植ができず、HLA-1 ハプロタイプ適合造血幹細胞移植（ハプロ半合致移植）が必要である 16 歳～75 歳の患者

除外基準：

- ・ 血清クレアチニン値高値の患者
- ・ グレード 2 以上の腎機能障害を有する患者
- ・ グレード 3 以上の腎臓以外の臓器の機能障害を有する患者

【評価項目】

- ・ 主要評価項目：同種造血幹細胞移植後 36 日目までのホスカルネットナトリウム投与に関連する有害事象発現率
- ・ 副次的評価項目：ホスカルネットナトリウムによる先制治療による辺縁系脳炎の発症抑制効果及び血漿中 HHV-6 DNA 量

【投与計画】

- ・ 同種造血幹細胞移植の 7 日目から 36 日目までの間に、血漿中 HHV-6 DNA 量が 5×10^2 copies/mL を超えた日から、ホスカルネット 90 mg/kg/日の投与を開始。
- ・ 血漿中 HHV-6 DNA 量が 1×10^5 copies/mL 以上に上昇、又は脳炎を示唆する症状が現れた場合、ホスカルネットを 180 mg/kg/日を投与。
- ・ 血漿中 HHV-6 DNA が 3 回連続で陰性であった場合、ホスカルネット投与を中止する。
- ・ 患者のクレアチンクリアランスが 1.4 mL/分/kg 未満に低下した場合、ホスカルネット投与量を本邦の添付文書に記載されている参考情報に従って減量。

【結果】

18～72 歳の同種造血幹細胞移植患者 21 例（臍帯血移植症例 16 例、HLA 半合致ドナーからの末梢血幹細胞移植症例 5 例）が登録された。原発性胆汁性肝硬変による肝不全により移植後 4 日目に死亡した臍帯血移植症例 1 例は解析対象から除外された。

臍帯血移植症例の 80%（12/15 例）に HHV-6 DNA 血症が認められた。このうち、8 例にホスカルネットナトリウムが投与されたが、1 例は投与開始時の血漿中 HHV-6 DNA 量が 5×10^2 copies/mL 以下であったため、有効性の解析対象から除外された。HLA 半合致ドナーからの末梢血幹細胞移植症例では HHV-6 DNA 血症は認められなかった。

有効性について、4/7 例でホスカルネットナトリウム投与開始の翌日に、3/7 例でホスカルネットナトリウム投与開始の 3～4 日後に血漿中 HHV-6 DNA 量の低下が認められた（図

2)。1例（症例9）について移植17日後に血漿中 HHV-6 DNA 量が 1.2×10^3 copies/mL に上昇し（図2）、ホスカルネットナトリウム投与開始した直後に辺縁系脳炎を発症し、ホスカルネットナトリウム投与量が 180 mg/kg/日に増量され、5日後に意識レベルが回復した。

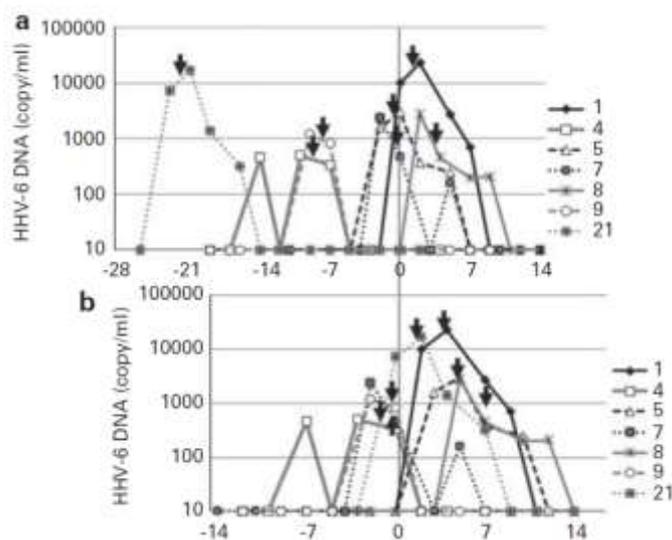


図2 ホスカルネットナトリウム投与症例における好中球生着と HHV-6 DNA 血症発症の時間関係

※矢印はホスカルネットナトリウム投与日を示す。

a) 好中球数が $0.5 \times 10^9/L$ を超えた日を0日目とした場合

b) 白血球数が $0.1 \times 10^9/L$ を超えた日を0日目とした場合

ホスカルネットナトリウム投与例における安全性について、有害事象は 8/8 例に認められ、このうちグレード3以上の有害事象は7例に認められた。グレード3以上の主な有害事象は電解質異常であり、これらの事象は輸液療法により改善が認められた。その他のグレード3の有害事象は一過性のAST上昇及び全身性皮疹（各1例）であった。

<海外における報告>

3) Zerr DM, et al. Effect of Antivirals on Human Herpesvirus 6 Replication in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Clin Infect Dis. 2002; 34: 309-17⁷⁾

Fred Hutchinson Cancer Research Center のヘルペスウイルス感染症患者の PCR 検査結果が記録されたデータベースを用いた症例報告。

【結果】

HHV-6 DNA が検出された11例について、HHV-6 検査の脳脊髄液を採取した時点で臨床的に明らかな中枢神経系症状がない患者（無症状例：1例）、HHV-6 脳炎以外の病因で中枢神経系障害が説明できる患者（他の病因による症例：2例）、HHV-6 脳炎以外に中枢神経系障害を説明できる病因がない患者（HHV-6 脳炎症例：8例）に分類された（表2）。

HHV-6 DNA が検出された11例に対して、いずれもホスカルネット又はガンシクロビルが投与された。このうち1例は HHV-6 感染の診断以前からホスカルネット又はガンシクロビルが投与されていた。症例10では、HHV-6 再活性化以前に CMV 抗原血症の治療の目的

でホスカルネットが投与されたが、HHV-6 が検出される 2 週間前に投与が中止された。

血清中 HHV-6 DNA 量（中央値、対数）は、抗ウイルス薬投与前に 2.0 copies/mL であったが、抗ウイルス薬投与後 1 週間で定量下限未満に減少した。同様に、髄液中 HHV-6 DNA 量（中央値、対数）は、抗ウイルス薬投与前に 4.4 copies/mL であったが、抗ウイルス薬投与 3 週間後に 2.0 copies/mL に減少した。複数時点で HHV-6 DNA 量の評価が可能であった 8 例のうち、4 例で血清中 HHV-6 DNA 量が減少し、7 例で髄液中 HHV-6 DNA 量が減少した。HHV-6 脳炎患者の血清中及び髄液中 HHV-6 DNA 量の経時推移を図 3 に示す。HHV-6 脳炎患者の 4 例では、HHV-6 DNA 量は経時的に減少し、臨床症状は抗ウイルス薬投与により一時的な改善が認められた。他の症例（症例 5 及び 4）については、脳脊髄液及び血清の両方の検体における HHV-6 DNA 量の経時的な変化は認められなかった。このため、症例 4 ではホスカルネット投与が中止され、その後、臨床症状の悪化により死亡した。症例 4 の死亡後の髄液中 HHV-6 DNA 量は、死亡前より 10 倍以上高かった。

無症状例 1 例の血清中 HHV-6 DNA 量は、抗ウイルス薬投与前に減少し、脳脊髄液中 HHV-6 DNA 量は、ホスカルネット投与開始後に低下した。

なお、本文献報告には安全性に係る記載はなかった。

表 2 患者背景、有効性に係る一覧表

Table 1. Characteristics of 11 patients who had human herpesvirus-6 (HHV-6) detected in their CSF following transplantation, 1 July 1998 through 31 July 2000.

Category, patient no. (age in years, sex)	Diagnosis	TT	HLA	Conditioning regimen	GVHD prophylaxis	DH6+	Symptoms/signs	Type of scan	
								MRI	CT
HHV-6 encephalitis									
1 (28, M)	NHL	BMT	Unrelated	Cy, TBI	BC3, steroids	29	Seizure ^a	NI (D24); ni (D29)	—
2 (46, F)	MDS	BMT	Unrelated	Bu, TBI	CSP, MTX, FK506	30	ECP, seizure	—	NI (D31)
3 (51, M)	CML	BMT	Unrelated	Cy, TBI	BC3, steroid, CSP	19	ECP	NI (D18)	—
4 (52, M)	MDS	PBSC	Matched	Bu, TBI	CSP, MTX, FK506	12	ECP	NI (D33)	NI (D11); ni (D26)
5 (36, M)	CML	BMT	Unrelated	Cy, TBI	CSP, MTX, RFT5	24	ECP	NI (D23)	—
6 (12, M)	ALL	Cord	Unrelated	Cy, TBI, ATG	CSP, steroids	25	ECP, seizure	Increased signal bilateral hippo- campus (D25)	—
7 (16, M)	AML	Cord	Unrelated	Cy, TBI, ATG	CSP, steroids	16	ECP	NI (D15); increased signal bilateral mesotemporal lobes (D18, 21, 27)	—
8 (18, M)	AML	Cord	Unrelated	Cy, TBI, ATG	CSP, steroids	24	Mild somnolence, tremors, hyporeflexia	No change (D24); increased signal bilateral caudate and L lentiform nucleus 2 nd CSP (D35)	—
Other etiology									
9 (48, F)	AML	PBSC	Mismatched- related	Bu, TBI	CSP, MTX	110	ECP	Ring-enhancing lesions (D90); new lesions (D96, 109)	—
10 (33, M)	AML	BMT	Matched- related	Bu, Cy, anti-CD45	CSP, MTX	114	ECP	Leptomeningeal enhancement and lesions in midbrain and pons (D113)	—
Asymptomatic									
11 (10, F)	MDS	Cord	Unrelated	Cy, TBI, pred	CSP, MTX	14	None	—	—

NOTE. Antiviral dosing is expressed as mg/kg/day followed by the posttransplantation day that a particular dosing was received. ALL, acute lymphocytic leukemia; AML, acute myelocytic leukemia; anti-CD45, ¹²⁵I-labeled anti-CD45 monoclonal antibody; ATG, anti-thymocyte globulin; BC3, a monoclonal anti-CD3 antibody; BI, total-body irradiation; BMT, bone marrow transplantation; Bu, busulfan; CML, chronic myelocytic leukemia; Cord, cord blood transplant; CSP, cyclosporine A; Cy, cyclophosphamide; D, day performed; DAD, diffuse alveolar damage; DH6+, days HHV-6 positive; ECP, encephalopathy; FSCT, foscarnet; GCV, ganciclovir; GVHD, graft-versus-host disease; MCA, middle cerebral artery; MDS, myelodysplastic syndrome; MTX, methotrexate; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; NI, normal; PBSC, peripheral blood stem cell; pred, prednisone; SAH, subarachnoid hemorrhage; TT, type of transplantation; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; VOD, veno-occlusive disease.

^a Seizure preceded by confusion 1 week earlier.

^b Numbers in parentheses are the days after transplantation that the patient received indicated dosage of antiviral therapy, expressed as mg/kg/day followed by the number of days that dosage was received after transplantation (i.e., "10 [D31-50]" refers to a dosage of 10 mg/kg/day from days 31 through 50 after transplantation).

^c "Response" is defined as clinical response to antiviral therapy.

Table 1. (Continued).

Day performed	Lumbar puncture			EEG	Dosage and duration of antiviral therapy, mg/kg/day		Response ^a
	WBCs, cells/mm ³	RBCs, cells/mm ³	Protein, mg/dL		GCV ^b	FSCT ^b	
29	2	22	40	—	10 (D31–60); 5 (D61–8)	—	Treated as outpatient; favorable response.
30	6 (12% poly)	7	52	Diffuse slowing (D33)	5 (D34–7)	50 (D34–7)	Died (D38). Autopsy revealed severe encephalitis, DAD, TTP
19	4	0	37	—	9 (D43–62)	180 (D22–49); 120 (D50–62)	Improved and discharged. Still complained of memory problems (D372)
12	2	4	142	—	—	170 (D14–23); 130–40 (D24–9)	Initially better, then condition worsened (D31); died (D40)
24	2	1	31	—	8 (D26–35); 4 (D36–46); 8 (D47–62); 4 (D63–91)	—	Improved and discharged. Still complained of problems concentrating (D396)
25	2	14	52	Right temporal seizures and slowing (D26)	10 (D27–43)	180 (D25–49)	Initially improved; worse on D41; pulmonary and CNS Aspergillus infection; died (D49)
21	1	0	65	—	10 (D19–42)	90 (D19–42)	Mild improvement, then progressive respiratory decline of unclear etiology; died (D42)
24	18 (0% poly)	3	92	—	10 (D25–7); 10 (D32–4); 5 (D35–8); 10 (D39–71)	180 (D23–9); 140 (D30–2)	Initial improvement; ECP (D37); waxing and waning course; discharged (D63)
110	244	0	114	—	—	60 (D110–17+)	Improved; transferred (D117); lost to follow-up
114	1110 (8% poly)	360	2800	—	10 (D113–121)	100 (D114–18); 65 (D119)	Initial improvement, then worsening condition; died (D125)
20	0	1	—	—	10 (D31–7)	180 (D21–31)	No change

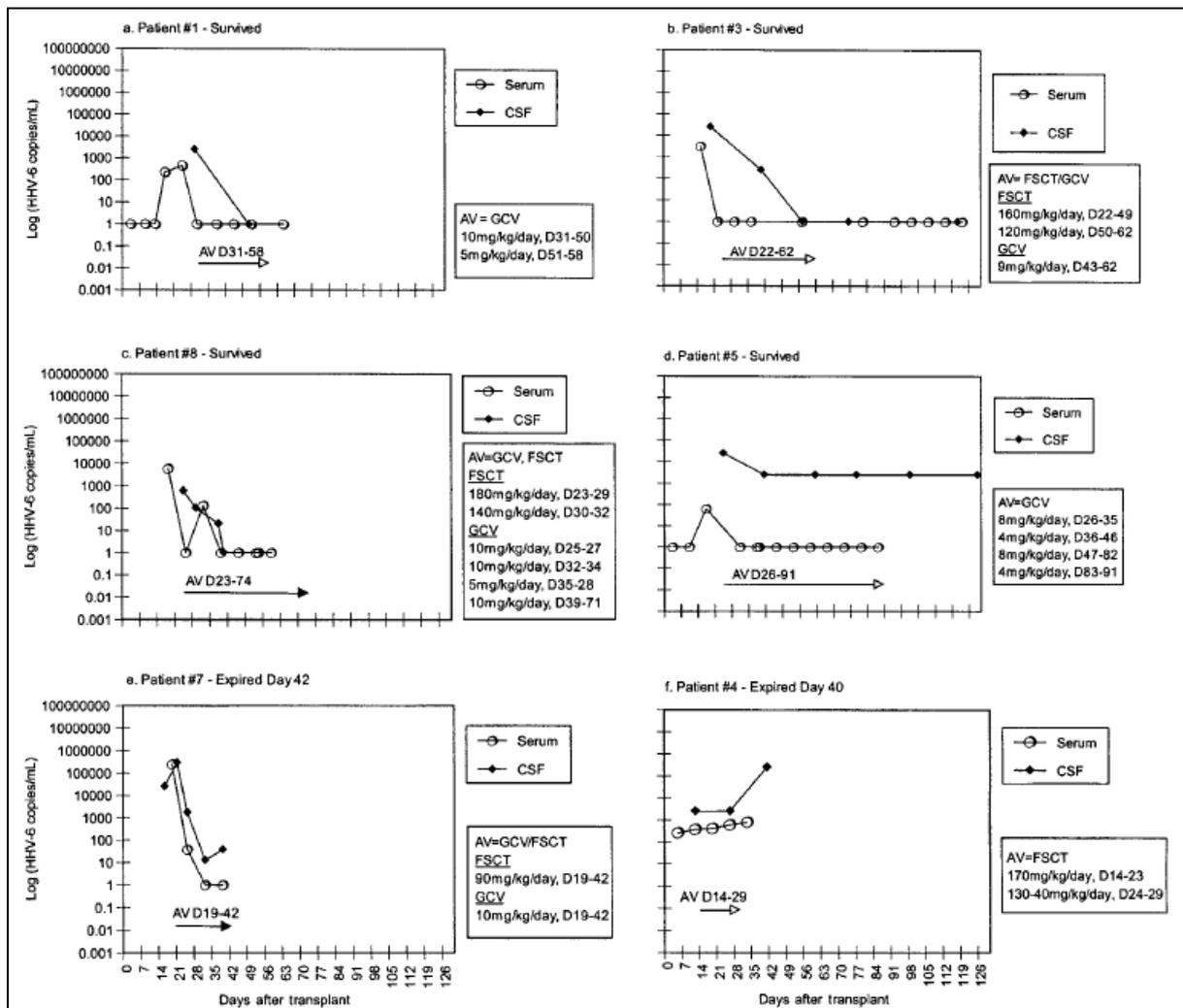


図3 HHV-6 脳炎症例における血清中及び髄液中 HHV-6 量の経時推移

4) Bhanushali MJ, et al. Human Herpes 6 Virus Encephalitis Complicating Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Neurology. 2013; 80: 1494-500.⁸⁾

2009 年から 2011 年に NIH Clinical Center で造血幹細胞移植を施行された症例 (243 例) のうち、以下の基準に合致する場合に HHV-6 脳炎と定義され、後方視的に診療記録が精査された。

- ・ 脳炎の臨床症状 (異常な精神状態、記憶喪失又は発作)
- ・ PCR 検査により髄液中に HHV-6 を検出
- ・ 臨床症状又は所見を説明できる他の神経病因がない

【結果】

同種造血幹細胞移植を施行された 243 例のうち、9 例が HHV-6 脳炎の診断基準に合致した。造血幹細胞移植から初期症状発現までの期間 (中央値) は 21 日 (範囲: 1~145 日) であり、症状発現から HHV-6 脳炎の診断までの期間 (中央値) は 7 日 (範囲: 1~13 日) で

あった。

全ての患者（9例）に錯乱及び頭痛が認められ、2例で発熱が認められた。患者又はその家族から訴えのあった主な症状は、人格の変化、興奮、間欠的な錯乱及び健忘であった。

全ての患者にホスカルネット又はガンシクロビル of のいずれかの抗ウイルス薬が投与された。抗ウイルス薬単剤により髄液中 HHV-6 DNA 量の減少が不十分で臨床症状が悪化した症例（3例）に対して、ホスカルネットとガンシクロビルが併用投与された。投与期間は5～92日であった。臨床症状が比較的軽く、髄液中 HHV-6 DNA 量が低い（<250 copies）症例では、投与期間が短い（5～11日）傾向が認められた。抗ウイルス薬の投与期間と単独／併用投与のいずれも、生存率との関連は認められなかった。7例で、抗ウイルス薬の投与により、中枢神経症状の改善及び髄液中 HHV-6 DNA 量の減少が認められたが、このうち2例で初回の治療完了後に脳炎及び中枢神経症状の再発が認められた。

観察期間中に9例中5例が死亡した。移植から死亡までの期間（中央値）は147日（範囲：32～302日）であり、HHV-6 脳炎の診断から死亡までの期間（中央値）は127日（範囲：5～277日）であった。主な死因は細菌性敗血症であり、骨髄抑制、血液学的再発又は再移植の前処置の経過中に発症した。死亡時点で脳炎が継続して発症していたのは1例であった。他の4例では、治療の完了と脳炎の改善（臨床的改善及び髄液からの PCR 検査によるウイルス未検出）から死亡までの期間（中央値）は86日（範囲：0～264日）であった。

5) Perissinotti AJ, et al. Characterizing Human Herpes Virus 6 Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. J Oncol Pharm Pract. 2015; 21: 85-92.⁹⁾

テキサス州立大学附属 MD Anderson Cancer Center において、1998年1月1日から2011年10月1日の間に同種造血幹細胞移植後に定量的 PCR 検査で血液中又は髄液中の HHV-6 が陽性であった成人及び小児患者が抽出され、診療記録が精査された。

【結果】

対象とされた60例のうち、51例に HHV-6 再活性化に関連する臨床症状が認められ、9例では臨床症状は認められなかった。HHV-6 再活性化までの期間（中央値）は移植後25日（四分位範囲：20～31.75日）、生着後13.5日（四分位範囲：11～22日）であった。主な臨床症状は、発熱60%、神経学的症状33%、汎血球減少25%であった。HHV-6 再活性化に対する治療目的で投与された薬剤は、ホスカルネット38例及び免疫グロブリン静注療法20例、バルガンシクロビル6例、ガンシクロビル4例、Cidofovir 3例であった。このうち、19例がホスカルネット、ガンシクロビル、免疫グロブリン静注療法、Cidofovir 若しくはバルガンシクロビルの2～4剤併用、又は治療薬の切替えにより複数種類の薬剤が投与され、18例は無治療であった。

36例で HHV-6 再活性化に関連する臨床症状が改善し、このうち9例で再発が認められ

た。HHV-6 再活性化に対する薬剤投与症例の 82% 及び無治療例の 90% で、HHV-6 DNA 量の減少が認められた。

薬剤投与症例のうち、18 例が副作用により投与が中止された（ホスカルネット投与例 17 例、Cidofovir 投与例 1 例）。投与中止に至った副作用の内訳は急性腎不全 15 例、詳細不明 3 例であった。今回検討された 60 例における、ベースラインからの血清クレアチニン値の変化率（中央値）は 38.8（四分位範囲：18.8～57.6）% であり、9 例に慢性腎障害が認められた。

HHV-6 脳炎の症状持続期間、HHV-6 陽性の期間及び治療期間（中央値）はそれぞれ、12 日（四分位範囲：5～23 日）、18.5 日（四分位範囲：9～39.5 日）及び 31.5 日（四分位範囲：14.8～59.5 日）であった。

6) Vu T, et al. Human Herpesvirus-6 Encephalitis Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39: 705-9.¹⁰⁾

【方法及び対象患者の概要】

2004 年 1 月から 2006 年 9 月までに、アテムツズマブによる *in vivo* T 細胞除去移植法による同種造血幹細胞移植を施行された 43 例について、臨床データ及び検査データが前方視的に収集され、患者の人口統計情報、疾患及び移植関連情報について検討された。いずれの患者も事前の髄腔内治療又は頭蓋内照射は未施行であった。生着の定義は、3 日間連続での好中球 > 500 細胞/ μ L、血小板 > 20,000 細胞/ μ L（非輸血下）とされた。

【HHV-6 脳炎の診断と治療】

造血幹細胞移植後に脳炎と診断された場合は、定量的 PCR 検査により髄液中及び血漿中の HHV-6 DNA が測定された。HHV-6 脳炎は、他の病因が存在せず、髄液中の HHV-6 DNA が陽性である神経症状と定義された。HHV-6 脳炎患者に対して、髄液中及び血漿中の HHV-6 DNA が PCR 検査において陰性になるまでホスカルネット（1 回 60 mg/kg 1 日 2～3 回）が静脈内投与された。

【結果】

アテムツズマブによる *in vivo* T 細胞除去移植法による同種造血幹細胞移植を施行された 43 例のうち、5 例において HHV-6 脳炎の発症が認められた。

HHV-6 脳炎発症までの期間（中央値）は 60 日（範囲：41～103 日）で、全例（5 例）で健忘（3 例）又は発作（2 例）のいずれかに関連する錯乱が認められた。造影又は非造影 MRI（T2 強調）では、3 例に強調されない内側側頭葉の病変、2 例に非特異的な白質病変が認められた。わずかな髄液中リンパ球増加（中央値：3 個/hpf、範囲：0～48 個/hpf）を伴う髄液中タンパクの上昇 4 例が認められた。

血漿中 HHV-6 は 4 例で PCR 陽性、1 例で陰性で、4 例の血漿中 HHV-6 DNA 量（中央

値)は1,200 copies/mL (範囲:100~22,500 copies/mL)であった。髄液中 HHV-6 は全例で PCR 陽性で、髄液中 HHV-6 DNA 量 (中央値)は、4,700 copies/mL (範囲:600~225,000 copies/mL)であった。脳波は、5例で非特異的であった。HHV-6 脳炎の症例において、バラシクロビル (4例) 及びバルガンシクロビル (1例) が発症前に予防投与された。

ホスカルネットは全例 (5例) に投与され、血漿中 HHV-6 について、PCR 陰性となるまでの日数 (中央値)は37日 (範囲:30~66日)であり、ウイルス学的及び神経学的改善が認められた。投与前の HHV-6 について、血漿中陰性かつ髄液中陽性であった症例では50日目に髄液中も陰性であった。

神経学的症状について、錯乱、痙攣発作の頻度及びそれらの重症度が低下した。短期記憶喪失は回復が遅く、数週間にわたり重篤度が頻繁に変動した。4例では完全な神経学的回復が認められ、1例では、血漿中 HHV-6 の消失及び神経学的症状の改善が一時的に認められたものの、髄液中 HHV-6 DNA が持続的に検出可能であり、神経学的症状の悪化が認められた。当該症例は、147日目に進行性脳症により死亡し、剖検所見では両側海馬の神経細胞及びグリア細胞の甚大な損失が認められた。

<文献の検索方法 (検索式や検索時期等)、検索結果、文献等の選定理由の概略等>

データベース:PubMed (検索日:2018年2月7日)

検索式:“foscarnet” & “pharmacokinetics”

以上の方法により血漿中ホスカルネット濃度に関する文献が検索された。代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外の報告>

7) Taburet AM, et al. Pharmacokinetics of Foscarnet After Twice-Daily Administrations for Treatment of Cytomegalovirus Disease in AIDS Patients. *Antimicrob Agents Chemother.*1992; 36: 1821-4.¹¹⁾

8) Castelli F, et al. Comparison of Pharmacokinetics and Dynamics of Two Dosage Regimens of Foscarnet in AIDS Patients with Cytomegalovirus Retinitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997; 52: 397-401.¹²⁾

後天性免疫不全症候群患者にホスカルネット 60 mg/kg を1時間かけて1日3回、又は90 mg/kg を2時間かけて1日2回14又は21日間反復静脈内投与したとき、ホスカルネットの最高血漿中濃度はいずれの用量でも約600 µmol/Lであり、半減期は約3時間であった。また、反復静脈内投与による血漿中ホスカルネットの蓄積は認められなかった。

<文献の検索方法 (検索式や検索時期等)、検索結果、文献等の選定理由の概略等>

データベース:PubMed (検索日:2018年2月7日)

検索式:“human herpesvirus 6” & “foscarnet” & “antiviral”

以上の方法によりホスカルネット *in vitro* 効果の情報が得られる文献が検索された。

9) Akesson-Johansson A, et al. Inhibition of Human Herpesvirus 6 Replication by 9-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl]guanine (2HM-HBG) and Other Antiviral Compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34: 2417-9.¹³⁾

HHV-6 を感染させた HSB-2 細胞を用いて、IC₅₀、CIC₅₀（細胞増殖を 50%抑制する濃度）及び SI (CIC₅₀/IC₅₀) が検討され、その結果は表 3 のとおりであり、ホスカルネット (PFA) は、HHV-6 の複製を阻害していることが示された

表 3 HSB-2 細胞における各化合物の抗 HHV-6 活性と細胞毒性

Compound	IC ₅₀ (μM)	CIC ₅₀ (μM)	SI
(±)2HM-HBG	14 ± 2	640 ± 18	47 ± 8
ACV	59 ± 7	200 ± 32	4 ± 1
GCV	25 ± 4	200 ± 10	8 ± 2
AZT	>200	>200	NE ^b
BvAraU	>80	100 ± 6	NE
PFA	49 ± 2	1,500 ± 50	31 ± 2

^a Values are means ± standard deviations. The results represent data from three experiments, each of which was performed in duplicate.

^b NE, Not evaluated.

10) Agut H, et al. In Vitro Sensitivity of Human Herpesvirus-6 to Antiviral Drugs. *Res Virol*. 1989;140: 219-28.¹⁴⁾

HHV-6 に対する抗ウイルス剤の IC_{50/90} が 3 つの方法 [cytopathic effect (CPE)、immunofluorescence assay (IFA) 及び hybridization (hyb)] により検討され、その結果は表 4 のとおりであった。ホスカルネット (PFA) 及びガンシクロビル (GCV) は HHV-6 複製を阻害し、アシクロビル (ACV) は高濃度において阻害し、zidovudine (ZVD) は阻害しなかった。

表 4 HHV-6 複製に対する抗ウイルス剤の阻害活性

Drug	IC ₅₀ (μM) determined by:			IC ₉₀ (μM) determined by:		
	CPE	IFA	hyb	CPE	IFA	hyb
ZVD	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8	> 8
GCV	3.8	1.1	1.1	7.8	4.5	4.5
PFA	NT	8.7	NT	NT	59	NT
ACV	45	27	18	92	70	84

HHV-6 multiplication was measured by means of 3 methods: evaluation of CPE, IFA and hybridization (hyb) as described in "Materials and Methods".
NT = not tested.

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等>

データベース：PubMed（検索日：2018年2月7日）

検索式：“human herpesvirus 6”, “foscarnet” & “penetration”

以上の方法によりホスカルネットの中樞神経への移行に関する文献が検索された。代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

11) Raffi F, et al. Penetration of Foscarnet into Cerebrospinal Fluid of AIDS Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37: 1777-80.¹⁵⁾

後天性免疫不全症候群患者にホスカルネット（56～213 mg/kg）を 2～6 時間かけて静脈内投与したとき、投与 1～12 時間後における血漿中に対する髄液中のホスカルネット濃度の比（中央値）は 0.27 であった。

<海外における臨床試験等>

無作為化比較試験成績は報告されていない。

<日本における臨床試験等>

無作為化比較試験成績は報告されていない。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Ljungman P, et al. Human Herpesvirus-6 Infection in Solid and Stem Cell Transplant Recipients. *J Clin Virol.* 2006; 37: S87-91.³⁾

in vitro の研究において、ホスカルネット、ガンシクロビル及び Cidofovir の HHV-6 増殖阻害活性が報告されている。Tokimasa らは、CMV 感染症予防の目的でガンシクロビルが投与された患者において、HHV-6 再活性化の頻度が低いと報告している。また、Zerr ら及び Mendez らは、ホスカルネット又はガンシクロビル投与により、髄液中及び血中の HHV-6 DNA 量が減少することを報告している。移植後の HHV-6 髄膜炎に対して、ホスカルネット及びガンシクロビルが有効と報告されているが、その優劣については明らかになっていない。既存の症例報告等から算出される移植後の HHV-6 髄膜炎に対するこれらの薬剤の奏効率は 60%であるが、これらの症例報告では、薬剤投与開始が比較的遅かったことに留意する必要がある。また、腎不全や骨髄抑制等の併発状況により、ホスカルネット又はガンシクロビルのいずれかが選択された。抗ウイルス薬は各薬剤の副作用プロファイルに基づき選択されるべきであろう。骨髄抑制が認められる患者に対しては、骨髄抑制作用を有するガンシクロビルよりもホスカルネットの使用が望ましい。ガンシクロビル、Cidofovir 及びホスカルネットの 3 剤はいずれも腎毒性を有することから、腎機能障害を有する患者に対して適切な薬剤は明らかではない。

2) 安川正貴. ヒトヘルペスウイルス 6 型と血液疾患. *臨床血液.* 2008; 49: 247-256.¹⁶⁾

臓器移植患者等の細胞性免疫不全を呈する患者では、ウイルス血症の状態となり、免疫抑制剤の減量とともに抗ウイルス剤の投与が必要な場合がある。HHV-6 に対してアシクロビルは効果がなく、CMV と同様にホスカルネットやガンシクロビルが投与される。また、本邦未承認であるが、Cidofovir の有用性を示す報告もある。

3) Flamand L et al. Review, Part 1: Human Herpesvirus-6-Basic Biology, Diagnostic Testing, and

Antiviral Efficacy. J Med Virol. 2010; 82, 1560-8. ¹⁷⁾

近年、*in vitro*において、HHV-6に対する抗ウイルス活性が報告されている、バルガンシクロビル、Cidofovir、ホスカルネット等のCMV感染症治療薬がHHV-6感染症の治療に利用されている。ガンシクロビルはHHV-6Aと比較してHHV-6Bに対しては有効性が劣り、HHV-6感染症の治療に利用可能な薬剤のうち、*in vitro*で最も活性が高い薬剤はホスカルネットである。

重度のHHV-6再活性化が最も発症する可能性のある患者は、移植等により免疫抑制下にある患者である。近年、HHV-6再活性化により脳炎を発症した患者に対して、抗ウイルス薬が投与されるようになってきているが、その有効性を示す比較臨床試験成績は報告されていない。HHV-6の再活性化に対する抗ウイルス薬の有効性を間接的に説明する情報については、CMV感染症の予防に関する臨床試験から得られている。ガンシクロビル又はバルガンシクロビルの予防投与について、固形臓器移植患者におけるHHV-6ウイルス血症の発症率を低下させた。また、ガンシクロビルの予防投与は、腎移植患者においてHHV-6血症の発現の遅延又は期間を短縮したことも報告されている。肝臓移植患者におけるガンシクロビルによるCMV感染症の治療では、HHV-6抗原血症の改善も認められた。

2系統の異なる抗ウイルス薬（ヌクレオシド/ヌクレオチドアナログ：Cidofovir及びガンシクロビル等、非ヌクレオシドアナログ：ホスカルネット等）のHHV-6に対する抗ウイルス活性は表5のとおりであった。

表5 HHV-6治療薬候補化合物、Cidofovir (CDV)、ガンシクロビル (GCV) 及びホスカルネット (PFA) の抗ウイルス活性

	HHV-6A		HHV-6B		Refs.
	IC ₅₀ ^a	SI ^b	IC ₅₀ ^c	SI ^d	
Nucleoside/nucleotide analogs					
S2242	0.005 µg/ml	40	n.d.	n.d.	De Clercq et al. [2001]
A-5021	3.5 µg/ml	14	n.d.	n.d.	De Clercq et al. [2001]
Cyclopropavir	7.8 µM	n.d.	0.7 µM ^e	n.d.	Kern et al. [2005]
3-deaza-HPMPA	2.4 µM	12	n.d.	n.d.	Naesens et al. [2006a]
CDV	9 µM	2.9	10 µM	5.7	De Bolle et al. [2004a]
GCV	32 µM	<1.6	69 µM	<0.7	De Bolle et al. [2004a]
Non-nucleoside analogs					
Benzene-fused aryl sulfone	0.4 µg/ml	50	1.5 µg/ml	11	Naesens et al. [2006b]
CMV423	0.053 µM	2717	0.058 µM ^f	4070 ^f	De Bolle et al. [2004a]
Arthesunate	3.8 µM	n.d.	n.d.	n.d.	Milbradt et al. [2009]
PFA	16 µM	78	25 µM	40	De Bolle et al. [2004a]

4) Zerr DM. Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Disease in the Setting of Transplantation. Curr Opin Infect Dis. 2012; 25, 438-44. ¹⁸⁾

HHV-6感染症の治療薬について、限られた状況下において、抗ウイルス薬を投与することを支持するエビデンスは存在する。*in vitro*の研究において、ホスカルネット、ガンシクロビル及びCidofovirがHHV-6に対する抗ウイルス活性を有することが報告されている。限定的ではあるものの、ホスカルネット及びガンシクロビルの抗HHV-6活性を示唆する臨床データが報告されている。固形臓器移植患者におけるガンシクロビルのCMV感染症の発症予防が検討された研究においては、HHV-6に対して当該薬剤が有効である可能性が示

唆されている。

腎移植患者（134例）を対象とした研究では、ガンシクロビルの予防投与はHHV-6再活性化の頻度には影響を与えないものの、HHV-6ウイルスの検出時期の遅延及び検出期間の短縮に関連があった。

いくつかの造血幹細胞移植患者を対象とした小規模後ろ向き研究では、ガンシクロビルの予防投与がHHV-6の活動性及び関連する臨床症状を抑制する可能性が示唆されている。

臍帯血移植患者にガンシクロビルが予防投与された期間のHHV-6脳炎発症リスクは、ガンシクロビルが予防投与されなかった過去の期間と比べて低いことが報告されている。

2つの小規模（6～8例）の前向き探索的研究では、造血幹細胞移植患者に対するホスカルネットの先制治療（臨床症状を呈する前に、予め定めた閾値をHHV-6ウイルス量が上回った場合に投与を開始すること）の実施要否の判断は困難であるとの結果が得られた。

造血幹細胞移植患者（10例）を対象とした、小規模臨床研究において、ホスカルネットの予防投与の相対的な安全性が示されている。

HHV-6感染症に対する標準的治療は明確になっていないが、現在利用可能なデータを踏まえると、造血幹細胞移植患者におけるHHV-6脳炎に対してはホスカルネット及びガンシクロビルの使用が推奨される。Cidofovirはその腎毒性のため、第二選択薬としての使用が提案されている。HHV-6脳炎の標準的な投与期間に関する文献報告はないが、多くの医学専門家は臨床経過及びHHV-6ウイルス量を考慮して、HHV-6脳炎に対しては少なくとも3週間の投与を推奨している。骨髄抑制や移植片の生着遅延等、HHV-6脳炎以外のHHV-6に関連する病態に対して推奨される薬剤はない。

造血幹細胞移植患者におけるHHV-6感染症に対する抗ウイルス薬の予防投与又は先制治療の安全性に関する小規模探索研究に係る報告はあるが、これらの有効性及び安全性が評価された大規模無作為化比較試験の成績は報告されておらず、HHV-6感染症のリスク低減を目的とした抗ウイルス薬の予防又は先制治療を支持するデータは不足している。

5) Ogata M, et al. Human Herpesvirus-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: What We Do and Do Not Know. Bone Marrow Transplant. 2015; 50: 1030-6.¹⁹⁾

国際ヘルペスマネジメントフォーラム、European Conference of Infections in Leukaemia、米国感染症学会及び日本造血幹細胞移植学会では、HHV-6脳炎に対する第一選択薬としてホスカルネット又はガンシクロビルが推奨されている。しかしながら、これらの薬剤のHHV-6脳炎治療に対する有効性が評価された比較臨床試験成績は報告されておらず、治療法は確立されていない。

HHV-6脳炎患者における神経症状は進行が早いため、可能な限り早期に抗ウイルス療法を開始すべきである。*in vitro*における研究では、抗HHV-6活性を有する薬剤のうち、ホスカルネットはHHV-6に対して最も高い選択性を有しており、HHV-6脳炎の治療選択肢として好ましい。ホスカルネットとガンシクロビルの併用は単剤による投与よりも効果的である可能性はあるが、そのリスク・ベネフィットは検討の途上である。HHV-6分離株の感受

性検査は抗ウイルス薬の選択において信頼できる手法になり得るが、その実施は時間と労力を要する。

HHV-6 脳炎に対して、腎機能障害が認められない限り、ホスカルネットを減量すべきではない。*in vitro* の研究では、ホスカルネットは 40~107 $\mu\text{mol/L}$ で完全に HHV-6 の複製を抑制する。ホスカルネットを 180 mg/kg/日投与された患者における、血中濃度（最大値）は 560~580 $\mu\text{mol/L}$ であり、血漿中濃度に対する髄液中濃度の比（中央値）は 0.27 であったと報告されている。ホスカルネットの予防投与に関する研究では 50 mg/kg/日投与では不十分であったが、180 mg/kg/日投与では十分に髄液中の HHV-6 の複製が抑制された。クレアチニンクリアランスが 1.4 mL/分/kg 超であれば、HHV-6 脳炎の治療目的でのホスカルネットの用量は 180 mg/kg/日とすべきである。標準的な投与期間に関するエビデンスは報告されていないが、多くの臨床医は抗ウイルス療法を 3 週間以上行うであろう。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Ljungman P, et al. 'Chapter 92 HHV-6A, HHV-6B, HHV-7, and HHV-8 After Hematopoietic Cell Transplantation' Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Volume 2, 5th edition. Forman SJ, et al., ed. Wiley Blackwell, 2016, p.1122-8.²⁰⁾

in vitro の研究において、HHV-6 はホスカルネット、ガンシクロビル及び Cidofovir に感受性であり、アシクロビルには中程度の感受性であることが報告されている。臨床試験成績は報告されていないが、Zerr, et al. はホスカルネット又はガンシクロビルを投与中に髄液中及び血清中の HHV-6 ウイルス量が減少したと報告している。

Hill, et al. は HHV-6 脳炎症例（18 例）にホスカルネット 180 mg/kg/日を投与後、ほとんどの症例で症状の改善を認めたと報告している。

Schmit-Hieber, et al. は、HHV-6 脳炎に対するホスカルネット又はガンシクロビルの奏効率は 63% と報告している。

血漿中 HHV-6 ウイルス量が高値の患者を対象に、ホスカルネット又はガンシクロビルの先制治療に関する 2 つの臨床研究が実施され、いずれの臨床研究でも血漿中の HHV-6 検出を伴う脳炎症例が認められており、有効性データは限定的であった。HHV-6 感染症に関連する脳炎以外の臨床症状に対しては、良好なデータは報告されていない。

HHV-6 感染の高リスク症例において、未然に HHV-6 再活性化を防ぐことが理想的であるが、予防投与に対する有用な薬剤は報告されていない。バルガンシクロビルは臍帯血移植患者等の高リスク患者にとっては毒性が強く、ホスカルネットは静脈内投与のみであることから予防目的の長期投与は現実的ではない。

- 2) Zerr DM, et al. 'Chapter 13 HHV-6A and HHV-6B in Recipients of Hematopoietic Cell Transplantation' Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B and HHV-7, Volume 12, 3rd edition Diagnosis and Clinical Management. Flamand L, et al., ed. Elsevier: Kidlington, Oxford, UK,

2014, p.217-34.²¹⁾

米国において HHV-6 感染症の治療薬と承認された薬剤はない。しかしながら、*in vitro* においてホスカルネット、ガンシクロビル及び Cidofovir が HHV-6 に対する抗ウイルス活性を有することが示されている。小規模のケースシリーズにおいて、ホスカルネット及びガンシクロビルの抗 HHV-6 活性が示唆されている。HHV-6 脳炎患者を対象とした臨床研究において、ホスカルネット又はガンシクロビル投与と血清中及び髄液中の HHV-6 DNA 量の減少との関連が示されているが、対照が設定された結果ではない。

標準的治療は確立されていないが、現時点で利用可能なデータから、造血幹細胞移植患者における HHV-6 脳炎の治療にはホスカルネット又はガンシクロビルが推奨され、Cidofovir はその腎毒性のため、第一選択ではなく第二選択として提案される。一般的に HHV-6 脳炎に対しては、最大量のホスカルネット (180 mg/kg/日) 又はガンシクロビル (10 mg/kg/日) が投与されるべきである。標準的投与期間に関するエビデンスはないが、臨床医は少なくとも 3 週間以上抗ウイルス薬を投与する治療計画を立てるだろう。

造血幹細胞移植患者における HHV-6 感染症に対する抗ウイルス薬の予防投与又は先制治療の安全性について小規模臨床研究において評価されているが、大規模な臨床研究は実施されていない。したがって、HHV-6 脳炎等の HHV-6 感染に関連するリスクの減少を目的とした抗ウイルス薬の予防又は先制治療を推奨するにはデータが不足している。

造血幹細胞移植患者を対象にホスカルネット又はガンシクロビルによる先制治療に関する 2 つの前向き探索研究が実施され、ホスカルネットが投与された 10 例では概ね忍容性は良好であった。

3) Hill JA, et al. 'Chapter 16 - Human Herpesvirus 6 and the Nervous System.' Handbook of Clinical Neurology, vol.123. Tselis A.C, et al., ed. Elsevier: Oxford, UK, 2014, p.327-55.²²⁾

免疫低下者における HHV-6 感染症及び再活性化は生命を脅かす合併症であり、積極的な治療を行う必要がある。造血幹細胞移植患者又は固形臓器移植患者における HHV-6 に対する抗ウイルス薬の予防投与又は早期治療は、CMV 感染症の場合と同様に患者の予後を改善する可能性がある。ホスカルネット、ガンシクロビル、Cidofovir を含むいくつかの薬剤について、*in vitro* において HHV-6 に対する抗ウイルス活性が示されているが、HHV-6 感染症を対象とした臨床試験は実施されていない。米国で HHV-6 感染症に対する薬剤は承認されていないが、国際ヘルペスマネジメントフォーラムでは、HHV-6 関連中枢神経疾患に対して、ホスカルネット及びガンシクロビルの単独又は併用投与が推奨されている。

移植患者の HHV-6 脳炎に対するホスカルネットの有効性については、有効/無効の様々な報告がなされている。HHV-6 感染症に対するホスカルネット及びガンシクロビルとの比較試験は実施されていない。多くの医療機関では、ガンシクロビルと比較して副作用プロファイルが好ましいことから、腎機能正常な HHV-6 脳炎患者の治療にはホスカルネットが使用されている。ホスカルネットは 1 回 60 mg/kg を 8 時間ごとに、21~28 日間投与し、腎機能に応じて減量する。ホスカルネット投与中は、頻回に電解質及び腎機能を検査する必

要がある。可能であれば、髄液の PCR 検査の結果に基づき治療が実施されるべきである。

<日本における教科書等>

- 1) 緒方正男.“中枢神経合併症 (HHV-6 脳症を含む) ”. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂 3 版. 神田善伸編. 医薬ジャーナル社, 2016, p.524-529.²³⁾

HHV-6 脳炎に対する治療は、ホスカルネット又はガンシクロビルが第一選択薬として推奨され、Cidofovir が第二選択として位置付けられている。可能な限り早期に最大量の投与（ホスカルネット 180 mg/kg/日又はガンシクロビル 10 mg/kg/日、腎機能障害に応じて減量）を開始することが予後の改善につながると考えられる。*in vitro* における検討ではガンシクロビルよりホスカルネットが優れており、ホスカルネットの使用を優先させたほうがよいと考えられる。ホスカルネットとガンシクロビルの併用がより治療効果に優れる可能性があるが、現在まで比較試験成績は報告されていない。HHV-6 脳炎は、適切な抗ウイルス薬による治療が行われた症例でも、多くの症例で死亡又は記憶障害、てんかん等の後遺症をきたす。高リスク患者に対しては発症予防の確立が望まれるが、現在までに HHV-6 脳炎の予防法は確立していない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) Tunkel AR, et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 47: 303-27.¹⁾

- HHV-6 脳炎患者に対して、免疫低下者においては、ホスカルネット又はガンシクロビルを使用すべきである

患者における HHV-6 初感染及び再活性化に対する抗ウイルス薬の有用性を検討したランダム化臨床試験成績は報告されていない。骨髄移植患者において、ホスカルネット又はガンシクロビルによる HHV-6 脳炎治療が成功したとの症例報告がある一方で、これらの薬剤を予防投与した患者において HHV-6 再活性化及び神経症状の発現が認められた症例の報告もある。しかしながら、他に有効な薬剤がないことから、免疫低下者における HHV-6 脳炎の治療としては、ホスカルネット及びガンシクロビルの単独又は併用投与が妥当であろう。

免疫低下者におけるこれらの薬剤の有益性は不明であるが、治療選択肢として考慮することは可能であろう。

- 2) Tomblyn M, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 1143-238.²⁴⁾

- 現時点において、HHV-6 関連疾患の予防目的の先制治療を支持するデータはない。

- ホスカルネット、ガンシクロビル及び Cidofovir は *in vitro* において、HHV-6 に対する抗ウイルス活性が示されており、HHV-6 関連疾患の治療に一定の役割を果たすであろう。

3) Dewhurst S. Human Herpesvirus Type 6 and Human Herpesvirus Type 7 Infections of the Central Nervous System. *Herpes*. 2004; 11: 105A-11A.⁴⁾

- HHV-6 に関連する神経疾患の治療にはホスカルネット及びガンシクロビルの単独又は併用投与がなされるだろう。
- HHV-6 関連の神経合併症のうち、ホスカルネット又はガンシクロビルの治療の対象となる範囲については前向き研究で明らかにされるべき課題として残されている。(さらなる研究が推奨に必要)。

4) Ljungman P, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-Sarcoma Herpesvirus (HHV-8) Infections in Patients with Hematological Malignancies and After SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42: 227-40.²⁾

HHV-6 脳炎の治療

- ホスカルネット又はガンシクロビルが幹細胞移植後の HHV-6 脳炎の第一選択として推奨される。

造血幹細胞移植後の HHV-6 脳炎におけるホスカルネット及びガンシクロビルのウイルス学的効果については、ケースシリーズの報告が 1 つあるのみである。しかしながら、HHV-6 脳炎患者に係るほとんどの報告ではホスカルネット及びガンシクロビルが投与されており、比較試験成績は報告されていないが、国際ヘルペスマネジメントフォーラムでは HHV-6 による中枢神経疾患の治療としてホスカルネット及びガンシクロビルの単独又は併用投与が推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 HHV-6. 日本造血細胞移植学会, 2018 年 2 月.²⁵⁾

HHV-6 脳炎の治療の基本は速やかに最大量のホスカルネット (1 回 60 mg/kg を 8 時間ごとに 1 日 3 回) 投与を開始することであり、投与期間は最低 3 週間である。

【初期治療】

ホスカルネット 1 回 60 mg/kg を 8 時間ごとに 1 日 3 回 (腎機能に応じて調整)

腎機能障害、その他でホスカルネットの投与が困難な場合: ガンシクロビル 1 回 5 mg/kg を 12 時間ごとに 1 日 2 回 (腎機能に応じて調整)

重症例で予後不良と考えられる場合、併用投与を考慮: ホスカルネット 1 回 60 mg/kg を 8 時間ごとに 1 日 3 回及びガンシクロビル 1 回 5 mg/kg を 12 時間ごとに 1 日 2 回 (併用療法の評価は定まっていない)

【治療効果の評価】

- ・中枢神経症状（治療開始から1週目に評価）
 - ・脳脊髄液中のHHV-6 DNA（治療開始から1～2週目に評価）
- 【治療効果の評価で、症状改善及び脳脊髄液中HHV-6 DNA陰性化が認められた場合】
投与期間は3～4週間
- 【治療効果の評価で、症状改善に乏しい又は脳脊髄液中HHV-6 DNA陽性の場合】
- ・投与期間延長（髄液中HHV-6 DNA陰性化の確認後少なくとも1週間、最大6週間）
 - ・ガンシクロビルで投与している場合はホスカルネットへの変更又は併用投与を考慮（ガンシクロビル耐性の報告がある）
 - ・ホスカルネット単剤で治療している場合は、ガンシクロビルとの併用投与を考慮
 - ・Cidofovirの使用を考慮
 - ・HHV-6 DNA陰性化にかかわらず、症状持続の場合は診断について再評価
- 【その他】
- ホスカルネットの用法については、90 mg/kgを12時間ごとと、60 mg/kgを8時間ごとのいずれの投与方法でも薬物動態は本質的に変わらないものの、半減期が2～3時間であること、HHV-6は短期間で急激に増加することを考慮するとHHV-6脳炎発症例では60 mg/kgを8時間ごとの1日3回がより好ましい可能性はある。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

国内外で、HHV-6脳炎に対するホスカルネットナトリウムの有効性及び安全性の評価を目的とした臨床試験は実施されていない。しかしながら、*in vitro*において、ホスカルネットのHHV-6に対する抗ウイルス活性が示されていること等から、国内外において、HHV-6脳炎患者に対して経験的にホスカルネットが使用されてきた。

ホスカルネットナトリウムの用法・用量について、症例報告、臨床研究、CMV感染症予防に係る臨床試験において得られた知見等から、国内外の診療ガイドライン等において、造血幹細胞移植後のHHV-6脳炎に対する治療として、ホスカルネット180 mg/kg/日（1回60 mg/kgを8時間ごとに1日3回）が推奨され、広く使用されている。

本邦における使用実態は、2017年にOgata, et al.が日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会の造血細胞移植登録一元管理プログラム「TRUMP」を利用した大規模後向き研究において、ホスカルネット投与例における臨床効果等が報告されている⁵⁾。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

国内外で、HHV-6 脳炎患者に対するホスカルネットナトリウムの有効性及び安全性の評価を目的とした臨床試験は実施されていないが、国内外の症例報告、臨床研究等により、造血幹細胞移植後の HHV-6 脳炎に対するホスカルネット（180 mg/kg/日、1 回 60 mg/kg を 8 時間ごとに 1 日 3 回）のウイルス学的効果及び臨床効果を示唆するデータが報告されている。Zerr, et al.の報告⁷⁾において、抗ウイルス薬（ホスカルネット又はガンシクロビル）投与と血清中及び髄液中 HHV-6 DNA 量の減少との関連が示唆され、Ishiyama, et al.の報告⁶⁾において、ホスカルネット投与と HHV-6 DNA 量の減少との関連が示唆されている。また、Ogata, et al.の報告⁵⁾において、ホスカルネット投与例はガンシクロビル投与例と同様の神経症状の消失・改善がみられ、用量別の比較では、いずれの薬剤においても低用量よりも高用量（ホスカルネット 180 mg/kg 以上、ガンシクロビル 10 mg/kg 以上）で改善が認められている。また、HHV-6 脳炎発症 30 日以内の全ての理由による死亡は、ホスカルネット投与例では低く、ガンシクロビル投与例では高かったと報告されている。

以上を踏まえ、検討会議は造血幹細胞移植後の HHV-6 脳炎患者に対するホスカルネットの有効性は期待できると判断する。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外で使用されているホスカルネットナトリウムの造血幹細胞移植後の HHV-6 脳炎患者に対する用法・用量（180 mg/kg/日、1 回 60 mg/kg を 8 時間ごとに 1 日 3 回）は、本邦で承認されている造血幹細胞移植患者における CMV 感染症に対する用法・用量と同一であり、投与対象の全身状態も、CMV 感染症の治療の場合と概ね同様と考えられる。また、5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等において引用した文献等においても、造血幹細胞移植後の HHV-6 脳炎患者に、ホスカルネットに関連すると考えられる未知の副作用に関する記載はない。以上を踏まえ、検討会議は、造血幹細胞移植後の HHV-6 脳炎患者にホスカルネットを投与した場合に、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと判断する。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外で、HHV-6 脳炎患者に対するホスカルネットナトリウムの有効性及び安全性の評価を目的とした臨床試験は実施されていない。しかしながら、上述のとおり、国内外での使用実績があり、有効性を示唆するデータが報告されていること、要望されている用法・用量はホスカルネットナトリウムの既承認の用法・用量と同一であり、既存の適応症と比較して新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられること、国内外の診療ガイドライン等においても造血幹細胞移植後の HHV-6 脳炎患者に対するホスカルネットの使用が推奨されていること等を踏まえ、検討会議は、造血幹細胞移植後の HHV-6 脳炎に係るホスカルネットナトリウムの公知申請は妥当であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

- 後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎
- 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症
- 造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス 6 脳炎

(下線部：追加)

【設定の妥当性について】

「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」に記載のとおり、海外の成書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、ホスカルネットナトリウムの造血幹細胞移植後の HHV-6 脳炎に対する適応は医学薬学上公知であると考ええる。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】

○後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症

1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。
2. 維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症

1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて12時間ごとに1日2回点滴静注する。なお、初期療法は1～2週間以上行う。
2. 維持療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

○造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス 6 脳炎

通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回点滴静注する。

なお、~~初期療法、維持療法のいずれの場合も、~~本剤による腎障害を軽減するため、本剤による治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保すること。

(下線部：追加、取り消し線部：削除)

【設定の妥当性について】

国内外において、ホスカルネットの造血幹細胞移植後のHHV-6脳炎患者に対する用法・用量としては180mg/kg/日(60mg/kgを8時間ごとに1日3回)が報告されており、国内外における診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、当該用法・用量は、「7.(3)要望内容に係る公知申請の妥当性について」に記載のとおり、医学薬学上公知であると考えことから、検討会議は上記のとおり設定することが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外で、HHV-6脳炎患者に対するホスカルネットナトリウムの有効性及び安全性の評価を目的とした臨床試験は実施されていないが、国内外の症例報告、臨床研究等により、造血幹細胞移植後のHHV-6脳炎に対するホスカルネットの有効性を示唆する報告がされている。また、本邦における使用実態として、Ogata, et al.によりホスカルネット投与例における臨床効果等が報告されている⁵⁾。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) Tunkel AR, et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 47: 303-27.
- 2) Ljungman P, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-Sarcoma Herpesvirus

- (HHV-8) Infections in Patients with Hematological Malignancies and After SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42: 227-40.
- 3) Ljungman P, et al. Human Herpesvirus-6 Infection in Solid Organ and Stem Cell Transplant Recipients. *J Clin Virol*. 2006; 37: S87-91.
 - 4) Dewhurst S. Human Herpesvirus Type 6 and Human Herpesvirus Type 7 Infections of the Central Nervous System. *Herpes*. 2004; 11: 105A-11A.
 - 5) Ogata M, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Human Herpesvirus-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52: 1563-70.
 - 6) Ishiyama K, et al. Preemptive Therapy of Human Herpesvirus-6 Encephalitis with Foscarnet Sodium for High-risk Patients After Hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46: 863-9.
 - 7) Zerr DM, et al. Effect of Antivirals on Human Herpesvirus 6 Replication in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 309-17.
 - 8) Bhanushali MJ, et al. Human Herpes 6 Virus Encephalitis Complicating Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Neurology*. 2013; 80: 1494-1500.
 - 9) Perissinotti AJ, et al. Characterizing Human Herpes Virus 6 Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Oncol Pharm Pract*. 2015; 21: 85-92.
 - 10) Vu T, et al. Human Herpesvirus-6 Encephalitis Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39: 705-9.
 - 11) Taburet AM, et al. Pharmacokinetics of Foscarnet After Twice-Daily Administrations for Treatment of Cytomegalovirus Disease in AIDS Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; 36: 1821-4.
 - 12) Castelli F, et al. Comparison of Pharmacokinetics and Dynamics of Two Dosage Regimens of Foscarnet in AIDS Patients with Cytomegalovirus Retinitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; 52: 397-401.
 - 13) Akesson-Johansson A, et al. Inhibition of Human Herpesvirus 6 Replication by 9-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl]guanine (2HM-HBG) and Other Antiviral Compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34: 2417-9.
 - 14) Agut H, et al. In Vitro Sensitivity of Human Herpesvirus-6 to Antiviral Drugs. *Res Virol*. 1989;140:219-28.
 - 15) Raffi F, et al. Penetration of Foscarnet into Cerebrospinal Fluid of AIDS Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37: 1777-80.
 - 16) 安川正貴. ヒトヘルペスウイルス 6 型と血液疾患. *臨床血液*. 2008; 49: 247-56.
 - 17) Flamand L et al. Review, Part 1: Human Herpesvirus-6-Basic Biology, Diagnostic Testing, and Antiviral Efficacy. *J Med Virol*. 2010; 82, 1560-8.
 - 18) Zerr DM. Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Disease in the Setting of Transplantation. *Curr Opin*

Infect Dis. 2012; 25, 438-44.

- 19) Ogata M, et al. Human Herpesvirus-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: What We Do and Do Not Know. Bone Marrow Transplant. 2015; 50: 1030-6.
- 20) Ljungman P, et al. 'Chapter 92 HHV-6A, HHV-6B, HHV-7, and HHV-8 After Hematopoietic Cell Transplantation' Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Volume 2, 5th edition. Forman SJ, et al., ed. Wiley Blackwell, 2016, p.1122-8.
- 21) Zerr DM, et al. 'Chapter 13 HHV-6A and HHV-6B in Recipients of Hematopoietic Cell Transplantation' Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B and HHV-7, Volume 12, 3rd edition Diagnosis and Clinical Management. Flamand L, et al., ed. Elsevier: Kidlington, Oxford, UK, 2014, p.217-34.
- 22) Hill JA, et al. 'Chapter 16 - Human Herpesvirus 6 and the Nervous System. ' Handbook of Clinical Neurology, vol.123. Tselis A.C, et al., ed. Elsevier: Oxford, UK, 2014, p.327-55.
- 23) 緒方正男. “中枢神経合併症 (HHV-6 脳症を含む)”. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂3版. 神田善伸編. 医薬ジャーナル社, 2016, p.524-529.
- 24) Tomblyn M, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 1143-238.
- 25) 造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 HHV-6. 日本造血細胞移植学会, 2018年2月.