

8.ワーキンググループにおける評価結果 HHV-6 測定キット
(No.2021-1)

8-0. 要望品目に関する情報	
要望書受付	2021年7月
選定候補品の名称	HHV-6 DNA 定量試薬
要望学会等	日本造血・免疫細胞療法学会
関連する企業	株式会社 医学生物学研究所
開発要請・公募	開発要請
要望区分	欧米未承認体外診断用医薬品
対象疾患 及び使用目的等	<p>造血幹細胞移植を実施した患者においてヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 再活性化を原因として発症する疾患（疑い例を含む）を適応疾患とする。HHV-6 脳炎、HHV-6 脊髄炎、HHV-6 肝炎、HHV-6 肺炎などが該当する。</p> <p>造血幹細胞移植後 HHV-6 脳炎やその他の HHV-6 関連疾患の早期発見、診断補助、治療効果判定、モニタリングを目的とする。</p>
体外診断用医薬品の概要	<p>【構成品】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 反応試薬（プライマー、プローブ、バッファー） ・ 酵素 ・ 定量用スタンダード <p>【動作原理】</p> <p>定量リアルタイム PCR 法の原理に基づき、HHV-6A、HHV-6B 別に定量する。</p> <div data-bbox="518 1317 1340 1881" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p>患者末梢血／脳脊髄液由来DNA</p> <p>定量用スタンダード DNA (4-5本)</p> <p>① 反応溶液調製</p> <p>② リアルタイム PCRによる測定</p> <p>③ 検量線を用いた定量</p> <p>HHV-6B遺伝子増幅反应用試薬</p> <p>HHV-6A遺伝子増幅反应用試薬</p> <p>HHV-6B定量</p> <p>FAM Ct値</p> <p>HHV-6A定量</p> <p>Yakima Yellow Ct値</p> </div>
8-1. 要望の妥当性について	
医療上の有用性	
<input checked="" type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ（該当しない）	

疾患の重篤性

ア イ ウ エ（該当しない）

【医療上の有用性に関するコメント】

HHV-6 脳炎を発症した患者の予後は、極めて不良である。1 年生存率は 27.5%にすぎず、生存例でも記憶障害などの後遺障害を遺し、日常生活に著しい影響を及ぼすことが国内での調査（n=145）で明らかとなっている。HHV-6 脳炎は臍帯血移植において 8~10%に合併すると報告されている。

国内での年間臍帯血移植は 1300 件を超えており、国内での造血細胞移植全体の約 1/3 を占めている。世界での臍帯血移植の約 1/2 は国内で行われているとされている。国内での主要な移植法の一つである臍帯血移植において、HHV-6 脳炎は生命予後や QOL 低下に明らかに関連する、極めて重要な合併症である。HHV-6 脳炎など HHV-6 感染症の診断の遅れは患者の適切な治療を受ける機会を逸することにより、生命予後の悪化や、中枢神経後遺症の増悪に直結すると考えられる。また治療効果の適切な判定ができないことは不十分な治療あるいは不必要・過剰な治療と関連し、やはり生命予後の悪化や、中枢神経後遺症の増悪、薬剤性臓器障害の発症に関連すると考えられる。

HHV-6 脳炎に対して、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2017/12）」においてホスカルネットは「開発の意義はある」と判断され、2019 年 3 月に HHV-6 脳炎の治療薬として保険適用が得られた。しかしながら HHV-6 感染症の確定診断を目的とする体外診断用医薬品は存在せず保険適用を有さないことから、早期の適切な診断による治療開始や、治療効果の客観的な評価における大きな支障がある。

HHV-6 DNA の定量 PCR 検査は同種造血細胞移植後の HHV-6 脳炎をはじめとする HHV-6 感染症の診断と治療効果判定に必須の検査であり、本方法以外に臨床的に有用性が確認された評価法は存在しない。また、国内外のガイドラインにおいて共通して、診断、治療効果判定において HHV-6 DNA の測定が推奨されている（Clin Infect Dis. 2008; 47(3): 303-27、造血細胞移植ガイドライン 日本造血細胞移植学会 2018 等）。

以上を踏まえ、本品については、カットオフ値や感度、特異度の検証の必要性はあるものの、HHV-6 感染症の早期診断や治療効果判定ツールとしてもっとも実用的かつ有効なものとして期待されること、既存の体外診断用医薬品が存在しないことを勘案し、医療上の有用性は「ア」に該当すると判断した。

【疾患の重篤性に関するコメント】

国内で 2007 年から 2011 年に同種造血幹細胞移植をうけた患者（6593 例）における予後について、移植後 1 年生存率は HHV-6 脳炎非発症例で 58.7%、HHV-6 脳炎発症例で 27.5% と生命予後が不良であり、生存例においても 57% で中枢神経の後遺障害を残し、一度でも社会復帰できた症例は 21%であった。

したがって、HHV-6 脳炎は生命に重大な影響があり、また日常生活に著しい影響を及ぼす合併症であることが明らかであるため、疾患の重篤性は「ア」に該当すると判断した。

8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて

本試薬では造血幹細胞移植を受けた患者を対象として、血漿および脳脊髄液中の HHV-6 DNA の測定により HHV-6 感染症の早期発見、診断補助、治療効果判定、モニタリングを行うことを目的とする。

脳脊髄液 HHV-6 DNA に関しては、その陽性結果が HHV-6 脳炎の確定診断に必要であることはすでに広く受け入れられている。国内からは造血幹細胞移植後に中枢神経症状を発症し、脳脊髄液 HHV-6 DNA の検出により HHV-6 脳炎と確定診断された 145 例の詳細な調査結果が報告されている。本研究では診断例における脳脊髄液中 HHV-6 DNA の中央値は 17,000 copies/mL (範囲 100~7,400,000 copies/mL) であったと報告されている。また、脳脊髄液中 HHV-6 DNA の検出は国内外のガイドラインにおいて HHV-6 脳炎の診断の要件として示されている。

血漿 HHV-6 DNA は、カットオフ値については注意を要するものの HHV-6 脳炎発症例に一致して高値を示すことが国内で実施された多施設共同前向き観察研究 (Clin Infect Dis. 2013; 57(5): 671-81) によって報告され、同様の結果は米国での検討でも示されており (Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18(11): 1638-48) が、脳脊髄液の採取を要しないことから早期発見や診断補助、治療効果判定などのモニタリングに有用性が期待される

8-3. その他 (今後必要と思われる評価、留意事項等)

血漿 HHV-6 DNA は、HHV-6 脳炎発症例で発症時一致して高値を示すことが報告されている。国内からの週 2 回血漿 HHV-6 DNA を測定したモニタリング試験では血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/mL が感度 100%、特異度 64.6% と報告され、米国からは血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^5$ copies/mL が感度 71%、特異度 94% と報告されている (Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Nov;18(11): 1638-48)。しかしながら、HHV-6 DNA の定量 PCR の結果は測定系により値が異なり、血漿 HHV-6 DNA は測定時期によってダイナミックに変動することから、実臨床では症状発現後にスポットで採血が行われると思われるが、その場合採血タイミングで HHV-6 DNA 値が大きく異なるため臨床的カットオフ値の設定は誤った判断を誘発する可能性がある。

また、血漿 HHV-6 DNA 低値の HHV-6 脳炎も報告されており、特に抗 HHV-6 活性を有する抗ウイルス薬が投与されていた場合、血漿 HHV-6 DNA 低値の HHV-6 脳炎例の疑いは否定できず、移植症例において中枢神経症状発症時に血漿 HHV-6 DNA 高値である場合は HHV-6 脳炎がその原因である可能性が高いことを示すが、低値であっても HHV-6 脳炎は否定できない。

なお、本品は HHV-6A と HHV-6B を測定し、病原性との関連が明確ではない HHV-6A 及び移植後に再活性化する HHV-6B のそれぞれを確定診断する仕様となっている。HHV-6A を確定診断する臨床的意義は低いこと、HHV-6A 陽性の検体は入手困難であり当該項目の臨床性能の検証が開発の障壁となる可能性があることから、本品の開発、承認申請に際しては HHV-6B に対する臨床性能の検証を優先的に進めるべきと考える。

8-4. 結論

可とする。