

資料4-2

【2021-1】早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

☐ 未承認医療機器等 (欧米承認品)
 ☐ 適応外医療機器等 (欧米承認品)
 ☒ 欧米未承認医療機器等

(該当するものにチェックしてください)

1. 要望者に関する情報

1-1. 要望学会(団体)の概要(必須)		
学会(団体)名	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会	
代表者	氏 名	豊嶋 崇徳
	所 属	
学会(団体)連絡先	住 所	名古屋市東区大幸南 1-1-20 名古屋大学医学部内
	T E L	052-719-1824
	F A X	052-719-1828
	E-mail	jshct_office@jshct.com
1-2. 要望に係る担当者(必須)		
担 当 者	氏 名	
	所 属	
担当者連絡先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	
1-3. 関連する学会(団体)名		
学会(団体)名		
代 表 者	氏 名	
	所 属	
連 絡 先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	
学会(団体)名		
代 表 者	氏 名	
	所 属	
連 絡 先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	

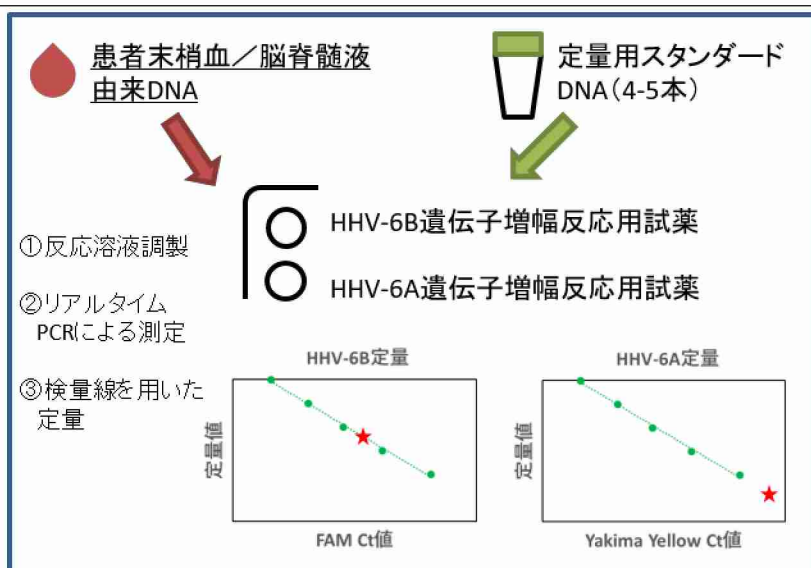
※ 2. 以降の記載内容について、下記①～⑤に該当していない場合は、記載内容を再度確認してください。(⑤については国内に企業がある場合のみ)

- ☒ ① 海外での承認状況等について確認している
- ☒ ② 要望品目の対象疾患について学術論文等に基づき記載している
- ☒ ③ 要望品目の臨床試験等について関係する学術論文等を精査し記載している
- ☒ ④ 要望の妥当性について、学術論文等の根拠に基づき記載している
- ☒ ⑤ 企業に対する開発要請を行い、その結果を記載している

2. 要望品目に関する情報

2-1. 優先順位(必須)		
優先順位	(1/1)	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	日本
	製品名	HHV-6 DNA 定量試薬
	企業名	株式会社医学生物学研究所
	備考	把握する限り、現時点で HHV-6 DNA 検査試薬を体外診断薬として開発することを表明しているのは上記企業のみであるためこれを記載した。
要望する 適応疾患	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。	
使用目的	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。	

機器の概要



【構成品】

- ・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

【動作原理】

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。

☐ 有 ☒ 無

【類似医療機器の概要】(類似医療機器がある場合は、該当する製品ごとにすべて記載してください。)

製品名	
承認番号	
企業名	
要望品目との違い	

- ・ 要望品目の前世代品や、要望する適応疾患に対して同じ目的で使用する医療機器など、該当する類似医療機器がある場合は、要望品目との違いが明確になるように記載してください。

国内における類似医療機器

2-3. 海外での承認状況

- ・ 該当するものにチェックし、必要事項を記載してください。
- ・ 製品が複数ある場合はそれぞれ記載してください。

☐ 米国

承認年月日	
PMA / 510K / HDE Number	
承認されている適 応の内容	(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。)

☐ 欧州

CE マーク年月日	
承認されている適 応の内容	(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。)

☒ 欧米未承認

- ☒ ① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの
- ☐ ② 医師主導治験を実施中または終了したもの
- ☐ ③ 先進医療Bで一定の実績があるもの

(上記に該当すると考えた根拠を記載してください。①又は③に該当する場合は、根拠となる公表論文等を必ず記載してください。)

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。血漿 HHV-6 DNA の診断価値は、国内で実施された多施設共同前向き観察研究（論文 1）によって報告されている。同種造血細胞移植患者 230 例を対象に、移植日から退院時あるいは day70 おいて週 2 回の頻度で血漿 HHV-6 DNA の測定を行い（PCR 件数 3, 537）HHV-6 脳炎発症例は全例、発症に一致して血漿 HHV-6 DNA が $\geq 10^4$ copies/mL を示すことが確認された。HHV-6 脳炎の同定に対し血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/mL が感度 100%，特異度 64.6%， $\geq 10^5$ copies/mL が感度 57.1%，特異度 90.6%と報告されている。

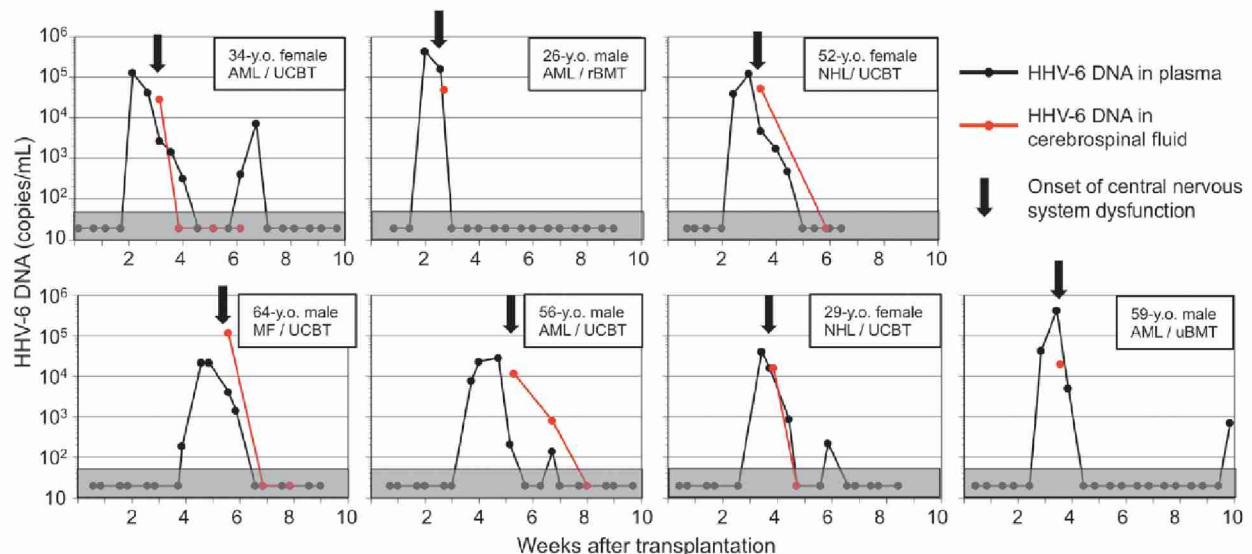


図 1. HHV-6 脳炎発症例における血漿（黒線）および脳脊髄液（赤線）HHV-6 DNA の動態。矢印が中枢神経症状発症日を示す。高レベルの血漿 HHV-6 DNA の出現に一致して脳炎が発症している（論文 1 より引用）。

同様の結果は米国での検討でも示されている（論文 2）。血漿 HHV-6 DNA の定量を行なった 210 人の造血幹細胞移植症例の検討で HHV-6 脳炎の診断に関し、血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^5$ copies/mL が感度 71%，特異度 94%であり、臍帯血移植症例に限ると血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^5$ copies/mL が感度 80%，特異度 86%であったと報告されている。

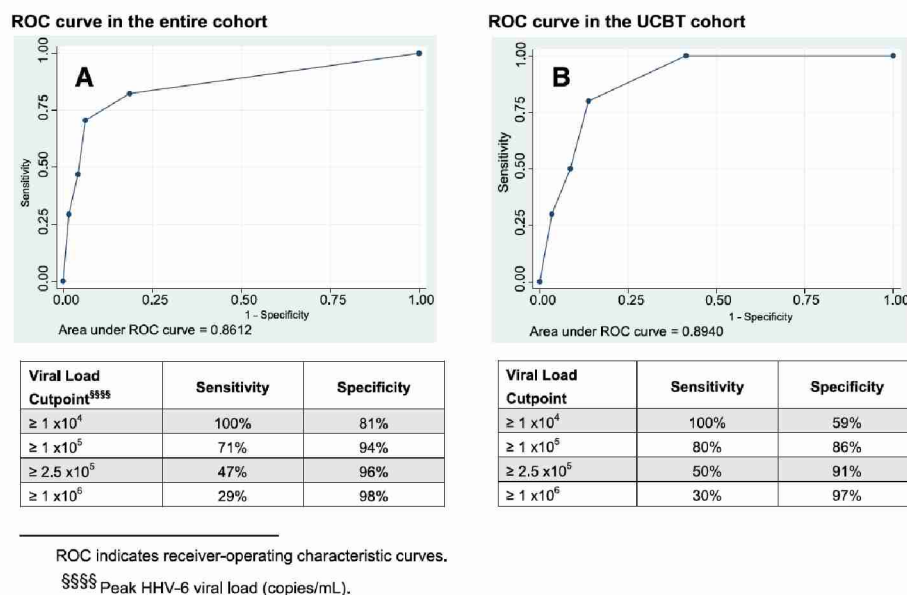


図 2. 血漿 HHV-6 DNA の HHV-6 脳炎診断に関する ROC カーブ（論文 2 より引用）

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。国内よりは造血細胞移植後に中枢神経症状を発症し、脳脊髄液 HHV-6 DNA の証明により 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（論文 3）。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。すなわち、臨床現場において HHV-6 脳炎の診断目的で脳脊髄液 HHV-6 DNA 検査が保険適用外検査により広く行われていることを示している。4-4 に示すように脳脊髄液中 HHV-6 DNA の証明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。

HHV-6 脳炎発症予防を目的とした検討において、血漿および脳脊髄液 HHV-6 DNA の測定は抗ウイルス治療の強化や治療期間を決定する重要なガイドとなることが示されている（論文 4）。すなわち、予防投与中に関わらず中枢神経症状を発症した症例において、脳脊髄液 HHV-6 DNA の測定で HHV-6 脳炎の確定が得られ、また血漿 HHV-6 DNA の評価により再活性化の持続を確認することが可能であった。これらをガイドとして抗ウイルス療法の強化や治療期間を決定することにより、後遺症を最小限として救命に至れたことが報告されている。

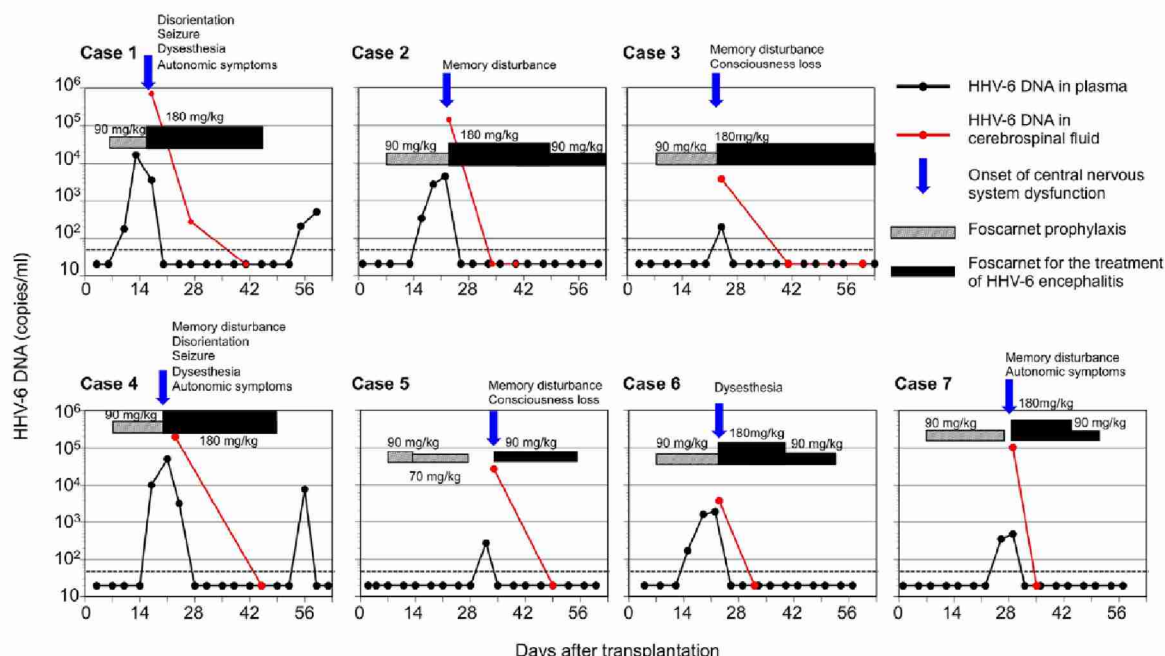


図 3. HHV-6 脳炎を発症した症例において、血漿、脳脊髄液 HHV-6 DNA 結果をガイドとして抗ウイルス療法を行った 7 症例(論文 4 より引用)

なお、全血 HHV-6 DNA は白血球中に潜伏感染を確立している HHV-6 を捉える可能性があるが、血漿検体を用いた HHV-6 DNA 検査における陽性結果はほとんどの場合、HHV-6 再活性化の存在を示すと考えられる。

一方、移植症例において HHV-6 の無症候性の再活性化の頻度は高い。HHV-6 DNA の臨床的カットオフ値(測定値がその値を越えることが病態の存在を識別するために意味をもつ値と定義)について文献より得られる情報を以下記載する。

脳脊髄液 HHV-6 DNA 陽性結果は、HHV-6 脳炎の診断基準（中枢神経症状の存在、脳脊髄液中 HHV-6 DNA の証明、他の原因の除外）の 1 つである（論文 1-4）が、臨床的カットオフ値を示した報告はない。脳脊髄液 HHV-6 DNA が証明された症例を対象とした検討において、中枢神経症状を有する症例（HHV-6 脳炎）（n=37）ではウイルス量中央値 9050 copies/mL（54-450,000）であり、中枢神経症状を有さなかった症例（HHV-6 脳炎でない）（n=14）では中央値 655 copies/mL（範囲 25-260,000）と報告されている（p=0.05）（論文 5）。すなわち脳脊髄液 HHV-6 DNA には少なからず偽陽性が存在し、そのような例はウイルス量が少ない傾向がある。しかし、症状の有無に関わらずウイルス量の範囲はひろく、臨床的カットオフ値に関する情報は本研究から示されない。脳脊髄液 HHV-6 DNA がたとえ低値であっても陽性であれば HHV-6 脳炎の診断条件の 1 つを満たすと一般には考えられる。

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。先に示したように国内よりの週 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（論文 1）、米国よりは血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^5$ copies/mL が感度 71%, 特異度 94%と報告されている（論文 2）。しか

しこの結果より HHV-6 DNA 10^4 copies/mL を臨床的カットオフ値とするのは大きな問題があると考えられる。HHV-6 DNA の定量 PCR は測定系により値が異なる(論文 6)。図 1 と図 3 に示すように血漿 HHV-6 DNA は短期間でダイナミックに変動する。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を投与していた場合、血漿 HHV-6 DNA 低値の HHV-6 脳炎を発症する(論文 4, 図 3)。すなわち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(例えば $\geq 10^4$ copies/mL) 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。

(論文 1[※]) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. Ogata M, Satou T, Kadota J, et al. Clin Infect Dis. 2013 Sep;57(5):671-81.
試験・研究デザイン	多施設共同前向きコホート研究
対象	同種造血幹細胞移植レシピエント 230 例
目的	移植後の HHV-6 再活性化と脳炎発症との関連性を明らかにする
結果	観察期間中に 7 例の HHV-6 脳炎が発症した。HHV-6 DNA $< 10^4$ copies/mL であった 144 例で脳炎発症はみられなかった。HHV-6 脳炎発症例は全例中枢神経症状発症に一致して高レベルの HHV-6 DNA (範囲 21,650-433,639 copies /mL) をきたしていた。

論文 2[※]) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	Cord-blood hematopoietic stem cell transplant confers an increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis. Hill JA, Koo S, Guzman Suarez BB, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Nov;18(11):1638-48.
試験・研究デザイン	後ろ向きコホート研究
対象	同種造血幹細胞移植レシピエント 1344 例 (血漿 HHV-6 DNA 測定 210 例)
目的	造血幹細胞移植後 HHV-6 脳炎の疫学や危険因子を決定する
結果	発症頻度は臍帯血移植症例で 9.9%, 成人ドナーよりの移植症例で 0.7%であった。HHV-6 脳炎の診断に関し、血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^5$ copies/mL が感度 71%, 特異度 94%であり、臍帯血移植症例に限ると血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^5$ copies/mL が感度 80%, 特異度 86%であった

論文 3[※]) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Ogata M, Oshima K, Ikebe T, et al. Bone Marrow Transplant. 2017 Nov;52(11):1563-1570.
試験・研究デザイン	データベースとアンケート調査による後ろ向きコホート研究
対象	同種造血幹細胞移植レシピエント 背景データ 6593 例, HHV-6 脳炎発症例 145 例
目的	同種造血幹細胞移植後 HHV-6 脳炎の臨床像と予後を明らかにする
結果	HHV-6 脳炎は中枢神経症状をきたし、脳脊髄液中 HHV-6 DNA 陽性が証明され、他の原因が認められない症例と定義し、これを満たした 145 例について調査を行なった。危険因子（臍帯血）、予後（不良な生命予後と高頻度の後遺症）、治療（ホスカルネット使用例で生命予後が良好）が確認された。 脳脊髄液中 HHV-6 に対し定量 PCR が行われた 125 例において、中央値は 17,000 copies/mL、範囲は 100-7,400,000 copies/mL であった。

論文 4※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	Effects of Prophylactic Foscarnet on Human Herpesvirus-6 Reactivation and Encephalitis in Cord Blood Transplant Recipients: A Prospective Multicenter Trial with an Historical Control Group. Ogata M, Takano K, Moriuchi Y, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Jun;24(6):1264-1273.
試験・研究デザイン	単腕介入試験、ヒストリカルコントロールとの比較
対象	臍帯血移植レシピエント 65 例
目的	ホスカルネット 90mg/kg 3週間投与による HHV-6 再活性化の抑制および HHV-6 脳炎の発症予防効果を明らかにする
結果	予防投与群における HHV-6 脳炎の発症頻度は 12.4% (at day 60) であり、ヒストリカルコントロール (4.9%) と比較して発症抑制効果は認めなかった。 予防投与群で HHV-6 脳炎を発症した 7 例中 5 例は血漿 HHV-6 DNA $\geq 10^4$ copies/mL の高値を示さなかった。脳脊髄液中 HHV-6 DNA の証明により HHV-6 脳炎と診断された 7 例は 1 例を覗き最大投与量のホスカルネットに投与を変更し、その後血漿および脳脊髄液中 HHV-6 DNA は全例で速やかに消失した。

論文 5※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	Human herpesvirus 6 can be detected in cerebrospinal fluid without associated symptoms after allogeneic hematopoietic cell transplantation Hill JA, Boeckh MJ, Sediak RH, Jerome KR, Zerr DM. J Clin Virol 2014 64(2), 289-292
試験・研究デザイン	単施設 後ろ向き観察研究
対象	1998 年から 2012 年に移植を行なった 3902 人中、脳脊髄液検査を行なった 388

	人
目的	同種造血幹細胞移植後の脳脊髄液 HHV-6 DNA 同定の頻度と意義を決定する
結果	51 人が脳脊髄液中 HHV-6 DNA が陽性であった。37 人が HHV-6 脳炎の診断基準を満たし 14 人は満たさなかった。脳脊髄液中 HHV-6 DNA の中央値（範囲）は HHV-6 脳炎診断例で 9050 copies/mL (54-450,000 copies/mL), HHV-6 脳炎でない例で 655 copies/mL (25-260000 copies/mL) であり、HHV-6 脳炎診断例でより高値を示す傾向 (P=0.05) がみられた。

論文 6*) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	Multicenter comparison of PCR assays for detection of human herpesvirus 6 DNA in serum Flamand L, Gravel A, Boutolleau D et al. J Clin Microbiol. 2008 Aug;46(8):2700-6
試験・研究デザイン	多施設共同研究
対象	HHV-6 DNA の測定を行なっている世界 8 施設
目的	異なる HHV-6 DNA 定量 PCR 測定系による結果を比較し、最も信頼性が高く、感度の高い測定系を決定する
結果	測定値は施設ごとに大きく異なっていた。さまざまな HHV-6 DNA アッセイの中で、3 つの TaqMan ベースのリアルタイム PCR アッセイが、スパイクされた HHV-6 の量に最も近い量が得られた。

2-4. 国内の承認内容

(適応外医療機器等のみ記載してください。)

承認年月日	
承認番号	
製造販売業者	
承認されている適応の内容	(要望品目の添付文書等に記載されている「使用目的又は効果」の内容を転記してください。)

3. 要望品目の対象疾患に関する情報

3-1. 対象疾患の概要

本試薬の対象疾患は造血幹細胞移植レシピエントであり、造血幹細胞移植患者の概要と HHV-6 関連疾患について記載する。

<同種造血幹細胞移植の対象となる疾患>

同種造血幹細胞移植療法は難治性の血液悪性疾患（白血病、悪性リンパ腫など）、造血機能の低下をきたす疾患（再生不良性貧血や造血機能障害をきたす遺伝性疾患）を主な対象とする。

<同種造血幹細胞移植の件数とその内訳>

国内において近年は年間 3,500～4,000 件実施されている [5]。国内の同種造血幹細胞移植において臍帯血移植件数の占める割合が大きいことは際立った特徴であり、年間件数は 1300 件を超えている。世界全体で実際されている臍帯血移植の約 1/2 が日本で実施されていると推定される [6]。また今後 HLA ハプロ一致移植が増加していくと推測されている。

<HHV-6 関連疾患について>

同種造血幹細胞移植後の HHV-6 の再活性化によって発症する。HHV-6 脳炎、HHV-6 脊髄炎、HHV-6 肝炎、HHV-6 肺炎などが報告されている [7]。特に重篤な合併症として HHV-6 脳炎が多く報告されている。なお、HHV-6 は HHV-6A と HHV-6B の二種類の種 (species) が存在し、脳炎などの病原性が問題となるのは HHV-6B である。このため「HHV-6B 脳炎」などのように、この species を明記した疾患名が使用される場合もある。本申請では HHV-6 を使用する。HHV-6 脳炎の発症頻度は臍帯血移植以外で 1%程度、臍帯血移植で 5～10%と報告されており、特に臍帯血移植で頻度が高い [8]。このため世界の臍帯血移植の約半数を実施している日本での造血細胞移植において極めて重要な合併症である。また最近 HLA ハプロ一致移植で HHV-6 脳炎の発症頻度が高いことが欧米より報告されている [9]。国内でも HLA ハプロ一致移植件数が増えており、HHV-6 脳炎の発症例が今後さらに増加する可能性がある。HHV-6 脳炎発症例の生命予後は不良であり、国内の HHV-6 脳炎発症 145 例を対象とした調査では、移植後 1 年生存率は 27.5%にすぎず、救命例においても過半数で記憶障害などの後遺障害を残し、一度でも社会に復帰できた症例は 20%にすぎなかったと報告されている [3]。この症例の予後を改善するために適切な抗ウイルス薬の投与を早期に開始することが推奨されており [10]、その治療薬であるホスカルネットはすでに保険適用が得られている。HHV-6 脳炎を含む HHV-6 感染症の診断には HHV-6 DNA の証明は必須である。

【出典】

(論文 3)。(前述)

(論文 7)。日本における造血細胞移植 2020 年度全国調査報告書。一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター/一般社団法人 日本造血細胞移植学会

http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2020/NationwideSurvey_Annual_Report%202020_Separate_vol.pdf

(論文 8)。内田直之、臍帯血移植の未来展望—日本の見地から—。日本造血細胞移植学会雑誌 2021, 10(1), 58-65

(論文 9)。Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al; 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL). Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2019 Nov;104(11):2155-2163.

(論文 10)。Ogata M, Fukuda T, Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. Bone Marrow Transplant. 2015 Aug;50(8):1030-6.

(論文 11)。Sisinni L, Gasior M, de Paz R, et al. Unexpected High Incidence of Human Herpesvirus-6 Encephalitis after Naive T Cell-Depleted Graft of Haploidentical Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Nov;24(11):2316-2323.

(論文 12)。Ogata M, Uchida N, Fukuda T, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant.

・対象疾患について、原因、病態、症状、予後等の情報を記載してください。

3-2. 治療対象患者数

(年間検査対象患者数と読み替え記載する)

約 3,800 人

【推定方法】

国内における同種造血細胞移植実施件数は近年 3,500～4,000 件 /年で推移しており [7]、この症例を対象患者数とした。

なお、HHV-6 関連疾患として最も重要である HHV-6 脳炎の年間の発症患者数は以下のように推定される。過去の報告のレビューより HHV-6 脳炎発症率は骨髄、末梢血幹細胞移植症例で 0.5%-1.2%，臍帯血移植で 8-10%とされている [10, 12]。骨髄、末梢血幹細胞移植では年間移植件数 2500 件中 1%に発症、臍帯血移植では 1300 件数中 9%に発症と仮定し、国内での年間発症数は約 140 人と推定される。

【出典】

(論文 7) (前述)

(論文 10) (前述)

(論文 12) (前述)

- ・本品の対象となる患者数を推定してその根拠を示し記載してください。
- ・性別、年齢などの特徴があれば記載してください。
- ・記載内容の根拠となる医学書、教科書、公表論文等を【出典】に記載し、当該資料（医学書、教科書の場合は該当する部分）を添付してください。
- ・ウェブサイトで公開されている資料を根拠とする場合は、その資料が特定できる情報を記載してください。また、未公開の資料に関しては別に資料の添付を求めることがあります。

3-3. 既存の治療方法

本試薬は治療法ではないため、移植後 HHV-6 感染症の検査方法と読み替えて記載する。現在、移植後 HHV-6 感染症に対する保険適用を有する診断薬は存在しない。HHV-6 感染症に資する検査法としては主に以下の方法が存在する。それぞれの問題点については 3-4 に記載する

- 抗体検査
- ウイルス培養
- Real time PCR
- Revers transcription PCR

・対象疾患に対する既存の治療方法(手技の内容や現在使用されている医療機器等の情報等)の情報について記載し、その有効性及び安全性について説明してください。

・記載内容の根拠となる医学書、教科書、公表論文等を【出典】に記載し、当該資料(医学書、教科書の場合は該当する部分)を添付してください。

3-4. 既存の治療方法の問題点

(既存の検査方法の問題点と読み替えて記載する)

保険適用外ではあるが、移植後 HHV-6 感染症の診断法として以下が比較的多く報告されている。その問題点について記載する

	利点	欠点	論文番号
抗体検査		免疫不全患者である造血幹細胞移植レシピエントには適しない	13
ウイルス培養	陽性結果は active infection を示す	- 技術的に困難 - 感度と定量性に劣る - 結果が早期に得られない	14, 15
Real time PCR	- 感度と定量性に優れる - 結果が早期に得られる - 設定により species の区別が可能	- 標準化されていない - 潜伏感染を捉える可能性がある	9, 12, 15, 16,
Reverse transcription PCR	陽性結果は active infection を示す	- 標準化されていない - 技術的に困難	16, 17

診断法において、real time PCR 方は感度、定量性、迅速性にすぐれており、移植後 HHV-6 感染症の診断に最も広く用いられている。4-4 でも示すように、多くのガイドラインでも移植後 HHV-6 感染症の診断では real time PCR 法の使用が推奨されている。

【出典】

(論文 9) (前述)

(論文 12) (前述)

(論文 13). Gautheret-Dejean A, Agut H. Practical Diagnostic Procedures for HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. In: Flamand L, Lautenschlager I, Krueger GRF, Ablashi D (eds). *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7 Diagnosis and Clinical Management* 3rd edn, Elsevier: Kidlington, Oxford, UK, 2014 pp 9-34.

(論文 14). Yoshikawa T, Asano Y, Ihira M, et al. Human herpesvirus 6 viremia in bone marrow transplant recipients: clinical features and risk factors. *J Infect Dis.* 2002 Apr 1;185(7):847-53.

(論文 15). 緒方正男、内田直之、福田隆浩. 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 JSHCT monograph 50

https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_03_03_hhv6.pdf

(論文 16). Hill JA, Sedlak RH, Jerome KR. Past, present, and future perspectives on the diagnosis

of Roseolovirus infections. Curr Opin Virol. 2014 Dec;9:84-90.

(論文 17). Takano K, Ogata M, Kawano R, et al. Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: frequent false-positive results for active HHV-6 infection using whole blood samples. Int J Hematol. 2018 Nov;108(5):535-542.

・対象疾患に対する既存の治療方法での問題点(安全性のリスク、手技、施設の限定、適用できない患者群、有効性の限界等)を示し、要望品目が既存の医療機器と比較してどのような点が優れているかについて記載してください。

・記載内容の根拠となる医学書、教科書、公表論文等を【出典】に記載し、当該資料(医学書、教科書の場合は該当する部分)を添付してください。

4. 要望品目の臨床試験成績等に関する情報

4-1. 治験実施状況

☐ 治験の実施

・ 治験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。

治験機器	(要望品目と同一である場合はその旨を記載してください。要望品目と異なる場合は差分を説明してください。)
治験実施国	
治験実施期間	
治験デザイン	(ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等の治験デザインを記載してください。)
治験プロトコルの概要	(対象症例、症例数、評価項目等を含む治験プロトコルの概要を記載してください。)
治験成績の概要	

4-2. 公表論文としての報告状況

- ・ 要望品目に係る公表論文の検索方法について、検索を行ったデータベースごとに記載してください。
- ・ 引用する公表論文を添付してください。
- ・ 各論文の臨床試験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。
- ・ 有効性及び安全性について懸念が示されている論文がある場合は、必ず当該論文についても記載してください。

【検索方法】

データベース	PubMed
検索日	2021 年 5 月 19 日
検索式	(HHV-6 encephalitis or HHV-6B encephalitis or human herpesvirus 6 encephalitis or human herpesvirus 6b encephalitis) and stem cell transplantation and diagnosis
検索結果	89

データベース	PubMed
検索日	2021 年 5 月 19 日
検索式	(HHV-6 encephalitis or HHV-6B encephalitis or human herpesvirus 6 encephalitis or human herpesvirus 6b encephalitis) and stem cell transplantation and (pcr or polymerase chain reaction)
検索結果	51

☒ 海外における臨床試験等

(論文 2*) (前述)

(論文 5*) (前述)

☒ 日本における臨床試験等

(論文 1*) (前述)

4-3. 先進医療における実施状況

☐ 先進医療B

先進医療の名称	
適応疾患	
効果	
実施施設	
実施期間と実施件数	
実績	(「2-3. 海外での承認状況」の「欧米未承認」において記載した公表論文を基に当該先進医療の実績を記載してください。)

4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- ・ ガイドラインの内容(要件等)について記載してください(ガイドラインがあれば添付してください)。
- ・ 研修・トレーニングプログラム等があれば、その内容についても記載してください。

☒ 米国

ガイドライン名	(論文 18) The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America.
発行元	米国感染症学会 (IDSA)

	Clin Infect Dis. 2008 Aug 1;47(3):303-27.
要望内容に関連する記載箇所とその概要	脳炎の診断において免疫不全患者では HHV-6 を含む CSF PCR が示され、HHV-6 脳炎に関し、CSF PCR の感度>95%と示されている
ガイドライン名	(論文 19) UpToDate Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic cell transplant recipients
発行元	UpToDate®
要望内容に関連する記載箇所とその概要	治療標準の把握に広く用いられている UpToDate において以下のように、造血幹細胞移植後に脳炎が疑われた患者では脳脊髄液と血中の HHV-96 DNA PCR 検査を行うこと、また診断例では治療効果の評価のため毎週血中 HHV-6 DNA のモニタリングを行い、この結果により治療期間を延長すること、経過が良好でない症例では脳脊髄液 HHV-6 DNA の再評価を行うことが記載されている ● We recommend that HCT recipients who develop signs of encephalitis, especially during the first several weeks after transplantation, undergo lumbar puncture to have their CSF tested for HHV-6 using quantitative polymerase chain reaction (PCR) as well as for routine CSF studies and for other possible infectious agents. Such patients should also have peripheral blood (eg, plasma) tested using quantitative HHV-6 PCR. ● Patients who have had a poor clinical response and/or in whom the CSF or peripheral-blood HHV-6 remains detectable should be treated for a longer period. ● We recheck the HHV-6 viral load from the peripheral blood weekly during therapy until it has become undetectable. We recheck the CSF HHV-6 viral load in patients who have not improved or who have worsened clinically despite appropriate antiviral therapy
☒ 欧州	
ガイドライン名	(論文 9) Guidelines from the 2017 European Conference of Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation

発行元	European Conference of Infections in Leukaemia (ECIL) Haematologica. 2019 Nov;104(11):2155-2163
要望内容に関連する記載箇所とその概要	以下のように、HHV-6 感染症の診断においては定量 PCR を行うことが推奨されている ● Quantitative PCR that distinguishes between HHV-6A and HHV-6B DNA is recommended for diagnosis of infection. ● For a given patient, repeat HHV-6 DNA testing should be performed using the same DNA extraction method, quantitative PCR and type of specimen
☑ 日本	
ガイドライン名	(論文 15) 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
発行元	日本造血細胞移植学会 https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_03_03_hhv6.pdf
要望内容に関連する記載箇所とその概要	診断において以下のように記載 ● HHV-6 感染症の評価には real time PCR を勧める
ガイドライン名	(論文 12) Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.
発行元	日本造血細胞移植学会 Bone Marrow Transplant. 2020 Jun;55(6):1004-1013
要望内容に関連する記載箇所とその概要	以下のように HHV-6 脳炎の診断においては脳脊髄液中 HHV-6 DNA の証明を PCR で行うことを推奨している ● The panel recommends that HHV-6B encephalitis be diagnosed by the presence of CNS symptoms such as altered mental status, memory disturbance, or seizure, positive results for HHV-6 DNA in cerebrospinal fluid, and the exclusion of other causes of CNS symptoms. また脳脊髄液や血中 HHV-6 DNA をガイドとして治療期間など決定することが記載されている。

	● No negative conversion of HHV-6 DNA in CSF→Extend the treatment period (at least 1 week after confirmation of negative conversion of HHV-6 DNA in CSF, up to 6 weeks). ● HHV-6 DNA in the blood may be used as an alternative marker to evaluate therapeutic effect.	
--	---	--

5. 要望の妥当性について

5-1. 医療上の有用性

☒ ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない

☐ イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること

【根拠】(3. 及び4. の内容を基に詳細に記載してください。)

HHV-6 脳炎を発症した患者の予後は前述（項目 3-1）で記載のように、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多数例（n=145）の調査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 脳炎に対してはホスカルネットが有効である。「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。すなわち現在 HHV-6 脳炎に対する有効な治療薬は存在している。しかしながら現在も HHV-6 感染症の保険適用を有する体外診断薬は存在せず、このことが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となっている。

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。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。

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。このためHHV-6 DNA診断試薬の早期導入を要望いたします。

(欧米未承認医療機器等の場合は、要望品目の安全性について記載してください。)

血液や脳脊髄液を対象とした診断薬であり、安全性に問題ない

5-2. 適応疾病の重篤性

- ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

【根拠】(3. に記載した内容を基に詳細に記載してください。「ウ」に該当する場合は、適応疾病の重篤性は比較的低いものの、多くの患者に有用であるなど、臨床上の位置付けについても併せて記載してください。)

前述(3-1)のように、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人においてHHV-6脳炎を発症した145人における予後が報告されている。移植後1年生存率はHHV-6脳炎(-)が58.7%, HHV-6脳炎(+)が27.5%と有意に($P<0.01$)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%に過ぎなかった(論文3)。このことより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。

6. 導入に際しての状況(※)

※安全対策を含め、適正使用の観点から必要と考えられる要件

6-1. 使用する医療機関への要件

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

体外診断薬であり、特に特別な施設や機器などは必要としない。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

6-2. 使用する医師への要件

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

体外診断薬であり、医師が特別な手技など必要としない。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

6-3. 研修・トレーニング

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

結果の判断ににおいて、特にトレーニングは不要である。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

6-4. 診療ガイドラインの策定

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

4-4 に示すようにすでに内外の診療ガイドラインにおいて PCR 検査を用いた診断指針が示されている。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

6-5. 学会による使用症例の収集

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

すでに定量 PCR 検査により診断された HHV-6 脳炎や HHV-6 感染症症例は多数報告されており、学会ワーキンググループで行われた全国調査でも HHV-6 脳炎の診断において PCR 検査が広く使用されていることが確認されているため。

【対象とする使用症例】

☐ 全例 ☐ 一部の症例

(一部の症例とする場合は、その具体的な要件を記載してください)

6-6. その他学会が取組むべき事項

(上記以外で学会が取り組むべき事項があれば記載してください。)

7. 国内の開発状況

7-1. 早期導入を希望する医療機器等に関連する企業の有無等

企業の有無	☒ 有 ☐ 無
企業名	株式会社医学生物学研究所
企業に関する情報	〒460-0008 名古屋市中区栄四丁目5番3号 KDX 名古屋栄ビル 10 階 担当者: 経営企画部新規事業開発室 ■■■■■ ■■■■■

7-2. 国内での開発状況

【学会等から企業に対する開発要請の有無】

☒ 有 ☐ 無

【要請の時期】(複数回実施した場合は、全て記載してください)

2021 年 3 月に、日本造血・免疫細胞療学会より株式会社医学生物学研究所に対し、HHV-6 DNA 定量試薬の開発要請が行われた。

【結果】

株式会社医学生物学研究所は、HHV-6 DNA 定量試薬の開発要請を承諾し、既に検査キットの開発作業に着手している

(開発要請の結果を踏まえ、国内での開発状況を記載してください。)

☐ 承認申請済み

承認申請年月日:

☐ 承認申請準備中

承認申請予定時期:

☒ 承認申請検討中

検討状況・検討内容: 試薬開発中であり、今年度中にプロトタイプ試薬が完成し、臨床性能試験に向けた準備を開始する。

☐ 治験実施中

治験計画届の提出年月日:

☐ 承認申請予定なし

理由:

7-3. 学会による協力

- ・ 要望する医療機器等の承認申請のために新たなデータ収集が必要になった場合など、国内開発に対する学会による協力の可否についてチェックしてください。

☒ 可

☐ 否

(以下、事務局記入欄)

8. ワーキンググループにおける評価結果

8-1. 要望の妥当性について

医療上の有用性

☐ ア ☐ イ ☐ 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】

・4. に示されている根拠資料のエビデンスレベルについて記載する。

【その他要望の妥当性に関するコメント】

(記載例)

- ・対象疾患は非常に重篤であり、できるだけ早期に導入する必要がある。

- ・対象疾患に対する治療法の選択肢として臨床的意義がある。

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

8-3. その他(今後必要と思われる評価、留意事項等)

・欧米未承認医療機器等であって、安全性について懸念する事項がある場合は、留意事項として記載する。

8-4. 結論

可／保留／不可

【保留又は不可の理由】