

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本造血細胞移植学会)	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)	
<input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)		
要望する 医薬品	成分名 (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	ノーベルファーマ株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	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 (要望する用法・用量について記載する。)	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 60mg 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。
	備考	(特記事項等) 要望番号 II-218 と同一の要望内容であり、今回、新たなエビデンスを追加して提出した最近報告された meta-analysis、大規模後方視的検討、および国内で行われた前向き試験において、臍帯血移植において 7-10% という発症頻度が連続して報告され、重大な合併症であることが明確となってきた。しかし現在承認された治療薬は存在しない。ホスカルネットは ECIL で BII、IDSA で BIII レベルで推奨され、最近では臨床医の判断に広く用いられている UpToDate や臨床神経学の標準的教科書である Handbook of Clinical Neurology においても本治療が明記されるようになった。これらを受けて、要望内容に関する教科書、総

		<p>説、メタアナリシスに関する重要な文献情報を追記し、有効性、安全性に関するエビデンスを追加した。</p>
		<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 150 人 (年間)</p>	<p><推定方法>近年の国内における同種造血細胞移植件数より臍帯血移植 1500 件、非臍帯血移植 2500 件と設定。HHV-6 脳炎発症率に関するメタアナリシス (Scheurer BMT 2013) を参考に HHV-6 脳炎発症率を臍帯血移植で 8%、臍帯血移植以外で 1%として、$1500 \times 0.08 + 2500 \times 0.01 = 145$ にて 150 件と推定した</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>	<p>○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</p> <p>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 1 kg 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 1 kg 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。</p> <p>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 1 kg 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。</p> <p>○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</p> <p>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 1 kg 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。初期療法は 1～2 週間以上行う。</p> <p>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 1 kg 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。</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>移植後 HHV-6 脳炎の発症頻度については最近信頼性の高い検討結果が連続して報告されている。</p> <p>メタアナライシスでは臍帯血移植で 8.3%, 非臍帯血で 0.5% (Scheurer et al. Bone Marrow Transplant 2013). 米国よりの 1344 例の後方視的検討では臍帯血移植で 9.9%, 非臍帯血移植で 0.7% (Hill et al. Biol Blood Marrow Transplant 2012)。さらに国内よりの多施設共同前向き試験では臍帯血移植で 7.9%, 非臍帯血で 1.2% (Ogata M et al. Clin Infect Dis 2013) の頻度が報告されており、臍帯血移植で 8-10%に発生する合併症であることが明らかとなっている。</p> <p>予後については過去の報告より同種造血細胞移植後 HHV-6 脳炎の 20-30%は脳炎を原因として死亡し、生存例においても過半数は記憶障害やてんかんなどの後遺症により QOL を大きく損なうことが示されている。 (Zerr DM. J Clin Virol 2006, Ogata M et al. Journal of Hematopoietic Cell Transplantation. 2012, Sakai R et al. Biol Blood Marrow Transplant 2011)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>現在 HHV-6 に対する保険適用を有する薬剤は内外に存在しない。しかし海外および国内の多数のガイドラインおよび教科書により HHV-6 脳炎発症例に対しホスカルネットの使用が推奨され、実際に発症例に対しては使用されている。欧米で標準療法に位置付けられ、特定の用法用量で広く使用されている根拠として、以下の 3 つを示す。</p> <p>臨床神経学の著名な教科書である「Handbook of Clinical Neurology」には以下のように記載されている。 「Most large center that care for patients with HHV-6-PALE use foscarnet for the treatment in patients with normal renal function (estimated creatinine clearance >50 mL/min) because of a favorable side-effect profile</p>
--	---

	<p>compared to ganciclovir. Foscarnet should be started intravenously at a dosage of 60 mg/kg every 8 hours for 21-28 days with dose reduction in patients with renal insufficiency」(文献 22, 342 ページ)</p> <p>世界各国の臨床医、および米国の医学教育機関のほとんどが診断や治療に関する判断を下すための情報を得るために広く使用しているとされる「UpToDate」では HHV-6 脳炎の治療について以下のように記載されている。</p> <p>Antiviral therapy: Foscarnet – 60 mg/kg intravenously [IV] every 8 hours or 90 mg/kg IV every 12 hours.</p> <p>We recommend giving antiviral therapy for 21 days for most patients with HHV-6 encephalitis, particularly those who have had a good clinical response to therapy. We treat patients who have had a poor clinical response and/or in whom the CSF or peripheral blood HHV-6 remains detectable for a longer period (up to six weeks). (文献 21, 342 ページ)</p> <p>また HHV-6 に関する教科書である「Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7. Diagnosis and Clinical Management, 3rd edn.」の「HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation.」には HHV-6 脳炎の治療に関して以下のように記載されている</p> <p>Generally, full doses of foscarnet (180 mg/kg/day) or ganciclovir (10 mg/kg/day) should be used when treating HHV-6 encephalitis. There is no evidence to guide the optimal duration of therapy; however, many clinicians would plan for at least 3 weeks of antiviral therapy at full dose (文献 20).</p> <p>以上のように HHV-6 脳炎の治療については共通の使用法 (60 mg/kgx3 または 180 mg/day、3 週間以上) が記載されている (これらについては 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況にも再掲)。その他 3(2) に示すようにいくつかの総説においても 180mg/day が推奨されており、特定の用法用量で広く用いられていることを示していると考えました。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p> <p>日本造血細胞移植学会ワーキンググループ調査として移植後 HHV-6 脳炎発症例 (治療を含む) の全国調査を行い、現在集計中である。</p> <p>(http://www.jshct.com/organization/wg/study/study7.shtml)</p>

IV-1

備考	
----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		豪州	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪州	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライ</td> <td>The management of Encephalitis: Clinical</td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライ	The management of Encephalitis: Clinical																																																			
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	ガイドライ	The management of Encephalitis: Clinical																																																								

IV-1

<p>に関する承認がない適応外薬についての、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>		ン名	Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America
		<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>	Human herpesvirus 6: ganciclovir or foscarnet should be used in immunocompromised patients (B-III)
		<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	Tunkel AR, et al. The management of Encephalitis: Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 2008; 47: 303.
		備考	
	米国	<p>ガイドライン名</p>	教科書: Human herpesvirus 6 and the nervous system. In: Tselis AC, and Booss J (eds). <i>Handbook of Clinical Neurology</i> , 3 rd Series (123). Elsevier: Kidlington, Oxford, UK, 2014,
		<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>	HHV-6 encephalitis (HHV-6 PALE)
		<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	Most large center that care for patients with HHV-6-PALE use foscarnet for the treatment in patients with normal renal function (estimated creatinine clearance >50 mL/min) because of a favorable side-effect profile compared to ganciclovir. Foscarnet should be started intravenously at a dosage of 60 mg/kg every 8 hours for 21-28 days with dose reduction in patients with renal insufficiency
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
		備考	
		欧米	<p>ガイドライン名</p>
	<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>		Foscarnet or ganciclovir are recommended as first-line therapies for HHV-6 encephalitis after SCT (BII)
	<p>用法・用量</p>		

		(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	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 Transplantation 2008; 42(4), 227-240.
		備考	
	米国	ガイドライン名	教科書: HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation. In: Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7. Diagnosis and Clinical Management, 3 rd edn.
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	HHV-6 encephalitis
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Generally, full doses of foscarnet (180 mg/kg/day) or ganciclovir (10 mg/kg/day) should be used when treating HHV-6 encephalitis. There is no evidence to guide the optimal duration of therapy; however, many clinicians would plan for at least 3 weeks of antiviral therapy at full dose.
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	米国	ガイドライン名	教科書: Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic cell transplant recipients. In: UpToDate
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	HHV-6 encephalitis
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Foscarnet – 60 mg/kg intravenously [IV] every 8 hours or 90 mg/kg IV every 12 hours. we recommend giving antiviral therapy for 21 days for most patients with HHV-6 encephalitis, particularly those who have had a good clinical response to therapy. We treat patients who have had a poor clinical response and/or in whom the

			CSF or peripheral blood HHV-6 remains detectable for a longer period (up to six weeks).
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		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	
		備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

ホスカルネットの薬物動態等について

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

検索式: foscarnet & pharmacokinetics (PubMed) で血漿ホスカルネット濃度の情報が得られる文献を検索

“後天性免疫不全症候群患者にホスカルネットを 60 mg/kg (1 時間注入、1 日 3 回) または 90 mg/kg (2 時間注入、1 日 2 回) で反復静脈内注入したときの血漿中ホスカルネット濃度は注入終了時に約 600-800 μ M の最高血中濃度を示す。”

1. Taburet AM, et al. Pharmacokinetics of foscarnet after twice-daily administrations for treatment of cytomegalovirus disease in AIDS patients. Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36, 821-824.
2. 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.

検索式: human herpesvirus 6 & antiviral (PubMed) でホスカルネット in vitro 効果の情報が得られる文献を検索した

“40-107□M のホスカルネットは HHV-6 複製を完全に抑制する。”

1. Manichanh C, Grenot P, Gautheret-Dejean A, Debre P, Huraux JM, Agut H. Susceptibility of human herpesvirus 6 to antiviral compounds by flow cytometry analysis. *Cytometry* 2000; **40**: 135-140.
2. Yoshida M, Yamada M, Tsukazaki T, Chatterjee S, Lakeman FD, Nii S et al. Comparison of antiviral compounds against human herpesvirus 6 and 7. *Antiviral Res* 1998; **40**: 73-84.

検索式: cerebrospinal fluid & foscarnet & penetration (PubMed) でホスカルネットの中樞神経への移行に関する論文を検索した。

“ホスカルネットの髄液への移行比率の中央値は 0.27 である。”

1. Raffi F, et al. Penetration of foscarnet into cerebrospinal fluid of AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; **37**: 1777-1780.

<海外における臨床試験等>

- 1) 無作為化比較試験はない

<日本における臨床試験等>

- 1) 無作為化比較試験はない

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

“ホスカルネット、ガンシクロビル、シドフォビルは HHV-6 に対し in vitro 阻害活性を有している、ホスカルネットとガンシクロビルの単独あるいは併用が推奨されている”

Zerr DM. Human herpesvirus 6: a clinical update. *HERPESES* 2006; 13, 20-24.

“HHV-6 脳炎と報告された症例のほとんどはガンシクロビルかホスカルネットで治療されている。治療後に髄液や血清中ウイルス量の低下が示されている”

Zerr DM. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol* 2006; 37, 52-56.20-24.

“ガンシクロビルとホスカルネットの双方が移植後 HHV-6 脳炎に有効であることが報告されている。ホスカルネットは骨髄抑制を有している患者ではより好ましいかもしれない”

Ljungman P, Singh N. Human herpesvirus-6 infection in solid and stem cell transplant recipients. *J Clin Virol* 2006; 37, 87-91.

“HHV-6, HHV-7 による症状を有する患者には治療はガンシクロビル、ホスカルネット、シドフォビルの開始と免疫抑制の減量が行われる。”

Smith JM, McDonald RA. Emerging viral infections in transplantation. *Pediatr Transplant*

2006; 10, 838-843.

“腎機能が正常の成人において我々はホスカルネット 60 mg/kg, 8 時間毎、21-28 日投与を推奨する”

Gewurz BE et al. Human Herpesvirus 6 Encephalitis. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10, 292-299.

“早期にガンシクロビルやホスカルネットが投与された症例では予後良好であった。”

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.

“HHV-6 に対して最も効果の高いコンパウンドはホスカルネットである”

Flamand L et al. Review, Part 1: Human herpesvirus-6-basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy. *Journal of Medical Virology* 2010; 82, 1560-1568.

“HHV-6A と HHV-6B のほとんどはガンシクロビルとホスカルネットに感受性を有しているが、いくつかの HHV-6B strain はガンシクロビルに抵抗性を有している。ガンシクロビル、ホスカルネット、シドフォビルが移植後 HHV-6 脳炎の治療に用いられている”

Pellet PE et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol* 2012; 22, 144-155.

“HHV-6 脳炎を来した患者は第一選択として、ホスカルネットやガンシクロビル、第二選択としてシドフォビルで治療すべきである”

Zerr DM. Human herpesvirus 6 (HHV-6) disease in the setting of transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25, 438-444.

“治療は強力な抗いれん療法とガンシクロビルあるいはホスカルネットを含める”

Pruitt AA et al. Neurological complications of transplantation: part I: Hematopoietic cell transplantation. *Neurohospitalist* 2013; 3, 24-38.

“ホスカルネットは HHV-6 複製に 25-50 μ M で活性を有し、臨床試験でも HHV-6 感染症に対し、単独あるいは他の薬剤と併用で用いられている。

Prichard MN, Whitley RJ. The development of new therapies for human herpesvirus 6. *Curr Opin Virology* 2014; 9, 148-153.

“HHV-6 脳炎発症例に対しては直ちに 180 mg/kg/day のホスカルネットを開始すべきである”。

Ogata M et al. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. *Bone Marrow Transplant* 2015, in press

(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) “移植後 HHV-6 関連疾患に対してホスカルネット、ガンシクロビルを使用”
Boeckh M. Adenoviruses, respiratory viruses, HHV-6, HHV-7, HHV-8, Papovaviruses and other viruses after hematopoietic cell transplantation (Chapter 94). In: Appelbaum, FR, et al (eds). *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, fourth edn. Wiley-Blackwell, 2009, pp1419-1433.
- 2) “現状で得られるデータより、ホスカルネットまたはガンシクロビルが移植後 HHV-6 脳炎に推奨される。一般に full dose のホスカルネット (180 mg/kg/day) またはガンシクロビルを使うべきである。治療期間をガイドするデータはないが、多くの臨床医は少なくとも 3 週間 full dose での投与を計画するだろう”
Zerr DM, Ogata M. HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation. In: Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Ablashi D (eds). *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7. Diagnosis and Clinical Management*, 3rd edn. Elsevier: Kidlington, Oxford, UK, 2014, pp 217-234.
- 3) “適応されるデータより、ホスカルネットまたはガンシクロビルを移植後 HHV-6 脳炎に推奨する。腎機能正常の患者における投与量は以下である。Foscarnet 60 mg/kg IV every 8 hours or 90 mg/kg IV every 12 hours、治療期間はほとんどの HHV-6 脳炎患者、特に臨床経過が良好な症例では 21 日間を推奨する。治療効果が不良あるいは髄液血中の HHV-6 の残存する患者ではより長期治療を行う (6 週間まで)”
Zerr DM, Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic cell transplant recipients. UpToDate.
- 4) “HHV-6 辺縁系脳炎の治療を行うほとんどの大規模センターでは腎機能正常の患者 (CCR>50mL/min) に対してはホスカルネットを用いている。それはガンシクロビルに比較してより好ましい副作用プロファイルのためである。ホスカルネットは 60 mg/kg, 8 時間毎で 21-28 日投与を行うべきである”
Hill JA, Venna N. Human herpesvirus 6 and the nervous system. In: Tselis AC, and Booss J (eds). *Handbook of Clinical Neurology*, 3rd Series (123). Elsevier: Kidlington, Oxford, UK, 2014, pp 327-355.

<日本における教科書等>

- 1) “HHV-6 脳炎発症例に対してガンシクロビル、ホスカルネットの単独あるいは併用が推奨されている”
緒方正男、ヘルペスウイルス感染症 (EB ウイルスと CMV を除く). 宮脇修一・中尾眞二編 白血病治療マニュアル、2009, 278-280.
- 2) “造血細胞移植後の HHV-6 脳炎の治療として、ホスカルネットとガンシクロビルが推

奨されている。”

緒方正男、移植後 HHV-6 脳炎「基調総説」. 豊嶋崇徳編、症例とエビデンスに学ぶ造血幹細胞移植と感染症、2011, 99-112

- 3) “HHV-6 脳炎発症例に対してはできるだけ早期に十分量の投与(ホスカルネット: 180 mg/kg 日またはガンシクロビル: 10 mg/kg/日) を開始することが予後の改善につながると考えられる。”

緒方正男、中枢神経合併症 (HHV-6 脳症を含む). 神田善伸編、みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 2012, 460-465.

(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) “Human herpesvirus 6: ganciclovir or foscarnet should be used in immunocompromised patients (B-III)”.
Tunkel AR, et al. The management of Encephalitis: Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 47: 303.
- 2) “Ganciclovir, cidofovir, and foscarnet have variable in vitro activity against HHV-6, and may have a role in treating HHV-6-associated disease”.
Tomblyn M et al. Guideline for preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15, 1143-1238
- 3) “Ganciclovir and foscarnet, either alone or in combination, may be used for the management of HHV-6-related neurological disease (category 3 recommendation)”.
Recommendations and statements, the International Herpes Management Forum (IHMF)
Dewhurst S. Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. HERPES 2004; 11, 105A-111A
- 4) “Foscarnet or ganciclovir are recommended as first-line therapies for HHV-6 encephalitis after SCT (BII)”.
The recommendations of the European Conference of Infections in Leukaemia
Ljungman P et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcome herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. Bone Marrow Transplant 2008; 42, 227-240.

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 「HHV6脳炎に対する治療として、GCVまたはFCNが抗ウイルス作用を持つが、至適投与

量や投与期間は確立していない。HHV6による脳炎は痙攣・昏睡へと急速に進行することがあるため、生着前後の時期に短期記憶障害を認めるなどHHV6脳炎を疑う場合（特に臍帯血移植後においては）、MRI検査や髄液のPCR検査を行うと共に、すみやかに抗ウイルス治療を開始することが推奨される。」

造血細胞移植ガイドライン. 移植後早期の感染管理 第2版. JSHCT monograph vol 34.

(5) 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（上記（1）以外）について

1) 臨床試験なし

2) 臨床使用実態：現在移植後 HHV-6 脳炎に関する実態調査が進行中である。（同種造血細胞移植後 HHV-6 脳炎：発症頻度、危険因子及び予後に関する後方視的研究、日本造血細胞移植学会 <http://www.jshct.com/organization/wg/study/study7.shtml>）

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

造血細胞移植後ヒトヘルペスウイルス-6 脳炎

<要望用法・用量について>

1) 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。

<臨床的位置づけについて>

HHV-6 脳炎発症例の予後は不良であり、発症例の約半数は死亡し、救命例においても高率に後遺症を残す。臍帯血移植においては8-10%の症例でHHV-6 脳炎を来すことがメタ解析や国内の前向き試験で示されている。日本の臍帯血移植件数は世界で圧倒的に最多であり、年間臍帯血移植件数は1000件を超えている。臍帯血移植特有の合併症であるHHV-6 脳炎は特に日本において問題となっている重大な合併症と言える。治療薬はぜひとも必要であるが、現在承認が得られた治療薬はない。

HHV-6 に対して有効とされる薬剤はガンシクロビルとホスカルネットである。いずれも移植患者における適用はサイトメガロウイルス感染症であり、HHV-6 に対しては適用がない。in vitro 活性はホスカルネットが優れている (Manichanh C, et al. Cytometry 2000, Akesson-Johansson A et al, Antimicrob Agents Chemother 1990, DeClercq E et al. Rev Med Virol 2001, Yoshida M et al, Antiviral Res 1998)。3(1) の薬物動態で示したようにホスカルネットは180 mg/kg/day の使用で理論的に中枢神経系において有効濃度に達する。ガンシクロビル予防投与中にHHV-6 脳炎を発症し、ホスカルネットが有効であった例も報告されている (Wang FZ, Clin Infect Dis 1999)。またHHV-6 脳炎は移植後の骨髄生着前後に好発するが、ガンシクロビルは骨髄抑制の副作用のためこの時期には使用し難い。特に元來生着

までの期間が他の移植より長期を要し、生着不全のリスクも高い臍帯血移植においてはガンシクロビルの使用は困難を伴う。そのためホスカルネットが治療薬としてより好ましいと考えられる。

HHV-6 脳炎は早期の診断と適切な治療開始により後遺症なく回復する可能性が高まることが示唆されている (Ogata et al, Clin Infect Dis 2013)。ホスカルネットは HHV-6 脳炎の予後改善に繋がる最適の治療薬であると考えられる。

投与量及び投与期間の妥当性については以下を根拠とした。

1. 60 mg/kg、8 時間毎の投与は後天性免疫不全症候群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に対する初期治療として承認用量であり、安全性が確認されている。
2. 3(1) 「ホスカルネットの薬物動態」で記載したように理論的にもホスカルネット 60 mg/kg、8 時間毎の投与で脳脊髄液中のホスカルネット濃度が HHV-6 に対する有効濃度に達する
3. 2. 「要望内容に関わる欧米での承認等の状況/欧米等 6 か国での標準的使用状況」に示したように、推奨治療法が明記され、世界中の極めて多くの臨床医が治療に関する臨床決断に用いている UpToDate, および臨床神経学の標準的教科書である Handbook of Clinical Neurology その他において 60 mg/kg, 8 時間毎投与あるいは 180 mg/kg/日投与が明記されている。3(2) で示した総説、ガイドラインにおいても 180 mg/kg/day が推奨されている。
4. 投与期間については UpToDate, Handbook of Clinical Neurology において 21 日あるいは 21-28 日が記載されている。UpToDate にて治療期間について詳細に述べており、良好な経過の患者においても最低 3 週間、治療反応性が不良の患者においてはさらに長期 (6 週間まで) と記載している。血清や髄液から HHV-6 DNA が検出されなくなっても脳組織では持続することが報告されており、21 日以内で治療終了すべきでないとしており、これが米国の標準的な捉え方と考えられた。そのため「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。」と設定した。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 実態調査：現在造血細胞移植学会データベースより HHV-6 脳炎を発症した症例を抽出し、実態調査を行っている。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

1. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL *et al.* The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 303-327.

2. Taburet AM, Katlama C, Blanshard C, Zorza G, Gazzard D, Dohin E *et al.* Pharmacokinetics of foscarnet after twice-daily administrations for treatment of cytomegalovirus disease in AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(9): 1821-1824.
3. Castelli F, Tomasoni L, Zeroli C, Suter F, Trespi G, Carosi G *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(5): 397-401.
4. Manichanh C, Grenot P, Gautheret-Dejean A, Debre P, Huraux JM, Agut H. Susceptibility of human herpesvirus 6 to antiviral compounds by flow cytometry analysis. *Cytometry* 2000; 40(2): 135-140.
5. Yoshida M, Yamada M, Tsukazaki T, Chatterjee S, Lakeman FD, Nii S *et al.* Comparison of antiviral compounds against human herpesvirus 6 and 7. *Antiviral Res* 1998; 40(1-2): 73-84. (PDF なし)
6. Raffi F, Taburet AM, Ghaleh B, Huart A, Singlas E. Penetration of foscarnet into cerebrospinal fluid of AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(9): 1777-1780.
7. Zerr DM. Human herpesvirus 6: a clinical update. *HERPESES* 2006; 13, 20-24.
8. Zerr DM. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol* 2006; 37, 52-56.
9. Ljungman P, Singh N. Human herpesvirus-6 infection in solid and stem cell transplant recipients. *J Clin Virol* 2006; 37, 87-91.
10. Smith JM, McDonald RA. Emerging viral infections in transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10, 838-843.
11. Gewurz BE *et al.* Human Herpesvirus 6 Encephalitis. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10, 292-299.
12. 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.
13. Flamand L *et al.* Review, Part 1: Human herpesvirus-6-basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy. *Journal of Medical Virology* 2010; 82, 1560-1568.
14. Pellet PE *et al.* Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol* 2012; 22, 144-155.
15. Zerr DM. Human herpesvirus 6 (HHV-6) disease in the setting of transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25, 438-444.
16. Pruitt AA *et al.* Neurological complications of transplantation: part I: Hematopoietic cell transplantation. *Neurohospitalist* 2013; 3, 24-38.
17. Prichard MN, Whitley RJ. The development of new therapies for human herpesvirus 6. *Curr Opin Virol* 2014; 9, 148-153.
18. Ogata M *et al.* Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. *Bone Marrow Transplant* 2015, in press
19. Boeckh M. Adenoviruses, respiratory viruses, HHV-6, HHV-7, HHV-8, Papovaviruses

- and other viruses after hematopoietic cell transplantation (Chapter 94). In: Appelbaum, FR, et al (eds). *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, fourth edn. Wiley-Blackwell, 2009, pp1419-1433.
20. Zerr DM, Ogata M. HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation. In: Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Ablashi D (eds). *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7. Diagnosis and Clinical Management*, 3rd edn. Elsevier: Kidlington, Oxford, UK, 2014, pp 217-234.
 21. Zerr DM, Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic cell transplant recipients. UpToDate.
 22. Hill JA, Venna N. Human herpesvirus 6 and the nervous system. In: Tselis AC, and Booss J (eds). *Handbook of Clinical Neurology*, 3rd Series (123). Elsevier: Kidlington, Oxford, UK, 2014, pp 327-355.
 23. 緒方正男、ヘルペスウイルス感染症 (EB ウイルスと CMV を除く). 宮脇修一・中尾眞二編 白血病治療マニュアル、2009, 278-280.
 24. 緒方正男、移植後 HHV-6 脳炎「基調総説」. 豊嶋崇徳編、症例とエビデンスに学ぶ造血幹細胞移植と感染症、2011, 99-112
 25. 緒方正男、中枢神経合併症 (HHV-6 脳症を含む). 神田善伸編、みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 2012, 460-465.
 26. Tomblyn M, *et al.* Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143-1238.
 27. Dewhurst S. Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 105a-111a.
 28. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser 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: 227-240.
 29. 造血細胞移植ガイドライン. 移植後早期の感染管理 第2版. JSHCT monograph vol 34. <http://www.jshct.com/guideline/pdf/kansenkanri.pdf>
 30. Akesson-Johansson A, Harmenberg J, Wahren B, Linde A. 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(12): 2417-2419.
 31. De Clercq E, Naesens L, De Bolle L, Schols D, Zhang Y, Neyts J. Antiviral agents active against human herpesviruses HHV-6, HHV-7 and HHV-8. *Rev Med Virol* 2001; 11(6): 381-395.
 32. Wang FZ, Linde A, Hagglund H, Testa M, Locasciulli A, Ljungman P. Human herpesvirus 6 DNA in cerebrospinal fluid specimens from allogeneic bone marrow transplant patients: does it have clinical significance? *Clin Infect Dis* 1999; 28(3): 562-568.
 33. Ogata M, Satou T, Kadota J, Saito N, Yoshida T, Okumura H *et al.* Human herpesvirus 6

(HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis* 2013; 57(5): 671-681.

34. Scheurer ME et al. HHV-6 encephalitis in umbilical cord blood transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(4), 574-580.

35. Hill JA et al. Cord blood hematopoietic stem cell transplant confers an increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(11), 1638-1648.