

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本造血細胞移植学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>3 位 (全 14 薬剤 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ホスカルネットナトリウム水和物</p>
	<p>販売名</p>	<p>ホスカビル</p>
	<p>会社名</p>	<p>アストラゼネカ</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本血液学会、日本小児血液学会、日本リンパ網内系学会 (選定理由) 同種造血幹細胞移植に関連した学会であるため。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p>適応外薬 <input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>造血細胞移植後のヒトヘルペスウイルス (human herpesvirus, HHV)-6 による中枢神経感染症の治療</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>1 回 60mg/kg を 1 日 3 回または 1 回 90mg/kg を 1 日 2 回点滴静注</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</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。)</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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>1) 移植後に合併した HHV-6 脳炎による死亡率は 8~30%と報告されている。</p> <p>2) 救命できた場合でも、近時記憶障害や不穏、意識障害、けいれん等の合併症がみられ、多くは症状の遷延化によって入院期間が長期になる。</p> <p>3) 退院後も記憶障害や自律神経系障害等によって、日常生活に著しい影響を及ぼしている。</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>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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>現在、HHV-6 感染症に対する抗ウイルス剤は国内では認可されていない。</p>
<p>備考</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・造血細胞移植後にみられる HHV-6 中枢神経感染症 (脳炎・脊髄炎) の合併頻度は報告により、0.96~8.0%と様々である。</li> <li>・HHV-6 の再活性化は移植患者の約 50%にみられるが、全ての患者が脳炎・脊髄炎を発症するわけではない。発症の危険因子として、HLA 不一致移植、非血縁者間移植、臍帯血移植、ステロイド使用等が報告されている。しかし、正確なメカニズムは解明されていない。</li> <li>・剖検例で大脳辺縁系に HHV-6 抗原の存在が確認されていることや発症例では脳脊髄液中のウイルス量が多いこと等から、HHV-6 の直接的関与が示唆されている。</li> <li>・従って、HHV-6 に抗ウイルス効果のある本剤はその中枢神経感染症に対しても効果が期待できる。</li> <li>・海外を含めて保険適応論文報告でも早期治療による救命および症状の改善が多数報告されている。</li> </ul>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	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	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	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 ン名	不明
	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	

記載する。)		(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	
	英国	ガイドライン名	Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infection in patients with hematological malignancies and after SCT. Bone Marrow Transplant 42: 227-240, 2008
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Foscarnet or ganciclovir are recommended as first-line therapies for HHV-6 encephalitis after SCT(エビデンスレベル BII)
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	60mg/kg を 8 時間毎に投与 (14-21 日間) (具体的な記載がないため、サイトメガロウイルス網膜炎の治療量を記載)
		ガイドラインの根拠論文	Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. Herpes 11: 105A-111A, 2004.
		備考	
	独国	ガイドライン名	Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infection in patients with hematological malignancies and after SCT. Bone Marrow Transplant 42: 227-240, 2008
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Foscarnet or ganciclovir are recommended as first-line therapies for HHV-6 encephalitis after SCT(エビデンスレベル BII)
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	60mg/kg を 8 時間毎に投与 (14-21 日間) (具体的な記載がないため、サイトメガロウイルス網膜炎の治療量を記載)
		ガイドラインの根拠論文	Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. Herpes 11: 105A-111A, 2004.
		備考	
	仏国	ガイドライン名	Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infection in patients with hematological malignancies and after SCT.

			Bone Marrow Transplant 42: 227-240, 2008
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Foscarnet or ganciclovir are recommended as first-line therapies for HHV-6 encephalitis after SCT(エビデンスレベル BII)
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	60mg/kg を 8 時間毎に投与 (14-21 日間) (具体的な記載がないため、サイトメガロウイルス網膜炎の治療量を記載)
		ガイドラインの根拠論文	Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. Herpes 11: 105A-111A, 2004.
		備考	
	加国	ガイドライン名	不明
		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	
	豪州	ガイドライン名	不明
		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

<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>

1) 該当論文なし

<海外における臨床試験等>

1) なし

<日本における臨床試験等>

1) なし

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

Ogata の総説（Human herpesvirus 6 in hematological malignancies. J Clin Exp Hematopathol 49:57-67, 2009）で、血液患者にみられる HHV-6 感染症の中でも移植患者に合併する HHV-6 脳炎は致命的・重篤な疾患であると記載されている。さらに、治療方法は確立されいないため、予防あるいは早期治療が重要であると述べている。

(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、ガンシクロヴィルを使用（Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Appelbaum, FR, et al

<日本における教科書等>

1) 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ヴィルが推奨されている。(症例とエビデンスに学ぶ 造血幹細胞移植と感染症、豊嶋崇徳編、医薬ジャーナル社)

(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) HHV-6 脳炎に対する一次治療としてホスカルネットあるいはガンシクロヴィルを推奨（Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infection in patients with hematological malignancies and after SCT. (Bone Marrow Transplant 42: 227-240, 2008.

- 2) 上記の推奨を作成する際に参考としたガイドライン：Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. Herpes 11: 105A-111A, 2004.

<日本におけるガイドライン等>

- 1) ホスカルネット (90mg/kg を 1 日 1 回) またはガンシクロビル (5mg/kg を 1 日 1 回) ヘルペス脳炎 診療ガイドラインに基づく診断基準と治療指針 日本神経感染症学会 編集、中山書店
- 2)

(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) なし

(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>

- 1) HHV-6 脳炎・脊髄炎の治療方法は確立していないが、多くの臨床研究結果ではホスカルネットの有効性を示している。

<要望用法・用量について>

- 1) 1 回 60mg/kg を 1 日 3 回または 1 回 90mg/kg を 1 日 2 回点滴静注

<臨床的位置づけについて>

- 1) 造血細胞移植後に合併した HHV-6 中枢神経感染症の第一選択薬として使用される。
- 2) 特に造血が不十分な移植後早期においては、副作用としての骨髄抑制が比較的軽度な点からも投与しやすい。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 国内の造血細胞移植施設を対象に臨床使用実態調査を行い、HHV-6 脳炎・脊髄炎に対するホスカルネットの効果および副作用について現状を把握する。

#### 5. 備考

推定患者数：日本造血細胞移植学会 平成 22 年度 全国調査報告書によれば、2009 年度の同種造血細胞移植数は約 3000 例である。HHV-6 脳炎の頻度を 1～8% とすると 30～240 例/年と推定される。

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Zerr DM, et al. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation

- after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 40: 932-940, 2005.
- 2) Fujimaki K, et al. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Hematol* 84:432-437, 2006.
  - 3) Ogata M, et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. *J Infect Dis* 193: 68-79, 2006.
  - 4) Yamane A, et al. Risk factors for developing human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its association with central nervous system disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 100-106, 2007.
  - 5) Mori Y, et al. High incidence of human herpes virus 6-associated encephalitis/myelitis following a second unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 1596-1602, 2010.
  - 6) Drobyski WR, et al. Brief report: fatal encephalitis due to variant B human herpesvirus-6 infection in a bone marrow-transplant recipient. *N Engl J Med* 330: 1356-1360, 1994.
  - 7) Fotheringham J, et al. Detection of active human herpesvirus-6 infection in the brain: correlation with polymerase chain reaction detection in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 195: 450-454, 2007.
  - 8) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation 4<sup>th</sup> Edition. Appelbaum, FR, et al.
  - 9) Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. *Herpes* 11: 105A-111A, 2004.
  - 10) Ljungman R, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infection in patients with hematological malignancies and after SCT. (*Bone Marrow Transplant* 42: 227-240, 2008.
  - 11) Zerr DM, et al. Effect of antivirals on human herpesvirus 6 replication in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34: 309-317, 2002.
  - 12) Sakai R, et al. Long-term outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 1389-1394, 2011.
  - 13) 症例とエビデンスに学ぶ 造血幹細胞移植と感染症. 豊嶋崇徳編 医薬ジャーナル社.
  - 14) Ishiyama K, et al. Preemptive therapy of human herpesvirus-6 encephalitis with foscarnet sodium for high-risk patients after

- hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 46: 863-869, 2011.
- 15) Vu T, et al. Human herpesvirus-6 encephalitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 39: 705-709, 2007.
- 16) Ogata M. Human herpesvirus 6 in hematological malignancies. J Clin Exp Hematopathol 49:57-67, 2009.
- 17) ヘルペス脳炎 診療ガイドラインに基づく診断基準と治療指針 日本神経感染症学会 編集、中山書店