

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：30 - 7

課題名：免疫抑制薬を内服中の腎・リウマチ・消化器・肝疾患および固形臓器移植後の患者への弱毒生ワクチン接種の有効性と安全性についての検討 - 多施設前向き研究および全国実態調査 -

主任研究者名 国立成育医療研究センター
腎臓・リウマチ・膠原病科 診療部長
亀井 宏一

(研究成果の要約) 今後社会的に免疫抑制薬内服中でも弱毒生ワクチンの接種を可能としていくために、添付文書の「禁忌」という文言の修正を目的とした、全国規模の多施設前向き研究および全国実態調査を施行した。全国実態調査は、2018年度中に終了した。多施設前向き研究は、2019年3月1日より開始し、1年間が経過した。2020年4月1日現在、当センターを含む33施設の倫理委員会で承認された。これまで計85名(院外58名、院内27名)の患者登録があり、87接種の弱毒生ワクチンの接種が施行された(MR 23、麻しん1、風しん1、水痘45、ムンプス17)。抗体獲得率は、現時点で麻疹14/14(100%)、風疹8/8(10%)、水痘15/28(54%)、ムンプス0/8(0%)であった。1名に重篤な有害事象(水痘ワクチン後の帯状疱疹で入院)を認めている。

1. 研究目的

免疫抑制薬内服中の患者は感染症が致命的となるリスクが高いことが示されているが、現状では免疫抑制薬と弱毒生ワクチンは併用禁忌となっている。一方で、これまでの当センターの研究や過去の文献的報告より、免疫抑制薬内服中でも一定の免疫学的条件を満たせば弱毒生ワクチンが有効かつ安全である可能性が高いことが示唆されている。今後社会的に免疫抑制薬内服下で弱毒生ワクチンの接種を可能としていくために、全国規模の多施設前向き研究および全国実態調査を計画した。

全国実態調査は、全国の小児の腎疾患、リウマチ疾患、肝・消化器疾患、臓器移植患者(腎臓、肝臓)を専門的に診療している施設を対象とした実態調査研究(横断的研究)で、2018年度に施行した。一次調査(施設調査)では免疫抑制薬または生物学的製剤を内服中の患者に弱毒生ワクチンの接種を施行している施設の割合、あるいは施行を希望している施設の割合を評価した。480施設にアンケート用紙を郵送し、415施設(86.5%)から

回答を得て完了し、集計した。免疫抑制薬内服下で弱毒生ワクチン接種を施行しているのは13.8%であったが、全体の2/3の施設で接種を希望していた。二次調査(患者調査)では2013年1月から2017年12月までの5年間に、実際接種した患者での有害事象、特に重篤な有害事象やワクチン株のウイルス感染症の有無を評価した。66施設に郵送し、59施設(89.4%)から781名の接種症例の情報を集積した。ワクチン株によるウイルス感染症を2名(いずれも水痘ワクチン)認めたが、致命的な有害事象は発症していない。

多施設前向き研究は、2018年12月4日に当院の倫理委員会で承認され、2019年3月1日より登録を開始した。その後現在まで、当センターを含む33施設の倫理委員会で承認され、研究を継続中である。

2. 研究組織

研究者	所属施設
亀井 宏一	腎臓・リウマチ・膠原病科
小掠 雅夫	腎臓・リウマチ・膠原病科
庄司 健介	感染症科

河合 利尚 免疫科
新井 勝大 消化器科

3. 研究方法

(1) 対象患者

小児の腎疾患、リウマチ疾患、肝疾患、消化器疾患の主要拠点病院でフォローされているステロイドまたは免疫抑制薬あるいは両方を内服中の患者。

(2) 免疫学的基準

(イ) CD4 細胞数 $\geq 500/\text{mm}^3$

(ロ) PHA リンパ球幼若化反応正常 (stimulation index ≥ 101.6)

(ハ) 血清 IgG $\geq 300 \text{ mg/dL}$

(ニ) ステロイドは下記を満たす

A) プレドニゾロン 1 mg/kg 連日未満あるいは 2 mg/kg 隔日未満

B) メチルプレドニゾロン 0.8 mg/kg 連日未満あるいは 1.6 mg/kg 隔日未満

(3) 方法

麻疹、風疹、水痘、ムンプスのいずれかの抗体(EIA-IgG)が 4.0 未満で、麻疹風疹(MR)混合ワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチンのいずれかを希望する、免疫抑制薬内服中の患者がいたら、上記の免疫検査を施行する。免学的基準を満たしたら、担当医より研究事務局(亀井)に FAX で症例登録(事前相談票)を行う(各施設で連結可能匿名化を行う)。研究事務局では、当センター内の「安全評価委員会」で情報確認し、承認後担当医に承認の連絡を FAX で行う(症例確認票)。担当医は弱毒生ワクチンの接種を行う。接種後の抗体価と有害事象の有無について評価する。

(4) 主要評価項目

各々のワクチンによる当該ウイルス抗体価の上昇

(5) 副次的評価項目

(イ) 各々のワクチン毎の有害事象の評価

(ロ) 当該ウイルスの感染の予防効果、Breakthrough infectionの有無

3. 研究成果

(1) 倫理委員会承認施設

これまで計 33 施設の倫理委員会で承認され、研究が開始されている。

施設名	倫理委員会承認日
国立成育医療研究センター	2018/12/4
宮城県立こども病院 腎臓内科	2019/1/21
あいち小児保健医療総合センター 内科	2019/1/29
東京北医療センター 小児科	2019/2/6
武蔵野赤十字病院 小児科	2019/2/14
佐賀大学医学部附属病院 小児科	2019/2/14
JCHO 九州病院 小児科	2019/2/19
国立病院機構北海道医療センター 小児科	2019/2/20
県立広島病院 小児腎臓科	2019/2/22
鹿児島大学病院 小児科	2019/2/26
秋田赤十字病院 小児科	2019/3/1
国立病院機構岡山医療センター 小児科	2019/3/3
東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	2019/3/20
練馬光が丘病院 小児科	2019/3/22
兵庫県立こども病院 腎臓内科	2019/3/26
公立藤岡総合病院 小児科	2019/3/27
国立病院機構西別府病院 小児科	2019/3/27
東北大学病院 小児科	2019/4/4
埼玉県立小児医療センター 腎臓科	2019/4/24
金沢大学附属病院 小児科	2019/4/24
鳥取大学医学部附属病院 周産期・小児医学分野	2019/5/21
東京都立墨東病院 小児科	2019/5/22
長崎大学病院 小児科	2019/5/30
名古屋第二赤十字病院 小児腎臓科	2019/6/4
獨協医科大学病院 小児科	2019/6/8
静岡県立こども病院 腎臓内科	2019/6/10
東邦大学医療センター大森病院 腎センター	2019/8/28
福岡市立こども病院 腎疾患科	2019/10/25
山梨大学医学部附属病院 小児科	2019/11/1
高知大学医学部附属病院 小児科	2019/11/28
土浦協同病院 小児科	2019/11/29
熊本大学 小児科	2020/1/28
大阪市立総合医療センター 小児総合診療科	2020/2/3

(2) 症例登録

これまで計 85 名の登録あり(院内 27 名、院外 58 名)。

	院内	院外	全患者数
2019年3月	3	0	3
2019年4月	2	2	4
2019年5月	2	2	4
2019年6月	2	2	4
2019年7月	2	2	4
2019年8月	0	7	7
2019年9月	2	6	8
2019年10月	5	8	13
2019年11月	3	8	11
2019年12月	2	3	5

2020年1月	2	6	8
2020年2月	0	7	7
2020年3月	2	5	7
計	27	58	85

水痘ワクチン	45
ムンプスワクチン	17
計	87

(3) 施設別症例登録数

施設	症例数
国立成育医療研究センター	27
名古屋第二赤十字病院	13
埼玉小児総合医療センター	8
あいち小児保健医療総合センター	6
静岡こども病院	5
鳥取大学	4
西別府病院	3
JCHO九州病院	2
県立広島病院	2
東北大学	2
東京都立小児総合医療センター	2
藤岡総合病院	2
山梨大学	2
秋田赤十字病院	1
岡山医療センター	1
金沢大学	1
東京北医療センター	1
福岡こども病院	1
宮城県立こども病院	1
武蔵野赤十字病院	1
計	85

(4) 疾患別症例登録数

全体の約 3/4 がネフローゼ症候群であった。

原疾患	症例数
ネフローゼ症候群	63
腎移植後	12
リウマチ疾患	4
慢性糸球体腎炎	4
肝移植後	1
肝疾患	1
計	85

(5) 接種ワクチン

水痘ワクチンが過半数を占めていた。

原疾患	症例数
MR ワクチン	23
麻しんワクチン	1
風しんワクチン	1

(5) 接種時患者背景 (87 接種)

年齢：9.7 歳 (1.7～22.2 歳)

性差：男児 55 名 女児 32 名

原疾患

ネフローゼ症候群 70 名

腎移植後 11 名

リウマチ疾患 3 名

慢性糸球体腎炎 2 名

肝移植後 1 名

免疫抑制薬 1 剤：64 名

免疫抑制薬 2 剤：23 名

ステロイド併用：16 名

CD4 細胞数(/mm³)：1040 (505～2971)

血清 IgG (mg/dL)：888 (350～1612)

PHA-SI：324.8 (124.4～1389.0)

(6) 抗体獲得率

麻疹	14/14 (100%)
風疹	8/8 (100%)
水痘	15/28 (54%)
ムンプス	0/8 (0%)

(7) 有害事象

(イ) MR・麻疹・風疹ワクチン

17 接種で 2 名に 3 事象 (副鼻腔炎、発熱 2 回) あり。いずれもワクチンとの関連は明らかではない。

(ロ) 水痘ワクチン

30 接種で、6 名に 7 事象の有害事象あり。

ネフローゼ症候群再発 2 回

帯状疱疹・Bell 麻痺 1 回

→重篤な有害事象

接種部腫脹 1 回

咽頭炎 1 回

野生株水痘罹患 1 回

インフルエンザ 1 回

(ハ) ムンプスワクチン

9 接種で 1 名に 1 事象 (インフルエンザ)

あり。

(8) 総括

- イ) 前向き研究が開始して1年が経過した。
33施設の倫理委員会で承認され、患者登録は85名(院内27、院外58)、ワクチン接種は87接種施行してきた。
- ロ) 抗体獲得率は、麻疹と風疹は100%、水痘は54%、ムンプスは0%であった。
- ハ) 水痘ワクチン後にワクチン株と思われる帯状疱疹を発症し、入院を要した。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は、当センターの倫理委員会で承認を受けた上で実施した(受付番号1999)。また、臨床研究登録として、UMINに登録している(ID: UMIN000035404)。プライバシーの保護には十分配慮し、調査票には個人を特定できるような情報は含んでいない。また、本研究は、重篤な有害事象の補償として、臨床研究賠償保険(三井住友海上保険)に加入している(患者登録:2000名。死亡または後遺障害が対象)。

5. その他の業績・成果

(1) 政策提言等

(イ) 小児臓器移植および免疫不全状態児への予防接種ガイドライン改訂委員会出席
(2019年3月31日)

2018年度に施行した全国実態調査の結果を紹介。「併用禁忌」という文言の修正について同意を得た。

(ロ) 厚生労働省・医薬生活衛生局・安全対策課訪問(2019年7月24日)

「併用禁忌」という文言の修正について相談を行った。学会からの正式な要望書が

必要と指摘を受けた。

(ハ) 日本小児感染症学会の理事会で承認
(2019年10月23日)

(二) 厚生労働省・医薬生活衛生局・安全対策課訪問(2019年12月13日)

日本小児感染症学会からの要望書を提出。厚労省としては、学会のガイドラインがないと動きづらい。一方で、学会は禁忌という文言があると推奨しにくい。従って、同時並行で進めましょう、ということになった。

(2) マスコミでの放映

ラジオ NIKKEI/インターネットライブの「感染症 TODAY」で放映

「免疫抑制薬内服中の患者に対する生ワクチン接種」

(3) 学会報告・講演

18th Congress of the Internal Pediatric Nephrology Association. 2019. 10. 19, Venice, Italy. National survey of live attenuated vaccines combined with immunosuppressive agents or biological agents. Koichi Kamei, Isao Miyairi, Kensuke Shoji, Kenji Ishikura, Mayumi Sako, Hidefumi Nakamura

第122回日本小児科学会, 2019. 4. 19. 免疫抑制薬や生物学的製剤使用下での生ワクチン接種全国実態調査. 亀井宏一、宮入烈、庄司健介、佐古まゆみ、中村秀文、石倉健司

所沢小児科医会講演会特別講演. 2019. 5. 21 免疫抑制薬内服下での弱毒生ワクチン. 亀井宏一