

(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、2年間が経過した。2020年度は、この多施設前向き研究の2年目にあたる。2021年4月1日現在、当センターを含む45施設の倫理委員会で承認されている。これまで計214接種(院外161接種、院内53接種)施行された(MR 61、麻しん3、風しん2、水痘97、ムンプス51)。抗体獲得率は、現時点で麻疹39/45(86.7%)、風疹32/38(84.2%)、水痘51/84(60.1%)、ムンプス17/41(41.5%)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(Kamei K. Eur J Pediatr. Online ahead of print)。

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45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(安全評価委員会を組織)

研究者	所属施設
亀井 宏一	腎臓・リウマチ・膠原病科
宮入 烈	感染症科
庄司 健介	感染症科
河合 利尚	免疫科
新井 勝大	消化器科
小掠 雅夫	腎臓・リウマチ・膠原病科

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

4. 研究成果

(1) 協力施設

計 45 施設の倫理委員会で承認された。

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/感染免疫・アレルギー科	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
熊本大学病院 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
神奈川県立こども医療センター 感染免疫科	2020/3/30
杏林大学医学部附属病院 小児科	2020/5/18
大阪母子医療センター 消化器・内分泌科	2020/5/27
琉球大学医学部 小児科	2020/6/3
旭川厚生病院 小児科	2020/6/19
北里大学病院 小児科	2020/7/16
近畿大学医学部附属病院 小児科	2020/7/21
済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科	2020/8/16
北九州市立医療センター 小児科	2020/10/14
国立病院機構新潟病院 小児科	2020/10/30
信州大学医学部 小児医学教室	2020/11/9
藤田医科大学病院 小児科	2020/11/9

(2) 接種ワクチン

水痘ワクチンが全体の 45%を占めていた。

MR ワクチン	61
麻しんワクチン	3
風しんワクチン	2
水痘ワクチン	97
ムンプスワクチン	51
計	214

(3) 接種別のべ接種数

計 25 施設で接種が施行されていた。
全体の 3/4 が院外症例であった。

国立成育医療研究センター	53
埼玉小児総合医療センター	26
名古屋第二赤十字病院	21
あいち小児保健医療総合センター	17
鳥取大学	12
西別府病院	11
静岡こども病院	10
藤岡総合病院	9
東京都立小児総合医療センター	7
福岡こども病院	6
大阪市立総合医療センター	6
県立広島病院	4
東北大学	4
宮城県立こども病院	4
大阪母子医療センター	4
JCHO 九州病院	3
山梨大学	3
武蔵野赤十字病院	3
済生会横浜市東部病院	3
近畿大学	2
岡山医療センター	1
金沢大学	1
東京北医療センター	1
杏林大学	1
信州大学	1
東京都立墨東病院	1
計	214

(4) 接種時患者背景 (214 接種)

年齢：9.8 歳 (1.7~22.2 歳)

性差：男児 140 名 女児 74 名

原疾患

ネフローゼ症候群 157 名

腎移植後 26 名

炎症性腸疾患 11 名

慢性糸球体腎炎 10 名

リウマチ疾患 5 名

肝移植後 4 名

肝疾患 1 名

免疫抑制薬 1 剤：162 名 (75.7%)

免疫抑制薬 2 剤：52 名 (24.3%)

ステロイド併用：46 名 (21.5%)

CD4 細胞数 (/mm³)：1097 (505~2971)

血清 IgG (mg/dL)：862.5 (329~1612)

PHA-SI：332.3 (112.7~1389.0)

(6) 抗体獲得率

麻疹 39/45 (86.7%)

風疹 32/38 (84.2%)

水痘 51/84 (60.1%)

ムンプス 17/41 (41.5%)

(7) 有害事象

重篤な有害事象は 1 名のみ (水痘ワクチン後帯状疱疹に罹患し入院)。

(8) 総括

イ) 前向き研究が開始して 1 年が経過した。

全国 45 施設の倫理委員会で承認され、2 年間で 214 接種施行してきた。

ロ) 抗体獲得率は、麻疹 86.7%、風疹 84.2%、水痘 60.1%、ムンプスは 41.6%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。

5. 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 名まで。死亡または後遺障害が対象)。

6. 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、同時並行で進めていくこととなっている。

(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