

(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。全国実態調査では、一次調査は、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を施行している施設は 13.8%、生物学的製剤使用下で弱毒生ワクチンを施行している施設は 2.2%であった。約 2/3 の施設で、免疫抑制薬内服中でも弱毒生ワクチン接種を希望していた。二次調査 (患者調査) は、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収集した。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。

### 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中でも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。多施設前向き研究は、当センターおよび全国 15 の倫理審査委員会で承認を受け、2019 年 3 月より研究を開始している。

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、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、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。一次調査・二次調査とも集計完了したので報告する。

### 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
石倉 健司	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
伊藤 玲子	総合診療部

### 3. 研究成果

一次調査 (施設調査) は、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。二次調査 (患者調査) は、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。二次調査の結果は分担研究者の報告書に記載いただくこととし、本稿では一次調査の結果を報告する。

### (1) 一次調査の方法

(イ) 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 480 施設が対象

(ロ) 紙媒体の調査用紙と返信用封筒を各施設に郵送。

#### (ハ) 調査項目

- A) 免疫抑制薬または生物学的製剤を使用中の患者への弱毒生ワクチン接種の施行の有無
- B) 免疫抑制薬または生物学的製剤を使用中の患者への弱毒生ワクチン接種についての施設としての方針
- C) 接種していれば接種基準の有無と内容
- D) 二次調査 (症例調査) の可否

### (2) 一次調査返信施設

	返信施設数
腎疾患	265
リウマチ疾患	43
消化器・肝疾患	29
腎移植	17
一般小児	10
アレルギー疾患	7
血液疾患	6
肝移植	6
循環器疾患	5
神経疾患	5
感染症	3
内分泌疾患	3
遺伝	1
救急	1
児童精神	1
新生児	1

泌尿器科	1
不明	11
計	415

### (3) 調査施設における免疫抑制薬と生物学的製剤の使用の有無

	生物学的製剤		計	
	+	-		
免疫抑制薬	+	263	71	334
	-	7	74	81
計		270	145	415

(4) 免疫抑制薬下での弱毒生ワクチン接種の有無 (免疫抑制薬を使用している 334 施設)

- ・接種している：46 施設 (13.8%)
- ・過去に接種していた：36 施設 (10.8%)
- ・接種していない：252 施設 (75.4%)

(5) 免疫抑制薬内服下での弱毒生ワクチン接種についての意見 (全 415 施設)

- ・接種すべき：275 施設 (66.3%)
- ・どちらともいえない：99 施設 (23.9%)
- ・接種すべきでない：29 施設 (7.0%)
- ・無回答：12 施設 (2.9%)

(6) 生物学的製剤下での弱毒生ワクチン接種の有無 (生物学的製剤を使用している 270 施設)

- ・接種している：6 施設 (2.2%)
- ・過去に接種していた：5 施設 (1.9%)
- ・接種していない：258 施設 (95.6%)
- ・無回答：1 施設 (0.4%)

(7) 生物学的製剤下での弱毒生ワクチン接種についての意見 (全 415 施設)

- ・接種すべき：179 施設 (43.1%)
- ・どちらともいえない：147 施設 (35.4%)
- ・接種すべきでない：53 施設 (12.8%)
- ・無回答：36 施設 (8.7%)

(8) 免疫抑制薬または生物学的製剤使用下

で弱毒生ワクチンを接種する（した）ときの倫理委員会への申請の有無（接種経験のある 82 施設）

- ・申請している：14 施設（16.7%）
- ・申請していない：68 施設（83.3%）

(9) ワクチン毎の接種についての意見（接種経験のある 82 施設）

- ・MR ワクチン
  - 接種している：66 施設（80.2%）
  - 接種していない：16 施設（19.5%）
- ・水痘ワクチン
  - 接種している：71 施設（86.6%）
  - 接種していない：11 施設（13.4%）
- ・ムンプスワクチン
  - 接種している：59 施設（72.0%）
  - 接種していない：23 施設（28.0%）

(10) 免疫抑制薬毎の接種についての意見（接種経験のある 82 施設）

- ・シクロスポリン
  - 接種している：69 施設（84.1%）
  - 接種していない：13 施設（15.9%）
- ・タクロリムス
  - 接種している：57 施設（69.5%）
  - 接種していない：25 施設（30.5%）
- ・MMF
  - 接種している：55 施設（67.1%）
  - 接種していない：27 施設（32.9%）
- ・ミゾリビン
  - 接種している：72 施設（87.8%）
  - 接種していない：10 施設（12.2%）
- ・アザチオプリン
  - 接種している：44 施設（53.7%）
  - 接種していない：38 施設（46.3%）
- ・エベロリムス
  - 接種している：19 施設（23.2%）
  - 接種していない：63 施設（76.8%）
- ・シクロホスファミド
  - 接種している：22 施設（26.8%）
  - 接種していない：60 施設（73.2%）
- ・メソトレキセート
  - 接種している：34 施設（41.5%）
  - 接種していない：48 施設（58.5%）
- ・6-MP
  - 接種している：18 施設（22.0%）
  - 接種していない：64 施設（78.0%）

(11) 生物学的製剤毎の接種についての意見（接種経験のある 82 施設）

- ・リツキシマブ
  - 接種している：10 施設（12.2%）
  - 接種していない：72 施設（87.8%）
- ・エタネルセプト
  - 接種している：5 施設（6.1%）
  - 接種していない：77 施設（93.9%）
- ・インフリキシマブ
  - 接種している：10 施設（12.2%）
  - 接種していない：72 施設（87.8%）
- ・トシリズマブ
  - 接種している：6 施設（7.3%）
  - 接種していない：76 施設（92.7%）
- ・アダリムマブ
  - 接種している：8 施設（9.8%）
  - 接種していない：74 施設（90.2%）
- ・ゴリムマブ
  - 接種している：4 施設（4.9%）
  - 接種していない：78 施設（95.1%）
- ・ウステキヌマブ
  - 接種している：4 施設（4.9%）
  - 接種していない：78 施設（95.1%）
- ・エクリツマブ
  - 接種している：6 施設（7.3%）
  - 接種していない：76 施設（92.7%）

(12) 弱毒生ワクチン接種の際の接種基準（ステロイドについての基準は除く）（接種経験のある 82 施設）

- ・接種基準あり：29 施設（35.4%）
- ・接種基準なし：53 施設（64.6%）

(13) 弱毒生ワクチン接種の際のステロイドに関する接種基準（接種経験のある 82 施設）

PSL 投与量	施設数
≤1mg/kg	19
≤0.5mg/kg	14
基準なし	14
≤10mg	7
≤20mg	5
ステロイドなしが接種条件	4
≤15mg	3
≤1mg/kg 隔日	3
≤5mg	3
≤0.2mg/kg	3

≤2mg/kg	2
≤0.3mg/kg	1
≤10～20mg 隔日	1
≤2mg/kg 隔日	1
記載なし	2

(14) 総括

イ) 免疫抑制薬内服下で弱毒生ワクチンを施行している施設は13.8%、生物学的製剤使用下で弱毒生ワクチンを施行している施設は2.2%であった。

ロ) 約2/3の施設で、免疫抑制薬内服中でも弱毒生ワクチン接種を希望していた。

ハ) ミゾリビン、タクロリムス、シクロスポリン、MMFなどで比較的接種を許容していた。

ニ) 接種している施設のほとんどが倫理委員会は通しておらず、接種基準も設定していないという現状が明らかとなった。

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1567)。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まない。

5. その他の業績・成果

(1) 政策提言等

(イ) 厚生労働省・医薬生活衛生局・安全対策課訪問(2018年10月12日)

添付文書上の、免疫抑制薬内服中の患者への弱毒生ワクチンの「禁忌」という文言の修正について相談を行った。全国実態調査の結果をもって、「臓器移植・免疫不全予

防接種ガイドライン改訂委員会」で承認されれば、「禁忌」という文言の修正について検討いただけることとなった。

(ロ) 臓器移植・免疫不全予防接種ガイドライン改訂委員会(日本小児感染症学会主催)に出席(2019年3月31日)

全国実態調査の結果を報告。添付文書上の、免疫抑制薬内服中の患者への弱毒生ワクチンの「禁忌」という文言の修正について相談した。概ね賛同を得た。

(2) マスコミでの放映

2019年2月25日のNHKニュース番組「おはよう日本」で、一連の活動および今後の多施設前向き研究について放映された。

(3) 学会報告

(イ) 第121回日本小児科学会, 2018.4.22. 免疫抑制薬内服中の患者への弱毒生ワクチン接種の現状と今後の戦略・課題. 亀井宏一、宮入烈、庄司健介、佐古まゆみ、中村秀文、石倉健司。

(ロ) 第40回日本小児腎不全学会学術集会. 2018.11.9. 教育セミナー 免疫抑制薬内服中の患者への弱毒生ワクチン接種. 亀井宏一

(ハ) 第52回日本臨床腎移植学会. 2019.2.14. 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