

研究報告書表紙

厚生労働行政推進調査事業費補助金

厚生労働科学特別研究事業

医薬品の投与により免疫が低下したあるいは低下が予測される患者における
至適なワクチン接種のための調査研究

令和5年度 総括研究報告書

研究代表者 平山 雅浩

令和6年 5月

研究報告書目次

目 次

- I. 総括研究報告
医薬品の投与により免疫が低下したあるいは低下が予測される患者における
至適なワクチン接種のための調査研究
平山雅浩
- II. 分担研究報告
該当なし
- III. 研究成果の刊行に関する一覧表

医薬品の投与により免疫が低下したあるいは低下が予測される患者における至適なワクチン接種のための
調査研究研究代表者 氏名 平山 雅浩
所属 三重大学大学院医学系研究科小児科学 教授

研究要旨：本邦において、ワクチン接種は乳幼児又は小児期に定期接種として接種されることが一般的である。一方で、成人において、免疫を低下させる薬剤を投与される患者においては、感染症予防のためにワクチンが接種される可能性があるが、乳幼児又は小児期に接種したワクチンを成人で改めて接種される状況や、混合ワクチンを使用する場合、目的の病原体に対するワクチン以外のワクチンも同時に接種される状況が想定される。そのため本研究では、欧米等のガイドラインの記載状況や論文等を踏まえて、免疫が低下した、あるいは、することが予想される患者において、感染症予防を目的としたワクチン接種を行う際の有効性と安全性に関するエビデンスの整理及び情報収集を行った。

研究分担者氏名

菅 秀 三重病院小児科 副病院長
中野 貴司 川崎医科大学小児科学 教授
豊田 秀実 三重大学大学院医学系研究科小児科
准教授

A. 研究目的

治療により免疫抑制状態にある患者に、感染症予防の目的でワクチンを接種するにあたり、以下の情報が不足している。

1. 乳幼児又は小児期に接種すべきワクチンを成人で接種した際の安全性。
2. 不活化混合ワクチンを複数回接種した際の安全性。
3. 乳幼児又は小児期に接種したワクチンについて、成人になっても抗体価が維持されているか。またどの程度抗体価が維持されていれば追加接種不要と判断されるか。

本研究は、欧米等のガイドラインの記載状況や論文等を踏まえて、免疫が低下した患者において感染症予防のためにワクチン接種を行う際の有効性と安全性に関するエビデンスの整理及び情報収集を行うことを目的とする。また、学会等がとりまとめるワクチン接種に係るガイドラインの参考資料とすることを旨とする。

B. 研究方法

1. 乳幼児又は小児期に接種すべきワクチンを成人で接種した際の安全性の整理。

造血幹細胞移植ガイドライン 予防接種（第4版）（2023年12月）や米国疾病予防管理センターの「Adult Immunization Schedule by Medical Condition and Other Indication（2022年）」で

は、造血幹細胞移植後や免疫能の低下を引き起こす薬剤が投与された患者等においては、種々の感染症に罹患する可能性が高くなるため、ワクチン予防可能疾患（vaccine preventable diseases）に対するワクチン接種が推奨されている。ワクチン接種が推奨されているガイドラインおよび文献を調査し、ガイドラインの根拠論文に遡り調査することでワクチン接種に伴うメリット及びデメリットに関してとりまとめる。

2. 不活化混合ワクチンを複数回接種した際の安全性の整理

定期接種で使用される不活化混合ワクチンを、成人期で免疫が低下した患者に対し接種した際のデータについて安全性等の調査を行う。具体的には、ワクチン開発企業からの情報提供及び海外ガイドラインを参考に、乳幼児又は小児期以外で接種を考慮できる場合について調査を行う。さらに、乳幼児又は小児期の定期接種を行った患者が、成人期に薬剤投与等により免疫抑制状態となることが想定されるために不活化混合ワクチンを再度接種する場合の安全性について、海外ガイドライン及び免疫学的な考察を踏まえ検討を行い整理する。

3. 乳幼児又は小児期に接種したワクチンについて、成人になっても抗体価が維持されているか、またどの程度抗体価が維持されていれば追加接種不要と判断されるかの整理

上記の1と2を踏まえ、乳幼児又は小児期に接種したワクチンについて、成人になっても抗体価が維持されていることから免疫が低下した患者に対するワクチンの追加接種を不要と判断できる基準等はあるか、不必要な不活化混合ワクチンを接種することがないよう、抗体価とワクチン接種に関する検討を行いとりまとめる。また、欧米等のガイドラインの記載状況、論文等の整理を行う。

(倫理面への配慮)

研究によって知りえた事実については患者のプライバシーに十分配慮しながら、公表可能なものは極力公表する。

C. 研究結果

1. 乳幼児期又は小児期に接種すべきワクチンを成人で接種した際の安全性の整理。

麻疹風しん混合ワクチン (Measles-Rubella vaccine、MR ワクチン)、麻疹、風しん、おたふくかぜ、水痘の各生ワクチンについては、乳幼児及び小児期に定期接種のワクチンとして接種が推奨されているワクチンであるが、これらのワクチンは成人に対する適応も有しており、定期接種の年齢を超えた場合や成人にこれらのワクチンを接種しても、副反応の程度や免疫効果は小児に接種する場合と基本的に変わりないものとされている。成人女性に風しん含有ワクチンを接種した場合には、小児よりも関節痛を訴える頻度が高いと言われているが、万が一、これらの疾患に対する免疫を有する成人に接種しても副反応が増強することは無く、一定の間隔をあけて2回接種することにより、より強固な免疫を獲得することができると考えられる。(日本ワクチン産業協会「2023 予防接種に関するQ&A集」の「予防接種全般について」の58ページ Q12 参照)

2008-2012年にMRワクチンの第3期(中学1年生)、第4期(高校3年生)が制度として行われており、成人に近い世代の副反応データが集計され、予防接種後副反応報告書集計報告書・予防接種後健康状況調査集計報で公表されている(表1-4)。これにより、成人に近い世代の第3期(中学1年生)、第4期(高校3年生)のMRワクチンの副反応データは、第1期・第2期(幼児期)よりも多くないことが明らかである。ジフテリア・破傷風・百日咳の小児用三種混合ワクチン(diphtheria-tetanus-acellular pertussis

表1 ワクチン製剤別接種者数と有害事象発生割合(MR1期)

MR1期 (対象者数 30068人)				
	武田薬品	北研	阪大微研会	化血研
接種数(人)	12098人	1419人	16551人	人
接種率(%)	40.2%	4.7%	55.0%	%
37.5℃以上	7.2%	3.9%	6.4%	%
38.5℃以上	12.4%	8.2%	11.3%	%
局所反応	2.0%	3.6%	2.0%	%
けいれん	0.3%	0.3%	0.3%	%
蕁麻疹	2.7%	1.7%	2.2%	%
発疹	5.4%	3.0%	4.4%	%
リンパ節腫脹	0.8%	0.7%	0.4%	%
関節痛	0.1%	0.2%	0.1%	%

vaccine、DTaP)は、ジフテリアと百日咳に対する局所性及び全身性特定有害事象強く発現する場合があります、海外のいくつかの国では成人に対して適応はない。日本ではジフテリアと百日咳の抗原量を減量した成人用三種混合ワクチンはなく、DTaP ワクチンの接種対象に薬事承認上の年齢制限はない。

表2 ワクチン製剤別接種者数と有害事象発生割合(MR2期)

MR2期 (対象者数 22942人)				
	武田薬品	北研	阪大微研会	化血研
接種数(人)	9150人	1008人	12783人	1人
接種率(%)	39.9%	4.4%	55.7%	0.0%
37.5℃以上	2.7%	1.9%	3.0%	%
38.5℃以上	4.2%	3.2%	3.5%	%
局所反応	2.1%	1.9%	2.9%	%
けいれん	0.0%	0.6%	0.0%	%
蕁麻疹	0.9%	2.0%	0.9%	%
発疹	1.2%	1.1%	1.0%	%
リンパ節腫脹	0.7%	0.5%	0.4%	%
関節痛	1.0%	1.5%	0.9%	%

表3 ワクチン製剤別接種者数と有害事象発生割合(MR3期)

MR3期 (対象者数 7358人)				
	武田薬品	北研	阪大微研会	化血研
接種数(人)	2815人	450人	4093人	人
接種率(%)	38.3%	6.1%	55.6%	%
37.5℃以上	1.3%	1.6%	1.0%	%
38.5℃以上	0.6%	0.2%	1.1%	%
局所反応	1.8%	2.4%	1.4%	%
けいれん	0.0%	0.2%	0.0%	%
蕁麻疹	0.4%	0.9%	0.3%	%
発疹	0.7%	0.4%	0.3%	%
リンパ節腫脹	0.8%	0.7%	0.3%	%
関節痛	0.6%	0.4%	0.7%	%

表4 ワクチン製剤別接種者数と有害事象発生割合(MR4期)

MR4期 (対象者数 4138人)				
	武田薬品	北研	阪大微研会	化血研
接種数(人)	1590人	184人	2364人	人
接種率(%)	38.4%	4.4%	57.1%	%
37.5℃以上	0.9%	0.5%	0.8%	%
38.5℃以上	0.3%	0.5%	0.6%	%
局所反応	1.6%	1.6%	0.6%	%
けいれん	%	%	0.0%	%
蕁麻疹	0.6%	0.5%	0.4%	%
発疹	0.5%	1.1%	0.2%	%
リンパ節腫脹	0.8%	%	0.4%	%
関節痛	0.6%	0.5%	0.7%	%

DTaP に不活化ポリオウイルスワクチンを加えた四種混合ワクチン (diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliomyelitis vaccine) である DTaP-IPV (クアトロバック、化血研) を接種した日本の医療従事者 41 名を対象とした試験で、小児用量 (0.5mL) の代わりに 0.2mL を投与した場合の免疫原性と安全性が評価された。使用したワクチンは、小児用量 (0.5mL) 投与時にジフテリアトキソイド (diphtheria toxoid、DT) ≥ 25 Lf IU、破傷風トキソイド (tetanus toxoid、TT) ≥ 2.5 Lf IU、百日せき毒素抗原 (pertussis toxin、PT) $8 \mu\text{g}$ 、繊維状赤血球凝集素 (Filamentous Hemagglutinin、FHA) $32 \mu\text{g}$ を含み、試験投与量 (0.2mL) 中にはその 40% を含んでいた。安全性プロファイルに関しては、41 名中 19 名に局所の疼痛 (46.3%)、14 名に局所の発赤 (34.1%)、8 名に局所の腫脹 (19.5%)、1 名に発熱 (2.4%) が認められ、重篤な有害事象は認められなかった¹⁾。

Ujiie らにより、10 歳以上の 235 例を対象として、DTaP ワクチン (トリビック、微研) の安全性が評価された²⁾。対象の年齢中央値は 34 歳で、使用したワクチンは、DT ≥ 25 Lf /30IU、TT ≥ 10 Lf /40IU、PT $\geq 25 \mu\text{g}$ 、および FHA $\geq 25 \mu\text{g}$ を含む DTaP であった。報告された有害事象の大半は局所反応であり、被験者 235 例中 120 例 (51.1%) に認められ、局所の発赤が 73 例と最多 (31.1%) で、次いで局所の腫脹が 61 例 (26.0%) および硬結が 50 例 (21.3%) であった。全身性有害事象の報告は 39 例 (16.6%) と少なく、最も多かったのは発熱の 17 例 (7.2%) であった。このことから、小児用三種混合ワクチン (DTaP) の抗原量を減量せずに成人に接種した場合、ワクチン接種後に高い局所反応率が認められるものの、重篤な有害事象を発現することなく安全に接種できると考えられた²⁾。

岡田らは、DTaP (トリビック、阪大微生物病研究会) の接種を受けた第 1 期定期予防接種の対象年齢以上 (生後 90 か月以上) の者を対象に、安全性情報の収集を目的として、2018 年 2 月～2020 年 2 月に実施された使用成績調査の結果を報告した³⁾。安全性解析対象症例 869 例の平均年齢±標準偏差は 32.7 ± 15.34 歳で、副反応発現割合は 55.35% (481/869 例) であり、重篤な副反応は発現せず、ショック、アナフィラキシーおよび血管迷走神経反射による失神に該当する症例もなかった。主な副反応 (2% 以上) は注射部位紅斑が 31.2% (271/869 例)、注射部位腫脹が 26.1% (227/869 例)、注射部位硬結が 24.2% (210/869 例)、注射部位疼痛が 18.6% (162/869 例)、注射部位そう痒感が 18.5% (161/869 例)、注射部位熱感が 6.0% (52/869 例)、頭痛および発熱が各 3.1% (27/869 例) であった。なお、副反応発現割合に年齢 [区分: 90 か月 (7.5 歳) 以上 15 歳未満、15 歳以上 20 歳未満、20 歳以上 65 歳未満、65 歳以上] が与える影

響について統計学的解析を行った結果、有意差は認められなかった。このことから、乳幼児又は小児期に接種すべき不活化ワクチンである DTaP は、成人に対しても安全に接種できると考えられた³⁾。

また DTaP (トリビック、阪大微生物病研究会) に関しては、20 歳以上 65 歳未満の健康成人 20 名を対象とした第 II 相の安全性試験 (治験) が 2014 年に実施された。20 名中 11 名で過去に DTaP の接種歴があったが、本治験では、死亡、重篤な有害事象、治験を中止した有害事象はなかった。副反応の多くは接種部位に発現し、すべて未処置にて回復又は軽快した。接種部位の副反応の発現率及び重症度は、11 歳以上 13 歳未満の健康小児を対象とした臨床試験の結果と同程度であった。接種部位の有害事象及び副反応において、年齢や DTaP ワクチン接種歴による影響は認められなかった。トリビック接種後の抗体保有率は、百日せき PT が (100.0% 20/20 名)、百日せき FHA が (100.0% 20/20 名)、ジフテリア毒素が 85.0% (17/20 名)、破傷風毒素が 95.0% (19/20 名) であった。

DTaP-IPV ワクチン (テトラビック、阪大微生物病研究会) に関しても、20 歳以上 35 歳未満の健康成人男性 20 名を対象とした第 I 相の安全性試験 (治験) が 2006 年に実施された。本治験の被験者は成人男性で、DTaP ワクチン等の定期接種が行われていた年代であり、多くが百日せき菌、ジフテリア毒素および破傷風毒素に対する抗体を保有していた。これらの抗原に対する免疫を獲得している者では、DTaP ワクチン接種後には接種部位の反応等が抗体のない者より強く出ることが知られており、また、特にジフテリアトキソイドは接種年齢が高い場合は低年齢の小児よりも副作用が強いとされている。しかし、有害事象の発現率はテトラビック群とプラセボ (生理食塩水) 群をあわせた全体で 85.0% と高く、テトラビック群では 88.2% であった。発現件数は全体で 55 件であったが、半数の 28 件がテトラビック接種部位の症状であり、その他全身の有害事象も含め、Grade 2 以上のもはなく、いずれも無処置にて消失が確認され、臨床的に問題となるものはなかった。このことから、DTaP の接種歴があり抗体を獲得している成人に対しても、重篤な有害事象を発現することなく安全に接種できると考えられた。

さらにドイツでは、1990 年代後半に、ドイツの成人 180 例を対象に、DTaP ワクチン (TT ≥ 40 IU、DT ≥ 40 IU、百日咳成分の血球凝集単位 300 単位) と、成人用破傷風ジフテリア (Td) 混合ワクチン (TT ≥ 20 IU および DT ≥ 2 IU)、およびジフテリア (d) ワクチン (DT ≥ 2 IU) の比較試験が実施された⁴⁾。免疫原性に関しては、DTaP ワクチンはすべての抗原に対して高い免疫原性を示した。有害事象については、DTaP 群と Td 群の発現率は同程度であり、全身性反応よりも局所反応が多く、その中で注射部

位疼痛が最も多かった²⁾。このことから、小児用三種混合ワクチン (DTaP) は、成人に対しても安全に接種できると考えられた。DTaP-IPV に Hib ワクチンを加えた五種混合ワクチン (diphtheria-tetanus-acellularpertussis-inactivated poliomyelitis vaccine-haemophilus influenzae type b vaccine, DTaP-IPV-Hib) に関しては、国内では成人に対する用法・用量は承認されておらず、成人に対する臨床試験のデータは示されていないが、海外にて製造販売されていた Hib ワクチン (国内未承認) と同一の有効成分を有する Hib 原液を田辺三菱製薬株式会社から導入し、DTaP-IPV (テトラビック) と混合した五種混合ワクチンである DTaP-IPV-Hib (ゴービック、阪大微生物学研究会) に関する臨床試験が、健康乳幼児 260 名を対象に行われ、ゴービックの有効性と安全性が報告された (第 20 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会)。また、KM バイオロジクス社製の五種混合ワクチンである DTaP-IPV-Hib (クイントバック) に関しては、その免疫原性及び安全性の検討を目的として、20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性 20 名を対象に、DTaP-IPV (クアトロバック、KM バイオロジクス) を対照薬として第 I 相試験 (評価者盲検ランダム化並行群間比較試験) が 2014 年に実施された。20 名 (クイントバック皮下群: 10 名、対照群: 10 名) に治験薬を接種した結果、クイントバック 0.5mL を 1 回皮下接種することで、PT、FHA、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス 1 型、2 型、3 型に対して、対照薬と同様に抗体を誘導でき、Hib 莢膜多糖であるポリリボシルリビトールリン酸に対しても抗体を誘導できることが示された。治験薬接種 27 日後までに有害事象によって死亡した被験者、死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者及び重症度の高い (Grade3) 有害事象を発現した被験者はいなかった。クイントバック群及び対象群の全ての有害事象の発現割合 (発現者数、発現件数) は、それぞれ 30.0% (3 名、4 件) 及び 30.0% (3 名、3 件) であった。クイントバック群及び対照群の特定局所有有害事象 (特定局所副反応) の発現割合 (発現者数、発現件数) は、それぞれ 0.0% (0 名、0 件) 及 10.0% (1 名、1 件) であった。いずれの群でも特定全身有害事象は発現しなかった。クイントバック群及び対照群の特定外有害事象の発現割合 (発現者数、発現件数) は、それぞれ 30.0% (3 名、4 件) 及び 20.0% (2 名、2 件) であった。本試験の被験者は成人男性で、DTaP ワクチン接種の既往がある被験者が多いと考えられるが、DTaP の接種歴がある成人に対しても、重篤な有害事象を発現することなく安全に接種できると考えられた。

2. 不活化混合ワクチンを複数回接種した際の安全性の整理

2020 年のフランスの前方視的研究では、成人同種造血細胞移植後患者 106 名に対し、ジフテリア・破傷風・百日咳・不活化ポリオにインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンを加えた五種混合ワクチン (DTaP-IPV-Hib) または、さらに B 型肝炎ワクチンを加えた六種混合ワクチン (DTaP-HB-IPV-Hib) を移植後中央値 12.4 か月で 4 回 (初回 3 回+追加 1 回) 接種し、5.7% で微熱や局所の疼痛など軽微な有害事象を認めたものの、重篤な有害事象はなかったと報告されている⁵⁾。

2023 年 12 月に出版された国内における指針 (造血細胞移植ガイドライン 予防接種 [第 3 版]) では、三種混合 DPT (DTaP) ワクチンは移植後 3~12 か月で開始し、計 3 回の接種とされており、海外の指針でも同様に推奨されているが、近年、乳児期ワクチンの接種方法と同様、六種混合ワクチン DTaP-HB-IPV-Hib を 3+1 の計 4 回接種を推奨している指針もある⁶⁾。また、米国やカナダのように、造血細胞移植後の免疫抑制状態の成人に対し五種混合ワクチン DTaP-IPV-Hib を 3 回接種することを推奨しているものもある⁷⁻⁹⁾。

ドイツの同種造血細胞移植に対する Hib 含有混合ワクチン接種後の免疫反応に関するレトロスペクティブ研究では、ドイツの同種造血細胞移植を受けた成人 84 名 (平均年齢 49 歳) に、3 種類の Hib 含有 DTaP ワクチン (DTaP-IPV+Hib [Pentavax], DTaP-HB-IPV+Hib [Infanrix hexa], DTaP-HB-IPV-Hib [Hexyon]) のいずれかを少なくとも 3 回接種された。有効性は確認されたものの、安全性の評価は行われていない¹⁰⁾。

また、インド Serum Institute of India Pvt. Ltd 社製の DTaP-IPV-Hib の第 I 相臨床研究では、1 回のみ接種であるが、安全性は評価されている¹⁰⁾。この Hib 含有混合ワクチンは 1 回接種量 0.5mL に、DT ≥ 25 Lf /30IU、TT ≥ 10 Lf /40IU、PT $\geq 25 \mu\text{g}$ 、FHA $\geq 25 \mu\text{g}$ 、不活化ポリオウイルス (Salk IPV) 1 型、2 型 および 3 型のそれぞれ 40 DU、8 DU および 32DU、ならびに破傷風タンパク質結合 Hib 多糖体 $10 \mu\text{g}$ を含有する。インドの 18~45 歳の健康成人 24 例を対象に DTaP-IPV-Hib ワクチンが 1 回接種された。被験者 3 例 (12.5%) に 4 件の特定有害事象が報告され、うち 3 件は局所性 (注射部位紅斑 1 件および注射部位疼痛 1 件) で、1 件は全身性有害事象 (嘔吐) であった。報告された有害事象はいずれも軽度であり、重篤な有害事象の報告はなかった¹¹⁾。

3. 乳幼児又は小児期に接種したワクチンについて、成人になっても抗体価が維持されているか、またどの程度抗体価が維持されていれば追加接種不要と判断されるかの整理

健康人において弱毒化生ワクチンの効果が終生永続するものでないことは、幼児期に麻しんワク

チンの接種歴のある思春期～若年成人における2007年の麻疹流行などで明らかになった。しかし、抗体価の経時的推移や再接種の必要性については、予防接種後のワクチン抗体価を長期的にフォローアップしたデータが少なく十分に明らかになっていない。

小児がんに対する治療により二次性ワクチン不全が起こりうることは明らかであり、疾患診断以前に予防接種スケジュールを終了していた場合においても、ワクチン予防可能疾患（Vaccine Preventable Diseases）の罹患リスクがあることは広く知られている。従って、治療終了後の予防接種をどのように実施するかが議論になっている。理論的には、種々のワクチンを新たに追加接種すべきかどうかを決定する最良の方法は、残存している特異的免疫能を評価することである。

造血細胞移植を施行された患者の感染予防に関する欧米合同のガイドラインでは、定期的な抗体価の測定が推奨され、B型肝炎、麻疹、破傷風、ジフテリア、およびポリオでは約4～5年ごと、肺炎球菌では最初の4年間は2年ごとの測定が望まれている¹²⁾。造血細胞移植を施行された患者に対する再ワクチン接種後の血清抗体価の保持は、多くの不活化ワクチン（ジフテリア、破傷風、Hib）は高い血清抗体価の保持率を達成する一方、生ワクチンに対しては一度の接種では一部の症例で十分な抗体価の上昇が得られないことが報告されている¹³⁾。特に麻疹、水痘、流行性耳下腺炎では接種後に抗体が発症予防抗体価まで上昇しないことがあるため、造血細胞移植を施行された患者では、定期的な抗体価の測定を行い、抗体価が低下した場合は再接種が望ましいとされている¹⁴⁾。

現在本邦において民間臨床検査会社や研究施設で抗体検査が可能な疾患（麻疹、風疹、水痘、百日咳、日本脳炎、インフルエンザ、B型肝炎）の発症予防の目安となる抗体価を以下に示す（表5）。

表5 ワクチン予防可能疾患の発症予防抗体価

疾患名	抗体測定法	発症予防抗体価
麻疹	EIA (IgG)	4.0
風疹	EIA (IgG)	5.0
水痘	EIA (IgG)	5.0
百日咳	ELISA (毒素)	5 単位
日本脳炎	中和	10 倍
インフルエンザ	HI	40 倍
B型肝炎	ELISA	10mIU/mL

（長期フォローアップガイド：日本環境感染症学会「医療者のためのワクチンガイドライン第3版」、

日本造血細胞移植学会「造血細胞移植ガイドライン 予防接種 第4版」を一部改変)

残存免疫能のマーカーとして血清抗体価を評価することは有用である。しかし、すべてのワクチン抗原に対する抗体価を測定することは、必ずしも可能ではない。また、抗体価と感染予防との相関が明確でない場合や、低抗体価が必ずしも感染防御能の喪失を示しているとは言えないとする報告も多い¹⁵⁻²²⁾。

D. 考察

本研究事業では、以下の3点について調査研究を行った。

1. 乳幼児又は小児期に接種すべきワクチンを成人で接種した際の安全性。
2. 不活化混合ワクチンを複数回接種した際の安全性。
3. 乳幼児又は小児期に接種したワクチンについて、成人になっても抗体価が維持されているか。またどの程度抗体価が維持されていれば追加接種不要と判断されるか。

第1項「乳幼児又は小児期に接種すべきワクチンを成人で接種した際の安全性」では、生ワクチンと不活化ワクチンに分けて情報収集を行った。MRワクチン、麻しん、風しん、おたふくかぜ、水痘の各生ワクチンは、成人に対する適応も有しており、定期接種の年齢を超えた場合や成人に接種しても、副反応の程度は小児に接種する場合と同等であるばかりか、むしろ一定の間隔をあけて複数回接種することにより、ブースター効果が働いてより強固な免疫を獲得できることも証明されている。一方、小児用三種混合ワクチンDTaPを含む不活化ワクチンは、規定回数を超えて接種したり、すでに免疫を獲得している成人に接種した場合、局所性及び全身性特定有害事象 (reactogenicity) が強く発現する場合は指摘されている。しかし本研究により、DTaPだけでなく、IPVを加えた四種混合ワクチンDTaP-IPV、Hibを加えた五種混合ワクチンDTaP-IPV-Hibなどの乳幼児又は小児期に接種すべき不活化ワクチンは、過去にこれらの不活化ワクチンの接種歴があり抗体を獲得している成人に対しても、重篤な有害事象を発現することなく安全に接種できることが明らかになった。

第2項「不活化混合ワクチンを複数回接種した際の安全性」に関しては、成人同種造血細胞移植後患者を対象とした海外の報告では、DTaP-IPV-Hib又はB型肝炎ワクチンを加えた六種混合ワクチンDTaP-HB-IPV-Hibを、移植後約12か月で複数回接種した場合でも、局所の軽微な有害事象を認めたのみで、重篤な有害事象はなかったとされている。

さらに、国内における指針（造血細胞移植ガイドライン 予防接種 [第4版]）では、DTaPは移植後3～12か月で開始し、計3回の接種が推奨されている。海外の指針では、乳児期ワクチンの接種方法と同様、DTaP-IPV-Hib 又はDTaP-HB-IPV-Hibを複数回接種することを推奨している。これらにより、定期接種の年齢を超えた場合や成人に対し、不活化混合ワクチンを安全に複数回接種できると考えられた。

第3項「乳幼児又は小児期に接種したワクチンについて、成人になっても抗体価が維持されているか。またどの程度抗体価が維持されていれば追加接種不要と判断されるか」に関しては、残存免疫能のマーカーとして血清抗体価を評価することは有用であるが、抗体価と感染予防との相関が明確でない場合や、低抗体価が必ずしも感染防御能の喪失を示しているとは言えないとする報告も多く、臨床現場では、ワクチン予防可能疾患に対する疫学状況、集団免疫の程度や各個人の罹患リスクも考慮した上でワクチン接種の必要性を総合的に判断することが必要と考えられた。

E. 結語

1. MRワクチン、麻しん、風しん、おたふくかぜ、水痘の各生ワクチンと、三種混合ワクチンDTaP、四種混合ワクチンDTaP-IPV、五種混合ワクチンDTaP-IPV-Hibなどの乳幼児又は小児期に接種すべき不活化ワクチンは、過去にこれらの不活化ワクチンの接種歴があり抗体を獲得している成人に対しても、重篤な有害事象を発現することなく安全に接種できると考えられた。
2. 五種混合ワクチンDTaP-IPV-Hib、六種混合ワクチンDTaP-HB-IPV-Hibは、定期接種の年齢を超えた場合や成人に対し、安全に複数回接種可能と考えられた。
3. 治療により免疫抑制状態にある患者では、定期的な抗体価の測定を行い、抗体価が低下した場合はワクチンの再接種が望まれるが、低抗体価が必ずしも感染防御能の喪失を示しているとは言えないため、ワクチン予防可能疾患に対する疫学状況、集団免疫の程度や各個人の罹患リスクも考慮した上でワクチン接種の必要性を総合的に判断することが必要である。

参考文献・資料

- 1) Shimizu H, et al., *Vaccine*. 2018; 36(40): 5935-5939.
- 2) Ujiie M, et al., *Jpn J Infect Dis*. 2021. 74(5):399-404.
- 3) 岡田伸太郎ほか. *新薬と臨床*. 2021; 70(2): 170-183

- 4) Bartels I, et al., *Vaccine*. 2001.19(23-24):3137-45.
- 5) Conrad A, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(9):1729-1737.
- 6) Ifversen M, et al. *Front Pediatr*. 2021;9:705179
- 7) Rubin, L.G., et al., *Clin Infect Dis*, 2014. 58(3):p.309-18.
- 8) Alberta, G.o. Adults HSCT Recommendations. December 4, 2023: <https://open.alberta.ca/dataset/aip/resource/c74197ab-4f13-4052-9dce-73ab84c3314f/download/AIP-Adult-HSCT.pdf>.
- 9) Control, B.C.f.D. Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) and Chimeric Antigen Receptor T-cell (CART) Therapy. December 2023; Available from: <http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Guidelines%20and%20Forms/Guidelines%20and%20Manuals/Epid/CD%20Manual/Chapter%20-%20Imms/Part2/HSCT.pdf>.
- 10) Sattler C, et al., *Vaccine*. 2021. 39(33):4742-4750.
- 11) Sharma H, et al., *Vaccine: X*. 2023. 14: 100300
- 12) Tomblyn M, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.
- 13) Haynes AS, et al. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(4):317-326.
- 14) L'Huillier AG, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(12):2852-63.
- 15) Feldman S, et al. *Clin Infect Dis*. 1998;27(2):388-390.
- 16) Nilsson A, et al. *Pediatrics*. 2002;109(6):e91.
- 17) Zignol M, et al. *Cancer*. 2004;101(3):635-641.
- 18) Ercan TE, et al. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(5):273-277.
- 19) Patel SR, et al. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):635-642.
- 20) Mustafa MM, et al. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20(5):451-457.
- 21) Brodtman DH, et al. *J Pediatr*. 2005;146(5):654-661.
- 22) Kosmidis S, et al. *Pediatric Blood Cancer*. 2008;50(3):528-531.

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表
1. 論文発表
 該当なし
2. 学会発表
 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
 該当なし
2. 実用新案登録
 該当なし
3. その他
 該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
伊藤弘将、平山雅浩、他	Clinical characteristics and the risk of hospitalization of patients with coronavirus disease 2019 quarantined in a designated hotel in Japan.	PLoS One	Jan 17;18(1)	E0280291	2023
Konuma T, Hirayama M, 他	Effect of Graft-versus-Host Disease on Post-Transplantation Outcomes following Single Cord Blood Transplantation Compared with Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Adult Acute Myeloid Leukemia.	Transplant Cell Ther	Jun;29(6)	365	2023
Ushida E, Hirayama M, 他	Secondary malignancy after carbon ion radiotherapy in a 15-year-old female with Ewing sarcoma.	Pediatr Blood Cancer	Dec;70(12)	e30676	2023
Hattori T, Hirayama M, 他	Intrarenal renin-angiotensin system activation and macrophage infiltrations in pediatric chronic glomerulonephritis.	Pediatr Nephrol	Nov;38(11)	3711-3719	2023
Yamaguchi T, Hirayama M, 他	A Pediatric Case of Septic Pulmonary Embolism Caused by Tsukamurella paurometabola.	Intern Med	Oct 15;62(20)	3069-3073	2023

Tsuji M, Hirayama M, 他	Fetal Biometric Assessment and Infant Developmental Prognosis of the Tadalafil Treatment for Fetal Growth Restriction.	Medicina (Kamus)	May 8;59(5)	900	2023
Iwahata Y, Hirayama M, 他	Investigation of Fertility Preservation Education Videos for Pediatric Patients Based on International and Historical Survey.	J Adolesc Young Adult Oncol	Dec;12(6)	835-842	2023
Nakato D, Hirayama M, 他	Improved Antitumor Effect of NK Cells Activated by Neutrophils in a Bone Marrow Transplant Model.	Mediators Inflamm	Jan 31;2023	6316581	2023
Tonto PB, Nagao M, Suga S, Taniguchi K, Hirayama M, 他	High prevalence of IgE sensitization to inactivated influenza vaccines, yet robust IgG4 responses, in a healthy pediatric population.	Influenza Other Respir Viruses	Jan;17(1)	e13053	2023
Matsuda K, Hirayama M, 他	Comparison of transplant outcomes between haploidentical transplantation and single cord blood transplantation in non-remission acute myeloid leukaemia: A nationwide retrospective study.	Br J Haematol	Apr;201(1)	106-113	2023
Aoki Y, Hirayama M, 他	Case report: Thyroid storm in a three-year-old girl presenting with febrile status epilepticus and hypoglycemia.	Front Pediatr	Jun 16;11	1213040	2023

Maezawa T, Hirayama M, 他	Challenges to Widespread Use of Fertility Preservation Facilities for Pediatric Cancer Patients in Japan.	J Adolesc Young Adult Oncol	Feb;13(1)	197-202	2024
Takase T, Hirayama M, 他	Intake of allergenic foods at 1.5 years and 3 years of age in a general child population in Japan: a cross-sectional study.	Environ Health Prev Med	28:6		2023
Koike Y, Hirayama M, 他	Promoter methylation levels of microRNA-124 in non-neoplastic rectal mucosa as a potential biomarker for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in pediatric-onset patients.	Surg Today	Apr;54(4)	347-355	2024
平山雅浩	チャイルドデスレビューの法制化を目指して	小児保健研究	第82巻第1号	1	2023
平山雅浩	子どもたちが安心して安全な未来をめざして	小児保健研究	第82巻第2号	75-79	2023

令和 6 年 5 月 10 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人三重大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 正明

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業

2. 研究課題名 医薬品の投与により免疫が低下したあるいは低下が予測される患者における至適なワクチン接種のための調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 平山 雅浩・ヒラヤマ マサヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構三重病院

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 谷口 清州

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 医薬品の投与により免疫が低下したあるいは低下が予測される患者における至適なワクチン接種のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児科・副院長
(氏名・フリガナ) 菅 秀・スガ シゲル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和6年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 学校法人川崎学園川崎医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 砂田 芳秀

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 医薬品の投与により免疫が低下したあるいは低下が予測される患者における至適なワクチン接種のための調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児科学・教授
(氏名・フリガナ) 中野 貴司・ナカノ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 6 年 5 月 10 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人三重大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 正明

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業

2. 研究課題名 医薬品の投与により免疫が低下したあるいは低下が予測される患者における至適なワクチン接種のための調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学系研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 豊田 秀実・トヨダ ヒデミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)