

乳幼児結節性硬化症に対するエベロリムス投与下のワクチン接種の 安全性に関する研究

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学小児科教授

研究要旨

TSCに対する治療として、mTOR活性の制御作用を有するエベロリムス（EVL）の有効性が確認され、早期からの治療導入による発達への効果も期待されている。しかしながら、乳幼児期のTSCに対するEVLの使用経験はまだ少なく、安全性に関する情報も不足している。われわれはTSCの乳幼児に対するEVLの免疫機能への影響、予防接種の安全性と効果を調べる目的で多施設共同の前向き観察研究を計画した。対象は、7歳未満のTSC患児で以下の（1）（2）（3）のいずれか1つと（4）を満たし、エベロリムスの投与が予定されていて、今後ワクチン接種の予定のある患児。性別は問わない。弱毒生ワクチンに関しては、EVL併用下での接種が診療上必要と判断される患児のみが本研究の対象となる。（1）脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫（2）心横紋筋腫（3）脳波検査で突発性異常波を認める患児（4）保護者によって文書による同意の得られた患児。適格症例について登録後、免疫能を検査し、一定の条件を満たした場合に生ワクチンの接種を行い、安全性、抗体獲得について検討を予定している。

A. 研究目的

乳児期発症の結節性硬化症（TSC）は点頭てんかん、発達遅滞の合併を高頻度に認める。また、心臓の横紋筋腫や脳腫瘍で治療を要する場合がある。最近、TSCに対する治療として、mTOR 活性の制御作用を有するエベロリムス（EVL）の有効性が確認され、早期からの治療導入による発達への効果も期待されている。しかしながら、乳幼児期の TSC に対する EVL の使用経験はまだ少なく、安全性に関する情報も不足している。われわれは TSC の乳幼児に対する EVL の免疫機能への影響、予防接種の安全性と効果を調べる目的で多施設共同の前向き観察研究を計画した。

B. 研究方法

本研究は多施設共同前向き観察研究である。

1 選択基準

7歳未満のTSC患児で以下の（1）（2）（3）のいずれか1つと（4）を満たし、エベロリムス

の投与が予定されていて、今後ワクチン接種の予定のある患児。性別は問わない。弱毒生ワクチンに関しては、EVL併用下での接種が診療上必要と判断される患児のみが本研究の対象となる。

- （1）脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫（subependymal giant cell astrocytoma）
- （2）心横紋筋腫（cardiac rhabdomyoma）
- （3）脳波検査で突発性異常波を認める患児
- （4）保護者によって文書による同意の得られた患児

5.2 除外基準

- （1）肺に間質性陰影を有する症例
 - （2）感染症に罹患している症例
 - （3）AST/ALT いずれかが 100 を超える肝障害を有する症例
 - （4）担当医が研究登録に不相当と判断した患者
- #### 2 研究のアウトライン
- （1）適格基準を満たした患者の保護者の同意を得て、研究事務局に事前登録票を FAX し、研

究事務局から症例確認票の FAX を受領することで登録を完了する。

(2) EVL 治療開始前の免疫能を評価する。(すでに EVL を開始している症例は必要ない)

(3) EVL 治療開始後、2 週間以上経過した時点(予防接種前)で、免疫能を再評価。

免疫能評価時はエベロリムス血中濃度(トラフ値)も測定する。

尚、4 種混合ワクチンの場合は接種前の免疫能評価は不要とする。

免疫学的パラメーターが下記を満たすことを確認する。

① CD4+T 細胞数 500/mm³ 以上。

② PHA リンパ球幼若化反応の stimulation index 101.6 以上(註1)。

③ 血清 IgG 300 mg/dL 以上(ただしガンマグロブリン投与中の患者は除く)。

(4) 接種前後の抗体価の比較のため、血清 1ml 以上を-20℃に凍結保存しておく。

(5)①EVL 治療継続のままの生ワクチン投与についての保護者の同意が別途得られた場合。生ワクチンの場合、免疫学的パラメーターが(3)の条件を満たしたことを確認後、予防接種を実施する。(3)の条件を満たさなかった場合は、EVL を中断し、2 週間後に免疫能を再検し、再度(3)の条件について検討する。予防接種は診療上必要な接種として実施されるものであり、本研究のために実施されるものではない。しかしながら、併用禁忌に該当する行為であることから、接種にあたっては各共同研究機関で必要な手続きを行うものとする。

②EVL 治療継続のままの生ワクチン投与についての保護者の同意がない場合。

EVL 休業(生ワクチン接種前後2週間ずつ)し、生ワクチン接種を行う。

不活化ワクチンについては、原則、通常通り接種を行う。

(6) 予防接種施行後、接種連絡票を研究事務局に FAX する。

(7) 予防接種後の有害事象について記録する。

(8) 予防接種後3か月以上経過した時点で採血して血清分離し、接種前の保存血清とともに研究事務局に送付する。

(9) 事務局にて抗体価のチェックを行い、接種医療機関に結果を報告する。

(10) 接種医療機関は有害事象報告票を研究事務局に FAX する。

3. 評価項目

(1) 主要評価項目：ロタ、百日咳、麻疹・風疹・水痘の各病原体のワクチン接種後の抗体陽転率

(2) 副次評価項目

① ロタ、百日咳、麻疹・風疹・水痘の各病原体のワクチン接種前後の抗体価の有意差検定

② Vaccine failure (EIA-IgG 4.0 未満、定性で-または+)例のリスクファクターの解析

③ 有害事象

④ ワクチン株由来のウイルス感染症が出現した際、その症例の免疫学的特徴の解析

⑤ EVL 投与量と血中濃度の関係

。(倫理面への配慮)

佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会または共同研究機関における所定の委員会で審査を受け、承認された。

C. 研究結果

全国の小児神経科医が属するメーリングリストを通じて研究の周知を行い、症例登録のお願いを行っている。

D. 考察

EVL 投与中の予防接種については、生ワクチンは基本的に禁忌とされているが、スケジュール通りに接種を行い有害事象の発現はなかったとしている報告もみられる(表1)¹⁾。

表1

| 2歳未満の結節性硬化症患者に対してエベロリムスを使用した17症例 | |
|----------------------------------|----|
| ワクチン接種 | 9例 |
| ・不活化ワクチンのみ接種 | 6例 |
| ・生ワクチン/不活化ワクチンともに接種 | 2例 |
| ・3か月間の治療中断中に生ワクチン/不活化ワクチンともに接種 | 1例 |

免疫抑制剤投与中の小児に対する生ワクチン接種については、本研究同様の免疫学的パラメーター基準を用いた先行研究がいくつか存在し、表2に示すように、いずれの研究においても重篤な有害事象は認めておらず、多くの例で抗体獲得が確認されている²⁻⁴⁾。

本研究をすすめるにあたっては、いくつかの問題点があり、その一つに臨床研究法との関係がある。EVL 投与下でのワクチン接種が介入にあたるため、ワクチン接種を研究計画に入れると特定臨床研究としての扱いになる。我々はこの

点をクリアするため、ワクチン接種自体は各施設の未承認薬・適応外医薬品倫理審査委員会で承認を受ける形をとることとした。

現在、添付文書上 EVL 投与下では生ワクチン接種は禁忌とされているため、万一重篤な有害事象を生じた場合、通常の予防接種法にもとづく補償が受けられない懸念があるため、臨床研究保険での補償も準備しておく必要がある。

表 2

| | 接種数 | 有害事象件数 | 有害事象の主な内訳 |
|---------|-----|--------|--|
| MR ワクチン | 250 | 12 | 発熱 3、発熱・発疹 3、麻疹 1、耳下腺炎 1 |
| 水痘ワクチン | 287 | 13 | 発熱 3、発疹 3、ワクチン株による水痘 2、発熱・発疹 1、麻疹 1、耳下腺炎 1 |
| MR ワクチン | 33 | 6 | 発熱 1、発熱・発疹 1、咳・鼻汁 1、一過性たんぱく尿、耳下腺炎 1 |
| 水痘ワクチン | 57 | 9 | 発熱 2、発熱・咳 2、ネフローゼ再発 1、発疹 2、頸部痛 1、耳下腺炎 1 |
| MR ワクチン | 22 | 5 | 発熱 3、咳鼻汁 1、蜂窩織炎 1 |
| 水痘ワクチン | 28 | 6 | 発熱・発疹 1、発疹 2、下痢 1、一過性肝機能障害 1、ワクチン株による水痘 1 |

E. 結論

今後、乳幼児の TSC での EVL 使用例は増加してくることが予想される。予防接種を含めた感染対策を安全に行いつつ、治療ができるような環境を作っていくためにも多くの登録症例を集めていく必要がある。

(参考文献)

1. Saffari, A. *et al.* Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age – a multicenter retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019; **14**, 96, doi:10.1186/s13023-019-1077-6.
2. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, et al. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr* 2018;196:217-22 e1
3. Kamei K, Miyairi I, Shoji K, Arai K, Kawai T, Ogura M, et al. Live attenuated vaccines under immunosuppressive agents or biological agents: survey and clinical data from Japan. *Eur J Pediatr* 2021;180:1847-54.
4. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Arai K, et al. Prospective study of live attenuated vaccines for patients receiving immunosuppressive agents. *PLoS One* 2020;15:e0240217.
- 5.

G. 研究発表

1. 論文発表

1). 松尾宗明：神経線維腫症 (von Recklinghausen 病) . 小児疾患診療のための病態生理 3.改訂第 6 版. (分担) 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編.2022 : pp.292-7. 東京医学社

2). Higuchi N, Nakamura T, Yoshioka F, Sanefuji M, Matsuo M. Two differential cavities in syringomyelia of pediatric Chiari I malformation presenting with unilateral foot drop. *Brain and Development*. 2023;45(3):191-5 2. 学会発表

1). 樋口直弥、實藤正文、松尾宗明. 神経線維腫症 1 型にキアリ 1 型奇形、脊髄空洞症を合併した女児例.第 14 回日本レックリングハウゼン病学会。2023 年 2 月 13 日. 名古屋

2). 松尾宗明. 小児科での神経線維腫症 1 型診療. 第 14 回日本レックリングハウゼン病学会。2023 年 2 月 13 日. 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし