

骨髄腫患者に対する新型コロナウイルス（COVID-19）ワクチン接種について

骨髄腫患者に対する新型コロナウイルスワクチンの有用性や安全性、また最近問題になっている変異株に対するワクチンの有効性など不明点が多い中、わが国でも新型コロナウイルスワクチンの接種が開始されました。日本骨髄腫学会では、わが国の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)罹患状況や医療体制を鑑みて、現在におけるワクチン接種の留意点をまとめました。本記載は、International Myeloma Society (IMS, <https://www.myelomasociety.org/>) による骨髄腫および類縁疾患に対する新型コロナウイルスワクチンの推奨

(<http://cms.cws.net/content/beta.myelomasociety.org/files/PM%20COVID%20vaccination%20in%20MM%20guidelines%20The%20Final.pdf>, 2021.3.26閲覧) を基に、国内外の学会等からの提言を参照し解説したものです。皆様の診療の一助になれば幸いです。

日本骨髄腫学会

1. ワクチンを受けるべき患者について

IMS からの推奨

- COVID-19 感染に関する IMS が収集した情報によると、骨髄腫患者は重篤感染と死亡のリスクが高いと推測される。
- IMS および他からのデータによると、骨髄腫ならびに前駆疾患(MGUS およびくすり型骨髄腫)の患者は、全て COVID-19 ワクチン接種の候補となる。ワクチンに依る免疫応答は、感染の罹患率を下げ、感染の重篤化を防ぐであろう。
- このようなガイドラインは、AL アミロイドーシスや他の症候性単クローン性ガンマグロブリン血症にも当てはまるであろう。

既存の臨床試験には造血器腫瘍患者や免疫不全状態の患者はほとんど含まれておらず、実臨床上の情報が不足している。免疫不全状態も骨髄腫患者ごとに様々であることから、骨髄腫患者への有効性と安全性は症例毎に異なるであろう¹⁾。例えば、B・T細胞を標的とする治療、大量コルチコステロイド、化学療法全般、造血幹細胞移植治療後 3-6 ヶ月以内、好中球数 500/ μ L 未満あるいはリンパ球 200/ μ L 未満等の患者は、免疫不全状態と考えられ、ワクチンを打っても免疫応答が不十分と考えられる¹⁾。従って、ワクチン接種は、後述の「3. ワクチン接種のタイミング」を参考に主治医と患者の合意のもとで行われるのが原則である²⁾。専門家の意見として、健常人と比較して免疫不全状態にある患者では、感染予防効果は下がるであろうが、ワクチンは安

全と考えられる^{1,3)}。新型コロナウイルス感染歴の有無は、ワクチンの適応には関係しない。ただし、既感染者では、ワクチン接種に対する副反応が、二回目の接種時と同様に強く出ることがある⁴⁾。過去のワクチン接種時にアナフィラキシー/アレルギーの既往がある患者への投与には、慎重な判断を行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で注意して接種する^{2,4)}。また、癌治療学会、日本癌学会、臨床腫瘍学会は、がん患者も対象としたワクチン接種に関する合同ステートメントを公表している⁵⁾。

1. American Society of Hematology (ASH); COVID-19 and vaccines for the Immunocompromised: frequently asked questions (2021年3月26日閲覧)
<https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>
2. The European Hematology Association (EHA); Expert opinions for COVID-19 vaccination in patients with hematologic cancer (2021年3月26日閲覧)
<https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>
3. 日本血液学会「新型コロナウイルス感染症蔓延下における血液疾患診療について 留意事項」第1.1版 2021年3月16日
http://www.jshem.or.jp/uploads/files/ver1.1_JHS_COVID-19statement.pdf
4. コミナティ筋注 添付文書 (2021年3月1日改訂)
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_631341DA1025_1_02
5. 新型コロナウイルス感染症とがん診療について Q&A 患者さんと医療従事者向け ワクチン編 (2021年3月29日 第1版)
https://www.jsmo.or.jp/news/coronavirus-information/qa_vaccine1_3gakkai.html

2. どのタイプのワクチンを使用するか

IMSからの推奨

- 現在、2種類の mRNA ワクチン (ファイザー/ ビオンテック社製 (商品名: コミナティ筋注®) とモデルナ社製 (本邦未承認)) が欧州医薬品審査庁 (EMA) とアメリカ食品医薬品局 (FDA) によって承認されており、ともに骨髄腫患者に安全に使用可能である。
- 安全性が十分に確認されていない未承認、もしくは承認審査中のアデノウイルス

ベクターワクチン(オックスフォード/アストラゼネカ社製、ヤンセン社製)や組み換えタンパク質ワクチン(ノババックス社製)の使用は、現状では推奨されない。

- その他、原則として骨髄腫患者は生ワクチンの接種は避けるべきである。

現在のわが国におけるワクチン開発については、厚生労働省 HP ¹⁾の「ワクチン開発と見通し」で最新の情報が更新されている。

既にファイザー社、モデルナ社、アストラゼネカ社などが、新型コロナウイルスに対するワクチン開発を手掛けており、その有効性と安全性のデータより、米国や英国をはじめ複数の国又は地域では、ファイザー社等のワクチンの緊急的な使用が認められ、接種が開始されている。

日本政府も上記の製薬企業3社からワクチンの供給を受けることについて合意しており、既にファイザー社のワクチンが2021年2月14日に薬事承認され、2月17日より医療従事者向けの先行接種が開始されている²⁾。

同年2月5日にアストラゼネカ社から、3月5日に武田薬品工業からモデルナ社のワクチンについて承認申請が行われ、2021年3月26日執筆時点では、医薬品医療機器総合機構(PMDA)において承認審査が行われている。今後、mRNAワクチン以外のワクチンも本邦で承認されることと思われる。なお、骨髄腫患者は血栓症リスクが高いため、アストラゼネカ社製ワクチン投与と血栓症との関連やワクチン打ち分けの必要性等につき、今後の情報収集が必要である³⁾。

1. 厚生労働省ホームページ「ワクチン開発と見通し」(2021年3月24日閲覧)
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html
2. 日本感染症学会 ワクチン委員会「COVID-19 ワクチンに関する提言(第2版) 2021年2月26日
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2102_covid_vaccine_2.pdf
3. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

3. ワクチン接種のタイミング

IMSからの推奨

- 接種可能になり次第、すみやかにワクチン接種を実施する
- COVID-19感染の既往はワクチン接種の禁忌ではなく、またワクチン接種が不要となるわけではない。COVID-19感染によって起こる自然免疫応答の程度は、個々の骨髄腫患者によって異なる。COVID-19感染後にワクチン接種を行う場合、個々

の患者の状況によるが、一般的には COVID-19 感染から 90 日以上間隔を空けることが共通の認識である。

- ワクチン成分に対するアレルギーの病歴は、ワクチン接種の禁忌に該当する。
- ワクチン接種前に好中球減少症（500 / uL 未満）がないことを確認する。
- 血小板減少症（50000 / uL 未満）および/または抗凝固薬を服用している患者は、局所の出血を避けるために個別の対応が必要である。
- 患者さんの骨髄腫の病勢が強い時には、ワクチン接種の目的にて継続中の骨髄腫治療を中止するべきではない。
- 患者さんの骨髄腫の病態が安定していて、治療の中断がさほど問題にならない場合には、治療のコースとコースの合間にワクチン接種を行う。理想的には、初回ワクチン接種の 7 日前から、2 回目の接種の 7 日後までの間、骨髄腫治療を中断することが望ましい。その結果、ワクチンの種類と投与間隔にもよるが、骨髄腫治療を約 5～6 週間中断することになる。骨髄腫治療を継続することが重要と考えられ、上記のような長期間の治療中断が不可能な場合には、初回ワクチン接種は、骨髄腫治療の最終投与 2～7 日後から次の骨髄腫治療開始 10 日前までの間に行い、2 回目のワクチン接種は適切な間隔を開けて行うことを考慮する。
- ステロイドの使用：可能であれば、初回ワクチン接種の 7 日前から 2 回目の接種 7 日後までの期間はステロイド投与を控える。
- 維持療法：レナリドマイド単剤療法は、ワクチンの反応を増強するか、もしくはワクチン反応に影響しないと考えられており、ワクチン接種のために中断する必要はない。それ以外の維持療法に関しては、これまでに述べた一般的な骨髄腫治療法と同様の原則で、2 回のワクチン接種の間（初回ワクチン接種の 7 日前から 2 回目の接種の 7 日後まで）は治療中断を考える。デキサメタゾンが維持療法に含まれている場合は、ワクチン接種期間中は中止する必要がある。
- 免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)は、ワクチンによる免疫応答を減弱させる可能性がある。可能であれば、IVIg 投与から初回ワクチン接種日までに 14～28 日の間隔を空け、また 2 回目のワクチン接種から 14 日後に IVIG の投与を遅らせることを検討する。

治療中の骨髄腫患者さんのワクチン接種のタイミングは、明確なデータやエビデンスがないため、主治医と患者の間でよく相談し合意のもとで、個々の状況に応じて行われるのが原則である¹⁾。また、骨髄腫の病勢が強い状況下では、ワクチン接種よりも治療による病勢コントロールが優先されるべきである。また、骨髄腫患者さんは、免疫不全状態であることや、骨髄腫治療薬の多くが免疫能を低下させることから、ワ

ワクチン接種による効果(免疫応答)が不十分になることが予想される。しかしながら、骨髄腫の病勢が落ち着いており、一時的な治療中断が可能な場合は、中断期間中にワクチン接種を行うことが理想である。ワクチンの免疫応答を十分に引き出すために必要な骨髄腫治療の中断期間、治療薬投与とワクチン接種の適切な間隔には明確なデータがなく、IMSでの提言やASH²⁾およびEHA¹⁾での提言のように、7日間、できれば14～28日間の間隔を保つことが、1つの指標となりうる。

日本血栓止血学会と日本血液学会は合同のステートメントの中で「血友病・フォン・ヴィレブランド病を含めた凝固・線溶系、血小板の異常症そのもの、およびその合併症や治療は、ワクチン接種を控えるべき特別な禁止事項には該当しない」とし、該当患者には、細い針(25～27G)での筋肉内接種、十分な止血(止血帯で約10分圧迫)、冷却などを勧めている³⁾。血小板減少例、抗血小板薬や抗凝固薬服用中の症例への具体的対応に関する情報はないが、これを参考に十分な説明と同意を得た上で慎重投与となる⁴⁾。

1. The European Hematology Association (EHA); Expert opinions for COVID-19 vaccination in patients with hematologic cancer (2021年3月26日閲覧)
<https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>
2. American Society of Hematology (ASH); COVID-19 and vaccines for the Immunocompromised: frequently asked questions (2021年3月21日閲覧)
<https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>
3. 日本血栓止血学会・日本血液学会「血友病・フォン・ヴィレブランド病を含めた凝固・線溶系、血小板の異常症により出血傾向を有する患者さんが新型コロナウイルスワクチン接種を受ける際の注意点」(2021年3月25日閲覧)
<http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2021/03/新型コロナウイルスワクチン接種留意点.pdf>
4. コミナティ筋注 添付文書(2021年3月1日改訂)
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_631341DA1025_1_02

4. 移植や他の細胞療法に関連して
IMSからの推奨

- 自家移植後にワクチン接種を考慮する場合、移植後3か月が経過してから行う。

移植前にワクチン接種を計画する場合は、幹細胞採取前に接種を完了する。

- 幹細胞採取を完了したものの自家移植を延期していた患者では、とくに延期が長期間にわたる場合、ワクチン接種を幹細胞採取後に行うことは妥当と考えられる。
- 自家移植前にワクチン接種を受けている患者における自家移植後の再接種の必要性および適切な時期については、現在のところデータがない。
- 自家移植後3ヶ月経ってから COVID-19 ワクチンを接種するという原則は、CAR T 細胞療法を含むすべての細胞療法に一般的に当てはまる。
- 2 回目のワクチン接種を遅らせることは推奨しない。ワクチンは推奨されている間隔で接種されるべきである。

米国血液学会(ASH)-米国移植細胞治療学会(ASTCT)、EHA、EBMT のいずれにおいても自家造血幹細胞移植後 3-6 ヶ月の時点でのワクチン接種を勧めている^{1,2,3)}。日本血液学会ステートメントにおいてもこれを紹介している⁴⁾。ASH-ASTCT FAQs によると「幹細胞移植患者において、社会全体の感染率が比較的 low、患者の免疫状態が数か月以内に回復すると期待される場合、ワクチンの効果がより期待できる時期まで接種を延期することは正当化される」としている¹⁾。インフルエンザ、肺炎球菌ワクチンを同時期に接種する場合は 14 日以上、他のワクチンは 28 日以上空ける³⁾。なお、移植後のワクチン接種による炎症反応や免疫応答が、移植片対宿主病(GVHD)、血球貪食性リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis)、造血幹細胞移植後関連血栓性微小血管症(hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy)、他の免疫系に関連する合併症のリスクを高めるかについては不明である¹⁾。同種移植後のワクチン接種については、日本造血幹細胞移植学会のホームページおよび予防接種ガイドラインを参照されたい⁵⁾。

1. The American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) and the American Society of Hematology (ASH); ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T Cell Recipients: Frequently Asked Questions (2021 年 3 月 26 日閲覧)
<https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>
2. The European Hematology Association (EHA); Expert opinions for COVID-19 vaccination in patients with hematologic cancer (2021 年 3 月 25 日閲覧)

<https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>

3. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); COVID-19 vaccines. Version 5.0, February 21, 2021
<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-02/COVID%20vaccines%20version%205.02%20-%202021-02-21.pdf>
4. 日本血液学会「新型コロナウイルス感染症蔓延下における血液疾患診療について 留意事項」第 1.1 版 2021 年 3 月 16 日
http://www.jshem.or.jp/uploads/files/ver1.1_JHS_COVID-19statement.pdf
(JSH 留意事項)
5. 日本造血幹細胞移植学会「移植患者に対するワクチン接種について」(2021 年 3 月 25 日閲覧)
https://www.jshct.com/modules/region/index.php?content_id=6

5. 臨床試験（治験）中の患者

IMS からの推奨

- 臨床試験（治験）中の患者に対する推奨は、一般の骨髄腫患者と異なることはない。プロトコール上禁忌でなければ、ワクチン接種を勧める。
- 治験参加医師は、スポンサー側とワクチン投与計画について議論する必要がある。試験中の薬剤との安全な接種法やワクチンの有効性を高めるために治療中断の可否について確認する必要がある。

6. 免疫応答と測定法

IMS からの推奨

- ワクチンは非常に効果的だが、骨髄腫患者にとって実際にどのような利益があるかはまだ明らかではない。従って、防御策は依然として非常に重要である。患者は引き続きマスク着用、ソーシャルディスタンスの確保を継続すべきである。
- 理想的には、介護をしている家族もワクチン接種を検討すべきである。
- 健常者では、初回接種から 10 日後に最初の免疫応答が見られる。骨髄腫患者におけるこの免疫応答の動態は未だ不明である。
- ワクチンによる免疫応答を測定する必要はなく、推奨もされない。
- しかし、ワクチンによる免疫応答を評価するのであれば、抗体価の観点から測定

することが可能である。免疫応答の測定は、適切なスパイクタンパク質に対するものでなければならず、測定では抗体価を示す必要がある。

- 抗体検査の理想的なスケジュールは、1 回目のワクチン接種前と、2 回目のワクチン接種後 7～21 日目である。2 回目のワクチン接種前に追加の測定を行うことも考えられる。
- 現時点では、反応が不十分な場合の追加接種の計画はない。

既存の臨床試験として、ファイザーのワクチン「コミナティ筋注®」の添付文書に記載された国内第 I / II 相試験の血清中和抗体価（ウイルスの感染性を 50% 中和する抗体価）は下記のとおりである¹⁾。

表 1、2 回目接種後 1 か月の SARS-CoV-2 血清中和抗体価（50% 中和抗体価）

		測定例数	幾何平均中和抗体価 ^a (95%CI)	幾何平均上昇倍率 ^b (95%CI)
本剤接種群	全年齢	116	524.5(459.7-598.4)	51.5(45.2-58.7)
	20～64 歳	94	570.7(497.6-654.5)	55.8(48.7-63.9)
	65～85 歳	22	365.6(254.6-525.0)	36.6(25.5-52.5)
プラセボ接種群	全年齢	40	10.6(9.8-11.4)	1.1(1.0-1.1)

^a 2 回目接種 1 か月、^b 2 回目接種 1 か月/1 回目接種前、CI：信頼区間

1. コミナティ筋注 添付文書（2021 年 3 月 1 日改訂）

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_631341DA1025_1_02

執筆：日本骨髄腫学会広報委員会

大和田千桂子、黒川峰夫、黒田純也*、堺田恵美子、竹迫直樹、服部豊**、安井寛、李政樹

(**委員長、*副委員長)