

## 56 歳以上に対する髄膜炎菌ワクチンの有効性と安全性に関する研究

研究分担者 中野 貴司 川崎医科大学小児科  
共同研究者 田中 孝明 川崎医科大学小児科  
共同研究者 福島 慎二 東京医科大学病院渡航者医療センター

### 研究要旨

髄膜炎菌によって発症する侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease, IMD）は、致死率や後遺症をきたす頻度が高い。IMD を予防する髄膜炎菌ワクチンの有効性および安全性は世界的に確認されており、わが国でも 2 ～ 55 歳の者を対象とした 4 価髄膜炎菌結合体ワクチンの臨床試験が実施され、2015 年 5 月から接種が可能となった。本ワクチンの適用上、接種年齢の制限は無く、56 歳以上の成人にも接種されているが、使用経験が少なく、免疫原性および安全性のデータに乏しい。そこで、56 歳以上の成人に本ワクチンを 1 回接種後、接種前後の血清抗体価を測定することで免疫原性を評価し、接種後の健康状態を調査することで安全性を評価する研究を計画した。川崎医科大学総合医療センターと東京医科大学病院渡航者医療センターの 2 施設で記述疫学研究を開始し、2018 年 2 月 15 日現在、2 症例の登録が完了した。

### A. 研究目的

髄膜炎菌は、致死率が高く、後遺症にもつながる侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease, IMD）の原因となる。アフリカサハラ砂漠周辺の「髄膜炎ベルト（meningitis belt）」地域は IMD の流行地としてよく知られているが、世界各地で患者発生がみられる疾患である。わが国での罹患率は海外諸国と比べて低いが、年間約 40 人が発症し、そのうち約 6 割が 50 歳代以上である。また、近年アフリカなど本疾患の流行地へ渡航する 50 歳代以降の成人も増加している。本疾患を予防する髄膜炎菌ワクチンの有効性および安全性は世界的に確認されており、わが国でも 2 ～ 55 歳の者に 4 価髄膜炎菌結合体ワクチンの臨床試験が実施され、2014 年 7 月に薬事承認され、2015 年 5 月から接種が可能となった。適用上は接種年齢の制限がないため、56 歳以上の成人にも接種されているが、使用経験が少なく、免疫原性および安全性のデータに乏しい。したがって、国内の患者年齢分布や流行地へは 56 歳以上の者も多く渡航することを考慮すると、56 歳以上の日本人に対する本ワクチンの免疫原性および安全性を評価することは有益であり、国民が IMD の予防を目的としてワクチンを用いる際の有用な情報提供に活用できる。

### B. 研究方法

4 価髄膜炎菌結合体ワクチン（メナクトラ<sup>®</sup> 筋注、サノフィ株式会社）の接種を希望する 56 歳以上の成人を対象として被験者を募集する。実施機関は、海外渡航者を含む予防接種希望者が多数受診する川崎医科大学総合医療センターと東京医科大学病院渡航者医療センターとする。本研究についての十分な説明を行ったうえで、研究への参加について自由意思に基づく同意を文書の形で得る。あわせて同意撤回書を用意し、研究のどの段階でも同意撤回が可能であること、さらにそれによって不利益をうけることがない旨をあらかじめ説明しておく。目標症例数は 50 例（川崎医科大学 25 例、東京医科大学 25 例）とする。なお、明らかな発熱を呈している者、重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者、本ワクチンの成分に対して過敏症を呈したことがある者、過去に IMD に罹患したことがある者、その他予防接種を行うことが不適当な状態にある者は、対象から除外する。

接種前に 5mL の採血を行い、4 価髄膜炎菌結合体ワクチンを 1 回 0.5mL 筋肉内に注射する。

安全性の評価については、接種時に副反応調査票を配布し、その記載を依頼するとともに、4 週間後の再診時に接種後 4 週間の有害事象について聞き

取り調査を行う。なお、有害事象は全身症状および接種局所反応について調査する。

免疫原性の評価については、接種4週間後に5mLの採血を行い、接種前後のペア血清で抗体価を測定して評価する。髄膜炎菌に対する抗体価評価についてはワクチン製造機関においてのみ可能であり、Sanofi Pasteur Inc., Global Clinical Immunology (PA, USA)にて抗体価を測定する。抗体保有率は、ワクチン接種4週間後に採血した血清検体において、SBA-BR (Serum bactericidal assay using baby rabbit complement) で測定した髄膜炎菌抗原 (A, C, Y および W-135) に対する抗体価が1:128以上である者の割合とする。ワクチン接種前および接種4週間後に採血した血清検体において、SBA-BRで測定した髄膜炎菌抗原 (A, C, Y および W-135) に対する抗体価の幾何平均抗体価 (geometric mean titer, GMT)、抗体陽転率などについても解析する。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言 (フォルタレザ修正版、2013年) の精神に基づき、厚生労働省・文部科学省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」 (平成27年4月1日施行) および研究実施計画書を遵守して実施する。症例報告書の作成、研究対象者のデータの取り扱いについてはプライバシーの保護に配慮する。データ解析においては、個人識別情報であるカルテ番号、氏名、生年月日を削除し、研究対象者識別コードを用いて厳重に管理する。なお、本研究は川崎医科大学および東京医科大学の倫理委員会において承認済みである。

万が一、接種後に健康被害が発生した場合には、医薬品救済制度もしくは本研究において加入した臨床研究補償保険も利用し、速やかに適切な診療と処置を行う。また、医師に賠償責任が生じた場合は、医師の加入している医師賠償責任保険を用いて対応する。

#### C. 研究結果

2018年2月15日の時点で、川崎医科大学総合医療センターにおいて2例を登録し、ワクチン接種、接種後の採血が完了した。現状で、問題となるような接種後の有害事象は報告されていない。抗体価については、現状では未測定である。

#### D. 考察

免疫原性の評価については、55歳までの成人194例における臨床試験の成績では、本ワクチン接種後の血清群A、C、Y、W-135に対する抗体保有率は、それぞれ91.2%、80.2%、93.8%、89.1%であった。加齢により免疫応答が減衰する可能性はあり、これまでに髄膜炎菌以外のワクチンにおいて得られた成績では、高齢者に接種した場合にワクチンの免疫原性が低下したという結果も散見される。4価髄膜炎菌結合体ワクチンではそのようなことは観察されないか、高齢者でも十分な免疫原性が期待できるのか、十分な登録症例数を確保したうえで解析する。

安全性については、2～55歳の者を対象としたわが国の本ワクチンの臨床試験では、局所反応として疼痛、紅斑、腫脹、全身反応として筋肉痛、倦怠感、頭痛、発熱などが報告された。本研究においてもこれらの有害事象の発生は想定されるが、接種対象年齢が56歳以上となることによって、頻度が増加したり程度が強度となる有害事象が無いか、登録症例数を増やして解析する。

#### E. 結論

かつて指摘されたわが国と諸外国との「ワクチン・ギャップ」の問題は、徐々に解消されつつある。しかしトラベラーズワクチンの分野では、まだ多くの課題が存在する。海外渡航者の健康を守ることができるよう、予防接種環境の整備に努めたい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 中野貴司. 侵襲性髄膜炎菌感染症とは. 健康教室. 第69巻, 1号. P94-97, 2018年1月1日. 東山書房.

##### 2. 学会発表

- 1) 中野貴司: セミナー「意外と知らない, 世界で流行している髄膜炎菌感染症」, グローバルヘルス合同大会2017 (第58回日本熱帯医学会大会, 第32回日本国際保健医療学会学術大会, 第21回日本渡航医学会学術集会) (平成29年11月, 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし