

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

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及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、免疫原性及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、2020年1月17日現在、23症例の登録が完了した。安全性については、現時点で収集解析できた結果について報告する。有効性については、すべてのペア血清が採取できた時点で抗体価測定を行う。

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及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、免疫原性及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及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[®] 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。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。

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。目標症例数は当初50例（川崎医科大学25例、東京医科大学25例）を目指していたが、研究開始

後の実情をふまえて23例（川崎医科大学13例、東京医科大学10例）で登録を終了した。

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、臨床研究審査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

2020年1月17日の時点で、川崎医科大学総合医療センターにおいて13例、東京医科大学病院渡航者医療センターにおいて10例を登録し、計23症例の登録が完了した。

安全性については、副反応調査票の回収と接種後4週間の有害事象に関する聞き取り調査が完了した21例の結果について報告する。21例の内訳は男性11例、女性10例で、年齢は中央値61歳（56～72歳）であった。

接種部位の局所反応は、接種部位の圧痛1例、接種上肢の動かしにくさ1例を認めた。全身反応を2例（倦怠感2件、筋肉痛2件、頭痛1件）認めたが、37.5℃以上の発熱はみられなかった。また、何らかの処置が必要となったり、日常生活に支障をきたした有害事象の報告は無く、観察期間中に入院や後遺症に繋がる重篤な有害事象をきたした症例もなかった。

免疫原性については、すべてのペア血清が採取できた時点で抗体価測定を行う予定であり、2月に海外の抗体価測定施設に検体を一括送付する予定である。

D. 考察

添付文書によれば、2～55歳までを対象に実施された国内臨床試験の結果では、55歳までの成人194例における本剤接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛30.9%、紅斑（発赤）2.6%、腫脹1.0%、特定全身反応の発現率は筋肉痛24.7%、倦怠感15.5%、頭痛11.3%、発熱1.5%であった。思春期未成年における特定注射部位反応は、紅斑（発赤）は2名中2名に、腫脹は2名中2名に見られたが、特定全身反応は見られなかった。小児における特定注射部位反応は、紅斑（発赤）は4名中3名に、疼痛は4名中3名に、腫脹は4名中3名に見られたが、特定全身反応は見られなかった。

また、エクリズマブ投与を予定している発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で56歳以上の成人10例における臨床試験では、接種後の注射部位反応は見られず、全身反応の発現率は、倦怠感10.0%、頭痛20.0%であった。

上記の臨床試験と本研究とでは、有害事象の報告基準や収集方法がそれぞれ異なるので一概に比較はできないが、本研究の結果からは、56歳以上の成人や高齢者に接種した場合でも安全性のリスクが増

すワクチンではないと考えられた。

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。また、エクリズマブ投与を予定している発作性夜間ヘモグロビン尿症患者で56歳以上の成人10例における臨床試験では、血清型A、C、Y、W-135の免疫原性は、それぞれ100.0%、60.0%、80.0%、80.0%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、抗体価測定の結果をもとに検討する予定である。

E. 結論

現時点（2020年1月17日）における解析結果では、4価髄膜炎菌結合体ワクチンは56歳以上の成人や高齢者に接種した場合でも副反応の頻度や程度が増大することはないと考えられた。免疫原性については、ペア血清による抗体価測定の結果をもとに今後解析する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 日本渡航医学会（研究分担者と共同研究者2名は作成委員）。「海外渡航者のためのワクチンガイドライン/ガイダンス2019」。協和企画，東京，2019年8月31日。
- 2) 中野貴司（分担執筆）。Ⅲ章 年齢別 これから必要なワクチン「髄膜炎菌」。中山久仁子編集“おとなのワクチン”。P112-116。2019年12月5日。南山堂，東京。
- 3) 中野貴司。海外渡航者の感染予防～初めて打つワクチン、追加するワクチン。臨床と研究。第96巻、第12号。P1463-1468，2019。

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし