

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

侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease, IMD）は重篤かつ致死的な疾患である。わが国における患者発生数は少ないものの、流行地に渡航する機会の多い50歳代以上が患者全体に占める比率は高い。2015年5月からわが国で使用されている4価髄膜炎菌ワクチン（メナクトラ[®]筋注：サノフィ株式会社、血清群A, C, W, Y）は、適用上、接種年齢の制限はないが、56歳以上の成人における免疫原性および安全性のデータに乏しい。以上から、56歳以上の成人に対する本ワクチンの有効性と安全性を評価することは有益であると考え、多施設・非盲検・非対照試験を実施した。2016年11月から2019年12月の期間に、川崎医科大学総合医療センターおよび東京医科大学病院において、56歳以上の成人に本ワクチンを1回接種し、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した。23例の被験者（56～72歳）を本研究に登録した。免疫原性の主要評価項目である接種4週間後における抗体保有率は、既知の研究と比較して低値を示した。64歳以下および65歳以上での比較において、後者の抗体保有率が低い傾向を示した（血清群Wを除く）。安全性の評価としては、接種部位の局所反応や全身反応の頻度は低く、重篤な有害事象も認めなかった。56歳以上の成人における4価髄膜炎菌ワクチンの有効性と安全性を評価した結果、高年齢ほど免疫原性の低下がみられたが、安全性は許容範囲と考えられた。

A. 研究目的

侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease, IMD）は、髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）によって引き起こされ、死亡や後遺症発生の頻度が高い細菌感染症である。*N. meningitidis*は12の血清群に分類され、主にA, B, C, W-135（以下Wとする）、Yの5種類が世界のIMD症例の大部分を占めている。アフリカ（主に髄膜炎ベルト地域）、アジアの一部、南アメリカ、旧ソビエト連邦諸国で頻繁に流行し、先進国でも散発する。わが国での患者発生数は諸外国と比較して少ないが、2013年4月～2017年10月までに160例のIMDおよび24例（15%）の死亡例が報告され、55歳以上の患者数は77例（48.4%）であった。また、アフリカも含めたIMD流行地へ渡航する50歳代以降の成人も増加傾向にある。

複数の髄膜炎菌ワクチンが諸外国で使用され、有効性および安全性が確認されている。わが国でも

2014年7月に髄膜炎菌ワクチン（メナクトラ[®]筋注：サノフィ株式会社）が承認され、2015年5月から接種が可能となった。本ワクチンは、髄膜炎菌の血清群A, C, W, Yを含む4価の結合型ワクチンである。医薬品医療機器等法上の接種年齢の制限はないが、56歳以上の成人への使用経験が少なく、有効性（免疫原性）および安全性のデータに乏しい。また海外製の同ワクチン（Menactra[®]：Sanofi Pasteur）の接種年齢は9か月～55歳とされている。

以上から、わが国におけるIMD患者の年齢分布やIMD流行地への渡航者年齢から、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厚生労働行政の観点からも有益であると考え、本研究を実施した。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

4価髄膜炎菌ワクチン（メナクトラ[®]筋注）の免

疫原性および安全性を検討することを目的とした多施設・非盲検・非対照試験を実施した。

2. 対象

川崎医科大学総合医療センターおよび東京医科大学病院において、2016年11月から2019年12月の期間に、本ワクチンの接種を希望する56歳以上の健康成人・高齢者を対象とした。

除外基準は、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、以前にIMDに罹患したことがある者、上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者とした。

3. 方法

ワクチンは、4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）であるメナクトラ[®]筋注（サノフィ株式会社）を使用した。1バイアル（0.5mL）中に血清群A, C, W, Y多糖体ジフテリアトキソイド結合体をそれぞれ4μg含んでいる。接種前に5mLの血液採取を行い、本ワクチンを1回0.5mL、上腕三角筋部の筋肉内に注射した。さらに接種4週間後に5mLの血液採取を行い、副反応調査を行った。採取した血液検体を1～2時間室温で静置し、3000rpmで10分間遠心処理を行った後、取得した血清を24時間以内に-20℃以下で凍結保存した。さらに、抗体価測定の目的で、Sanofi Pasteur Inc., Global Clinical Immunology (Pennsylvania, USA)に厳重な温度管理の元、血清検体を冷凍輸送した。

4. 免疫原性の評価

接種前および接種4週間後に5mLの血液採取を行い、接種前後のペア血清で抗体価を測定して評価した。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 (Pennsylvania, USA)に抗体価測定を依頼した。ワクチン接種前および接種4週間後の血清検体において、SBA-BR (Serum bactericidal assay using baby rabbit complement) で測定した。

主要評価項目は、接種4週間後の髄膜炎菌抗原(A, C, W, Y)に対する抗体価が1:128以上の抗体保有率 (Seroprotection rate, SPR) とした。副次評価項目は、接種前および接種4週間後の髄膜炎菌抗原(A, C, W, Y)に対する抗体価の幾何平均抗体価 (geometric mean titer, GMT) および抗体陽転率 (Seroconversion rate,

SR) は、接種前の抗体価が陰性 (1:8未満) の場合、接種4週間後に陽性 (1:8以上) となること、または接種前の抗体価が陽性 (1:8以上) の場合、4倍以上になることと定義した。

5. 安全性の評価

接種時に副反応調査票を配布し、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った。なお、有害事象は接種後7日間の体温、接種局所反応 (発赤、腫脹、疼痛)、全身症状 (発熱、発疹、全身倦怠感、頭痛、筋肉痛、悪心・嘔吐、下痢、けいれんなど) および8～28日後までの有害事象について調査した。有害事象の程度は、grade1～3 (それぞれ軽度、中等度、高度) で評価した (表1)。

6. 統計解析

免疫原性の評価では、前述の方法で抗体保有率、幾何平均抗体価、抗体陽転率の解析を行った。GMT算出において、抗体価1:4未満を1として換算した。統計解析ソフトはIBM SPSS statistics, version 24 (IBM, USA) を用いて行った。安全性の評価では、有害事象の件数、対象者数、その割合を算出した。

(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)、「臨床研究法」 (平成30年4月1日施行) および研究実施計画書を遵守して実施した。研究対象者に説明文書を用いて説明を行い、文書による同意を取得した。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した。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した。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された。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を利用し、速やかに適切な診療と処置を行うこととした。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こととした。

C. 研究結果

1. 対象者の特性

目標症例数は当初50例であったが、研究開始後の実情をふまえ、研究登録期日を2019年末までとし、23例の被験者が本研究に登録した(表2)。23例の内訳は、全例日本国籍、性別は男性12例、女性11例、同意取得時の年齢は56～72歳(中央値61)、他のワクチンと同時に接種を行った者は14例、基礎疾患を有する者は11例であった。接種時に副腎皮質ホルモン製剤や免疫抑制薬を使用していた者はなかった。

2. 免疫原性

接種4週間後の血清群A, C, W, Yに対する抗体価が1:128以上のSPRは、それぞれ43.5%(95%信頼区間23.2-65.5)、52.2%(30.6-73.2)、60.9%(38.5-80.3)、69.6%(47.1-86.8)であった(表3)。血清群A, C, W, Yに対するGMTは、接種前において全ての血清群で低値であり、接種4週間後にはいずれも上昇した(表4)。血清群A, C, W, Yに対するSRは、それぞれ43.5%(95%信頼区間23.2-65.5)、39.1%(19.7-61.5)、56.5%(34.5-76.8)、78.3%(56.3-92.5)であった(表5)。

さらに、被験者の年齢56～72歳のうち、64歳以下および65歳以上(世界保健機関による高齢者の定義)で層別化し、SPRおよびGMTを比較検討した。接種4週間後の血清群A, C, W, Yに対する抗体価が1:128以上のSPRは、56～64歳(14例)で57.1%(95%信頼区間28.9-82.3)、57.1%(28.9-82.3)、57.1%(28.9-82.3)、85.7%(57.2-98.2)、65歳以上(9例)で22.2%(2.8-60.0)、44.4%(13.7-78.8)、66.7%(29.9-92.5)、44.4%(13.7-78.8)であった(表6)。血清群A, C, W, Yに対するGMTは、血清群Wを除き、56～64歳(14例)よりも65歳以上(9例)の方が接種4週間後の上昇が不良であった(表7)。

3. 安全性

安全性の概要を表8に示す。アナフィラキシーを含む即時型アレルギー反応を認めなかった。接種部位の局所反応は、接種部位の疼痛2例(そのうち圧痛1例、接種上肢の動かしにくさ1例)を認め、いずれも軽度(grade 1)であった。全身反応は、2例(全身倦怠感2件、筋肉痛2件、頭痛1件)認めた。そのうち筋肉痛1件が中等度(grade 2)であったが、症状の持続期間は3日間であり、その他は軽度(grade 1)であった。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、もしくは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。

D. 考察

本ワクチンの免疫原性および安全性に関する過去の国内臨床研究(Fukushima S: Jpn J Infect Dis. 2018 Nov 22;71(6):402-407)において、18～55歳(194例)を対象とした接種後の血清群A, C, W, Yに対するSPRは、それぞれ91.2%(95%信頼区間86.3-94.8)、80.2%(73.9-85.6)、89.1%(83.8-93.1)、93.8%(89.3-96.7)であった。GMTは、いずれの血清群においても接種前後で良好な上昇を認めた。血清群A, C, W, Yに対するSRは、それぞれ87.3%(95%信頼区間79.2-93.0)、83.0%(75.9-88.7)、94.4%(88.3-97.9)、96.4%(87.7-99.6)であった。接種後の有害事象として、接種部位の局所反応は、疼痛30.9%、発赤2.6%、腫脹1.0%、全身反応は、筋肉痛24.7%、全身倦怠感15.5%、頭痛11.3%、発熱1.5%であった。

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日本人患者を対象とした過去の臨床試験(メナクトラ®筋注添付文書:国内臨床試験(2))において、20～55歳(11例)のSPRは、それぞれ100%、90.9%、72.7%、72.7%であり、56歳以上(10例)ではそれぞれ100%、60.0%、80.0%、80.0%であった。接種後の有害事象として、20～55歳における接種部位の局所反応は疼痛18.2%、全身反応は筋肉痛9.1%、全身倦怠感18.2%、頭痛18.2%であった。56歳以上では接種部位の局所反応を認めず、全身反応は全身倦怠感10.0%、頭痛20.0%であった。

本研究における免疫原性の評価として、既知の報告と比較してSPR、GMT、SRが低い傾向にあった。また、56～64歳および65歳以上に層別化して比較した結果、血清群Wを除き、高年齢のSPR、GMTが低い傾向にあった。加齢により免疫応答が減衰する可能性が示唆されたが、他のワクチンとの同時接種、基礎疾患や併用薬による影響は否定できなかった。

安全性の評価として、接種部位の局所反応や全身反応の頻度は低く、既知の報告と比較しても許容範囲と考えられた。また、重篤な有害事象も認めなかった。

症例数が少ないことが本研究の限界点である。今後も56歳以上の成人に対して有効性および安全性

に関するデータ集積が望まれる。

E. 結論

56歳以上の成人における4価髄膜炎菌ワクチンの有効性と安全性を評価した。高年齢ほど免疫原性の低下がみられたが、症例数が少ないものの、安全性は許容範囲と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 有害事象の程度

程度	grade	発熱（腋窩体温）	接種部位の発赤	接種部位の腫脹	発疹	その他
軽度	1	37.5℃～38.4℃	直径2.5～5cm未満	直径2.5～5cm未満	散在	日常生活に支障がない
中等度	2	38.5℃～38.9℃	直径5～10cm未満	直径5～10cm未満	全身性、多数	日常生活にやや支障がある
高度	3	39.0℃以上	直径10cm以上	直径10cm以上	全身性、集簇	日常生活にかなり支障がある

表 2. 被験者の特性 (N=23)

特性	
人種	
日本人: n (%)	23 (100)
年齢: 歳	
平均値 (SD)	62.2 (11.2)
中央値	61
最小値: 最大値	56 : 72
性別: n (%)	
男性	12 (52.1)
女性	11 (47.8)
同時接種の有無: n (%)	
あり	14 (60.8)
ワクチン名 (人)	破傷風・A型肝炎(4)、破傷風(3)、破傷風・A型肝炎・日本脳炎(3)、破傷風・腸チフス(1)、A型肝炎・インフルエンザ(1)、破傷風・A型肝炎・日本脳炎・B型肝炎(1)、破傷風・A型肝炎・麻疹風疹・不活化ポリオ(1)
基礎疾患の有無: n (%)	
あり	11 (47.8)
疾患名 (接種時の併用薬)	高脂血症 (ピタバスタチン)、高脂血症 (ロスバスタチン)、高血圧・高脂血症 (エナラプリル、アムロジピン、エゼチミブ、プラバスタチン、クラリスロマイシン、アンブロキシール)、高血圧 (なし)、糖尿病 (メホルミン、ボグリボース、ロスバスタチン)、橋本病 (レボチロキシン、ロスバスタチン)、乳がん (デスロラタジン)、子宮筋腫 (なし)、潰瘍性大腸炎 (なし)、乳がん (レトロゾール)、膵嚢胞性腫瘍 (ロキソプロフェン、ラベプラゾール)、後腹膜腫瘍 (エストリオール)

SD: standard deviation

表 3. 抗体保有率 (N=23)

(接種 4 週後の SBA-BR 抗体価 $\geq 1 : 128$)

血清群	n/N	% (95% CI)
A	10/23	43.5 (23.2-65.5)
C	12/23	52.2 (30.6-73.2)
W	14/23	60.9 (38.5-80.3)
Y	16/23	69.6 (47.1-86.8)

n : number of participants with respective SBA-BR Ab titer

N : number of participants with valid serology data

CI : confidence interval

表 4. 幾何平均抗体価 (N=23)

血清群	接種前		接種4週後	
	GMT	(95% CI)	GMT	(95% CI)
A	1.31	(0.86-2.01)	13.76	(4.08-46.46)
C	7.31	(2.68-19.96)	32.98	(10.54-103.23)
W	1.72	(0.82-3.60)	74.41	(16.42-337.15)
Y	2.19	(0.94-5.11)	178.31	(46.98-676.78)

GMT : geometric mean titer

CI: confidence interval

表 5. 抗体陽転率 (N=23)

血清群	n/N	% (95%CI)
A	10/23	43.5 (23.2-65.5)
C	9/23	39.1 (19.7-61.5)
W	13/23	56.5 (34.5-76.8)
Y	18/23	78.3 (56.3-92.5)

n: number of participants with seroconversion;

N: number of participants with a valid serology result

CI: confidence interval

表 6. 年齢群別の抗体保有率 (N=23)
(接種 4 週後の SBA-BR 抗体価 \geq 1 : 128)

血清群	56-64歳 (N=14)		65歳以上 (N=9)	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
A	8/14	57.1 (28.9-82.3)	2/9	22.2 (2.8-60.0)
C	8/14	57.1 (28.9-82.3)	4/9	44.4 (13.7-78.8)
W	8/14	57.1 (28.9-82.3)	6/9	66.7 (29.9-92.5)
Y	12/14	85.7 (57.2-98.2)	4/9	44.4 (13.7-78.8)

n: number of participants with respective SBA-BR Ab titer

N: number of participants with valid serology data

CI: confidence interval

表 7. 年齢群別の幾何平均抗体価 (N=23)

血清群	56-64歳 (N=14)				65歳以上 (N=9)			
	接種前		接種4週後		接種前		接種4週後	
	GMT	(95% CI)	GMT	(95% CI)	GMT	(95% CI)	GMT	(95% CI)
A	1.10	(0.91-1.34)	30.45	(6.73-137.9)	1.71	(0.60-4.93)	4.00	(0.63-25.52)
C	8.00	(1.91-33.47)	49.97	(10.46-238.73)	6.35	(1.60-25.17)	17.28	(3.41-87.67)
W	1.00		43.07	(6.89-269.37)	4.00	(0.65-24.48)	174.18	(12.41-2444.77)
Y	2.32	(0.75-7.13)	624.13	(168.64-2309.85)	2.00	(0.51-7.78)	25.4	(2.61-247.21)

GMT: geometric mean titer
CI: confidence interval

表 8. 安全性：有害事象の発現頻度 (N=23)

有害事象	人数
アナフィラキシー	0/23 (0%)
局所反応	2/23 (6.7%)
疼痛	2 (grade 1, n=2)
腫脹	0
発赤	0
全身反応	2/23 (6.7%)
発熱	0
全身倦怠感	2 (grade 1, n=2)
頭痛	1 (grade 1, n=1)
筋肉痛	2 (grade 1, n=1; grade 2, n=1)