

ACYW₁₃₅ 群脑膜炎球菌多糖疫苗上市后安全性观察

付侃¹, 夏曙光¹, 李国良¹, 方文建², 杜琳²

1. 沅江市疾病预防控制中心, 湖南 沅江 413100; 2. 北京智飞绿竹生物制药有限公司

摘要: **目的** 评价 ACYW₁₃₅ 群脑膜炎球菌多糖疫苗上市后的安全性。 **方法** 选择 2 岁及以上的健康人群接种 ACYW₁₃₅ 群脑膜炎球菌多糖疫苗, 收集疫苗接种后 30 d 内的不良反应, 分析不良反应种类和发生率。 **结果** 在 14 000 名接种者中收集到 11 306 份合格数据, 征集到的不良反应共 1 518 例, 总不良反应发生率 13.43%, 以 0~3 d 为主, 1 级、2 级和 3 级反应率分别为 9.89%、3.10% 和 0.37%, 其中局部反应发生率 10.96%, 全身反应发生率 3.56%。不良反应以 1 级、2 级为主, 各年龄层组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 偶见 3 级不良反应, 各年龄层组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察到的局部不良反应症状以疼痛为主, 各年龄层组间比较, 发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其它局部症状为接种部位瘙痒、发红、肿胀和硬结, 各年龄层发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。全身反应以发热为主, 各年龄层组间比较, 发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其它全身症状为乏力、嗜睡、烦躁、腹泻和皮肤过敏, 各年龄层间发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 所有反应多为轻度 and 一过性的。 **结论** 试验的 ACYW₁₃₅ 群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性良好。

关键词: ACYW₁₃₅ 群脑膜炎球菌多糖疫苗; 上市后; 安全性

中图分类号: R186 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2018)08-0988-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.08.026

脑膜炎球菌是引起侵袭性脑膜炎球菌病 (invasive meningococcal disease, IMD) 的病原菌, 有 13 个血清群^[1], 在全球有不同的分布, 以 A、B、C、Y 和 W135 血清群最常见^[2]。我国早期分离的脑膜炎球菌血清群多为 A 和 C 群, 近 10 年来, B 群和 W135 群明显上升, 引起各方的关注^[3]。国内预防脑膜炎球菌感染的疫苗包括多糖和结合两种类型, 北京智飞绿竹生物制药有限公司研制的“ACYW₁₃₅ 群脑膜炎球菌多糖疫苗”于 2007 年获批, 使用于 2 岁及以上人群。为了观察批量化生产疫苗的安全性, 发现发生率较低的可能不良反应类型, 于 2008 年在湖南沅江组织了 14 000 人的疫苗接种安全性观察, 以期获得疫苗上市后的安全性数据。

1 材料与方法

1.1 疫苗 北京智飞绿竹生物制药有限公司生产, 批号 20081020。系分别用 A、C、Y、W135 群脑膜炎奈瑟菌培养液, 经提取获得的荚膜多糖抗原, 纯化后加入适宜稳定剂后冻干制成。规格为 200 μg/瓶/1 人剂, 含 A、C、Y、W135 群脑膜炎球菌多糖抗原各 50 μg。

1.2 研究对象 以“知情同意、自愿参加”为原则, 选择沅江市 2 岁以上未接种过 ACYW₁₃₅ 群脑膜炎球菌

多糖疫苗的健康人群。以受种者 (或监护人) 能遵守临床观察方案的要求, 没有疫苗说明书规定的免疫禁忌者为研究对象。

1.3 接种方案 于上臂三角肌外侧皮下注射一剂 ACYW₁₃₅ 群脑膜炎球菌多糖疫苗, 全程共接种 1 剂。

1.4 不良反应收集 本研究为开放性研究, 不设阳性和阴性对照。由研究者观察疫苗接种后 30 min 内的即时不良反应, 受种者 (或监护人) 经“观察并记录接种后不良反应”培训后, 发放预防接种观察记录卡, 记录接种后 30 d 内发生的任何不良事件, 于接种后 31~42 d 收回记录卡。研究者核实记录卡, 所有记录卡数据双人录入数据库, 比对无误后进行统计分析。

1.5 不良反应/事件定义和分级 不良事件指疫苗接种后征集到的所有医疗事件; 不良反应指与疫苗接种相关的医疗事件。采用国家食品药品监督管理总局 2005 年发布的《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》对监测到的不良反应进行分级^[4]。

1.6 数据处理与统计 采用 Epi Data 3.1 数据库录入所有数据, 导入 SPSS 22.0 统计分析软件进行统计。采用卡方检验进行率的比较, 所有统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基线情况 共对 14 000 人进行知情同意、接种疫苗并发放记录卡, 接种后 31~42 d 收回记录

作者简介: 付侃 (1978-), 男, 湖南凤凰人, 土家族, 学士, 主治医师, 研究方向: 疫苗临床和传染病预防控制研究。

通信作者: 杜琳, E-mail: dulin@zhifeishengwu.com。

卡,剔除信息不全或错误无法核实的,最终收集到信息完整记录卡 11 306 份,回收率 80.76%。观察对象最小年龄 2 岁,最大 25 岁,平均 6.75 岁;男性 6 049 人,女性 5 257 人,男女性别比为 1:0.87,见表 1。

表 1 ACYW₁₃₅群脑膜炎球菌多糖疫苗
接种受试者人口学特征

年龄段 (岁)	观察人数	平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别构成		
			男性	女性	男性:女性
2~6	5 942	3.89±1.35	3 054	2 888	1:0.94
7~12	4 528	9.21±1.64	2 503	2 025	1:0.88
13~25	836	13.79±1.20	492	344	1:0.70
合计	11 306	6.75±3.54	6 049	5 257	1:0.87

2.2 不良反应/事件

2.2.1 不良反应总体情况 对 11 306 名观察结果进行统计分析,总不良反应率 13.43%,以 0~3 d 为主,1 级、2 级和 3 级反应率分别为 9.89%、3.17% 和 0.37%;局部反应率 10.96%,2 级和 3 级反应率分别为 0.85% 和 0.15%;全身反应率 3.56%,2 级和 3 级反应率分别为 2.73% 和 0.27%;观察期间收集到 14 人次严重不良事件。受试者不良事件/反应发生率统计结果见表 2。

表 2 ACYW₁₃₅群脑膜炎球菌多糖疫苗接种观察对象
不良事件/反应发生率统计

不良事件/反应	0~3 d		4~30 d		合计		
	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)	95%CI
不良反应*(总)	1 513	13.38	5	0.04	1 518	13.43	12.80~14.07
1 级	1 116	9.87	2	0.02	1 118	9.89	9.34~10.44
2 级	356	3.15	2	0.02	358	3.17	2.85~3.51
3 级	41	0.36	1	0.01	42	0.37	0.27~0.50
局部反应	1 235	10.92	4	0.04	1 239	10.96	10.39~11.55
1 级	1 124	9.94	2	0.02	1 126	9.96	9.41~10.51
2 级	95	0.84	1	0.01	96	0.85	0.69~1.04
3 级	16	0.14	1	0.01	17	0.15	0.09~0.24
全身反应	402	3.56	1	0.01	403	3.56	3.23~3.92
1 级	63	0.56	0	0.00	63	0.56	0.42~0.69
2 级	308	2.72	1	0.01	309	2.73	2.44~3.05
3 级	31	0.27	0	0.00	31	0.27	0.19~0.39
SAE	14	0.12	0	0.00	14	0.12	0.07~0.21

注:*与研究药物有关的不良事件即为不良反应,包括全身反应和局部反应;某一研究对象多次发生同一不良反应时,取严重程度最重的一次统计;不良反应(总)包括 1 级、2 级、3 级,下同;SAE(serious adverse event):严重不良事件。

表 4 ACYW₁₃₅群脑膜炎球菌多糖疫苗接种观察对象局部不良反应症状发生率统计及年龄组比较

局部不良反应症状	2~6 岁(n=5 942)		7~12 岁(n=4 528)		13~25 岁(n=836)		合计(n=11 306)		χ^2 值	P 值
	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)		
疼痛	574	9.66	504	11.13	75	8.97	1 153	10.20	7.553	0.023
瘙痒	163	2.74	140	3.09	24	2.87	327	2.89	1.114	0.573
发红	81	1.36	48	1.06	7	0.84	136	1.20	3.002	0.223
肿胀	66	1.11	58	1.28	12	1.44	136	1.20	1.037	0.595
硬结	4	0.07	7	0.15	0	0.00	11	0.10	2.893	0.235

2.2.4 全身反应情况 全身反应症状主要为发热,观察人群总体体温反应率 2.62%,多为 37.6℃~39.0℃ 的发热,总发热率、37.6℃~39.0℃ 的发热及 39.1℃

2.2.2 各年龄层不良反应情况 将 11 306 名观察对象进行分年龄层统计分析,2~6 岁幼儿、7~12 岁儿童和 13~25 岁青少年的不良反应率分别为 13.51%、13.67% 和 11.48%;局部反应率为 10.57%、11.77% 和 9.33%;全身反应率为 4.04%、3.03% 和 3.11%,1 级不良反应、2 级不良反应、局部反应、局部反应 1 级、全身反应、全身反应 2 级、3 级、SAE 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其中 2 级不良反应、全身反应、全身反应 2 级、全身反应 3 级、SAE2~6 岁幼儿组略高于其它年龄组,1 级不良反应、局部反应、局部反应 1 级 7~12 岁儿童反应率略高于其他组。结果见表 3。

2.2.3 局部反应情况 观察到的局部反应症状主要为接种部位疼痛,其次为瘙痒、发红、肿胀和硬结,在三个年龄层中,瘙痒、发红、肿胀和硬结分布一致,差异无统计学意义($P>0.05$),接种部位疼痛差异有统计学意义($\chi^2=7.553, P<0.05$),7~12 岁年龄组疼痛发生率最高,2~6 岁年龄组次之。结果见表 4。

表 3 ACYW₁₃₅群脑膜炎球菌多糖疫苗接种观察对象
不同年龄层不良反应发生率统计

不良事件/ 反应	2~6 岁(n=5 942)		7~12 岁(n=4 528)		13~25 岁(n=836)		χ^2 值	P 值
	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)		
不良反应	803	13.51	619	13.67	96	11.48	2.921	0.232
1 级	551	9.27	497	10.98	70	8.37	10.692	0.005
2 级	224	3.77	109	2.41	25	2.99	15.650	<0.001
3 级	28	0.47	13	0.29	1	0.12	4.298	0.117
局部反应	628	10.57	533	11.77	78	9.33	6.261	0.044
1 级	570	9.59	489	10.80	67	8.01	7.981	0.018
2 级	51	0.86	35	0.77	10	1.20	1.514	0.469
3 级	7	0.12	9	0.20	1	0.12	1.179	0.555
全身反应	240	4.04	137	3.03	26	3.11	8.220	0.016
1 级	28	0.48	30	0.66	5	0.60	1.725	0.422
2 级	188	3.16	100	2.21	21	2.51	8.990	0.011
3 级	24	0.40	7	0.15	0	0.00	8.323	0.016
SAE	10	0.17	4	0.09	0	0.00	10.617	0.005

注:全身反应中“发热”等级标准为:1 级 = 37.1~37.5℃,2 级 = 37.6~39.0℃,3 级 ≥ 39.1 ℃,下同。

以上的发热各年龄层比较其差异有统计学意义($P<0.05$),均为 2~6 岁幼儿高于其他年龄层人群。其他征集到的症状包括过敏、头痛、乏力、恶心、烦躁等,在三

个年龄层中发生率差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表5。

表5 ACYW₁₃₅群脑膜炎球菌多糖疫苗接种观察对象全身不良反应症状发生率统计

全身反应症状	2~6岁(n=5 942)		7~12岁(n=4 528)		13~25岁(n=836)		合计(n=11 306)		χ^2 值	P 值
	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)		
过敏	27	0.45	23	0.51	5	0.60	55	0.49	0.377	0.828
头痛	24	0.40	26	0.57	1	0.12	51	0.45	3.869	0.145
乏力	23	0.39	21	0.46	6	0.72	50	0.44	1.899	0.387
嗜睡	1	0.02	0	0.00	0	0.00	1	0.01	0.903	0.637
烦躁	8	0.13	4	0.09	0	0.00	12	0.11	1.479	0.477
恶心	14	0.24	8	0.18	1	0.12	23	0.20	0.752	0.687
腹泻	4	0.07	5	0.11	0	0.00	9	0.08	1.320	0.517
发热(℃)	197	3.32	85	1.88	14	1.67	296	2.62	23.999	0.000
37.1~37.5	4	0.07	3	0.07	0	0.00	7	0.06	0.560	0.756
37.6~39.0	172	2.89	78	1.72	14	1.67	264	2.34	18.460	<0.001
39.1~	21	0.35	4	0.09	0	0.00	25	0.22	10.185	0.006

2.2.5 严重不良事件 观察期间共征集到14例严重不良事件,经入院对症治疗后痊愈。在入院的14名对象中,2名皮疹,其余都为发热或发热伴有其他症状。发热人群中,有5人不能排除与疫苗接种相关,仅1人严重程度达到4级,见表6。

表6 ACYW₁₃₅群脑膜炎球菌多糖疫苗接种严重不良事件一览表

严重不良事件	例数	与疫苗接种的相关性	发生此症状的时间(接种后的天数)
呼吸道或胃肠道感染	7	无关	0~3
39.0~39.5℃发热	4	不排除相关	0~3
41.0℃发热	1	不排除相关	0~3
皮疹	2	相关	0~3

3 讨论

ACYW₁₃₅群脑膜炎球菌多糖疫苗在上世纪八十年代就已在欧美国家使用^[5],多年的使用证明疫苗安全性良好,最常见的不良反应是4%~56%被接种者注射部位1~2d的疼痛及红肿,还有不足5%人群中的一过性发热,过敏及神经系统的反应较少见^[6]。国内ACYW₁₃₅群脑膜炎球菌多糖疫苗自2007年陆续获得批准,目前有6家上市使用,已有的临床数据显示^[7-8],最常见的不良反应同样是疼痛、红肿等局部反应和3%~5%的发热反应。

本次ACYW₁₃₅群脑膜炎球菌多糖疫苗上市后安全性观察,接种14 000人,获得完整数据并进入统计的11 306人,理论上可观察发生率在0.01%的不良反应,试验报告的不良反应1 518例,发生率13.43%,发生率不高于Ⅲ期临床观察数据,也未发现Ⅲ期临床征集以外的新不良反应类型,与该疫苗在广东开展的安全性观察结果类似^[9]。不良反应级别多为2级及以下,3级不良反应发生率0.37%,未发现严重不良反应。在征集的不良反应中,局部反应占到81.6%(1 239/1 518),

以疼痛最多,占局部不良反应的93.1%(1 153/1 239),其他局部不良反应占比较少。全身不良反应最常见的是发热,发生率2.62%,占全身不良反应的59.6%(296/497),且以37.6℃~39.0℃的中度发热为主,这种现象也出现于其他类似研究中^[10]。

ACYW₁₃₅群脑膜炎球菌多糖疫苗上市后安全性观察结果显示,批量化生产的产品在不良反应发生率和种类上都未超越疫苗在上市前的临床研究数据,安全性可控。

参考文献

- [1] 贾滨,张楠,石倩,等.北京市朝阳区2009-2013年健康人群流脑带菌状况分析[J].实用预防医学,2016,23(5):614-615.
- [2] Pelton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines[J]. J Adolesc Health, 2016,59(2 Suppl):S3-S11.
- [3] Shi F, Zhang A, Zhu B, et al. Prevalence of factor H Binding Protein sub-variants among Neisseria meningitidis in China [J]. Vaccine, 2017,35(18):2343-2350.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则[Z]. 2005-10-14.
- [5] Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. MMWR Recomm Rep, 2013,62(1):1-28.
- [6] WHO. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2011,86(4):521-539.
- [7] 伍传宏,王跃进,杭纪红,等. A、C、W135、Y群脑膜炎球菌四价多糖疫苗的安全性和免疫原性研究 [J]. 实用预防医学,2007,14(6):1768-1770.
- [8] 孟繁岳,庄菱,胡月梅,等. 脑膜炎球菌多糖疫苗安全性及免疫原性评价[J]. 中国公共卫生,2010,26(12):1534-1536.
- [9] 汤妍,张吉凯,梁剑,等. A、C、Y、W135群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性观察[J]. 热带医学杂志,2013,13(7):901-903.
- [10] 陈万庚,马永法,周爱庆. 国产ACYW₁₃₅流脑多糖疫苗免疫安全性观察[J]. 现代预防医学,2011,38(24):5131-5132.