

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

1 歳未満児を対象とした B 型肝炎ワクチン  
「ヘプタバックス<sup>®</sup>－II 水性懸濁注シリンジ 0.25 mL」の安全性に関する研究

研究協力者	伊藤 一弥	医療法人相生会臨床疫学研究センター、保健医療経営大学
研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
研究協力者	高崎 好生	高崎小児科医院
研究協力者	進藤 静生	医療法人しんどう小児科医院
研究協力者	山下 祐二	医療法人やました小児科医院
研究協力者	横山 隆人	医療法人横山小児科医院
研究協力者	清松 由美	医療法人きよまつ小児科医院
研究協力者	石橋 元規	医療法人相生会臨床研究部門臨床研究・治験推進部
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会臨床研究部門臨床研究・治験推進部
研究分担者	浦江 明憲	株式会社メディサイエンスプランニング
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター、保健医療経営大学

#### 研究要旨

我々は、2017年12月に製法変更が薬事承認された「ヘプタバックス<sup>®</sup>－II 水性懸濁注シリンジ0.25 mL」の定期接種対象年齢における安全性を確認することを目的に、2018年9月から12月に研究参加医療施設（福岡県、小児科医院5施設）を受診し、研究参加について代諾者の同意を取得した小児100人（男児51人、女児49人、月齢2か月98例、3か月2例）を対象に、多施設共同、前向き観察研究を実施した。本製剤の接種は、B型肝炎ワクチンの定期接種として、4週間隔で2回、20～24週後に1回行った。計3回の接種について、毎回、接種後28日間の体温（腋窩）、接種部位反応（紅斑、腫脹、硬結など）、全身の症状、使用薬剤等の健康情報を、対象児の保護者が健康観察日誌に記録する方法で収集した。日誌に報告された有害事象について、担当医師が本製剤接種との関連を判定した。

研究に登録した100人の対象児のうち97人が、本製剤の3回接種を完了した。逸脱例として、2回目接種にバイアル製剤を使用した児が1人あった。また、中止例として、3回目接種時に来院せず追跡が不能となった児が2人あった。接種部位の発赤、腫脹あるいは硬結のいずれか一つ以上の副反応の発現は、延べ298回の接種のうち64件（21%）であった。本製剤接種との関連が否定できない38℃以上の発熱が13件（4%）あった。同じく関連が否定できない接種部位以外の有害事象が散見されたが、いずれも少数例であり、最も頻度が高かった事象として「気分変化（不機嫌）」が12件（4%）、次いで、嘔吐5件（2%）、食欲減退5件（2%）、下痢4件（1%）が報告された。重篤な有害事象は発現しなかった。

本研究で認められた接種部位副反応ならびに本製剤接種との関連が否定できない接種部位以外の有害事象の発現率は、2015年度（平成27年度）の本研究班の分担研究として実施したヘプタバックス<sup>®</sup>－II バイアル製剤（製法変更前）とビームゲン<sup>®</sup>注との組み合わせ接種時に認められた発現率よりも高かった。しかしながら、本製剤の第Ⅲ相試験ならびに他の製剤を接種した際の発現率に比べると、特段、本研究の発現率が高いとは考え難かった。本研究で観察された副反応・有害事象に関する所見に、本製剤の定期接種での使用において、安全性を懸念すべきものはないと考えられた。

## A. 研究目的

B型肝炎ワクチンは2016年10月に1歳までの小児を対象として定期接種化され、規定のスケジュールでは生後2か月に至った時から生後9か月に至るまでの間に接種する。当該ワクチンの一つとして、MSD株式会社が製造販売（1988年より）するB型肝炎ワクチン「ヘプタバックス<sup>®</sup>-II」がある。本製剤については、含有するアジュバント（アルミニウムヒドロキシフوسفエイト硫酸塩）に関わる製法変更（アジュバントの総量、アルミニウム量の変更はないが、リン酸/アルミニウムモル比の変更）が行われた。従来剤は0.5 mLバイアル製剤のみ（定期接種に用いる場合は、このうち0.25 mLだけを投与する）であったが、製法変更製剤は、0.25 mLと0.5 mLの2種類のプレフィルドシリンジ製剤へと変更されたことから、ラテックスフリーであり、調製のための煩雑さもなく時間短縮となり、投与量間違いなどの医療事故を防ぐことが期待された。

当該製法変更製剤については、2017年12月に薬事承認され、2018年8月末より販売開始された。承認にあたっては、品質試験成績に加え、国内第III相試験（対象は健康な20-35歳の成人）の結果が提出され、製法変更製剤と従来剤の同等・同質性があると評価され、安全性も含めて適切な審査が行われた。したがって、安全性も製法変更前製剤と同等・同質であるものの、定期接種対象年齢の小児を対象とした国内臨床試験結果はなかったことから、本製剤承認後に観察研究を実施し、臨床使用時の安全性成績を収集することが求められた。収集された安全性情報を臨床現場に還元することで、より安心して本製剤を定期接種において使用するための情報となることが期待された。

以上の経緯から、今回、前向き観察研究として、定期接種における接種スケジュールに沿って、市販のB型肝炎ワクチン「ヘプタバックス<sup>®</sup>-II水性懸濁注シリンジ0.25 mL」を3回接種した際の安全性情報を収集した。

## B. 研究方法

### 1. 研究デザイン

多施設共同、前向き観察研究

### 2. 研究実施施設

福岡県小児科医院 5施設

高崎小児科医院 (院長 高崎 好生)

医療法人しんどう小児科医院 (院長 進藤 静生)

医療法人やました小児科医院 (院長 山下 祐二)

医療法人横山小児科医院 (院長 横山 隆人)

医療法人きよまつ小児科医院 (院長 清松 由美)

## 3. 対象者

本研究参加の医療施設を受診し、研究参加について代諾者の同意を取得した小児（生後2か月以上6か月未満の男女）100人を対象とした。

### 【対象者数の設定根拠】

安全性を評価するのに最低限必要と想定される対象者数を考慮し、研究対象となる小児におけるB型肝炎ワクチンの接種状況を鑑み、実施可能と思われる100例を設定した。

### 【対象者数の選択基準・除外基準】

#### (1) 選択基準

以下の基準に基づいて対象者の適格性を判定した。

- ① 以前にB型肝炎ワクチンを接種したことがなく、定期接種における接種スケジュールに沿って（標準として生後2か月以上6か月未満）、1回目接種のB型肝炎ワクチンとして本製剤を接種した者
- ② 研究対象者の代諾者から文書による同意が得られた者

#### (2) 除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は本研究の対象としなかった。

- ① B型肝炎ワクチンの定期接種において、本製剤を3回接種する予定のない者
- ② 研究責任医師等が研究対象者として不適当と判断した者

## 4. ワクチンならびに接種方法

B型肝炎ワクチンの定期接種として、市販の「ヘプタバックス<sup>®</sup>-II水性懸濁注シリンジ0.25 mL」を4週間隔で2回、20～24週後に1回の計3回接種した。

## 5. 情報収集

全3回の接種、それぞれについて、接種後28日間の健康状態を調査した。調査は対象児の保護者が健康観察日誌に健康状態を記録する方法で行い、体温（腋窩）、接種部位反応（紅斑、腫脹、硬結など）全身の症状、使用薬剤等の情報を収集した。日誌に報告された有害事象について、担当医師が本製剤施

接種との関連を判定した。

#### 【日誌への記録方法】

接種日から7日目までは毎日、接種8日目以降は研究対象者の健康状態に異常が見られた場合に、下記の方法で記録した。

- ・体温（腋窩）を1日のうち、複数回測定した場合は、それぞれの体温を記録した。
- ・接種部位反応を記録した。特に紅斑、腫脹、硬結が認められた場合は、その長径を測定し記録した。
- ・接種部位反応以外に認められた症状・徴候を記録した。
- ・健康状態に異常が見られ、本製剤の接種以外の原因に心当たりがある場合は、その原因を記録した。
- ・観察期間中に薬剤を使用した場合は、使用薬剤を記録した。
- ・観察期間中に他のワクチン接種を受けた場合は、ワクチン名を記録した。

#### 6. 統計解析

有害事象及び副反応、および、それらの重症度、発現までの日数、持続日数及び発現率を集計した。接種部位以外の有害事象については、MedDRA/Jを用いてSOCおよびPTに読み替えた事象名を用いて集計した。

##### （倫理面への配慮）

本研究は研究開始に先立ち、医療法人相生会博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た。説明文書及び同意文書を用いて、研究責任医師等が説明を行い、研究対象児の代諾者が内容を十分理解したことを確認した後に、本研究への参加について研究対象者の代諾者の自由意思による同意を文書により得た。なお、代諾者は、対象児の親権者（父母、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考え

られる者で、未成年を除く）とした。

#### C. 研究結果

##### 1. 対象児内訳

研究に登録した100人の対象児（男児51人、女児49人、月齢2か月98例、3か月2例）のうち97人が、本製剤の3回接種を完了した。逸脱例として2回目接種にバイアル製剤を使用したものが1人あった。また、3回目接種時に来院せず追跡が不能となった児が2人あった。中止した2人の3回目接種データ（欠損）は解析対象から除外した。中止・脱落状況を下表に示す。

##### 2. 接種期間

1回目接種 2018年9月11日～2018年12月6日

2回目接種 2018年10月10日～2019年1月17日

3回目接種 2019年2月4日～2019年7月8日

##### 3. 接種部位副反応（表1、表2、表3、表4）

接種部位副反応の発現率を表1に示した。1回目から3回目接種の延べ298回の接種（1回目接種：100人、2回目接種：100人、3回目接種：98人）のうち、発赤45件（15%）、腫脹14件（5%）、硬結49件（16%）、左記いずれかの1つ以上の副反応の発現は、64件（21%）であった。いずれの副反応も1回から3回に接種回数が増えるにしたがって発現率が上昇した（例：いずれかの1つ以上の副反応の発現率は、1回目10%、2回目25%、3回目30%）。

副反応の長径の最大値の分布を表2に示した。発赤の長径が15mm以上のものが1回目4人、2回目10人、3回目11人あった。腫脹の長径が15mm以上のものが3回目に8人あった。硬結の長径が15mm以上のものが1回目3人、2回目10人、3回目8人あった。各副反応の発現時期を表3に、持続期間を表4に示した。大半の発赤と腫脹については、

中止・逸脱	接種状況	理由
逸脱	3回接種完了	2回目接種時にバイアル製剤を接種したが、中止とせず、観察日誌を継続した。 3回目接種は本シリンジ製剤を接種し、観察を終了した。
中止	3回目非接種	3回目接種時に来院なく、連絡も不能となった。 追跡不能のため中止した。
中止	他施設にて3回目接種	3回目接種について、シリンジ製剤・バイアル製剤の別不明。 また、観察日誌を接種時に手渡す手順であったため、3回目接種後観察ができなかった。以上の理由により中止した。

概ね接種3日目までに発現し、発現後3日以内に消失した。硬結については接種回数が増えると4日目以降に発現し、8日以上持続したものが約10%程度まで上昇した。

#### 4. 発熱（表5、表6、表7、表8、表9、表10）

本製剤接種との関連が否定できない発熱の発現率を表5に示した。延べ298回の接種のうち、37.5℃以上の発熱は51件（17%）、38℃以上の発熱は13件（4%）あった。接種部位副反応とは異なり、接種回数と発現率の間に明瞭な関係は認められなかった。これらの発熱の発現時期の分布を表6に、持続期間の分布を表7に示した。概ね接種3日目までに発現し、発現後3日以内に消失した。表8、表9および表10には、本製剤接種との関連が否定できた発熱の発現率、発現時期および持続期間の分布を示した。

#### 5. 接種部位以外の有害事象（表11、表12、表13）

本製剤接種との関連が否定できない接種部位以外の有害事象が散見されたが、いずれも少数例であり、最も頻度が高かった事象として気分変化（医師記載事象名は「不機嫌」）が、延べ298回の接種のうち12件（4%）、次いで、嘔吐5件（2%）、食欲減退5件（2%）、下痢4件（1%）が報告された（表11）。なお、関連が否定できない事象のうち、「感染症および寄生虫症」および「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される事象については、表12にその詳細を示した。また、表13には製剤との関連が否定された接種部位以外の有害事象を示した。

#### 6. 重篤な有害事象

該当する報告はなかった。

#### D. 考察

福岡県の小児科医院5施設において、多施設共同、前向き観察研究として、「ヘプタックス<sup>®</sup>-II水性懸濁注シリンジ0.25 mL」の安全性を確認する研究を実施した。2018年9月以降に本研究参加の医療施設を受診し、研究参加について代諾者の同意を取得した小児（生後2か月以上6か月未満の男女）100人を対象に、B型肝炎ワクチンの定期接種として本製剤を接種した。製剤の接種は定期接種スケジュールに従って4週間隔で2回、20～24週後に

1回行い、計3回の接種について、毎回、接種後28日間の健康状態を調査した。

調査の結果、接種部位の副反応については、1回から3回に接種回数が増えるにしたがって発現率が上昇した（10%から30%）。また、発現までの期間および持続期間も延長する傾向があった。しかしながら、保護者の観察への慣れや注意の変化、対象児の成長の影響の可能性も考えられ、直ちに、接種回数の影響と考えることはできない。

本研究における有害事象発現率を、ヘプタックス<sup>®</sup>-IIに関する先行研究、ならびに、他剤の有害事象発現率との比較において検討する。表14に、本研究における有害事象発現率とともに、2015年度（平成27年度）の本研究班の分担研究として実施したヘプタックス<sup>®</sup>-IIバイアル製剤（製法変更前）とビームゲン<sup>®</sup>注とを組み合わせて接種した研究（以下「互換性研究」）<sup>1)</sup>、本剤第Ⅲ相試験<sup>[2]</sup>、本剤使用成績調査<sup>2)</sup>、テトラビック<sup>3)</sup>ならびにミールビック<sup>4)</sup>の使用成績調査の結果を一覧にした。本研究における接種部位の副反応の発現率（21%）は、互換性研究（6%）、本剤使用成績調査（0.4%）よりは高いものの、他の研究（10%～74%）に比べて特段高い値とは考え難い。製剤との関連が否定できない発熱（38℃以上）の発現率は、本研究では4%、互換性研究の5%と同程度であった。また、製剤との関連が否定できない接種部位以外の有害事象の発現率（≤4%）は、互換性研究（0.2%）よりは高くなったものの、安全性を懸念すべき値とは考え難い。なお、発熱ならびに接種部位以外の有害事象の発現率については、本研究とは情報収集の方法（「副反応」の定義など）が異なるであろうことから、本剤第Ⅲ相試験、本剤使用成績調査、テトラビックならびにミールビックの使用成績調査との比較は差し控える<sup>2~4)</sup>。

#### E. 結論

本研究で観察された副反応・有害事象に関する所見に、本製剤の定期接種での使用において、安全性を懸念すべきものはないと考えられた。

#### 参考文献

- 1) 平成27年度分担研究『1歳未満の小児を対象とした「組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）」の互換性に関する臨床研究』
- 2) ヘプタックス<sup>®</sup>-II 医薬品インタビューフォー

- ム
- 3) テトラビック皮下注シリンジ医薬品インタビューフォーム
- 4) ミールビック医薬品インタビューフォーム
- F. 健康危険情報  
なし
- G. 研究発表
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
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表 1 接種部位副反応

	延べ N <sub>t</sub> =298 n <sub>t</sub> (%)	1回目 N <sub>1</sub> =100 n <sub>1</sub> (%)	2回目 N <sub>2</sub> =100 n <sub>2</sub> (%)	3回目 N <sub>3</sub> =98 n <sub>3</sub> (%)
Any	64 (21)	10 (10)	25 (25)	29 (30)
発赤	45 (15)	6 (6)	18 (18)	21 (21)
腫脹	14 (5)	2 (2)	2 (2)	10 (10)
硬結	49 (16)	7 (7)	21 (21)	21 (21)

Any: 発赤、腫脹あるいは硬結のうち少なくとも1つの事象が報告されたもの

表 2 接種部位副反応 長径最大値

	長径 最大値	1回目 N <sub>1</sub> =100 n <sub>1</sub> (%)	2回目 N <sub>2</sub> =100 n <sub>2</sub> (%)	3回目 N <sub>3</sub> =98 n <sub>3</sub> (%)
発赤	8mm以下	1 (1)	3 (3)	6 (6)
	9~14mm	0 (0)	5 (5)	3 (3)
	15mm以上	4 (4)	10 (10)	11 (11)
	欠損	1 (1)	0 (0)	1 (1)
腫脹	8mm以下	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	9~14mm	0 (0)	2 (2)	0 (0)
	15mm以上	0 (0)	0 (0)	8 (8)
	欠損	2 (2)	0 (0)	0 (0)
硬結	8mm以下	0 (0)	4 (4)	4 (4)
	9~14mm	2 (2)	6 (6)	8 (8)
	15mm以上	3 (3)	10 (10)	8 (8)
	欠損	2 (2)	1 (1)	1 (1)

表 3 接種部位副反応 発現時期

	接種後 日数	1回目 N <sub>1</sub> =100 n <sub>1</sub> (%)	2回目 N <sub>2</sub> =100 n <sub>2</sub> (%)	3回目 N <sub>3</sub> =98 n <sub>3</sub> (%)
発赤	1~3日目	6 (6)	18 (18)	21 (21)
腫脹	1~3日目	2 (2)	2 (2)	10 (10)
硬結	1~3日目	7 (7)	16 (16)	13 (13)
	4~7日目	0 (0)	5 (5)	7 (7)
	8日目以降	0 (0)	0 (0)	1 (1)

1日目:接種当日

表 4 接種部位副反応 持続期間

発現後 持続期間		1回目 N <sub>1</sub> =100 n <sub>1</sub> (%)	2回目 N <sub>2</sub> =100 n <sub>2</sub> (%)	3回目 N <sub>3</sub> =98 n <sub>3</sub> (%)
発赤	1～3日間	6 (6)	18 (18)	15 (15)
	4～7日間	0 (0)	0 (0)	6 (6)
腫脹	1～3日間	2 (2)	2 (2)	6 (6)
	4～7日間	0 (0)	0 (0)	4 (4)
硬結	1～3日間	5 (5)	8 (8)	10 (10)
	4～7日間	1 (1)	4 (4)	3 (3)
	8日間以上	1 (1)	9 (9)	8 (8)

表 5 発熱(製剤との関連が否定できないもの)

延べ N <sub>t</sub> =298 n <sub>t</sub> (%)	1回目 N <sub>1</sub> =100 n <sub>1</sub> (%)	2回目 N <sub>2</sub> =100 n <sub>2</sub> (%)	3回目 N <sub>3</sub> =98 n <sub>3</sub> (%)
≥37.5℃	51 (17)	20 (20)	11 (11)
≥38.0℃	13 (4)	0 (0)	8 (8)

表 6 発熱(製剤との関連が否定できないもの) 発現時期

接種後 日数		1回目 N <sub>1</sub> =100 n <sub>1</sub> (%)	2回目 N <sub>2</sub> =100 n <sub>2</sub> (%)	3回目 N <sub>3</sub> =98 n <sub>3</sub> (%)
≥37.5℃	1～3日目	18 (18)	20 (20)	11 (11)
	4～7日目	2 (2)	0 (0)	0 (0)
≥38.0℃	1～3日目	0 (0)	8 (8)	4 (4)
	4～7日目	0 (0)	0 (0)	1 (1)

1日目:接種当日

表 7 発熱(製剤との関連が否定できないもの) 持続期間

発現後 持続期間		1回目 N <sub>1</sub> =100 n <sub>1</sub> (%)	2回目 N <sub>2</sub> =100 n <sub>2</sub> (%)	3回目 N <sub>3</sub> =98 n <sub>3</sub> (%)
≥37.5℃	1～3日間	19 (19)	19 (19)	10 (10)
	4～7日間	1 (1)	1 (1)	1 (1)
≥38.0℃	1～3日間	0 (0)	8 (8)	5 (5)

表 8 発熱(製剤との関連が否定できるもの)

延べ N <sub>t</sub> =298 n <sub>t</sub> (%)	1回目 N <sub>1</sub> =100 n <sub>1</sub> (%)	2回目 N <sub>2</sub> =100 n <sub>2</sub> (%)	3回目 N <sub>3</sub> =98 n <sub>3</sub> (%)
≥37.5℃	58 (19)	18 (18)	15 (15)
≥38.0℃	28 (9)	3 (3)	7 (7)

表 9 発熱(製剤との関連が否定できるもの) 発現時期

	接種後 日数	1回目	2回目	3回目
		N <sub>1</sub> =100 n <sub>1</sub> (%)	N <sub>2</sub> =100 n <sub>2</sub> (%)	N <sub>3</sub> =98 n <sub>3</sub> (%)
≥37.5℃	1～3日目	7 (7)	9 (9)	4 (4)
	4～7日目	9 (9)	4 (4)	8 (8)
	8日目以降	2 (2)	2 (2)	13 (13)
≥38.0℃	1～3日目	1 (1)	3 (3)	2 (2)
	4～7日目	1 (1)	2 (2)	5 (5)
	8日目以降	1 (1)	2 (2)	11 (11)

1 日目:接種当日

表 10 発熱(製剤との関連が否定できるもの) 持続期間

	発現後 持続期間	1回目	2回目	3回目
		N <sub>1</sub> =100 n <sub>1</sub> (%)	N <sub>2</sub> =100 n <sub>2</sub> (%)	N <sub>3</sub> =98 n <sub>3</sub> (%)
≥37.5℃	1～3日間	12 (12)	12 (12)	17 (17)
	4～7日間	3 (3)	1 (1)	3 (3)
	8日間以上	3 (3)	2 (2)	5 (5)
≥38.0℃	1～3日間	2 (2)	5 (5)	12 (12)
	4～7日間	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	8日間以上	1 (1)	2 (2)	4 (4)

表 11 接種部位以外の有害事象(製剤との関連が否定できないもの)

MedDRA SOC PT	延べ N <sub>t</sub> =298 n <sub>t</sub> (%)	1回目 N <sub>1</sub> =100 n <sub>1</sub> (%)	2回目 N <sub>2</sub> =100 n <sub>2</sub> (%)	3回目 N <sub>3</sub> =98 n <sub>3</sub> (%)
精神障害				
気分変化	12 (4)	4 (4)	4 (4)	4 (4)
初期不眠症	1 (0.3)			1 (1)
代謝および栄養障害				
食欲減退	5 (2)		2 (2)	3 (3)
胃腸障害				
下痢	4 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
嘔吐	5 (2)	2 (2)	3 (3)	
皮膚および皮下組織障害				
発疹	2 (1)		1 (1)	1 (1)
乳児湿疹	1 (0.3)	1 (1)		
感染症および寄生虫症				
胃腸炎	1 (0.3)		1 (1)	
咽頭炎	1 (0.3)			1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻漏	3 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
上気道の炎症	3 (1)		2 (2)	1 (1)

煩雑さを避けるため、例数0は表示しなかった。

表 12 製剤との関連が否定できない「感染症および寄生虫症」「呼吸器、胸郭および縦隔障害」

MedDRA SOC / PT(医師記載)	重症度	接種	接種日	発現日	転帰日	転帰	処置	同時接種	医師コメント
感染症および寄生虫症									
胃腸炎 (感冒性胃腸炎)	軽度	2回目	2018/11/5	11/7	11/10	回復	薬物治療	Hib、肺炎球菌、 四種混合、ロタ	時間的関連により 否定できない
咽頭炎 (感冒)	軽度	3回目	2019/2/22	2/22	3/1	回復	薬物治療	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
鼻漏 (鼻汁・くしゃみ)	軽度	1回目	2018/11/20	11/25	11/26	回復	なし	Hib、肺炎球菌、 ロタ	-
鼻漏 (鼻汁)	軽度	2回目	2018/10/31	11/1	11/1	回復	なし	Hib、肺炎球菌、 四種混合、ロタ	-
鼻漏 (鼻汁)	軽度	3回目	2019/5/22	5/23	5/25	回復	なし	-	-
上気道の炎症 (急性上気道炎悪化)	重度	2回目	2018/10/16	10/17	10/22	回復	薬物治療	Hib、肺炎球菌、 四種混合	-
上気道の炎症 (急性上気道炎)	軽度	2回目	2018/11/13	11/14	11/20	回復	薬物治療	Hib、肺炎球菌、 四種混合、ロタ	-
上気道の炎症 (上気道炎)	中等度	3回目	2019/4/13	4/14	4/22	回復	薬物治療	-	-

「咽頭炎(感冒)」についての医師コメントは、当該事象の製剤との関連が否定できないことについて調査票に記載されたものである。

表 13 接種部位以外の有害事象(製剤との関連が否定できるもの)

MedDRA SOC PT	延べ N <sub>t</sub> =298 n <sub>t</sub> (%)	1回目 N <sub>1</sub> =100 n <sub>1</sub> (%)	2回目 N <sub>2</sub> =100 n <sub>2</sub> (%)	3回目 N <sub>3</sub> =98 n <sub>3</sub> (%)
<b>精神障害</b>				
気分変化	2 (1)	2 (2)		
初期不眠症	0 (0.0)			
<b>代謝および栄養障害</b>				
食欲減退	1 (0.3)			1 (1)
<b>胃腸障害</b>				
下痢	8 (3)	4 (4)	4 (4)	
嘔吐	5 (2)	1 (1)	3 (3)	1 (1)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>				
発疹	1 (0.3)		1 (1)	
乳児湿疹	6 (2)	3 (3)	2 (2)	1 (1)
<b>感染症および寄生虫症</b>				
胃腸炎	10 (3)	2 (2)	3 (3)	5 (5)
咽頭炎	20 (7)	2 (2)	7 (7)	11 (11)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>				
鼻漏	5 (2)		3 (3)	2 (2)
上気道の炎症	29 (10)	9 (9)	8 (8)	12 (12)
<b>眼障害</b>				
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)			1 (1)
<b>胃腸障害</b>				
便秘	9 (3)	3 (3)	4 (4)	2 (2)
腸炎	2 (1)			2 (2)
口内炎	1 (0.3)			1 (1)
膣ヘルニア	1 (0.3)	1 (1)		
<b>感染症および寄生虫症</b>				
気管支炎		2 (2)	5 (5)	7 (7)
結膜炎	6 (2)		2 (2)	4 (4)
突発性発疹	3 (1)		1 (1)	2 (2)
皮膚真菌感染	1 (0.3)		1 (1)	
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)			1 (1)
手足口病	1 (0.3)			1 (1)
膣炎	1 (0.3)	1 (1)		
口腔カンジダ症	1 (0.3)	1 (1)		
中耳炎	1 (0.3)			1 (1)
急性中耳炎	1 (0.3)			1 (1)
肺炎	1 (0.3)		1 (1)	
鼻炎	2 (1)		2 (2)	
水痘	1 (0.3)	1 (1)		
RSウイルス感染	2 (1)			2 (2)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>				
筋足動物刺傷	1 (0.3)			1 (1)
<b>代謝および栄養障害</b>				
ラクトース不耐性	1 (0.3)			1 (1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>				
喘息	1 (0.3)			1 (1)
発声障害	2 (1)	1 (1)	1 (1)	
<b>皮膚および皮下組織障害</b>				
皮膚炎	4 (1)	2 (2)	2 (2)	
皮膚炎および湿疹	3 (1)		1 (1)	2 (2)
湿疹	23 (8)	7 (7)	9 (9)	7 (7)
皮脂欠乏性湿疹	5 (2)	1 (1)	4 (4)	
紅斑	3 (1)	1 (1)	2 (2)	
汗疹	2 (1)			2 (2)
皮脂欠乏症	13 (4)	4 (4)	5 (5)	4 (4)
<b>血管障害</b>				
内出血	1 (0.3)		1 (1)	

煩雑さを避けるため、例数 0 は表示しなかった。

表 14 ヘプタバックス®-Ⅱに関する先行研究、ならびに、他剤の有害事象発現率との比較

	ヘプタバックス®-Ⅱ				テトラビック	ミールビック
	本研究	H27年研究 <sup>†</sup>	第Ⅲ相 <sup>‡</sup>	使用成績調査	使用成績調査	使用成績調査
対象	<1歳 <sup>*</sup>	<1歳 <sup>*</sup>	20~35歳	不明 <sup>‡</sup>	<1歳 <sup>§</sup>	不明 <sup>‡</sup>
例数	894	135	557	11,891	2,670	3,058
接種回数	3回接種	3回接種	3回接種	≤3回接種 <sup>‡</sup>	3回接種 <sup>#</sup>	1回
接種部位	21%	6%	74%	0.4%	≥25%	≥10%
発熱	18%	10%	(2.5%)	(0.2%)	(6%)	(0.17%)
≥37.5°C	17%	10%	-	-	-	-
≥38.0°C	4%	5%	-	-	-	-
接種部位以外	≤4%	0.2%	(≤4%)	(≤0.8%)	(≤4%)	(≤10%)
典拠		[1]	[2]	[2]	[3]	[4]

†:ピームゲン®との組み合わせ接種;‡:皮下投与時の値;\*:初回接種 生後2か月以上6か月未満、4週間隔2回、20から24週後1回;  
‡:定期接種外の使用も否定できないことから「不明」とした。§:3か月から12か月(定期接種);‡:定期接種外の使用も否定できないこと  
から「不明」とした。定期接種は12か月から24か月(第1期)、5歳以上7歳未満(第2期)、昭和37年4月2日から昭和54年4月1  
日までの間に生まれた男性;‡:典拠に記載された延べ接種回数から、3回接種未完了例を含むことが否定できないことから「≤3回接種」  
とした;#:追加接種までの調査のうち、本調査と月齢に近い3回接種までの値を用いた。典拠については、本文「引用文献」を参照。

※ 発熱ならびに接種部位以外の有害事象の発現率については、本研究とは情報収集の方法(「副反応」の定義など)が異なるであろう  
ことから、本剤第Ⅲ相試験、本剤使用成績調査、テトラビックならびにミールビックの使用成績調査との比較は差し控える。そこで、値  
を括弧( )で括って記載した。