

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

ウイルスワクチン類 日本薬局方 生物学的製剤基準 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
ラビピュール筋注用 Rabipur

剤形	凍結乾燥注射剤（溶剤添付）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	添付の溶剤（日本薬局方注射用水）全量で溶解したとき、液剤1.0mL中に不活化狂犬病ウイルス（Flury LEP株）を2.5国際単位以上含有する。
一般名	和名：乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン（生物学的製剤基準） 洋名：Freeze-dried Inactivated Tissue Culture Rabies Vaccine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2019年3月26日 薬価基準収載年月日：2019年5月22日（健保等一部限定適用） 発売年月日：2019年7月26日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2023年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	11. 力価	8
1. 開発の経緯	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
II. 名称に関する項目	4	14. その他	8
1. 販売名	4	V. 治療に関する項目	9
(1) 和名	4	1. 効能又は効果	9
(2) 洋名	4	2. 用法及び用量	9
(3) 名称の由来	4	3. 臨床成績	11
2. 一般名	4	(1) 臨床データパッケージ	11
(1) 和名(命名法)	4	(2) 臨床効果	15
(2) 洋名(命名法)	4	(3) 臨床薬理試験	15
(3) ステム	4	(4) 探索的試験	16
3. 構造式又は示性式	4	(5) 検証的試験	23
4. 分子式及び分子量	4	(6) 治療的使用	40
5. 化学名(命名法)	4	VI. 薬効薬理に関する項目	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	41
7. CAS登録番号	4	2. 薬理作用	41
III. 有効成分に関する項目	5	(1) 作用部位・作用機序	41
1. 物理化学的性質	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	41
(1) 外観・性状	5	(3) 作用発現時間・持続時間	44
(2) 溶解性	5	VII. 薬物動態に関する項目	45
(3) 吸湿性	5	1. 血中濃度の推移・測定法	45
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(1) 治療上有効な血中濃度	45
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 最高血中濃度到達時間	45
(6) 分配係数	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	45
(7) その他の主な示性値	5	(4) 中毒域	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(5) 食事・併用薬の影響	45
3. 有効成分の確認試験法	5	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	45
4. 有効成分の定量法	5	2. 薬物速度論的パラメータ	45
IV. 製剤に関する項目	6	(1) 解析方法	45
1. 剤形	6	(2) 吸収速度定数	45
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(3) バイオアベイラビリティ	45
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	6	(4) 消失速度定数	45
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6	(5) クリアランス	45
2. 製剤の組成	6	(6) 分布容積	45
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(7) 血漿蛋白結合率	45
(2) 添加物	6	3. 吸収	46
(3) 電解質の濃度	6	4. 分布	46
(4) 添付溶液の組成及び容量	6	(1) 血液-脳関門通過性	46
(5) その他	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	46
3. 注射剤の調製法	7	(3) 乳汁への移行性	46
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(4) 髄液への移行性	46
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	(5) その他の組織への移行性	46
6. 溶解後の安定性	7	5. 代謝	46
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	(1) 代謝部位及び代謝経路	46
8. 生物学的試験法	7		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7		
10. 製剤中の有効成分の定量法	8		

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	46	X. 管理的事項に関する項目	59
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	46	1. 規制区分	59
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	46	2. 有効期間又は使用期限	59
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	46	3. 貯法・保存条件	59
6. 排泄	46	4. 薬剤取扱い上の注意点	59
(1) 排泄部位及び経路	46	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	59
(2) 排泄率	46	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	59
(3) 排泄速度	47	(3) 調剤時の留意点について	59
7. トランスポーターに関する情報	47	5. 承認条件等	59
8. 透析等による除去率	47	6. 包装	59
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	48	7. 容器の材質	59
1. 警告内容とその理由	48	8. 同一成分・同効薬	60
2. 禁忌内容とその理由	48	9. 国際誕生年月日	60
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	60
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48	11. 薬価基準収載年月日	60
5. 重要な基本的注意とその理由	49	12. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	60
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	50	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	60
(1) 合併症・既往歴等のある患者	50	14. 再審査期間	60
(2) 腎機能障害患者	51	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	60
(3) 肝機能障害患者	51	16. 各種コード	60
(4) 生殖能を有する者	51	17. 保険給付上の注意	60
(5) 妊婦	51	X I. 文献	61
(6) 授乳婦	51	1. 引用文献	61
(7) 小児等	51	2. その他の参考文献	61
(8) 高齢者	51	X II. 参考資料	62
7. 相互作用	52	1. 主な外国での発売状況	62
(1) 併用禁忌とその理由	52	2. 海外における臨床支援情報	64
(2) 併用注意とその理由	52	(1) 妊婦に関する海外情報	64
8. 副作用	52	(2) 小児等に関する記載	64
(1) 重大な副作用と初期症状	52	X III. 備考	65
(2) その他の副作用	53	その他の関連資料	65
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55		
10. 過量投与	55		
11. 適用上の注意	55		
12. その他の注意	56		
(1) 臨床使用に基づく情報	56		
(2) 非臨床試験に基づく情報	56		
IX. 非臨床試験に関する項目	57		
1. 薬理試験	57		
(1) 薬効薬理試験	57		
(2) 副次的薬理試験	57		
(3) 安全性薬理試験	57		
(4) その他の薬理試験	57		
2. 毒性試験	57		
(1) 単回投与毒性試験	57		
(2) 反復投与毒性試験	57		
(3) 生殖発生毒性試験	58		
(4) その他の特殊毒性	58		

略語一覧

ACIP : Advisory Committee on Immunization Practices 予防接種諮問委員会
FAS : Full analysis set 最大の解析対象集団
HDCV : Human diploid cell vaccine ヒト二倍体細胞ワクチン
HRIG : Human rabies immunoglobulin ヒト狂犬病免疫グロブリン
IM : Intramuscular 筋肉内
IU : International units (standardized) 国際単位 (標準化)
JEV : Japanese encephalitis vaccine 日本脳炎ワクチン
PEP : Postexposure prophylaxis 曝露後免疫
PPS : Per protocol set 治験実施計画書に適合した解析対象集団
PP : Per protocol 治験実施計画書に適合した解析対象集団
PrEP : Preexposure prophylaxis 曝露前免疫
PVRV : Purified vero cell rabies vaccine 精製ベロ細胞狂犬病ワクチン
RFFIT : Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test 迅速蛍光フォーカス抑制試験
TRC : Thai red cross タイ赤十字
WHO : World Health Organization 世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

狂犬病は、日本、英国、オーストラリア、ニュージーランドなどの一部の国々を除いて、世界中で発生しており、年間約5~6万人が死亡している¹⁾。本邦は、狂犬病清浄国であり、長い間国内での感染例は報告されていないが、グローバル化の流れによる、日本企業の海外進出や狂犬病感染のリスク国への渡航の増加に伴い、狂犬病に感染するリスクも増加している。その結果、曝露前、曝露後の狂犬病ワクチン接種の必要性が高まってきた。

ラビピュール筋注用（以下、本剤）は、ニワトリ胚初代培養細胞を用いた細胞培養由来狂犬病ワクチンである。狂犬病の曝露前免疫（狂犬病の予防）および曝露後免疫（狂犬病の発病阻止）に使用され、筋肉内注射により用いられる。1984年12月にドイツで初めて承認されて以来、米国で1997年に承認後、世界70か国以上で承認されている（2018年7月時点）*。

GlaxoSmithKline Biological社（以下、GSK社）が狂犬病ウイルス（Flury LEP株）を精製ニワトリ胚初代培養細胞で増殖させて製造している本剤は、本邦でも製品導入開発が進められ、2018年4月にグラクソ・スミスクライン株式会社が製造販売承認申請を行い、2019年3月に「狂犬病の予防及び発病阻止」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

*2023年10月現在、本剤は本邦以外の国ではBavarian Nordic社が販売しています。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

①曝露前の接種スケジュールは2通りあり、最短3週間で接種を完了できる。

曝露前接種スケジュール：接種日の目安は1回目接種日を0日とした場合、0、7、21日または0、7、28日の3回接種

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

②70か国以上で承認されている（2018年7月時点）。

「XII. 参考資料 1. 主な外国での発売状況」の項参照

③成人および小児に対して、曝露前、曝露後免疫ともに免疫原性が示された。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照

④本剤は筋肉内に接種する。

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

⑤副反応

<曝露前免疫>

20歳以上65歳未満の健康人を対象とした国内第Ⅲ相試験において、筋肉内3回接種による副反応は109例中67例（61.5%）であった。主な副反応は、注射部位疼痛47例（43.1%）、注射部位紅斑18例（16.5%）、倦怠感15例（13.8%）であった（承認時）。

20歳未満の健康人を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、筋肉内3回接種による副反応は34例中23例（67.6%）であった。主な副反応は、注射部位疼痛19例（55.9%）、頭痛9例（26.5%）、注射部位紅斑7例（20.6%）、注射部位そう痒感7例（20.6%）、筋肉痛6例（17.6%）、注射部位腫脹4例（11.8%）、疲労4例（11.8%）であった（承認時）。

<曝露後免疫>

6歳以上17歳以下および51歳以上の健康人を対象とした海外第Ⅲ相試験において、Essen法またはZagreb法*により本剤が接種された。6歳以上17歳以下のEssen群では119例中61例（51%）に副反応が認めら

I. 概要に関する項目

れ、主な副反応は注射部位疼痛 47 例 (40%)、疲労 15 例 (13%)、筋肉痛 13 例 (11%)、Zagreb 群では 121 例中 63 例 (52%) に副反応が認められ、主な副反応は注射部位疼痛 45 例 (38%)、疲労 18 例 (15%)、食欲減退 14 例 (12%) であった。51 歳以上の Essen 群では 200 例中 47 例 (24%) に副反応が認められ、主な副反応は注射部位疼痛 22 例 (11%)、頭痛 8 例 (4%)、疲労 7 例 (4%)、Zagreb 群では 200 例中 38 例 (19%) に副反応が認められ、主な副反応は注射部位疼痛 18 例 (9%)、疲労 9 例 (5%)、頭痛 7 例 (4%) であった (承認時)。

18 歳以上 50 歳以下の健康人を対象とした海外第IV相試験において、Essen 法または Zagreb 法により本剤が接種された。Essen 群では 123 例中 13 例 (11%) に副反応が認められ、主な副反応は注射部位疼痛 8 例 (7%)、発熱 3 例 (2%)、Zagreb 群では 126 例中 5 例 (4%) に副反応が認められ、主な副反応は注射部位疼痛 3 例 (2%)、発熱 3 例 (2%) であった (承認時)。

*) Essen 法 : 1 回目接種日を 0 日とし、0、3、7、14、28 日に接種 (5 回接種)

Zagreb 法 : 1 回目接種日を 0 日とし、0 (接種部位を変えて、2 箇所につき 1 回ずつ、計 2 回)、7、21 日に接種 (4 回接種)

なお、重大な副反応として、ショック、アナフィラキシー、脳炎、ギラン・バレー症候群が報告されている。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」、「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用」の項参照

医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan:RMP）について

本剤は、医薬品リスク管理計画（RMP）が策定されている（2023年9月現在）。概要を下記に示す。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー ・脳炎 ・ギラン・バレー症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・非感染性髄膜炎 ・脱髄疾患 ・血管迷走神経反射に伴う失神 ・接種要否及び接種スケジュール選択に関する過誤 ・接種経路選択に関する過誤 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・副反応、文献・学会情報、外国措置報告の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・電子添文、ワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材の作成と提供（「適正使用ガイド」） ・被接種者向け資材の作成と提供（「ラビピュール筋注用（狂犬病ワクチン）を接種される方へ」）

提出年月 2022年（令和4年）10月

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラビピュール筋注用

(2) 洋名

Rabipur Intramuscular Injection

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン（生物学的製剤基準）

(2) 洋名（命名法）

Freeze-dried Inactivated Tissue Culture Rabies Vaccine (Minimum Requirements for Biological Products)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名：狂犬病ワクチン

会社または研究所コード：Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH、620181000

7. CAS 登録番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当しない

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 製剤に関する項目 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法

「Ⅳ. 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」の項参照

4. 有効成分の定量法

「Ⅳ. 製剤に関する項目 10. 製剤中の有効成分の定量法」の項参照

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：凍結乾燥注射剤（溶剤付）

外観および性状：本剤は、不活化した狂犬病ウイルスを含む白色または微黄白色の乾燥製剤である。添付の溶剤全量を加えるとき、無色または淡黄赤色の澄明またはわずかに白濁した液剤となる。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：7.3～8.3

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1～3

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）全量で溶解したとき、液剤 1.0mL 中に不活化狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）を 2.5 国際単位以上含有する。

(2) 添加物

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）全量で溶解したとき、液剤 1.0mL 中に下記の成分・分量を含有する。

成分	分量
L-グルタミン酸カリウム水和物	0.8 ～ 1.0mg
ポリゼリン ^{注)}	9.0 ～12.0mg
塩化ナトリウム	4.0 ～ 5.0mg
トロメタモール	3.0 ～ 4.0mg
エデト酸ナトリウム水和物	0.2 ～ 0.3mg
pH 調節剤	適量

注) ゼラチンの分解物を重合させたゼラチン由来物質である。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

添付の溶剤は、日本薬局方注射用水 1.0mL である。

(5) その他

本剤は、狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）をニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得られたウイルスを β -プロピオラクトンで不活化した後、しょ糖密度勾配遠心で濃縮・精製し、安定剤を加え充填・凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程でウシの乳由来成分（トリプトースリン酸ブイオン）、ウシの血液由来成分（ウシ胎児血清）、ブタに由来する成分（トリプトースリン酸ブイオン、トリプシン）、ニワトリの発育鶏卵およびヒトの血液由来成分（ヒト血清アルブミン）を使用している。

3. 注射剤の調製法

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）全量で溶解し、1.0mL を 1 回量として接種する。本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の安定性は、以下のとおりである。

試験の種類	保存条件				保存期間	試験項目	結果
	温度	湿度	光	容器			
長期保存試験	5±3℃	—	—	バイアル	48 か月	力価試験	変化なし

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

生物学的製剤基準 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンによる。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

生物学的製剤基準「乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン」の「小分製品の試験」の「表示確認試験」の方法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

生物学的製剤基準「乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン」の「小分製品の試験」の「力価試験」の方法による。

11. 力価

生物学的製剤基準「乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン」の「小分製品の試験」の「力価試験」の方法に合致した力価を含む。

12. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は、原薬（原液）を希釈し、添加剤としてトロメタモール、塩化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、L-グルタミン酸カリウム水和物およびポリゼリンを加えたものである。不純物はすべて原薬（原液）に由来するものであり、製造工程由来不純物として宿主細胞由来タンパク質（オボアルブミン）、ウシ血清アルブミン（BSA）、ヒト血清アルブミン（HSA）、不活化剤、抗生物質が考えられる。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

狂犬病の予防及び発病阻止

2. 用法及び用量

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）の全量で溶解し、次のとおり使用する。

〈曝露前免疫〉

1.0mL を 1 回量として、適切な間隔をおいて 3 回筋肉内に接種する。

〈曝露後免疫〉

1.0mL を 1 回量として、適切な間隔をおいて 4～6 回筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

曝露前免疫及び曝露後免疫の接種日の目安等は以下のとおりである。なお、接種要否及び接種スケジュールは世界保健機関（WHO）の推奨²⁾も参考に検討すること。

7.1 曝露前免疫（狂犬病の予防）

7.1.1 接種日の目安（1 回目接種日を 0 日とする。）

	接種日の目安
3 回接種	0、7、21 日又は 0、7、28 日

7.1.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1 参照]

7.2 曝露後免疫（狂犬病の発病阻止）

7.2.1 接種日の目安（1 回目接種日を 0 日とする。）

	接種日の目安
4 回接種	0（接種部位を変えて、2 箇所につき 1 回ずつ、計 2 回）、7、21 日
5 回接種	0、3、7、14、28 日
6 回接種	0、3、7、14、30、90 日

7.2.2 咬傷等の曝露を受けた場合には、以前に曝露前免疫を完了した者であっても、必ず曝露後免疫を行うこと。

（解説）

本剤は、曝露前免疫と曝露後免疫で接種スケジュールが異なることから接種スケジュールを適切に選択すること。接種要否および接種スケジュールは WHO の推奨も参考に検討すること。

曝露前免疫の設定根拠

接種間隔

6 つの臨床試験で本剤 1.0mL を 1 回量として Day 0、7、28 に 3 回筋肉内接種した後の免疫原性を確認した結果、狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率は 99.0%～100%であった。

安全性において、予想された程度の有害事象が発現したが、臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかった。

曝露後免疫の設定根拠

接種回数

Essen 法で本剤を接種する場合、総接種回数は 5 回または 6 回、Zagreb 法で本剤を接種する場合、総接種回数は 4 回である。

臨床試験にて、本剤を Essen 法で接種した後の免疫原性を確認した。また、別の臨床試験にて、本剤を Zagreb 法で接種した後の免疫原性を確認した。その結果、Essen 法および Zagreb 法で接種した後 (Day 14) の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率は 95%~100%であった。また、Day 14 時点で中和抗体価が 0.5IU/mL 未満であった被接種者も Day 14 以降のいずれかの時点で 0.5IU/mL 以上となった。

接種間隔

Essen 法 (5 回接種) の接種間隔は Day 0、3、7、14、28 または 30、Essen 法 (6 回接種) の接種間隔は Day 0、3、7、14、30、90、Zagreb 法の接種間隔は Day 0、7、21 でとなっている。

臨床試験にて、本剤を Zagreb 法で接種した後の免疫原性を確認した結果、Essen 法および Zagreb 法で接種した後 (Day 14) の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率は 95%~100%であった。また、Day 14 時点で中和抗体価が 0.5IU/mL 未満であった被接種者も Day 14 以降のいずれかの時点で 0.5IU/mL 以上となった。

7.1 曝露前免疫 (狂犬病の予防)

7.1.2 定期接種実施要領の第 1 (総論)「19 他の予防接種との関係」に基づき設定した。

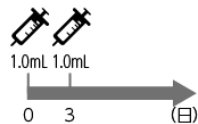
7.2 曝露後免疫 (狂犬病の発病阻止)

7.2.2 曝露前免疫を行っている場合であっても曝露後免疫は必要となる。過去に曝露前免疫もしくは曝露後免疫を完了している者は、WHO の推奨も参考に接種スケジュールを検討すること。

参考情報 (WHO推奨)

曝露後 接種スケジュール [過去に免疫を完了している者]

過去に曝露前免疫もしくは曝露後免疫を完了している方は、以下のスケジュールで 2 回接種することが推奨されています。



3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

曝露前免疫

試験名	試験概要 (試験デザイン、 試験の目的)	対象	試験群	登録 例数	免疫原性 解析対象 例数
国内第Ⅲ相 臨床試験： 357P3 試験 (成人) ³⁾ (評価資料)	多施設共同、評価者盲検、 ランダム化、対照ワクチ ン※1 対照並行群間比較検 証試験 (免疫原性 (非劣性)、 安全性)	健康な日本人 20 歳以上 65 歳未満	本剤群 本剤 1.0mL を 0、7、 28 日目に筋肉内注 射	109	105 (FAS)
			対照ワクチン群 対照ワクチン 1.0mL を 0、28、208 日目 に皮下注射	111	107 (FAS)
国内第Ⅱ/Ⅲ相 臨床試験： 357P2/3 試験 (小児を含む) ⁴⁾ (評価資料)	多施設共同、非盲検、非 対照試験 (免疫原性、安全性)	健康な日本人 20 歳未満	本剤 本剤 1.0mL を 0、7、 28 日目に筋肉内注 射	34	34 (FAS)
国内第Ⅰ相 臨床試験： 357P1 試験 (成人) ⁵⁾ (評価資料)	評価者盲検、ランダム化、 対照ワクチン対照並行群 間比較試験 (免疫原性、安全性)	健康な日本人 男性 20 歳以上 40 歳以下	本剤群 本剤 1.0mL を 0、7、 28 日目に筋肉内注 射	30	29 (FAS)
			対照ワクチン群 対照ワクチン 1.0mL を 0、28 日目、6～ 12 か月後に皮下注 射	30	29 (FAS)
海外第Ⅲ相 臨床試験： V49_23 試験 (成人) ⁶⁾ (評価資料)	多施設共同、評価者盲検、 ランダム化、本剤と JEV ₁ ※2 の同時/単独接種 における並行群間比較試 験 (安全性、免疫原性 (非 劣性))	健康人 18 歳以上 65 歳以下	本剤群 本剤 1.0mL を 0、7、 28 日目に筋肉内注 射	221	204 (56 日目 PPS)
			本剤+JEV ₁ 通常群 本剤 1.0mL を 0、7、 28 日目に筋肉内注 射+JEV ₁ 0.5mL を 0、28 日目に筋肉内 注射	167	157 (56 日目 PPS)
			本剤短期+JEV ₁ 短 期群 本剤 1.0mL を 0、3、 7 日目に筋肉内注射 +JEV ₁ 0.5mL を 0、7 日目に筋肉内注射	217	204 (56 日目 PPS)
			JEV ₁ 通常群 JEV ₁ 0.5mL を 0、28 日目に筋肉内注射	56	—

V. 治療に関する項目

試験名	試験概要 (試験デザイン、 試験の目的)	対象	試験群	登録 例数	免疫原性 解析対象 例数
海外第Ⅱ相 臨床試験： M49P2 試験 (小児) ⁷⁾ (評価資料)	非盲検、ランダム化、本 剤と JEV _B ^{※3} の同時接種 における臨床試験 (免疫原性、安全性およ び追加免疫反応)	健康小児 12 か月以上 18 か月以下	本剤 1.0mL 筋肉内 注射 (3+1) 回群 本剤 1.0mL を 0、7、 28、365 日目に筋肉 内 注 射 + JEV _B 0.25mL を 0、7、365 日目に皮下注射	44 (365 日目 に追加接 種：36)	30 (393 日 目 PP)
			本剤 0.5mL 筋肉内注射 (3+1) 回群 本剤 0.5mL を 0、7、28、 365 日目に筋肉内注射 +JEVB 0.25mL を 0、 7、365 日目に皮下注射	45 (365 日目 に追加接 種：38)	31 (393 日 目 PP)
			本剤 0.1mL 皮内注射 (3+1) 回群 本剤 0.1mL を 0、7、28、 365 日目に皮内注射+ JEVB 0.25mL を 0、7、 365 日目に皮下注射	44 (365 日目 に追加接 種：39)	32 (393 日 目 PP)
			本剤 0.1mL 皮内注射 (2+1) 回群 本剤 0.1mL を 0、28、 365 日目に皮内注射+ JEVB 0.25mL を 0、7、 365 日目に皮下注射	44 (365 日目 に追加接 種：34)	28 (393 日 目 PP)
			JEVB 群 JEVB 0.25mL を 0、7、 365 日目に皮下注射	23 (365 日目 に追加接 種：15)	-
海外第Ⅳ相 臨床試験： 7USA-401RA 試験 (成人) (参考資料)	単盲検、ランダム化 HDCV ^{※4} 対照比較試験 (免疫原性の同等性)	健康人 18 歳以上	本剤群 本剤 1.0mL を 0、7、28 日目に筋肉内注射	83	82 (PP)
			HDCV 群 HDCV 1.0mL を 0、7、 28 日目に筋肉内注射	82	79 (PP)

※1 対照ワクチン：乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン (KM バイオロジクス株式会社)

※2 JEV_I：日本脳炎ワクチン (GSK 社、本邦未承認)

※3 JEV_B：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (阪大微生物病研究会)

※4 HDCV：ヒト二倍体細胞を用いた細胞培養狂犬病ワクチン (Sanofi Pasteur 社、本邦未承認)

曝露後免疫

試験名	試験概要 (試験デザイン、 試験の目的)	対象	試験群	登録 例数	免疫原性 解析対象例数		
					14 日目	42 日目	
海外第Ⅲ相 臨床試験： V49_24 試験 (成人/小児を 含む) ⁸⁾ (評価資料)	非盲検、ランダム 化、健康人 (6 歳以 上 17 歳以下および 51 歳以上) 対象、本 剤の Essen 法と Zagreb 法の並行群 間比較試験 (免疫原性、安全 性)	健康人 6 歳以上 17 歳 以下	本剤 Essen 群 本剤 1.0mL を 0、 3、7、14、28 日目に 各 1 回の計 5 回 筋肉内注射	122	14 日目	42 日目	
					110 (PPS)	111 (PPS)	
			健康人 51 歳以上	本剤 Zagreb 群 本剤 1.0mL を 0 日 目に 2 回、7、21 日目に各 1 回の計 4 回筋肉内注射	121	14 日目	42 日目
						114 (PPS)	113 (PPS)
			健康人 51 歳以上	本剤 Essen 群 本剤 1.0mL を 0、 3、7、14、28 日目に 各 1 回の計 5 回 筋肉内注射	200	14 日目	42 日目
						188 (PPS)	183 (PPS)
	健康人 51 歳以上	本剤 Zagreb 群 本剤 1.0mL を 0 日 目に 2 回、7、21 日目に各 1 回の計 4 回筋肉内注射	201	14 日目	42 日目		
				190 (PPS)	188 (PPS)		
海外第Ⅳ相 臨床試験： V49_25 試験 (成人) ⁹⁾ (評価資料)	多施設共同、非盲 検、ランダム化、健 康人対象、本剤の Essen 法と Zagreb 法 の比較試験 (免疫原性、安全 性)	健康人 18 歳以上	本剤 Essen 群 本剤 1.0mL を 0、 3、7、14、28 日目に 各 1 回の計 5 回 筋肉内注射	124	120 (PPS)		
			本剤 Zagreb 群 本剤 1.0mL を 0 日 目に 2 回、7、21 日目に各 1 回の計 4 回筋肉内注射		126	124 (PPS)	
海外第Ⅲ相 臨床試験： 7T-304RA 試験 (成人/小児) ¹⁰⁾ (評価資料)	多施設共同、非盲 検、ランダム化、本 剤皮内注射 TRC 法 と PVRV ^{※5} 皮内注射 TRC 法の並行群間 比較検証試験 (免疫原性 (非劣 性))	狂犬病の疑い がある動物また は狂犬病と 確認されてい る動物と 72 時 間以内に接触 した者 (顔、手、 首または指を 咬まれた場合 は 24 時間以 内) 年齢不問	本剤 Essen 群 本剤 1.0mL を 0、 3、7、14、30、90 日目に各 1 回の計 6 回筋肉内注射	57 (HRIG ^{※6} 併用： 30)	37 (HRIG 併用：16) (PP)		
			本剤皮内注射 TRC 群 本剤 0.1mL を 0、 3、7 日目に各 2 回、 30、90 日目に各 1 回の計 8 回皮内注 射	79 (HRIG 併用： 44)	59 (HRIG 併用：28) (PP)		
			PVRV 皮内注射 TRC 群 PVRV0.1mL を 0、 3、7 日目に各 2 回、30、90 日目に 各 1 回の計 8 回皮 内注射	75 (HRIG 併用： 51)	59 (HRIG 併用：39) (PP)		

V. 治療に関する項目

試験名	試験概要 (試験デザイン、 試験の目的)	対象	試験群	登録 例数	免疫原性 解析対象例数
海外第IV相 臨床試験： M49P1 試験 (成人/小児) (参考資料)	多施設共同、評価者 盲検、ランダム化、 インド製とドイツ 製の本剤の比較な らびにインド製本 剤のロット間の同 等性の確認する並 行群間比較試験 (免疫原性、安全 性)	健康人 年齢不問	本剤 インド Essen 群 インド製の本剤 1.0mL を 0、3、7、 14、30 日目に各 1回の計5回筋肉 内注射	254	214 (PP)
			本剤 ドイツ Essen 群 ドイツ製の本剤 1.0mL を 0、3、7、 14、30 日目に各 1回の計5回筋肉 内注射	86	71 (PP)

※5 PVRV：精製ペロ細胞狂犬病ワクチン（Sanofi Pasteur 社、本邦未承認）

※6 HRIG：ヒト狂犬病免疫グロブリン（本邦未承認）

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）の全量で溶解し、次のとおり使用する。

〈曝露前免疫〉

1.0mL を 1 回量として、適切な間隔をおいて 3 回筋肉内に接種する。

〈曝露後免疫〉

1.0mL を 1 回量として、適切な間隔をおいて 4～6 回筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

曝露前免疫及び曝露後免疫の接種日の目安等は以下のとおりである。なお、接種要否及び接種スケジュールは世界保健機関（WHO）の推奨²⁾も参考に検討すること。

7.1 曝露前免疫（狂犬病の予防）

7.1.1 接種日の目安（1回目接種日を 0 日とする。）

	接種日の目安
3 回接種	0、7、21 日又は 0、7、28 日

7.1.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1 参照]

7.2 曝露後免疫（狂犬病の発病阻止）

7.2.1 接種日の目安（1回目接種日を 0 日とする。）

	接種日の目安
4 回接種	0（接種部位を変えて、2 箇所）に 1 回ずつ、計 2 回）、7、21 日
5 回接種	0、3、7、14、28 日
6 回接種	0、3、7、14、30、90 日

7.2.2 咬傷等の曝露を受けた場合には、以前に曝露前免疫を完了した者であっても、必ず曝露後免疫を行うこと。

(2) 臨床効果

1) 曝露前免疫（国内臨床試験）

20歳以上65歳未満の健康人109例を対象として、本剤1.0mLを0、7、28日の計3回筋肉内に接種した。本剤3回接種後の中和抗体保有率*は99.0%、中和抗体価の幾何平均抗体価は6.44IU/mLであった³⁾。

20歳未満の健康人34例を対象として、本剤1.0mLを0、7、28日の計3回筋肉内に接種した。本剤3回接種後の中和抗体保有率*は100.0%、中和抗体価の幾何平均抗体価は10.71IU/mLであった⁴⁾。

*中和抗体保有率の閾値：中和抗体価として0.5IU/mL以上

3) 承認時評価資料：曝露前免疫 国内第Ⅲ相臨床試験（357P3試験）

4) 承認時評価資料：曝露前免疫 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（357P2/3試験）

2) 曝露後免疫（海外臨床試験）

6歳以上17歳以下の健康人243例及び51歳以上の健康人401例を対象として、本剤1.0mLをEssen法又はZagreb法**で筋肉内に接種した。本剤初回接種後14日目の中和抗体価の幾何平均抗体価は、6歳以上17歳以下では14IU/mL (Essen法) 及び12IU/mL (Zagreb法) であり、51歳以上では7.89IU/mL (Essen法) 及び8.57IU/mL (Zagreb法) であった⁸⁾。

18歳以上の健康人250例を対象として、本剤1.0mLをEssen法又はZagreb法で筋肉内に接種した。本剤初回接種後14日目の中和抗体価の幾何平均抗体価はいずれも12IU/mLであった⁹⁾。

**Essen法：1回目接種日を0日とし、0、3、7、14、28日に接種（5回接種）

Zagreb法：1回目接種日を0日とし、0（接種部位を変えて、2箇所につき1回ずつ、計2回）、7、21日に接種（4回接種）

8) Li R, et al.: Hum Vac Immunother. 2015; 11 (2) : 435-442.

9) Mahendra BJ, et al.: Hum Vac Immunother. 2015; 11 (2) : 428-434.

[参考情報]¹⁰⁾

狂犬病の疑いがある動物又は狂犬病と確認されている動物と72時間以内に接触した者（顔、手、首又は指を咬まれた場合は24時間以内）57例（抗狂犬病免疫グロブリン（国内未承認）を投与された者を含む）を対象に、本剤1.0mLを0、3、7、14、30、90日の計6回筋肉内に接種した。観察期間（平均値352日、中央値376日）において、狂犬病を発症した被験者は認められなかった。

10) Briggs DJ, et al.: Bulletin of the World Health Organization. 2000; 78 (5) : 693-698.

6. 用法及び用量（抜粋）

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）の全量で溶解し、次のとおり使用する。

〈曝露前免疫〉

1.0mLを1回量として、適切な間隔をおいて3回筋肉内に接種する。

〈曝露後免疫〉

1.0mLを1回量として、適切な間隔をおいて4～6回筋肉内に接種する。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

<曝露前免疫>

(国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 357P2/3 試験⁴⁾)

20歳未満の健康人を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で、本剤を3回接種した後の免疫原性および安全性を検討した。

試験名	20歳未満の健康な日本人を対象に、本剤の免疫原性および安全性を検討することを目的とした、多施設共同非盲検非対照試験
目的	<p>20歳未満の健康な日本人を対象に本剤を3回接種した後の免疫原性および安全性を検討する。</p> <p><免疫原性></p> <p>(1) 本剤を3回筋肉内注射した後の中和抗体保有率 本剤を3回筋肉内注射した21日後(49日目)の狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し、中和抗体保有率[#]を確認する。 [#] 中和抗体保有率：中和抗体価0.5IU/mL以上の割合(WHO基準) WHOはRFFIT法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し、0.5IU/mL以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている²⁾</p> <p>(2) 本剤を3回筋肉内注射した後の幾何平均抗体価 本剤を3回筋肉内注射した21日後(49日目)の狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し、幾何平均抗体価を確認する。</p> <p><安全性> 本剤を3回接種した際の安全性を確認する。</p>
試験デザイン	第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	20歳未満の健康な日本人34例
主な組入れ基準	<p>(1) 同意取得時の年齢が20歳未満の健康な日本人</p> <p>(2) 被験者の代諾者から文書による同意が得られた者</p>
主な除外基準	<p>(1) 狂犬病ワクチンの接種歴のある者</p> <p>(2) 狂犬病免疫グロブリンの使用歴のある者</p> <p>(3) 治験薬の成分[†]に対して、アナフィラキシーを呈したことが明らかな者またはアレルギーを呈するおそれのある者 [†] 卵、ニワトリ由来タンパク質、ポリゼリン、テトラサイクリン、ネオマイシン、アムホテリシンB</p> <p>(4) 妊娠中の女性、妊娠している可能性のある女性、観察期間中に妊娠を希望する女性、授乳中の女性</p> <p>(5) 1回目治験薬接種前4か月以内に他の治験に参加し投与を受けた者または治験期間中に他の治験に参加予定の者</p> <p>(6) 1回目治験薬接種前3か月以内に輸血、血液製剤、血漿分画製剤またはガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、または6か月以内にガンマグロブリン製剤の大量療法(200mg/kg/日以上)を受けた者</p> <p>(7) 1回目治験薬接種日(0日目)から事後検査日(49日目)の期間中に海外渡航の計画のある者</p> <p>(8) 本治験の担当者および治験依頼者の近親者である者</p> <p>(9) その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者</p>
試験方法	本剤1.0mLを0、7、28日目に筋肉内注射し、RFFIT法により狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。

<p>評価項目</p>	<p><免疫原性> (1) 本剤を3回筋肉内注射した21日後(49日目)の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率 (2) 本剤を3回筋肉内注射した21日後(49日目)の狂犬病ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価 など <安全性> 有害事象および副反応</p>								
<p>結果</p>	<p><有効性(免疫原性)> 狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率および中和抗体の幾何平均抗体価</p> <table border="1" data-bbox="424 595 1445 707"> <thead> <tr> <th>例数</th> <th>3回接種後(日目)</th> <th>中和抗体保有率(%) [95%CI]</th> <th>中和抗体の幾何平均抗体価(IU/mL) [95%CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>34</td> <td>49</td> <td>100.0 [89.8, 100.0]</td> <td>10.71 [8.06, 14.23]</td> </tr> </tbody> </table> <p>解析対象集団：FAS 抗体保有：抗体価0.5IU/mL以上 (WHOはRFFIT法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し0.5IU/mL以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている) 中和抗体保有率の信頼区間：Wilsonスコア法に基づく95%CI 幾何平均抗体価の信頼区間：t分布に基づく95%CI</p> <p><安全性> 1回目接種日(0日目)から3回目接種後採血日(49日目)までを観察期間とし、本剤を接種した後の期間に発現した有害事象を集計した。 安全性解析対象34例において、観察期間中に、死亡、重篤な有害事象、接種中止に至った有害事象は発現しなかった。 副反応は23例(67.6%)に認められた。 特定局所副反応*1は20例(58.8%)に認められ、発現率が5%以上であった主な特定局所副反応は注射部位疼痛19例(55.9%)、注射部位紅斑7例(20.6%)、注射部位そう痒感7例(20.6%)、注射部位腫脹4例(11.8%)、注射部位硬結3例(8.8%)であった。 特定全身副反応*2は16例(47.1%)に認められ、発現率が5%以上であった主な特定全身副反応は、頭痛9例(26.5%)、筋肉痛6例(17.6%)、疲労4例(11.8%)、発熱3例(8.8%)、倦怠感3例(8.8%)、関節痛2例(5.9%)、悪心2例(5.9%)であった。 特定外副反応として食欲減退が1例(2.9%)に発現した。</p> <p style="text-align: right;">MedDRA/J (Ver16.1)</p> <p>*1 特定局所副反応：各接種6日後まで(接種当日を含めて7日間)の期間に発現した以下の事象 ・注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位そう痒感</p> <p>*2 特定全身副反応：各接種6日後まで(接種当日を含めて7日間)の期間に発現した以下の事象 ・発熱、頭痛、疲労、関節痛、筋肉痛、倦怠感、悪心、嘔吐、蕁麻疹</p>	例数	3回接種後(日目)	中和抗体保有率(%) [95%CI]	中和抗体の幾何平均抗体価(IU/mL) [95%CI]	34	49	100.0 [89.8, 100.0]	10.71 [8.06, 14.23]
例数	3回接種後(日目)	中和抗体保有率(%) [95%CI]	中和抗体の幾何平均抗体価(IU/mL) [95%CI]						
34	49	100.0 [89.8, 100.0]	10.71 [8.06, 14.23]						

4) 承認時評価資料：曝露前免疫 国内第II/III相臨床試験(357P2/3試験)

V. 治療に関する項目

(海外第Ⅱ相臨床試験 M49P2 試験⁷⁾)

12 か月以上 18 か月以下の健康なタイ人小児を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験で、本剤と JEV_B^{*}を同時接種した本剤 1.0mL 筋肉内注射 (3+1) 回群、本剤 0.5mL 筋肉内注射 (3+1) 回群、本剤 0.1mL 皮内注射 (3+1) 回群、本剤 0.1mL 皮内注射 (2+1) 回群での免疫原性、安全性および追加免疫反応を評価した。

※JEV_B：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（阪大微生物病研究会）

試験名	12 か月以上 18 か月以下の健康小児を対象に、本剤と JEV _B を同時接種した本剤 1.0mL 筋肉内注射 (3+1) 回群、本剤 0.5mL 筋肉内注射 (3+1) 回群、本剤 0.1mL 皮内注射 (3+1) 回群、本剤 0.1mL 皮内注射 (2+1) 回群での免疫原性、安全性および追加免疫反応を評価することを目的とした、非盲検ランダム化試験
目的	<p><免疫原性></p> <p>(1) 12 か月以上 18 か月以下の健康な小児を対象に、本剤を 3 回筋肉内注射した 1 年後に追加免疫として筋肉内注射した（本剤 1.0mL 筋肉内注射 (3+1) 回群）7 および 28 日後の中和抗体保有率を評価すること。</p> <p>(2) 12 か月以上 18 か月以下の健康な小児を対象に、本剤を 3 回半量筋肉内注射した 1 年後に追加免疫として筋肉内注射した（本剤 0.5mL 筋肉内注射 (3+1) 回群）7 および 28 日後の中和抗体保有率を評価すること。</p> <p>(3) 12 か月以上 18 か月以下の健康な小児を対象に、本剤を 3 回および 2 回皮内注射した 1 年後に追加免疫として皮内注射した（本剤 0.1mL 皮内注射 (3+1) 回群、本剤 0.1mL 皮内注射 (2+1) 回群）7 および 28 日後に中和抗体保有率を評価すること。</p> <p>(4) 本剤 3 回接種 21 日後（49 日目）での中和抗体保有率に関して、本剤の筋肉内および皮内注射の同等性を調べる。適切な抗体応答レベルとしての狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を以下のとおり定義する：</p> <ul style="list-style-type: none"> － 中和抗体価 0.5IU/mL 以上（WHO 基準） － 中和抗体価が 0.15IU/mL とほぼ等しく（ACIP 基準）、RFFIT 法での希釈血清 1:5 での完全なウイルス中和反応が認められる <p>(5) 狂犬病ウイルスに対する中和抗体価の長期持続性を評価すること。</p> <p>(6) 追加免疫直前に RFFIT 法により測定することで、異なる用法及び用量で初回免疫を実施した 1 年後の 0.5IU/mL 以上および 0.15IU/mL 以上の中和抗体価の長期持続性を評価すること。</p> <p>(7) 本剤の筋肉内および皮内接種での初回免疫後（初回免疫後に RFFIT 法により測定）および初回接種から 1 年後に行った追加免疫（追加免疫後に RFFIT 法により測定）での免疫原性（中和抗体の幾何平均抗体価）を評価すること。</p> <p>(8) JEV_Bを本剤と同時接種した場合または単独接種した場合の、初回免疫後および初回接種の 1 年後に行った追加免疫後での抗日本脳炎ウイルス抗体反応（希釈血清 1：10 で検出可能な抗体を持つ被接種者の割合）のパターンを調べる。</p> <p><安全性></p> <p>(1) 5 群におけるワクチンの安全性および忍容性を評価すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> － 本剤筋肉内接種および JEV_B皮下注射（本剤 1.0mL 筋肉内注射 (3+1) 回群および本剤 0.5mL 筋肉内注射 (3+1) 回群） － 本剤皮内接種および JEV_B皮下注射（本剤 0.1mL 皮内注射 (3+1) 回群および本剤 0.1mL 皮内注射 (2+1) 回群） － JEV_Bのみ皮下注射（JEV_B群）
試験デザイン	第Ⅱ相、非盲検、ランダム化試験
対象	12 か月以上 18 か月以下の健康なタイ人小児 200 例
主な組入れ基準	<p>(1) 病歴、身体検査、治験責任医師の判断により治験参加時に健康である者</p> <p>(2) 治験で予定された全ての来院が可能である者</p> <p>(3) 文書による同意が得られ、被験者の保護者が署名した者</p>

<p>主な除外基準</p>	<p>(1) 狂犬病ワクチンの接種歴がある者 (2) 日本脳炎ワクチンの接種歴または既往歴がある者 (3) 登録時に重度の急性または慢性の感染症を有する者 (4) 組入れ前7日以内に38℃（腋窩）以上の発熱や、抗生物質または抗ウイルス薬の全身療法を必要とする重度の急性または慢性の感染症を有した者 (5) 非経口、経口および吸入コルチコステロイド、免疫抑制剤またはその他特定の抗炎症薬により治療中である者、または、登録前2か月の間にクロロキンを服用した者 (6) 組入れ前14日以内に何らかのワクチンを接種した者 (7) 既知の免疫不全または自己免疫疾患を有する者 (8) 卵、卵製品へのアレルギー歴を有する者 (9) ネオマイシン、テトラサイクリン、アムホテリシン B に対する既知の過敏症を有する者 (10) 治験中に手術が計画されている者 (11) 同時期に他の治験に登録している者 (12) 治験期間終了までに試験施設の地域から離れる予定のある家族 (13) 熱性けいれんの既往歴を有する者 (14) 喘鳴の既往歴を有する者</p>
<p>試験方法</p>	<p>以下の5群に2:2:2:2:1の比でランダムに割付けた。初回免疫の用法及び用量は以下の通り。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 1.0mL 筋肉内注射 (3+1) 回群 (n=44、初回接種から1年後 n=36) 本剤 1.0mL を 0、7、28 日目に右大腿前外側の中央部へ筋肉内注射し、JEV_B 0.25mL を 0、7 日目に左大腿前外側の中央部へ皮下注射 ・本剤 0.5mL 筋肉内注射 (3+1) 回群 (n=45、初回接種から1年後 n=38) 本剤 0.5mL を 0、7、28 日目に右大腿前外側の中央部へ筋肉内注射し、JEV_B 0.25mL を 0、7 日目に左大腿前外側の中央部へ皮下注射 ・本剤 0.1mL 皮内注射 (3+1) 回群 (n=44、初回接種から1年後 n=39) 本剤 0.1mL を 0、7、28 日目に上腕へ皮内注射し、JEV_B 0.25mL を 0、7 日目に左大腿前外側の中央部へ皮下注射 ・本剤 0.1mL 皮内注射 (2+1) 回群 (n=44、初回接種から1年後 n=34) 本剤 0.1mL を 0、28 日目に上腕へ皮内注射し、JEV_B 0.25mL を 0、7 日目に左大腿前外側の中央部へ皮下注射 ・JEV_B 群 (n=23、初回接種から1年後 n=15) JEV_B 0.25mL を 0、7 日目に左大腿前外側の中央部へ皮下注射 <p>さらに、追加免疫として、いずれの群も 365 日目に初回免疫と同量の本剤および JEV_B 0.25mL を追加接種した (JEV_B 群は JEV_B 0.25mL のみ)。また、0、49、365、372、393 日目に採血し狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を RFFIT 法により測定した。</p>
<p>評価項目</p>	<p><免疫原性> 初回免疫後 49 日目および 365 日目の追加接種 7 日後 (372 日目) および 28 日後 (393 日目) の狂犬病ウイルスおよび日本脳炎ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価を各群で評価した。本試験において検定すべき帰無仮説はない。</p> <p><安全性> 即時型アレルギー反応が生じる可能性があるため、各接種後少なくとも 30 分間被接種者を観察した。接種後に生じる局所反応、全身反応および接種後の鎮痛薬/解熱薬の使用について、各接種 6 日後まで (接種当日を含めて 7 日間) に確認し、その期間に生じるあらゆる有害事象について情報を収集した。重篤な有害事象、医師の診察を必要とする有害事象および被接種者の試験の中止を伴う有害事象は、残りの試験期間中も収集した。</p>

V. 治療に関する項目

試験群	例数	＜有効性（免疫原性）＞ 本剤3回接種後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率および中和抗体の幾何平均抗体価		
		測定時点 （日目）	中和抗体保有率（%） [95%CI]	中和抗体の 幾何平均抗体価（IU/mL） [95%CI]
本剤 1.0mL 筋肉内注射 (3+1) 回群	30	49 ^[a]	100 [88, 100]	22 [15, 31]
		365 ^[b]	100 [88, 100]	4.01 [2.87, 5.59]
		372 ^[c]	100 [88, 100]	190 [121, 299]
		393 ^[d]	100 [88, 100]	150 [95, 235]
本剤 0.5mL 筋肉内注射 (3+1) 回群	31	49 ^[a]	100 [89, 100]	29 [21, 41]
		365 ^[b]	100 [89, 100]	3.74 [2.7, 5.19]
		372 ^[c]	100 [89, 100]	161 [103, 251]
		393 ^[d]	100 [89, 100]	208 [134, 325]
本剤 0.1mL 皮内注射 (3+1) 回群	32	49 ^[a]	100 [89, 100]	5.86 [4.17, 8.22]
		365 ^[b]	97 [84, 100]	1.23 [0.89, 1.7]
		372 ^[c]	100 [89, 100]	25 [16, 38]
		393 ^[d]	100 [89, 100]	30 [19, 46]
本剤 0.1mL 皮内注射 (2+1) 回群	28	49 ^[e]	100 [88, 100]	5.88 [4.09, 8.45]
		365 ^[b]	61 [41, 78]	0.45 [0.32, 0.64]
		372 ^[c]	100 [88, 100]	13 [8, 20]
		393 ^[d]	100 [88, 100]	11 [7, 18]
JEV _B 群	— ^[f]	— ^[f]	— ^[f]	— ^[f]

解析対象集団：393日目のPP
 [a] 3回接種21日後 [b] 追加接種時 [c] 追加接種の7日後 [d] 追加接種の28日後
 [e] 2回接種21日後 [f] —：該当なし
 抗体保有：抗体価0.5IU/mL以上
 （WHOはRFFIT法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し0.5IU/mL以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている）

結果 (つづき)	<安全性> 各接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）を観察期間とし、発現した有害事象を集計した。また、重篤な有害事象/医師の診察を必要とする有害事象/中止を伴うような有害事象は試験終了（最大で 393 日目）まで収集することとした。 特定副反応の安全性解析対象は 193 例（本剤 1.0mL 筋肉内注射（3+1）回群 42 例、本剤 0.5mL 筋肉内注射（3+1）回群 44 例、本剤 0.1mL 皮内注射（3+1）回群 44 例、本剤 0.1mL 皮内注射（2+1）回群 41 例、JEV _B 群 22 例）、有害事象の安全性解析対象は 200 例（本剤 1.0mL 筋肉内注射（3+1）回群 44 例、本剤 0.5mL 筋肉内注射（3+1）回群 45 例、本剤 0.1mL 皮内注射（3+1）回群 44 例、本剤 0.1mL 皮内注射（2+1）回群 44 例、JEV _B 群 23 例）であった。 観察期間中、死亡、重篤な副反応は認められなかった。 試験中止に至った有害事象は 5 例発現した動物咬傷であり、本剤 1.0mL 筋肉内注射（3+1）回群 1 例、本剤 0.1mL 皮内注射（3+1）回群 1 例、本剤 0.1mL 皮内注射（2+1）回群 1 例、JEV _B 群 2 例であった。 特定局所反応* ¹ 、特定全身反応* ² 、特定外副反応の発現例数と主な事象は次のとおりであった。						
	主な特定反応（いずれかの群で発現率 10%以上）						
			発現例数 (%)				
			本剤 1.0mL 筋肉内注射 (3+1) 回群 (n=42* ³)	本剤 0.5mL 筋肉内注射 (3+1) 回群 (n=44)	本剤 0.1mL 皮内注射 (3+1) 回群 (n=44)	本剤 0.1mL 皮内注射 (2+1) 回群 (n=41)	JEV _B 群 (n=22)
	全特定反応		39 (93%)	39 (89%)	40 (91%)	34 (83%)	20 (91%)
	特定局所反応*¹		19 (45%)	19 (43%)	28 (64%)	15 (37%)	—
	圧痛		17 (40%)	15 (34%)	19 (43%)	11 (27%)	—
	そう痒		7 (17%)	4 (9%)	8 (18%)	2 (5%)	—
	紅斑		0 (—)	2 (5%)	11 (25%)	5 (12%)	—
	特定全身反応*²		32 (76%)	34 (77%)	37 (84%)	31 (76%)	17 (77%)
	食欲減退		21 (50%)	17 (39%)	23 (52%)	11 (27%)	11 (50%)
	発熱 (腋窩温)	≥38.0°C	15 (37%)	16 (36%)	17 (39%)	17 (41%)	8 (36%)
		≥40.0°C	0 (—)	1 (2%)	2 (5%)	1 (2%)	0 (—)
	眠気		15 (36%)	13 (30%)	12 (27%)	10 (24%)	8 (36%)
	異常な泣き		13 (31%)	16 (36%)	14 (32%)	12 (29%)	6 (27%)
	嘔吐		12 (29%)	13 (30%)	12 (27%)	10 (24%)	9 (41%)
	下痢		11 (26%)	14 (32%)	21 (48%)	12 (29%)	7 (32%)
	易刺激性		10 (24%)	7 (16%)	10 (23%)	9 (22%)	4 (18%)
	発疹		2 (5%)	7 (16%)	6 (14%)	8 (20%)	3 (14%)

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	主な特定外有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上)				
	発現例数 (%)				
	本剤 1.0mL 筋肉内注射 (3+1) 回群 (n=44)	本剤 0.5mL 筋肉内注射 (3+1) 回群 (n=45)	本剤 0.1mL 皮内注射 (3+1) 回群 (n=44)	本剤 0.1mL 皮内注射 (2+1) 回群 (n=44)	JEV _B 群 (n=23)
特定外有害事象	24 (55%)	32 (71%)	36 (82%)	24 (55%)	16 (70%)
感染症および寄生虫症	19 (43%)	22 (49%)	34 (77%)	16 (36%)	11 (48%)
上気道感染	16 (36%)	17 (38%)	29 (66%)	10 (23%)	10 (43%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7%)	8 (18%)	4 (9%)	5 (11%)	2 (9%)
発熱	3 (7%)	7 (16%)	4 (9%)	3 (7%)	2 (9%)
胃腸障害	2 (5%)	7 (16%)	6 (14%)	7 (16%)	3 (13%)
下痢	1 (2%)	6 (13%)	6 (14%)	6 (14%)	3 (13%)

なお、特定外副反応は、本剤 1.0mL 筋肉内注射 (3+1) 回群で 7 例 (16%)、本剤 0.5mL 筋肉内注射 (3+1) 回群で 9 例 (20%)、本剤 0.1mL 皮内注射 (3+1) 回群で 7 例 (16%)、本剤 0.1mL 皮内注射 (2+1) 回群で 8 例 (18%) に認められ、JEV_B 群では認められなかった。

*1 特定局所反応：各接種 6 日後まで (接種当日を含めて 7 日間) に発現した以下の事象 (JEV_B 群は評価していない)

- ・注射部位圧痛、注射部位発赤／紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位そう痒

*2 特定全身反応：各接種 6 日後まで (接種当日を含めて 7 日間) に発現した以下の事象

- ・易刺激性、異常な泣き、眠気、嘔吐、下痢、発疹、食欲減退、発熱、鎮痛剤／解熱剤の使用

*3 発熱 (腋窩温) 解析症例数は 41 例

7) Pengsaa K, et al.: Ped Infect Dis J. 2009; 28 (4) : 335-337.

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈曝露前免疫〉

1.0mL を 1 回量として、適切な間隔をおいて 3 回筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

曝露前免疫及び曝露後免疫の接種日の目安等は以下のとおりである。なお、接種要否及び接種スケジュールは世界保健機関 (WHO) の推奨²⁾ も参考に検討すること。

7.1 曝露前免疫 (狂犬病の予防)

7.1.1 接種日の目安 (1 回目接種日を 0 日とする。)

	接種日の目安
3 回接種	0、7、21 日又は 0、7、28 日

7.1.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1 参照]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当なし

2) 比較試験

<曝露前免疫>

(国内第Ⅲ相臨床試験 357P3 試験³⁾)

20歳以上 65歳未満の健康な日本人を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で、本剤の対照ワクチン[※]に対する免疫原性の非劣性を検証した。

※対照ワクチン：乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン (KM バイオロジクス株式会社)

試験名	20歳以上 65歳未満の健康な日本人を対象に、本剤の対照ワクチンに対する免疫原性の非劣性を検証することを目的とした、対照ワクチン対照多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験
目的	<p>20歳以上 65歳未満の健康な日本人を対象に本剤の対照ワクチンに対する免疫原性の非劣性を検証する。</p> <p><免疫原性></p> <p>(1) 主要目的 本剤を3回筋肉内注射した21日後(49日目)の中和抗体保有率[#]が対照ワクチンを3回皮下注射した21日後(229日目)の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率に劣らないことを検証する。 # 中和抗体保有率：中和抗体価0.5IU/mL以上の割合 (WHO基準) WHOはRFFIT法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し、0.5IU/mL以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている²⁾</p> <p>(2) 副次目的 本剤を3回筋肉内注射した21日後(49日目)および対照ワクチンを3回皮下注射した21日後(229日目)の狂犬病ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価を確認する。</p> <p><安全性> 本剤または対照ワクチンを3回接種した際の安全性を比較する。</p>
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、評価者盲検、ランダム化、並行群間比較試験
対象	健康な日本人 220例
主な組入れ基準	<p>(1) 同意取得時の年齢が20歳以上 65歳未満の健康な日本人</p> <p>(2) 被験者から文書による同意が得られた者</p>
主な除外基準	<p>(1) 狂犬病ワクチンの接種歴のある者</p> <p>(2) 狂犬病免疫グロブリンの使用歴のある者</p> <p>(3) 治験薬の成分[†]に対して、アナフィラキシーを呈したことが明らかな者またはアレルギーを呈するおそれのある者 † 被験薬：卵、ニワトリ由来タンパク質、ポリゼリン、テトラサイクリン、ネオマイシン、アムホテリシンB † 対照薬：ゼラチン、カナマイシン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩</p> <p>(4) 妊娠中の女性、妊娠している可能性のある女性、観察期間中に妊娠を希望する女性、授乳中の女性</p> <p>(5) 1回目接種前4か月以内に、他の治験に参加し投与を受けた者または治験期間中に他の治験に参加予定の者</p> <p>(6) 1回目接種前3か月以内に輸血、血液製剤、血漿分画製剤またはガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、または6か月以内にガンマグロブリン製剤の大量療法(200mg/kg/日以上)を受けた者</p> <p>(7) 1回目接種日(0日目)から事後検査日(229日目)の期間中に海外渡航の計画のある者</p> <p>(8) 本治験の担当者および治験依頼者の近親者である者</p> <p>(9) その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者</p>

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>本剤群、対照ワクチン群にランダムに割付けた。 ・本剤群 (n=109、免疫原性解析対象 (FAS) n=105) 本剤 1.0mL を 0、7、28 日目に筋肉内注射 (208 日目には生理食塩液 1.0mL を筋肉内注射) ・対照ワクチン群 (n=111、免疫原性解析対象 (FAS) n=107) 対照ワクチン 1.0mL を 0、28 日目に皮下注射し (7 日目には生理食塩液 1.0mL を皮下注射)、208 日目に 1.0mL を皮下注射 RFFIT 法により狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。</p>																	
<p>評価項目</p>	<p><免疫原性> <u>主要評価項目</u> 本剤を 3 回筋肉内注射した 21 日後 (49 日目) および対照ワクチンを 3 回皮下注射した 21 日後 (229 日目) の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率 <u>副次評価項目</u> 本剤を 3 回筋肉内注射した 21 日後 (49 日目) および対照ワクチンを 3 回皮下注射した 21 日後 (229 日目) の狂犬病ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価 <安全性> 有害事象および副反応</p>																	
<p>結果</p>	<p><有効性 (免疫原性) > 狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率および中和抗体の幾何平均抗体価</p> <table border="1" data-bbox="424 936 1444 1249"> <thead> <tr> <th>試験群</th> <th>例数</th> <th>3 回接種後 (日目)</th> <th>中和抗体保有率 (%) [95%CI]</th> <th>中和抗体保有率の差 (%) (本剤群 - 対照ワクチン群) [95%CI]</th> <th>中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>105</td> <td>49</td> <td>99.0 [94.8, 99.8]</td> <td rowspan="2">1.0 [-3.5, 5.9]</td> <td>6.44 [5.36, 7.74]</td> </tr> <tr> <td>対照ワクチン群</td> <td>103</td> <td>229</td> <td>98.1 [93.2, 99.5]</td> <td>5.64 [4.56, 6.98]</td> </tr> </tbody> </table> <p>解析対象集団: FAS 抗体保有: 抗体価 0.5IU/mL 以上 (WHO は RFFIT 法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し 0.5IU/mL 以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている) 中和抗体保有率の信頼区間: Wilson スコア法に基づく 95%CI 中和抗体保有率の差の信頼区間: Newcombe 法に基づく 95%CI 幾何平均抗体価の信頼区間: t 分布に基づく 95%CI</p> <p><u>主要評価項目</u> 本剤を 3 回筋肉内注射した 21 日後 (49 日目) および対照ワクチンを 3 回皮下注射した 21 日後 (229 日目) の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率 [95%CI] は、それぞれ 99.0% [94.8, 99.8] および 98.1% [93.2, 99.5] であった。 中和抗体保有率の差 [95%CI] は 1.0% [-3.5, 5.9] であり、非劣性の限界値である Newcombe 法に基づく 95%CI の下限値が-10%以下でないことが確認できたことから、狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率について、対照ワクチン群に対する本剤群の非劣性が検証された。</p> <p><u>副次評価項目</u> 本剤を 3 回筋肉内注射した 21 日後 (49 日目) および対照ワクチンを 3 回皮下注射した 21 日後 (229 日目) の狂犬病ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価 [95%CI] は、それぞれ 6.44IU/mL [5.36, 7.74] および 5.64IU/mL [4.56, 6.98] であった。</p>	試験群	例数	3 回接種後 (日目)	中和抗体保有率 (%) [95%CI]	中和抗体保有率の差 (%) (本剤群 - 対照ワクチン群) [95%CI]	中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]	本剤群	105	49	99.0 [94.8, 99.8]	1.0 [-3.5, 5.9]	6.44 [5.36, 7.74]	対照ワクチン群	103	229	98.1 [93.2, 99.5]	5.64 [4.56, 6.98]
試験群	例数	3 回接種後 (日目)	中和抗体保有率 (%) [95%CI]	中和抗体保有率の差 (%) (本剤群 - 対照ワクチン群) [95%CI]	中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]													
本剤群	105	49	99.0 [94.8, 99.8]	1.0 [-3.5, 5.9]	6.44 [5.36, 7.74]													
対照ワクチン群	103	229	98.1 [93.2, 99.5]		5.64 [4.56, 6.98]													

結果 (つづき)	<安全性> 1回目接種日(0日目)から3回目接種後採血日(49日目)および4回目接種日(208日目)から事後検査日(229日目)までを観察期間とし、本剤または対照ワクチンを接種した後の期間に発現した有害事象を集計した。なお、生理食塩液接種後の期間(本剤群では208日目から229日目、対照ワクチン群では7日目から28日目)に発現した有害事象は集計していない。 安全性解析対象220例(本剤群109例、対照ワクチン群111例)における副反応はそれぞれ67例(61.5%)、71例(64.0%)に認められ、観察期間中に、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。 接種中止に至った有害事象が本剤群に2例3件発現した。1例は本剤1回目筋肉内注射後当日に蕁麻疹が発現し、もう1例は本剤1回目筋肉内注射後当日に蕁麻疹および末梢性浮腫が発現したため、以降の接種を中止した。対照ワクチン群では接種中止に至った有害事象は認められなかった。 主な特定局所副反応*1、特定全身副反応*2、特定外副反応は以下のとおりであった。		
	主な副反応(いずれかの群で発現率5%以上：特定外副反応は発現率2.5%以上)		
		発現例数(%)	
		本剤群(n=109)	対照ワクチン群(n=111)
	全副反応	67 (61.5%)	71 (64.0%)
	特定局所有害事象(特定局所副反応)*1	53 (48.6%)	62 (55.9%)
	注射部位疼痛	47 (43.1%)	40 (36.0%)
	注射部位紅斑	18 (16.5%)	48 (43.2%)
	注射部位そう痒感	8 (7.3%)	33 (29.7%)
	注射部位腫脹	6 (5.5%)	32 (28.8%)
	注射部位硬結	2 (1.8%)	16 (14.4%)
	特定全身副反応*2	29 (26.6%)	18 (16.2%)
	倦怠感	15 (13.8%)	12 (10.8%)
	頭痛	10 (9.2%)	10 (9.0%)
	筋肉痛	9 (8.3%)	2 (1.8%)
	特定外副反応	14 (12.8%)	13 (11.7%)
	注射部位内出血	3 (2.8%)	2 (1.8%)
	重感	3 (2.8%)	0 (—)
	注射部位熱感	0 (—)	5 (4.5%)
	MedDRA/J (Ver16.1) *1 特定局所副反応：各接種6日後まで(接種当日を含めて7日間)の期間に発現した以下の事象 ・注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位そう痒感 *2 特定全身副反応：各接種6日後まで(接種当日を含めて7日間)の期間に発現した以下の事象 ・発熱、頭痛、疲労、関節痛、筋肉痛、倦怠感、悪心、嘔吐、蕁麻疹		

3) 承認時評価資料：曝露前免疫 国内第Ⅲ相臨床試験(357P3試験)

2) World Health Organization (WHO). Expert Consultation on Rabies. WHO Technical Report Series 1012, 2018

V. 治療に関する項目

(国内第 I 相臨床試験 357P1 試験⁵⁾)

20 歳以上 40 歳以下の健康な日本人男性を対象とした国内第 I 相臨床試験で、本剤の免疫原性および安全性を検討した。

試験名	20 歳以上 40 歳以下の健康な日本人男性を対象に、本剤の免疫原性および安全性を検討したうえで、対照ワクチン [*] と比較検討することを目的とした、対照ワクチン対照評価者盲検ランダム化並行群間比較試験 <small>※対照ワクチン：乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン (KM バイオロジクス株式会社)</small>
目的	健康な日本人男性に対する本剤の免疫原性および安全性を検討する。併せて、対照ワクチンとの比較検討も行う。
試験デザイン	第 I 相、評価者盲検、ランダム化、並行群間比較試験
対象	健康な日本人男性 60 例
主な組入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の健康な日本人男性 (2) 文書による同意が得られた者
主な除外基準	(1) 狂犬病ワクチンの接種歴のある者 (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患などを有する者または医師により本治験参加が不適と判断される既往歴を有する者 (3) 過去にけいれんの既往のある者（熱性けいれんは除く） (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者および近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 (5) 治験薬の成分 [†] に対して、アナフィラキシーを呈したことが明らかな者またはアレルギーを呈するおそれのある者 <small>† 被験薬：卵、ニワトリ由来タンパク質、ポリゼリン、テトラサイクリン、ネオマイシン、アムホテリシン B</small> <small>† 対照薬：ゼラチン、カナマイシン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩</small> (6) これまでの予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者および全身性発疹などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 (7) 接種前 4 か月以内に、他の治験に参加し投与を受けた者または、治験期間中に他の治験に参加予定の者 (8) その他スクリーニング検査の結果などから、治験責任医師または治験分担医師が本治験の被験者として不適当と判断した者
試験方法	本剤群と対照ワクチン群にランダムに割付けた。 <ul style="list-style-type: none"> ・本剤群 (n=30、免疫原性解析対象 (FAS) n=29) 本剤 1.0mL を 0、7、28 日目に筋肉内注射 (6~12 か月後に生理食塩液 1.0mL を筋肉内注射) ・対照ワクチン群 (n=30、免疫原性解析対象 (FAS) n=27) 対照ワクチン 1.0mL を 0、28 日目に皮下注射し (7 日目には生理食塩液 1.0mL を皮下注射)、6~12 か月後に 1.0mL を皮下注射 RFFIT 法により狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。

<p>評価項目</p>	<p><免疫原性> <u>主要評価項目</u> 本剤群における3回筋肉内注射した14～28日後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率[#] # 中和抗体保有率: 中和抗体価が接種前に抗体陰性 (0.5IU/mL 未満) であった被接種者のうち、接種後に抗体陽性 (0.5IU/mL 以上) になった被接種者の割合 (WHO 基準) WHO は RFFIT 法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し、0.5IU/mL 以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている²⁾ <u>副次評価項目</u> 本剤群における3回筋肉内注射した14～28日後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価、3回目接種から14～28日後の中和抗体保有率および中和抗体の幾何平均抗体価の群間比較 など <安全性> 有害事象発現率、副反応発現率、臨床検査</p>																	
<p>結果</p>	<p><有効性 (免疫原性) > 狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率、中和抗体の幾何平均抗体価およびその比</p> <table border="1" data-bbox="424 909 1441 1223"> <thead> <tr> <th>試験群</th> <th>例数</th> <th>3回接種後 (日目)</th> <th>中和抗体保有率 (%) [95%CI]</th> <th>中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]</th> <th>幾何平均抗体価の比 (本剤群/対照ワクチン群) [95%CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>29</td> <td>49</td> <td>100.0 [88.3, 100.0]</td> <td>11.04 [8.15, 14.95]</td> <td rowspan="2">1.99 [1.13, 3.50]</td> </tr> <tr> <td>対照ワクチン群</td> <td>27</td> <td>229</td> <td>100.0 [87.5, 100.0]</td> <td>5.54 [3.35, 9.16]</td> </tr> </tbody> </table> <p>解析対象集団: FAS 抗体保有: 抗体価 0.5IU/mL 以上 (WHO は RFFIT 法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し 0.5IU/mL 以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている) 中和抗体保有率の信頼区間: Wilson スコア法に基づく 95%CI 幾何平均抗体価およびその比の信頼区間: t 分布に基づく 95%CI</p> <p><u>主要評価項目</u> 本剤群における3回筋肉内注射した14～28日後の中和抗体保有率[95%CI]は 100.0% [88.3, 100.0] であった。</p> <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 狂犬病ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価 本剤群における3回筋肉内注射した14～28日後の中和抗体の幾何平均抗体価[95%CI] は 11.04IU/mL [8.15, 14.95] であった。 ・ 3回目接種後の中和抗体保有率の群間比較 本剤群と対照ワクチン群の3回目接種から14～28日後の中和抗体保有率 [95%CI] はそれぞれ、100.0% [88.3, 100.0]、100.0% [87.5, 100.0] であった。 	試験群	例数	3回接種後 (日目)	中和抗体保有率 (%) [95%CI]	中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]	幾何平均抗体価の比 (本剤群/対照ワクチン群) [95%CI]	本剤群	29	49	100.0 [88.3, 100.0]	11.04 [8.15, 14.95]	1.99 [1.13, 3.50]	対照ワクチン群	27	229	100.0 [87.5, 100.0]	5.54 [3.35, 9.16]
試験群	例数	3回接種後 (日目)	中和抗体保有率 (%) [95%CI]	中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]	幾何平均抗体価の比 (本剤群/対照ワクチン群) [95%CI]													
本剤群	29	49	100.0 [88.3, 100.0]	11.04 [8.15, 14.95]	1.99 [1.13, 3.50]													
対照ワクチン群	27	229	100.0 [87.5, 100.0]	5.54 [3.35, 9.16]														

結果 (つづき)	<p>・3回目接種後の中和抗体の幾何平均抗体価の群間比較 本剤群と対照ワクチン群の3回目接種から14～28日後の中和抗体の幾何平均抗体価 [95%CI] はそれぞれ、11.04IU/mL [8.15, 14.95]、5.54IU/mL [3.35, 9.16] であった。対照ワクチン群に対する本剤群の幾何平均抗体価の比 [95%CI] は1.99 [1.13, 3.50] であった。</p>																																															
	<p><安全性> 1回目接種日(0日目)から3回目接種後採血日(49日目)および4回目接種日(208日目)から事後検査日(229日目)までを観察期間とし、本剤または対照ワクチンを接種した後の期間に発現した有害事象を集計した。なお、生理食塩液接種後の期間(本剤群では208日目から229日目、対照ワクチン群では7日目から28日目)に発現した有害事象は集計していない。 安全性解析対象60例(本剤群30例、対照ワクチン群30例)における副反応はそれぞれ18例(60.0%)、13例(43.3%)に認められ、観察期間中に、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。 接種中止に至った有害事象が本剤群に1例2件、対照ワクチン群に1例1件発現した。本剤群1例において1回目接種後当日に紅斑および局所腫脹が発現し、対照ワクチン群1例においては2回目接種後30分以内に発疹が出現したため、接種中止となった。 主な特定局所副反応*1、特定全身副反応*2、特定外副反応は以下のとおりであった。</p>																																															
	主な副反応 (いずれかの群で発現率5%以上)																																															
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">発現例数 (%)</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">本剤群 (n=30)</th> <th style="text-align: center;">対照ワクチン群 (n=30)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">全副反応</td> <td style="text-align: center;">18 (60.0%)</td> <td style="text-align: center;">13 (43.3%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">特定局所有害事象 (特定局所副反応) *1</td> <td style="text-align: center;">15 (50.0%)</td> <td style="text-align: center;">10 (33.3%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">注射部位疼痛</td> <td style="text-align: center;">14 (46.7%)</td> <td style="text-align: center;">8 (26.7%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">注射部位紅斑</td> <td style="text-align: center;">4 (13.3%)</td> <td style="text-align: center;">6 (20.0%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">注射部位そう痒感</td> <td style="text-align: center;">2 (6.7%)</td> <td style="text-align: center;">1 (3.3%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">注射部位腫脹</td> <td style="text-align: center;">0 (—)</td> <td style="text-align: center;">3 (10.0%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">注射部位硬結</td> <td style="text-align: center;">0 (—)</td> <td style="text-align: center;">2 (6.7%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">特定全身副反応*2</td> <td style="text-align: center;">6 (20.0%)</td> <td style="text-align: center;">4 (13.3%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">頭痛</td> <td style="text-align: center;">5 (16.7%)</td> <td style="text-align: center;">2 (6.7%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">疲労</td> <td style="text-align: center;">5 (16.7%)</td> <td style="text-align: center;">2 (6.7%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">倦怠感</td> <td style="text-align: center;">3 (10.0%)</td> <td style="text-align: center;">2 (6.7%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">関節痛</td> <td style="text-align: center;">0 (—)</td> <td style="text-align: center;">3 (10.0%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">特定外副反応</td> <td style="text-align: center;">3 (10.0%)</td> <td style="text-align: center;">6 (20.0%)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">重感</td> <td style="text-align: center;">1 (3.3%)</td> <td style="text-align: center;">2 (6.7%)</td> </tr> </tbody> </table>		発現例数 (%)		本剤群 (n=30)	対照ワクチン群 (n=30)	全副反応	18 (60.0%)	13 (43.3%)	特定局所有害事象 (特定局所副反応) *1	15 (50.0%)	10 (33.3%)	注射部位疼痛	14 (46.7%)	8 (26.7%)	注射部位紅斑	4 (13.3%)	6 (20.0%)	注射部位そう痒感	2 (6.7%)	1 (3.3%)	注射部位腫脹	0 (—)	3 (10.0%)	注射部位硬結	0 (—)	2 (6.7%)	特定全身副反応*2	6 (20.0%)	4 (13.3%)	頭痛	5 (16.7%)	2 (6.7%)	疲労	5 (16.7%)	2 (6.7%)	倦怠感	3 (10.0%)	2 (6.7%)	関節痛	0 (—)	3 (10.0%)	特定外副反応	3 (10.0%)	6 (20.0%)	重感	1 (3.3%)	2 (6.7%)
			発現例数 (%)																																													
		本剤群 (n=30)	対照ワクチン群 (n=30)																																													
	全副反応	18 (60.0%)	13 (43.3%)																																													
	特定局所有害事象 (特定局所副反応) *1	15 (50.0%)	10 (33.3%)																																													
	注射部位疼痛	14 (46.7%)	8 (26.7%)																																													
	注射部位紅斑	4 (13.3%)	6 (20.0%)																																													
注射部位そう痒感	2 (6.7%)	1 (3.3%)																																														
注射部位腫脹	0 (—)	3 (10.0%)																																														
注射部位硬結	0 (—)	2 (6.7%)																																														
特定全身副反応*2	6 (20.0%)	4 (13.3%)																																														
頭痛	5 (16.7%)	2 (6.7%)																																														
疲労	5 (16.7%)	2 (6.7%)																																														
倦怠感	3 (10.0%)	2 (6.7%)																																														
関節痛	0 (—)	3 (10.0%)																																														
特定外副反応	3 (10.0%)	6 (20.0%)																																														
重感	1 (3.3%)	2 (6.7%)																																														
MedDRA/J (Ver16.1)																																																
*1 特定局所副反応：各接種6日後まで(接種当日を含めて7日間)の期間に発現した以下の事象 ・注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位そう痒感																																																
*2 特定全身副反応：各接種6日後まで(接種当日を含めて7日間)の期間に発現した以下の事象 ・発熱、頭痛、疲労、関節痛、筋肉痛、倦怠感、悪心、嘔吐、蕁麻疹																																																

5) 承認時評価資料：曝露前免疫 国内第I相臨床試験(357P1試験)

2) World Health Organization (WHO). Expert Consultation on Rabies. WHO Technical Report Series 1012, 2018

(海外第Ⅲ相臨床試験 V49_23 試験⁶⁾)

18歳以上65歳以下の健康人を対象に、本剤の異なる2つの用法及び用量のいずれかに沿った本剤と JEV₁ ※の同時/単独接種における免疫原性の非劣性を検証した。

※JEV₁：日本脳炎ワクチン（GSK社、本邦未承認）

試験名	18歳以上65歳以下の健康人を対象に、本剤の異なる2つの用法及び用量のいずれかに沿った本剤と JEV ₁ の同時/単独接種における免疫原性の非劣性を検証することを目的とした、多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験
目的	<p><免疫原性></p> <p>(1) 主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤短期+JEV₁短期群の免疫応答が本剤 1.0mL 筋肉内群の免疫応答と比較して非劣性であることを検証すること。非劣性検定は、最終有効ワクチン接種の7日後に RFFIT 法により測定した狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率[#]に基づく。 中和抗体保有率：中和抗体価 0.5IU/mL 以上の割合（WHO 基準） WHO は RFFIT 法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し、0.5IU/mL 以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている²⁾ 本剤短期+JEV₁短期群の JEV₁ に対する免疫応答が JEV₁ 通常群の免疫応答と比較して非劣性であることを検証すること。非劣性検定は、最終有効ワクチン接種の28日後に測定した50%プラーク減少中和試験（以下、PRNT₅₀）での抗体価が1:10以上である被接種者の割合に基づく。 <p>これら2つの主要目的は独立した目的とし、非劣性検定はそれぞれで行う。</p> <p>(2) 副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤+JEV₁通常群の本剤群に対する本剤への免疫応答の非劣性を検証すること。非劣性検定は、本剤の最終接種から28日後に測定した狂犬病ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価に基づく。 本剤+JEV₁通常群の JEV₁ 通常群に対する JEV₁ への免疫応答の非劣性を検証すること。非劣性検定は、JEV₁ の最終接種から28日後に測定した PRNT₅₀ の幾何平均抗体価に基づく。 本剤短期+JEV₁短期群の本剤群に対する本剤への免疫応答の非劣性を検証すること。非劣性は、本剤の最終接種から28日後に測定した狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率に基づく。 本剤短期+JEV₁短期群の JEV₁ 通常群に対する JEV₁ への免疫応答の非劣性を検証すること。非劣性検定は、JEV₁ の最終接種から7日後に測定した PRNT₅₀ が1:10以上である被接種者割合に基づく。 本剤を接種した全試験群での、0、7、14、35、56、90、180、365日目の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率および中和抗体の幾何平均抗体価を測定し、免疫応答の動態を評価すること。 本剤+短期 JEV₁短期群での0、14、21、35、56、90、180、365日目、本剤+JEV₁通常群および JEV₁通常群での0、35、56、180日目の PRNT₅₀ が1:10以上である被接種者の割合および PRNT₅₀ の幾何平均抗体価を測定し、免疫応答の動態を評価すること。 <p><安全性></p> <p>本剤の異なる2つの曝露前免疫の用法及び用量のいずれかに沿った JEV₁ 同時/単独接種における、本剤、JEV₁ の安全性と忍容性を評価すること。</p>
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、評価者盲検、ランダム化、並行群間比較試験
対象	18歳以上65歳以下の健康人 661例
主な組入れ基準	<p>(1) 18歳から65歳まで（65歳を含む）の男性および女性</p> <p>(2) 国の規制要件に従い本治療の性質を説明されたのち、書面により同意した被験者</p> <p>(3) 病歴、身体検査、治験担当医師の判定により健康であると判定された者</p> <p>(4) 実施治験計画書の定めるところにより安全性評価を記録するため、タッチキー電話を利用することができ、eDiary を使用できる者</p>

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<p>(1) 本剤または JEV₁ の添付文書に記載されている禁忌または注意に該当する者 (2) 狂犬病の既往歴のある者、狂犬病免疫グロブリンの投与または日本脳炎ワクチンの接種を受けたことのある者 (3) 0 日目でのワクチン接種の 14 日前から 42 日までに抗マラリア薬（メフロキンなど）を現在服用中あるいは服用を予定している被験者</p>
<p>試験方法</p>	<p>以下の 4 群に 4 : 3 : 4 : 1 の比でランダムに割付けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤群（n=221、免疫原性解析対象（PPS） n=207） 本剤 1.0mL を 0、7、28 日目に右腕または右大腿前外側へ筋肉内注射し（3 日目には生理食塩液 1.0mL を筋肉内注射）、生理食塩液 0.5mL を 0、7、28 日目に左腕へ筋肉内注射 本剤+JEV₁ 通常群（n=167、免疫原性解析対象（PPS） n=157） 本剤 1.0mL を 0、7、28 日目に右腕または右大腿前外側へ筋肉内注射し（3 日目には生理食塩液 1.0mL を筋肉内注射）、JEV₁ 0.5mL を 0、28 日目に左腕へ筋肉内注射（7 日目には生理食塩液 0.5mL を筋肉内注射） 本剤短期+JEV₁ 短期群（n=217、免疫原性解析対象（PPS） n=209） 本剤 1.0mL を 0、3、7 日目に右腕または右大腿前外側へ筋肉内注射し（28 日目には生理食塩液 1.0mL を筋肉内注射）、JEV₁ 0.5mL を 0、7 日目に左腕へ筋肉内注射（28 日目には生理食塩液 0.5mL を筋肉内注射） JEV₁ 通常群（n=56） JEV₁ 0.5mL を 0、28 日目に左腕へ筋肉内注射し（7 日目には生理食塩液 0.5mL を筋肉内注射）、生理食塩液 1.0mL を 0、3、7、28 日目に右腕または右大腿前外側へ筋肉内注射 <p>いずれの群も、0、7、14、21、35、56、90、180、365 日目に採血し、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価（RFFIT 法）並びに日本脳炎ウイルスに対する中和抗体価（PRNT₅₀）を測定した。</p>
<p>評価項目</p>	<p><免疫原性> <u>主要評価項目</u> 本剤の最終接種から 7 日後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率、JEV₁ の最終接種から 28 日後の日本脳炎ウイルスに対する PRNT₅₀ での抗体価が 1 : 10 以上である被接種者の割合 <u>副次評価項目</u> 本剤の最終接種から 28 日後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価、JEV₁ の最終接種から 28 日後の日本脳炎ウイルスに対する PRNT₅₀ での幾何平均抗体価</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> 各ワクチン接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）に特定局所反応および特定全身反応が発現した被接種者の割合 0 日目（ワクチン接種後）から 56 日目（診療所来院の完了時）までの全ての有害事象（重篤な有害事象および被接種者の試験の中止を伴う有害事象を含む） 56 日目（診療所来院の完了後）から 365 日目（または試験終了）までのワクチンに関連した全ての重篤な有害事象および併用薬

＜有効性（免疫原性）＞				
狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率および中和抗体の幾何平均抗体価				
試験群	例数	3回接種後 (日目)	中和抗体保有率 (%) [95%CI]	中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]
本剤群	207	35	100 [a] [97, 100]	13 [a] [11, 15]
本剤+ JEV ₁ 通常群	157	35	100 [a] [98, 100]	14 [a] [12, 17]
本剤短期+ JEV ₁ 短期群	209	14	100 [b] [97, 100]	26 [b] [22, 30]
JEV ₁ 通常群	— [c]	— [c]	— [c]	— [c]
中和抗体保有率の差 (%) [97.5%CI]				
(本剤短期+JEV ₁ 短期群 - 本剤群)			0 [-2.8, 2.8]	
<p>[a] 35日目 PPS [b] 14日目 PPS [c] — : 該当なし 抗体保有: 抗体価 0.5IU/mL 以上 (WHOは RFFIT 法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し 0.5IU/mL 以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている) 中和抗体保有率の信頼区間: Clopper-Pearson 法に基づく 95%CI 中和抗体保有率の差の信頼区間: Miettinen and Nurminen 法に基づく 97.5%CI</p> <p>主要評価項目評価時期における本剤群、本剤+JEV₁通常群、本剤短期+JEV₁短期群の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率はいずれも 100%であった。本剤短期+JEV₁短期群と本剤群の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率の差 [97.5%CI] は 0% [-2.8, 2.8] であった。その結果、主要評価の非劣性の基準として設定した「中和抗体保有率の差 (本剤短期+JEV₁短期群-本剤群) の 97.5%CI の下限が、非劣性マージン-5%より大きい」を満たしており、本剤短期+JEV₁短期群の本剤群に対する非劣性が検証された。</p>				
＜安全性＞				
<p>1回目接種日 (0日目) から 56日目までを観察期間とし、発現した有害事象を集計した。さらに 56日目から 365日目の期間では、接種したワクチンと因果関係のある重篤な有害事象のみを収集した。</p> <p>安全性解析対象 659例 (本剤群 220例、本剤+JEV₁通常群 166例、本剤短期+JEV₁短期群 217例、JEV₁通常群 56例) のうち、0日目から 365日目までに、本剤短期+JEV₁短期群で 1例が死亡したが、本剤との因果関係はないと判断された。</p> <p>重篤な副反応は 3例 5件で発現し、その内訳は JEV₁通常群の 1例で発現した眼瞼浮腫、全身性そう痒、本剤群の 1例で発現した心房細動と同じく本剤群の 1例で発現した失神、頻脈であった。そのうち、JEV₁通常群の 1例が試験を中止した。</p> <p>特定局所反応*1、特定全身反応*2、特定外副反応の発現例数と主な事象は次のとおりであった。</p>				

結果

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	主な特定反応（いずれかの群で発現率5%以上）				
	発現例数（%）				
	本剤群 (n=220)	本剤＋ JEV ₁ 通常群 (n=166)	本剤短期＋ JEV ₁ 短期群 (n=217)	JEV ₁ 通常群 (n=56)	
全特定反応	181 (82%)	137 (83%)	185 (85%)	44 (79%)	
特定局所反応* ¹	160 (73%)	125 (75%)	161 (74%)	35 (63%)	
疼痛	125 (57%)	85 (51%)	116 (53%)	30 (54%)	
紅斑	77 (35%)	41 (25%)	59 (27%)	11 (20%)	
硬結	47 (21%)	25 (15%)	31 (14%)	8 (14%)	
特定全身反応* ²	136 (62%)	99 (60%)	144 (66%)	30 (54%)	
頭痛	85 (39%)	62 (37%)	88 (41%)	17 (30%)	
疲労	84 (38%)	54 (33%)	93 (43%)	19 (34%)	
筋肉痛	60 (27%)	50 (30%)	75 (35%)	9 (16%)	
悪心	35 (16%)	18 (11%)	30 (14%)	8 (14%)	
関節痛	29 (13%)	13 (8%)	29 (13%)	3 (5%)	
食欲減退	27 (12%)	19 (11%)	24 (11%)	9 (16%)	
	主な特定外副反応（いずれかの群で発現率5%以上）				
	発現例数（%）				
	本剤群 (n=220)	本剤＋ JEV ₁ 通常群 (n=166)	本剤短期＋ JEV ₁ 短期群 (n=217)	JEV ₁ 通常群 (n=56)	
特定外副反応	49 (22%)	30 (18%)	49 (23%)	6 (11%)	
感染症および寄生虫症	14 (6%)	5 (3%)	10 (5%)	2 (4%)	
鼻咽頭炎	11 (5%)	4 (2%)	8 (4%)	2 (4%)	
	<p>*1 特定局所反応：各接種6日後まで（接種当日を含めて7日間）に発現した以下の事象。ただし、7日を超えて継続する場合は、特定外有害事象とする。 ・注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位疼痛</p> <p>*2 特定全身反応：各接種6日後まで（接種当日を含めて7日間）に発現した以下の事象。ただし、13日目、34日目を超えて継続する場合は、特定外有害事象とする。 ・食欲減退、悪心、疲労、筋肉痛、関節痛、頭痛</p> <p>副反応のその他の指標：発熱、鎮痛剤／解熱剤の使用</p>				

6) Cramer JP, et al.: Journal of travel medicine. 2016; 23 (3) : taw011.

2) World Health Organization (WHO) . Expert Consultation on Rabies. WHO Technical Report Series 1012, 2018

6. 用法及び用量（抜粋）

〈曝露前免疫〉

1.0mL を1回量として、適切な間隔をおいて3回筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

曝露前免疫及び曝露後免疫の接種日の目安等は以下のとおりである。なお、接種要否及び接種スケジュールは世界保健機関（WHO）の推奨²⁾も参考に検討すること。

7.1 曝露前免疫（狂犬病の予防）

7.1.1 接種日の目安（1回目接種日を0日とする。）

	接種日の目安
3回接種	0、7、21日又は0、7、28日

7.1.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1 参照]

＜曝露後免疫＞

(海外第Ⅲ相臨床試験 V49_24 試験⁸⁾)

6歳以上17歳以下および51歳以上の健康人を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤をEssen法(5回接種)またはZagreb法(4回接種)で接種した際の免疫原性の非劣性を検証した。

試験名	6歳以上17歳以下および51歳以上の健康人を対象に、本剤をEssen法(5回接種)またはZagreb法(4回接種)で接種した際の免疫原性の非劣性を検証することを目的とした非盲検並行群間比較試験
目的	<p>＜免疫原性＞</p> <p>(1) 主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> 中国の6歳以上17歳以下を対象に、本剤のZagreb法の従来のEssen法に対する免疫原性の非劣性を示す。免疫原性は、14日目の中和抗体の幾何平均抗体価で評価する。 中国の51歳以上を対象に、本剤のZagreb法の従来のEssen法に対する免疫原性の非劣性を示す。免疫原性は、14日目の中和抗体の幾何平均抗体価で評価する。 <p>(2) 副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> 用法及び用量群および年齢群ごとに、14日目の中和抗体保有率[#]を評価する。 # 中和抗体保有率：中和抗体価0.5IU/mL以上の割合(WHO基準) WHOはRFFIT法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し、0.5IU/mL以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている²⁾ 用法及び用量群および年齢群ごとに、42日目の抗体反応を、中和抗体の幾何平均抗体価と中和抗体保有率で評価する。 <p>＜安全性＞</p> <p>6歳以上17歳以下と51歳以上を対象に、本剤をEssen法で接種した場合とZagreb法で接種した場合の、安全性と忍容性を、特定反応および特定外有害事象の報告によって評価する。</p>
試験デザイン	第Ⅲ相、非盲検、ランダム化、並行群間比較試験
対象	6歳以上17歳以下243例、51歳以上401例
主な組入れ基準	<p>(1) 組入れ時に年齢6歳以上17歳以下または51歳以上</p> <p>(2) 既往歴、理学検査、治験責任医師の臨床判断により組入れ時に健康である者</p> <p>(3) 現地の規制上の要件に従って試験の性質を説明した後に、本人、親(または法的保護者)が書面でインフォームドコンセントを提出している者、書面による同意が可能な被験者の場合には書面によるアセントを提出している者</p> <p>(4) 試験手順に従うことができ、フォローアップの間参加することができる者</p>
主な除外基準	<p>(1) 製品特性概要に従い、本剤の接種が禁忌である者、特別な注意が必要な者</p> <p>(2) 治験薬接種予定日前の3日以内に37.5°C以上の発熱(腋窩温)があった者</p> <p>(3) ネオマイシン、テトラサイクリン、アムホテリシンBに対して過敏症であることが明らかな者、ポリゼリン、ニワトリタンパク、卵製品、その他の成分など、本剤の添加剤に対してアレルギーであることが明らかな者</p> <p>(4) 狂犬病ワクチンまたは狂犬病免疫グロブリンの投与を受けたことがある者</p> <p>(5) 現在抗マラリア薬(メフロキンなど)の投与を受けているか、0日目の治験薬接種前14日から42日目の試験終了までに投与を受ける予定がある者</p>
試験方法	<p>各年齢群を部分集団に層化し(6歳以上17歳以下は6歳以上11歳以下と12歳以上17歳以下、51歳以上は51歳以上60歳以下と61歳以上)、Essen法とZagreb法の2群にランダムに割付けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> Essen群(6歳以上17歳以下 122例、51歳以上 200例) 本剤1.0mLを0、3、7、14、28日目に各1回の計5回筋肉内注射 Zagreb群(6歳以上17歳以下 121例、51歳以上 201例) 本剤1.0mLを0日目に2回、7、21日目に各1回の計4回筋肉内注射 <p>いずれの群も0、14(可能であればワクチン接種前)、42日目に採血を行い、RFFIT法により狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。</p>

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p><免疫原性> <u>主要評価項目</u> 14日目の狂犬病ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価 <u>副次評価項目</u> 14、42日目の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率</p> <p><安全性> 各ワクチン接種6日後まで（接種当日を含めて7日間）に特定局所反応が発現した被接種者の割合 各ワクチン接種6日後まで（接種当日を含めて7日間）に特定全身反応とその他の反応が発現した被接種者の割合 0日目（ワクチン接種後）から42日目の試験終了までに発現した全ての有害事象（重篤な有害事象、試験の中止を伴った有害事象を含む） 0日目から42日目までの全ての併用薬</p>																																																		
<p>結果</p>	<p><有効性（免疫原性）> 狂犬病ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価および幾何平均抗体価の比</p> <table border="1" data-bbox="424 869 1442 1335"> <thead> <tr> <th rowspan="3">測定時点 (解析対象集団)</th> <th colspan="3">6歳以上17歳以下</th> <th colspan="3">51歳以上</th> </tr> <tr> <th colspan="2">中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]</th> <th rowspan="2">幾何平均抗体価の比 (Zagreb群/Essen群)</th> <th colspan="2">中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]</th> <th rowspan="2">幾何平均抗体価の比 (Zagreb群/Essen群)</th> </tr> <tr> <th>Essen群 (n=110)</th> <th>Zagreb群 (n=114)</th> <th>Essen群 (n=188)</th> <th>Zagreb群 (n=190)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0日目 (PPS)</td> <td>0.054 [0.05, 0.058]</td> <td>0.052 [0.048, 0.056]</td> <td>0.96 [0.87, 1.06]</td> <td>0.06 [0.055, 0.066]</td> <td>0.057 [0.052, 0.063]</td> <td>0.95 [0.84, 1.09]</td> </tr> <tr> <td>14日目 (PPS)</td> <td>14 [12, 16]</td> <td>12 [10, 14]</td> <td>0.84 [0.69, 1.02]</td> <td>7.89 [6.75, 9.21]</td> <td>8.57 [7.34, 10]</td> <td>1.09 [0.87, 1.35]</td> </tr> </tbody> </table> <p>各年齢集団について、両群の幾何平均抗体価の比をEssen群とZagreb群、年齢部分集団、試験実施施設を要因としたANOVAで計算した。 幾何平均抗体価の比と、幾何平均抗体価の比の95%CIは、対数変換した力価の最小二乗平均の差と95%CIの上限と下限を累乗して構成した。</p> <p>中和抗体保有率 [95%CI] (%)</p> <table border="1" data-bbox="424 1541 1442 1769"> <thead> <tr> <th rowspan="2">測定時点 (解析対象集団)</th> <th colspan="2">6歳以上17歳以下</th> <th colspan="2">51歳以上</th> </tr> <tr> <th>Essen群</th> <th>Zagreb群</th> <th>Essen群</th> <th>Zagreb群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14日目 (PPS)</td> <td>100 [97, 100] (110/110)</td> <td>100 [97, 100] (114/114)</td> <td>99 [97, 100] (187/188)</td> <td>99 [97, 100] (189/190)</td> </tr> <tr> <td>42日目 (PPS)</td> <td>100 [97, 100] (111/111)</td> <td>100 [97, 100] (113/113)</td> <td>100 [98, 100] (183/183)</td> <td>100 [98, 100] (188/188)</td> </tr> </tbody> </table> <p>抗体保有：抗体価0.5IU/mL以上 (WHOはRFFIT法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し0.5IU/mL以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている) 中和抗体保有率の信頼区間：Clopper-Pearson法に基づく95%CI</p>	測定時点 (解析対象集団)	6歳以上17歳以下			51歳以上			中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]		幾何平均抗体価の比 (Zagreb群/Essen群)	中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]		幾何平均抗体価の比 (Zagreb群/Essen群)	Essen群 (n=110)	Zagreb群 (n=114)	Essen群 (n=188)	Zagreb群 (n=190)	0日目 (PPS)	0.054 [0.05, 0.058]	0.052 [0.048, 0.056]	0.96 [0.87, 1.06]	0.06 [0.055, 0.066]	0.057 [0.052, 0.063]	0.95 [0.84, 1.09]	14日目 (PPS)	14 [12, 16]	12 [10, 14]	0.84 [0.69, 1.02]	7.89 [6.75, 9.21]	8.57 [7.34, 10]	1.09 [0.87, 1.35]	測定時点 (解析対象集団)	6歳以上17歳以下		51歳以上		Essen群	Zagreb群	Essen群	Zagreb群	14日目 (PPS)	100 [97, 100] (110/110)	100 [97, 100] (114/114)	99 [97, 100] (187/188)	99 [97, 100] (189/190)	42日目 (PPS)	100 [97, 100] (111/111)	100 [97, 100] (113/113)	100 [98, 100] (183/183)	100 [98, 100] (188/188)
測定時点 (解析対象集団)	6歳以上17歳以下			51歳以上																																															
	中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]		幾何平均抗体価の比 (Zagreb群/Essen群)	中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]		幾何平均抗体価の比 (Zagreb群/Essen群)																																													
	Essen群 (n=110)	Zagreb群 (n=114)		Essen群 (n=188)	Zagreb群 (n=190)																																														
0日目 (PPS)	0.054 [0.05, 0.058]	0.052 [0.048, 0.056]	0.96 [0.87, 1.06]	0.06 [0.055, 0.066]	0.057 [0.052, 0.063]	0.95 [0.84, 1.09]																																													
14日目 (PPS)	14 [12, 16]	12 [10, 14]	0.84 [0.69, 1.02]	7.89 [6.75, 9.21]	8.57 [7.34, 10]	1.09 [0.87, 1.35]																																													
測定時点 (解析対象集団)	6歳以上17歳以下		51歳以上																																																
	Essen群	Zagreb群	Essen群	Zagreb群																																															
14日目 (PPS)	100 [97, 100] (110/110)	100 [97, 100] (114/114)	99 [97, 100] (187/188)	99 [97, 100] (189/190)																																															
42日目 (PPS)	100 [97, 100] (111/111)	100 [97, 100] (113/113)	100 [98, 100] (183/183)	100 [98, 100] (188/188)																																															

結果 (つづき)	<p><u>主要評価項目</u></p> <p>14日目の中和抗体の幾何平均抗体価の比（Zagreb 群/Essen 群） [95%CI] は、6歳以上17歳以下では0.84 [0.69, 1.02] であり、51歳以上では1.09 [0.87, 1.35] であった。その結果、主要評価の非劣性の基準として設定した「幾何平均抗体価の比（Zagreb 群/Essen 群）の95%CIの下限が、非劣性マージン0.5より大きい」を満たしており、6歳以上17歳以下および51歳以上における Zagreb 法（4回接種）の Essen 法（5回接種）に対する非劣性が検証された。</p>																															
	<p><u>副次評価項目</u></p> <p>中和抗体保有率は、14日目では6歳以上17歳以下で Essen 群 100%、Zagreb 群 100% であり、51歳以上で Essen 群 99%、Zagreb 群 99%であった。42日目では、いずれの群も 100%であった。</p>																															
	<p><安全性></p> <p>1回目接種（0日目）から試験終了（42日目）までを観察期間とし、発現した有害事象を集計した。</p> <p><u>6歳以上17歳以下</u></p> <p>6歳以上17歳以下の安全性解析対象240例（Essen 群 119例、Zagreb 群 121例）において、観察期間中の死亡例、重篤な副反応、試験中止に至った副反応は認められなかった。特定局所反応*1、特定全身反応*2、特定外副反応の発現例数と主な事象は次のとおりであった。</p>																															
	<p>主な特定反応（いずれかの群で発現率10%以上）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">発現例数 (%)</th> </tr> <tr> <th>Essen 群 (n=119)</th> <th>Zagreb 群 (n=121)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>特定局所反応*1</td> <td>50 (42%)</td> <td>50 (41%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">疼痛</td> <td>n=118</td> <td>n=119</td> </tr> <tr> <td>47 (40%)</td> <td>45 (38%)</td> </tr> <tr> <td>特定全身反応*2</td> <td>30 (25%)</td> <td>36 (30%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">疲労</td> <td>n=118</td> <td>n=119</td> </tr> <tr> <td>15 (13%)</td> <td>18 (15%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">筋肉痛</td> <td>n=118</td> <td>n=119</td> </tr> <tr> <td>13 (11%)</td> <td>11 (9%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">食欲減退</td> <td>n=118</td> <td>n=119</td> </tr> <tr> <td>10 (8%)</td> <td>14 (12%)</td> </tr> </tbody> </table>		発現例数 (%)		Essen 群 (n=119)	Zagreb 群 (n=121)	特定局所反応*1	50 (42%)	50 (41%)	疼痛	n=118	n=119	47 (40%)	45 (38%)	特定全身反応*2	30 (25%)	36 (30%)	疲労	n=118	n=119	15 (13%)	18 (15%)	筋肉痛	n=118	n=119	13 (11%)	11 (9%)	食欲減退	n=118	n=119	10 (8%)	14 (12%)
	発現例数 (%)																															
	Essen 群 (n=119)	Zagreb 群 (n=121)																														
特定局所反応*1	50 (42%)	50 (41%)																														
疼痛	n=118	n=119																														
	47 (40%)	45 (38%)																														
特定全身反応*2	30 (25%)	36 (30%)																														
疲労	n=118	n=119																														
	15 (13%)	18 (15%)																														
筋肉痛	n=118	n=119																														
	13 (11%)	11 (9%)																														
食欲減退	n=118	n=119																														
	10 (8%)	14 (12%)																														

	主な特定外副反応（いずれかの群で発現率 2%以上）	
	発現例数（%）	
	Essen 群 (n=119)	Zagreb 群 (n=121)
特定外副反応	6 (5%)	9 (7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3%)	5 (4%)
発熱	1 (1%)	3 (2%)
疲労	1 (1%)	2 (2%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3%)	0 (—)
アレルギー性皮膚炎	2 (2%)	0 (—)

51 歳以上
51 歳以上の安全性解析対象 400 例（Essen 群 200 例、Zagreb 群 200 例）において、観察期間中の死亡、重篤な副反応は認められなかったが、試験中止に至った副反応は Essen 群の 2 例に認められ、その内訳は頭痛、注射部位疼痛、発熱が発現した 1 例と疲労、頭痛が発現した 1 例であった。
特定局所反応*1、特定全身反応*2、特定外副反応の発現例数と主な事象は次のとおりであった。

	主な特定反応（いずれかの群で発現率 5%以上）	
	発現例数（%）	
	Essen 群 (n=200)	Zagreb 群 (n=200)
特定局所反応*1	28 (14%)	18 (9%)
疼痛	n=200	n=197
	22 (11%)	18 (9%)
特定全身反応*2	23 (12%)	21 (11%)
疲労	n=200	n=197
	7 (4%)	9 (5%)

	主な特定外副反応（いずれかの群で発現率 2%以上）	
	発現例数（%）	
	Essen 群 (n=200)	Zagreb 群 (n=200)
特定外副反応	15 (8%)	5 (3%)
神経系障害	6 (3%)	1 (1%)
頭痛	3 (2%)	0 (—)

*1 特定局所反応：各接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）（次回接種が 7 日未満の場合は次回接種まで）に発現した以下の事象
・注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位疼痛
*2 特定全身反応：各接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）（次回接種が 7 日未満の場合は次回接種まで）に発現した以下の事象
・食欲減退、悪心、頭痛、筋肉痛、疲労、関節痛
その他の副反応：発熱、鎮痛剤／解熱剤の使用

結果
(つづき)

8) Li R, et al.: Hum Vac Immunotherap. 2015; 11 (2) : 435-442.

2) World Health Organization (WHO) . Expert Consultation on Rabies. WHO Technical Report Series 1012, 2018

6. 用法及び用量（抜粋）本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）の全量で溶解し、次のとおり使用する。

〈曝露前免疫〉 1.0mL を 1 回量として、適切な間隔をおいて 3 回筋肉内に接種する。

〈曝露後免疫〉 1.0mL を 1 回量として、適切な間隔をおいて 4～6 回筋肉内に接種する。

(海外第IV相臨床試験 V49_25 試験⁹⁾)

18歳以上の健康人を対象とした海外第IV相臨床試験で、本剤を Essen 法（5回接種）または Zagreb 法（4回接種）で接種した際の免疫原性の非劣性を検証した。

試験名	18歳以上の健康人を対象に、本剤を Essen 法（5回接種）または Zagreb 法（4回接種）で接種した際の免疫原性の非劣性検証することを目的とした多施設共同非盲検ランダム化比較試験
目的	<p><免疫原性></p> <p>(1) 主要目的 14日目に各試験群における狂犬病ウイルス中和抗体に対する幾何平均抗体価を測定し、本剤の従来 of Essen 法と比較した場合の Zagreb 法の非劣性を検証する。</p> <p>(2) 副次目的 7、14、42日目に各試験群（Essen 群および Zagreb 群）の中和抗体保有率[#]を評価する。 # 中和抗体保有率：中和抗体価 0.5IU/mL以上の割合（WHO 基準） WHO は RFFIT 法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し、0.5IU/mL以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている²⁾ 中和抗体の幾何平均抗体価を測定し、7、42日目に各試験群の幾何平均抗体価の比（Zagreb 群/Essen 群）を評価する。</p> <p><安全性> 有害事象および重篤な有害事象に関して、2種類の曝露後免疫における本剤の安全性プロファイルを評価する。</p>
試験デザイン	第IV相、多施設共同、非盲検、ランダム化比較試験
対象	18歳以上の健康人 250例
主な組入れ基準	18歳以上の健康人で、試験のための来院が可能であり、曝露後予防および採血に関して組入れ時に同意書を提出している者。
主な除外基準	重篤、急性または慢性疾患は除外理由である。 過去の狂犬病ワクチン接種を証明する公的記録を有することは除外基準と見なす。 本試験前最長2か月間にわたり抗マalaria薬による治療を受けていた被験者についても、本試験の参加から除外する。
試験方法	Essen 法と Zagreb 法の2群にランダムに割付けた。 ・Essen 群 (n=124) 本剤 1.0mL を 0、3、7、14、28日目に各1回の計5回筋肉内注射 ・Zagreb 群 (n=126) 本剤 1.0mL を 0日目に2回、7、21日目に各1回の計4回筋肉内注射 いずれの群も 0、7、14、42日目に被接種者から採血し（接種前に実施）、RFFIT 法により狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。

<p>評価項目</p>	<p><免疫原性> <u>主要評価項目</u> 14 日目の狂犬病ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価 <u>副次評価項目</u> 7、14、42 日目の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率、中和抗体の幾何平均抗体価 など</p> <p><安全性> ・即時型過敏症反応の可能性があるため、全ての被接種者を接種後 30 分以上観察する。 ・報告された有害事象、重篤な有害事象の頻度および発生率の観点から、全ての被接種者の安全性を評価する。 有害事象は接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）、あるいは次回の接種時まで収集する（どちらか早いほうを選択）。 医学的に留意すべき有害事象および重篤な有害事象は、被接種者が同意書に署名した日から、被接種者が試験への参加を中止する日（42 日目）まで収集する。 なお、Essen 群については、最初の 3 回の間隔は 7 日間未満である。したがって、初回および 2 回目の接種に関しては有害事象の収集期間が短くなる。</p>																													
<p>結果</p>	<p><有効性（免疫原性）> 狂犬病ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価および幾何平均抗体価の比</p> <table border="1" data-bbox="424 987 1442 1245"> <thead> <tr> <th rowspan="2">測定時点 (解析対象集団)</th> <th colspan="2">中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]</th> <th rowspan="2">幾何平均抗体価の比 (Zagreb 群/Essen 群)</th> </tr> <tr> <th>Essen 群 (n=120)</th> <th>Zagreb 群 (n=124)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 日目 (PPS)</td> <td>0.099 [0.083, 0.12]</td> <td>0.09 [0.076, 0.11]</td> <td>0.91 [0.72, 1.15]</td> </tr> <tr> <td>14 日目 (PPS)</td> <td>12 [11, 13]</td> <td>12 [11, 13]</td> <td>1.03 [0.89, 1.19]</td> </tr> </tbody> </table> <p>幾何平均抗体価の比と、その比の 95%CI は、対数変換した力価の最小二乗平均の差と 95% CI の上限と下限を累乗して構成した。</p> <p>中和抗体保有率 [95%CI] (%)</p> <table border="1" data-bbox="424 1397 1442 1760"> <thead> <tr> <th>測定時点 (解析対象集団)</th> <th>Essen 群</th> <th>Zagreb 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 日目 (FAS)</td> <td>9 [5, 15] (11/123)</td> <td>6 [3, 12] (8/126)</td> </tr> <tr> <td>7 日目 (FAS)</td> <td>97 [92, 99] (119/123)</td> <td>74 [65, 81] (92/125)</td> </tr> <tr> <td>14 日目 (FAS)</td> <td>100 [97, 100] (123/123)</td> <td>100 [97, 100] (124/124)</td> </tr> <tr> <td>42 日目 (FAS)</td> <td>100 [97, 100] (121/121)</td> <td>100 [97, 100] (124/124)</td> </tr> </tbody> </table> <p>抗体保有：抗体価 0.5IU/mL 以上 (WHO は RFFIT 法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し 0.5IU/mL 以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている) 中和抗体保有率の信頼区間：Clopper-Pearson 法に基づく 95%CI</p>	測定時点 (解析対象集団)	中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]		幾何平均抗体価の比 (Zagreb 群/Essen 群)	Essen 群 (n=120)	Zagreb 群 (n=124)	0 日目 (PPS)	0.099 [0.083, 0.12]	0.09 [0.076, 0.11]	0.91 [0.72, 1.15]	14 日目 (PPS)	12 [11, 13]	12 [11, 13]	1.03 [0.89, 1.19]	測定時点 (解析対象集団)	Essen 群	Zagreb 群	0 日目 (FAS)	9 [5, 15] (11/123)	6 [3, 12] (8/126)	7 日目 (FAS)	97 [92, 99] (119/123)	74 [65, 81] (92/125)	14 日目 (FAS)	100 [97, 100] (123/123)	100 [97, 100] (124/124)	42 日目 (FAS)	100 [97, 100] (121/121)	100 [97, 100] (124/124)
測定時点 (解析対象集団)	中和抗体の幾何平均抗体価 (IU/mL) [95%CI]		幾何平均抗体価の比 (Zagreb 群/Essen 群)																											
	Essen 群 (n=120)	Zagreb 群 (n=124)																												
0 日目 (PPS)	0.099 [0.083, 0.12]	0.09 [0.076, 0.11]	0.91 [0.72, 1.15]																											
14 日目 (PPS)	12 [11, 13]	12 [11, 13]	1.03 [0.89, 1.19]																											
測定時点 (解析対象集団)	Essen 群	Zagreb 群																												
0 日目 (FAS)	9 [5, 15] (11/123)	6 [3, 12] (8/126)																												
7 日目 (FAS)	97 [92, 99] (119/123)	74 [65, 81] (92/125)																												
14 日目 (FAS)	100 [97, 100] (123/123)	100 [97, 100] (124/124)																												
42 日目 (FAS)	100 [97, 100] (121/121)	100 [97, 100] (124/124)																												

結果 (つづき)	<p><u>主要評価項目</u> 14日目の中和抗体の幾何平均抗体価の比(Zagreb群/Essen群)[95%CI]は1.03[0.89,1.19]であり、主要評価の非劣性の基準として設定した「幾何平均抗体価の比(Zagreb群/Essen群)の95%CIの下限が、非劣性マージン0.667より大きい」を満たしており、Zagreb法(4回接種)のEssen法(5回接種)に対する非劣性が検証された。</p> <p><u>副次評価項目</u> 中和抗体保有率は、7日目ではEssen群97%、Zagreb群74%であり、14、42日目ではいずれの群も100%であった。</p> <p><安全性> 1回目接種(0日目)から試験終了(42日目)までを観察期間とし、発現した有害事象を集計した。 安全性解析対象249例(Essen群123例、Zagreb群126例)において、観察期間中に、死亡、重篤な有害事象は発現しなかった。有害事象の発現により試験中止に至った症例はZagreb群1例(悪寒、注射部位疼痛、発熱)であった。 特定反応(特定局所反応および特定全身反応)は設定しなかった。 副反応は、Essen群で13例(11%)、Zagreb群で5例(4%)に認められた。主な副反応はEssen群では注射部位疼痛8例(7%)などであり、Zagreb群では注射部位疼痛3例(2%)、発熱3例(2%)などであった。</p>
-------------	---

9) Mahendra BJ, et al.: Hum Vac Immunotherap. 2015; 11 (2) : 428-434.

2) World Health Organization (WHO) . Expert Consultation on Rabies. WHO Technical Report Series 1012, 2018

6. 用法及び用量(抜粋) 本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)の全量で溶解し、次のとおり使用する。
 <曝露前免疫> 1.0mLを1回量として、適切な間隔をおいて3回筋肉内に接種する。
 <曝露後免疫> 1.0mLを1回量として、適切な間隔をおいて4~6回筋肉内に接種する。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

- ・日本脳炎ワクチンの同時接種試験(M49P2⁷⁾試験、V49_23⁶⁾試験)

「V. 治療に関する項目(4) 探索的試験<曝露前免疫>(海外第II相臨床試験 M49P2試験)」、「V. 治療に関する項目(5) 検証的試験 2) 比較試験<曝露前免疫>(海外第III相臨床試験 V49_23試験)」の項参照

7) Pengsaa K, et al.: Ped Infect Dis J. 2009; 28 (4) : 335-337.

6) Cramer JP, et al.: Journal of travel medicine. 2016; 23 (3) : taw011.

[参考情報]

- ・狂犬病の動物と接触した者を対象とした臨床試験(7T-304RA試験)

年齢不問で、72時間以内に狂犬病の疑いがある又は狂犬病と確認されている動物と接触(顔、手、首、指を咬まれた場合は24時間以内)した者211例を対象とした海外第III相非盲検並行群間比較試験において、本剤1.0mLをEssen法*、本剤0.1mLをTRC法*又は精製ペロ細胞狂犬病ワクチン0.1mLをTRC法で接種した。本剤Essen法の初回接種後14日目の中和抗体価の幾何平均抗体価は12.3IU/mLであった。また、本剤Essen群で観察期間中(範囲:1~582日)において、生存率は100%であった。副反応発現頻度は、本剤Essen群で18%(10/57例)であった。主な有害事象は、本剤Essen群では発熱、治癒異常各9%(各5/57例)、上気道感染7%(4/57例)であった。

*Essen法:1回目接種日を0日とし、0、3、7、14、30、90日に筋肉内に接種(6回接種)

TRC法:1回目接種日を0日とし、0、3、7日(接種部位を変えて、2箇所1回ずつ)、30、90日に皮内接種

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

組織培養不活化狂犬病ワクチン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）をニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得られたウイルスをβ-プロピオラクトンで不活化した後、しょ糖密度勾配遠心で濃縮・精製し、安定剤を加え充填・凍結乾燥した狂犬病の予防を目的としたワクチンである。本剤は免疫原性により中和抗体の産生を誘導し、狂犬病に対する予防効果を発現する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 免疫原性試験

①マウスを用いた免疫原性試験¹¹⁾

雌 NMRI 系マウス (n=16/群) に、本剤高力価製剤、本剤、ヒト二倍体細胞狂犬病ワクチン (HDCV) 高力価製剤および HDCV 低力価製剤を、1 回量 1mL として単回、もしくは 1 回量 0.5mL として反復 (0、7 日目) 皮下注射した。14、28 日目に Standard mouse neutralization test (SMNT) にて中和抗体価を測定したところ、14 日目から検出可能なレベルの抗体産生が誘導された。ワクチンの種類およびワクチンの力価の違いによる中和抗体のレベルに差は認められなかった。

マウス免疫原性試験の中和抗体価

ワクチン	力価 (IU/mL)	抗体価 (幾何平均値、IU/mL)			
		単回皮下投与群 (n=16)		反復皮下投与群 (n=16)	
		Day 14 (IU/mL)	Day 28 (IU/mL)	Day 14 (IU/mL)	Day 28 (IU/mL)
本剤高力価製剤	8.3	62.7	143.4	240.7	497.6
HDCV 高力価製剤	7.0	25.8	132.7	278.9	655.9
本剤	2.7	173.7	143.2	293.7	293.7
HDCV 低力価製剤	2.5	107.1	68.2	220.5	250.0

②カニクイザルを用いた免疫原性試験¹²⁾

カニクイザル (n=6/群) に、本剤または HDCV 低力価製剤を 1 回量 1mL として単回および反復 (0、3、7、14、30、90 日目) 筋肉内投与した。7、30 日目に SMNT にて中和抗体価を測定したところ、7 日目には、全てのサルで検出可能なレベルの中和抗体が誘導された。

カニクイザル免疫原性試験の中和抗体価

ワクチン	力価 (IU/mL)	抗体価 (幾何平均値、IU/mL)			
		単回投与群 (n=6)		反復投与群 (n=6)	
		Day 7	Day 30	Day 7	Day 30
本剤	2.7	0.5	3.9	0.7	11.1
HDCV 低力価製剤	2.5	0.6	5.3	0.9	27.9

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 狂犬病ウイルス固定毒 CVS27 株を用いた発症防御（曝露前免疫）試験¹³⁾

モルモット (n=10/群) に 1 回量 1mL として 3 段階希釈 (ヒトへの接種量の 1/5、1/25、1/125 量) した本剤または HDCV 低力価製剤を単回皮下投与し (0 日目)、31 日目に、固定毒 CVS27 株を $10^{6.0}$ ICLD₅₀ (大脳内半数致死量) /dose で筋肉内投与した。28 日目に SMNT にて中和抗体価を測定したところ、ヒトへの接種量の 1/125 量の HDCV 低力価製剤を投与したモルモットのみ生存率が 50%であったが、残りの全てのモルモットは固定毒 CVS27 株による発症から防御された。一方、コントロール群の生存率は 0%であった。これらの生存率は、固定毒 CVS27 株投与前の抗体価と相関した。

固定毒 CVS27 株を用いたモルモット発症防御（曝露前免疫）試験の抗体価および生存数（28 日目）

群	ワクチンの力価 (IU/mL)	希釈率	平均抗体価 (IU/mL)	生存数 ^[a] (%)
本剤 単回皮下投与群	2.7	1/ 5	8.6	9 / 9 (100%)
		1/ 25	8.6	9 / 9 (100%)
		1/ 125	2.3	6 / 6 (100%)
HDCV 低力価製剤 単回皮下投与群	2.5	1/ 5	9.6	8 / 8 (100%)
		1/ 25	4.0	9 / 9 (100%)
		1/ 125	<0.18	3 / 6 (50%)
Control 群	—	—	—	0/10 (0%)

[a] 固定毒 CVS27 株投与前の採血により死亡したため、10 匹に満たない群あり。

3) 狂犬病ウイルス固定毒 CVS27 株を用いた発症防御（曝露後免疫）試験

①マウス¹⁴⁾

雌 NMRI 系マウス (n=16/群) に固定毒 CVS27 株を 1.5MLD₅₀ (マウス半数致死量) /dose または 20MLD₅₀/dose で筋肉内投与した後 (0 日目)、1 回量 0.2mL として本剤、HDCV、マウス脳由来狂犬病ワクチン (SMBV) または安定剤を 3 時間後、1、2、3、4 日目に筋肉内投与した。固定毒 CVS27 株を 1.5MLD₅₀/dose で投与し曝露後免疫を実施した結果、本剤群の 50~56%、HDCV 群の 50%、SMBV 群の 25%、安定剤群の 12%が生じた。固定毒 CVS27 株を 20MLD₅₀/dose で投与し曝露後免疫を実施した結果、いずれの群でも生存率は 0%であった。

固定毒 CVS27 株を用いたマウス発症防御（曝露後免疫）試験の抗体価および生存数（28 日目）

固定毒 CVS27 株の ウイルス量 (MLD ₅₀ /dose)	群	ワクチンの力価 (IU/mL)	生存数 (%) ^[a]
1.5	本剤群	2.7	8 / 16 (50%)
	本剤高力価製剤群	7.5	9 / 16 (56%)
	HDCV 群	5.0	8 / 16 (50%)
	SMBV 群	2.8	4 / 16 (25%)
	安定剤群	—	2 / 16 (12%)
20	本剤群	2.7	0 / 16 (0%)
	本剤高力価製剤群	7.5	0 / 16 (0%)
	HDCV 高力価製剤群	7.0	0 / 16 (0%)
	安定剤群	—	0 / 16 (0%)

[a] 小数第一位切り捨て

②モルモット¹⁵⁾

モルモット (n=10/群) に固定毒 CVS27 株を 1.5MLD₅₀/dose で筋肉内投与した後 (0 日目)、1 回量を 0.5mL として本剤、HDCV、SMBV または安定剤を 3 時間後、1、2、3、4 日目に筋肉内投与した。その結果、本剤群、本剤高力価製剤群の 60%、HDCV 群の 10%、SMBV 群の 20%、安定剤群の 10% が生存した。

固定毒 CVS27 株を用いたモルモット発症防御 (曝露後免疫) 試験の抗体価および生存数 (28~42 日目)

群	ワクチンの力価 (IU/mL)	生存数 (%)
本剤群	2.7	6/10 (60%)
本剤高力価製剤群	7.5	6/10 (60%)
HDCV 群	5.0	1/10 (10%)
SMBV 群	2.8	2/10 (20%)
安定剤群	—	1/10 (10%)

4) 狂犬病ウイルス街上市毒 NYC 株を用いた発症防御 (曝露後免疫) 試験¹⁶⁾

雌 NMRI 系マウス (n=16/群) に街上市毒 NYC 株を 5LD₅₀/dose で筋肉内投与した後 (0 日目)、1 回量を 0.2mL (羊脳由来狂犬病ワクチン [SEMPLE] は 0.6mL) として、本剤、HDCV、SMBV、安定剤を 3 時間後、1、2、3、4 日目、もしくは本剤、HDCV、アヒル胚細胞狂犬病ワクチン (DEV)、SEMPLE、安定剤を 1、2、3、4、7 日目に筋肉内投与した。その結果、本剤群の 50~93%、HDCV 群の 25~75%、DEV 群の 75%、SMBV 群の 25%、SEMPLE 群の 31%、安定剤群の 0~25% が生存した。

街上市毒 NYC 株を用いたマウス発症防御 (曝露後免疫) 試験の抗体価および生存数

群	投与時期	ワクチンの力価 (IU/mL)	生存数 (% [a])
本剤群	3 時間後、1、2、3、4 日目	2.7	14/16 (87%)
HDCV 高力価製剤群		7.0	11/16 (68%)
SMBV 群		<1.0	4/16 (25%)
安定剤群		—	0/16 (0%)
本剤群	1、2、3、4、7 日目	2.7	8/16 (50%)
本剤高力価製剤群		7.5	12/16 (75%)
HDCV 高力価製剤群		7.0	4/16 (25%)
安定剤群		—	0/16 (0%)
本剤群	1、2、3、4、7 日目	2.7	11/16 (68%)
本剤高力価製剤群		7.5	15/16 (93%)
HDCV 群		5.0	10/16 (62%)
DEV 群		4.3	12/16 (75%)
SEMPLE 群		<0.7	5/16 (31%)
安定剤群		—	1/16 (6%)
本剤群	1、2、3、4、7 日目	2.7	13/16 (81%)
本剤高力価製剤群		7.5	15/16 (93%)
HDCV 群		5.0	12/16 (75%)
安定剤群		—	4/16 (25%)

[a] 小数第一位切り捨て

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

薬効を裏付ける試験において、作用発現時間および持続時間の検討を行った（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

- (3) 排泄速度
該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

8. 透析等による除去率
該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

2.1 明らかな発熱を呈している者

2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

2.3 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者

2.4 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

ただし、曝露後免疫を目的とした使用に限り、予防接種上の有益性を考慮して接種を行うこと。

（解説）

予防接種法第7条（予防接種を行ってはならない場合）および予防接種法施行規則の第2条（予防接種を受けることが適当でない者）に定められた者を参考に設定している。

2.1 「明らかな発熱」とは、通常 37.5℃以上を指す。一般に発熱は予期しない疾患の前駆症状である場合もあるので、このような場合には接種を中止するのが原則である。

2.2 一般に、発熱を呈している者（前述）や急性疾患にかかっている者は、回復するまで接種を延期する。その理由は、もとの病気がどう進展するかをみる必要があり、ワクチンの副反応と、もとの疾患の症状が重くなることを懸念し、さらにもとの疾患の症状をワクチンの副反応と間違われることを避けるためである。

2.3 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の接種により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の接種に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を接種しないこと。

2.4 上記に掲げる者以外の予防接種を行うことが不適当な状態にある者について個別ケース毎に接種医により判断されることとなる。

ただし、狂犬病が発症するとほぼ必ず死に至ることから、曝露後免疫を目的とした使用に限り、治療上の有益性を考慮する必要がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 8.3 本剤は安定剤としてゼラチンの分解物を重合させたゼラチン由来物質（ポリゼリン）を含有している。ゼラチン含有製剤の接種により、ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.4 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.5 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後 30 分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

（解説）

- 8.1 本剤は現時点では「予防接種法」にて定期接種されるワクチンではないが、「予防接種実施規則」および「定期接種実施要領」を参照して接種されることが望ましいため設定した。
 <参考>
 厚生労働省ホームページより
 予防接種実施規則 (<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=333M50000100027>)
 定期接種実施要領 (<https://www.mhlw.go.jp/content/001083451.pdf>)
- 8.2 本剤の接種前には、問診、検温、視診、聴診等の診察を行い、接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）または接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）等を調べる「予診」が必須とされているため設定した。
 なお、予診については定期接種実施要領の第 1（総論）「10 予診並びに予防接種不相当者及び予防接種要注意者」にも規定されている。
- 8.3 ゼラチンを含む薬や食品に対して、ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫など）などの過敏症の既往歴のある者等には、健康状態および体質を勘案し、診察および接種適否の判断を慎重に行うこと。その上で、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- 8.4 定期接種実施要領の第 1（総論）「12 接種時の注意」の規定に基づき、被接種者および保護者に対する注意事項を設定した。
- 8.5 失神による転倒等を避けるため、「失神・血管迷走神経反応」の内容について詳細に記載し、接種時には座らせるなどの状態で被接種者の状態を観察するよう、注意喚起を設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

9.1.1 ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して過敏症の既往歴のある者

[8.3 参照]

9.1.2 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

[9.2、9.3 参照]

9.1.3 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.4 過去にけいれんの既往のある者

9.1.5 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

9.1.6 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの、テトラサイクリン、ネオマイシン、アムホテリシン B に対してアレルギーを呈するおそれのある者

9.1.7 血小板減少症や凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者 筋肉内接種により出血するおそれがある。

（解説）

定期接種実施要領の第 1（総論）「7 予防接種の実施計画」の「予防接種の判断を行うに際して注意を要する者」を参考に設定している。

9.1.1 本剤は安定剤としてゼラチンの分解物を重合させたゼラチン由来物質であるポリゼリンを含有している。ゼラチン含有製剤の接種により、ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）があらわれたとの報告がある。

9.1.2 主として慢性の疾患を対象とした規定である。

これらの患者は感染症の罹患によって原疾患が重篤になることも多く、予防接種を必要とするが、主治医の意見や保護者との相談により接種の可否を判断する必要がある。

9.1.3 繰り返し接種を行わなければならないワクチンについての注意である。

以前と同じ種類のワクチン接種によって、高熱などの全身症状を呈したことがある者に対しては、以後の接種を中止するか、予防的薬剤使用などの配慮が必要となる。

また、種類の異なるワクチンによって副反応が生じた既往は、その様子をよく問診する必要がある。

9.1.4 接種後にけいれんが起こった場合、それが後にてんかんとなったり、発達の遅れが明らかになったりすることがあり、何年も後の心身障害と接種との因果関係が問題となる。そのため、けいれんの既往のある者に対しては特に慎重に接種する必要がある。

9.1.5 免疫不全をきたす恐れのある疾患を有する者（HIV 感染など）、免疫機能異常をきたす恐れのある治療を受けている患者、先天性免疫不全症が判明している患者といった免疫抑制状態にある者では、十分な免疫応答が得られない可能性がある。免疫不全患者において、接触状況の WHO が定めた基準でカテゴリー II/III の曝露後の接種については、5 回接種を推奨する。

9.1.6 本剤は、製造工程でニワトリ胚初代培養細胞および抗生物質を使用している。このため、これらの成分にアレルギーがあることがわかっている者には、本剤接種により同様のアレルギーを発現する可能性があるため接種しないように注意すること。

9.1.7 本剤は筋肉内へ接種するため、血液凝固に障害がある場合、出血する可能性があるため、注意すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.2 参照]

(解説)

「(1) 合併症・既往歴等のある患者」の項 (解説) 9.1.2 参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.2 参照]

(解説)

「(1) 合併症・既往歴等のある患者」の項 (解説) 9.1.2 参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

(解説)

本剤を妊婦または妊娠している可能性のある女性に接種した場合の安全性は確認されていない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者
接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に、生理機能が低下している。

(解説)

高齢者では一般に生理機能が低下している場合が多いため、十分に患者の状態を観察しながら接種すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 副腎皮質ステロイド等	本剤の効果が得られないおそれがある。	免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は免疫機能が低下している。

（解説）

免疫抑制作用を持つ薬剤は、サイトカインの産生を抑えてリンパ球の機能を抑制し、免疫機能を著しく低下させ、本剤の効果が得られないおそれがある。

8. 副作用

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.2 脳炎（頻度不明）

異常が認められた場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 ギラン・バレー症候群（頻度不明）

四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

（解説）

現在までに得られている臨床試験の成績を基に設定した。

11.1.1 海外にて本剤承認後に、本剤接種後のアナフィラキシーが報告されている。

本剤接種後は、患者の状態を十分観察し、症状がみられた場合は適切に処置を行うこと。

11.1.2, 11.1.3 海外にて、本剤接種との時間的關係から、関連性が否定できない脳炎およびギラン・バレー症候群が報告されている。患者の状態を十分観察し、症状がみられた場合は適切に処置を行うこと。これらの副反応の治療のための副腎皮質ステロイドと併用すると本剤の効果が十分に得られない可能性もある。また、本剤接種の中止については、狂犬病発症の危険性を考慮の上、検討すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応				
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
局所反応 (注射部位)	疼痛、紅斑	そう痒感、腫脹、硬結、内出血		
皮膚		蕁麻疹	紅斑、そう痒性皮膚疹、顔面腫脹	発疹、多汗症、血管性浮腫
精神神経系	頭痛	感覚鈍麻		浮動性めまい、錯感覚、失神寸前の状態、失神
消化器		悪心、下痢、嘔吐	腹痛、食欲減退	腹部不快感
筋骨格		筋肉痛、関節痛、重感	四肢不快感	
その他	倦怠感	疲労、発熱、局所腫脹	口腔咽頭痛	無力症、リンパ節症、過敏症、悪寒、回転性めまい

(解説)

本剤の曝露前免疫を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(357P3試験)、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(357P2/3試験)および国内第Ⅰ相臨床試験(357P1試験)の成績を基に作成した。以下に、上記国内臨床試験における副反応発現状況一覧表を示す。

Ⅶ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内臨床試験における副反応一覧

評価症例数		173	
副反応発現例数（発現割合）		108（62.4%）	
器官別大分類	基本語	発現例数	発現割合（%）
一般・全身障害および投与部位の状態		102	59.0
	注射部位疼痛	80	46.2
	注射部位紅斑	29	16.8
	倦怠感	21	12.1
	注射部位そう痒感	17	9.8
	疲労	14	8.1
	注射部位腫脹	10	5.8
	発熱	9	5.2
	注射部位硬結	5	2.9
	注射部位内出血	3	1.7
局所腫脹	2	1.2	
神経系障害		26	15.0
	頭痛	24	13.9
	感覚鈍麻	2	1.2
筋骨格系および結合組織障害		24	13.9
	筋肉痛	16	9.2
	関節痛	6	3.5
	重感	4	2.3
	四肢不快感	1	0.6
胃腸障害		8	4.6
	悪心	5	2.9
	下痢	2	1.2
	嘔吐	2	1.2
	腹痛	1	0.6
皮膚および皮下組織障害		6	3.5
	蕁麻疹	3	1.7
	紅斑	1	0.6
	そう痒性皮疹	1	0.6
	顔面腫脹	1	0.6
代謝および栄養障害		1	0.6
	食欲減退	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	0.6
	口腔咽頭痛	1	0.6

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- (1) 【ラビピュール筋注用の使用方法】に従い接種を行うこと。
- (2) 注射針及び注射筒は被接種者毎に取り換えること。
- (3) 混濁、着色、異物の混入、その他の異常がないかを確認し、異常を認めたものは使用しないこと。
- (4) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。
この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- (5) 注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。
- (6) 本剤は、他剤と混合しないこと。[7.1.2 参照]
- (7) 本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用すること。

14.1.2 接種部位

- (1) 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。
- (2) 接種部位は、通常、大腿前外側部又は上腕三角筋とし、臀部には接種しないこと。
- (3) 接種部位はアルコールで消毒し、同一部位に反復して接種することは避けること。
- (4) 筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - ・針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各接種者に対して適切な針長を決定すること。
 - ・神経走行部位を避けること。
 - ・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(解説)

14.1.1 接種時

- (1) 【ラビピュール筋注用の使用方法（「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照）】を参照のこと。
- (2) 「予防接種等の接種器具の取扱いについて」（健医結発第六号・健医感発第三号）に基づき設定した。
 <参考>
 厚生労働省ホームページより
 予防接種等の接種器具の取扱いについて
 (https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta4904&dataType=1&pageNo=1)
- (3) ワクチン接種の一般的注意として設定した。
- (4) 定期接種実施要領の第1（総論）「12 接種時の注意」の規定に基づき、ワクチン接種の一般的注意として設定した。
- (5) 定期接種実施要領の第1（総論）「12 接種時の注意」の規定に基づき、ワクチン接種の一般的注意として設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>

厚生労働省ホームページより

定期接種実施要領

(<https://www.mhlw.go.jp/content/001083451.pdf>)

(6) 本剤と他の薬剤との混合については検討していないので、本剤は単独で接種すること。

14.1.2 接種部位

(1) 本剤の接種は、筋肉内注射のみである。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（ウサギ）¹⁷⁾

ウサギ（ニュージーランドホワイト、雌雄各4匹）に本剤の1.0mL/body（体重換算で予定臨床用量の約19倍量）を単回筋肉内投与（左右の大腿部に0.5mL/site）し、投与後2および14日目に剖検した。その結果、本剤の筋肉内投与による概略の致死量は1.0mL/body超であった。一般状態、投与部位の観察、体重、摂餌量、体温、眼科学的検査、血液生化学的検査および器官重量では雌雄ともに本剤の投与に起因した変化は認められなかった。血液学的検査では投与後2日目にフィブリノゲンの高値が見られたが、投与後14日目には回復した。病理組織学的検査では投与後2日目には投与部位の筋炎および炎症性細胞浸潤が見られたが、投与後14日目には回復傾向が見られた。これらの変化以外に全身性の毒性変化は見られなかった。

(2) 反復投与毒性試験（ウサギおよびラット）

1) ウサギ反復投与毒性試験¹⁸⁾

ウサギ（日本白色種、雌雄各10匹/群）に本剤の1.0mL/body（体重換算で予定臨床用量の約19倍量）を1週間間隔で5回投与し、5回目投与2週後にさらに1回の計6回筋肉内投与した。陰性対照として生理食塩液を同様に筋肉内投与した。最終投与後2日目の剖検では異常は認められず、病理組織学的検査では雌雄ともに投与部位にリンパ球および偽好酸球の浸潤が見られた。一般状態、体重、摂餌量、体温、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査および器官重量では雌雄ともに本剤の投与に起因した変化は認められなかった。2週間の休薬期間終了後には、本剤の投与部位の病理組織学的変化は継続していたが、投与期間終了時に比べ、程度および発生率ともに回復傾向を示した。これらの投与局所反応はいずれもワクチン投与で予測される変化であることより、無毒性量は1.0mL/bodyと判断した。

2) ラット反復投与毒性試験¹⁹⁾

ラット（SD、雌雄各15匹/群）に本剤の0.2mL/body（体重換算で予定臨床用量の約29倍量）を0、3、7、14、21、28日の計6回筋肉内投与（左右の大腿部に0.1mL/site）した。陰性対照として生理食塩液を同様に筋肉内投与した。最終投与後2日目の剖検では異常は認められず、病理組織学的検査では雌雄ともに投与部位にごく軽度から軽度のリンパ球および組織球の浸潤が見られた。また、所属リンパ節（鼠径、膝窩）において免疫反応に起因したリンパ濾胞の過形成が見られた。一般状態、投与部位の観察、体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査および器官重量では雌雄ともに本剤の投与に起因した変化は認められなかった。4週間の休薬期間終了後には、投与部位およびリンパ節の変化は回復傾向を示した。これらの投与局所反応および投与に起因する免疫反応はいずれもワクチン投与で予測される変化であることより、無毒性量は0.2mL/bodyと判断した。

(3) 生殖発生毒性試験^{20, 21)}

雌性生殖能の評価としてラット (SD、雌 48 匹/群) に本剤の 0.2mL/body (体重換算で予定臨床用量の約 23 倍量) を、交配前 28、14 日および妊娠 0、6、12、17 日、哺育 7 日に大腿部筋肉内に投与した (合計 7 回)。陰性対照として生理食塩液 0.2mL/body を本剤と同様に筋肉内投与した。妊娠 20 日目に帝王切開して胎児を検査した結果、催奇形性は認められなかった。また、一部の母動物を哺育 21 日目まで飼育して剖検した結果、母体機能への影響は認められず、これらの母動物の出生児の身体的発達および行動機能等について評価した結果、出生児の発達への影響は認められなかった²⁰⁾。

また、雄性生殖能についてはウサギ反復投与毒性試験 (本剤の 1.0mL/body (体重換算で予定臨床用量の約 19 倍量)) の中で評価した。性成熟した雄性動物を用いて、生殖器を病理検査した。6 週間間歇投与した最終投与後 2 日目および 2 週目に剖検し、精巣、精巣上体、前立腺および精囊について病理検査を実施した。その結果、各器官の剖検、器官重量および病理組織検査に異常は見られず、雄性生殖器への影響を懸念する所見は認められなかった²¹⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」に従い、試験は実施しなかった。

2) がん原性試験

「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」に従い、本剤の用法は接種回数が限定されているため、がん原性試験は必要ないと判断し、実施しなかった。

3) 局所刺激性試験^{17, 18)}

筋肉内投与時の刺激性をウサギ単回投与毒性試験およびウサギ反復投与毒性試験により検討した。

単回投与毒性試験では、本剤の 1.0mL/body (体重換算で予定臨床用量の約 19 倍量) をウサギの左右の大腿部に 0.5mL/site ずつ 1 回投与し、投与後 2 および 14 日目に解剖して投与部筋肉の変化を肉眼的および病理組織学的に評価した。その結果、投与後 2 日目に筋炎、炎症性細胞浸潤および出血が見られたが、投与後 14 日目には回復傾向が見られた¹⁷⁾。

反復投与毒性試験では、本剤の 1.0mL/body (体重換算で予定臨床用量の約 19 倍量) をウサギの左の大腿部の同一部位に 1 週間間隔で 5 回投与し、5 回目投与 2 週後にさらに 1 回の計 6 回筋肉内投与した。最終投与後 2 および 14 日目に解剖して投与部筋肉の変化を肉眼的および病理組織学的に評価した。その結果、本剤では最終投与後 2 日目に軽度の炎症性細胞浸潤が見られた。最終投与後 14 日目でも炎症性細胞浸潤は持続していたが、変化の程度や発生率は軽減傾向にあった¹⁸⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：不活化狂犬病ウイルス (Flury LEP 株)、劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：製造日から4年

3. 貯法・保存条件

2～8℃に保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は、遮光して保存すること。

20.2 溶剤が凍結すると容器が破損することがある。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り、くすりのしおり：無し

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

1バイアル [溶剤（日本薬局方注射用水）1mL 1本添付]

7. 容器の材質

無色ガラスバイアル、ゴム栓、アルミニウムキャップ

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：該当しない

9. 国際誕生年月日

1984年12月12日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2019年3月26日

承認番号：23100AMX00298000

11. 薬価基準収載年月日

2019年5月22日（健保等一部限定適用）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年（2019年3月26日～2027年3月25日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販 売 名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	GS1コード (販売包装単位)
ラビピュール筋注用	1268393010101	6313400E1025	622683901	14987246784013

17. 保険給付上の注意

本剤は狂犬病の発病阻止（曝露後免疫）の目的で使用した場合にのみ保険給付される。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Hampson K, et al.: PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9 (4) : e0003709.
- 2) World Health Organization (WHO) . Expert Consultation on Rabies. WHO Technical Report Series 1012, 2018
- 3) 承認時評価資料：曝露前免疫 国内第Ⅲ相臨床試験（357P3試験）
- 4) 承認時評価資料：曝露前免疫 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（357P2/3試験）
- 5) 承認時評価資料：曝露前免疫 国内第Ⅰ相臨床試験（357P1試験）
- 6) Cramer JP, et al.: Journal of travel medicine. 2016; 23 (3) : taw011.
- 7) Pengsaa K, et al.: Ped Infect Dis J. 2009; 28 (4) : 335-337.
- 8) Li R, et al.: Hum Vac Immunotherap. 2015; 11 (2) : 435-442.
- 9) Mahendra BJ, et al.: Hum Vac Immunotherap. 2015; 11 (2) : 428-434.
- 10) Briggs DJ, et al.: Bulletin of the World Health Organization. 2000; 78 (5) : 693-698.
- 11) 承認時評価資料：マウスを用いた免疫原性試験
- 12) 承認時評価資料：カニクイザルを用いた免疫原性試験
- 13) 承認時評価資料：固定毒CVS27株を用いた発症防御（曝露前免疫）試験
- 14) 承認時評価資料：固定毒CVS27株を用いたマウス発症防御（曝露後免疫）試験
- 15) 承認時評価資料：固定毒CVS27株を用いたモルモット発症防御（曝露後免疫）試験
- 16) 承認時評価資料：街上毒NYC株を用いた発症防御（曝露後免疫）試験
- 17) 承認時評価資料：ウサギ単回投与毒性試験
- 18) 承認時評価資料：ウサギ反復投与毒性試験
- 19) 承認時評価資料：ラット反復投与毒性試験
- 20) 承認時評価資料：ラット生殖発生毒性試験
- 21) 承認時評価資料：ウサギ生殖発生毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、1984年12月にドイツで初めて承認されて以来、米国で1997年に承認後、世界70か国以上で承認されている（2018年7月時点）*。

*2023年10月現在、本剤は本邦以外の国ではBavarian Nordic社が販売しています。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

狂犬病の予防及び発病阻止

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）の全量で溶解し、次のとおり使用する。

〈曝露前免疫〉

1.0mLを1回量として、適切な間隔をおいて3回筋肉内に接種する。

〈曝露後免疫〉

1.0mLを1回量として、適切な間隔をおいて4～6回筋肉内に接種する。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況

国名	米国
会社名	Bavarian Nordic A/S
販売名	RabAvert (Rabies Vaccine)
剤形・規格	凍結乾燥ワクチン 本剤の1回量（1.0mL）の力価は狂犬病ウイルス抗原2.5IU以上である。
効能又は効果	本剤は全年齢層に対して狂犬病の曝露前免疫（初回免疫および追加免疫）および曝露後免疫に適応されている。
用法及び用量	成人、小児、および幼児の1回の接種量は1mLで筋肉内注射する。 成人には、ワクチンを三角筋に筋肉内注射する。小さい小児と幼児には、ワクチンを大腿の前外側面に筋肉内注射する。臀部への接種は中和抗体価が結果的に低くなる可能性があるため、この部位を避けてワクチン接種するべきである。血管内または血管のそばおよび神経を避けて接種すること。吸引後、注射器に血液もしくは疑わしい変色が見られた場合は、注射せずに中身を捨てて、新たな投与を別の場所に接種すること。 曝露前用量： <i>初回免疫：</i> 米国では、ACIPが1回につき1mLの3回接種（0日目、7日目、および21日目または28日目のいずれか）を推奨している。 <i>追加免疫：</i> 各追加用量は1mLで筋肉内注射する。追加免疫は、職業や趣味の理由により狂犬病曝露のリスクが高い場合に、以前に初回免疫を受けた者を実施する。 曝露後用量： 曝露後は可能な限り直ちに免疫付与を開始すること。曝露後免疫は1回につき1mLの合計5回接種：0日目、3日目、7日目、14日目、および28日目に接種し、0日目にHRIGを併用する。小児については、使用上の注意の小児への使用を参照。ヒト型抗狂犬病免疫グロブリン製剤（HRIG）の投与は体重1kg当たり20IUから始める。 以前に免疫付与された者の曝露後予防： 以前に免疫付与された者に狂犬病曝露が起こった場合、本剤の筋肉内（三角筋）接種を2回（各1mL）受けること。1回は曝露直後に、もう1回は3日後。このような症例ではHRIGは投与しない。

(2021年1月)

国名	英国
会社名	Bavarian Nordic A/S
販売名	Rabipur (Rabies Vaccine (inactivated))
剤形・規格	粉末およびプレフィルドシリンジに注射用の溶媒を含む。 溶解後、1バイアル (1.0mL) に狂犬病ウイルス (不活化、Flury LEP 株) 2.5IU 以上を含有する。
効能又は効果	本剤は、全年齢層に対して狂犬病の能動免疫に適応を有する。 本剤は、公的推奨に基づいて使用される。
用法及び用量	<p><u>用量</u> 初回免疫と追加免疫の推奨用量は 1.0mL である。</p> <p><u>曝露前免疫 (PrEP)</u></p> <p><u>初回免疫</u> ワクチン接種歴のない者を対象とする。曝露前免疫の通常接種は、その第 1 回目を 0 日とし、以降 7、21 または 28 日の計 3 回注射する。短期接種は、その第 1 回目を 0 日とし、以降 3、7 日の計 3 回注射する。短期接種は予防が必要となる前の 21 または 28 日以内に通常接種が完了できない 18～65 歳の成人を対象とする。</p> <p><u>追加免疫</u> 一般的に 2～5 年ごとの追加接種が推奨されている。短期接種での追加接種の時期はまだ確立されていない。追加接種の必要性を評価するため、0.5IU/mL 以上の抗体の存在を確認する血清学的検査を公的推奨に従い検討すること。 ヒト二倍体細胞狂犬病ワクチン (HDCV) の初回免疫後に、本剤を追加接種として用いることができる。</p> <p><u>曝露後免疫 (PEP)</u> 曝露後免疫は、曝露後可能な限り直ちに開始する。</p> <p><u>ワクチン接種歴のない者の曝露後免疫</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 5 回接種による Essen 法 (1-1-1-1-1) : 0、3、7、14 および 28 日目に 1 回量として 1.0mL を筋肉内注射する。 ・ 4 回接種による Zagreb 法 (2-1-1) : 0 日目に 1 回量として 1.0mL を 2 回筋肉内注射 (双方の三角筋または大腿筋に 1 回ずつ接種) 後、7 および 21 日目に 1.0mL を筋肉内注射する。 ・ 4 回接種による減量 Essen 法 (1-1-1-1) : 0、3、7 および 14 日目に 1 回量として 1.0mL を筋肉内注射する。この方法は、曝露分類ⅡおよびⅢの曝露による狂犬病免疫グロブリン療法と WHO 認定の狂犬病ワクチンでの創傷治療を受けることを条件として、健康で免疫に全く問題がない者を対象とする。 <p><u>ワクチン接種歴のある者での曝露後免疫</u> ワクチン接種歴のある者の曝露後免疫には、0 および 3 日目に 2 接種を筋肉内注射する。このような場合には、狂犬病免疫グロブリンは適応しない。</p> <p><u>免疫不全者の場合</u> 免疫不全者は、曝露分類ⅡおよびⅢに該当する場合は、総合的な傷の管理および狂犬病免疫グロブリンの局所浸潤と組み合わせ、0、3、7、14 および 28 日目に Essen 法 (1-1-1-1-1) に従った 5 回の一連の接種が必要である。 または、2 回分のワクチンを 0 日目に接種する、つまり 1.0mL のワクチンを左右の三角筋に接種する。小さい子供では 1 投与を左右の大腿部前外側にそれぞれ接種する。この結果、合計で 6 回接種となる (2-1-1-1-1 を 0、3、7、14 および 28 日目に接種)。 可能な場合は、狂犬病ウイルス中和抗体反応を、ワクチン接種開始後 2～4 週間 (好ましくは 14 日目) で測定し、ワクチンの追加接種の必要性を評価する。曝露後治療中には、他の疾患の治療に必要である場合以外は、免疫抑制剤は投与してはならない。</p> <p><u>小児の場合</u> 小児は、成人と同様 1.0mL を筋肉内注射する。</p> <p><u>投与方法</u> 筋肉内のみ注射する。成人および 2 歳以上の小児には、三角筋に注射する。2 歳未満の小児には、大腿部の前外側領域への注射を推奨する。</p>

(2021 年 2 月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国、オーストラリア分類）

本邦における接種上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

妊婦に対する米国の添付文書の記載は以下の通りである。

米国の添付文書（PRESCRIBING INFORMATION：2021年1月版）の記載

Use in Pregnancy: Animal reproductive studies have not been conducted with RabAvert. It is also not known whether RabAvert can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. RabAvert should be given to a pregnant woman only if clearly needed. The ACIP has issued recommendations for use of rabies vaccine in pregnant women.

Use in Nursing Mothers: It is not known whether RabAvert is excreted in animal or human milk, but many drugs are excreted in human milk. Although there are no data, because of the potential consequences of inadequately treated rabies exposure, nursing is not considered a contraindication to postexposure prophylaxis. If the risk of exposure to rabies is substantial, preexposure vaccination might also be indicated during nursing.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2

<参考>分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載（米国）

本邦における小児等への接種上の注意は記載がない。

小児等に対する米国の添付文書の記載は以下の通りである。

米国の添付文書（PRESCRIBING INFORMATION：2021年1月版）の記載

Pediatric Use: Children and infants receive the same dose of 1mL, given intramuscularly, as do adults.

Only limited data on the safety and efficacy of RabAvert in the pediatric age group are available. However, in 3 studies some preexposure and postexposure experience has been gained (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies).

XIII. 備考

その他の関連資料

RMP 資材「適正使用ガイド」

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987246784013

(ラビピュール筋注用)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1