

ラビピュール筋注用
に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

ラビピュール筋注用に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ラビピュール筋注用	有効成分	不活化狂犬病ウイルス (Flury LEP 株)
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	87631
提出年月		令和3年7月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
ショック、アナフィラキシー	3	非感染性髄膜炎	6	該当なし	
脳炎	3	脱髄疾患	6		
ギラン・バレー症候群	4	血管迷走神経反射に伴う失神	7		
		接種要否及び接種スケジュール選択に関する過誤	7		
		接種経路選択に関する過誤	8		
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし		頁			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常 of 医薬品安全性監視活動	
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）	10
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常 of リスク最小化活動	
添付文書、ワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供	14
追加 of リスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成と提供	14
被接種者向け資材の作成と提供	15

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年7月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区赤坂1丁目8番1号
氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 ポール・リレット

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2019年3月26日	薬効分類	87631
再審査期間	8年	承認番号	23100AMX00298000
国際誕生日	1984年12月12日		
販売名	ラビピュール筋注用		
有効成分	不活化狂犬病ウイルス (Flury LEP 株)		
含量及び剤型	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 1.0 mL 中に参照品と同等以上の不活化狂犬病ウイルス (Flury LEP 株) を含有する注射剤		
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。 1. 曝露前免疫 1.0 mL 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。 2. 曝露後免疫 1.0 mL 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。		
効能又は効果	狂犬病の予防及び発病阻止		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

令和3年5月24日

変更内容の概要

1. 被接種者向け資材「ラビピュール筋注用を接種される方へ」の内容を改訂

変更理由：

1. 参照データの最新情報を反映したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の臨床試験において、ショック、アナフィラキシーの発現は認められていないが、海外の製造販売後の自発報告において本剤との因果関係が否定できないショック、アナフィラキシーを発現したとの報告がある。本剤は生物由来製品であるため、ショック、アナフィラキシーが発現する可能性があり、発現した場合には生命を脅かす可能性があることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後におけるショック、アナフィラキシーの発現状況やリスク因子を把握するため一般使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【接種上の注意】「重要な基本的注意」、「重大な副反応」の項、及び「ワクチン接種を受ける人へのガイド」に記載して注意喚起する。・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材の作成と提供2. 被接種者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び被接種者等に対し、本剤の接種によりショック、アナフィラキシーを発現するリスクがあることを伝え、適正使用に関する理解を促すため。</p>
脳炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の臨床試験において、脳炎の発現は認められていないが、海外の製造販売後の自発報告において本剤との因果関係が否定できない脳炎を発現したとの報告があり、発現した場合には生命を脅かす可能性があることから設定した。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>接種後の脳炎の発現状況を自発報告、文献情報、使用成績調査等で得られた情報を含め幅広く把握するため。なお、製造販売後において脳炎の発現を認めた場合は、可能な限り詳細な情報を収集することにより監視を強化するとともに、本剤の安全性について評価・検討を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【接種上の注意】「重大な副反応」の項、及び「ワクチン接種を受ける人へのガイド」に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 被接種者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び被接種者等に対し、本剤の接種により脳炎を発現するリスクがあることを伝え、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>ギラン・バレー症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の臨床試験において、ギラン・バレー症候群の発現は認められていないが、海外の製造販売後の自発報告において本剤との因果関係が否定できないギラン・バレー症候群を発現したとの報告がある。ギラン・バレー症候群の発現機序は明らかではないが、一般的に遺伝的要因、感染、ワクチン接種及びその他の環境要因をきっかけとして発現することが知られている。ギラン・バレー症候群を発現した場合には、軽度～重度の神経症状を呈することがあり、症状が重症化すると、人工呼吸器管理など集中治療を要し、生命を脅かす可能性があることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>接種後のギラン・バレー症候群の発現状況を自発報告、文献情報、使用成績調査等で得られた情報を含め幅広く把握するため。なお、製造販売後においてギラン・バレー症候群の発現を認めた場合は、可能な限り詳細な情報を収集することにより監視を強化するとともに、本剤の安全性について評価・検討を行う。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【接種上の注意】「重大な副反応」の項、及び「ワクチン接種を受ける人へのガイド」に記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材の作成と提供
2. 被接種者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者及び被接種者等に対し、本剤の接種によりギラン・バレー症候群を発現するリスクがあることを伝え、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

非感染性髄膜炎

重要な潜在的リスクとした理由：

国内外の臨床試験において、非感染性髄膜炎の発現は認められていないが、海外の製造販売後の自発報告において本剤との因果関係が示されていない非感染性髄膜炎が発現したとの報告がある。弱毒化ウイルスワクチンや、髄膜炎及び脳炎との強い関連が知られている神経組織由来のセンプル型不活化狂犬病ワクチンでは、非感染性髄膜炎の発現が示唆されている。非感染性髄膜炎の病態生理は完全には解明されていないが、髄膜に対する急性過敏性反応であることから、ワクチン接種による予防接種後に発現する可能性がある。非感染性髄膜炎は、ウイルス性髄膜炎同様、無症候性の脳脊髄液細胞増加といった一過性で軽症のことが多いが、未治療のまま放置すると重症化して神経症状が持続する可能性もあることから設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

接種後の非感染性髄膜炎の発現状況を自発報告、文献情報、使用成績調査等で得られた情報を含め幅広く把握するため。なお、製造販売後において非感染性髄膜炎の発現を認めた場合は、可能な限り詳細な情報を収集することにより監視を強化するとともに、本剤の安全性について評価・検討を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動：なし
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成と提供

【選択理由】

通常の安全性監視活動の結果に応じてリスク最小化活動の要否を検討する。

脱髄疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

国内外の臨床試験において、脱髄の発現は認められていないが、海外の製造販売後の自発報告において本剤との因果関係が示されていない脱髄が発現したとの報告がある。脱髄疾患発現の作用機序は明らかではないが、他のワクチンで脱髄疾患が報告されている。多発性硬化症、視神経脊髄炎、横断性脊髄炎などの脱髄疾患は、感染やワクチンにより産生された抗体と自己免疫機序が関与することで、末梢神経や中枢神経の脱髄を惹起するとの説もあり、脱髄が発現する神経により、脱髄疾患は多様であるが、重度の場合には人工呼吸器などの集中治療を必要とすることがあることから設定した。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>接種後の脱髄の発現状況を自発報告、文献情報、使用成績調査等で得られた情報を含め幅広く把握するため。なお、製造販売後において脱髄の発現を認めた場合は、可能な限り詳細な情報を収集することにより監視を強化するとともに、本剤の安全性について評価・検討を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動：なし ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>通常の安全性監視活動の結果に応じてリスク最小化活動の要否を検討する。</p>
<p>血管迷走神経反射に伴う失神</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内外の臨床試験において、血管迷走神経反射に伴う失神の発現は認められていないが、ワクチン接種後に、筋肉内接種による心因性反応として血管迷走神経反射に伴う失神があらわれる可能性があることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における血管迷走神経反射に伴う失神の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【接種上の注意】「重要な基本的注意」の項、及び「ワクチン接種を受ける人へのガイド」に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 被接種者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び被接種者等に対し、本剤の接種により血管迷走神経反射に伴う失神を発現するリスクがあることを伝え、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>接種要否及び接種スケジュール選択に関する過誤</p>	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 被接種者の状況（曝露前免疫又は曝露後免疫、曝露した国での処置状況等）に応じて、接種要否・接種間隔等を適切に選択する必要があるため、他の予防接種に比べ、医療現場において接種の過誤が生じやすいと考えられることから設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 接種要否及び接種スケジュール選択に関する過誤の状況を幅広く把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【用法・用量】「用法・用量に関連する接種上の注意」の項、及び「ワクチン接種を受ける人へのガイド」に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 被接種者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者等に対し、接種要否及び接種スケジュール選択に関する過誤のリスクがあることの理解を促し、適正使用を促進するため。</p>
接種経路選択に関する過誤	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は筋肉内接種であるが、既承認の乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンと接種経路が異なるため、誤って皮下接種される懸念があることから設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 接種経路選択に関する過誤の状況を幅広く把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【用法・用量】の項、及び「ワクチン接種を受ける人へのガイド」に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 被接種者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者等に対し、接種経路選択に関する過誤のリスクがあることの理解を促し、適正使用を促進するため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</p>	

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 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
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副反応、文献・学会情報、外国措置報告 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査

①曝露前免疫

【安全性検討事項】

ショック、アナフィラキシー、血管迷走神経反射に伴う失神、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

【目的】

使用実態下における安全性に関する情報収集、評価

【実施計画】

実施期間 : 2020年8月～2025年1月(4年6ヵ月)

調査対象者 : 本剤の接種を受ける者

目標症例数 : 530例(安全性解析対象)

実施方法 : 連続調査方式にて実施する。観察期間は本剤初回接種日から本剤最終接種後1週間。

主な調査項目 : 被接種者の背景、本剤の接種状況、併用薬剤、有害事象の有無

【実施計画の根拠】

症例数設定の根拠

国内の曝露前免疫に対する臨床試験において、本剤の重要な特定されたリスクである「ショック、アナフィラキシー」等のアレルギー関連事象の発現割合は、蕁麻疹 1.73% (3/173例)、局所腫脹 1.16% (2/173例)、顔面腫脹、紅斑、そう痒性皮疹各 0.58% (1/173例)であったことから、発現割合 0.58%以上の副反応を95%の確率で少なくとも1例検出するためには530例が必要となる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時 : 安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・再審査申請時 : 回収された全ての調査票データの固定が終わった段階で得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・安全性検討事項について、本剤による副反応としての発現割合、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資材の改訂要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

②曝露後免疫

【安全性検討事項】

ショック、アナフィラキシー、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

【目的】

使用実態下における安全性に関する情報収集、評価

【実施計画】

実施期間 : 2020年8月～2025年1月(4年6ヵ月)

調査対象者 : 本剤の接種を受ける者

目標症例数 : 100 例 (安全性解析対象)

実施方法 : 連続調査方式にて実施する。観察期間は本剤初回接種日から本剤最終接種後 1 週間。狂犬病発症の有無に関する観察期間は、本剤初回接種日から最終接種後 1 週までとする。ただし、観察終了日は、狂犬病の感染が疑われる／確認された動物との接触の 90 日後又は本剤最終接種 1 週後のいずれか遅い方とする。

主な調査項目 : 被接種者の背景、本剤の接種状況、併用薬剤、本剤接種後の狂犬病発症の有無、有害事象の有無

【実施計画の根拠】

症例数設定の根拠

本邦では年間 200 例程度の曝露後免疫が実施されていると想定されることから、実現可能性を考慮して 100 例とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時 : 安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・再審査申請時 : 回収された全ての調査票データの固定が終わった段階で得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・安全性検討事項について、本剤による副反応としての発現割合、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資材の改訂要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書、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	
医療従事者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、脳炎、ギラン・バレー症候群、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</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、適切な接種スケジュール遵守の重要性に関する情報を提供し、製造販売後の適正使用を徹底する。 また、本剤は、主に渡航用ワクチンとしての使用が想定されることから、海外渡航後に発現した事象の自発報告が行われにくいことが想定されるため、医療従事者に対して、本剤接種に対する理解を深め、自発報告を促進するための資材を作成、提供し、被接種者に対して、被接種者向け資材「ラビピュール筋注用を接種される方へ」を活用して説明するよう依頼する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・納入時にMRが医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。・海外渡航に関連する学会等へ資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none">・市販直後調査終了時及び安全性定期報告提出時において、安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。 <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

被接種者向け資材の作成と提供

【安全性検討事項】

ショック、アナフィラキシー、脳炎、ギラン・バレー症候群、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

【目的】

本剤の接種スケジュール、よく見られる副反応、副反応発現時の対処法等の情報を提供する。本剤は、主に渡航用ワクチンとしての使用が想定されることから、被接種者に対して海外渡航後に副反応等が発現した場合の対応方法等の理解を深めるための資材を作成し提供する。

【具体的な方法】

- ・納入時にMRが医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。
- ・海外渡航に関連する学会等へ資材の活用を依頼する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

- ・市販直後調査終了時及び安全性定期報告提出時において、安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副反応、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み (2020年3月19日提出)
一般使用成績調査	曝露前免疫：530例 曝露後免疫：100例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	2020年8月より実施中	2027年6月

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
添付文書、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 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始後 6 ヶ月間	終了
医療従事者向け資材 of 作成と提供	市販直後調査終了時 安全性定期報告時	実施中
被接種者向け資材 of 作成と提供	市販直後調査終了時 安全性定期報告時	実施中