審議結果報告書

平 成　31 年　2 月　28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ラビピュール筋注用
［一　般　名］　乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
［申 請 者 名］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　平成 30 年４月 18 日

［審 議 結 果］
平成 31 年２月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［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。

審査報告書

平成 31 年 1 月 29 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　ラビピュール筋注用
［一　般　名］　乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
［申　請　者］　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　平成 30 年 4 月 18 日
［剤形・含量］　本剤 1 バイアルを添付の溶剤（日本薬局方注射用水）の全量で溶解したとき、1.0 mL あたり、有効成分である不活化狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）を力価として参照品と同等以上含有する筋肉内注射用凍結乾燥製剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　ワクチン等審査部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の狂犬病の予防及び発病阻止に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本品目の曝露前免疫及び曝露後免疫に係る使用実態下における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］　狂犬病の予防及び発病阻止

［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。

［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。

別　紙

審査報告（1）

平成 30 年 9 月 6 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　ラビピュール筋注用

［一　般　名］　乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン

［申　請　者］　グラクソ・スミスクライン株式会社

［申請年月日］　平成 30 年 4 月 18 日

［剤形・含量］　本剤 1 バイアルを添付の溶剤（日本薬局方注射用水）の全量で溶解したとき、1.0 mL あたり、有効成分である不活化狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）を力価として参照品と同等以上含有する筋肉内注射用凍結乾燥製剤

［申請時の効能・効果］

狂犬病の予防

［申請時の用法・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。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 29
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 30

［略語等一覧］

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

狂犬病ウイルスは、ラブドウイルス科に属するマイナス鎖 RNA ウイルスであり、狂犬病を引き起こす病原体である。狂犬病ウイルスは、主にウイルス保有動物の咬傷により唾液を介してヒトの体内へ侵入し、傷口付近の筋肉から神経末端に入って中枢神経を遡って脳に到達する（ウイルス 2002; 52: 21-5）。脳に到達するとウイルスは増殖し、再び神経系を経由して唾液腺等の別の組織へ急速に広がる（Rabies vaccines: WHO position paper, Wkly Epidemiol Rec 2010; 85: 309-20）。

狂犬病の初期症状は、発熱、頭痛、倦怠感等の感冒様症状であり、咬傷部位の疼痛やその周辺の知覚異常、筋の攣縮を伴う。ウイルスが中枢神経系で広がる際に生じる脳炎症状は、錯乱、幻覚、攻撃性、恐水発作等の筋痙攣を呈し、最終的には昏睡状態から呼吸停止で死に至る。感染から臨床症状が現れるまでの潜伏期間は咬まれた部位等によって様々であるが、通常 1～3 カ月で、1 週間未満から 1 年を超える場合もあり得る（Rabies vaccines: WHO position paper, Wkly Epidemiol Rec 2010; 85: 309-20）。狂犬病は特異的な治療法はなく、一度発症すれば、ほぼ全員が死に至る（病原ウイルス学 改訂 2 版. 金芳堂; 1997. p272-83）。したがって、ウイルス曝露前の免疫賦与及びウイルス曝露後の狂犬病発症阻止を目的とした狂犬病ワクチンが必要とされる。

狂犬病による年間死亡者数は、全世界で 59,000 人と見積もられている（WHO Expert Consultation on Rabies Third report WHO Technical Report Series No. 1012. WHO; 2018（以下、「WHO TRS 1012」））。本邦での狂犬病発生は、ヒトでは 1954 年に、イヌでは 1956 年に報告されているものが最後であり、1957 年以降報告されていない（ウイルス 2002; 52: 21-5）。しかしながら、近年の日本人の海外渡航者数は、年間 1,600～1,800 万人程度とされ（国土交通省観光庁　訪日外国人旅行者数・日本人出国者数の推移 http://www.mlit.go.jp/kankocho/siryou/toukei/in_out.html（最終確認日：2018 年 9 月 6 日））、狂犬病のリスクが高く、狂犬病ワクチンの予防接種が推奨される途上国への本邦からの長期滞在者は 30 万人以上とされることから（東京産業保健総合支援センター　海外勤務者の最近の動向 http://www.tokyos.johas.go.jp/hm.html（最終確認日：2018 年 9 月 6 日））、トラベラーズワクチンとしての狂犬病ワクチンの需要は高いと考えられる。

本邦における狂犬病ワクチンとしては、KM バイオロジクス株式会社（以下、「KMB 社」）が製造販売承認を有する現行ワクチン（販売名「組織培養不活化狂犬病ワクチン」）が存在する（1980 年 6 月承認）。しかしながら、現行ワクチンの製造用ウイルス株（Flury HEP 株）は増殖性が低く、大量生産が困難であることから、恒常的な供給不足が続いている。本邦未承認の狂犬病ワクチンが海外から個人輸入されて使用されている場合もあり、輸入数量（2010 年）は、年間 8,250 本と推定されている（BMSA ジャーナル 2011; 23: 6-11）。このような現状の中、日本感染症学会等を含む関連 14 学会から、狂犬病ワクチン不足への対応として、本剤の早期導入を求める要望書が厚生労働大臣に提出されている（平成 24 年 7 月 18 日付け「狂犬病ワクチン不足への対応について」）。

本剤は、Behringwerke 社（現　Novartis 社）が開発し、現在は GlaxoSmithKline 社が海外での製造販売承認を有する乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンであり、現行ワクチンのワクチン株（Flury HEP 株）と同じ系統のワクチン株（Flury LEP 株）を不活化したものを有効成分とする。本剤は、1984 年 12 月にドイツで初めて承認されて以来、2018 年 7 月時点において、74 の国・地域で承認されている。

本剤の導入にあたり、一般財団法人化学及血清療法研究所（現　KMB 社、以下、「化血研」）により国内での開発が行われ、[redacted]年[redacted]月に製造販売承認申請がなされた。その後、申請者であるグラクソ・スミスクライン株式会社により、2018 年 4 月に化血研との共同開発契約に基づき製造販売承認申請が行

われた。なお、化血研の方針転換により、[redacted]年[redacted]月に化血研による製造販売承認申請は取り下げられた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、シードとなる狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）をニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得られたウイルス粒子を BPL により不活化、精製した抗原を有効成分とするワクチンである。

2.1 原薬

2.1.1 ウイルスシードの調製及び管理

本剤のウイルスシードは、ATCC から入手した狂犬病ウイルス原株（ATCC [redacted]、継代数 59）に由来する。当該原株を[redacted]卵で[redacted]代継代したものを[redacted]及び[redacted]（[redacted]）で、それぞれ[redacted]代及び[redacted]代継代した後、ニワトリ胚初代培養細胞で[redacted]代継代して MS が作製された。MS からニワトリ胚初代培養細胞で[redacted]代継代して WS が作製された。

MS 及び WS の調製において、表 1 に示された特性解析及び純度試験が実施された。その結果、各試験への適合が確認され、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MS 及び WS は[redacted]℃[redacted]で[redacted]保存される。MS の更新予定はなく、WS は必要に応じて更新される。

表 1 MS 及び WS で実施された特性解析及び純度試験

	試験項目	MS	WS
特性解析	ウイルス含量及び同定試験	○	○
	固定毒確認試験	○	－
純度試験	無菌試験	○	○
	結核菌否定試験	○	○
	マイコプラズマ否定試験	○	○
	外来性ウイルス否定試験（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）	○	－
	外来性ウイルス否定試験（[redacted]、[redacted]、[redacted]）	○	○
	ニワトリアデノウイルス否定試験（[redacted]）	○	－
	ニワトリ白血病ウイルス否定試験（[redacted]）	○	－
	ニワトリ由来ウイルス否定試験（[redacted]）	－	○
	外来性ウイルス否定試験（[redacted]、[redacted]、[redacted]）	－	○

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、細胞浮遊液調製、ウイルス培養、ハーベスト、BPL によるウイルス不活化、精製工程からなる。得られた原薬は[redacted]の容器を用いて[redacted]℃[redacted]で保存される。重要工程は、細胞浮遊液調製、ウイルス培養、ウイルス不活化及び精製工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原料基準の対象となる生物由来原料として、MS の調製において、SPF 発育鶏卵、ウシ胎児血清、ポリゼリン[1]、トリプシン及びトリプトースリン酸ブイヨンが、WS の調製において、SPF 発育鶏卵、ウシ胎児血清、トリプシン、トリプトースリン酸ブイヨン及びヒト血清アルブミンが使用されている。原薬の製造工程では、SPF 発育鶏卵、ウシ胎児血清、トリプトースリン酸ブイヨン及びヒト血清アルブ

[1] WS の調製以降に使用されるポリゼリンについては、感染性因子の不活化/除去処理に関する提出資料等に基づき、生物由来原料基準の対象外とされた。

ミンが使用されている。WS の調製及び原薬の製造工程で使用された生物由来原料は、いずれも生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MS の調製において使用された生物由来原料については、生物由来原料基準への適合性が確認できていないが、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け医薬食品局審査管理課事務連絡）の規定に適合していると説明されている（2.R.1 参照）。

MS 及び WS の調製において実施される純度試験に加え（2.1.1 参照）、細胞浮遊液調製工程後の個体別細胞浮遊液について培養細胞の試験、ニワトリ白血病ウイルス否定試験、赤血球吸着試験及び外来性ウイルス否定試験が、ハーベスト工程後の個体別ウイルス浮遊液について無菌試験及びマイコプラズマ否定試験が、並びに製剤の製造工程における最終バルクについて無菌試験が工程内管理試験として設定されている。

ウイルス不活化工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、ウイルス不活化工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 2）。

表 2　ウイルスクリアランス試験結果

モデルウイルス	インフルエンザウイルス	トリレオウイルス
ウイルスクリアランス指数（$\log_{10}$）	≧7.4	2.5

2.1.4　製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の製造工程の主な変更点は表 3 のとおりである。主な臨床試験では製法 A 又は B の原薬を用いて製造された製剤が用いられた。各製法変更に伴い、変更前後の品質の同等性／同質性が確認されている。

表 3　製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 A から製法 B	・[redacted]、[redacted]及び[redacted]の[redacted]変更 ・[redacted]の[redacted]において[redacted]μm の[redacted]を追加 ・[redacted]の[redacted]の[redacted]、[redacted]の変更
製法 B から製法 C（申請製法）	・[redacted]の[redacted]の[redacted]の追加 ・[redacted]の[redacted]に[redacted]、[redacted]及び[redacted]を追加 ・[redacted]の[redacted]の[redacted]を[redacted]に変更

2.1.5　特性

2.1.5.1　構造及び物理的化学的性質

表 4 に示す特性解析が実施された。

表 4　特性解析の概略

項目		試験方法
構造	一次構造	N 末端アミノ酸配列解析
	粒子形状	電子顕微鏡観察
物理化学的性質		SDS-PAGE、ウエスタンブロット

2.1.5.2　目的物質関連物質/目的物質由来不純物

目的物質関連物質及び目的物質由来不純物とされた物質は[redacted]。

2.1.5.3　製造工程由来不純物

gsk001*、gsk002*、gsk003*、gsk004*、gsk005*、gsk006*及びgsk007*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程において恒常的に除去されることが確認されている。

gsk001*については、[redacted]の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、[redacted]及び糖タンパク質含量試験（[redacted]）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 5 のとおりである。

表 5 原薬の主な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	3	[redacted]℃[redacted]	[redacted]カ月	[redacted]キャップ付きの[redacted]容器
	製法 C	7		[redacted]カ月 a)	

a）[redacted]カ月まで継続中

原薬の長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、規格の範囲内であった。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted]キャップ付きの[redacted]容器を用いて、[redacted]℃[redacted]で保存するとき、[redacted]カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアルあたり、力価として参照品と同等以上の不活化狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、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、ポリゼリン及び[redacted]が含まれる。

また、溶剤としてガラスバイアルに充てんされた 1.0 mL の日本薬局方注射用水（容器入り）が添付されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、最終バルク調製（無菌ろ過含む）、充てん、凍結乾燥、巻締め、包装、試験及び保管工程からなる。重要工程は、最終バルク調製、充てん及び凍結乾燥工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の製造工程の主な変更点は表 6 のとおりである。主な臨床試験では製法 1 又は 4 の製剤が使用された。各製法変更に伴い、変更前後の品質の同等性／同質性が確認されている。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 6　製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 1 から製法 2	・[redacted]における[redacted]（[redacted] μm）の追加
製法 2 から製法 3	・[redacted]の[redacted]の追加
製法 3 から製法 4	・[redacted]における[redacted]の[redacted]の変更（[redacted] μm へ変更）
製法 4 から製法 5（申請製法）	・[redacted]の[redacted]の[redacted]変更 ・[redacted]の[redacted]の変更

2.2.4　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、含湿度試験、pH 試験、たん白窒素含量試験、[redacted]、エンドトキシン試験、無菌試験、異常毒性否定試験、不活化試験、力価試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験及び重量偏差試験が設定されている。

2.2.5　製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 7 のとおりである。

表 7　製剤の主な安定性試験の概略

	原薬の製造方法	製剤の製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	製法 2	3	5±3℃	[redacted] カ月	[redacted]ゴム栓及びガラス製バイアル
	製法 C	製法 5	3	5±3℃	[redacted] カ月 a)	

a）[redacted] カ月まで継続中

製法 2 で製造した製剤を用いた長期保存試験では、[redacted]において、わずかな増加傾向が認められたが、規格の範囲内であった。それ以外の試験項目では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、規格の範囲内であった。なお、製法 5 で製造した製剤を用いた長期保存試験における[redacted]については、規格及び試験方法において設定されている[redacted]とは一部異なる試験方法で実施されている（2.R.2.1 参照）。

以上より、製剤の有効期間は、ガラス製バイアルを用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき、48 カ月とされた。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1　生物由来原料について

機構は、MS の調製において使用された生物由来原料（SPF 発育鶏卵、ウシ胎児血清、ポリゼリン、トリプシン、トリプトースリン酸ブイヨン）について、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け医薬食品局審査管理課事務連絡）に基づき検討を行った。その結果、遡及調査による情報に加えて、MS 及び WS の管理試験や原薬の製造工程における BPL によるウイルス不活化処理等から、外来性感染性物質に対する安全性は担保されていると考え、当該生物由来原料は使用可能と判断した。

2.R.2　製剤の安定性について

2.R.2.1　製法 5 で製造した製剤の長期保存試験における[redacted]について

機構は、製法 5 で製造した製剤の長期保存試験における[redacted]について、製剤の規格及び試験方法で設定された[redacted]とは一部異なる試験方法で行う理由、及び当該試験方法における[redacted]の結果から本剤の[redacted]の安定性を評価可能と考えた理由について申請者に説明を求め、申請者は、以下の旨を説明している。

① 本剤について、製剤の規格及び試験方法に設定されている[redacted]は、本邦の生物学的製剤基準の医薬品各条「乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン」において収載されている試験方法（以下、「国内法」）である。本剤は世界的に供給されているワクチンであることから、申請者は、製剤の規格及び試験方法における[redacted]について、将来的に、国内法から、本剤の[redacted]（以下、[redacted]）に変更し、試験方法を統一することを計画している。したがって、今後を見据えて、実施中の製法 5 で製造した製剤の長期保存試験においては、[redacted]により[redacted]を実施することとした。

② [redacted]は、狂犬病ワクチンの[redacted]の[redacted]として、国際的に標準的な方法である（[redacted]）。[redacted]と国内法とでは、試験方法が一部異なるものの試験原理は同一であり、それぞれの試験方法で本剤の[redacted]を測定し比較したところ、同程度の結果を示すことを確認している。

以上から、製法 5 で製造した製剤の長期保存試験において、[redacted]による結果から本剤の[redacted]の安定性を評価可能と考えている。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.2.2　製剤の有効期間の設定について

機構は、主に製法 2 で製造した製剤を用いた長期保存試験成績（表 7）から、製法 5 で製造された本剤の有効期間を 48 カ月と設定する適切性について説明を求め、申請者は、以下の旨を説明している。

製法 2 から製法 3 への変更（表 6）については、実保存条件で 48 カ月以上保存した製法 3 の製剤 3 ロットにおいて製剤の規格試験を実施し、全試験項目が規格の範囲内であることを確認している。製法 3 から製法 4 への変更は、[redacted]における[redacted]の[redacted]を[redacted] μm から[redacted] μm に変更したのみであり、製剤の品質に影響を与える変更ではないと考えている。また、製法 4 から製法 5 への変更は、[redacted]の[redacted]の[redacted]等であり、製剤の品質に影響を与える変更ではなく、変更前後の工程評価において品質に影響を与えないことを確認している。なお、製法 5 で製造した製剤 3 ロットについて、[redacted]カ月まで長期保存試験を実施中であり、規格への適合性を確認する予定である。

以上から、本剤の有効期間を 48 カ月と設定することは適切と考える。

機構は、申請者の説明は、受入れ可能と判断した。

2.R.3　新添加剤について

本剤の添加剤であるポリゼリンは、添加剤としての使用実績がないこと、エデト酸ナトリウム水和物及びL-グルタミン酸カリウム水和物は筋肉内接種での使用実績がないこと、並びにトロメタモールは筋肉内接種での使用前例（用量）を超えることから、新添加剤に該当する。

機構は、エデト酸ナトリウム水和物は日本薬局方、L-グルタミン酸カリウム水和物は医薬品添加物規格、及びトロメタモールは日本薬局方外医薬品規格にそれぞれ適合しており、品質上の問題はないと判断した。また、ポリゼリンの規格及び試験方法並びに安定性については、提出された資料から問題はないと判断した。

また、各添加剤の安全性についても、提出された資料から製剤中の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

本剤の効力を裏付ける試験に関する公表文献等が提出された。

3.1.1 免疫原性試験（CTD4.2.1.1.1[2]、CTD4.2.1.1.5[3]（いずれも参考資料））

マウスを用いて、複数用量の本剤を単回又は2回皮下投与後の抗原特異的な中和抗体誘導能が評価された。また、カニクイザルを用いて、単用量の本剤を単回又は6回筋肉内投与後の中和抗体誘導能についても同様に評価された。その結果、申請者は、いずれの動物においても、本剤投与により狂犬病ウイルスに対する中和抗体の誘導が確認され、投与経路に関わらず、本剤の単回投与と比較して複数回投与ではより高い中和抗体誘導が確認されたと説明している。

3.1.2 攻撃試験（CTD4.2.1.1.1[2]、CTD4.2.1.1.2、CTD4.2.1.1.3、CTD4.2.1.1.4、CTD4.2.1.1.5[3]（いずれも参考資料））

3.1.2.1 曝露前免疫における攻撃試験

モルモットを用いて、複数用量の本剤を単回皮下投与後、固定毒（実験室株）のCVS27株を単回筋肉内投与し、生存率が評価された。その結果、申請者は、本剤の曝露前投与において、狂犬病ウイルスに対する防御能が確認されたと説明している。

3.1.2.2 曝露後免疫における攻撃試験

マウス及びモルモットを用いて、CVS27株を筋肉内投与後、複数用量の本剤を5回筋肉内投与し、生存率が評価された。また、マウスを用いて、街上毒（野生株）のNYC株を単回筋肉内投与し、本剤を5回筋肉内投与した後の生存率についても同様に評価された。その結果、申請者は、本剤の曝露後投与において、狂犬病ウイルスに対する防御能が確認されたと説明している。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

---

[2] Behring Inst Mitt 1984; 76: 142-54

[3] J Biol Stand 1984; 12: 29-46

本剤の中枢神経系への影響については、ウサギ反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.1）及びラット反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.2）（5.2 参照）の一般状態から評価され、本剤に起因する中枢神経系に対する影響は認められなかった。

3.2.2　呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響

呼吸器系及び心血管系に関する安全性薬理試験は実施されていない。なお、毒性試験成績、国内外で実施した臨床試験及び相当数の海外での製造販売実績から蓄積された安全性データにおいて、呼吸器系及び心血管系に対して懸念される影響は認められていない。

3.R　機構における審査の概略

申請者は、本剤の効力を裏付ける試験として提出した試験は、1985 年以前に実施されたものであり、既に原資料が廃棄されていることから参考資料として提出した旨を説明している。

機構は、本来であれば、本剤の有効性を裏付ける根拠を得るために、現在の科学水準に基づき、適切に効力を裏付ける試験を実施するべきであったと考える。しかしながら、提出された資料において、攻撃試験により、本剤について曝露前免疫及び曝露後免疫の有効性が示唆されており、本剤の臨床における有効性を考察する上で有用な情報であると考える。

安全性薬理に関しては、特段の問題はないと判断した。

4.　非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

該当する試験は実施されていない。

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。

5.1　単回投与毒性試験

ウサギを用いた単回筋肉内投与毒性試験が実施された（表 8）。

表 8　単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量（mL/body）	主な所見	概略の致死量（mL/body）	添付資料 CTD
雌雄ウサギ（NZW）	筋肉内	0 [a)]、1.0	1.0：投与部位に出血、軽度の炎症性変化（筋炎及び炎症性細胞浸潤）	＞1.0	4.2.3.1.1

a）溶媒：30 mM トリス塩酸緩衝液、5％ マンニトール、6.8％ スクロース、5 mmol/L L-グルタミン酸及び 1 mmol/L エデト酸ナトリウム含有水溶液

5.2　反復投与毒性試験

ウサギ及びラットを用いた間歇筋肉内投与毒性試験が実施された（表 9）。主な所見は、投与部位における回復性のある炎症性変化であった。

表 9　反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mL/body/回）	主な所見	無毒性量（mL/body/回）	添付資料 CTD
雌雄ウサギ（JW）	筋肉内	6 週間（計 6 回 a)）＋休薬 2 週	0 c)、1.0	1.0：投与部位に軽度の炎症性変化（リンパ球、偽好酸球及び組織球浸潤） 回復性：あり	1.0	4.2.3.2.1
雌雄ラット（SD）	筋肉内	4 週間（計 6 回 b)）＋休薬 4 週	0 c)、0.2	0.2：投与部位に軽度の炎症性変化（リンパ球及び組織球浸潤）、リンパ濾胞の過形成 回復性：あり	0.2	4.2.3.2.2

a)　初回投与から 5 回目投与までは 1 週間隔、その後 2 週間隔で投与
b)　初回投与（0 日目）、3、7、14、21 及び 28 日目に投与
c)　生理食塩液

5.3　生殖発生毒性試験

ラットを用いた生殖発生毒性試験（単一試験）が実施された（表 10）。本剤投与により、親動物及び次世代への影響は認められなかった。

表 10　生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mL/body/日)	主な所見	無毒性量 (mL/body/日)	添付資料 CTD
単一試験 a)	雌ラット (SD)	筋肉内	雌：交配前 28 日～分娩後 7 日（計 7 回 b)）	0 c)、0.2	母動物：なし 胎児：なし F1 出生児：なし	母動物（一般毒性、生殖能）：0.2 胚・胎児発生：0.2 F1 出生児：0.2	4.2.3.5.1.1 4.2.3.5.2.1 4.2.3.5.3.1

a)　雌受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能を評価する試験
b)　交配 28 及び 14 日前、妊娠 0、6、12 及び 17 日目、並びに分娩後 7 日目に投与
c)　生理食塩液

5.4　局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、単回投与毒性試験（CTD4.2.3.1.1）及び反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.1）において評価され、本剤投与群の投与部位に、回復性のある炎症性変化が認められた。

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

6.　生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

該当する試験は実施されていない。

7.　臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 11 に示す臨床試験成績が提出された。

表 11　臨床試験の概略

相	試験名	実施国	デザイン	対象	登録例数	用法・用量	試験目的
評価資料							
Ⅰ	357P1	日本	無作為化 評価者盲検	20～40 歳 健康人男性	①本剤群 30 例 ②現行ワクチン群 30 例	①本剤 1.0 mL を Day 0、7、28 に筋肉内接種 ②現行ワクチン 1.0 mL を Day 0、28、208 に皮下接種	安全性・曝露前免疫原性 a)
Ⅱ/Ⅲ	357P2/3	日本	非対照	20 歳未満 健康小児	本剤群 34 例	本剤 1.0 mL を Day 0、7、28 に筋肉内接種	安全性・曝露前免疫原性 a)
Ⅲ	357P3	日本	無作為化 評価者盲検	20～64 歳 健康人	①本剤群 109 例 ②現行ワクチン群 111 例	①本剤 1.0 mL を Day 0、7、28 に筋肉内接種 ②現行ワクチン 1.0 mL を Day 0、28、208 に皮下接種	曝露前免疫原性 a)・安全性
Ⅲ	V49_23	ドイツ等	無作為化 評価者盲検	18～65 歳 健康人	①本剤+JEV_I 通常群 167 例 ②本剤+JEV_I 短期群 217 例 ③本剤群 221 例 ④JEV_I 通常群 56 例	①本剤 1.0 mL を Day 0、7、28 に筋肉内接種、JEV_I 0.5 mL を Day 0、28 に筋肉内接種 ②本剤 1.0 mL を Day 0、3、7 に筋肉内接種、JEV_I 0.5 mL を Day 0、7 に筋肉内接種 ③本剤 1.0 mL を Day 0、7、28 に筋肉内接種 ④JEV_I 0.5 mL を Day 0、28 に筋肉内接種	曝露前免疫原性 a)・安全性
Ⅱ	M49P2	タイ	無作為化 非盲検	12～18 カ月齢 健康小児	①本剤 1.0 mL 筋肉内+JEV_B 群 44 例 ②本剤 0.5 mL 筋肉内+JEV_B 群 45 例 ③本剤 0.1 mL 皮内 3 回+JEV_B 群 44 例 ④本剤 0.1 mL 皮内 2 回+JEV_B 群 44 例 ⑤JEV_B 群 23 例	①本剤 1.0 mL を Day 0、7、28、365 に筋肉内接種、JEV_B 0.25 mL を Day 0、7、365 に皮下接種 ②本剤 0.5 mL を Day 0、7、28、365 に筋肉内接種、JEV_B 0.25 mL を Day 0、7、365 に皮下接種 ③本剤 0.1 mL を Day 0、7、28、365 に皮内接種、JEV_B 0.25 mL を Day 0、7、365 に皮下接種 ④本剤 0.1 mL を Day 0、28、365 に皮内接種、JEV_B 0.25 mL を Day 0、7、365 に皮下接種 ⑤JEV_B 0.25 mL を Day 0、7、365 に皮下接種	曝露前免疫原性 a)・安全性
Ⅲ	V49_24	中国	無作為化 非盲検	6～17 歳 健康小児 51 歳以上 健康人	＜6～17 歳＞ ①Zagreb 群 121 例 ②Essen 群 122 例 ＜51 歳以上＞ ①Zagreb 群 201 例 ②Essen 群 200 例	①本剤 1.0 mL を Day 0 c)、7、21 に筋肉内接種 ②本剤 1.0 mL を Day 0、3、7、14、28 に筋肉内接種	曝露後免疫原性 b)・安全性
Ⅳ	V49_25	インド	無作為化 非盲検	18 歳以上 健康人	①Zagreb 群 126 例 ②Essen 群 124 例	①本剤 1.0 mL を Day 0 c)、7、21 に筋肉内接種 ②本剤 1.0 mL を Day 0、3、7、14、28 に筋肉内接種	曝露後免疫原性 b)・安全性
参考資料							
Ⅳ	7USA-401RA	米国	無作為化 評価者盲検	18 歳以上 健康人	①本剤群 83 例 ②HDCV 群 82 例	①本剤 1.0 mL を Day 0、7、28 に筋肉内接種 ②HDCV 1.0 mL を Day 0、7、28 に筋肉内接種	曝露前免疫原性 a)・安全性
Ⅲ	7T-304RA	タイ	非盲検	狂犬病の動物と接触した者 d)	①本剤皮内群 79 例 ②PVRV 皮内群 75 例 ③本剤 Essen 群 57 例	①本剤 0.1 mL を Day 0 c)、3 c)、7 c)、30、90 に皮内接種 ②PVRV 0.1 mL を Day 0 c)、3 c)、7 c)、30、90 に皮内接種 ③本剤 1.0 mL を Day 0、3、7、14、30、90 に筋肉内接種	曝露後免疫原性 b)・安全性・有効性
Ⅳ	M49P1	インド	無作為化 評価者盲検	健康人 年齢不問	ロット A 群 84 例 ロット B 群 84 例 ロット C 群 86 例 ロット D 群 86 例	本剤 1.0 mL を Day 0、3、7、14、30 に筋肉内接種	曝露後免疫原性 b)・安全性

a）狂犬病ウイルスに曝露する前の免疫賦与を目的とした用法・用量による免疫原性
b）狂犬病ウイルスに曝露又は曝露した可能性がある場合に、狂犬病の発症阻止を目的とした用法・用量による免疫原性
c）異なる部位に 2 回接種された（計 2 回接種分量を接種）
d）72 時間以内に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接触（顔、手、首又は指を咬まれた場合は 24 時間以内）した者

7.1　第Ⅰ相試験

7.1.1　国内第Ⅰ相試験（CTD5.3.5.1.1：357P1 試験、実施期間 2012 年 10 月～2013 年 7 月）

20 歳以上 40 歳以下の健康人男性を対象（目標被験者数：本剤群 30 例、現行ワクチン群 30 例）に、治験薬を狂犬病ウイルスに曝露される前の免疫賦与（以下、「曝露前免疫」）に係る用法・用量で接種した際の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした、無作為化評価者盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、表 12 のとおりであった。

表 12　用法・用量

接種日	本剤群	現行ワクチン群
Day 0 a)	本剤 1.0 mL を筋肉内接種（1 回目接種）	現行ワクチン 1.0 mL を皮下接種（1 回目接種）
Day 7 b)	本剤 1.0 mL を筋肉内接種（2 回目接種）	生理食塩液 1.0 mL を皮下接種
Day 28 c)	本剤 1.0 mL を筋肉内接種（3 回目接種）	現行ワクチン 1.0 mL を皮下接種（2 回目接種）
Day 208 d)	生理食塩液 1.0 mL を筋肉内接種	現行ワクチン 1.0 mL を皮下接種（3 回目接種）

a）1 回目接種日が Day 0 とされた、b）Day 0 から 7～8 日後に接種された、
c）Day 7 から 19～23 日後に接種された、d）Day 28 から 6～12 カ月後に接種された

無作為化された 60 例（各群 30 例）全例で少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬接種後の中和抗体価の測定が 1 回も行われなかった 2 例を除く 58 例（各群 29 例）が FAS とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性について、Day 0、28、49（Day 28 の 21 日後）、208 及び 229（Day 208 の 21 日後）に、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価（IU/mL）が測定された。

主要評価項目は、本剤群の Day 49（3 回目接種 21 日後）の中和抗体陽転率（中和抗体価が治験薬接種前に 0.5 IU/mL 未満であった被験者のうち、治験薬接種後に 0.5 IU/mL 以上になった被験者の割合）とされた。本剤群と現行ワクチン群の中和抗体陽転率はいずれも 100.0%であった（表 13）。

表 13　治験薬 3 回目接種後における中和抗体陽転率（FAS）

本剤群		現行ワクチン群	
n/N（%）	［両側 95%CI］	n/N（%）	［両側 95%CI］
29/29（100.0）	［88.3, 100.0］	27/27 a)（100.0）	［87.5, 100.0］

N：接種前に 0.5 IU/mL 未満であった被験者数、n：本剤又は現行ワクチン 3 回目接種後に 0.5 IU/mL 以上になった被験者数
a）現行ワクチン 3 回目接種後に中和抗体価の測定未実施の 2 例を除き解析

安全性について、治験薬各回接種 6 日後までに発現した特定局所反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位そう痒感）、並びに特定全身有害事象（発熱、頭痛、疲労、関節痛、筋肉痛、倦怠感、悪心、嘔吐、蕁麻疹）及びその副反応を表 14 に示す。なお、特定局所反応は、全て副反応として収集された。

表 14　特定局所反応及び特定全身有害事象・副反応（安全性解析対象集団）

	本剤群			現行ワクチン群		
	1 回目接種後	2 回目接種後	3 回目接種後	1 回目接種後	2 回目接種後	3 回目接種後
	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）
特定局所反応						
注射部位疼痛	9/30（30.0）	11/29（37.9）	8/29（27.6）	5/30（16.7）	5/29（17.2）	2/28（ 7.1）
注射部位紅斑	4/30（13.3）	4/29（13.8）	1/29（ 3.4）	4/30（13.3）	2/29（ 6.9）	3/28（10.7）
注射部位腫脹	0/30（ 0 ）	0/29（ 0 ）	0/29（ 0 ）	1/30（ 3.3）	0/29（ 0 ）	2/28（ 7.1）
注射部位硬結	0/30（ 0 ）	0/29（ 0 ）	0/29（ 0 ）	1/30（ 3.3）	0/29（ 0 ）	1/28（ 3.6）
注射部位そう痒感	1/30（ 3.3）	1/29（ 3.4）	1/29（ 3.4）	0/30（ 0 ）	1/29（ 3.4）	0/28（ 0 ）
特定全身有害事象・特定全身副反応 a)						
疲労	2/30（ 6.7）	4/29（13.8）	1/29（3.4）	2/30（ 6.7）	0/29（ 0 ）	1/28（3.6）
頭痛	1/30（ 3.3）	4/29（13.8）	1/29（3.4）	2/30（ 6.7）	0/29（ 0 ）	0/28（ 0 ）
倦怠感	1/30（ 3.3）	3/29（10.3）	0/29（ 0 ）	2/30（ 6.7）	0/29（ 0 ）	0/28（ 0 ）
関節痛	0/30（ 0 ）	0/29（ 0 ）	0/29（ 0 ）	3/30（10.0）	0/29（ 0 ）	0/28（ 0 ）
筋肉痛	0/30（ 0 ）	0/29（ 0 ）	1/29（ 3.4）	1/30（ 3.3）	0/29（ 0 ）	0/28（ 0 ）
発熱 b)	0/30（ 0 ）	0/29（ 0 ）	1/29（ 3.4）	1/30（ 3.3）	0/29（ 0 ）	0/28（ 0 ）
悪心	0/30（ 0 ）	0/29（ 0 ）	0/29（ 0 ）	1/30（ 3.3）	0/29（ 0 ）	0/28（ 0 ）
嘔吐	0/30（ 0 ）	0/29（ 0 ）	0/29（ 0 ）	0/30（ 0 ）	0/29（ 0 ）	0/28（ 0 ）
蕁麻疹	0/30（ 0 ）	0/29（ 0 ）	0/29（ 0 ）	0/30（ 0 ）	0/29（ 0 ）	0/28（ 0 ）

N：解析対象例数、n：発現例数
a）認められた特定全身有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった
b）37.5℃以上

表 14 に示した特定局所反応及び特定全身有害事象を除き、観察期間（Day 0 から Day 49 までの期間及び Day 208 から Day 229 までの期間）に発現した全有害事象の発現割合は、本剤群で 23.3%（7/30 例）、現行ワクチン群で 30.0%（9/30 例）であった。そのうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、現行ワクチン群で、重感 6.7%（2/30 例）及び胃腸炎 6.7%（2/30 例）であった。

観察期間中、本剤群及び現行ワクチン群のいずれにおいても、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、本剤群で 1 例 2 件（末梢性浮腫、紅斑各 1 件）、現行ワクチン群で 1 例 1 件（発疹）認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

7.2　第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1　国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.1：357P2/3 試験、実施期間 2013 年 11 月～2014 年 2 月）

20 歳未満の健康小児を対象（目標被験者数：本剤群 30 例）に、本剤を曝露前免疫に係る用法・用量で接種した際の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした、多施設共同非対照試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1.0 mL を、1 回目接種日を Day 0 として、Day 0、7（Day 0 から 7～8 日後）及び 28（Day 7 から 19～23 日後）に計 3 回、筋肉内に接種することとされた。

組み入れられた 34 例（3～19 歳）全例に少なくとも 1 回本剤が接種され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性について、Day 0、28 及び 49（Day 28 の 21 日後）に、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価（IU/mL）が測定された。

免疫原性に関する評価項目は、Day 49（3 回目接種 21 日後）の中和抗体保有率（中和抗体価が 0.5 IU/mL 以上の被験者の割合）及び中和抗体価の幾何平均抗体価とされ、34 例全例で中和抗体の保有が確認された（表 15）。

表 15　本剤 3 回目接種後における中和抗体保有率及び幾何平均抗体価（FAS）

中和抗体保有率		N	幾何平均抗体価（IU/mL）［両側 95%CI］
n/N（%）	［両側 95%CI］		
34/34（100.0）	［89.8, 100.0］	34	10.71［8.06, 14.23］

N：解析対象例数、n：中和抗体価が 0.5 IU/mL 以上の被験者数

安全性について、本剤各回接種 6 日後までに発現した特定局所反応（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）、並びに特定全身有害事象（発熱、頭痛、疲労、関節痛、筋肉痛、倦怠感、悪心、嘔吐、蕁麻疹）及びその副反応を表 16 に示す。なお、特定局所反応は、全て副反応として収集された。

表 16　特定局所反応及び特定全身有害事象・副反応（安全性解析対象集団）

	1 回目接種後	2 回目接種後	3 回目接種後
	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）
特定局所反応			
注射部位疼痛	12/34（35.3）	13/34（38.2）	10/34（29.4）
注射部位そう痒感	4/34（11.8）	2/34（ 5.9）	1/34（ 2.9）
注射部位紅斑	4/34（11.8）	1/34（ 2.9）	5/34（14.7）
注射部位腫脹	2/34（ 5.9）	1/34（ 2.9）	3/34（ 8.8）
注射部位硬結	0/34（ 0 ）	0/34（ 0 ）	3/34（ 8.8）
特定全身有害事象			
頭痛	5/34（14.7）	6/34（17.6）	2/34（ 5.9）
筋肉痛	4/34（11.8）	3/34（ 8.8）	4/34（11.8）
疲労	4/34（11.8）	1/34（ 2.9）	0/34（ 0 ）
倦怠感	2/34（ 5.9）	2/34（ 5.9）	0/34（ 0 ）
関節痛	1/34（ 2.9）	1/34（ 2.9）	1/34（ 2.9）
悪心	1/34（ 2.9）	1/34（ 2.9）	0/34（ 0 ）
蕁麻疹	1/34（ 2.9）	0/34（ 0 ）	0/34（ 0 ）
発熱 a)	0/34（ 0 ）	2/34（ 5.9）	1/34（ 2.9）
嘔吐	0/34（ 0 ）	0/34（ 0 ）	0/34（ 0 ）
特定全身副反応			
頭痛	4/34（11.8）	6/34（17.6）	2/34（ 5.9）
筋肉痛	4/34（11.8）	3/34（ 8.8）	4/34（11.8）
疲労	4/34（11.8）	1/34（ 2.9）	0/34（ 0 ）
倦怠感	2/34（ 5.9）	2/34（ 5.9）	0/34（ 0 ）
関節痛	1/34（ 2.9）	1/34（ 2.9）	1/34（ 2.9）
悪心	1/34（ 2.9）	1/34（ 2.9）	0/34（ 0 ）
発熱 a)	0/34（ 0 ）	2/34（ 5.9）	1/34（ 2.9）
嘔吐	0/34（ 0 ）	0/34（ 0 ）	0/34（ 0 ）
蕁麻疹	0/34（ 0 ）	0/34（ 0 ）	0/34（ 0 ）

N：解析対象例数、n：発現例数
a）37.5℃以上

表 16 に示した特定局所反応及び特定全身有害事象を除き、観察期間（Day 0 から Day 49 までの期間）に発現した全有害事象の発現割合は、35.3%（12/34 例）であった。そのうち、2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 11.8%（4/34 例）、インフルエンザ 5.9%（2/34 例）及び上気道の炎症 5.9%（2/34 例）であった。

観察期間中、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3　第Ⅲ相試験

7.3.1　国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.2：357P3 試験、実施期間 2013 年 8 月～2014 年 4 月）

20 歳以上 65 歳未満の健康人を対象（目標被験者数：本剤群 100 例、現行ワクチン群 100 例）に、治験薬を曝露前免疫に係る用法・用量で接種した際の免疫原性について、本剤の現行ワクチンに対する非劣性を検証することを目的とした、多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、表 17 のとおりであった。

表 17　用法・用量

接種日	本剤群	現行ワクチン群
Day 0 [a)]	本剤 1.0 mL を筋肉内接種（1 回目接種）	現行ワクチン 1.0 mL を皮下接種（1 回目接種）
Day 7 [b)]	本剤 1.0 mL を筋肉内接種（2 回目接種）	生理食塩液 1.0 mL を皮下接種
Day 28 [c)]	本剤 1.0 mL を筋肉内接種（3 回目接種）	現行ワクチン 1.0 mL を皮下接種（2 回目接種）
Day 208 [d)]	生理食塩液 1.0 mL を筋肉内接種	現行ワクチン 1.0 mL を皮下接種（3 回目接種）

a）1 回目接種日が Day 0 とされた、b）Day 0 から 7～8 日後に接種された
c）Day 7 から 19～23 日後に接種された、d）Day 28 から 6～12 カ月後に接種された

無作為化された 220 例（本剤群 109 例、現行ワクチン群 111 例）全例で少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬接種後の中和抗体価の測定が 1 回も行われなかった 8 例を除く 212 例（本剤群 105 例、現行ワクチン群 107 例）が FAS とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性について、Day 0、28、49（Day 28 の 21 日後）、208 及び 229（Day 208 の 21 日後）に、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価（IU/mL）が測定された。

主要評価項目は、3 回目接種 21 日後（本剤群の Day 49、現行ワクチン群の Day 229）の中和抗体保有率とされた。本剤群と現行ワクチン群の中和抗体保有率の差の両側 95%CI の下限値は、事前に設定された－10%を上回ったことから、本剤の現行ワクチンに対する非劣性が検証された（表 18）。

表 18　治験薬 3 回目接種後における中和抗体保有率（FAS）

3 回目接種後の中和抗体保有率				中和抗体保有率の差（本剤群－現行ワクチン群）［両側 95%CI］
本剤群		現行ワクチン群		
n/N（%）	［両側 95%CI］	n/N（%）	［両側 95%CI］	
104/105（99.0）	［94.8, 99.8］	101/103 [a)]（98.1）	［93.2, 99.5］	1.0［－3.5, 5.9］

N：解析対象例数、n：中和抗体価が 0.5 IU/mL 以上の被験者数
a）現行ワクチン 3 回目接種後に中和抗体価の測定未実施の 4 例を除き解析

安全性について、治験薬各回接種 6 日後までに発現した特定局所反応（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）、並びに特定全身有害事象（発熱、頭痛、疲労、関節痛、筋肉痛、倦怠感、悪心、嘔吐、蕁麻疹）及びその副反応を表 19 に示す。なお、特定局所反応は、全て副反応として収集された。

表 19　特定局所反応及び特定全身有害事象・副反応（安全性解析対象集団）

	本剤群			現行ワクチン群		
	1 回目接種後	2 回目接種後	3 回目接種後	1 回目接種後	2 回目接種後	3 回目接種後
	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）
特定局所反応						
注射部位疼痛	30/109（27.5）	33/107（30.8）	23/105（21.9）	19/111（17.1）	29/107（27.1）	16/103（15.5）
注射部位紅斑	9/109（ 8.3）	10/107（ 9.3）	2/105（ 1.9）	28/111（25.2）	29/107（27.1）	29/103（28.2）
注射部位腫脹	3/109（ 2.8）	2/107（ 1.9）	1/105（ 1.0）	8/111（ 7.2）	19/107（17.8）	13/103（12.6）
注射部位そう痒感	2/109（ 1.8）	3/107（ 2.8）	4/105（ 3.8）	12/111（10.8）	22/107（20.6）	17/103（16.5）
注射部位硬結	1/109（ 0.9）	1/107（ 0.9）	0/105（ 0 ）	3/111（ 2.7）	13/107（12.1）	5/103（ 4.9）
特定全身有害事象						
倦怠感	14/109（12.8）	4/107（ 3.7）	1/105（ 1.0）	5/111（ 4.5）	6/107（ 5.6）	3/103（ 2.9）
頭痛	9/109（ 8.3）	4/107（ 3.7）	0/105（ 0 ）	5/111（ 4.5）	3/107（ 2.8）	4/103（ 3.9）
疲労	5/109（ 4.6）	3/107（ 2.8）	1/105（ 1.0）	2/111（ 1.8）	4/107（ 3.7）	2/103（ 1.9）
関節痛	4/109（ 3.7）	1/107（ 0.9）	0/105（ 0 ）	1/111（ 0.9）	2/107（ 1.9）	0/103（ 0 ）
蕁麻疹	4/109（ 3.7）	0/107（ 0 ）	0/105（ 0 ）	0/111（ 0 ）	0/107（ 0 ）	0/103（ 0 ）
筋肉痛	3/109（ 2.8）	7/107（ 6.5）	4/105（ 3.8）	2/111（ 1.8）	2/107（ 1.9）	0/103（ 0 ）
発熱 a)	3/109（ 2.8）	1/107（ 0.9）	1/105（ 1.0）	0/111（ 0 ）	1/107（ 0.9）	1/103（ 1.0）
悪心	3/109（ 2.8）	0/107（ 0 ）	1/105（ 1.0）	1/111（ 0.9）	0/107（ 0 ）	1/103（ 1.0）
嘔吐	2/109（ 1.8）	0/107（ 0 ）	1/105（ 1.0）	1/111（ 0.9）	0/107（ 0 ）	0/103（ 0 ）
特定全身副反応						
倦怠感	12/109（11.0）	4/107（ 3.7）	1/105（ 1.0）	5/111（ 4.5）	5/107（ 4.7）	3/103（ 2.9）
頭痛	8/109（ 7.3）	4/107（ 3.7）	0/105（ 0 ）	5/111（ 4.5）	2/107（ 1.9）	4/103（ 3.9）
疲労	4/109（ 3.7）	3/107（ 2.8）	1/105（ 1.0）	0/111（ 0 ）	3/107（ 2.8）	2/103（ 1.9）
関節痛	4/109（ 3.7）	1/107（ 0.9）	0/105（ 0 ）	0/111（ 0 ）	1/107（ 0.9）	0/103（ 0 ）
筋肉痛	3/109（ 2.8）	7/107（ 6.5）	4/105（ 3.8）	1/111（ 0.9）	1/107（ 0.9）	0/103（ 0 ）
発熱 a)	3/109（ 2.8）	1/107（ 0.9）	1/105（ 1.0）	0/111（ 0 ）	0/107（ 0 ）	1/103（ 1.0）
蕁麻疹	3/109（ 2.8）	0/107（ 0 ）	0/105（ 0 ）	0/111（ 0 ）	0/107（ 0 ）	0/103（ 0 ）
悪心	2/109（ 1.8）	0/107（ 0 ）	1/105（ 1.0）	0/111（ 0 ）	0/107（ 0 ）	1/103（ 1.0）
嘔吐	1/109（ 0.9）	0/107（ 0 ）	1/105（ 1.0）	1/111（ 0.9）	0/107（ 0 ）	0/103（ 0 ）

N：解析対象例数、n：発現例数
a）37.5℃以上

表 19 に示した特定局所反応及び特定全身有害事象を除き、観察期間（Day 0 から Day 49 までの期間及び Day 208 から Day 229 までの期間）に発現した全有害事象の発現割合は、本剤群で 27.5%（30/109 例）、現行ワクチン群で 18.9%（21/111 例）であった。そのうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 20 に示す。

表 20　いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

	本剤群（N=109）				現行ワクチン群（N=111）			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
鼻咽頭炎	8	7.3	0	0	2	1.8	0	0
下痢	6	5.5	2	1.8	3	2.7	2	1.8
注射部位内出血	4	3.7	3	2.8	2	1.8	2	1.8
重感	3	2.8	3	2.8	0	0	0	0
感覚鈍麻	2	1.8	2	1.8	1	0.9	1	0.9
腹痛	2	1.8	1	0.9	1	0.9	1	0.9
注射部位熱感	0	0	0	0	5	4.5	5	4.5
注射部位出血	0	0	0	0	2	1.8	2	1.8

N：解析対象例数、n：発現例数

観察期間中、本剤群及び現行ワクチン群のいずれにおいても、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、本剤群で 2 例 3 件（蕁麻疹 2 件、末梢性浮腫 1 件）認められた。いずれも本剤との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復又は消失であった。

7.3.2　海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.5：V49_24 試験、実施期間 2012 年 9 月～2013 年 1 月）

6 歳以上 17 歳以下の健康小児及び 51 歳以上の健康人を対象（目標被験者数：6～17 歳 240 例（Zagreb 群 120 例、Essen 群 120 例）、51 歳以上 400 例（Zagreb 群 200 例、Essen 群 200 例））に、本剤を狂犬病ウイルスに曝露又は曝露された可能性がある場合の狂犬病の発症阻止（以下、「曝露後免疫」）に係る 2 種類の接種スケジュール（Zagreb 法及び Essen 法）で接種した際の免疫原性について、Zagreb 法の Essen 法に対する非劣性を検証することを目的とした、無作為化非盲検並行群間比較試験が中国の 1 施設で実施された。

用法・用量は、Zagreb 群では、本剤 1.0 mL を、Zagreb 法に従い、1 回目接種日を Day 0 として、Day 0 に 2 回、Day 7 及び 21 に各 1 回の計 4 回、筋肉内に接種することとされた。なお、Day 0 の 2 回は、同日に右腕及び左腕に 1.0 mL ずつ接種された。一方、Essen 群では、本剤 1.0 mL を、Essen 法に従い、Day 0、3、7、14 及び 28 に計 5 回、筋肉内に接種することとされた。

無作為化された 644 例（6～17 歳 243 例（Zagreb 群 121 例、Essen 群 122 例）、51 歳以上 401 例（Zagreb 群 201 例、Essen 群 200 例））のうち、治験薬未接種の 4 例を除く 640 例（6～17 歳 240 例（Zagreb 群 121 例、Essen 群 119 例）、51 歳以上 400 例（Zagreb 群 200 例、Essen 群 200 例））が安全性解析対象集団とされた。このうち、一部の接種時期において治験薬が接種されなかった例、及び全採血時期又は一部の採血時期において採血を実施しなかった例等の 38 例を除く 602 例（6～17 歳 224 例（Zagreb 群 114 例、Essen 群 110 例）、51 歳以上 378 例（Zagreb 群 190 例、Essen 群 188 例））が PPS とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性について、Day 0、14 及び 42 に、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価（IU/mL）が測定された。

主要評価項目は、Day 14 における中和抗体価の幾何平均抗体価とされた。6～17 歳及び 51 歳以上のいずれの年齢層においても、Zagreb 群と Essen 群の幾何平均抗体価の比（Zagreb 群／Essen 群）の両側 95%CI の下限値は、事前に設定された 0.5 を上回っており、各年齢層について Zagreb 法の Essen 法に対する非劣性が検証された（表 21）。

表 21　Day 14 における中和抗体価の幾何平均抗体価（PPS）

6～17 歳			51 歳以上		
幾何平均抗体価（IU/mL）［両側 95%CI］		幾何平均抗体価の比 a)，b)［両側 95%CI］	幾何平均抗体価（IU/mL）［両側 95%CI］		幾何平均抗体価の比 a)，c)［両側 95%CI］
Zagreb 群（N=114）	Essen 群（N=110）		Zagreb 群（N=190）	Essen 群（N=188）	
12［10, 14］	14［12, 16］	0.84［0.69, 1.02］	8.57［7.34, 10］	7.89［6.75, 9.21］	1.09［0.87, 1.35］

N：解析対象例数
a）幾何平均抗体価の比（Zagreb 群／Essen 群）
b）2 を底とする対数抗体価に対する、接種群、年齢層（6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 17 歳以下）及び施設を説明変数とした分散分析モデル
c）2 を底とする対数抗体価に対する、接種群、年齢層（51 歳以上 60 歳以下、61 歳以上）及び施設を説明変数とした分散分析モデル

安全性について、本剤各回接種 6 日後までに発現した特定局所反応（注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位疼痛）及び特定全身反応（食欲減退、悪心、頭痛、筋肉痛、疲労、関節痛、発熱）を、年齢層ごとに表 22 及び表 23 に示す。なお、特定局所反応及び特定全身反応は、全て副反応として収集された。

表 22　6～17 歳における特定局所反応及び特定全身反応（安全性解析対象集団）

	Zagreb 群				Essen 群				
	1 回目接種後 a)（N=119 b)）	2 回目接種後 a)（N=119 c)）	3 回目接種後（N=115）	4 回目接種後（N=115）	1 回目接種後（N=118）	2 回目接種後（N=114）	3 回目接種後（N=114）	4 回目接種後（N=114 d)）	5 回目接種後（N=112）
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
特定局所反応									
注射部位疼痛	36（30）	34（29）	24（21）	11（10）	32（27）	19（17）	24（21）	14（12）	12（11）
注射部位紅斑	1（ 1）	2（ 2）	2（ 2）	0（ 0）	0（ 0）	1（ 1）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）
注射部位硬結	1（ 1）	1（ 1）	0（ 0）	1（ 1）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）
特定全身反応									
疲労	15（13）		5（ 4）	2（ 2）	13（11）	2（ 2）	1（ 1）	1（ 1）	0（ 0）
食欲減退	9（ 8）		11（10）	3（ 3）	8（ 7）	1（ 1）	2（ 2）	1（ 1）	0（ 0）
筋肉痛	7（ 6）		5（ 4）	1（ 1）	9（ 8）	1（ 1）	3（ 3）	0（ 0）	0（ 0）
頭痛	7（ 6）		4（ 3）	1（ 1）	8（ 7）	1（ 1）	3（ 3）	2（ 2）	0（ 0）
発熱 e)	7（ 6）		0（ 0）	1（ 1）	0（ 0）	1（ 1）	0（ 0）	1（ 1）	1（ 1）
悪心	4（ 3）		5（ 4）	0（ 0）	4（ 3）	1（ 1）	4（ 4）	1（ 1）	1（ 1）
関節痛	1（ 1）		2（ 2）	0（ 0）	1（ 1）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）

N：解析対象例数、n：発現例数
a）1 回目接種と 2 回目接種は同日に、右腕又は左腕にそれぞれ行われ、各腕の特定局所反応が収集された
b）注射部位硬結及び発熱は N=118、c）発熱のみ N=118、d）発熱のみ N=113、e）38℃以上

表 23　51 歳以上における特定局所反応及び特定全身反応（安全性解析対象集団）

	Zagreb 群				Essen 群				
	1 回目接種後 a)（N=197 b)）	2 回目接種後 a)（N=197 b)）	3 回目接種後（N=197）	4 回目接種後（N=194 c)）	1 回目接種後（N=200 d)）	2 回目接種後（N=197 e)）	3 回目接種後（N=195 f)）	4 回目接種後（N=192 g)）	5 回目接種後（N=191）
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
特定局所反応									
注射部位疼痛	5（3）	5（3）	12（6）	3（2）	8（4）	2（1）	11（6）	2（1）	2（1）
注射部位紅斑	0（0）	0（0）	0（0）	1（1）	3（2）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
注射部位硬結	0（0）	0（0）	0（0）	1（1）	1（1）	0（0）	1（1）	0（0）	0（0）
特定全身反応									
疲労	6（3）		2（1）	1（1）	2（1）	1（1）	3（2）	1（1）	0（0）
発熱 h)	4（2）		0（0）	1（1）	1（1）	1（1）	1（1）	0（0）	2（1）
関節痛	3（2）		0（0）	0（0）	2（1）	1（1）	0（0）	1（1）	0（0）
頭痛	2（1）		4（2）	1（1）	5（3）	0（0）	2（1）	1（1）	0（0）
悪心	2（1）		0（0）	0（0）	1（1）	0（0）	0（0）	1（1）	0（0）
筋肉痛	0（0）		0（0）	0（0）	1（1）	0（0）	0（0）	1（1）	0（0）
食欲減退	0（0）		0（0）	0（0）	1（1）	0（0）	1（1）	0（0）	0（0）

N：解析対象例数、n：発現例数
a）1 回目接種と 2 回目接種は同日に、右腕又は左腕にそれぞれ行われ、各腕の特定局所反応が収集された
b）発熱のみ N=196、c）発熱のみ N=193、d）発熱のみ N=198、
e）発熱 N=194、f）疲労、発熱、関節痛、筋肉痛及び食欲減退は N=194、頭痛は N=193
g）注射部位紅斑及び発熱は N=191、h）38℃以上

表 22 及び表 23 に示した特定局所反応及び特定全身反応を除き、観察期間（Day 0 から Day 42 までの期間）に発現した全有害事象の発現割合は、6～17 歳において、Zagreb 群で 21%（26/121 例）、Essen 群で 24%（28/119 例）、51 歳以上において、Zagreb 群で 18%（36/200 例）、Essen 群で 20%（39/200 例）

であった。そのうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 24 及び表 25 に示す。

表 24　6～17 歳におけるいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

	Zagreb 群（N=121）				Essen 群（N=119）			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
上気道感染	8	7	0	0	13	11	0	0
食欲減退	4	3	1	1	1	1	1	1
発熱	3	2	3	2	1	1	1	1
疲労	3	2	2	2	1	1	1	1
鼻咽頭炎	2	2	0	0	1	1	0	0
腹痛	1	1	0	0	3	3	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	2	2	2	2
咽頭炎	0	0	0	0	3	3	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

表 25　51 歳以上におけるいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

	Zagreb 群（N=200）				Essen 群（N=200）			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
上気道感染	5	3	0	0	6	3	0	0
腹痛	4	2	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	3	2	0	0	1	1	0	0
下痢	2	1	0	0	1	1	1	1
挫傷	2	1	0	0	1	1	0	0
注射部位そう痒感	2	1	2	1	0	0	0	0
浮動性めまい	2	1	0	0	1	1	1	1
注射部位疼痛	1	1	1	1	2	1	2	1
頭部不快感	1	1	1	1	2	1	2	1
頭痛	1	1	0	0	3	2	3	2
歯痛	1	1	0	0	3	2	0	0
上部腹痛	1	1	0	0	2	1	0	0
筋肉疲労	0	0	0	0	2	1	2	1
動悸	0	0	0	0	2	1	2	1
発熱	0	0	0	0	2	1	2	1
背部痛	0	0	0	0	2	1	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

観察期間中、いずれの群においても死亡は認められなかった。重篤な有害事象が 51 歳以上の Zagreb 群で 1 例 1 件（急性膵炎）に認められたが、本剤との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、51 歳以上の Zagreb 群で 1 例 1 件（心筋虚血）及び Essen 群で 4 例 7 件（注射部位疼痛、発熱、背部痛、頻脈、疲労各 1 件、頭痛 2 件）に認められた。そのうち、51 歳以上の Essen 群で認められた 2 例 5 件（注射部位疼痛、発熱、疲労各 1 件、頭痛 2 件）では本剤との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

7.4　第Ⅳ相試験

7.4.1　海外第Ⅳ相試験（CTD5.3.5.1.6：V49_25 試験、実施期間 2011 年 7 月～2011 年 11 月）

18 歳以上の健康人を対象（目標被験者数：Zagreb 群 125 例、Essen 群 125 例）に、本剤を 2 種類の曝露後免疫に係る接種スケジュール（Zagreb 法及び Essen 法）で接種した際の免疫原性について、Zagreb

法の Essen 法に対する非劣性を検証することを目的とした、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験がインドの 3 施設で実施された。

用法・用量は、Zagreb 群では、本剤 1.0 mL を、Zagreb 法に従い、1 回目接種日を Day 0 として、Day 0 に 2 回、Day 7 及び 21 に各 1 回の計 4 回、筋肉内に接種することとされた。なお、Day 0 の 2 回は、同日に右腕及び左腕に 1.0 mL ずつ接種された。一方、Essen 群では、本剤 1.0 mL を、Essen 法に従い、Day 0、3、7、14 及び 28 に計 5 回、筋肉内に接種することとされた。

無作為化された 250 例（Zagreb 群 126 例、Essen 群 124 例）のうち、治験薬未接種の 1 例を除く 249 例（Zagreb 群 126 例、Essen 群 123 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、採血を実施しなかった例等 5 例を除く 244 例（Zagreb 群 124 例、Essen 群 120 例）が PPS とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性について、Day 0、7、14 及び 42 に、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価（IU/mL）が測定された。

主要評価項目は、Day 14 における中和抗体価の幾何平均抗体価とされた。Zagreb 群と Essen 群の幾何平均抗体価の比（Zagreb 群／Essen 群）の両側 95%CI の下限値は、事前に設定された 0.667 を上回ったことから、Zagreb 法の Essen 法に対する非劣性が検証された（表 26）。

表 26　Day 14 における中和抗体価の幾何平均抗体価（PPS）

幾何平均抗体価（IU/mL）［両側 95%CI］		比 a), b)［両側 95%CI］
Zagreb 群（N=124）	Essen 群（N=120）	
12［11, 13］	12［11, 13］	1.03［0.89, 1.19］

N：解析対象例数
a）幾何平均抗体価の比（Zagreb 群／Essen 群）
b）10 を底とする対数抗体価に対する、接種群及び施設を説明変数とした分散分析モデル

安全性について、観察期間（Day 0 から Day 42 までの期間）に発現した全有害事象の発現割合は、Zagreb 群で 17%（21/126 例）、Essen 群で 15%（18/123 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 27 に示す。

表 27　いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

	Zagreb 群（N=126）				Essen 群（N=123）			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
発熱	4	3	3	2	4	3	3	2
注射部位疼痛	3	2	3	2	8	7	8	7
下痢	2	2	0	0	1	1	0	0
背部痛	2	2	0	0	1	1	0	0
鼻咽頭炎	2	2	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1	1	0	0	2	2	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

観察期間中、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、Zagreb 群で 1 例 3 件（悪寒、注射部位疼痛、発熱各 1 件）に認められた。本剤との因果関係は否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、臨床データパッケージの構成について、以下の旨を説明している。

本剤には、曝露前免疫を目的とした接種（3 回接種）、及び曝露後免疫を目的とした接種（4～6 回接種）の 2 種類の用途がある。1957 年以降、本邦において狂犬病ウイルスに感染し、狂犬病を発症した患者は報告されていないことから（ウイルス 2002; 52: 21-5）、本剤の主な用途は、曝露前免疫を目的とするトラベラーズワクチンとしての用途であると考えている。一方で、海外の狂犬病流行地域において、狂犬病ウイルスに曝露し、帰国後に狂犬病を発症する例もごく稀に認められることから（1970 年のネパールからの帰国者 1 例、2006 年のフィリピンからの帰国者 2 例：IASR 2007; 28: 63-4、IASR 2007; 28: 64-5）、本剤の曝露後免疫における有効性についても評価した。

曝露前免疫については、357P3 試験において、WHO が適切な免疫応答の閾値として推奨する中和抗体保有率[4]（WHO Expert Consultation on Rabies Second report WHO Technical Report Series No. 982. WHO; 2013）について、本剤の現行ワクチンに対する非劣性を検証した。曝露後免疫については、V49_24 試験及び V49_25 試験において、免疫原性を評価した。また、7T-304RA 試験において、72 時間以内に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接触（顔、手、首又は指を咬まれた場合は 24 時間以内）した者（以下、「接触者」）を対象として、本剤接種後の生存を評価した。なお、7T-304RA 試験は、1997～1998 年に実施し、既に原資料が廃棄されていることから、参考資料とした。

機構は、以下のように考える。

本剤は、本邦においてはトラベラーズワクチンとしての用途が主となるものであることを踏まえ、その位置付けにおける有効性として、曝露前免疫（3 回接種）における免疫原性について、本剤の現行ワクチンに対する非劣性が検証された 357P3 試験の結果を中心に評価することとした。また、海外でのウイルス曝露後に未処置のまま帰国する例も認められること（相澤病院医学雑誌 2012; 10: 27-30）及び狂犬病発症者のほぼ全員が死に至ることから（病原ウイルス学 改訂 2 版. 金芳堂; 1997. p272-83）、曝露後免疫における本剤の有効性についても評価しておくことは重要である。しかし、曝露後免疫については、狂犬病ウイルスの曝露後に、狂犬病の発症阻止に十分な中和抗体価は明らかではないこと（The Immunological Basis for Immunization Series. Module 17: Rabies. WHO; 2017）、及び国内での治験の実施は困難であることから、参考資料とされた接触者を対象として本剤接種後の生存を評価した 7T-304RA 試験の成績や文献情報に基づき、総合的に評価することとした。

また、安全性については、日本人小児対象の 357P2/3 試験、日本人成人対象の 357P1 試験及び 357P3 試験、並びに評価資料とされた海外臨床試験を中心に検討し、また海外製造販売後の安全性情報も参考として評価することとした。

7.R.2　有効性について

7.R.2.1　本剤の曝露前免疫の有効性について

本剤の曝露前免疫の有効性について、申請者は以下の旨を説明している。

357P3 試験において、曝露前免疫の用法・用量（表 17）における本剤 3 回目接種後の中和抗体保有率［両側 95%CI］は 99.0［94.8, 99.8］%であり、現行ワクチン 3 回目接種後の中和抗体保有率［両側 95%CI］は 98.1［93.2, 99.5］%であった。本剤群と現行ワクチン群の中和抗体保有率の差の両側 95%CI の下限値は、事前に規定された非劣性限界値である－10%を上回っており、免疫原性について、本剤群の現行ワ

[4] WHO の推奨する曝露前免疫に係る中和抗体保有率の閾値について、現在も変更はない（WHO TRS 1012）。

クチン群に対する非劣性が検証された（表 18）。本剤 3 回目接種後の中和抗体保有率［両側 95%CI］は、日本人小児を対象とした国内 357P2/3 試験において、100.0［89.8, 100.0］%であった（表 15）。

以上から、曝露前免疫の用法・用量における本剤の免疫原性は、現行ワクチンと同等であり、本剤の有効性は期待できるものと考える。

機構は、本剤の曝露前免疫における有効性は期待できるものとする申請者の説明は、受入れ可能と判断した。

7.R.2.2　曝露後免疫について

狂犬病ウイルス曝露後の本剤による狂犬病の発症阻止効果について、申請者は以下の旨を説明している。

WHO は、家畜若しくは野生動物で狂犬病の感染が疑われるもの、感染が確認されたもの又は感染の確認が不可能なものとの接触の度合いに応じて、狂犬病ウイルスに対する曝露の程度を表 28 に示すⅠ～Ⅲの 3 つに分類している（Rabies vaccines: WHO position paper, Wkly Epidemiol Rec 2018; 93: 201-20）。ウイルス曝露とみなされるカテゴリーⅡ又はⅢの曝露後、無処置だった場合の狂犬病発症率は、頭を咬まれた者で 50～80%、手や腕を咬まれた者で 15～40%、脚を咬まれた者で 3～10%とされる（Rabies: Scientific basis of the disease and its management. Third ed. Academic Press; 2013. p273-4）。狂犬病ウイルスの潜伏期間は、ウイルスの曝露量及び曝露部位によって異なるが、通常 20～60 日であり、1 年以上となる場合もあるとされる（Plotkin’s Vaccines 7th ed. ELSEVIER; 2017. p919、N Engl J Med 1991; 324: 205-11）。また、狂犬病発症者は、ほぼ全員が死に至る（病原ウイルス学 改訂 2 版. 金芳堂; 1997. p272-83）。

表 28　WHO によるウイルス曝露の分類

曝露の程度		推奨処置
Ⅰ a)	動物に触れる又はエサを与えた。傷のない皮膚をなめられた。狂犬病感染動物又は感染したヒトの分泌物や排泄物に素肌で接触した。	処置不要
Ⅱ	素肌を軽く咬まれた b)。出血を伴わない軽度の引っ掻き傷又は擦り傷を負った。	狂犬病ワクチン
Ⅲ	1 箇所又は数箇所の経皮的咬傷又は引っ掻き傷を負った。傷ついた皮膚をなめられた。唾液による粘膜汚染。コウモリからの曝露。	狂犬病ワクチンと HRIG の併用

a）ウイルス曝露としてみなされない
b）頭部、頸部、顔、手及び生殖器への咬傷は、神経支配部分が多い部位のため、カテゴリーⅢに分類される

7T-304RA 試験（表 11）では、カテゴリーⅡ又はⅢに該当する接触者 57 例に対して、本剤 1.0 mL が、1 回目接種日を Day 0 として、Day 0、3、7、14、30 及び 90 の計 6 回（以下、「Essen 6 回接種法」）、筋肉内接種された。表 29 に、接触者 57 例のウイルス曝露の内訳及び HRIG の併用状況を示した。1～582 日の観察期間（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なく、死亡はなかった。

表 29　Essen 6 回接種法で本剤が接種された被験者の内訳（7T-304RA 試験）

ウイルス曝露の分類	被験者数	本剤単独	本剤と HRIG の併用
Ⅱ	27 例	26 例	1 例
Ⅲ	30 例	1 例	29 例

ICH-E6 GCP 施行前に実施されたため、臨床データパッケージには含めていないが、表 30 に示す臨床試験においても、狂犬病と確認された動物から咬傷を受けた者（ただし、表 28 のカテゴリーは不明）を対象に、曝露後免疫における本剤の有効性が検討された。いずれの臨床試験においても、死亡はなかった。

表 30　その他の臨床試験における曝露後免疫に係る結果

試験名	実施国	用法・用量 a) 及び例数	結果
7YU-201RA	ユーゴスラビア	本剤 1.0 mL（Essen 6 回接種法）と HRIG の併用：28 例	4～18 カ月間の観察期間中に、狂犬病を発症した被験者なし
7T-301 IPA	タイ	本剤 1.0 mL（Essen 6 回接種法）と HRIG の併用：11 例 本剤 1.0 mL（Essen 6 回接種法）単独：21 例 本剤 1.0 mL（Zagreb 法 b)）と HRIG の併用：26 例 本剤 1.0 mL（Zagreb 法 b)）単独：29 例	約 1 年間の観察期間中に、狂犬病を発症した被験者なし
8T-201RA	タイ	本剤 1.0 mL（Essen 6 回接種法）と HRIG の併用：32 例 本剤 1.0 mL（Essen 6 回接種法）単独：37 例 c)	約 1 年間の観察期間中に、狂犬病を発症した被験者なし

a）接種経路は筋肉内接種
b）1 回目接種日を Day 0 として、Day 0 に 2 回（2 回接種分量）、Day 7 及び 21 に各 1 回の計 4 回接種
c）過去に狂犬病ワクチン接種歴のある 7 例を含む

以上から、曝露後免疫における本剤の有効性は、期待できるものと考える。

機構は、以下のように考える。

狂犬病は致死性の疾患であり、狂犬病ウイルスに曝露した者又は曝露の可能性のある者には、速やかな狂犬病ワクチンの接種が必要であることから（WHO TRS 1012）、狂犬病の発症阻止効果を検討する臨床試験では、プラセボ対照を設定して曝露後免疫における本剤の有効性を評価することは困難である。しかしながら、7T-304RA 試験に加え、表 30 の臨床試験において、狂犬病ウイルス曝露後に本剤を接種した被験者の狂犬病発症はなく、死亡はなかったことを踏まえると、本剤の曝露後免疫における有効性は期待できるものと判断した。

7.R.3　安全性について

7.R.3.1　臨床試験における安全性成績について

申請者は、国内及び海外臨床試験における安全性成績について、以下の旨を説明している。

7.R.3.1.1　臨床試験における有害事象及び副反応

357P1 試験、357P2/3 試験及び 357P3 試験（以下、「国内 3 試験」）の Grade 3 の特定局所反応を表 31 に示す。357P1 試験及び 357P2/3 試験では、本剤群及び現行ワクチン群ともに、Grade 3 の特定局所反応の発現はなかった。357P3 試験では、両群で Grade 3 の特定局所反応の発現が見られたが、本剤群の発現割合は現行ワクチン群の発現割合より低かった。357P3 試験の本剤群で発現した Grade 3 の特定局所反応による治験中止はなく、全例が未処置で 4 日以内に回復した。また、国内 3 試験のいずれにおいても、Grade 3 の特定全身有害事象及び特定全身副反応の発現はなかった。

表 31　国内 3 試験の Grade 3 [a] の特定局所反応 [b]（安全性解析対象集団）

	357P3 試験		357P2/3 試験	357P1 試験	
	本剤群	現行ワクチン群	本剤群	本剤群	現行ワクチン群
	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）
注射部位紅斑	2/109（1.8）	11/111（ 9.9）	0/34（ 0 ）	0/30（ 0 ）	0/30（ 0 ）
注射部位腫脹	1/109（0.9）	8/111（ 7.2）	0/34（ 0 ）	0/30（ 0 ）	0/30（ 0 ）
注射部位硬結	0/109（ 0 ）	3/111（ 2.7）	0/34（ 0 ）	0/30（ 0 ）	0/30（ 0 ）
注射部位疼痛	0/109（ 0 ）	0/111（ 0 ）	0/34（ 0 ）	0/30（ 0 ）	0/30（ 0 ）
注射部位そう痒感	0/109（ 0 ）	0/111（ 0 ）	0/34（ 0 ）	0/30（ 0 ）	0/30（ 0 ）

N：解析対象例数、n：発現例数
a）特定局所反応は重症度別に Grade 1～3 に分類された。Grade 3 の定義は以下のとおり
　注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹：長径＞50 mm
　注射部位疼痛、注射部位そう痒感：仕事や学校に行けない／日常生活を妨げるもの
b）1～3 回目接種後の累計

評価資料のうち、特定局所反応及び特定全身反応の重症度別の解析が行われた V49_23 試験及び V49_24 試験（以下、「海外 2 試験」）について、本剤を単独接種した群における重度の特定局所反応及び特定全身反応を表 32 に示す。V49_24 試験において、重度の特定局所反応は認められなかった。また、V49_23 試験で認められた重度の特定局所反応は、全例が 7 日後までに回復・消失した。重度の特定全身反応について、V49_23 試験で認められた全例が 11 日後までに回復した。V49_24 試験において、6～17 歳の被験者で認められた重度の特定全身反応は、いずれも 2 日後までに回復した。また、51 歳以上の被験者では重度の特定全身反応は認められなかった。

表 32　海外 2 試験の重度 [a] の特定局所反応・特定全身反応 [b]（安全性解析対象集団）

	V49_23 試験	V49_24 試験			
	18～65 歳	6～17 歳		51 歳以上	
	本剤群	Zagreb 群	Essen 群	Zagreb 群	Essen 群
	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）	n/N（%）
特定局所反応					
注射部位疼痛	6/220（2.7）	0/119（ 0 ）	0/118（ 0 ）	0/197（ 0 ）	0/200（ 0 ）
注射部位紅斑	1/220（0.5）	0/119（ 0 ）	0/118（ 0 ）	0/197（ 0 ）	0/200（ 0 ）
注射部位硬結	0/220（ 0 ）	0/119（ 0 ）	0/118（ 0 ）	0/197（ 0 ）	0/200（ 0 ）
特定全身反応					
頭痛	9/220（4.1）	0/119（ 0 ）	0/118（ 0 ）	0/197（ 0 ）	0/200（ 0 ）
疲労	7/220（3.2）	1/119（0.8）	0/118（ 0 ）	0/197（ 0 ）	0/200（ 0 ）
悪心	5/220（2.3）	1/119（0.8）	0/118（ 0 ）	0/197（ 0 ）	0/200（ 0 ）
食欲減退	4/220（1.8）	0/119（ 0 ）	0/118（ 0 ）	0/197（ 0 ）	0/200（ 0 ）
筋肉痛	4/220（1.8）	0/119（ 0 ）	0/118（ 0 ）	0/197（ 0 ）	0/200（ 0 ）
関節痛	3/220（1.4）	0/119（ 0 ）	0/118（ 0 ）	0/197（ 0 ）	0/200（ 0 ）
発熱	0/220（ 0 ）	0/119（ 0 ）	0/118（ 0 ）	0/197（ 0 ）	0/200（ 0 ）

N：解析対象例数、n：発現例数
a）重度の定義は以下のとおり
　注射部位紅斑、注射部位硬結：長径＞100 mm
　注射部位疼痛、筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労：日常生活が営めない程度
　悪心：食事摂取を最小限にする又はなくすほどの悪心、食欲減退：体重減少を伴う食事摂取の減少
　発熱：40℃以上
b）V49_23 試験：1～3 回目接種後の累計、V49_24 試験の Zagreb 群：1～4 回目接種後の累計、
　V49_24 試験の Essen 群：1～5 回目接種後の累計

7.R.3.1.2　死亡及び重篤な有害事象

国内 3 試験では、死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。海外で実施された評価資料 4 試験及び参考資料 3 試験（以下、「海外臨床試験」）における死亡は、V49_23 試験のスキー事故による

1 例のみで、本剤との因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、海外臨床試験で本剤が接種された被験者 2,229 例において、23 例 28 件（動物咬傷及び下痢各 3 件、急性膵炎 2 件、熱性痙攣、うつ病、上腕骨骨折、半月板損傷、卵巣胚細胞良性奇形腫、心房細動、失神、頻脈、気管支炎、急性気管支炎、蕁麻疹、胃腸炎、発熱、肺炎、ウイルス性肺炎、喘息、粘膜疹、胃腸障害、治癒異常及び事故による外傷各 1 件）認められた。そのうち、本剤との因果関係が否定されなかった重篤な副反応は、V49_23 試験の本剤群に 2 例 3 件（心房細動、失神、頻脈各 1 件）認められたが、持続時間は 6 日以下であり、全て後遺症なく回復した。

7.R.3.2　海外における製造販売後の安全性情報について

最新の PBRER 第 15 版の報告期間（2011 年 3 月 12 日～2016 年 3 月 11 日）に、約 3,232 万ドーズの本剤が供給され、約 646 万～3,232 万例に接種されたと推定されている。1984 年 12 月 12 日から 2016 年 3 月 11 日までに自発報告として収集された重篤な有害事象は 3,402 件であり、非重篤な有害事象は 11,722 件であった。重篤な有害事象のうち、主な事象（40 件以上）は、狂犬病[5]、発熱、呼吸困難、蕁麻疹、錯感覚、頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、意識消失及び悪心であった。

本剤の医薬品リスク管理計画案において、重要な特定されたリスクに設定されているアナフィラキシー反応、脳炎及びギラン・バレー症候群について、以下の検討・評価が行われている。

7.R.3.2.1　アナフィラキシー反応について

PBRER 第 15 版の調査期間において報告されたアナフィラキシー反応 33 例のうち、International Brighton Collaboration の基準でアナフィラキシーと判定された症例は 15 例であり、そのうち 1 例はゼラチンアレルギー、2 例は同時接種したワクチンもアナフィラキシーの原因となった可能性があるとされている。転帰死亡の症例はなく、アナフィラキシー反応の発現状況に変化はないと評価されている。なお、PBRER 第 15 版には、アナフィラキシーに備え、適切な治療が直ちに実施できる体制を整えるべきである旨、並びに本剤接種後の有害事象として、アナフィラキシー、Ⅲ型アレルギー様反応、気管支痙攣、蕁麻疹、そう痒症及び浮腫が記載されている。また、GDS において、アナフィラキシー反応が記載され、本剤接種後の発現について継続的に注視することとされている。

7.R.3.2.2　脳炎について

PBRER 第 15 版の調査期間において報告された脳炎（非感染性脳炎として抽出）は 17 例で、内訳は ADEM 7 例、脳炎 7 例、免疫後脳炎 1 例、脳脊髄炎 2 例であった。転帰死亡の 2 例のうち 1 例は狂犬病の事象が認められており、もう 1 例は、曝露後免疫後に ADEM を発症したものとされたが、脳炎の重症度及び頻度ともに発現状況に変化はないと評価されている。なお、GDS において、脳炎が記載され、本剤接種後の発現について継続的に注視することとされている。

7.R.3.2.3　ギラン・バレー症候群について

PBRER 第 15 版の調査期間において報告された GBS は 14 例であった。うち 1 例はミラー・フィッシャー症候群とされ、13 例が GBS と報告された。12 例の GBS のうち 5 例は時間的に関連が否定できなか

[5] 報告された事象は、いずれも狂犬病ウイルスの曝露が確認又は疑われた者で、曝露後免疫を目的として本剤が接種された例。詳細な情報が入手できた 61 件については、曝露後の対応として適切な処置が行われなかったこと（本剤の接種開始遅延等）が確認されており、ワクチン株由来の狂犬病を発症した例はこれまで報告されていない。

ったが、3 例は同時接種された他のワクチンとの関連性も否定されなかった。1 例は時間的に関連が否定されたが、残りの 4 例は情報不足であることから、本剤接種との関連は不明とされた。なお、GDS において、GBS が記載され、本剤接種後の発現について継続的に注視することとされている。

機構は、本剤の忍容性について、以下のように考える。

i）国内及び海外臨床試験において発現した Grade 3 又は重度と判定されている特定局所反応及び特定全身反応はいずれも回復が確認されていること、ii）参考資料を含めた海外臨床試験において、未回復の重篤な副反応は認められなかったこと、及び iii）国内外の臨床試験において、本剤との因果関係があると判断された死亡例は認められていないことから、本剤は忍容可能である。また、海外の製造販売後において、臨床試験では検出されなかったアナフィラキシー等の頻度の稀な有害事象が報告されているものの、本剤に特有な事象は認められていない。

以上、7.R.3.1 及び 7.R.3.2 の安全性に関する検討結果を踏まえ、機構は、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

7.R.4　臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

狂犬病は致死性の感染性疾患であり、現時点で狂犬病ウイルスに対する抗ウイルス薬は存在しないことから、狂犬病ワクチンは狂犬病の予防に必須である。本邦での狂犬病発生は、ヒトでは 1954 年に、イヌでは 1956 年に報告されているものが最後であり、1957 年以降報告されていないが（ウイルス 2002; 52: 21-5）、アジア、アフリカを中心に狂犬病は依然として流行している。近年の日本人の海外渡航者数は、年間 1,600～1,800 万人程度とされ（国土交通省観光庁　訪日外国人旅行者数・日本人出国者数の推移　http://www.mlit.go.jp/kankocho/siryou/toukei/in_out.html（最終確認日：2018 年 9 月 6 日））、狂犬病のリスクが高く、狂犬病ワクチンの予防接種が推奨される途上国への本邦からの長期滞在者は 30 万人以上とされる（東京産業保健総合支援センター　海外勤務者の最近の動向 http://www.tokyos.johas.go.jp/hm.html（最終確認日：2018 年 9 月 6 日））。したがって、狂犬病流行地域への渡航者に対するトラベラーズワクチンとしての狂犬病ワクチンの需要は高いと考える。

本邦で承認されている現行ワクチンは、ウイルス株の増殖性が低く大量生産が困難であり、その生産量は年間 45,000 ドーズ（約 15,000 人分）である。本邦では、狂犬病ワクチンの恒常的な供給不足が続いており、厚生労働省は、医療関係者に対して、現行ワクチンの使用を制限し、海外帰国者の曝露後免疫に優先的に使用することを求める旨の注意喚起を行っている（「乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンについて」（平成 18 年 12 月 8 日付け医政経発第 1208004 号・健感発第 1208002 号・薬食血発第 1208001 号））。

本剤は、1984 年 12 月にドイツで承認されて以来、欧米を含む 74 の国・地域で承認されており、1 億ドーズ以上を世界で販売している。本剤は、現行ワクチンの供給不足を補い、主にトラベラーズワクチンとして使用されると考えている。現行ワクチンの用法・用量では、曝露前免疫の完了までに半年以上かかるが、本剤では、3～4 週間で曝露前免疫を完了することが可能であり、本剤のトラベラーズワクチンとしての利便性は高いと考えている。

機構は、以下のように考える。

現行ワクチンの使用・供給制限が行われている中、日本感染症学会等を含む関連 14 学会から、狂犬病ワクチン不足への対応として本剤の早期導入を求める要望書が厚生労働大臣へ提出されている（平成 24 年 7 月 18 日付け「狂犬病ワクチン不足への対応について」）。また、本邦未承認の狂犬病ワクチンが、年間 8,250 本輸入されているとの報告もある（BMSA ジャーナル 2011; 23: 6-11）。これらの状況及び本剤の有効性及び安全性に係る検討から（7.R.2、7.R.3 参照）、本剤は現行ワクチンと同様の臨床的位置付けで、現行ワクチンの供給不足を補うものである。

7.R.5　効能・効果について

機構は、本剤の有効性及び安全性に係る検討から（7.R.2、7.R.3 参照）、本剤は、現行ワクチンと同様に、狂犬病ウイルスの曝露前の免疫賦与及び曝露後の発症阻止を目的として使用することは可能と考える。本剤の効能・効果については、現行ワクチンでは「本剤は、狂犬病の感染予防及び発病阻止に使用する。」とされていることも考慮して記載を整備し、「狂犬病の予防及び発病阻止」とすることが適切と判断した。

7.R.6　用法・用量について

7.R.6.1　抗原量について

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項で述べたとおり、本剤の抗原量における有効性及び安全性は確認されていると判断した。

7.R.6.2　用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について以下のように説明している。

7.R.6.2.1　曝露前免疫について

申請者は、曝露前免疫に係る用法・用量として、第 1 回目を 0 日とし、0、7 及び 21 日の 3 回接種、並びに 0、7 及び 28 日の 3 回接種の 2 種類の用法・用量を提示している。機構は、当該用法・用量の設定根拠を説明するよう求め、申請者は以下の旨を説明している。

0、7 及び 28 日の 3 回接種については、357P3 試験において、本剤の現行ワクチンに対する非劣性が検証された。一方、0、7 及び 21 日の 3 回接種については、ICH-E6 GCP 施行前にタイで実施された 8T-201RA 試験において、本剤 1.0 mL が筋肉内接種された 22 例全例で、3 回接種 9 日後には、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価が 0.5 IU/mL 以上であることが確認された。したがって、0、7 及び 21 日の 3 回接種においても、WHO が曝露前免疫の閾値として推奨する中和抗体価 0.5 IU/mL（WHO TRS 1012）の保有が可能であることが示されている。以上から、当該 2 種類の用法・用量を設定することは適切と考えている。

機構は、以下のように考える。

357P3 試験の結果から、1.0 mL を 1 回量として、3 回の筋肉内接種を曝露前免疫の用法・用量として設定することは適切である。一方、接種間隔については、実臨床における接種実施を考慮した場合、接種日を明確に固定して用法・用量に記載することは現実的ではない。国内臨床試験における曝露前免疫の用法・用量は、0、7～8 及び 26～31 日に設定されていること、及び 8T-201RA 試験において、0、7 及び 21 日の 3 回接種により中和抗体の保有が確認されていることから、数日から 1 週間程度の接種間隔

のずれは、免疫原性の観点から問題はないと考える。したがって、用法・用量においては、接種日を明確に規定せず、用法・用量に関連する接種上の注意において、接種日の目安を示すことが適切と判断した。

7.R.6.2.2　曝露後免疫について

曝露後免疫に係る用法・用量については、Essen 法、Essen 6 回接種法及び Zagreb 法の 3 種類の用法・用量（表 33）が申請者より提示されている。曝露後免疫については、狂犬病の発症阻止に十分な中和抗体価のコンセンサスはなく、狂犬病発症阻止効果の検討がなされたのは、Essen 6 回接種法と Zagreb 法である（7.R.2.2 参照）。機構は、狂犬病発症阻止効果が直接的に検討されていない Essen 法の設定について説明するよう求め、申請者は以下の旨を説明している。

表33　曝露後免疫を目的とした用法・用量のまとめ

Essen 法	本剤 1.0 mL を Day 0 [a)]、3、7、14、28 に筋肉内接種（計 5 回）
Essen 6 回接種法	本剤 1.0 mL を Day 0 [a)]、3、7、14、30、90 に筋肉内接種（計 6 回）
Zagreb 法	本剤 1.0 mL を Day 0 [a)] に 2 回 [b)]、Day 7、21 に各 1 回筋肉内接種（計 4 回）

a）1 回目接種日が Day 0 とされた、b）同日に右腕及び左腕に 1.0 mL ずつ接種された

Essen 法（5 回接種）は、狂犬病ウイルス曝露後の狂犬病発症阻止効果が検討された Essen 6 回接種法から派生した接種法である。当初、曝露後免疫を目的として、Essen 6 回接種法が WHO の推奨接種法とされた（WHO Expert Committee on Rabies Seventh Report WHO Technical Report Series No.709. WHO; 1984）。しかし、Essen 6 回接種法で狂犬病ワクチンを接種すると、Day 14 から Day 28 の間において、中和抗体価がピークとなることから（MMWR Recomm Rep 2010; 59: 1-9）、Day 90 における 6 回目接種の要否が検討された。その結果、1992 年に、6 回目接種は不要と判断され、Day 0、3、7、14 及び 30 の 5 回接種が WHO の推奨接種法となった。その後、経緯は不明であるが、2005 年に、Day 30 における 5 回目接種が Day 28 に変更された Essen 法が WHO の推奨接種法となった（WHO Expert Consultation on Rabies First report WHO Technical Report Series No.931. WHO; 2005）。

5 回接種（Day 0、3、7、14 及び 30）における検討結果は、Sehgal らにより報告されている（Ind Pediatr 1994; 31: 133-7）。表 28 のカテゴリーⅡ又はⅢに該当する 14 歳未満の小児 122 例に対して、本剤 1.0 mL が、Day 0、3、7、14 及び 30 の計 5 回、筋肉内接種された。122 例のウイルス曝露の内訳は、カテゴリーⅡが 8 例、カテゴリーⅢが 114 例であった。6 年を超える試験期間（1986 年 1 月～1992 年 10 月）において、狂犬病を発症した被験者はなく、死亡はなかったことから、5 回接種においても、本剤の曝露後免疫における有効性は期待できるものと考える。

機構は以下のように考える。

本剤の接種回数については、Essen 6 回接種法及び Zagreb 法（4 回接種）の結果（7.R.2.2 参照）から、4 回接種と 6 回接種による狂犬病の発症阻止効果が説明されている。加えて、4 回接種（Zagreb 法）と 5 回接種（Essen 法）における免疫原性に違いはないこと（表 21、表 26）、文献情報ではあるが、Sehgal らの報告（Ind Pediatr 1994; 31: 133-7）から、5 回接種での狂犬病発症阻止効果が示唆されていることを考慮すると、1.0 mL を 1 回量として、4～6 回、筋肉内に接種することを曝露後免疫に係る用法・用量に設定することは可能である。

一方、接種間隔については、実臨床における接種実施を考慮した場合、接種日を明確に固定して用法・用量に記載することは現実的ではない。Essen 6 回接種法での検討が行われた 7T-304RA 試験の用法・用

量（Day 0、2～4、5～9、12～16、27～33 及び 83～97 の 6 回接種）、及び Zagreb 法での検討が行われた 7T-301 IPA 試験の用法・用量（Day 0（2 回）、6～8 及び 17～25 の 4 回接種）から、ある程度の接種間隔のずれは許容されるものと考える。したがって、用法・用量においては、接種日を明確に規定せず、用法・用量に関連する接種上の注意において、接種日の目安を示すことが適切と判断した。

以上の検討の結果及び現行ワクチンにおける用法・用量の記載を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を以下のように設定することが妥当と判断した。

【用法・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。

【用法・用量に関連する接種上の注意】

曝露前免疫及び曝露後免疫の接種日の目安は以下のとおりである。なお、1 回目接種日を 0 日とする。

1. 曝露前免疫

   0、7、21 日又は 0、7、28 日

2. 曝露後免疫

   （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.R.7　製造販売後の検討事項について

申請者は、曝露前免疫及び曝露後免疫における本剤の安全性の検討を目的として、目標例数 630 例（曝露前免疫 530 例及び曝露後免疫 100 例）の使用成績調査を実施する予定である。また、本剤は主にトラベラーズワクチンとして使用され、海外渡航後に副反応が発現することも想定されることから、その旨を注意喚起するとともに、海外渡航後の被接種者からの安全性情報も積極的に収集するような対応として、自発報告を促すための情報提供資材の配布や副反応報告窓口の設置等の体制整備を予定している。

機構は、海外渡航後に発現した事象について、自発報告がなされにくい可能性が考えられることから、海外渡航後の被接種者から安全性情報を適切に収集するような体制整備は重要と考える。申請者の予定している調査等の計画については、専門協議も踏まえ、審査報告（2）に記載する。

8.　機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の狂犬病の予防及び発病阻止に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 31 年 1 月 28 日

申請品目

［販　売　名］　　ラビピュール筋注用
［一　般　名］　　乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
［申　請　者］　　グラクソ・スミスクライン株式会社
［申請年月日］　　平成 30 年 4 月 18 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 効能・効果について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。
機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1　用法・用量について

本剤の曝露前免疫及び曝露後免疫の用法・用量について、審査報告（1）の「7.R.6 用法・用量について」に示した機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門協議では、以下のような意見が出された。

- 曝露前免疫及び曝露後免疫の接種日の目安について、添付文書の用法・用量に関連する接種上の注意に記載する際には、被接種者及び医療従事者に明確に情報提供されるよう、工夫する必要がある。
- 狂犬病ワクチンの用法については、被接種者だけでなく、医療従事者においても認知度は高くないと考えられる。特に、曝露後免疫の用法は複数の接種スケジュールが設定されていることから、被接種者及び医療従事者が接種スケジュールを選択する際の参考情報として、WHO の狂犬病ワクチンに係る推奨接種法等を情報提供することは有用と考えられる。
- 狂犬病は発症した場合、有効な治療方法はなく、ほぼ全員が死に至る感染症であることから、曝露前免疫を完了した者であっても、狂犬病の感染疑い等がある動物により咬傷等を受けた場合には、曝露後免疫を必ず実施するよう、添付文書において明記する必要がある。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する接種上の注意を以下のように設定することが適切と判断した。また、機構は、上記事項を申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨回答した。

【用法・用量に関連する接種上の注意】
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）の推奨も参考に検討すること。

＜曝露前免疫（狂犬病の予防）＞

(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

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔をおいて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

＜曝露後免疫（狂犬病の発病阻止）＞

(3) 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

(4) 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。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に示したとおり、海外渡航後に発現した事象については自発報告がなされにくい可能性が考えられることから、海外渡航後の被接種者から安全性情報を適切に収集するような体制整備が必要であり、本剤の安全性に関する適切な情報提供が重要と考えるとの機構の判断については、専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 34 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 35 及び 36 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 34　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・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	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 35　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・医療従事者向け資材の作成と提供 ・被接種者向け資材の作成と提供

表 36　使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下における曝露前免疫及び曝露後免疫に係る安全性に関する情報収集、評価
調査方法	連続調査方式
対象者	曝露前免疫：狂犬病の予防のために、曝露前免疫として本剤を初めて接種された者 曝露後免疫：狂犬病の発病阻止のために、曝露後免疫として本剤を接種された者 a)
観察期間	本剤初回接種日から最終接種 1 週後まで b)
予定例数	630 例（曝露前免疫 530 例及び曝露後免疫 100 例）
主な調査項目	被接種者の背景、本剤の接種状況、併用薬剤及び有害事象の有無、本剤接種後の狂犬病発症の有無（曝露後免疫の場合のみ）

a)　曝露前免疫として本剤を初めて接種された者、かつ狂犬病の感染が疑われる／確認された動物との接触後に曝露後免疫として本剤を接種された者については、曝露前免疫及び曝露後免疫のいずれも調査対象とされる。

b)　曝露後免疫として本剤を接種された者における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 1 週後までとする。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。

2.　審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
3	23	[redacted]	[redacted]
3	23	[redacted]	[redacted]
3	24	[redacted]	[redacted]
3	29	[redacted]	[redacted]

3.　機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4.　総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

［効能・効果］

狂犬病の予防<u>及び発病阻止</u>（下線部追記）

［用法・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。

［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。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADEM	Acute disseminated encephalomyelitis	急性散在性脳脊髄炎
ATCC	American type culture collection	－
BPL	Beta-propiolactone	β-プロピオラクトン
CI	Confidence Interval	信頼区間
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GBS	Guillain–Barré syndrome	ギラン・バレー症候群
GDS	Global data sheet	企業中核シート
HDCV	Human diploid cell vaccine	ヒト 2 倍体細胞由来狂犬病ワクチン
HRIG	Human rabies immunoglobulin	ヒト狂犬病免疫グロブリン
ICH-E6 GCP	－	医薬品の臨床試験の実施基準
JEV_B	－	マウス脳由来日本脳炎ワクチン
JEV_I	－	Vero 細胞由来日本脳炎ワクチン
MS	Master seed	マスターシード
PBRER	Periodic benefit-Risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PVRV	Purified vero cell rabies vaccine	Vero 細胞由来狂犬病ワクチン
SPF	Specific pathogen free	特定の微生物・寄生虫のない動物
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WS	Working seed	ワーキングシード
医薬食品局審査管理課	－	厚生労働省医薬食品局審査管理課（現　厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）
機構	－	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
現行ワクチン	－	乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン（販売名：組織培養不活化狂犬病ワクチン）
申請者	－	グラクソ・スミスクライン株式会社
本剤	－	シードとなる狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）をニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得られたウイルス粒子を BPL により不活化、精製した抗原を有効成分とするワクチン