ラビピュール筋注用
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に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

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

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

目次 2
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　開発の経緯 3
1.5.2.1　品質に関する試験 3
1.5.2.2　非臨床試験 4
1.5.2.3　臨床試験 5
1.5.3　特徴及び有用性 9

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

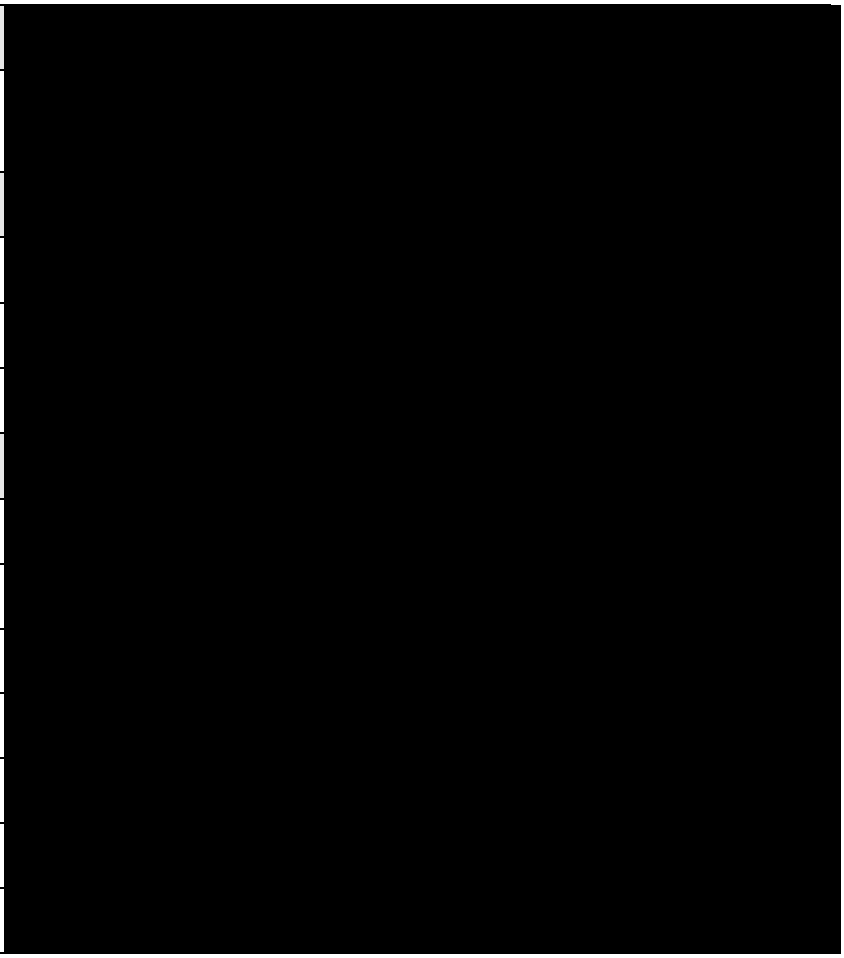
1.5.1　起原又は発見の経緯

「2.5.1　製品開発の根拠」の項を参照。

1.5.2　開発の経緯

開発の経緯を図 1.5.2-1 に示す。

資料区分	試験項目		担当
第3部	製剤	安定性	Novartis／化血研
資料区分	試験項目		担当
第4部	毒性試験	単回投与毒性試験（ウサギ）	Novartis
		反復投与毒性試験（ウサギ）	化血研
		生殖発生毒性試験（ラット）	化血研
資料区分	試験項目		担当
第5部	第 I 相試験		化血研
	第 II/II 相試験		化血研
	第 III 相試験		化血研
	V49_23 試験		Novartis
	M49P2 試験		Novartis
	V49_24 試験		Novartis
	V49_25 試験		Novartis



Novartis　Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH（現　GSK Vaccines GmbH）
化血研　一般財団法人化学及血清療法研究所（現　KM バイオロジクス株式会社）

図 1.5.2-1　開発の経緯

1.5.2.1　品質に関する試験

1.5.2.1.1　製造方法

KD-357（以下、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ベータ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。

1.5.2.1.2　物理化学的性質

不活化狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）について、電子顕微鏡観察、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動分析、[redacted]及び[redacted]の分析を行った。

1.5.2.1.3 規格及び試験方法

原薬（原液）の規格試験として、[redacted]及び糖たん白質含量試験を、工程内の規格試験として、培養細胞の試験、ニワトリ白血病ウイルス否定試験、[redacted]、[redacted]、無菌試験、[redacted]、マイコプラズマ否定試験、[redacted]、不活化試験並びに[redacted]を設定した。

製剤の規格試験として、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、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、重量偏差試験及び表示確認試験を、工程内の規格試験として、無菌試験、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を設定した。

1.5.2.1.4 安定性

原薬（原液）について、長期保存試験を実施し、[redacted]℃[redacted]で[redacted]箇月間安定であることを確認した。[redacted]、[redacted]と考える。なお、[redacted]である。

製剤について、Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH（以下、Novartis 社、現　GSK Vaccines GmbH）で長期保存試験及び加速試験を実施した。また、一般財団法人化学及血清療法研究所（以下、化血研）で 48 箇月保存製剤の評価を実施し、5 ± 3℃で 48 箇月間安定であることを確認した。その後上市予定製剤の製造に用いる添加剤の別紙規格の変更及び製造工程について変更があり、変更前後の製剤について同等性/同質性の確認を示すことで、変更後製剤も 48 箇月間安定であると考える。なお、変更後の製剤の長期保存試験は継続中である。

1.5.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.1 効力を裏付ける試験

本剤の中和抗体誘導能を評価するために、海外既承認ワクチン（ヒト二倍体細胞狂犬病ワクチン（Human Diploid Cell Rabies Vaccine、以下、HDCV））を比較対照とし、マウス及びカニクイザルを用いた免疫原性試験を実施した。その結果、HDCV と同様、本剤を 1 回投与することで検出可能なレベルの中和抗体が誘導され、反復投与することでより高い中和抗体が誘導されることが示された。

狂犬病ウイルス（固定毒 CVS27 株）曝露前免疫での発症防御能を評価するために、HDCV を比較対照とし、マウス及びモルモットを用いた発症防御試験を実施した。その結果、本剤は HDCV と同程度の発症防御（曝露前免疫）能を有すると考えられた。

2 つの狂犬病ウイルス（固定毒 CVS27 株、街上毒 NYC 株）に対する本剤の曝露後免疫での発症防御能を評価するために、海外既承認ワクチン（HDCV、マウス脳由来狂犬病ワクチン（Suckling Mouse Brain Rabies Vaccine）、アヒル胚細胞狂犬病ワクチン（Duck Embryo Rabies Vaccine）、羊脳由来狂犬病ワクチン（Semple Type Rabies Vaccine from Sheep Brain））を比較対照とし、マウス及びモルモットを用いた発症防御試験を実施した。その結果、本剤は海外既承認ワクチンと同等以上の発症防御（曝露後免疫）能を有すると考えられた。

1.5.2.2.2 毒性試験

毒性試験ではウサギ単回投与毒性試験、ウサギ及びラットの反復投与毒性試験並びにラット生殖発生毒性試験を実施した。単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験では本剤投与による投与局所反応及び投与局所反応に起因すると考えられる変化が認められたが、いずれも不活化ワクチン投与で予測される変化であり、毒性を示唆する所見はなかった。また、生殖発生毒性試験でも異常は認められなかった。局所刺激性の評価においてウサギ単回筋肉内投与及び同一部位へのウサギ反復筋肉内投与で検討した結果、本剤による投与局所反応は炎症性細胞浸潤を主徴とする変化であった。しかし、強い刺激性はなく、回復期間中に変化の回復性も見られ、本剤により惹起される投与局所反応はワクチンとして許容され得るものと考えられた。実際に本剤の臨床試験において認められた投与局所反応は容認されるものであった。

このように、本剤は投与局所反応及び投与局所反応に起因すると考えられる変化が認められるものの、今回実施した試験の投与量の範囲では毒性は示さないことより、非臨床安全性評価の観点からは本剤を予定された用法・用量において使用する限りでは、本剤について特別に注意を喚起すべき事項はない。

1.5.2.3 臨床試験

1.5.2.3.1 357P3 試験（評価資料）成績に関する概括評価

20 歳以上 65 歳未満の健康な日本人を対象に、本剤の現行ワクチン（一般名：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、以下、現行ワクチン）に対する免疫原性の非劣性を検証することを目的として、現行ワクチンを対照薬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を国内 5 施設で実施した。

試験群は、以下の 2 群を設定した。

- 本剤 1.0 mL 筋肉内群：本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種
- 現行ワクチン 1.0 mL 皮下群：現行ワクチン 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 28, 208 に 3 回皮下接種

本剤の免疫原性の主要評価は、本剤を 3 回筋肉内接種した 21 日後（Day 49）の中和抗体保有率が、現行ワクチンを 3 回皮下接種した 21 日後（Day 229）の中和抗体保有率に劣らないことを検証することとした。本剤又は現行ワクチンを 3 回接種した 21 日後（本剤 1.0 mL 筋肉内群は Day 49、現行ワクチン 1.0 mL 皮下群は Day 229）の中和抗体保有率は本剤 1.0 mL 筋肉内群 99.0%、現行ワクチン 1.0 mL 皮下群 98.1%であった。現行ワクチン 1.0 mL 皮下群の中和抗体保有率に対する本剤 1.0 mL 筋肉内群の中和抗体保有率の差（両側 95%信頼区間）は 1.0%（-3.5% - 5.9%）であり、Newcombe 法に基づく両側 95%信頼区間の下限値が-10%以下でないことが確認できたことから、本剤の現行ワクチンに対する非劣性が検証された。

死亡及び重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。有害事象の発現のため本剤 1.0 mL 筋肉内群で 2 名中止した。2 名の被験者のうち、1 名は本剤 1 回目接種後当日に蕁麻疹が発現し、もう 1 名は本剤 1 回目接種後当日に蕁麻疹及び末梢性浮腫が発現したため中止した。現行ワクチン 1.0 mL 皮下群 1 名では重要な有害事象は発現しなかった。副反応の発現率は、本剤 1.0 mL 筋肉内群で 61.5%、現行ワクチン 1.0 mL 皮下群で 64.0%であった。重症度が Grade 3 の副反応は、本剤 1.0 mL 筋肉内群で 1.8%、現行ワクチン 1.0 mL 皮下群で 9.9%であった。臨床上特に留

意すべき有害事象は発現しなかったことから、20 歳以上 65 歳未満の健康な日本人での本剤の忍容性が確認された。

1.5.2.3.2 357P2/3 試験（評価資料）成績に関する概括評価

20 歳未満の健康な日本人を対象に、本剤を 3 回筋肉内接種した後の安全性及び免疫原性を確認することを目的として、多施設共同非盲検非対照試験を国内 3 施設で実施した。

本剤の免疫原性は、狂犬病ワクチン接種後の中和抗体保有率及び幾何平均抗体価で評価した。本剤を 3 回筋肉内接種した 21 日後（Day 49）の中和抗体保有率は 100%であった。また、幾何平均抗体価（95%信頼区間）は 10.71（8.06 - 14.23）IU/mL であった。

死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象を発現した被験者はいなかった。副反応の発現率は、本剤 1.0 mL 筋肉内群で 67.6%であった。重症度が Grade 3 の副反応は発現しなかった。臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかったことから、20 歳未満の健康な日本人での本剤の忍容性が確認された。

1.5.2.3.3 357P1 試験（評価資料）成績に関する概括評価

20 歳以上 40 歳以下の健康な日本人成人男性を対象に、本剤の安全性及び免疫原性を検討することと、本剤の安全性及び免疫原性を現行ワクチンと比較検討することを目的として、現行ワクチンを対照薬とした二重盲検ランダム化並行群間比較試験を国内 1 施設で実施した。

試験群は、以下の 2 群を設定した。

- 本剤 1.0 mL 筋肉内群：本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種
- 現行ワクチン 1.0 mL 皮下群：現行ワクチン 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 28, 208 に 3 回皮下接種

本剤の免疫原性の主要評価は、本剤を 3 回筋肉内接種した 21 日後（Day 49）の中和抗体保有率とした。両群とも 3 回接種した 21 日後（本剤 1.0 mL 筋肉内群は Day 49、現行ワクチン 1.0 mL 皮下群は Day 229）の中和抗体保有率は 100%であった。

死亡及び重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。有害事象の発現のため本剤 1.0 mL 筋肉内群で 1 名、現行ワクチン 1.0 mL 皮下群で 1 名中止した。本剤 1.0 mL 筋肉内群 1 名は、本剤の 1 回目接種後当日に紅斑及び局所腫脹が発現したため中止した。現行ワクチン 1.0 mL 皮下群 1 名は、現行ワクチンの 2 回目接種後 30 分以内に発疹が出現したため中止した。副反応発現率は、本剤 1.0 mL 筋肉内群で 60.0%、現行ワクチン 1.0 mL 皮下群で 43.3%に発現した。また、重症度が Grade 3 の副反応は、いずれの接種群にも発現しなかった。臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかったことから、20 歳以上 40 歳以下の健康な日本人成人男性での本剤の忍容性が確認された。

1.5.2.3.4 V49_23 試験（評価資料）成績に関する概括評価

18 歳以上 65 歳以下の健康な者を対象に、本剤の異なる 2 つの用法・用量のいずれかに沿って JEV_I（Novartis 社が販売する日本脳炎ワクチン「Ixiaro」、以下、JEV_I）併用又は単独で接種し、本剤及び JEV_I の安全性と免疫原性を評価することを目的として、多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験をドイツ、オーストリア及びスイスで実施した。

試験群は、以下の 4 群を設定した。

- 本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV_I 通常群 : 本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種し JEV_I 0.5 mL を Day 0, 28 に 2 回筋肉内接種

- 本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV_I 短期群：本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7 に 3 回筋肉内接種し JEV_I 0.5 mL を Day 0, 7 に 2 回筋肉内接種
- 本剤 1.0 mL 筋肉内群：本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種
- JEV_I 通常群：JEV_I 0.5 mL を Day 0, 28 に 2 回筋肉内接種

本剤の免疫原性の主要評価は、本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV_I 短期群で本剤を 3 回（Day 0, 3, 7）筋肉内接種した 7 日後（Day 14）の中和抗体保有率が、本剤 1.0 mL 筋肉内群で本剤を 3 回（Day 0, 7, 28）筋肉内接種した 7 日後（Day 35）の中和抗体保有率に劣らないことを検証することとした。主要評価である本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV_I 短期群の Day 14 と本剤 1.0 mL 筋肉内群の Day 35 での中和抗体保有率はいずれも 100%であり、中和抗体保有率の差（両側 97.5%信頼区間）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 1.0 mL 筋肉内短期 JEV_I 短期群 - 本剤 1.0 mL 筋肉内群）の両側 97.5%信頼区間の下限が、非劣性マージン-5%より大きい」を満たしており、本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV_I 短期群の本剤 1.0 mL 筋肉内群に対する非劣性が検証された。

Day 0 から Day 365 までに、本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV_I 短期群で 1 名の被験者が死亡した。Day 90 以降にスキー事故により死亡しており、本剤との因果関係はないと判断された。10 名 13 件の重篤な有害事象が発現した。その内訳は、本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV_I 通常群 2 名 2 件、本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV_I 短期群 3 名 3 件、本剤 1.0 mL 筋肉内群 2 名 3 件、JEV_I 通常群 3 名 5 件であった。発現した重篤な有害事象のうち、8 件は治験薬との因果関係がなしと判断され、5 件は治験薬との因果関係はありと判断された。2 名が有害事象の発現により治験を中止した。その内訳は本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV_I 通常群 1 名、本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV_I 短期群 0 名、本剤 1.0 mL 筋肉内群 0 名、JEV_I 通常群 1 名であった。臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかったことから、本剤の忍容性が確認された。

1.5.2.3.5 M49P2 試験（評価資料）成績に関する概括評価

12 箇月以上 18 箇月以下の健康な小児を対象に、本剤と JEV_B（一般財団法人阪大微生物研究会が当時製造していた日本脳炎ワクチン、以下、JEV_B）を併用投与した本剤 1.0 mL 筋肉内群、本剤 0.5 mL 筋肉内群、本剤 0.1 mL 皮内 3 回群、本剤 0.1 mL 皮内 2 回群での免疫原性、安全性及び追加免疫反応を評価することを目的として、非盲検無作為化試験をタイで実施した。

試験群は、以下の 5 群を設定した。初回免疫の用法・用量を示す。

- 本剤 1.0 mL 筋肉内：本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種し、JEV_B 0.25 mL を Day 0, 7 に 2 回皮下接種
- 本剤 0.5 mL 筋肉内：本剤 0.5 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種し、JEV_B 0.25 mL を Day 0, 7 に 2 回皮下接種
- 本剤 0.1 mL 皮内 3 回：本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種し、JEV_B 0.25 mL を Day 0, 7 に 2 回皮下接種
- 本剤 0.1 mL 皮内 2 回：本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 28 に 2 回皮内接種し、JEV_B 0.25 mL を Day 0, 7 に 2 回皮下接種
- JEV_B：JEV_B 0.25 mL を Day 0, 7 に 2 回皮下接種

さらに、追加免疫として、いずれの群も Day 365 に初回免疫と同量の本剤 1 回及び JEV_B 0.25 mL を追加接種した。

本剤の免疫原性は､狂犬病ワクチン接種後の中和抗体保有率で評価した｡いずれの群も Day 49 での狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率は 100%であった。また、初回免疫の 1 年後である Day 365 での中和抗体保有率は、本剤 1.0 mL 筋肉内群及び本剤 0.5 mL 筋肉内群では 100%であり、本剤 0.1 mL 皮内 3 回群では 97%であり、本剤 0.1 mL 皮内 2 回群では 61%であった。さらに、Day 365 に追加免疫を行った結果、Day 372, 393 での中和抗体保有率はいずれの群も 100%であった。

死亡した被験者はいなかった。18 名 27 件の重篤な有害事象が発現した。その内訳は、本剤 1.0 mL 筋肉内群 1 名 1 件、本剤 0.5 mL 筋肉内群 3 名 3 件、本剤 0.1 mL 皮内 3 回群 4 名 6 件、本剤 0.1 mL 皮内 2 回群 4 名 6 件、JEV_B 群 6 名 11 件であった。発現した全ての重篤な有害事象は、治験薬との因果関係なしと判断された。5 名が有害事象の発現により治験を中止した。その内訳は､本剤 1.0 mL 筋肉内群 1 名､本剤 0.5 mL 筋肉内群 0 名､本剤 0.1 mL 皮内 3 回群 1 名､本剤 0.1 mL 皮内 2 回群 1 名、JEV_B 群 2 名であった。臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかったことから、本剤の忍容性が確認された。

1.5.2.3.6　　V49_24 試験（評価資料）成績に関する概括評価

6 歳以上 17 歳以下の健康な小児及び 51 歳以上の健康な成人を対象に、本剤を Zagreb 法又は Essen 法（5 回接種）で接種した際の免疫原性及び安全性を比較することを目的とし、非盲検並行群間比較試験を中国で実施した。

本剤の免疫原性の主要評価は､本剤を Zagreb 法で接種した後（Day 14）の幾何平均抗体価が、本剤を Essen 法（5 回接種）で接種した後（Day 14）の幾何平均抗体価に劣らないことを検証することとした。主要評価である Day 14 での幾何平均抗体価の比（本剤 Zagreb 群／本剤 Essen 群）（両側 95%信頼区間）は、6 歳以上 17 歳以下の健康な小児では 0.84（0.69 - 1.02）であり、51 歳以上の健康な成人では 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（本剤 Zagreb 群／本剤 Essen 群）の両側信頼区間の下限が、非劣性マージン 0.5 より大きい」を満たしており、健康な小児及び健康な成人での Zagreb 法の Essen 法（5 回接種）に対する非劣性が検証された。

死亡した被験者はいなかった｡51 歳以上の健康な成人の本剤 Zagreb 群で 1 名 1 件の重篤な有害事象が発現した。治験薬との因果関係はなしと判断された。本剤 Essen 群（5 回接種）では、重篤な有害事象は発現しなかった。6 歳以上 17 歳以下の健康な小児では重篤な有害事象は発現しなかった。5 名が有害事象の発現により治験を中止した。その内訳は、51 歳以上の健康な成人の本剤 Essen 群 4 名、本剤 Zagreb 群 1 名であった。6 歳以上 17 歳以下の健康な小児では有害事象の発現による治験の中止はなかった。臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかったことから、本剤の忍容性が確認された。

1.5.2.3.7　　V49_25 試験（評価資料）成績に関する概括評価

18 歳以上の健康な者を対象に、本剤を Zagreb 法又は Essen 法（5 回接種）で接種した際の免疫原性及び安全性を比較することを目的とし、多施設共同非盲検試験をインドで実施した。

本剤の免疫原性の主要評価は､本剤を Zagreb 法で接種した後（Day 14）の幾何平均抗体価が、本剤を Essen 法（5 回接種）で接種した後（Day 14）の幾何平均抗体価に劣らないことを検証することとした。主要評価である Day 14 での幾何平均抗体価（95%信頼区間）の測定の結果、幾何平均抗体価の比（本剤 Zagreb 群／本剤 Essen 群）（両側 95%信頼区間）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（本剤 Zagreb 群／本剤 Essen 群）の両側信頼区間の下限が、非劣性マージン 0.667 より大きい」を満たしており、本剤 Zagreb 法の本剤 Essen 法（5 回接種）に対する非劣性が検証された。

死亡及び重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。本剤 Zagreb 群で 1 名が有害事象の発現により治験を中止した。本剤 Essen 群（5 回接種）では有害事象の発現による治験の中止はなかった。臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかったことから、本剤の忍容性が確認された。

1.5.3　特徴及び有用性

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。実施可能な唯一の治療法は World Health Organization（以下、WHO）の推奨に従った狂犬病ワクチンの接種であり、狂犬病ウイルスへの曝露前又は曝露後に本剤を接種することで、狂犬病ウイルスに対する中和抗体を獲得することができ、狂犬病の発症防御に効果があると考えられている。

本剤の特徴及び有用性を以下に示す。

（1）本剤を 1.0 mL を 1 回量として適切な間隔をおいて 3 回筋肉内接種することで、狂犬病の予防が期待できる

- 国内及び海外臨床試験にて、本剤を 1.0 mL を 1 回量として適切な間隔をおいて 3 回筋肉内接種した結果、適切な抗体応答レベルとして WHO が提唱している中和抗体価 0.5 IU/mL 以上を満たす被験者の割合は、99.0%～100%であった。また、1 年後の中和抗体の持続及び追加接種による中和抗体価の上昇も確認できた。
- 海外臨床試験にて、本剤 1.0 mL を 1 回量として適切な間隔をおいて 4～6 回筋肉内接種した結果、Day 14 時点での狂犬病ウイルスに対する中和抗体価 0.5 IU/mL 以上を満たす被験者の割合は、95%～100%であった。なお、Day 14 時点で中和抗体価が 0.5 IU/mL 未満であった被験者も、Day 14 以降のいずれかの時点で 0.5 IU/mL 以上となった。
- 海外臨床試験にて、狂犬病が疑われる野生動物に咬まれた後に本剤を 6 回接種した結果、観察期間中の生存率は 100%であった。

（2）本剤は、現行ワクチンより短期間での狂犬病ウイルスに対する中和抗体の獲得が可能である

- 現行ワクチンの曝露前免疫の用法・用量は、「4 週間隔で 2 回接種し、6～12 箇月後に 1 回接種」であるため免疫完了に約半年がかかるのに対して、本剤の曝露前免疫の用法・用量は、「適切な間隔（目安として 0、7、21 日又は 0、7、28 日）をおいて 3 回筋肉内接種」であり 3～4 週間で免疫完了する。

（3）本剤の安全性プロファイルは、良好な忍容性を示す

- 国内臨床試験で本剤の接種と因果関係があると判断された有害事象の多くは、本剤の海外の添付文書に記載されている既知の副反応であった。また、本剤の接種と関連ありと判断された重篤な有害事象は報告されなかった。

- 国内での安全性プロファイルは、海外と同様に良好な忍容性を示した。
- 本剤は、30 年以上の市販後での使用経験を有しており、安全性が十分に確立されたワクチンであり、本剤の安全性プロファイルは確立されている。
- 本剤は、幅広い年齢において、曝露前免疫及び曝露後免疫の用法・用量で安全に接種可能であった。
- 安全性プロファイル（特定反応、特定外反応を含む）は、対照薬として用いた国内外の狂犬病ワクチンと類似していた。

（4）本剤は、国内の狂犬病ワクチンの供給不足を補うことができる

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

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

KD-357 は 2018 年 7 月現在、米国（1997 年 10 月）、イギリス（2003 年 9 月）、フランス（2004 年 2 月）、ドイツ（1984 年 12 月）及び世界保健機関（WHO）（2002 年 3 月）など、世界 74 の国又は地域で承認されている。

米国及び英国の添付文書の原文及び和訳を 1.6.1.及び 1.6.2.に添付する。また、企業中核データシート（GLOBAL DATASHEET）の原文を 1.6.3.に添付する。

PRESCRIBING INFORMATION

RabAvert
Rabies Vaccine

Rabies Vaccine for Human Use

DESCRIPTION

RabAvert Rabies Vaccine produced by GlaxoSmithKline GmbH is a sterile, freeze-dried vaccine obtained by growing the fixed-virus strain Flury Low Egg Passage (LEP) in primary cultures of chicken fibroblasts. The strain Flury LEP was obtained from American Type Culture Collection as the 59th egg passage. The growth medium for propagation of the virus is a synthetic cell culture medium with the addition of human albumin, polygeline (processed bovine gelatin), and antibiotics. The virus is inactivated with β-propiolactone and further processed by zonal centrifugation in a sucrose density gradient. The vaccine is lyophilized after addition of a stabilizer solution that consists of buffered polygeline and potassium glutamate. One dose of reconstituted vaccine contains ≤12 mg polygeline (processed bovine gelatin), ≤0.3 mg human serum albumin, 1 mg potassium glutamate, and 0.3 mg sodium EDTA. Small quantities of bovine serum are used in the cell culture process. Bovine components originate only from the United States, Australia, and New Zealand. Minimal amounts of chicken protein may be present in the final product; ovalbumin content is ≤3 ng/dose (1 mL), based on ELISA. Antibiotics (neomycin, chlortetracycline, amphotericin B) added during cell and virus propagation are largely removed during subsequent steps in the manufacturing process. In the final vaccine, neomycin is present at ≤10 mcg, chlortetracycline at ≤200 ng, and amphotericin B at ≤20 ng per dose. RabAvert is intended for intramuscular (IM) injection. The vaccine contains no preservative and should be used immediately after reconstitution with the supplied Sterile Diluent for RabAvert (Water for Injection). The potency of the final product is determined by the National Institutes of Health (NIH) mouse potency test using the United States (US) reference standard. The potency of 1 dose (1.0 mL) of RabAvert is at least 2.5 IU of rabies antigen. RabAvert is a white, freeze-dried vaccine for reconstitution with the diluent prior to use; the reconstituted vaccine is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly pink suspension.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Rabies in the United States: Over the last 100 years, the epidemiology of rabies in animals in the US has changed dramatically. More than 90% of all animal rabies cases reported annually to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) now occur in wildlife, whereas before 1960 the majority was in domestic animals. The principal rabies hosts today are wild terrestrial carnivores and bats. Annual human deaths have fallen from more than a hundred at the turn of the century to 1 to 2 per year despite major epizootics of animal rabies in several geographic areas. Within the US, only Hawaii has remained rabies free. Although rabies among humans is

rare in the US, every year tens of thousands of people receive rabies vaccine for postexposure prophylaxis.

Rabies is a viral infection transmitted via the saliva of infected mammals. The virus enters the central nervous system of the host, causing an encephalomyelitis that is almost invariably fatal. The incubation period varies between 5 days and several years, but is usually between 20 and 60 days. Clinical rabies presents either in a furious or in a paralytic form. Clinical illness most often starts with prodromal complaints of malaise, anorexia, fatigue, headache, and fever followed by pain or paresthesia at the site of exposure. Anxiety, agitation, and irritability may be prominent during this period, followed by hyperactivity; disorientation; seizures; aerophobia and hydrophobia; hypersalivation; and eventually paralysis, coma, and death.

Modern day prophylaxis has proven nearly 100% successful; most human fatalities now occur in people who fail to seek medical treatment, usually because they do not recognize a risk in the animal contact leading to the infection. Inappropriate postexposure prophylaxis may also result in clinical rabies. Survival after clinical rabies is extremely rare, and is associated with severe brain damage and permanent disability.

RabAvert (in combination with passive immunization with Human Rabies Immune Globulin [HRIG] and local wound treatment) in postexposure treatment against rabies has been shown to protect patients of all age groups from rabies, when the vaccine was administered according to CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) or World Health Organization (WHO) guidelines and as soon as possible after rabid animal contact. Anti-rabies antibody titers after immunization have been shown to reach levels well above the minimum antibody titer accepted as seroconversion (protective titer) within 14 days after initiating the postexposure treatment series. The minimum antibody titer accepted as seroconversion is a 1:5 titer (complete inhibition in the rapid fluorescent focus inhibition test [RFFIT] at 1:5 dilution) as specified by CDC[1] or ≥0.5 IU/mL as specified by WHO.[2,3]

Clinical Studies:

Preexposure Vaccination: The immunogenicity of RabAvert was demonstrated in clinical trials conducted in different countries such as the US,[4,5] the United Kingdom (UK),[6] Croatia,[7] and Thailand.[8-10] When administered according to the recommended immunization schedule (Days 0, 7, and 21 or 0, 7, and 28), 100% of subjects attained a protective titer. In 2 studies carried out in the US in 101 subjects, antibody titers >0.5 IU/mL were obtained by Day 28 in all subjects. In studies carried out in Thailand in 22 subjects and in Croatia in 25 subjects, antibody titers of >0.5 IU/mL were obtained by Day 14 (injections on Days 0, 7, and 21) in all subjects.

The ability of RabAvert to boost previously immunized subjects was evaluated in 3 clinical trials. In the Thailand study, preexposure booster doses were administered to 10 individuals. Antibody titers of >0.5 IU/mL were present at baseline on Day 0 in all subjects.[9] Titers after a booster dose were enhanced from geometric mean titers (GMTs) of 1.91 to 23.66 IU/mL on Day 30. In an additional booster study, individuals known to have been immunized with Human Diploid Cell Vaccine (HDCV) were boosted with RabAvert. In this study, a booster response was observed on Day 14 for all individuals (22/22).[11] In a trial carried out in the US,[4] an IM

booster dose of RabAvert resulted in a significant increase in titers in all subjects (35/35), regardless of whether they had received RabAvert or HDCV as the primary vaccine.

Persistence of antibody after immunization with RabAvert was evaluated. In a trial performed in the UK, neutralizing antibody titers >0.5 IU/mL were present 2 years after immunization in all sera (6/6) tested.

Preexposure Vaccination in Children: Preexposure administration of RabAvert in 11 Thai children aged 2 years and older resulted in antibody levels higher than 0.5 IU/mL on Day 14 in all children.[12]

Postexposure Treatment: RabAvert, when used in the recommended postexposure WHO program of 5 to 6 IM injections of 1 mL (Days 0, 3, 7, 14, and 30 and optionally on Day 90) provided protective titers of neutralizing antibody (>0.5 IU/mL) in 158/160 patients[8,9,13-16] within 14 days and in 215/216 patients by Days 28 to 38.

Of these, 203 were followed for at least 10 months. No case of rabies was observed.[8,9,13-20] Some patients received HRIG, 20 to 30 IU/kg body weight, or Equine Rabies Immune Globulin (ERIG), 40 IU/kg body weight, at the time of the first dose. In most studies,[8,9,13,17] the addition of either HRIG or ERIG caused a slight decrease in GMTs which was neither clinically relevant nor statistically significant. In one study,[16] patients receiving HRIG had significantly lower (P<0.05) GMTs on Day 14; however, this was not clinically relevant. After Day 14 there was no statistical significance.

The results of several studies of normal volunteers receiving the postexposure WHO regimen, i.e., "simulated" postexposure, showed that with sampling by Days 28 to 30, 205/208 vaccinees had protective titers >0.5 IU/mL.

No postexposure vaccine failures have occurred in the US since cell culture vaccines have been routinely used.[1] Failures have occurred abroad, almost always after deviation from the recommended postexposure treatment protocol.[21-24] In 2 cases with bites to the face, treatment failed although no deviation from the recommended postexposure treatment protocol appeared to have occurred.[25]

Postexposure Treatment in Children: In a 10-year serosurveillance study, RabAvert was administered to 91 children aged 1 to 5 years and 436 children and adolescents aged 6 to 20 years.[19] The vaccine was effective in both age groups. None of these patients developed rabies.

One newborn received RabAvert on an immunization schedule of Days 0, 3, 7, 14, and 30; the antibody concentration on Day 37 was 2.34 IU/mL. There were no clinically significant adverse events.[26]

INDICATIONS AND USAGE

RabAvert is indicated for preexposure vaccination, in both primary series and booster dose, and for postexposure prophylaxis against rabies in all age groups.

Usually an immunization series is initiated and completed with 1 vaccine product. No clinical studies have been conducted that document a change in efficacy or the frequency of adverse reactions when the series is completed with a second vaccine product. However, for booster

immunization, RabAvert was shown to elicit protective antibody level responses in persons tested who received a primary series with HDCV.[4,11]

Preexposure Vaccination: See Table 1 and DOSAGE AND ADMINISTRATION.

Preexposure vaccination consists of 3 doses of RabAvert 1.0 mL given intramuscularly (deltoid region), 1 each on Days 0, 7, and 21 or 28[1] (see also Table 1 for criteria for preexposure vaccination).

Preexposure vaccination does not eliminate the need for additional therapy after a known rabies exposure (see DOSAGE AND ADMINISTRATION: Postexposure Prophylaxis of Previously Immunized Persons).

Preexposure vaccination should be offered to persons in high-risk groups, such as veterinarians, animal handlers, wildlife officers in areas where animal rabies is enzootic, certain laboratory workers, and persons spending time in foreign countries where rabies is endemic. Persons whose activities bring them into contact with potentially rabid dogs, cats, foxes, skunks, bats, or other species at risk of having rabies should also be considered for preexposure vaccination. International travelers might be candidates for preexposure vaccination if they are likely to come in contact with animals in areas where dog rabies is enzootic and immediate access to appropriate medical care, including biologics, might be limited.[27,28]

Preexposure vaccination is given for several reasons. First, it may provide protection to persons with inapparent exposure to rabies. Second, it may protect persons whose postexposure therapy might be expected to be delayed. Finally, although it does not eliminate the need for prompt therapy after a rabies exposure, it simplifies therapy by eliminating the need for globulin and decreasing the number of doses of vaccine needed. This is of particular importance for persons at high risk of being exposed in countries where the available rabies-immunizing products may carry a higher risk of adverse reactions.

In some instances, booster doses of vaccine should be administered to maintain a serum titer corresponding to at least complete neutralization at a 1:5 serum dilution by the RFFIT (Table 1); each booster immunization consists of a single dose. See CLINICAL PHARMACOLOGY. Serum antibody determinations to decide upon the need for a booster dose is suggested by ACIP and is considered cost effective.

Table 1. Rabies Preexposure Prophylaxis Guide – United States, 1999[a]

Risk Category and Nature of Risk	Typical Populations	Preexposure Prophylaxis Recommendations
Continuous. Virus present continuously, often in high concentrations. Specific exposures likely to go unrecognized. Bite, non-bite, or aerosol exposure.	Rabies research lab workers,[b] rabies biologics production workers.	Primary course. Serologic testing every 6 months; booster vaccination if antibody titer is below acceptable level.[b]

Frequent. Exposure usually episodic, with source recognized, but exposure might be unrecognized. Bite, non-bite, or aerosol exposure.	Rabies diagnostic lab workers,[b] spelunkers, veterinarians and staff, and animal-control and wildlife workers in rabies enzootic areas.	Primary course. Serologic testing every 2 years; booster vaccination if antibody titer is below acceptable level.[c]
Infrequent (greater than population-at-large). Exposure nearly always episodic with source recognized. Bite or non-bite exposure.	Veterinarians and animal-control and wildlife workers in areas with low rabies rates. Veterinary students. Travelers visiting areas where rabies is enzootic and immediate access to appropriate medical care including biologics is limited.	Primary course. No serologic testing or booster vaccination.[c]
Rare (population-at-large). Exposures always episodic with source recognized. Bite or non-bite exposure.	US population-at-large, including persons in rabies-epizootic areas.	No vaccination necessary.

[a] Adapted from the Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Human Rabies Prevention – United States, 1999.[1]

[b] Judgment of relative risk and extra monitoring of vaccination status of laboratory workers is the responsibility of the laboratory supervisor.[29]

[c] Minimum acceptable antibody level is complete virus neutralization at a 1:5 serum dilution by rapid fluorescent focus inhibition test. A booster dose should be administered if the titer falls below this level.

Postexposure Treatment: See Table 2 and DOSAGE AND ADMINISTRATION.

The following recommendations are only a guide. In applying them, take into account the animal species involved, the circumstances of the bite or other exposure, the immunization status of the animal, and presence of rabies in the region (as outlined below). Local or state public health officials should be consulted if questions arise about the need for rabies prophylaxis.[1]

Table 2. Rabies Postexposure Prophylaxis Guide – United States, 1999[a]

Animal Type	Evaluation and Disposition of Animal	Postexposure Prophylaxis Recommendations
Dogs, cats, and ferrets	Healthy and available for 10 days' observation	Should not begin prophylaxis unless animal develops clinical signs of rabies[b]
	Rabid or suspected rabid	Immediately vaccinate
	Unknown (e.g., escaped)	Consult public health officials
Skunks, raccoons, bats, foxes, and most other carnivores	Regarded as rabid unless animal proven negative by laboratory tests[c]	Consider immediate vaccination
Livestock, small rodents, lagomorphs (rabbits and hares), large rodents (woodchucks and beavers), and other mammals	Consider individually	Consult public health officials. Bites of squirrels, hamsters, guinea pigs, gerbils, chipmunks, rats, mice, other small rodents, rabbits, and hares almost never require antirabies postexposure prophylaxis.

[a] Adapted from the Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Human Rabies Prevention – United States, 1999.[1]

[b] During the 10-day observation period, begin postexposure prophylaxis at the first sign of rabies in a dog, cat, or ferret that has bitten someone. If the animal exhibits clinical signs of rabies, it should be euthanized immediately and tested.

[c] The animal should be euthanized and tested as soon as possible. Holding for observation is not recommended. Discontinue vaccine if immunofluorescence test results of the animal are negative.

In the US, the following factors should be considered before antirabies treatment is initiated.

Species of Biting Animal: Wild terrestrial animals (especially skunks, raccoons, foxes, and coyotes) and bats are the animals most commonly infected with rabies and are the most important potential source of infection for both humans and domestic animals. Unless a wild animal is tested and shown not to be rabid, postexposure prophylaxis should be initiated upon bite or non-bite exposure to the animals (see definition in "Type of Exposure" below). If treatment has been initiated and subsequent testing in a qualified laboratory shows the exposing animal is not rabid, postexposure prophylaxis can be discontinued.[1]

The likelihood of rabies in a domestic animal varies from region to region; hence, the need for postexposure prophylaxis also varies.[1]

Small rodents (such as squirrels, hamsters, guinea pigs, gerbils, chipmunks, rats, and mice) and lagomorphs (including rabbits and hares) are almost never found to be infected with rabies

and have not been known to transmit rabies to humans in the US. Bites from large rodents such as woodchucks (including groundhogs) and beavers should be considered as possible rabies exposures, especially in regions where rabies is enzootic in raccoons.[30] In all cases involving rodents, the state or local health department should be consulted before a decision is made to initiate antirabies postexposure prophylaxis.[1]

Circumstances of Biting Incident: An UNPROVOKED attack is more likely than a provoked attack to indicate the animal is rabid. Bites inflicted on a person attempting to feed or handle an apparently healthy animal should generally be regarded as PROVOKED. A currently vaccinated dog, cat, or ferret is unlikely to become infected with rabies.[1]

Type of Exposure: Rabies is transmitted by introducing the virus into open cuts or wounds in skin or via mucous membranes. The likelihood of rabies infection varies with the nature and extent of exposure. Two categories of exposure should be considered:

Bite: Any penetration of the skin by teeth. Bites to highly innervated areas such as the face and hands carry the highest risk, but the site of the bite should not influence the decision to begin treatment. Recent epidemiologic data suggest that even the very limited injury inflicted by a bat bite (compared with lesions caused by terrestrial carnivores) should prompt consideration of postexposure prophylaxis unless the bat is available for testing and is negative for evidence of rabies.[1]

***Non-bite*:** The contamination of open wounds, abrasions, mucous membranes, or theoretically, scratches with saliva or other potentially infectious material (such as neural tissue) from a rabid animal constitutes a non-bite exposure. In all instances of potential human exposures involving bats, and the bat is not available for testing, postexposure prophylaxis might be appropriate even if a bite, scratch, or mucous membrane exposure is not apparent when there is reasonable probability that such exposure might have occurred. Postexposure prophylaxis can be considered for persons who were in the same room as the bat and who might be unaware that a bite or direct contact had occurred (e.g., a sleeping person awakens to find a bat in the room or an adult witnesses a bat in the room with a previously unattended child, mentally disabled person, or intoxicated person) and rabies cannot be ruled out by testing the bat. Other contact by itself, such as petting a rabid animal and contact with blood, urine, or feces (e.g., guano) of a rabid animal, does not constitute an exposure and is not an indication for prophylaxis. Because the rabies virus is inactivated by desiccation and ultraviolet irradiation, in general, if the material containing the virus is dry, the virus can be considered noninfectious. Two cases of rabies have been attributed to probable aerosol exposures in laboratories, and 2 cases of rabies in Texas could possibly have been due to airborne exposures in caves containing millions of bats.[1]

The only documented cases for rabies from human-to-human transmission occurred in 8 patients, including 2 in the US, who received corneas transplanted from persons who died of rabies undiagnosed at the time of death.[1] Stringent guidelines for acceptance of donor corneas have been implemented to reduce this risk.

Bite and non-bite exposure from humans with rabies theoretically could transmit rabies, but no laboratory-diagnosed cases occurring under such situations have been documented. Each

potential exposure to human rabies should be carefully evaluated to minimize unnecessary rabies prophylaxis.[1]

Postexposure Treatment Schedule: See also DOSAGE AND ADMINISTRATION.

The essential components of rabies postexposure prophylaxis are prompt local treatment of wounds and administration of both HRIG and vaccine.

A complete course of postexposure treatment for previously unvaccinated adults and children consists of a total of 5 doses of vaccine, each 1.0 mL: one IM injection (deltoid) on each of Days 0, 3, 7, 14, and 28. For previously immunized adults and children, a total of 2 doses of vaccine, each 1.0 mL: one IM injection (deltoid) on each of Days 0 and 3. No HRIG should be administered to previously vaccinated persons as it may blunt their rapid memory response to rabies antigen.

Local Treatment of Wounds: Immediate and thorough washing of all bite wounds and scratches with soap and water is an important measure for preventing rabies. In animal studies, thorough local wound cleansing alone has been shown to reduce markedly the likelihood of rabies. Whenever possible, bite injuries should not be sutured to avoid further and/or deeper contamination. Tetanus prophylaxis and measures to control bacterial infection should be given as indicated.[1]

Postexposure Prophylaxis of Rabies: The regimen for postexposure prophylaxis depends on whether or not the patient has been previously immunized against rabies (see below). For persons who have not previously been immunized against rabies, the schedule consists of an initial IM injection of HRIG exactly 20 IU/kg body weight in total. If anatomically feasible, the FULL DOSE of HRIG should be thoroughly infiltrated in the area around and into the wounds. Any remaining volume of HRIG should be injected intramuscularly at a site distant from rabies vaccine administration. HRIG should never be administered in the same syringe or in the same anatomical site as the rabies vaccine. HRIG is administered only once (for specific instructions for HRIG use, see the product package insert). The HRIG injection is followed by a series of 5 individual injections of RabAvert (1.0 mL each) given intramuscularly on Days 0, 3, 7, 14, and 28. Postexposure rabies prophylaxis should begin the same day exposure occurred or as soon after exposure as possible. The combined use of HRIG and RabAvert is recommended by the CDC for both bite and non-bite exposures, regardless of the interval between exposure and initiation of treatment.

In the event that HRIG is not readily available for the initiation of treatment, it can be given through the seventh day after administration of the first dose of vaccine. HRIG is not indicated beyond the seventh day because an antibody response to RabAvert is presumed to have begun by that time.[1]

The sooner treatment is begun after exposure, the better. However, there have been instances in which the decision to begin treatment was made as late as 6 months or longer after exposure due to delay in recognition that an exposure had occurred. Postexposure antirabies treatment should always include administration of both passive antibody (HRIG) and immunization, with the exception of persons who have previously received complete immunization regimens

(preexposure or postexposure) with a cell culture vaccine, or persons who have been immunized with other types of vaccines and have had documented rabies antibody titers. Persons who have previously received rabies immunization should receive 2 IM doses of RabAvert: one on Day 0 and another on Day 3. They should not be given HRIG as this may blunt their rapid memory response to rabies antigen.

Postexposure Prophylaxis Outside the United States: If postexposure treatment is begun outside the US with regimens or biologics that are not used in the US, it may be prudent to provide additional treatment when the patient reaches the US. State or local health departments should be contacted for specific advice in such cases.[1]

CONTRAINDICATIONS

Preexposure Prophylaxis:

Hypersensitivity: History of anaphylaxis to the vaccine or any of the vaccine components constitutes a contraindication to preexposure vaccination with this vaccine.

Postexposure Prophylaxis: In view of the almost invariably fatal outcome of rabies, there is no contraindication to postexposure prophylaxis, including pregnancy.[1]

WARNINGS

Patients considered to be at risk of a severe hypersensitivity reaction to the vaccine or any of the vaccine components should receive an alternative rabies vaccine if a suitable product is available.

Anaphylaxis, meningitis; neuroparalytic events such as encephalitis, transient paralysis; Guillain-Barré Syndrome; myelitis; retrobulbar neuritis; and multiple sclerosis have been reported to be temporally associated with the use of RabAvert. See PRECAUTIONS and ADVERSE REACTIONS. A patient's risk of developing rabies must be carefully considered, however, before deciding to discontinue immunization.

For intramuscular use only. For adults, the deltoid area is the preferred site of immunization; for small children and infants, administration into the anterolateral zone of the thigh is preferred. The use of the gluteal region should be avoided, since administration in this area may result in lower neutralizing antibody titers.[1]

Unintentional intravascular injection may result in systemic reactions, including shock.

Syncope (fainting) can occur in association with administration of injectable vaccines, including RabAvert. Syncope can be accompanied by transient neurological signs such as visual disturbance, paresthesia, and tonic-clonic limb movements. Procedures should be in place to avoid falling injury and to restore cerebral perfusion following syncope. See PRECAUTIONS and ADVERSE REACTIONS.

Development of active immunity after vaccination may be impaired in immune-compromised individuals. Please refer to PRECAUTIONS: Drug Interactions.

This product contains albumin, a derivative of human blood. It is present in RabAvert at concentrations of ≤0.3 mg/dose. Based on effective donor screening and product manufacturing processes, it carries an extremely remote risk for transmission of viral diseases. A theoretical risk

for transmission of Creutzfeld-Jakob disease (CJD) also is considered extremely remote. No cases of transmission of viral diseases or CJD have ever been identified for albumin.

PRECAUTIONS

General: The healthcare provider should question the patient, parent, or guardian about (1) the current health status of the vaccinee and (2) reactions to a previous dose of RabAvert or a similar product. Preexposure vaccination should be postponed in the case of sick and convalescent persons and those considered to be in the incubation stage of an infectious disease. A separate, sterile syringe and needle should be used for each patient. Needles must not be recapped and should be properly disposed of. As with any rabies vaccine, vaccination with RabAvert may not protect 100% of susceptible individuals.

Hypersensitivity: RabAvert contains residues of egg and chicken proteins, such as ovalbumin. In instances where individuals have developed clinical symptoms of anaphylaxis such as generalized urticaria, upper airway (lip, tongue, throat, laryngeal, or epiglottal) edema, laryngeal spasm or bronchospasm, hypotension, or shock, following exposure to egg or chicken protein, the vaccine should only be administered by personnel with the capability and facilities to manage anaphylaxis post vaccination.

Since reconstituted RabAvert contains processed bovine gelatin and trace amounts of neomycin, chlortetracycline, and amphotericin B, the possibility of allergic reactions in individuals hypersensitive to these substances should be considered when administering the vaccine.

Epinephrine injection (1:1,000) must be immediately available should anaphylactic or other allergic reactions occur.

When a person with a history of hypersensitivity must be given RabAvert, antihistamines may be given; epinephrine (1:1,000), volume replacement, corticosteroids, and oxygen should be readily available to counteract anaphylactic reactions.

Drug Interactions: Radiation therapy, antimalarials, corticosteroids, other immunosuppressive agents, and immunosuppressive illnesses can interfere with the development of active immunity after vaccination and may diminish the protective efficacy of the vaccine. Preexposure vaccination should be administered to such persons with the awareness that the immune response may be inadequate. Immunosuppressive agents should not be administered during postexposure therapy unless essential for the treatment of other conditions. When rabies postexposure prophylaxis is administered to persons receiving corticosteroids or other immunosuppressive therapy, or who are immunosuppressed, it is important that a serum sample on Day 14 (the day of the fourth vaccination) be tested for rabies antibody to ensure that an acceptable antibody response has been induced.[1]

HRIG must not be administered at more than the recommended dose, since active immunization to the vaccine may be impaired.

No data are available regarding the concurrent administration of RabAvert with other vaccines.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: Long-term studies with RabAvert have not been conducted to assess the potential for carcinogenesis, mutagenesis, or impairment of fertility.

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.[1]

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.

Pediatric Use: Children and infants receive the same dose of 1 mL, 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[12,19,26] (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies).

Geriatric Use: Clinical studies of RabAvert did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

ADVERSE REACTIONS

In very rare cases, neurological and neuroparalytical events have been reported in temporal association with administration of RabAvert (see WARNINGS). These include cases of hypersensitivity (see CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, and PRECAUTIONS).

The most commonly occurring adverse reactions are injection site reactions, such as injection site erythema, induration, and pain; flu-like symptoms, such as asthenia, fatigue, fever, headache, myalgia, and malaise; arthralgia; dizziness; lymphadenopathy; nausea; and rash.

A patient's risk of acquiring rabies must be carefully considered before deciding to discontinue vaccination. Advice and assistance on the management of serious adverse reactions for persons receiving rabies vaccines may be sought from the state health department or CDC (see CONTRAINDICATIONS).

Local reactions such as induration, swelling, and reddening have been reported more often than systemic reactions. In a comparative trial in normal volunteers, Dreesen et al..[4] described their experience with RabAvert compared with an HDCV rabies vaccine. Nineteen subjects received RabAvert and 20 received HDCV. The most commonly reported adverse reaction was pain at the injection site, reported in 45% of the HDCV group and 34% of the group receiving RabAvert. Localized lymphadenopathy was reported in about 15% of each group. The most

common systemic reactions were malaise (15% RabAvert vs. 25% HDCV), headache (10% RabAvert vs. 20% HDCV), and dizziness (15% RabAvert vs. 10% HDCV). In a recent study in the US[5], 83 subjects received RabAvert and 82 received HDCV. Again, the most common adverse reaction was pain at the injection site in 80% in the HDCV group and 84% in the group receiving RabAvert. The most common systemic reactions were headache (52% RabAvert vs. 45% HDCV), myalgia (53% RabAvert vs. 38% HDCV), and malaise (20% RabAvert vs. 17% HDCV). None of the adverse events were serious; almost all adverse events were of mild or moderate intensity. Statistically significant differences between vaccination groups were not found. Both vaccines were generally well tolerated.

Uncommonly observed adverse events include temperatures above 38°C (100°F), swollen lymph nodes, pain in limbs, and gastrointestinal complaints. In rare cases, patients have experienced severe headache, fatigue, circulatory reactions, sweating, chills, monoarthritis, and allergic reactions; transient paresthesias and 1 case of suspected urticaria pigmentosa have also been reported.

Observed During Clinical Practice (See WARNINGS and PRECAUTIONS): The following adverse reactions have been identified during post approval use of RabAvert. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, estimates of frequency cannot be made. These events have been chosen for inclusion due to their seriousness, frequency of reporting, causal connection to RabAvert, or a combination of these factors:

Allergic: Anaphylaxis, Type III hypersensitivity-like reactions, bronchospasm, urticaria, pruritus, edema.

Central Nervous System: Neuroparalysis, encephalitis, meningitis, transient paralysis, Guillain-Barré Syndrome, myelitis, retrobulbar neuritis, multiple sclerosis, presyncope, syncope, vertigo, visual disturbance.

Cardiac: Palpitations, hot flush.

Local: Extensive limb swelling.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Angioedema.

The use of corticosteroids to treat life-threatening neuroparalytic reactions may inhibit the development of immunity to rabies (see PRECAUTIONS, Drug Interactions).

Once initiated, rabies prophylaxis should not be interrupted or discontinued because of local or mild systemic adverse reactions to rabies vaccine. Usually such reactions can be successfully managed with anti-inflammatory and antipyretic agents.

Reporting of Adverse Events: Adverse events should be reported by the healthcare provider or patient to the US Department of Health and Human Services (DHHS) Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Report forms and information about reporting requirements or completion of the form can be obtained from VAERS by calling the toll-free number 1-800-822-7967.[1] In the US, such events can be reported to GlaxoSmithKline: phone: 1-888-825-5249.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular use only. The individual dose for adults, children, and infants is 1 mL.

In adults, administer vaccine by IM injection into the deltoid muscle. In small children and infants, administer vaccine into the anterolateral zone of the thigh. The gluteal area should be avoided for vaccine injections, since administration in this area may result in lower neutralizing antibody titers. Care should be taken to avoid injection into or near blood vessels and nerves. After aspiration, if blood or any suspicious discoloration appears in the syringe, do not inject but discard contents and repeat procedure using a new dose of vaccine at a different site.

Preexposure Dosage:

Primary Immunization: In the US, ACIP recommends 3 injections of 1 mL each: 1 injection on Day 0 and 1 on Day 7, and 1 either on Day 21 or 28 (for criteria for preexposure vaccination, see Table 1).

Booster Immunization: The individual booster dose is 1 mL, given intramuscularly.

Booster immunization is given to persons who have received previous rabies immunization and remain at increased risk of rabies exposure by reasons of occupation or avocation.

Persons who work with live rabies virus in research laboratories or vaccine production facilities (for continuous-risk category, see Table 1) should have a serum sample tested for rabies antibodies every 6 months. The minimum acceptable antibody level is complete virus neutralization at a 1:5 serum dilution by RFFIT. A booster dose should be administered if the titer falls below this level.

The frequent-risk category includes other laboratory workers such as those doing rabies diagnostic testing, spelunkers, veterinarians and staff, and animal-control and wildlife officers in areas where rabies is epizootic. Persons in the frequent-risk category should have a serum sample tested for rabies antibodies every 2 years and if the titer is less than complete neutralization at a 1:5 serum dilution by RFFIT should have a booster dose of vaccine. Alternatively, a booster can be administered in the absence of a titer determination.

The infrequent-risk category, including veterinarians, animal-control and wildlife officers working in areas of low rabies enzooticity (infrequent-exposure group), and international travelers to rabies enzootic areas, do not require routine preexposure booster doses of RabAvert after completion of a full primary preexposure vaccination scheme (Table 1).

Postexposure Dosage: Immunization should begin as soon as possible after exposure. A complete course of immunization consists of a total of 5 injections of 1 mL each: 1 injection on each of Days 0, 3, 7, 14, and 28 in conjunction with the administration of HRIG on Day 0. For children, see PRECAUTIONS: Pediatric Use.

Begin with the administration of HRIG. Give 20 IU/kg body weight.

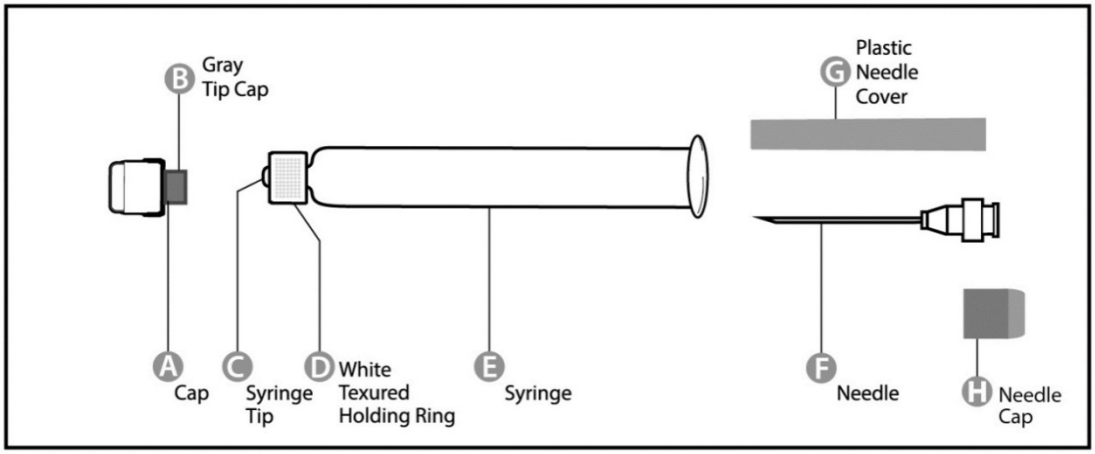
This formula is applicable to all age groups, including infants and children. The recommended dosage of HRIG should not exceed 20 IU/kg body weight because it may otherwise interfere with active antibody production. Since vaccine-induced antibody appears within 1 week, HRIG is not indicated more than 7 days after initiating postexposure prophylaxis with RabAvert. If anatomically feasible, the FULL DOSE of HRIG should be thoroughly infiltrated in the area around and into the wounds. Any remaining volume of HRIG should be injected intramuscularly

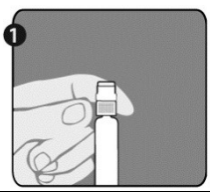
at a site distant from rabies vaccine administration. HRIG should never be administered in the same syringe or in the same anatomical site as the rabies vaccine.

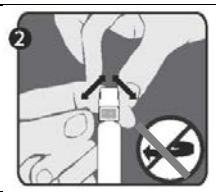
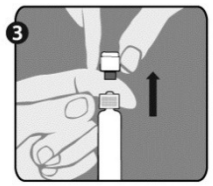
Because the antibody response following the recommended immunization regimen with RabAvert has been satisfactory, routine post-immunization serologic testing is not recommended. Serologic testing is indicated in unusual circumstances, as when the patient is known to be immunosuppressed. Contact the appropriate state health department or CDC for recommendations.

Postexposure Prophylaxis of Previously Immunized Persons: When rabies exposure occurs in a previously vaccinated person, that person should receive 2 IM (deltoid) doses (1 mL each) of RabAvert: one immediately and one 3 days later. HRIG should not be given in these cases. Persons considered to have been immunized previously are those who received a complete preexposure vaccination or postexposure prophylaxis with RabAvert or other tissue culture vaccines or have been documented to have had a protective antibody response to another rabies vaccine. If the immune status of a previously vaccinated person is not known, full postexposure antirabies treatment (HRIG plus 5 doses of vaccine) is recommended. In such cases, if a protective titer can be demonstrated in a serum sample collected before vaccine is given, treatment can be discontinued after at least 2 doses of vaccine.

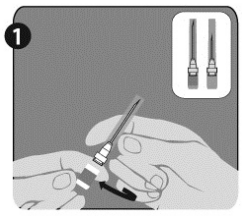
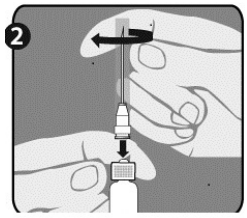
Instructions for Reconstituting RabAvert: Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. If either of these conditions exists, the vaccine should not be administered.



Step 1: With one hand, hold the syringe (E) with the cap pointing upward. Be sure to hold the syringe by the white textured holding ring (D).	

Step 2: With the other hand, grasp the cap (A) and firmly rock it back and forth to break its connection to the white textured holding ring (D). **Do not twist or turn the cap.**	
Step 3: Lift up to remove the cap (A) and the attached gray tip cap (B). Be careful not to touch the sterile syringe tip (C).	

Needle application (these instructions apply to both the green and the orange needles):

Step 1: Twist to remove the cap from the green reconstitution needle. Do not remove the plastic cover (G). This needle is the longer of the two needles.	
Step 2: With one hand, firmly hold syringe (E) by white textured holding ring (D). With your other hand, insert needle (F) and twist clockwise until it locks into place. Once needle is locked, remove its plastic cover (G). The syringe (E) is now ready for use.	

The package contains a vial of freeze-dried vaccine, a syringe containing 1 mL of sterile diluent, a sterile needle for reconstitution, and a sterile needle suitable for IM injection. The longer of the 2 needles supplied is the reconstitution needle. Affix the reconstitution needle to the syringe containing the Sterile Diluent for RabAvert. Insert the needle at a 45° angle and slowly inject the entire contents of the diluent (1 mL) into the vaccine vial. Mix gently to avoid foaming. The white, freeze-dried vaccine dissolves to give a clear to slightly opalescent, colorless to slightly pink suspension. Withdraw the total amount of dissolved vaccine into the syringe and replace the long needle with the smaller needle for IM injection. The reconstituted vaccine should be used immediately.

A separate sterile syringe and needle should be used for each patient. Needles must not be recapped and should be disposed of properly.

The lyophilization of the vaccine is performed under reduced pressure and the subsequent closure of the vials is done under vacuum. If there is no negative pressure in the vial, injection of Sterile Diluent for RabAvert would lead to an excess positive pressure in the vial. After reconstitution of the vaccine, it is recommended to unscrew the syringe from the needle to eliminate the negative pressure. After that, the vaccine can be easily withdrawn from the vial. It

is not recommended to induce excess pressure, since over-pressurization may prevent withdrawing the proper amount of the vaccine.

HOW SUPPLIED

RabAvert product presentation is listed in Table 3.

Table 3. RabAvert Product Presentation

Presentation	Carton NDC Number	Components
Single-dose kit	58160-964-12	• 1 vial of freeze-dried vaccine containing a single dose [NDC 58160-966-01] • 1 disposable prefilled syringe of Sterile Diluent for reconstitution (1 mL) [NDC 58160-967-02] • 1 small needle for injection (25 gauge, 1 inch) and 1 long needle for reconstitution (21 gauge, 1 ½ inch)

RabAvert should be stored protected from light at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). After reconstitution, the vaccine is to be used immediately. The vaccine may not be used after the expiration date given on package and container.

REFERENCES

1. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Human Rabies Prevention – United States, 1999. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Report, January 8, 1999, Vol.48, RR-1; 1.1-21.
2. Smith JS, Yager, PA & Baer, GM. A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. Bull WHO. 1973; 48: 535-541.
3. Eighth Report of the WHO Expert Committee on Rabies. WHO Technical Report Series, no. 824; 1992.
4. Dreesen DW, et al. Two-year comparative trial on the immunogenicity and adverse effects of purified chick embryo cell rabies vaccine for preexposure immunization. *Vaccine*. 1989; 7: 397-400.
5. Dreesen, DW. Investigation of antibody response to purified chick embryo cell tissue culture vaccine (PCECV) or human diploid cell culture vaccine (HDCV) in healthy volunteers. Study synopsis 7USA401RA, September 1996 – December 1996 (unpublished).
6. Nicholson KG, et al. Preexposure studies with purified chick embryo cell culture rabies vaccine and human diploid cell vaccine: serological and clinical responses in man. *Vaccine*. 1987; 5: 208-210.
7. Vodopija I, et al. An evaluation of second generation tissue culture rabies vaccines for use in man: a four-vaccine comparative immunogenicity study using a preexposure vaccination schedule and an abbreviated 2-1-1 postexposure schedule. *Vaccine*. 1986; 4: 245-248.
8. Wasi C, et al. Purified chick embryo cell rabies vaccine (letter). *Lancet*. 1986; 1: 40.

9. Wasi C. Rabies prophylaxis with purified chick embryo (PCEC) rabies vaccine. Protocol 8T--201RA, 1983 - 1984 (unpublished).
10. Wasi C. Personal communication to Behringwerke AG, 1990.
11. Bijok U, et al. Clinical trials in healthy volunteers with the new purified chick embryo cell rabies vaccine for man. *J Commun Dis*. 1984; 16: 61-69.
12. Lumbiganon P, et al. Preexposure vaccination with purified chick embryo cell rabies vaccines in children. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 1989; 7: 99-101.
13 Vodopija I. Post-exposure rabies prophylaxis with purified chick embryo cell (PCEC) rabies vaccine. Protocol 7YU-201RA, 1983-1985 (unpublished).
14. John J. Evaluation of purified chick embryo cell culture (PCEC) rabies vaccine, 1987 (unpublished).
15. Tanphaichitra D, Siristonpun Y. Study of the efficacy of a purified chick embryo cell vaccine in patients bitten by rabid animals. *Intern Med*. 1987; 3: 158-160.
16. Thongcharoen P, et al. Effectiveness of new economical schedule of rabies postexposure prophylaxis using purified chick embryo cell tissue culture rabies vaccine. Protocol 7T--301IP, 1993 (unpublished).
17. Ljubicic M, et al. Efficacy of PCEC vaccines in post-exposure rabies prophylaxis. In: Vodopija, Nicholson, Smerdel & Bijok (eds.): Improvements in rabies post-exposure treatment (Proceedings of a meeting in Dubrovnik, Yogoslavia). Zagreb Institute of Public Health 1985.17.
18. Madhusudana SN, Tripathi KK. Post exposure studies with human diploid cell rabies vaccine and purified chick embryo cell vaccine: Comparative Serological Responses in Man. Zbl Bakt 1989; 271: 345-350.
19. Sehgal S, et al. Ten year longitudinal study of efficacy and safety of purified chick embryo cell vaccine for pre- and postexposure prophylaxis of rabies in Indian population. *J Commun Dis*. 1995; 27: 36-43.
20. Sehgal S, et al. Clinical evaluation of purified chick embryo cell antirabies vaccine for postexposure treatment. *J Commun Dis*. 1988; 20: 293-300.
21. Fishbein DB, et al. Administration of human diploid-cell rabies vaccine in the gluteal area. *N Engl J Med.* 1988; 318: 124-125.
22. Shill M, et al. Fatal rabies encephalitis despite appropriate postexposure prophylaxis. A case report. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1257-1258.
23. Wilde H, et al. Failure of rabies postexposure treatment in Thailand. *Vaccine.* 1989; 7: 49-52.
24. Kuwert EK, et al. postexposure use of human diploid cell culture rabies vaccine. *Dev Biol Stand*. 1977; 37: 273-286.
25. Hemachudha T, et al. Additional reports of failure to respond to treatment after rabies exposure in Thailand. *Clin Infect Dis*. 1999; 28: 143-144.
26. Lumbiganon P, Wasi C. Survival after rabies immunisation in newborn infant of affected mother. *Lancet.* 1990; 336: 319-320.

27. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel, 2003-2004 (The Yellow Book). Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2003. Internet version at: http://www.cdc.gov/travel/yb
28. World Health Organization. International Travel and Health, 2002. Geneva, Switzerland. Internet version at: http://www.who.int/ith
29. CDC and NIH. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 3rd. ed. Washington, D.C. HHS Publication no. (CDC) 93-8395, Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1993.
30. Krebs JW, et al. Rabies surveillance in the United States in 2001. *J Am Vet Med Assoc*. 2002; 221: 1690-1701.

RabAvert is a trademark owned by or licensed to the GSK group of companies.



Manufactured by:
GSK Vaccines, GmbH,
D-35006 Marburg, Germany
US License No. 1617

Distributed by:
GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2018 GSK group of companies or its licensor.

RAB:4PI
Rev. 8/2018

添付文書

RabAvert
狂犬病ワクチン

ヒト用狂犬病ワクチン

＜性状＞

RabAvert 狂犬病ワクチンは GlaxoSmithKline GmbH が製造する無菌の凍結乾燥ワクチンで、ニワトリの線維芽細胞の初代培養における Flury Low Egg Passage（LEP）固定ウイルス株の培養により得られる。Flury LEP 株は、59 卵継代として American Type Culture Collection から得られた。ウイルス増殖用の増殖培地はヒトアルブミン、ポリゼリン（処理済みウシゼラチン）、及び抗生物質を添加した合成細胞培地である。ウイルスを β-プロピオラクトンで不活化し、更にショ糖密度勾配法のゾーン遠心分離で処理する。緩衝ポリゼリン及びグルタミン酸カリウムからなる安定剤溶液を添加後、ワクチンを凍結乾燥する。溶解したワクチンの 1 回量はポリゼリン（処理済みウシゼラチン）12 mg 以下、ヒト血清アルブミン 0.3 mg 以下、グルタミン酸カリウム 1 mg、及び EDTA ナトリウム 0.3 mg を含有する。少量のウシ血清を細胞培養工程で使用する。ウシ成分の由来は米国、オーストラリア、及びニュージーランド産のみである。ニワトリタンパク質の最少量が最終製品に存在することがあり、ELISA に基づくと、オボアルブミン含量は 3 ng/1 回量（1 mL）以下であった。細胞及びウイルス増殖の間に添加する抗生物質（ネオマイシン、クロルテトラサイクリン、アムホテリシン B）は、製造工程中のその後に続く工程でほとんど除去される。ワクチンの最終製剤において、用量当たりネオマイシンは 10 μg 以下、クロルテトラサイクリンは 200 ng 以下、及びアムホテリシン B は 20 ng 以下である。RabAvert（以下、本剤）は、筋肉内（IM）注射用である。本剤は保存剤を含有しておらず、供給された滅菌済み専用溶解液（注射用水）で溶解後は速やかに使用すること。最終製品の力価は米国（US）標準品を用いた国立衛生研究所（NIH）マウス力価試験により測定する。本剤の 1 回量（1.0 mL）の力価は狂犬病ウイルス抗原 2.5 IU 以上である。本剤は白色の凍結乾燥ワクチンで、使用前に希釈液で溶解する。溶解後のワクチンは澄明～僅かに乳白色で、無色～僅かに淡赤色の懸濁液である。

＜臨床薬理＞

米国における狂犬病：過去 100 年にわたり、米国における動物の狂犬病の疫学は劇的に変化している。1960 年以前は大半が家畜で発症していたのに対して、現在、米国疾病予防管理センター（CDC）に毎年報告されている全動物狂犬病症例の 90%以上は野生生物で発症している。今日では、狂犬病の主宿主は野生の陸生肉食動物及びコウモリである。複数の地理的地域において動物狂犬病が主要な動物間流行病であるにもかかわらず、ヒトの年間死亡者数は世紀の変わり目に 100 例超から 1～2 例へと減少した。米国内ではハワイのみ狂

犬病が発生したことがない。米国ではヒトの狂犬病はまれであるにもかかわらず、毎年、何万人もの人々が曝露後免疫のために狂犬病ワクチンを受ける。
狂犬病は感染した哺乳類の唾液を介して伝染するウイルス感染症である。ウイルスが宿主の中枢神経系に侵入し、ほとんど例外なく致命的な脳脊髄炎を引き起こす。潜伏期間は 5 日間から数年間と大きく異なるが、通例 20～60 日の間である。臨床における狂犬病は狂暴性、又は麻痺性の病型を示す。
臨床的疾患はほとんどの場合、倦怠感、食欲不振、疲労、頭痛、及び発熱等の前駆症状に始まり、続いて、曝露部位における疼痛、及び感覚異常を生じる。この期間に不安感、激越、及び易刺激性が顕在化することもあり、その後運動亢進、失見当識、痙攣発作、空気恐怖症及び恐水病、流涎過多が続き、最終的には麻痺、昏睡、及び死亡に至る。
現代の予防はほぼ 100%成功することが証明されている。現在、多くのヒトの死亡は、治療を受けることができない人々で発生しており、通常、それらの人々が感染を引き起こす動物との接触におけるリスクを認識していないことが原因である。不適切な曝露後予防も臨床的狂犬病を引き起こす。臨床的狂犬病後の生存は非常にまれであり、重度の脳損傷及び永久的な障害と関連がある。
CDC の予防接種諮問委員会（ACIP）又は世界保健機関（WHO）ガイドラインに従い狂犬病動物との接触後、可能な限り速やかにワクチンを投与した場合、狂犬病に対する曝露後治療における本剤［ヒト狂犬病免疫グロブリン（HRIG）による受動免疫と局所の創傷治療を併用］は狂犬病から全年齢層の患者を防御することが示されている。
接種後の抗狂犬病抗体価は、一連の曝露後治療の開始後 14 日以内に、セロコンバージョン（防御抗体力価）として認められている最小抗体価を十分に上回る水準に達することが示されている。セロコンバージョンとして認められている最小抗体価は CDC により規定された 1:5 titer［迅速蛍光焦点抑制試験（以下 RFFIT）による血清希釈 1:5 での完全阻害］[1]、又は WHO により規定された 0.5 IU/mL 以上 [2,3] である。

＜臨床試験＞

曝露前接種：米国 [4,5]、英国 [6]、クロアチア [7]、及びタイ [8-10] などの異なる国で実施した臨床試験で、本剤の免疫原性を確認した。推奨される接種スケジュール（0、7、及び 21 日目、又は 0、7、及び 28 日目）に従って投与した場合、被験者の 100%は防御抗体価を獲得した。
米国で 101 名を対象として実施された 2 試験では、全被験者で 28 日目までに 0.5 IU/mL 超の抗体価が得られた。タイで 22 名を対象として実施された試験及びクロアチアで 25 名を対象として実施された試験では、全被験者で 14 日目までに 0.5 IU/mL 超の抗体価が得られた（0、7、及び 21 日目に接種）。
接種歴のある被験者に免疫を強化する本剤の効力を 3 つの臨床試験で評価した。タイの試験では 10 名に曝露前追加投与した。全被験者において、0 日目のベースライン時点で抗体価が 0.5 IU/mL 超であった [9]。追加投与後の抗体価は、30 日目において幾何平均力価（GMT）

1.91～23.66 IU/mL に強化された。更に追加免疫試験を行い、ヒト二倍体細胞ワクチン（以下、HDCV）を接種したことが分かっている人に本剤で追加免疫を行った。本試験では、全被験者で 14 日目に追加免疫応答が観察された（22 名中 22 名）[11]。米国で実施された別の試験 [4] では、初回ワクチンが本剤か HDCV であるかにかかわらず、本剤の筋肉内追加投与により全被験者で抗体価が有意に増加した（35 名中 35 名）。
本剤接種後の抗体の持続性を検討した。英国で実施された試験では、試験した全血清（6 検体中 6 検体）で接種 2 年後に 0.5 IU/mL 超の中和抗体価が認められた。

小児における曝露前接種：タイの 2 歳以上の小児 11 名に本剤の曝露前投与を行った結果、全ての小児で 14 日目に 0.5 IU/mL を超える抗体価が認められた [12]。

曝露後治療：1 mL を 5～6 回（0、3、7、14、及び 30 日目、並びに任意で 90 日目）筋肉内接種する WHO 推奨の曝露後プログラムで本剤を使用したところ、160 名中 158 名で 14 日以内 [8, 9, 13-20] に、216 名中 215 名で 28～38 日目までに中和抗体の防御抗体価（0.5 IU/mL 超）が得られた。
これらのうち、203 名を 10 カ月以上追跡した。狂犬病を発症した症例はなかった [8, 9, 13-20]。
ワクチンの初回投与時に体重当たり 20～30 IU/kg の HRIG 又は体重当たり 40 IU/mL のウマ狂犬病免疫グロブリン（ERIG）投与を受けた被験者もいた。多くの試験で [8, 9, 13, 17]、HRIG 又は ERIG どちらかの追加により GMT がわずかに減少したが、臨床的に意味があるものではなく又は統計学的に有意なものではなかった。1 つの試験 [16] では HRIG の投与を受けた被験者は 14 日目における GMT が有意に低かった（*P*<0.05）。しかしながら、これは臨床的に意味があるものではなかった。14 日目以降は統計学的有意性がなかった。
健康志願者が曝露後 WHO 法を受ける、すなわち、“疑似”曝露後の複数の試験の結果では、208 名中 205 名の被接種者において、28～30 日目までに検体の防御力価が 0.5 IU/mL 超であった。
細胞培養ワクチンが日常的に使用されるようになったため、曝露後のワクチン不成功は米国では発生したことがない [1]。米国外では不成功が発生しており、ほとんどの場合、推奨された曝露後治療プロトコールからの逸脱後に発生している [21-24]。顔に咬傷を受けた 2 名では、推奨された曝露後治療プロトコールから逸脱していないようにみえるにもかかわらず、治療は不成功であった [25]。

小児における曝露後治療：10 年間血清サーベイランス試験において、1～5 歳の小児 91 名、並びに 6～20 歳の小児及び青年に本剤が投与された [19]。ワクチンは両年齢群で有効であった。狂犬病を発症した被験者はいなかった。
新生児 1 名が接種スケジュール 0、3、7、14、及び 30 日で本剤の投与を受けた。37 日目における抗体濃度は 2.34 IU/mL であった。臨床的に重要な有害事象はなかった [26]。

＜効能効果と使用法＞

本剤は全年齢層に対して狂犬病の曝露前免疫（初回免疫及び追加免疫）及び曝露後免疫に適応されている。

通常、一連の予防接種は一貫して 1 つの製品で実施される。一連の予防接種が 2 つ目の製品によって完了した場合の有効性又は副反応の発現頻度の変化を記録した臨床試験は行われていない。しかしながら、ヒト二倍体細胞ワクチン（以下、HDCV）で初回免疫を受けた者に対する本剤の追加免疫では、発症防御抗体レベル反応を引き起こすことが示された[4, 11]。

曝露前免疫：表 1 及び用法・用量の項を参照

曝露前免疫は本剤 1.0 mL を 0、7、21 又は 28 日目に各 1 回、筋肉内（三角筋部）に注射する[1]、3 回接種で構成される（表 1 の曝露前免疫の基準を参照のこと）。

曝露前免疫を受けていても狂犬病ウイルスへの曝露が判明した後の追加治療は必要である。（用法・用量の項：以前に免疫付与された者の曝露後免疫を参照のこと）

曝露前免疫は、感染のリスクが高い人々（例えば、獣医師、動物飼育係、動物狂犬病流行地域の野生生物管理職員、ある種の研究所の職員、狂犬病流行地域の外国で過ごした者等）に勧められるべきである。潜在的に狂犬病の可能性のある犬、猫、キツネ、スカンク、コウモリ又は狂犬病に罹患する恐れのある他の動物種と接触するような活動をする者も曝露前免疫を検討すべきである。国際旅行者は、イヌの狂犬病流行地域で動物と接触する可能性があり、生物製剤を含む適切な治療を直ちに受けられない可能性がある場合は曝露前免疫の候補者となり得る[27, 28]。

曝露前免疫が実施される理由はいくつかある。1 つ目は、狂犬病への曝露が明らかでない者を保護するためである。2 つ目は、曝露後免疫の治療が遅れると予想される者を保護するためである。最後の 3 つ目は、曝露前免疫の実施により、狂犬病曝露後の早急な治療の必要性が無くなるわけではないが、曝露後免疫が簡素化される（狂犬病グロブリン投与の必要性が無くなり、必要な狂犬病ワクチンの接種回数が減る）ためである。これは副反応のリスクが高い狂犬病ワクチンしか利用できない国において、曝露リスクが高い者にとっては特に重要である。

場合によっては、ワクチンの追加免疫が少なくとも RFFIT による血清希釈 1:5 での完全中和に相当する血清力価を保持するために実施されるべきである。それぞれの追加接種は単回投与である。（臨床薬理の項参照）

追加免疫の必要性を決める血清抗体測定は予防接種諮問委員会（以下、ACIP）により提案され、費用効率が高いと考えられている。

表 1　狂犬病曝露前免疫ガイドー米国、1999 年[a]

リスクの分類と性質	典型的な集団	曝露前免疫の推奨

継続的 ウイルスは継続して存在し、たいていは高濃度。特定の曝露は認識されずに進行することが多い。咬傷、非咬傷又はエアロゾル曝露。	狂犬病研究所職員[b]、狂犬病生物製剤製造職員。	初回免疫。 6 カ月ごとに血清学的検査を実施し、抗体価が許容水準を下回る場合には追加免疫。[b]
頻繁 曝露は通常一時的なもので感染源は認識されているが曝露は認識されない場合がある。咬傷、非咬傷又はエアロゾル曝露。	狂犬病診断研究所職員[b]、洞窟探検家、獣医師とスタッフ、狂犬病流行地にいる動物管理者及び野生動物従事者。	初回免疫。 2 年ごとに血清学的検査を実施し、抗体価が許容水準を下回る場合には追加免疫。[c]
不定期 （一般よりは高い頻度） 曝露はほぼ常に一時的なもので感染源は認識されている。咬傷又は非咬傷曝露。	狂犬病の発生度の低い地域にいる獣医師、動物管理者及び野生動物従事者。獣医学生。狂犬病流行地や生物製剤を含む適切な医療が限られている場所を訪れる旅行者。	初回免疫。 血清学的検査や追加投与は必要ない。[c]
まれ（一般の人々） 曝露は常に一時的なもので感染源は認識されている。咬傷又は非咬傷曝露。	米国国民の大半。狂犬病が動物間で流行している地域の者も含む。	ワクチン接種は必要ない。

a The Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Human Rabies Prevention – United States, 1999.[1] からの出典

b 研究所職員のワクチン接種状況に関する追加の監視及び相対的リスクの判断は、その研究所の管理者の責任である。[29]

c 最低限の抗体許容水準とは、RFFIT による血清希釈 1:5 での完全ウイルス中和である。力価がこのレベルを下回った場合には追加接種すべきである。

曝露後治療：表 2 及び用法・用量の項を参照

以下の推奨は参考である。適用の際は関わった動物種、咬傷又はその他曝露の状況、その動物の免疫状態、そしてその地域における狂犬病の存在（下記で述べる）を考慮すること。狂犬病予防の必要性に関して疑問が生じた場合は、地域又は州の公衆衛生当局の指示を仰ぐこと。

表 2　狂犬病曝露後免疫ガイドー米国、1999 年[a]

動物種	動物の評価及び処理	曝露後免疫推奨
イヌ、ネコ、及びフェレット。	健康で 10 日間の観察可能。 狂犬病又は狂犬病の疑い。 不明（逃げたなど)。	その動物に狂犬病の一般状態所見が観察されない限りは予防措置を開始すべきではない。[b] 直ちにワクチンを接種する。 公衆衛生当局に相談する。
スカンク、アライグマ、コウモリ、キツネ、その他ほとんどの肉食動物。	その動物が臨床検査にて陰性だと証明されない限りは、狂犬病だとみなす。[c]	即時のワクチン接種を検討する。
家畜、小型げっ歯類、ウサギ目の動物（ウサギ、ノウサギ)、大型のげっ歯類（ウッドチャック、ビーバー)、その他の哺乳類。	個別に検討する。	公衆衛生当局に相談する。 リス、ハムスター、モルモット、アレチネズミ、シマリス、ネズミ、マウス、その他小型のげっ歯類、ウサギ、ノウサギによる咬傷で曝露後免疫はほとんど必要ない。

a Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Human Rabies Prevention – United States, 1999.[1] からの出典

b 10 日の観察期間中、誰かを咬んだイヌ、ネコ、フェレットに狂犬病の最初の兆候が見られた時点で曝露後免疫を開始する。その動物が狂犬病の臨床兆候を呈した場合はすぐに安楽殺し検査しなければならない。

c できるだけ速やかにその動物を安楽殺し検査しなければならない。観察のために保持しておくのは推奨されない。その動物が免疫蛍光試験で陰性だった場合はワクチン接種を中断する。

米国では、抗狂犬病治療を開始する前に以下の因子を考慮しなければならない。

咬んだ動物の種：野生陸生動物（特にスカンク、アライグマ、キツネ、コヨーテ）及びコウモリは最も一般的に狂犬病に感染している動物であり、ヒト及び家畜への主たる感染源である。野生動物を検査して狂犬病ではないと示されない限りは、咬傷又は非咬傷によるその動物への曝露に際して曝露後免疫を開始すべきである（下記「曝露の種類」の定義を参照のこと)。曝露後免疫開始後、適格な研究所での検査にて、その曝露動物が狂犬病ではないと示された場合は、曝露後免疫は中断することができる[1]。

家畜における狂犬病の可能性は地域ごとに異なるため、曝露後免疫の必要性も異なる[1]。

小型のげっ歯類（リス、ハムスター、モルモット、アレチネズミ、シマリス、ラット、マウス等）及びウサギ目の動物（ウサギ、ノウサギを含む）で狂犬病の感染はほとんどなく、

米国において、それらの動物からヒトへ狂犬病が感染することは知られていない。ウッドチャック（グラウンドホッグを含む）及びビーバー等の大型のげっ歯類による咬傷は、狂犬病曝露の可能性を検討すべきである。特にアライグマに狂犬病が蔓延しているような地域では注意が必要である[30]。げっ歯類に関係する全てのケースについて、曝露後免疫を開始する判断がなされる前に、州又は地方の保健機関に相談すること[1]。

咬傷発生の状況：挑発して攻撃する動物よりも、挑発していないのに攻撃する動物の方が狂犬病に感染している可能性が高い。一見して健康な動物にエサをやろうとしたり触れようとしたりした者が負った咬傷は、一般的に挑発から起きたものとしてみなすべきである。現在ワクチン接種しているイヌ、ネコ又はフェレットは狂犬病に感染する可能性は低い[1]。

曝露の種類：狂犬病は皮膚の開いた傷口や粘膜を通してウイルスが侵入することで感染する。狂犬病感染の可能性は曝露の種類と程度により異なる。二つのカテゴリーの曝露について検討すべきである。

咬傷：歯による皮膚への侵入である。顔や手などの神経が集中している部位への咬傷は感染リスクが最も高い。しかし、咬傷の部位は治療開始の判断に影響を与えない。近年の疫学データでは、コウモリの咬傷による小さな傷（陸生肉食動物による傷と比較して）でも、そのコウモリの検査が可能で狂犬病陰性である場合を除き、曝露後免疫について早急に検討しなければならないことが示されている[1]。

非咬傷：狂犬病に感染した動物からの開放創、擦り傷、粘膜への汚染、また理論上、唾液やその他の感染の可能性がある物質（神経組織など）によるひっかき傷への汚染は、非咬傷曝露である。ヒトへの曝露の可能性がコウモリなどで、そのコウモリを検査できない場合、その咬傷、ひっかき傷や粘膜への曝露が明白ではないとしても、非咬傷曝露が起こった可能性がある場合は、曝露後免疫が適切である。曝露後免疫は、そのコウモリと同じ部屋にいた者、咬傷や直接の接触が発生したことに気づいていない可能性がある者（例えば、眠っていた者が起きた後その部屋にコウモリを発見した場合、子供が一人でいた部屋で大人がコウモリを発見した場合、精神疾患患者、酩酊している者）、及びコウモリを検査することでは狂犬病の可能性を排除できない場合に対して検討することができる。狂犬病の動物に触ることや、狂犬病の動物の血液、尿、糞（グアノ（コウモリの糞の堆積物））との接触などが単独である場合は曝露ではなく、曝露後免疫の適応ではない。狂犬病ウイルスは、一般的に乾燥及び紫外線照射により不活化されるため、ウイルスを含む物質が乾燥している場合は、そのウイルスに感染力はないと考えられる。研究所での狂犬病の 2 例はエアロゾル曝露に起因すると思われる。また、テキサスでの 2 例も、何百万ものコウモリが生息する洞窟内での大気性曝露に起因するものだと考えられる[1]。

ヒトからヒトへ感染したケースは、8 名の患者（うち 2 名は米国内）で発生した記録が唯一残っている。死亡時には診断はされていなかったが、実際には狂犬病で死亡した者から角膜移植を受けた患者たちである[1]。このリスクを減らすため、提供角膜受け入れの厳しいガイドラインが使用されている。
ヒトからの狂犬病の咬傷曝露・非咬傷曝露は、理論上は狂犬病を感染させる可能性があるが、このような事態が起きて検査診断がなされた症例は今までに記録がない。不必要な狂犬病予防を最小限にするために、ヒト狂犬病のそれぞれの曝露の可能性を注意深く評価すること[1]。

曝露後免疫スケジュール：用法・用量の項を参照
狂犬病曝露後免疫の不可欠な要素は、早急な傷の局所処置及びヒト狂犬病免疫グロブリン（以下、HRIG）とワクチンの両方を投与することである。
以前にワクチン接種を受けていない成人及び小児のための、一連の完全な曝露後免疫は、計 5 ドーズ、各 1.0 mL からなる：筋肉内注射（三角筋）でそれぞれ 0、3、7、14、28 日目に 1 回投与。過去に免疫付与されている成人及び小児は、計 2 ドーズ、各 1.0 mL のワクチン接種：筋肉内注射（三角筋）でそれぞれ 0、3 日目に 1 回投与。過去にワクチンを受けた者には、HRIG は狂犬病抗体に対する迅速なメモリー応答を鈍らせる可能性があるため投与しないこと。

傷の局所処置：全ての咬傷及びひっかき傷を直ちにかつ徹底的に、石鹸と水で洗浄することが狂犬病を防ぐための大切な処置となる。動物実験では、局所の傷の徹底的な洗浄のみで、狂犬病発症の可能性を著しく減少させることが示されている。更なる汚染又は/及びより深い汚染を避けるために可能な限り咬傷は縫合すべきではない。破傷風の予防及び細菌感染を管理するための手段が適応どおりに与えられるべきである[1]。

狂犬病の曝露後免疫：曝露後免疫の用法は、その患者に狂犬病の免疫があるかどうかによって異なる（以下参照）。狂犬病に対して免疫がない者については、HRIG を合計で体重 1kg 当たり 20 IU の正確な量を筋肉内に投与することから開始する。解剖学的に可能な場合は、傷口の周りや傷の内部に HRIG 全用量を完全に浸透させること。HRIG の残量があれば、狂犬病ワクチン接種部位から離れた場所に筋肉内投与すること。HRIG は決して狂犬病ワクチンと同一のシリンジで投与したり、同一部位に投与してはならない。HRIG は 1 回のみ投与する（HRIG の使用に関する詳細な指示は、その製品の添付文書を参照のこと）。HRIG 投与後、本剤（各 1.0 mL）を計 5 回、0、3、7、14、28 日目に筋肉内接種する。曝露後免疫は、曝露が起きた当日、又は曝露後可能な限り早急に開始しなければならない。HRIG と本剤の併用は、曝露と治療開始の間隔にかかわらず、咬傷及び非咬傷曝露のどちらについても米国疾病予防センター（以下、CDC）により推奨されている。

HRIG が治療開始にすぐ利用できない場合は、最初のワクチン接種以降 7 日目までであれば HRIG を投与することができる。本剤に対する抗体反応が 7 日目までには始まると考えられるため HRIG は 7 日目を過ぎた後は適応されない[1]。
曝露後の治療開始は早ければ早いほど良い。しかし、曝露したという認識が遅れたため、曝露後 6 カ月以上たって治療開始の判断がなされた事例もある。曝露後の狂犬病治療は、常に受動免疫（HRIG）と免疫付与とを含むべきであるが、過去に細胞培養ワクチンにより完全な免疫療法（曝露前若しくは曝露後）を受けた者、又は、ほかのタイプのワクチンで免疫付与され狂犬病抗体価の記録がある者については例外である。狂犬病の免疫がある者は、計 2 投与の本剤：1 投与を 0 日目に、もう 1 投与を 3 日目に筋肉内に投与すること。狂犬病の免疫がある者に HRIG を投与すると、狂犬病抗体に対する迅速なメモリー応答を鈍らせる可能性があるために投与してはならない。

米国外での曝露後免疫：米国内では使用しない投与法や生物製剤により米国外で曝露後免疫を開始する場合は、その患者が米国に到着後の追加治療については慎重を期すことがある。そのような場合は、州又は地方の保健当局に具体的な助言を求めること。

＜禁忌＞

暴露前免疫：

過敏症：本剤又は本剤のいずれかの成分に対するアナフィラキシーの既往がある場合は、本剤での曝露前免疫は禁忌である。

暴露後免疫：通常、狂犬病は致命的な結果を招くことから、妊娠を含め、暴露後免疫に禁忌はない[1]。

＜警告＞

本剤又はいずれかの成分に対して重篤な過敏症反応の危険性のある患者には、適切な製品が入手可能であれば、代替の狂犬病ワクチンを投与すること。
アナフィラキシー、髄膜炎、並びに、脳炎、一過性まひ、ギランバレー症候群、脊髄炎、球後視神経炎などの神経マヒ事象、及び多発性硬化症が本剤の使用に時間的に関連ありと報告されている。使用上の注意及び有害事象の項を参照のこと。ワクチン接種の中止を判断する場合は、患者の狂犬病発症リスクを慎重に考慮すること。
筋肉内投与の使用のみ。成人には三角筋がワクチン接種部位として好ましい。小児及び幼児は大腿前外側部への投与が好ましい。臀部への投与は、抗体価が結果的に低くなる可能性があるため、避けること[1]。
意図的ではない血管内投与は、ショックを含む全身性反応を起こす可能性がある。
失神は本剤などの注射用ワクチンの投与に関連して起こることがある。失神は、視覚障害、感覚異常、及び強直性間代性の四肢の動きなどの一過性の神経学的徴候を伴うことがある。

転倒による傷害を避け、失神後の脳潅流を回復させるために、適切に対処すること。使用上の注意及び副反応を参照。
免疫不全の者は、ワクチン接種後の能動免疫の発現が正常に機能しない可能性がある。使用上の注意の薬物相互作用の項を参照のこと。
本剤は、ヒト血液由来のアルブミンを含む。アルブミンは本剤 1 投与あたり 0.3 mg 以下の濃度で存在する。有効なドナースクリーニング及び製品の製造プロセスに基づき、ウイルス性疾患の感染リスクは極めて低い。クロイツフェルトヤコブ病（以下、CJD）の理論的感染リスクもまた極めて低いと考えられる。アルブミンによるウイルス性疾患や CJD は認められていない。

＜使用上の注意＞

一般的注意：医療提供者は、患者、その親や保護者に、1）ワクチン被接種者の現在の健康状態、及び 2）本剤や類似の製品を以前受けた際の反応、について質問すること。曝露前免疫は、病気若しくは回復期の者、また感染症の潜伏期にあると思われる者については接種を延期すること。個々の消毒済みの注射筒及び注射針を患者ごとに使用すること。針はリキャップせず適切に処分すること。ほかの狂犬病ワクチンと同様に、本剤によるワクチン接種は、感受性に応じて 100%を保護できない場合がある。

過敏症：本剤は、卵や卵白アルブミンのようなニワトリのタンパク質の残渣物を含む。全身性蕁麻疹、上気道（口唇、舌、咽喉、喉頭、喉頭蓋）浮腫、喉頭痙攣、気管支痙攣、低血圧、ショックなどのアナフィラキシーの臨床症状が、卵やニワトリのタンパク質への曝露後に発現する場合には、本剤は接種後のアナフィラキシーを管理する施設で能力を有する者によってのみ投与すること。
溶解後の本剤は、加工ウシゼラチン及び微量のトリタンパク質、ネオマイシン、クロロテトラサイクリン並びにアムホテリシン B を含むため、本剤投与時には、これらの物質に対して過敏症を有する者がアレルギー反応を起こす可能性について考慮すること。
エピネフリン投与（:1000）は、アナフィラキシー若しくはその他のアレルギー反応が起きた場合に、すぐに利用可能であること。
過敏症の既往がある者に本剤を投与しなければならない場合は、抗ヒスタミン剤を投与することがある。エピネフリン（1:1000）、補液療法、副腎皮質ステロイド及び酸素をアナフィラキシー反応への対策として、すぐに利用可能な状態にしておくこと。

薬物相互作用：放射線療法、抗マラリア薬、副腎皮質ステロイド、他の免疫抑制療法及び免疫抑制疾患は、ワクチン接種後の能動免疫の構築を阻害することがあり、ワクチンの感染防御効果を減衰させる可能性がある。そのような者には、免疫応答が不十分である可能性があるという認識で曝露前免疫すること。免疫抑制物質は、他の症状の治療のために不

可欠でない限り、曝露後免疫中には投与してはならない。曝露後免疫を副腎皮質ステロイドやその他の免疫抑制療法を受けている者、免疫不全の者に実施する場合には、14 日目（4 回目のワクチン接種日）に適切な抗体反応が誘導されたことを確認するために、血清サンプルの狂犬病抗体について検査することが重要である。
ワクチンに対する能動免疫が阻害される場合があるので、HRIG は推奨用量以上に投与してはならない。
本剤と他のワクチンの同時接種に関するデータはない。

発癌性及び変異原性、生殖能の減退：発癌、突然変異生成、あるいは生殖能障害の可能性を評価するための本剤の長期試験は実施していない。

妊婦への使用：本剤を用いた動物での生殖試験は行われていない。本剤を妊婦に投与した場合、胎児への障害の原因となるか、あるいは生殖能に影響を与えるかどうかについては不明である。本剤は明らかに必要な場合にのみ妊婦へ投与すること。ACIP では妊婦における狂犬病ワクチンの使用に関する推奨（ガイドライン）を発行している[1]。

授乳中の母親への使用：本剤が動物やヒトの母乳に移行するかどうかは不明であるが、多くの薬品はヒトの母乳に移行する。
データはないが、狂犬病曝露後の治療が不十分となる可能性があるため、授乳は曝露後免疫の禁忌とはみなさない。狂犬病への曝露のリスクが大きい場合には、授乳中の曝露前ワクチン接種が示唆されることもある。

小児への使用：小児と幼児は、成人と同用量の 1 mL を筋肉内に同様に接種する。
小児の本剤の安全性及び有効性に関するデータは限られたものしかない。しかしながら、3 試験で曝露前及び曝露後の試験結果が得られている[12, 19, 26]（臨床薬理の項の臨床試験を参照）。

高齢者への使用：本剤の臨床試験では 65 歳以上の被験者は若い被験者との反応の違いを評価するのに十分な人数が組み入れられなかった。報告されている他の臨床経験からは、高齢者と若年の被験者の間に異なる反応はみられていない。

＜副反応＞
非常にまれに、本剤の接種と時間的に関連のある神経性及び神経麻痺の事象が報告されている（警告の項を参照）。これには過敏症も含まれる（禁忌、警告、使用上の注意の項を参照）。
最も高頻度の副反応は、注射部位の紅斑、硬結、及び疼痛などの注射部位反応、無力症、

疲労、発熱、頭痛、筋肉痛及び倦怠感などのインフルエンザ様症状、関節痛、浮動性めまい、リンパ節症、吐き気及び発疹である。
ワクチン接種を中止する決定を下す前に、狂犬病に罹患するリスクを慎重に検討すること。狂犬病ワクチンの接種を受ける者のための重篤な副反応の扱いに関する助言と支援は、各州保健局又は CDC に求めること（禁忌の項参照）。
硬結、腫脹、及び発赤のような局所反応は、全身反応よりも多く報告されている。健康な被験者での比較臨床試験で、Dreesen ら[4]は、本剤を HDCV 狂犬病ワクチンと比較した試験を報告している。19 名に本剤を、20 名に HDCV を接種した。報告された最も高頻度の副反応は、注射部位疼痛で、HDCV 群の 45%、本剤群の 34%で報告があった。局所リンパ節症が各群の約 15%で報告された。最も高頻度の全身反応は、倦怠感（本剤群 15%、HDCV 群 25%）、頭痛（本剤群 10%、HDCV 群 20%）及びめまい（本剤群 15%、HDCV 群 10%）であった。米国での最新の試験[5]では、83 名が本剤を、82 名が HDCV の接種を受けた。最も高頻度の副反応は、注射部位疼痛で HDCV 群の 80%、本剤群の 84%に見られた。最も高頻度の全身反応は、頭痛（本剤群 52%、HDCV 群 45%）、筋肉痛（本剤群 53%、HDCV 群 38%）及び倦怠感（本剤群 20%、HDCV 群 17%）であった。重篤な有害事象は一切なく、ほとんど全ての有害事象は、軽度又は中程度であった。両群間に統計的に有意な差は見られなかった。両ワクチンとも、忍容性が高かった。
低頻度の有害事象には、38℃（華氏 100 度）を超える発熱、リンパ節腫脹、手足の痛み、及び消化器疾患がある。まれに、患者は、重症な頭痛、疲労、循環反応、発汗、悪寒、単関節炎、及びアレルギー反応を経験し、一過性の錯感覚と色素性蕁麻疹の疑いがある症例も一つ報告された。

臨床使用中の所見（警告及び使用上の注意を参照）：本剤の市販後の使用において以下の副反応が報告された。これらの反応は不確かなサイズの集団からの自発報告であるため、頻度の予想はできない。これらの事象はその重篤度、報告頻度、本剤との因果関係あるいはこれらの因子の組み合わせにより選択された。

アレルギー：アナフィラキシー、III 型過敏症様反応、気管支痙攣、蕁麻疹、そう痒症、浮腫

中枢神経系：神経麻痺、脳炎、髄膜炎、一過性麻痺、ギランバレー症候群、脊髄炎、球後視神経炎、多発性硬化症、失神寸前の状態、失神、回転性めまい、視覚障害

心臓病：動悸、ほてり

局所：肢広範性腫脹

*皮膚及び皮下組織傷害：*血管浮腫
生命を脅かすほどの神経麻痺反応を治療するための副腎皮質ステロイド剤の使用は、狂犬病に対する免疫成立を阻害する可能性がある（使用上の注意、薬物相互作用を参照）。
一旦開始したら、狂犬病予防は局所や軽度の全身性副反応を理由に中断や中止をすべきではない。通常、そのような反応は抗炎症薬及び解熱剤でうまく管理できる。

有害事象報告：有害事象は、医療提供者あるいは患者本人から米国健康福祉省（以下、DHHS）ワクチン有害事象報告システム（以下、VAERS）に報告されなければならない。報告様式と報告要件についての情報や様式の記載については VAERS にて通話料無料の番号 1-800-822-7967 に電話すれば入手できる[1]。米国では、そのような事象は GlaxoSmithKline（電話番号：1-888-825-5249）に報告できる。

＜用法・用量＞
筋肉内投与の使用のみ。成人、小児、及び幼児の 1 回の接種量は 1 mL である。
成人には、ワクチンを三角筋に筋肉内接種する。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接種する。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。血管内又は血管のそば及び神経を避けて接種すること。吸引後、注射器に血液若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。

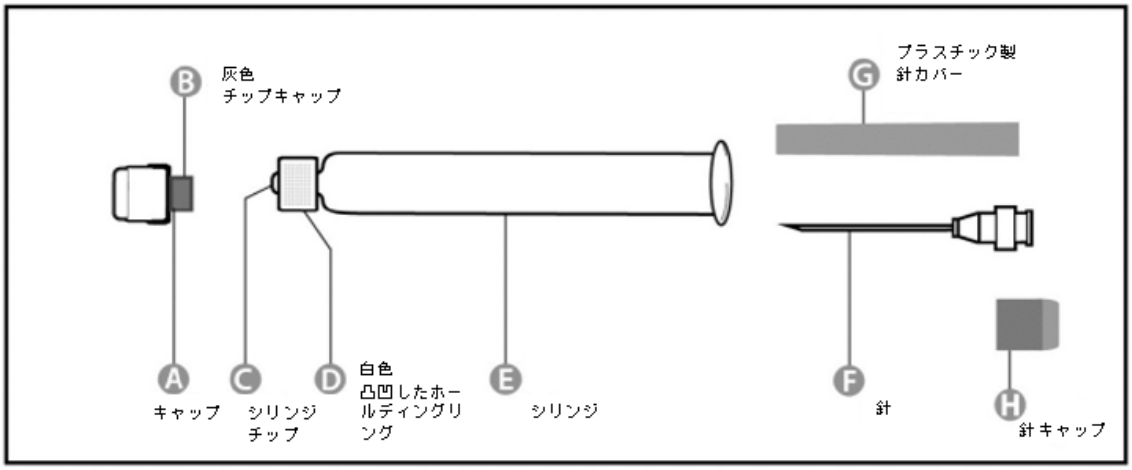
曝露前用量：
初回免疫：米国では、ACIP が 1 回につき 1 mL の 3 回接種（0 日目、7 日目、及び 21 日目又は 28 日目のいずれか）を推奨している（狂犬病曝露前免疫ガイド、表 1 を参照）。
追加免疫：各追加用量は 1 mL で筋肉内接種する。
追加免疫は、職業や趣味の理由により狂犬病曝露のリスクが高い場合に、以前に初回免疫を受けた者に実施する。
研究施設やワクチン製造施設で生の狂犬病ウイルスに関わる仕事をする者（継続的リスクカテゴリー、表 1 参照）は 6 カ月ごとに狂犬病抗体を測定するために血清サンプルを取ること。許容可能下限の抗体レベルは、RFFIT により 1:5 血清希釈にて完全にウイルス中和されることである。抗体価がこのレベルを下回る場合には追加免疫すること。
高頻度リスクカテゴリーには、狂犬病診断検査を行うような研究施設職員、洞窟探検家、獣医師とそのスタッフ、及び狂犬病が動物間で流行している区域の動物管理及び野生生物管理職員が含まれる。高頻度リスクカテゴリーに位置づけられる者は、2 年ごとに狂犬病抗体を測定するために血清サンプルを取ること、そして、抗体価が RFFIT により 1:5 血清希釈で完全中和を下回る場合には、ワクチンの追加免疫を受けること。また、追加免疫は抗体価判定ができない場合にも実施できる。

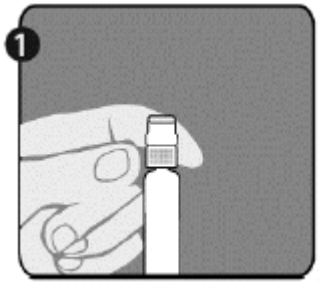
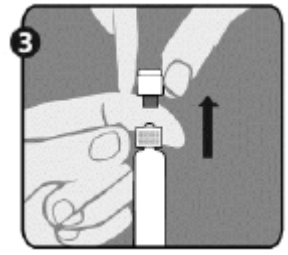
低頻度リスクカテゴリーには動物間での狂犬病流行レベルが低い区域（低頻度曝露グループ）で働いている獣医師、動物管理及び野生生物管理職員、並びに動物間での狂犬病流行がある区域への国際旅行者が含まれるが、初回免疫の全スケジュール（表 1）が完了した後は、本剤の定期的な追加免疫は必要ではない。

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 1 mL の合計 5 回接種：0 日目、3 日目、7 日目、14 日目、及び 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。HRIG の投与は体重 1 kg 当たり 20 IU から始める。
この用法は幼児と小児を含む全年齢グループに適用可能である。HRIG の推奨用量は、活性化抗体産生を阻害する可能性があるため体重 1 kg 当たり 20 IU を超えてはならない。ワクチンに誘導された抗体は 1 週間以内に出現するため、HRIG は、本剤での曝露後免疫を開始 7 日後以降には適用しない。解剖学的に可能であれば、HRIG の全用量を傷口周囲と傷口の内部に徹底的に浸潤させること。HRIG の残量があれば、狂犬病ワクチン接種部位から離れた部位に筋肉内接種すること。HRIG は決して狂犬病ワクチンと同じシリンジで、あるいは同じ部位に接種してはならない。
本剤による推奨された曝露後免疫後の抗体反応は十分であるため、通常の免疫後の血清学的検査は推奨しない。血清学的検査は、患者が免疫抑制されていることが判っている場合など通常ではない場合に適用される。推奨事項については、適切な州健康局や CDC に問い合わせること。

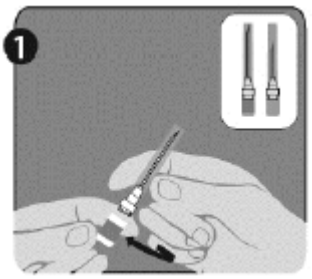
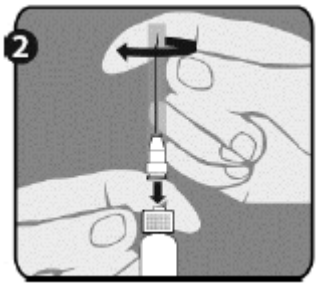
以前に免疫付与された者の曝露後予防：以前に免疫付与された者に狂犬病曝露が起こった場合、本剤の筋肉内（三角筋）接種を 2 回（各 1 mL）受けること。1 回は曝露直後に、もう 1 回は 3 日後。このような症例では HRIG は投与しない。以前に免疫付与されていると考えられる者とは、本剤あるいは他の組織培養ワクチンによる曝露前免疫が完了している者か曝露後免疫を受けた者、あるいは別の狂犬病ワクチンに対する防御抗体反応があったことが記録されている者である。以前に免疫付与された者の免疫状態が不明な場合には、完全な曝露後免疫（HRIG に加えてワクチン 5 回接種）が推奨される。このような場合、もし発症防御抗体価がワクチン接種前に採取した血清サンプルで示されたならば、ワクチンの最低 2 回接種後に治療を中止することができる。

本剤の溶解の説明：注射剤に粒子状物質及び変色がないか、接種前に目視で確認する。このうちいずれかの状況が認められた場合はワクチンを使用しないこと。



ステップ 1：キャップを上向きにして片手でシリンジ（E）を持つ。必ず白色の凸凹したホールディングリング（D）でシリンジを持つこと。	
ステップ 2：もう片方の手でキャップ（A）を握り、しっかりと前後に揺り動かしホールディングリング（D）との連結部を折る。**キャップをねじらない**。	
ステップ 3：持ち上げてキャップ（A）及び付属の灰色のチップキャップ（B）を外す。滅菌されたシリンジチップ（C）に触らないように注意する。	

針の取り付け（この使用説明は、緑及び橙色の針に適用する）：

ステップ 1：緑の溶解用針からキャップをねじって外す。プラスチックカバー（G）は外さない。この針は、2 本の針の長い方である。	
ステップ 2：片手で、白色の凸凹したホールディングリング（D）でしっかりとシリンジ（E）を持つ。もう片方の手で、針（F）を挿入し、所定の場所まで時計回りに回す。針を固定したら、プラスチックカバー（G）を外す。 シリンジ（E）の準備が完了。	

包装には、凍結乾燥ワクチンのバイアル、滅菌希釈液 1 mL を含むシリンジ、溶解用の滅菌針、及び筋肉内注射用に適した滅菌針が入っている。供給される 2 本の針のうち長い方は溶解用の針である。溶解用の針を本剤の滅菌済み専用溶解液を含むシリンジに取り付ける。45°の角度で針を挿入し、希釈液の全量（1 mL）をワクチンのバイアルにゆっくり注入する。泡立たないように穏やかに混和する。白色の凍結乾燥ワクチンは溶解し、澄明～僅かに乳濁し、無色～僅かに淡赤色の懸濁液となる。溶解したワクチンの総量をシリンジに吸引し、長い針を筋肉内注射用の短い針に取り換える。溶解したワクチンは直ちに使用する。
滅菌済みシリンジ及び針は患者毎に使用すること。針はリキャップせず、適切に廃棄すること。

ワクチンの凍結乾燥は減圧下で行われ、その後のバイアルの施栓は真空下で行われる。バイアル内が陰圧でない場合、本剤の滅菌済み専用溶解液の注入によりバイアル内で過剰に陽圧がかかる。ワクチン溶解後、針からシリンジを外して陰圧を解消することを推奨する。その後、容易にバイアルからワクチンを吸引することができる。過度の加圧でワクチンの適量の吸引を妨げられる可能性があるため、過剰な圧力をかけることは推奨しない。

＜供給形態＞

本剤の最終包装製品を表 3 に示す。

表 3　本剤製剤の最終包装製品

最終包装製品	包装単位全米医薬品	構成品

	コード番号	
単回投与キット	58160-964-12	● 単回用量の凍結乾燥ワクチン 1 バイアル［NDC 58160-966-01］ ● 滅菌済み専用溶解液（1 mL）の使い捨てプレフィルドシリンジ 1 本［NDC 58160-967-02］ ● 接種用の短い針（25G、1 インチ）、及び溶解用の長い針（21G、1.5 インチ）

本剤は、遮光して 2℃～8℃（36°F～46°F）に保存すること。溶解後は直ちにワクチンを使用すること。包装及び容器に記載された使用期限を過ぎたワクチンは使用しないこと。

参考文献

1. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Human Rabies Prevention – United States, 1999. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Report, January 8, 1999, Vol.48, RR-1; 1.1-21.

2. Smith JS, Yager, PA & Baer, GM. A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. Bull WHO. 1973; 48: 535-541.

3. Eighth Report of the WHO Expert Committee on Rabies. WHO Technical Report Series, no. 824; 1992.

4. Dreesen DW, et al. Two-year comparative trial on the immunogenicity and adverse effects of purified chick embryo cell rabies vaccine for preexposure immunization. Vaccine. 1989; 7: 397-400.

5. Dreesen, DW. Investigation of antibody response to purified chick embryo cell tissue culture vaccine (PCECV) or human diploid cell culture vaccine (HDCV) in healthy volunteers. Study synopsis 7USA401RA, September 1996 – December 1996 (unpublished).

6. Nicholson KG, et al. Preexposure studies with purified chick embryo cell culture rabies vaccine and human diploid cell vaccine: serological and clinical responses in man. Vaccine. 1987; 5: 208-210.

7. Vodopija I, et al. An evaluation of second generation tissue culture rabies vaccines for use in man: a four-vaccine comparative immunogenicity study using a preexposure vaccination schedule and an abbreviated 2-1-1 postexposure schedule. Vaccine. 1986; 4: 245-248.

8. Wasi C, et al. Purified chick embryo cell rabies vaccine (letter). Lancet. 1986; 1: 40.

9. Wasi C. Rabies prophylaxis with purified chick embryo (PCEC) rabies vaccine. Protocol 8T--201RA, 1983 - 1984 (unpublished).

10. Wasi C. Personal communication to Behringwerke AG, 1990.

11. Bijok U, et al. Clinical trials in healthy volunteers with the new purified chick embryo cell rabies vaccine for man.J Commun Dis. 1984; 16: 61-69.

12. Lumbiganon P, et al. Preexposure vaccination with purified chick embryo cell rabies vaccines in children. Asian Pacific J Allergy Immunol. 1989; 7: 99-101.

13 Vodopija I. Post-exposure rabies prophylaxis with purified chick embryo cell (PCEC) rabies vaccine. Protocol 7YU-201RA, 1983-1985 (unpublished).

14. John J. Evaluation of purified chick embryo cell culture (PCEC) rabies vaccine, 1987 (unpublished).

15. Tanphaichitra D, Siristonpun Y. Study of the efficacy of a purified chick embryo cell vaccine in patients bitten by rabid animals. Intern Med. 1987; 3: 158-160.

16. Thongcharoen P, et al. Effectiveness of new economical schedule of rabies postexposure prophylaxis using purified chick embryo cell tissue culture rabies vaccine. Protocol 7T-- 301IP, 1993 (unpublished).

17. Ljubicic M, et al. Efficacy of PCEC vaccines in post-exposure rabies prophylaxis. In: Vodopija, Nicholson, Smerdel & Bijok (eds.): Improvements in rabies post-exposure treatment (Proceedings of a meeting in Dubrovnik, Yogoslavia). Zagreb Institute of Public Health 1985.17.

18. Madhusudana SN, Tripathi KK. Post exposure studies with human diploid cell rabies vaccine and purified chick embryo cell vaccine: Comparative Serological Responses in Man. Zbl Bakt 1989; 271: 345-350.

19. Sehgal S, et al. Ten year longitudinal study of efficacy and safety of purified chick embryo cell vaccine for pre- and postexposure prophylaxis of rabies in Indian population. J Commun Dis. 1995; 27: 36-43.

20. Sehgal S, et al. Clinical evaluation of purified chick embryo cell antirabies vaccine for postexposure treatment. J Commun Dis. 1988; 20: 293-300.

21. Fishbein DB, et al. Administration of human diploid-cell rabies vaccine in the gluteal area. N Engl J Med. 1988; 318: 124-125.

22. Shill M, et al. Fatal rabies encephalitis despite appropriate postexposure prophylaxis. A case report. N Engl J Med. 1987; 316: 1257-1258.

23. Wilde H, et al. Failure of rabies postexposure treatment in Thailand. Vaccine. 1989; 7: 49- 52.

24. Kuwert EK, et al. postexposure use of human diploid cell culture rabies vaccine. Dev Biol Stand. 1977; 37: 273-286.

25. Hemachudha T, et al. Additional reports of failure to respond to treatment after rabies exposure in Thailand. Clin Infect Dis. 1999; 28: 143-144.

26. Lumbiganon P, Wasi C. Survival after rabies immunisation in newborn infant of affected mother. Lancet. 1990; 336: 319-320.

27. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel, 2003-2004 (The Yellow Book). Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2003. Internet version at: http://www.cdc.gov/travel/yb

28. World Health Organization. International Travel and Health, 2002. Geneva, Switzerland. Internet version at: http://www.who.int/ith
29. CDC and NIH. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 3rd. ed. Washington, D.C. HHS Publication no. (CDC) 93-8395, Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1993.
30. Krebs JW, et al. Rabies surveillance in the United States in 2001. J Am Vet Med Assoc. 2002; 221: 1690-1701.

RabAvert は GSK グループカンパニーが所有、又は許諾を有する商標登録である。

製造元
GSK Vaccines, GmbH,
D-35006 Marburg, Germany
US License No. 1617

販売元
GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2018 GSK group of companies or its licensor.

RAB4PI
Rev. 8/2018

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rabipur

Powder and solvent for solution for injection in pre-filled syringe.

Rabies vaccine (inactivated).

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

After reconstitution, 1 vial (1.0 ml) contains:

Rabies virus* (Inactivated, strain Flury LEP)…… ≥ 2.5 IU

* produced on purified chick embryo cells (PCEC)

This vaccine contains residues of chicken proteins (e.g., ovalbumin), human serum albumin, and may contain traces of neomycin, chlortetracycline and amphotericin B. See section 4.4.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection in pre-filled syringe.

The powder is white.

The solvent is clear and colourless.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rabipur is indicated for active immunization against rabies in individuals of all ages. See Sections 4.2 and 5.1 for detailed information about pre- and post-exposure prophylaxis.

Rabipur should be used in accordance with official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose for both primary immunization and boosters is 1.0 ml.

Pre-exposure prophylaxis

Primary immunization

In previously unvaccinated individuals, three doses administered according to the conventional or rapid regimen, as shown in Table 1.

Table 1 Primary immunization regimens

	Conventional regimen	*Rapid Regimen**
1st dose	Day 0	Day 0
2nd dose	Day 7	Day 3
3rd dose	Day 21 (or 28)	Day 7

*The rapid regimen should only be considered for adults aged 18-65 years not able to complete the conventional pre-exposure prophylaxis regimen within 21 or 28 days before protection is required.

Booster doses

Booster doses are generally recommended every 2-5 years. Timing for booster after vaccination with with rapid regimen has not yet been established (see also section 5.1). Serological testing for the presence of antibody ≥ 0.5 IU/ml to assess the need for booster doses should be conducted in accordance with official recommendations.

Rabipur may be used to boost individuals previously immunized with any human diploid cell rabies vaccine.

Post-exposure prophylaxis

Post-exposure prophylaxis should commence as soon as possible after exposure.

Table 2 summarises recommendations for post-exposure prophylaxis, including immunization, according to the type of exposure.

Table 2: Recommended post-exposure prophylaxis according to type of exposure

Category of exposure	**Type of exposure to a domestic or wild [a] animal suspected or confirmed to be rabid, or animal unavailable for testing**	**Recommended post-exposure prophylaxis**
I	Touching or feeding animals Licks on intact skin Contact of intact skin with secretions or excretions of a rabid animal or human case	None, if reliable case history is available.
II	Nibbling of uncovered skin Minor scratches or abrasions without bleeding	Administer vaccine immediately [b] Stop treatment if animal remains healthy throughout an observation period of 10 days [c] or is proven to be negative for rabies by a reliable laboratory using appropriate diagnostic techniques.

III	Single or multiple transdermal bites [d] or scratches, licks on broken skin. Contamination of mucous membrane with saliva (i.e. licks). Exposure to bats [e].	Administer rabies vaccine immediately, and rabies immunoglobulin, preferably as soon as possible after initiation of post-exposure prophylaxis. Rabies immunoglobulin can be injected up to 7 days after first vaccine dose administration. Stop treatment if animal remains healthy throughout an observation period of 10 days or is proven to be negative for rabies by reliable laboratory using appropriate diagnostic techniques

[a] Exposure to rodents, rabbits or hares does not routinely require rabies post-exposure prophylaxis.

[b] If an apparently healthy dog or cat in, or from a low-risk area is placed under observation, treatment may be delayed.

[c] This observation period applies only to dogs and cats. Except for threatened or endangered species, other domestic and wild animals suspected of being rabid should be euthanized and their tissues examined for the presence of rabies antigen by appropriate laboratory techniques.

[d] Bites especially on the head, neck, face, hands and genitals are category III exposures because of the rich innervation of these areas.

[e] Post-exposure prophylaxis should be considered when contact between a human and a bat has occurred, unless the exposed person can rule out a bite or scratch or exposure of a mucous membrane.

In-post-exposure prophylaxis of previously unvaccinated individuals, the vaccine should be administered according to Table 3.

Table 3: Post-exposure immunization regimens for previously unvaccinated individuals

	Essen regimen (*5 doses*)	Zagreb regimen (*4 doses*)	Reduced Essen regimen (*4 doses*)[2]
1st dose	Day 0	Day 0, 2 doses[1]	Day 0
2nd dose	Day 3		Day 3
3rd dose	Day 7	Day 7	Day 7
4th dose	Day 14	Day 21	Day 14
5th dose	Day 28		

[1] one injection in each of the two deltoids or thigh sites

[2] this shortened Essen regimen may be used as an alternative for healthy, immunocompetent individuals provided they receive wound care plus rabies immunoglobulin in category III as well as in category II exposures and a WHO-prequalified rabies vaccine

In previously vaccinated individuals, post-exposure prophylaxis consists of two doses administered on days 0 and 3. Rabies immunoglobulin is not indicated in such cases.

In immunocompromised individuals with category II and III exposures, 5 doses should be given in combination with comprehensive wound management and local infiltration of rabies immunoglobulin as shown in Table 4.

Table 4: Post-exposure immunization regimens for immunocompromised individuals

	Essen regimen	*Alternative to Essen*
1st dose	Day 0	Day 0, 2 doses[1]
2nd dose	Day 3	Day 3
3rd dose	Day 7	Day 7
4th dose	Day 14	Day 14
5th dose	Day 28	Day 28

[1] Two doses of vaccine may be given on day 0, that is, a single dose of 1.0 ml vaccine should be injected into the right deltoid and another single dose into the left deltoid muscle. In small children, one dose should be given into the anterolateral region of each thigh. This would result in a total of 6 doses.

When feasible, the rabies virus neutralising antibody response should be measured 2 to 4 weeks (preferably on day 14) following the start of vaccination to assess the possible need for an additional dose of the vaccine. Immunosuppressive agents should not be administered during postexposure therapy unless essential for the treatment of other conditions (see section 4.5).

Paediatric population

Paediatric individuals receive the same dose as adults (1.0 ml).

Method of administration

Rabipur is for intramuscular administration only. For adults and children ≥ 2 years of age, the vaccine should be administered into the deltoid muscle. For children < 2 years, the anterolateral area of the thigh is recommended.

For instructions on reconstitution of the vaccine before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Pre-exposure prophylaxis (PrEP)

History of a severe hypersensitivity reaction to the active substance, to any of the excipients listed in section 6.1 or to any of the residues in section 2.

Vaccination should be postponed in individuals with a severe febrile illness (see section 4.4).

Post-exposure prophylaxis (PEP)

In view of the almost invariably fatal outcome of rabies, there is no contraindication to post-exposure prophylaxis.

4.4 Special warnings and precautions for use

A protective immune response may not be elicited in all vaccinees.
In case of acute diseases requiring treatment, patients should not be vaccinated until at least 2 weeks after recovery. The presence of a minor infection should not result in the deferral of vaccination.

Hypersensitivity reactions (PEP only)

Anaphylactic reactions including anaphylactic shock have occurred following Rabipur vaccination. As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine. Rabipur contains the excipient polygeline, residues of chicken proteins (e.g., ovalbumin), human serum albumin, and may contain traces of antibiotics (see section 2). In instances in which individuals have developed clinical symptoms of anaphylaxis such as generalized urticaria, upper airway (lip, tongue, throat, laryngeal or epiglottal) oedema, laryngeal spasm or bronchospasm, hypotension or shock, following exposure to any of these substances, the vaccination should only be administered by personnel with the capability and facilities to manage anaphylaxis post-vaccination.

Central nervous system effects

Encephalitis and Guillain-Barré syndrome have been temporally associated with the use of Rabipur (see also section 4.8). A patient's risk of developing rabies must be carefully considered, before deciding to discontinue immunization.

Route of administration

Rabies vaccine must not be given by intra-gluteal injection or subcutaneously, as the induction of an adequate immune response may be less reliable.

Unintentional intravascular injection may result in systemic reactions, including shock. Do not inject intravascularly.

Anxiety-related reactions

Anxiety-related reactions, including vasovagal reactions (syncope), hyperventilation or stress-related reactions, may occur in association with vaccination as a psychogenic response to the needle injection (see section 4.8). It is important that procedures are in place to avoid injury from fainting.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Immunosuppressive agents can interfere with the development of an adequate response to the rabies vaccine. Therefore, it is recommended that serological responses should be monitored in such subjects, and additional doses administered as necessary (see section 4.2).

The vaccine must not be mixed in the same syringe with other medicinal products. If rabies immunoglobulin is indicated in addition to Rabipur vaccine, then it must be administered at an anatomical site distant to the vaccination.

Available clinical data support concomitant administration of Rabipur with inactivated Japanese encephalitis (JE) vaccine and conjugated MenACWY meningococcal vaccine in adult subjects; limited data are available in the paediatric population.

Almost all adult subjects achieved an adequate immune response (Rabies Viral Neutralizing Antibodies (RVNAs) $\geq$ 0.5 IU/ml) within 7 days after the end of a primary series of three injections of Rabipur when given concomitantly with inactivated JE vaccine according to either a rapid or the conventional PrEP schedule by the intramuscular route. From day 57 after vaccination a faster decline in immune response to rabies was observed in individuals vaccinated concomitantly with JE vaccine according to the rapid PrEP schedule compared with the concomitant conventional PrEP schedule and the rabies only conventional PrEP schedule. At day

366, percentages of subjects with RVNA concentration ≥0.5 IU/mL were 68%, 76%, and 80% for vaccine groups rabies/JE accelerated, rabies/JE conventional, and rabies conventional, respectively.

All adult subjects achieved an adequate immune response (RVNAs ≥ 0.5 IU/ml) within 28 days after the end of a primary series of three injections of Rabipur when given concomitantly with conjugated MenACWY vaccine according to the recommended conventional schedule by the intramuscular route.

Concomitant vaccines should always be administrated at separate injection sites and preferably contralateral limbs.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

No cases of harm attributable to use of Rabipur during pregnancy have been observed.

Rabipur may be administered to pregnant women when post-exposure prophylaxis is required.

The vaccine may also be used for pre-exposure prophylaxis during pregnancy if it is considered that the potential benefit outweighs any possible risk to the foetus.

Breastfeeding

While it is not known whether Rabipur enters breast milk, no risk to the breast-feeding infant has been identified. Rabipur may be administered to breastfeeding women when post-exposure prophylaxis is required.

The vaccine may also be used for pre-exposure prophylaxis in breastfeeding women if it is considered that the potential benefit outweighs any possible risk to the infant.

Fertility

Non clinical reproductive and developmental toxicity studies have not been performed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Some of the adverse effects described in section 4.8, may affect the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Anaphylactic reactions including anaphylactic shock that are very rare but clinically severe, and potentially lethal, systemic allergic reactions, can occur following Rabipur vaccination. Mild allergic reactions to Rabipur (i.e. hypersensitivity), including rashes (very common) and urticaria (common) may occur after vaccination. These reactions are usually mild in nature and typically resolve within a few days.

Very rare cases with symptoms of Encephalitis and Guillain-Barré Syndrome have been reported following Rabipur vaccination.

In clinical trials, the most commonly reported solicited adverse reactions were injection site pain (30-85%) or injection site induration (15-35%). Most injection site reactions were not severe and resolved within 24 to 48 hours.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions considered as being at least possibly related to vaccination have been categorised by frequency.

Frequencies are defined as follows:
Very common: (≥1/10)
Common: (≥1/100 to <1/10)
Uncommon: (≥1/1,000 to <1/100)
Rare: (≥1/10,000 to <1/1,000)
Very rare: (<1/10,000)

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

In addition to reports in clinical trials, worldwide voluntary reports of adverse reactions received for Rabipur since market introduction are included in the list. These reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size and have been chosen for inclusion due to their seriousness, frequency of reporting, causal relationship to Rabipur, or a combination of these factors.

Table 5: Adverse reactions reported in clinical trials and in postmarketing surveillance

System Organ Class	**Frequency**	**Adverse events**
Blood and lymphatic system disorders	Common	Lymphadenopathy
Immune system disorders	Rare	Hypersensitivity
	Very rare	Anaphylaxis including anaphylactic shock*
Metabolism and nutrition disorder	Common	Decreased appetite
Nervous system disorders	Very common	Headache, Dizziness
	Rare	Paraesthesia
	Very rare	Encephalitis*, Guillain-Barré syndrome*, Presyncope*, Syncope*, Vertigo*
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea, Vomiting, Diarrhoea, Abdominal pain/ discomfort
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash
	Common	Urticaria
	Rare	Hyperhidrosis (sweating)
	Very rare	Angioedema*
Musculoskeletal and	Common	Myalgia, Arthralgia

connective tissue disorders		
General disorder and administration site conditions	Very common	Injection site reactions, Malaise, Fatigue, Asthenia, Fever
	Rare	Chills

*Additional adverse reactions from spontaneous reporting

Paediatric population

Frequency, type and severity of adverse reactions in children are expected to be the same as in adults.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

No symptoms of overdose are known.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: ATC code: J07B G01

Mechanism of action

Rabipur induces stimulation of lymphocytes and antibody-secreting plasmocytes resulting in production of RVNAs.

Clinical efficacy and safety

Pre-exposure prophylaxis

In clinical trials with previously unimmunised subjects almost all subjects achieve an adequate immune response (RVNAs ≥ 0.5 IU/ml) 3 to 4 weeks after the end of a primary series of three injections of Rabipur when given according to the recommended schedule by the intramuscular route.

Persistence of adequate immune response (RVNAs ≥ 0.5 IU/ml) for up to 2 years after primary immunization with Rabipur without booster doses has been found in clinical studies. As antibody concentrations slowly decrease, booster doses may be required to maintain antibody levels above 0.5 IU/ml.

The timing of booster doses after primary vaccination with rapid regimen or after concomitant vaccination has not yet been established; Due to a faster decline in immune response compared with the conventional schedule a shorter interval between primary vaccination and booster administration may be needed compared with the conventional vaccine schedule. (see also section 4.2).

In a clinical trial, a booster dose of Rabipur administered 1 year after primary immunisation elicited a 10-fold or higher increase in Geometric Mean Concentrations (GMCs) by day 30. It has also been demonstrated that individuals who had previously been immunised with Human Diploid Cell Vaccine (HDCV) developed a rapid anamnestic response when boosted with Rabipur.

Post-exposure prophylaxis

In clinical studies Rabipur elicited adequate neutralising antibodies (≥ 0.5 IU/ml) in almost all subjects by day 14 or 30, when administered according to the 5- dose (day 0, 3, 7, 14, 28; 1.0 ml each, intramuscular) Essen regimen or 4-dose (day 0 [2 doses], 7, 21; 1.0 ml each, intramuscular) Zagreb regimen.

Concomitant administration of Human Rabies Immunoglobulin with the first dose of rabies vaccine caused a slight decrease in GMCs (Essen regimen). However, this was not considered to be clinically relevant.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data including single-dose, repeated dose and local tolerance studies revealed no unexpected findings and no target organ toxicity. No genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity studies have been performed.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder:

Trometamol

Sodium chloride

Disodium edetate

Potassium-L-glutamate

Polygeline

Sucrose

Solvent:

Water for injection

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, Rabipur must not be mixed in the same syringe with other medicinal products.

6.3 Shelf life

48 months

After reconstitution the vaccine is to be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.

Keep the vial and the syringe in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3

The vaccine may not be used after the expiration date given on package and container.

6.5 Nature and contents of container

Package with:

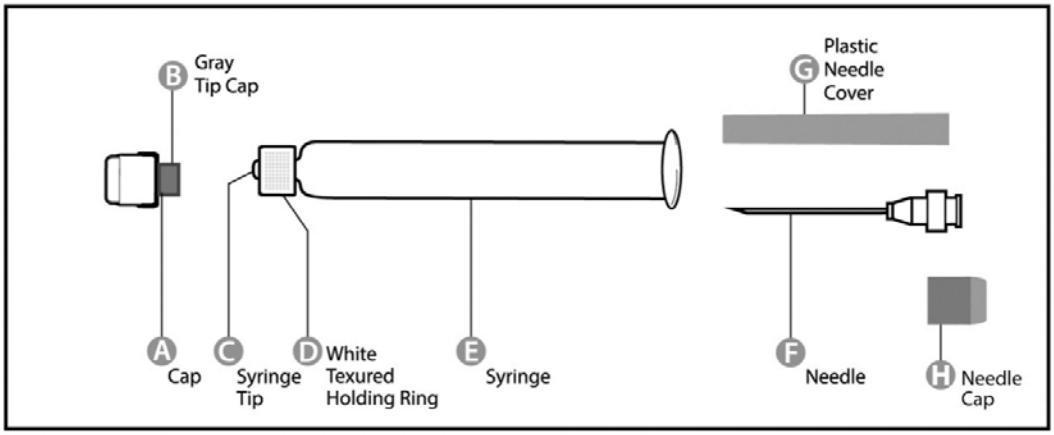
1 vial (type I glass) of freeze-dried vaccine with stopper (chlorobutyl)

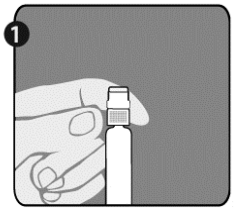
1 disposable pre-filled syringe (type I glass) of Sterile Diluent for reconstitution (1 mL) with plunger-stopper (bromobutyl) without needle and with a tip-cap (bromobutyl). 1 small orange needle for injection (25 gauge, 25 mm) and one long green needle for reconstitution (21 gauge, 40 mm)

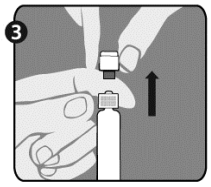
6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instruction for Use of Rabipur disposable pre-filled syringe:

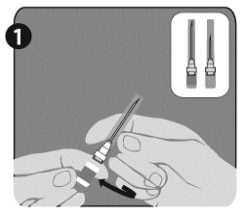
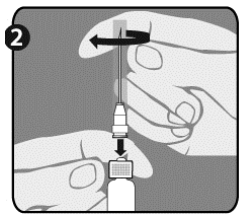
Pre-filled syringe



Step 1: With one hand, hold the syringe (E) with the cap pointing upward. Be sure to hold the syringe by the white textured holding ring (D).	

Step 2: With the other hand, grasp the cap (A) and firmly rock it back and forth to break its connection to the holding ring (D). **Do not twist or turn the cap.**	
Step 3: Lift up to remove the cap (A) and the attached gray tip cap (B). Be careful not to touch the sterile syringe tip (C).	

Needle application (these instructions apply to both the green and the orange needles):

Step 1: Twist to remove the cap (H) from the green reconstitution needle. Do not remove the plastic cover (G). This needle is the longer of the two needles.	
Step 2: With one hand, firmly hold syringe (E) by white textured holding ring (D). With your other hand, insert needle (F) and twist clockwise until it locks into place. Once needle is locked, remove its plastic cover (G). The syringe is now ready for use.	

Instructions for reconstituting Rabipur with the use of pre-filled syringe:

The vaccine should be visually inspected both before and after reconstitution for any foreign particulate matter and or change in physical appearance. The vaccine must not be used if any change in the appearance of the vaccine has taken place.

The reconstituted vaccine is clear to slightly opalescent and colourless to slightly pink.

The powder for solution should be reconstituted using the solvent for solution supplied and carefully agitated prior to injection. The reconstituted vaccine should be used immediately.

During manufacturing, the vial is sealed under vacuum. Therefore to prevent problems in withdrawing the reconstituted vaccine from the vial after reconstitution of the vaccine, it is recommended to unscrew the syringe from the needle to eliminate the negative pressure. After that, the vaccine can be easily withdrawn from the vial. It is not recommended to induce excess pressure, since over-pressurization will create the problems in withdrawing the proper amount of the vaccine.

After completing the reconstitution of the vaccine, remove the cap from the orange administration needle (as explained in step 1 for the green needle) and replace the green reconstitution needle with the orange administration needle or other appropriate needle.

Any unused vaccine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GSK Vaccines GmbH

Emil-von-Behring-Str.76

35041 Marburg

Germany

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 16033/0010

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

06/04/2016

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

7 May 2018

1. 製品名

ラビピュール

粉末及びプレフィルドシリンジに注射用の溶媒を含む。

（不活化）狂犬病ワクチン

2. 組成・成分

溶解後、1 バイアル（1.0 mL）に下記を含有する。

狂犬病ウイルス*（不活化、Flury LEP 株）・・・・・・・・・2.5 IU 以上

*精製ニワトリ胚細胞（PCEC）で産生

本ワクチンは、ニワトリたん白質（例えば、卵白アルブミン）、ヒト血清アルブミンのそれぞれの残渣を含む。微量のネオマイシン、クロルテトラサイクリン、及びアムホテリシン B を含むことがある。4.4 を参照。

全添加物のリストについては、6.1 を参照。

3. 性状

粉末及びプレフィルドシリンジに注射用の溶媒を含む。

白色の粉末。溶媒は、無色澄明。

4. 臨床特性

4.1 効能・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。

曝露前免疫及び曝露後免疫に関する詳細な情報については、4.2 及び 5.1 を参照。

本剤は、公的推奨に従って使用すること。

4.2 用法・用量

用法

初回免疫及び追加免疫のいずれについても、1 回の推奨接種量は 1.0 mL とする。

曝露前免疫

初回免疫

ワクチン接種歴のない者を対象として、表 1 に示す通り、従来法又は迅速法に従って、3 回接種する。

表 1：初回免疫法

	従来法	迅速法*
1 回目接種	0 日目	0 日目
2 回目接種	7 日目	3 日目
3 回目接種	21（又は 28）日目	7 日目

* 18～65 歳の成人で、予防が必要となる 21 又は 28 日前までに従来の曝露前免疫法を完了することができない場合に限り迅速法を検討すること。

追加免疫

追加免疫は一般的に 2～5 年ごとに行うことが推奨されている。迅速法で接種後の追加免疫の実施時期についてはまだ確立されていない（5.1 参照）。追加免疫の必要性を評価するために、公的推奨に従って、0.5 IU/mL 以上の抗体の存在を確認する血清学的検査を実施すること。

いずれかのヒト二倍体細胞狂犬病ワクチンの接種歴がある者に対する追加免疫を目的として、本剤を使用する場合もある。

曝露後免疫

曝露後免疫は、曝露後可能な限り早急に開始すること。

接種法を含む曝露後免疫に関する推奨内容を、曝露タイプ別に表 2 にまとめた。

表 2：曝露のタイプ別推奨曝露後免疫

曝露分類	家畜又は狂犬病の恐れ又は狂犬病が確認された野生 a)動物、又は試験不可能な動物への曝露のタイプ	推奨される曝露後免疫
I	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。 狂犬病動物又はヒトの分泌物又は排出物と傷のない皮膚が触れた。	接種歴が信頼できるものであれば治療は必要ない。
II	素肌を軽く咬まれた。 出血を伴わない軽度の引っかき傷又は擦り傷。	直ちに b)ワクチンを接種。 10 日間の観察期間中 c)、加害動物が健康であれば、又は加害動物を適切な診断方法で検査して狂犬病陰性と判断されれば、治療を中止してよい。
III	1 箇所又は数箇所の皮膚を破る咬傷 d)又はひっかき傷。傷のある皮膚をなめられた。	直ちにワクチンを接種し、曝露後免疫開始後望ましくは可能な限り早急に狂犬病免疫グロブリンを接種する。

	唾液による粘膜汚染（例えば、なめられる）。コウモリ [e)]との接触	最初のワクチン用量を接種後 7 日間まで、狂犬病免疫グロブリンは投与可能。10 日間の経過観察中 [c)]、加害動物が健康であれば、又は加害動物を適切な診断方法で検査して狂犬病陰性と判断されれば、治療を中止してよい。

[a)] げっ歯類、ウサギ又は野ウサギに曝露しても曝露後免疫が必要になることはまれである。

[b)] 狂犬病発生リスクが小さい地域では、加害動物が外見上健康なイヌやネコであり経過観察できれば、曝露後免疫開始を延期することもできる。

[c)] この観察期間は、イヌ及びネコだけに適用できる。絶滅危惧種以外で、狂犬病が疑われる家畜及び野生動物は安楽死させ、適切な検査法で狂犬病ウイルス抗原の存在の有無について組織を検査すべきである。

[d)] 頭部、頸部、顔、手、及び生殖器は神経分布が密なため、これらの部位の咬傷は、曝露分類 III になる。

[c)] ヒトがコウモリに接触した場合、曝露後免疫を検討すべきである。ただし、曝露した本人が「咬まれた、引っかかれた、粘膜を曝露した」可能性を完全に否定できる場合は検討の必要はない。

ワクチン接種歴のない者の曝露後免疫では、表 3 に従ってワクチンを接種すること。

表 3：ワクチン接種歴のない者の曝露後免疫法

	Essen 法（5 回接種）	Zagreb 法（4 回接種）	短縮 Essen 法（4 回接種）[2]
1 回目接種	0 日目	0、2 日目 [1]	0 日目
2 回目接種	3 日目		3 日目
3 回目接種	7 日目	7 日目	7 日目
4 回目接種	14 日目	21 日目	14 日目
5 回目接種	28 日目		

[1] 双方の三角筋又は大腿筋に 1 回ずつ接種

[2] この短縮 Essen 法は、健康な免疫応答のある者が、曝露分類 II 及び III に該当して、創傷ケアに加えて狂犬病免疫グロブリン及び WHO で事前に適性評価を受けた狂犬病ワクチンを接種した場合に限り、代替法として使用できる。

ワクチン接種歴のある者の曝露後免疫には、0 及び 3 日目に 2 回接種する。このような場合には、狂犬病免疫グロブリンは適応されない。

曝露分類 II 及び III に該当する免疫不全者は、表 4 に示す通り、総合的な傷の管理及び狂犬病免疫グロブリンの局所浸潤と組み合わせて、5 回接種する必要がある。

表 4：免疫不全者に対する曝露後免疫法

	Essen 法	代替 Essen 法
1 回目接種	0 日目	0、2 日目 [1]
2 回目接種	3 日目	3 日目
3 回目接種	7 日目	7 日目
4 回目接種	14 日目	14 日目
5 回目接種	28 日目	28 日目

[1]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。

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（4.5 参照）。

小児集団
小児は、成人と同様に接種する（1.0 mL）。

接種の方法
本剤は、筋肉内注射のみに使用する。成人及び 2 歳以上の小児には、三角筋にワクチンを接種する。2 歳未満の小児には大腿部前外側を推奨する。
接種前のワクチンの溶解の方法については、6.6 を参照。

4.3　禁忌

曝露前免疫（PrEP）
有効成分、6.1 の添加物又は、2 の残留物のいずれかに対して重篤な過敏症反応の既往歴のある者。
重度の発熱を呈している者に対しては、接種を延期すること（4.4 参照）。

曝露後免疫（PEP）
狂犬病はほぼ確実に致命的な結果を招くことから、曝露後免疫に禁忌はない。

4.4　警告及び使用上の注意

全ワクチン接種者で、予防的な免疫応答が得られるわけではない。
治療を要する急性疾患がある患者は、回復後少なくとも 2 週間はワクチン接種を受けない

こと。軽微な感染があっても、ワクチン接種を延期すべきではない。

過敏症反応（PEP のみ）

アナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー反応が、狂犬病ワクチン接種後に報告されている。全ての注射可能なワクチンと同様、ワクチン接種後まれにあるアナフィラキシーが起きた場合に備えて、適切な医学的処置及び監視をすぐに可能な状態にしておくこと。本剤には、添加物のポリゼリン、ニワトリたん白質（例えば、卵白アルブミン)、ヒト血清アルブミンの残渣が含まれており、微量の抗生物質が含まれていることがある（2 参照)。これらの物質のいずれかに曝露した後に、全身性蕁麻疹、上気道（口唇、舌、咽喉、喉頭又は喉頭蓋）浮腫、喉頭痙攣又は気管支痙攣、低血圧又はショック等のアナフィラキシーの臨床症状が発現する場合があるので、ワクチン接種は、ワクチン接種後のアナフィラキシーを管理できる担当者及び施設に限定して実施されるべきである。

中枢神経作用

脳炎及びギラン・バレー症候群は、本剤の使用と時間的に関連している（4.8 を参照)。ワクチン接種を中止する決定を下す前に、狂犬病に罹患するリスクを慎重に検討すること。

投与経路

適切な免疫応答の誘導に信頼性がないため、狂犬病ワクチンは、臀部内注射又は皮下注射で接種してはならない。

意図的ではない血管内投与は、ショックを含む全身性反応を起こす可能性がある。血管内に投与してはならない。

不安に関連した反応

針の注入への心因性の応答として、血管迷走神経反応（失神)、過換気、又はストレス関連の反応を含む不安に関連した反応が、ワクチン接種で生じる可能性がある（4.8 参照)。失神による外傷を避けるために、手順を整えておくことが大切である。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

免疫抑制剤は、狂犬病ワクチンに対する適切な応答の進行を妨害する可能性がある。従って、このような被験者の血清学的反応を監視し、必要に応じて追加用量を接種することが推奨される（4.2 参照)。

本剤を同一シリンジ内で他の医薬品と混合しないこと。本剤に加えて狂犬病免疫グロブリンが適応となる場合は、このワクチン接種部位から解剖学的に離れた部位に投与しなければならない。

成人被験者については、本剤と不活化日本脳炎（JE）ワクチン及び結合型 MenACWY 髄膜炎菌ワクチンとの同時接種を支持する臨床データが得られているが、小児集団について得られているデータは限られている。
迅速又は従来の PrEP スケジュールに従って不活化 JE ワクチンと本剤を筋肉内に同時接種した場合、ほぼ全ての成人被験者が、本剤の初めの 3 回接種の終了後 7 日以内に十分な免疫応答（狂犬病ウイルス中和抗体（RVNA）≧0.5IU/ml）を達成した。従来の PrEP スケジュールに従って JE ワクチンと本剤を同時接種した被験者、及び従来の PrEP スケジュールに従って本剤のみを接種した被験者と比較して、迅速 PrEP スケジュールに従って JE ワクチンと本剤を同時接種した被験者では、ワクチン接種後 57 日目から狂犬病に対する免疫応答がより速く低下した。366 日目において、RVNA 濃度が 0.5IU/mL 以上であった被験者の割合は、迅速スケジュールでの本剤／JE 同時接種群で 68%、従来のスケジュールでの本剤／JE 同時接種群で 76%、従来のスケジュールでの本剤単独接種群で 80%であった。
推奨される従来のスケジュールに従って結合型 MenACWY ワクチンと本剤を筋肉内に同時接種した場合、全ての成人被験者が、本剤の初めの 3 回接種の終了後 28 日以内に十分な免疫応答（RVNA ≧0.5IU/ml）を達成した。

同時投与ワクチンは、常に、別の注入部位、望ましくは反対側の手足に接種する。

4.6　受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊娠中の本剤使用による被害症例は今のところ認められていない。
曝露後免疫が必要な場合には本剤を妊婦に投与してもよい。
妊娠中は、曝露前免疫の有益性が胎児に与えうるリスクを上回ると考えられる場合には、本剤を使用してもよい。

授乳婦

本剤が母乳に混入するかは定かではないが、授乳中の乳児に与えるリスクは特定されていない。曝露後免疫が必要な場合には本剤を授乳婦に投与してもよい。
曝露前免疫の有益性が乳児に与えうるリスクを上回ると考えられる場合には、授乳婦に本剤を使用してもよい。

受胎能

非臨床の生殖毒性試験及び発生毒性試験は行われていない。

4.7　運転及び機械操作の能力に対する影響

4.8 に記載する副反応のうちいくつかは、運転及び機械操作能力に影響を与える可能性があ

る。

4.8　副反応

安全性プロファイルのまとめ

極めてまれであるが臨床的に重度な死に至る可能性のある全身性アレルギー反応であるアナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー反応が、本剤接種後に起こる可能性がある。

発疹（very common）及び蕁麻疹（common）を含む本剤に対する軽度のアレルギー反応（すなわち、過敏症）が、ワクチン接種後に起こる可能性がある。これらの反応は、通常は軽症であり、多くが数日以内に消失する。

本剤接種後に脳炎及びギラン・バレー症候群の症状が very rare の頻度で報告されている。

最も多く報告された応答型副反応は、注射部位疼痛（30～85%）、又は注射部位硬結（15～35%）であった。注射部位反応のほとんどは重度ではなく接種後 24～48 時間内に消失した。

副反応の一覧表

ワクチン接種と少なくとも関連があるかもしれないと考えられる副反応を頻度別に分類した。

頻度を以下の通り定義した。

Very common：（≧1/10）

Common：（≧1/100～＜1/10）

Uncommon：（≧1/1000～＜1/100）

Rare：（≧1/10000～＜1/1000）

Very rare：（＜1/10000）

副反応は、各頻度分類の中で重症度の高い順に提示する。

臨床試験での報告に加えて、市販後に本剤の副反応に関して世界各地で得られた自発報告も本一覧表に含まれている。これらの副反応は、被験者数が不明確な集団から自発的に報告されたものであり、その重症度、報告頻度、本剤との因果関係、又はこれらの因子の組み合わせに基づいて選択されている。

表 5：臨床試験及び市販後調査で報告された副反応

器官別大分類	頻度	有害事象
血液およびリンパ系障害	Common	リンパ節腫脹

免疫系障害	Rare	過敏症
	Very rare	アナフィラキシーショック*を含むアナフィラキシー
代謝および栄養障害	Common	食欲低下
神経系障害	Very common	頭痛、浮動性めまい
	Rare	錯感覚
	Very rare	脳炎*、ギラン・バレー症候群*、失神寸前の状態、失神*、回転性めまい*
胃腸障害	Common	悪心、嘔吐、下痢、腹痛／不快感
皮膚および皮下組織障害	Very common	発疹
	Common	蕁麻疹
	Rare	多汗症（発汗）
	Very rare	血管浮腫
筋骨格系および結合組織障害	Common	筋肉痛、関節痛
全身障害および投与局所様態	Very common	注射部位反応、倦怠感、疲労、無力症、発熱
	Rare	悪寒

*自発報告で追加された副反応

小児集団

小児における副反応の頻度、タイプ及び重症度は、成人と同じであると予想される。

疑われる副反応の報告

医薬品の承認後に疑われる副反応を報告することは重要である。これによって、医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニターできる。医療関係者は、副反応が疑われる場合、www.mhra.gov.uk/yellowcard.のサイトで Yellow Card Scheme を通して報告するか、又は Google Play 又は Apple App Store で Yellow Card Scheme を検索して報告しなければならない。

4.9　過量投与

過量投与による症状は不明である。

5.　薬理学的特性

5.1　薬効薬理

薬物療法グループ：ATC コード：J07B G01

作用機序

本剤はリンパ球及び抗体を分泌する形質細胞の刺激を誘導し、これによって RVNA が産生される。

臨床試験での有効性及び安全性

曝露前免疫

ワクチン接種歴のない被験者を対象とした臨床試験では、推奨される適切なスケジュールに従って本剤を筋肉内投与した場合、初めの 3 回接種の 3～4 週間後に、ほとんどすべての被験者が適切な免疫応答（RVNA≥0.5 IU/mL）を達成した。

本剤を初回免疫後、追加免疫接種を行わない場合、2 年間まで適切な免疫応答（RVNA≥0.5 IU/mL）が持続することが、臨床試験によって示された。抗体濃度は緩やかに低下するため、抗体レベルを≥0.5 IU/mL に維持するために、追加免疫接種が必要になる可能性がある。

迅速法による初回接種後の追加免疫又はワクチン同時接種後の追加免疫の実施時期については、まだ確立されていない。従来のワクチン投与スケジュールと比較して免疫応答の低下が速いため、従来のワクチン投与スケジュールと比較して初回ワクチン接種から追加接種までの間隔を短くする必要があるかもしれない。（4.2 参照）

臨床試験では、初回接種の 1 年後に本剤の追加投与を接種することで、幾何平均濃度（GMC）が 30 日目までに 10 倍以上に増加した。ヒト 2 倍体細胞ワクチン（HDCV）の接種歴があった被験者に本剤で追加免疫を行ったときに、迅速な既往反応を示したことも確認されている。

曝露後免疫

臨床試験では、5 ドーズ（0、3、7、14、28 日、1.0 mL ずつ筋肉内接種）の Essen 法、又は 4 ドーズ（0 日［2 ドーズ］、7、21 日、1.0 mL ずつ筋肉内接種）の Zagreb 法に従って本剤を接種した場合、ほとんどすべての被験者が 14 日又は 30 日までに適切な中和抗体（≥0.5 IU/mL）を誘導した。

ヒト狂犬病免疫グロブリン（HRIG）を本剤の初回投与と同時に接種することで、GMC（Essen

法）がわずかに低下した。しかしながら、これは、臨床的に意味があるものではないと判断された。

5.2　薬物動態

該当なし。

5.3　非臨床安全性

単回投与、反復投与及び局所刺激性試験を含む非臨床試験では、予測外の所見や標的器官毒性は認められなかった。遺伝毒性、がん原性及び生殖毒性試験は実施していない。

6.　薬剤特性

6.1　添加物のリスト

粉末：

トロメタモール

塩化ナトリウム

エデト酸ナトリウム

L-グルタミン酸カリウム

ポリゼリン

精製白糖

溶媒：

注射用水

6.2　配合禁忌

配合禁忌試験は行っていないため、本剤は同一のシリンジで他の医薬品と混合してはいけない。

6.3　使用期限

48 ヵ月

本剤を溶解後は、直ちに使用すること。

6.4　貯法上の留意点

冷蔵庫（2℃～8℃）で保管すること。凍結してはいけない。

遮光のため、バイアル及びシリンジは外箱にいれて保管する。

本剤の溶解後の保存条件に関しては、6.3 参照。

本剤は、包装及びコンテナに記載された有効期限後に使用してはならない。

6.5　包装

包装は下記の物を含む。

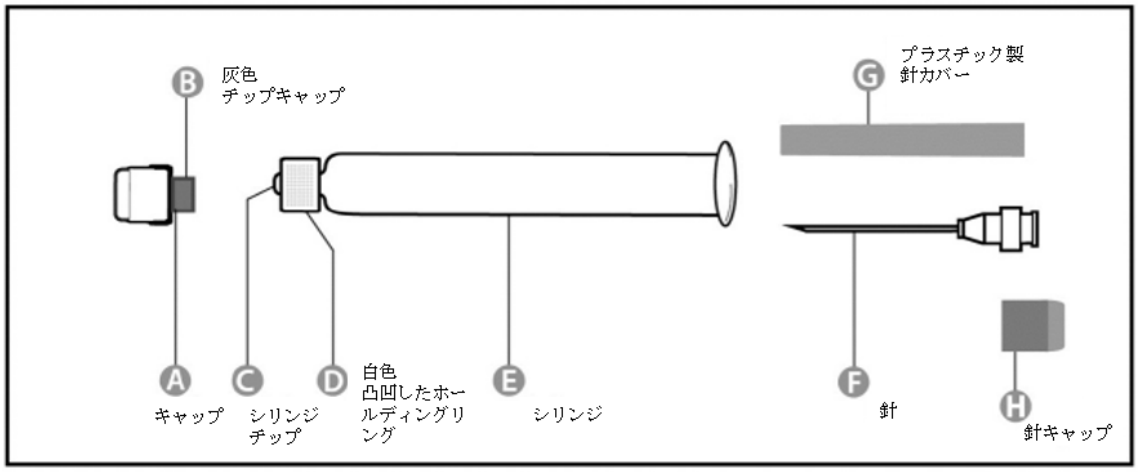
ゴム栓（クロロブチル製）をした凍結乾燥したワクチン 1 バイアル（タイプ I ガラス製）

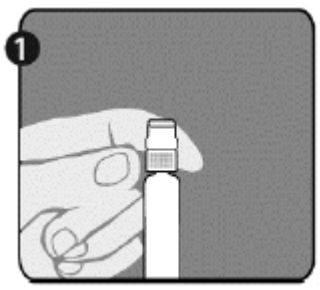
滅菌済み専用溶解液（1mL）を含む、プランジャーストッパー及びチップキャップ（ブロモブチル製）で栓をした針なし使い捨てプレフィルドシリンジ 1 本（タイプ I ガラス製）。接種用の橙色の針（小）1 本（25 ゲージ、25 mm）及び溶解用の緑色の針（長）1 本（21 ゲージ、40 mm）

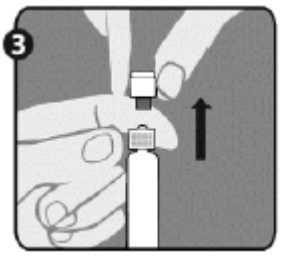
6.6　使用及びその他取扱い上の注意

ラビピュール使い捨てプレフィルドシリンジの使用説明

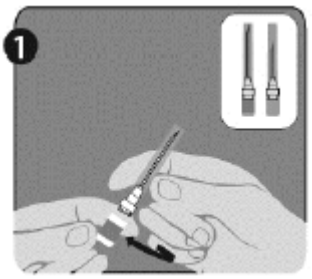
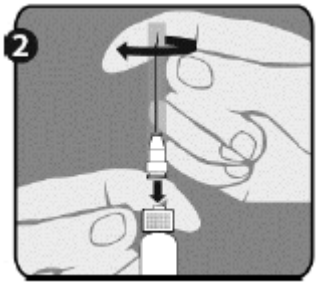
プレフィルドシリンジ



ステップ 1：キャップを上向きにして片手でシリンジ（E）を持つ。必ず白色の凸凹したホールディングリング（D）でシリンジを持つこと。	

ステップ 2：もう片方の手でキャップ（A）を握り、しっかりと前後に揺り動かしホールディングリング（D）との連結部を折る。**キャップをねじらない。**	
ステップ 3：持ち上げてキャップ（A）及び付属の灰色のチップキャップ（B）を外す。滅菌されたシリンジチップ（C）に触らないように注意する。	

針の取り付け（この使用説明は、緑及び橙色の針に適用する）：

ステップ 1：緑の溶解用針からキャップ（H）をねじって外す。プラスチックカバー（G）は外さない。この針は、2 本の針の長い方である。	
ステップ 2：片手で、白色の凸凹したホールディングリング（D）でしっかりとシリンジ（E）を持つ。もう片方の手で、針（F）を挿入し、所定の場所まで時計回りに回す。針を固定したら、プラスチックカバー（G）を外す。 シリンジの準備が完了。	

プレフィルドシリンジを使用したラビピュールの溶解説明方法：

ワクチンの溶解前後に、不溶性異物及び物理的外観の変化がないかを目視で確認する。ワクチンの外観に変化がある場合には、ワクチンを使用してはならない。

溶解したワクチンは、澄明～僅かに乳濁し、無色～僅かに淡赤色を呈する。

溶液用粉末は、提供された溶液用溶媒で溶解し、接種前に注意深く攪拌すること。溶解したワクチンは、直ちに使用する。

製造において、バイアルは真空で封をしている。したがって、溶解したワクチンをバイアルから吸引する際に支障をきたさないように、針からシリンジを外して陰圧を解消することを推奨する。その後、容易にバイアルからワクチンを吸引することができる。過度の加圧はワクチンの適量を吸引することに支障が生じるため、過剰な圧力をかけることは推奨しない。

ワクチンを完全に溶解後、橙色の接種用針のキャップを外し（緑色の針に関してステップ 1 で説明したように）、緑色の溶解用針を橙色の接種用針又はその他の適切な針と置き換える。

未使用のワクチン又は廃棄物は、地域の要件に従って処分する。

7. 販売承認取得者

GSK Vaccines GmbH
Emil-von-Behring-Str.76
35041 Marburg
Germany

8. 販売承認番号

PL 16033/0010

9. 初回承認日／承認更新日

2016 年 4 月 6 日

10. 改訂日

2018 年 5 月 7 日

GLOBAL DATASHEET

Rabies, Inactivated, Whole Virus Vaccine

*2～29頁を削除

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

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

目次

目次 2
1.7　同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、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）を本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	ラビピュール筋注用	組織培養不活化狂犬病ワクチン
一般名	乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン	乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	KM バイオロジクス株式会社
効能又は効果	狂犬病の予防及び発病阻止	本剤は、狂犬病の感染予防及び発病阻止に使用する。
添付文書改訂日	―	2018 年 7 月

※※2018年７月改訂(第15版)
※2016年９月改訂

A335501D

ウイルスワクチン類
日本薬局方　生物学的製剤基準

日本標準商品分類番号
876313

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

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン

組織培養不活化狂犬病ワクチン
Inactivated Tissue Culture Rabies Vaccine

承認番号	15500EZZ00956
薬価収載	1980年９月 (一部限定適用)
販売開始	1996年５月

貯　　法：遮光して、10℃以下に保存(【取扱い上の注意】参照)
有効期間：検定合格日から３年(最終有効年月日は外箱等に表示)

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
(1)明らかな発熱を呈している者
(2)重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(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
(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

【製法の概要及び組成・性状】

※1. 製法の概要

本剤は、ニワトリ胚初代培養細胞に馴化した狂犬病ウイルス(HEP Flury株)を、伝染性の疾患に感染していない鶏群(SPF鶏)から採取した発育鶏卵のニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得たウイルスをベータープロピオラクトン0.02vol%で不活化し、濃縮・精製し、安定剤を加え分注した後、凍結乾燥したものである。

細胞の培養に用いる培養液TCM-199には、抗生物質として１mL中カナマイシン硫酸塩を100μg(力価)及びエリスロマイシンラクトビオン酸塩を30μg(力価)含む。また着色剤としてフェノールレッドを６μg含有する。

なお、本剤は製造工程でウシの血液由来成分(血清)、ウシの乳由来成分(ラクトアルブミン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、ペプトン)、ブタの膵臓由来成分(酵素)を使用している。

2. 組成

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)全量で溶解した液剤１mL中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	不活化狂犬病ウイルス(HEP Flury株)	参照品と同等以上
※添加物	乳糖水和物	75mg
	L-グルタミン酸ナトリウム	1.0mg
	ゼラチン	0.2mg
	塩化ナトリウム	8.1mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	2.5mg
	リン酸二水素カリウム	0.4mg

乳糖水和物はウシの乳由来成分である。

3. 製剤の性状

本剤は、不活化した狂犬病ウイルスを含む白色又は微黄白色の乾燥製剤である。

添付の溶剤を加えると、無色又は淡黄赤色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH：6.8～7.4
浸透圧比(生理食塩液に対する比)：１～２

【効能・効果】

本剤は、狂犬病の感染予防及び発病阻止に使用する。

【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. 暴露前免疫
1.0mLを１回量として、４週間隔で２回皮下注射し、更に、６～12箇月後1.0mLを追加する。
2. 暴露後免疫
1.0mLを１回量として、その第１回目を０日とし、以降３、７、14、30及び90日の計６回皮下に注射する。

その他
(イ)子供の場合にも大人と同量を注射する。
(ロ)以前に暴露後免疫を受けた人は、６箇月以内の再咬傷の場合はワクチン接種を行う必要はない。暴露前免疫を受けた後６箇月以上たって咬傷を受けた人は、初めて咬まれた場合と同様に接種を行う。

用法・用量に関連する接種上の注意
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日以上間隔を置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)。

【接種上の注意】

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。
(1)ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等)等の過敏症の既往歴のある者
(2)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(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
(4)過去にけいれんの既往のある者
(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
(6)本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

(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。

(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。

(3)本剤は安定剤としてゼラチンを含有している。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。

(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。

3. 副反応

(1)全身症状(頻度不明):一過性であるが、発熱を認めることがある。

(2)局所症状(頻度不明):一過性であるが、発赤、腫脹、疼痛等を認めることがある。

4. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、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。

6. 接種時の注意

(1)接種用器具

1)接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。

2)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種時

1)本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、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。

2)注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 有効性

本剤を健康成人30名に２週間間隔で２回、うち10名については初回接種後６カ月目に１回追加接種した。２回接種後には抗体陽転率100％、平均中和抗体価105倍に達したが、６カ月後の３回接種前には、それぞれ40％、11倍に低下した。３回目接種２週後はそれぞれ100％、170倍に上昇した[1)]。

また、狂犬病又はその疑いのある動物により咬傷を受けた17名に本剤を接種すると狂犬病の症状を呈した者はなく、発病を予防したものと考えられる[2)]。

2. 安全性[3)]

本剤接種により、約10％に局所の発赤腫脹がみられるが、発熱などの全身反応はほとんどない。

【薬効薬理】[4)]

狂犬病動物に咬まれた後でも速やかに抗血清(中和抗体)を注射すれば発病阻止に有効であるので、狂犬病ワクチン接種により産生される液性免疫(中和抗体)が有効となる。どのような免疫機構がワクチン接種によって発現し、有効に働いているかは明らかになっていない。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

溶剤が凍結すると容器が破損することがある。

2. 接種前

溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。

3. 接種時

本剤の溶解は接種直前に行うこと。

なお、本剤は保存剤を含有していないので、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用することは厳に避けること。

【包　装】

瓶入　１回分：１本

溶剤(日本薬局方注射用水) １mL：１本添付

【主要文献】

1)山田　昭ほか：基礎と臨床 13 (10) 3210,1979 [VKY00008]

2)Yamada A. et al.：Virus vaccines in Asian countries p.83,1986 [R02031]

3)木村三生夫ほか：予防接種の手びき　第七版(近代出版) p.226,1995 [R02730]

4)大谷　明：ワクチン学(講談社) p.30,1987 [R02729]

【文献請求先】

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒103-8411　東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号

☎ 0120-189-371

※※製造販売　KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目６番１号

販　売　アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

(300216)18G-001
VKY31615Z01

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

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

* 新薬承認情報提供時に記載

年　月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
876313

ウイルスワクチン類
日本薬局方　生物学的製剤基準

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

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

承認番号	
薬価収載	20XX 年 XX 月 （一部限定適用）
販売開始	
国際誕生	1984 年 12 月

貯　　法：遮光して、2～8℃に保存（【取扱い上の注意】参照）
有効期間：製造日から4年（最終有効年月日は外箱等に表示）

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
(1) 明らかな発熱を呈している者
(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(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
(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。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

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ヨン）、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ヨン、トリプシン）、ニワトリの発育鶏卵及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。

2. 組成

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中に次の成分・分量を含有する。

成　　分		分　量
有効成分	不活化狂犬病ウイルス（Flury LEP株）	参照品と同等以上
添加物	L-グルタミン酸カリウム水和物	0.8～1.0 mg
	ポリゼリン注)	9.0～12.0 mg
	塩化ナトリウム	4.0～5.0 mg
	トロメタモール	3.0～4.0 mg
	エデト酸ナトリウム水和物	0.2～0.3 mg
	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. 製剤の性状

本剤は、不活化した狂犬病ウイルスを含む白色又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、無色又は淡黄赤色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH：7.3～8.3
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1～3

【効能・効果】

狂犬病の予防及び発病阻止

【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[1]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。

【接種上の注意】

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(1) ～(7)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。

(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
(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
(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
(4) 過去にけいれんの既往のある者
(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
(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
(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。］

2. 重要な基本的注意

(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。

(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。

(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。

(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。

(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。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（副腎皮質ステロイド等）等との関係

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ため本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 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 歳以下及び 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 法又は 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。

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 法又は 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。

*）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 1 回ずつ、計 2 回）、7、21 日に接種（4 回接種）

(1) 重大な副反応

1) **ショック、アナフィラキシー**（頻度不明[注)]）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) **脳炎**（頻度不明[注)]）：脳炎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、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

3) **ギラン・バレー症候群**（頻度不明[注)]）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、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。

注) 海外の自発報告でのみ認められた副反応

(2) その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明[注)]
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、そう痒性皮疹、顔面腫脹	発疹、多汗症、血管浮腫
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、末梢性浮腫、口腔咽頭痛	無力症、リンパ節症、過敏症、悪寒、回転性めまい

なお、頻度は国内臨床試験の集計結果による。

注) 海外のみ認められている副反応であり、頻度不明とした。

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。

7. 接種時の注意

(1) 接種時

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) 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。

3) 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。

4) 注射針及び注射筒は被接種者毎に取り換えること。

5) 本剤は、他剤と混合しないこと。

6) 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。

7) 【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) 接種部位

1) 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。

2) 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。
3）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。

【臨床成績】

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 1.0 mL を 0、7、28 日の計 3 回筋肉内に注射した。本剤の 3 回接種後の中和抗体保有率は 99.0%(抗体保有:抗体価が 0.5 IU/mL 以上）、幾何平均抗体価は 6.44 IU/mL であった。

20 歳未満の健康人 34 例を対象として､本剤 1.0 mL を 0､7、28 日の計 3 回筋肉内に注射した。本剤の 3 回接種後の中和抗体保有率は 100.0%（抗体保有：抗体価が 0.5 IU/mL 以上）、幾何平均抗体価は 10.71 IU/mL であった。

2. 曝露後免疫（海外臨床試験）

6歳以上17歳以下（240例）及び51歳以上（400例）の健康人を対象として、本剤をEssen法又はZagreb法*で注射した。6歳以上17歳以下の中和抗体保有率（抗体保有：抗体価が0.5 IU/mL以上）は14日目の時点でEssen法及びZagreb法でいずれも100%、幾何平均抗体価はEssen法及びZagreb法それぞれ14 IU/mL、12 IU/mLであった。また、51歳以上の中和抗体保有率はEssen法及びZagreb法でいずれも14日目の時点で99%、42日目の時点で100%であった。なお、14日目の時点の幾何平均抗体価はそれぞれ7.89 IU/mL、8.57 IU/mLであった。

18歳以上の健康人249例を対象として、本剤1.0 mLをEssen法又はZagreb法で注射した。本剤接種後の中和抗体保有率（抗体保有：抗体価が0.5 IU/mL以上）はEssen法又はZagreb法いずれも14日目の時点で100%であり、幾何平均抗体価はいずれも12 IU/mLであった。

*）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 1 回ずつ、計 2 回）、7、21 日に接種（4 回接種）

【薬効薬理】

狂犬病動物に咬まれた後でも速やかに抗血清（中和抗体）を注射すれば発病阻止に有効であるので、狂犬病ワクチン接種により産生される液性免疫（中和抗体）が有効となる[2)]。

【取扱い上の注意】

1. 保存時

溶剤が凍結すると容器が破損することがある。

2. 接種時

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。

【包装】

瓶入　1 回分：1 本
溶剤（日本薬局方注射用水）1 mL：1 本添付

【主要文献】

1) World Health Organization(WHO). Expert Consultation on Rabies. WHO Technical Report Series 1012, 2018
2) 大谷　明：ワクチン学（講談社）p.30, 1987

【資料請求先】

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1-8-1
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）
FAX:0120-561-047（24 時間受付）

製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1-8-1
http://jp.gsk.com

ラビピュール筋注用の使用方法

本剤は筋肉内注射用です

① 保存時
- 遮光して、2～8℃に保存すること。
- 溶剤が凍結すると容器が破損することがあるので注意すること。

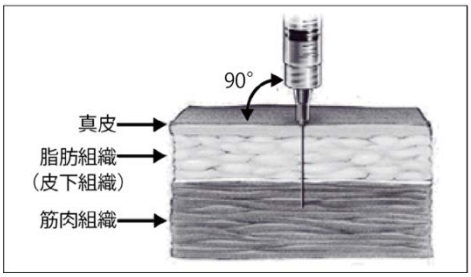
② 接種前
- 混濁、着色、異物の混入、その他の異常がないかを確認し、異常を認めたものは使用しないこと。
- 溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用すること。
- 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。
- この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。

③接種時
- 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈注射にはしないこと。
- 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。
- 注射針及び注射筒は被接種者毎に取り換えること。
- 本剤は、他剤と混合しないこと。

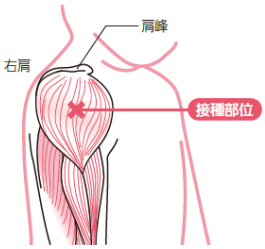
④注射針の選択
- 針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各接種者に対して適切な針長を決定すること。
- 注射針の選択に当たっては被接種者の年齢や体型を考慮すること。

⑤接種部位と接種方法
- 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。
- 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。
- 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、神経走行部位を避けること。
- 注射筒を持つ反対の手で皮膚ごと大きくつまむようにして、皮膚面に対して90°の角度で針をさす。
- 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。
- 刺入部と同じ角度で素早く抜針する。
- 年齢に応じた標準的な接種部位は以下を目安とすること[注]。

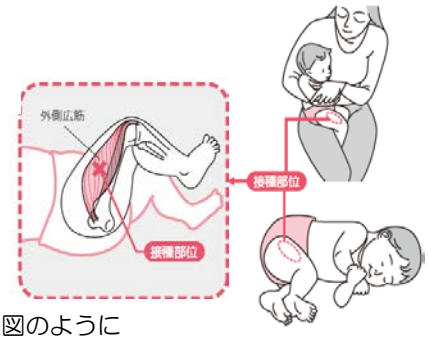
1歳未満:大腿前外側部に接種する。
1歳以上、2歳未満:1歳未満児と同様、大腿前外側部または、上腕三角筋中央部に接種する。
2歳以上:上腕三角筋中央部に接種する。



三角筋
上腕三角筋中央部



大腿前外側部
(大腿外側広筋)



※接種の際は、太い神経の走行に注意する必要があり、確実に上図のように上腕三角筋中央部あるいは大腿外側広筋中央部に接種してください。

注）小児に対するワクチンの筋肉内接種法について（改訂版）（日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会）

目次

目次 1
1.8.1　効能・効果（案）並びにその設定根拠 2
1.8.1.1　効能・効果（案） 2
1.8.1.2　曝露前免疫の設定根拠 2
1.8.1.3　曝露後免疫の設定根拠 2
1.8.1.4　効能・効果の設定根拠 2
1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠 3
1.8.2.1　用法・用量（案） 3
1.8.2.2　曝露前免疫の設定根拠 3
1.8.2.3　曝露後免疫の設定根拠 4
1.8.2.4　用法・用量の設定根拠 6
1.8.2.5　参考文献 6
1.8.3　接種上の注意（案）及びその設定根拠 7

1.8.1 効能・効果（案）並びにその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

狂犬病の予防及び発病阻止

1.8.1.2 曝露前免疫の設定根拠

狂犬病ワクチン接種後の適切な抗体応答レベルとして世界保健機関（以下、WHO）が提唱する中和抗体価の基準は、0.5 IU/mL 以上である。したがって、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価が 0.5 IU/mL 以上の被験者の割合を中和抗体保有率として評価した。

KD-357（以下、本剤）の曝露前免疫の試験の結果、本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種した後（Day 35 又は Day 49）の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率は 99.0%～100%であり（表 2.5.4.1.14-2 参照）、ほとんどの被験者が WHO の提唱する基準を満たしていた。また、現在国内外で使用されている他の狂犬病ワクチンと比較しても劣らない成績であった。

以上のことから、日本人において本剤 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ことで、狂犬病ウイルスに対する中和抗体を獲得できると考える。

1.8.1.3 曝露後免疫の設定根拠

本剤の曝露後免疫の結果、本剤を Essen 法（本剤 1.0 mL を 1 回量として、Day 0, 3, 7, 14, 28 に各 1 回の計 5 回筋肉内接種又は Day 0、3、7、14、30、90 日に各 1 回の計 6 回筋肉内接種）若しくは Zagreb 法（本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0 に 2 回、Day 7, 21 に各 1 回の計 4 回筋肉内接種）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（表 2.5.4.2.15-2 参照）。なお、Day 14 時点で中和抗体価 0.5 IU/mL 未満であった被験者も、Day 14 以降のいずれかの測定時では、中和抗体価 0.5 IU/mL 以上となった。

また、7T-304RA 試験（参考資料）では、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の接触（顔、手、首、指を咬まれた場合は 24 時間以内）した者を対象として本剤を筋肉内に 6 回又は皮内に 8 回接種した結果、全被験者の観察期間中の生存が確認でき、本剤の有効性（生存率）が確認できた。

以上のように、Essen 法（5 回又は 6 回接種）若しくは Zagreb 法で接種することで狂犬病ワクチン接種後の適切な抗体応答レベルとして WHO が提唱している中和抗体価 0.5 IU/mL 以上を Day 14 以降も含め全ての被験者が満たしたことを確認できた。したがって、本剤を Essen 法（5 回又は 6 回接種）若しくは Zagreb 法で接種することで、狂犬病ウイルスに曝露した際の狂犬病の発症防御に本剤は有効であると考える。

1.8.1.4 効能・効果の設定根拠

「1.8.1.2 曝露前免疫の設定根拠」、「1.8.1.3 曝露後免疫の設定根拠」及び類薬で既承認の組織培養不活化狂犬病ワクチン（一般名：乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン、以下、現行ワクチン）の効能・効果を参考として、「狂犬病の予防及び発病阻止」と設定した。

1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量（案）

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。

1.8.2.2　曝露前免疫の設定根拠

（1）接種量

357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）、357P1 試験（評価資料）、V49_23 試験（評価資料）、M49P2 試験（評価資料）及び 7USA-401RA 試験（参考資料）で本剤 1.0 mL 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。その結果、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（表 2.5.4.1.14-2 参照）。

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（「2.5.5.10.1　国内臨床試験」、「2.5.5.10.2　海外臨床試験　（1）曝露前免疫 1）接種量」参照）。

このことから、本剤を筋肉内に 1.0 mL 接種することは本剤の曝露前免疫の接種量として妥当である考える。

（2）接種回数

357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）、357P1 試験（評価資料）、V49_23 試験（評価資料）、M49P2 試験（評価資料）及び 7USA-401RA 試験（参考資料）で本剤 1.0 mL 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。その結果、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（表 2.5.4.1.14-2 参照）。

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（「2.5.5.10.1　国内臨床試験」、「2.5.5.10.2　海外臨床試験　（1）曝露前免疫 2）接種回数」参照）。なお、接種回数の増加に伴う有害事象の発現率に特に留意すべき変化はなかった。

このことから、本剤を 3 回筋肉内に接種することは本剤の曝露前免疫の接種回数として妥当であると考える。

（3）接種間隔

357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）、357P1 試験（評価資料）、V49_23 試験（評価資料）、M49P2 試験（評価資料）及び 7USA-401RA 試験（参考資料）で本剤 1.0 mL 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。その結果、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（表 2.5.4.1.14-2 参照）。

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（「2.5.5.10.1　国内臨床試験」、「2.5.5.10.2　海外臨床試験　（1）曝露前免疫 3）接種間隔」参照）。

このことから、本剤を Day 0, 7, 28 に接種することは本剤の曝露前免疫の接種間隔として妥当であると考える。

本剤の申請パッケージには含めていないが、本剤と有効成分は同一で販売名が異なる Rabavert（Rabipur の米国での販売名。以下、本剤）を曝露前予防に Day 0, 7, 21 に接種した成績が報告されている［文献 1］。当該試験では、年齢幅が 19～25 歳の 25 名の被験者に本剤 1.0 mL を Day 0, 7, 21 に筋肉内接種し、本剤の免疫原性を Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test（RFFIT）で測定した中和抗体価 0.5 IU/mL 以上の被験者の割合で評価した。その結果、中和抗体価 0.5 IU/mL 以上の被験者の割合は Day 14, 21, 28 でいずれも 100%であり、本剤 1.0 mL を Day 0, 7, 21 に筋肉内接種することで十分な免疫応答が得られた。

また、同じく申請パッケージには含めていないが、ICH-GCP 施行前に実施された本剤の 8T-201RA 試験にて、本剤を曝露前予防に Day 0, 7, 21 に接種し、RFFIT と相関があるとされている Standard Mouse Neutralization Test（SMNT）［文献 2］を用いて抗体価を測定することで、本剤の免疫原性を中和抗体価の幾何平均抗体価で評価した［文献 3］。当該試験では、年齢幅が 19～25 歳の 22 名の被験者に本剤 1.0 mL を Day 0, 7, 21 に筋肉内接種した結果、中和抗体価の幾何平均抗体価（最小値～最大値）は、Day 14 では 3.67 IU/mL（1.24～10.91 IU/mL）、Day 30 では 15.57 IU/mL（3.76～87.31 IU/mL）であり、本剤 1.0 mL を Day 0, 7, 21 に筋肉内接種することで十分な免疫応答が得られた。

以上のように、本剤を Day 0, 7, 21 で接種した場合も Day 0, 7, 28 で接種した場合と同様の免疫原性が示されていることから、本申請の用法・用量を「0、7、21 日又は 0、7、28 日」とすることは妥当であると考える。

（4）接種経路

357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）、357P1 試験（評価資料）、V49_23 試験（評価資料）、M49P2 試験（評価資料）及び 7USA-401RA 試験（参考資料）で本剤 1.0 mL 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。その結果、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（表 2.5.4.1.14-2 参照）。

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（「2.5.5.10.1　国内臨床試験」、「2.5.5.10.2　海外臨床試験　（1）曝露前免疫 4）接種経路」参照）。

このことから、本剤を筋肉内に接種することは本剤の曝露前免疫の接種経路として妥当であると考える。

1.8.2.3　曝露後免疫の設定根拠

（1）接種量

Essen 法（本剤 1.0 mL を 1 回量として、Day 0, 3, 7, 14, 28 に各 1 回の計 5 回筋肉内接種又は Day 0、3、7、14、30、90 日に各 1 回の計 6 回筋肉内接種）若しくは Zagreb 法（本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0 に 2 回、Day 7, 21 に各 1 回の計 4 回筋肉内接種）で本剤を接種する場合、

接種量は 1 回あたり 1.0 mL である。なお、WHO 推奨の本剤 1 回接種あたりの力価は、筋肉内接種の場合、2.5 IU/mL 以上である。

V49_24 試験（評価資料）、V49_25 試験（評価資料）、7T-304RA 試験（参考資料）及び M49P1 試験（参考資料）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、V49_24 試験（評価資料）及び V49_25 試験（評価資料）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 法及び 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（表 2.5.4.2.15-2 参照）。また、Day 14 時点で中和抗体価が 0.5 IU/mL 未満であった被験者も Day 14 以降のいずれかの時点で 0.5 IU/mL 以上となった。

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（「2.5.5.10.2　海外臨床試験　（2）曝露後免疫　1）接種量」参照）。

このことから、本剤を筋肉内に 1.0 mL 接種することは本剤の曝露後免疫の接種量として妥当であると考える。

（2）接種回数

Essen 法で本剤を接種する場合、総接種回数は 5 回又は 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。

V49_24 試験（評価資料）、V49_25 試験（評価資料）、7T-304RA 試験（参考資料）及び M49P1 試験（参考資料）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、V49_24 試験（評価資料）及び V49_25 試験（評価資料）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 法及び 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（表 2.5.4.2.15-2 参照）。また、Day 14 時点で中和抗体価が 0.5 IU/mL 未満であった被験者も Day 14 以降のいずれかの時点で 0.5 IU/mL 以上となった。

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（「2.5.5.10.2　海外臨床試験　（2）曝露後免疫　2）接種回数」参照）。

このことから、本剤を Essen 法（5 回接種又は 6 回接種）若しくは Zagreb 法（4 回接種）で接種することは本剤の曝露後免疫の接種回数として妥当であると考える。

（3）接種間隔

Essen 法（5 回接種）の接種間隔は Day 0, 3, 7, 14, 28 又は 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 である。

V49_24 試験（評価資料）、V49_25 試験（評価資料）、7T-304RA 試験（参考資料）及び M49P1 試験（参考資料）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、V49_24 試験（評価資料）及び V49_25 試験（評価資料）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 法及び 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（表 2.5.4.2.15-2 参照）。また、Day 14 時点で中和抗体価が 0.5 IU/mL 未満であった被験者も Day 14 以降のいずれかの時点で 0.5 IU/mL 以上となっ

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（「2.5.5.10.2　海外臨床試験　（2）曝露後免疫　3）接種間隔」参照）。

このことから、本剤を Day 0, 3, 7, 14, 28 又は Day 0, 3, 7, 14, 30, 90 に接種する Essen 法及び Day 0, 7, 21 に接種する Zagreb 法は、本剤の曝露後免疫の接種間隔として妥当であると考える。

（4）接種経路

Essen 法（5 回又は 6 回接種）若しくは Zagreb 法で本剤を接種する場合、接種経路は筋肉内である。

V49_24 試験（評価資料）、V49_25 試験（評価資料）、7T-304RA 試験（参考資料）及び M49P1 試験（参考資料）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、V49_24 試験（評価資料）及び V49_25 試験（評価資料）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 法及び 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（表 2.5.4.2.15-2 参照）。また、Day 14 時点で中和抗体価が 0.5 IU/mL 未満であった被験者も Day 14 以降のいずれかの時点で 0.5 IU/mL 以上となった。

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（「2.5.5.10.2　海外臨床試験　（2）曝露後免疫　4）接種経路」参照）。

このことから、本剤を筋肉内に接種することは本剤の曝露後免疫の接種経路として妥当であると考える。

1.8.2.4　用法・用量の設定根拠

「1.8.2.2　曝露前免疫の設定根拠」、「1.8.2.3　曝露後免疫の設定根拠」及び本剤の企業中核データシート（「1.6.3　企業中核データシート」参照）に基づいて、上記の用法・用量を設定した。

1.8.2.5　参考文献

No.	参考文献
1	Vodopija I, Sureau P, Lafon M, Baklaic Z, Ljubicić M, Svjetlicić M, et al. An evaluation of second generation tissue culture rabies vaccines for use in man: a four-vaccine comparative immunogenicity study using a pre-exposure vaccination schedule and an abbreviated 2-1-1 postexposure schedule. Vaccine. 1986;4(4):245-8.
2	World Health Organization. WHO Immunological Basis for Immunization Series. Module 17: Rabies. Update 2017. 4. Measuring immune response.
3	8T-201RA 試験の総括報告書（社内資料）

1.8.3 接種上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を下表に示した。なお、本案は本剤の臨床試験成績に基づき、「ワクチン類等の添付文書の記載要領について」（医薬発第 20 号、平成 11 年 1 月 13 日）、「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領について」（医薬発第 21 号、平成 11 年 1 月 13 日）等に準拠して設定した。また、本剤の企業中核データシート及び類薬で既承認の組織培養不活化狂犬病ワクチンの記載に基づき設定した。

<table>
<tr><th>接種上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
(1) 明らかな発熱を呈している者
(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(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
(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。</td><td>「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領について」（医薬発第 21 号、平成 11 年 1 月 13 日）に準拠して設定した。また、本剤の企業中核データシート及び類薬で既承認の組織培養不活化狂犬病ワクチンの記載に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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。）
<table>
<tr><td></td><td>接種日の目安</td></tr>
<tr><td>3 回接種</td><td>0、7、21 日又は 0、7、28 日</td></tr>
</table>
(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。）
<table>
<tr><td></td><td>接種日の目安</td></tr>
<tr><td>4 回接種</td><td>0（接種部位を変えて、2 箇所に 1 回ずつ、計 2 回）、7、21 日</td></tr>
</table></td><td>本剤の企業中核データシート及び類薬で既承認の組織培養不活化狂犬病ワクチンの記載に基づき設定した。</td></tr>
</table>

接種上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td>5 回接種</td><td>0、3、7、14、28 日</td></tr><tr><td>6 回接種</td><td>0、3、7、14、30、90 日</td></tr></table> (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. 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(1)～(7)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。 (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 (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 (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 (4) 過去にけいれんの既往のある者 (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 (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 (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。］	「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領について」（医薬発第 21 号、平成 11 年 1 月 13 日）に準拠して設定した。また、本剤の企業中核データシート及び類薬で既承認の組織培養不活化狂犬病ワクチンの記載に基づき設定した。
2. 重要な基本的注意 (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。 (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。 (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。 (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	本剤の企業中核データシート及び類薬で既承認の組織培養不活化狂犬病ワクチンの記載に基づき設定した。

接種上の注意（案）	設定根拠
らせること。 (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。	
3. 相互作用 **併用注意（併用に注意すること）** 免疫抑制剤（副腎皮質ステロイド等）等との関係 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ため本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。	本剤の企業中核データシート及び類薬で既承認の組織培養不活化狂犬病ワクチンの記載に基づき設定した。
4. 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 歳以下及び 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 法又は 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。 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 法又は Zagreb 法により本剤が接種された。Essen 群で	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。また、本剤の企業中核データシートに基づき設定した。

<table>
<tr><th>接種上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
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。
*）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 1 回ずつ、計 2 回）、7、21 日に接種（4 回接種）

(1) 重大な副反応
1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明注)）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
2) 脳炎（頻度不明注)）：脳炎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、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。
3) ギラン・バレー症候群（頻度不明注)）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、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。
注) 海外の自発報告でのみ認められた副反応
(2) その他の副反応
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>局所反応
(注射部位)</td><td>疼痛、紅斑</td><td>そう痒感、腫脹、硬結、内出血</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>蕁麻疹</td><td>紅斑、そう痒性皮疹、顔面腫脹</td><td>発疹、多汗症、血管浮腫</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>感覚鈍麻</td><td></td><td>浮動性めまい、錯感覚、失神寸前の状態、失神</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、下痢、嘔吐</td><td>腹痛、食欲減退</td><td>腹部不快感</td></tr>
<tr><td>筋骨格</td><td></td><td>筋肉痛、関節痛、重感</td><td>四肢不快感</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感</td><td>疲労、発熱</td><td>局所腫脹、末梢性浮腫、口腔咽頭痛</td><td>無力症、リンパ節症、過敏症、悪寒、回転性めまい</td></tr>
</table>
なお、頻度は国内臨床試験の集計結果による。
注) 海外のみ認められている副反応であり、頻度不明とした。
</td><td></td></tr>
<tr><td>5. 高齢者への接種</td><td>本剤の企業中核データシー</td></tr>
</table>

接種上の注意（案）	設定根拠
一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、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。	ト及び類薬で既承認の組織培養不活化狂犬病ワクチンの記載に基づき設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種 妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。	本剤の企業中核データシート及び類薬で既承認の組織培養不活化狂犬病ワクチンの記載に基づき設定した。
7. 接種時の注意 **(1) 接種時** 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）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。 3）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。 4）注射針及び注射筒は被接種者毎に取り換えること。 5）本剤は、他剤と混合しないこと。 6）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。 7）【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) 接種部位** 1）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。 2）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。 3）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。	本剤の企業中核データシート及び類薬で既承認の組織培養不活化狂犬病ワクチンの記載に基づき設定した。

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

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

目次

1.9　一般的名称に係る文書.....3

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称（生物学的製剤基準）：乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン

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

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

目次

目次 2
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>狂犬病の予防及び発病阻止</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・
分量</td><td>原体［原薬（原液)］：不活化狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）
製剤：乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
（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 中に不活化狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）を参照品と同等以上含有する）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>投与量（mL/body）</th><th>概略致死量（mL/body）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ウサギ♂♀</td><td>筋肉内</td><td>1.0</td><td>1.0 超</td><td>投与局所反応（筋炎、炎症性細胞浸潤）</td></tr>
</table>
反復投与：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mL/body）</th><th>無毒性量（mL/body）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ウサギ♂♀</td><td>1 週間間隔で 5 回、5 回目投与 2 週後に更に 1 回</td><td>筋肉内</td><td>1.0</td><td>1.0</td><td>投与局所反応（炎症性細胞浸潤）</td></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td>0、3、7、14、21、28 日</td><td>筋肉内</td><td>0.2（左右の大腿部に 0.1 mL/site）</td><td>0.2 mL/body</td><td>投与局所反応（リンパ球及び組織球の浸潤）、投与に起因する免疫反応（リンパ濾胞の過形成）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

副作用	＜国内第 III 相試験＞ 副作用発現率　109 例中 67 例（61.5%） 副作用の種類 　主な副反応（例数、%） 　　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%）等
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社　　製剤：輸入 GSK Vaccines GmbH　　原体［原薬（原液）］：製造、製剤：製造

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
販売名：	ラビピュール筋注用
申請者：	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能・効果：	狂犬病の予防及び発病阻止
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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、■ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 □動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他） 原材料名：マスターシード調製に使用された生物由来原料（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）、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、ヒト血清アルブミン
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、■培地添加物、■その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照 合致する基準の告示・通知等があれば引用（　　）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2 及び別紙 3 参照
製造工程の概要（フローチャート）：（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	発育鶏卵* *マスターシードの調製にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	マスターシードの調製に使用された発育鶏卵は、当時（[redacted]年）の欧州薬局方に準拠して以下に示す病原体の感染がないことが確認された SPF 鶏群由来の有精卵をふ卵したものである。 トリアデノウイルス、鶏脳脊髄炎ウイルス、鶏伝染性気管支炎ウイルス、鶏伝染性喉頭気管炎ウイルス、鶏白血病ウイルス、トリレオウイルス、鶏伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス、インフルエンザ A 型ウイルス、マレック病ウイルス、ニューカッスル病ウイルス、マイコプラズマ・ガリセプチカム、マイコプラズマ・シノビエ、ひな白痢菌、鶏痘ウイルス
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。 なお、本剤の製造で不活化工程におけるベータプロピオラクトンによる不活化処理並びに最終バルク調製工程における無菌ろ過（ポアサイズ[redacted]μm）の方法により、病原体の不活化／除去処理が行われている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ウシ胎児血清（ウシ、血液）* *マスターシードの調製にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、■その他の製造原料等（[redacted]）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、マスターシードの調製は[redacted]年に行われたため、英国で初めて狂牛病が診断された 1986 年以前に当該生物由来原料は作製されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本剤の製造業者の情報から、[redacted] kGy [redacted]のγ線照射並びに[redacted]℃、[redacted]分間の熱処理により病原体の不活化処理が実施されていたと考えられる。 また、本剤の製造で不活化工程におけるベータプロピオラクトンによる不活化処理並びに最終バルク調製工程における無菌ろ過（ポアサイズ[redacted] μm）の方法により、病原体の不活化／除去処理が行われている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	ポリゼリン（ウシ、骨）* *マスターシードの調製にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。ただし、マスターシードの調製は[redacted]年に行われたため、英国で初めて狂牛病が診断された 1986 年以前に当該生物由来原料は作製されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ポリゼリンは、ウシの骨由来ゼラチンを熱処理により加水分解させ、得られたポリペプチドを再重合させたものである。 ゼラチン製造工程及びゼラチンからポリゼリンを製造する工程において、以下に示す伝達性海綿状脳症因子の不活化／除去処理が行われていたと考えられる。 ①ゼラチン製造工程のうち、TSE 因子の不活化/除去効果を有する処理条件 ・pH[redacted]で[redacted]日間[redacted]のアルカリ処理 ・[redacted]～[redacted]℃、[redacted]時間[redacted]の抽出処理 ・[redacted]℃、[redacted]秒[redacted]の滅菌処理 ②ゼラチンからポリゼリンを製造する工程のうち、TSE 因子の不活化／除去効果を有する処理条件 ・[redacted]± [redacted]℃、[redacted]分[redacted]の加熱分解処理 ・架橋及び蒸留処理 ・最終バルクに対する[redacted]±[redacted]℃、[redacted]分間の滅菌処理 また、本剤の製造で不活化工程におけるベータプロピオラクトンによる不活化処理並びに最終バルク調製工程における無菌ろ過（ポアサイズ[redacted]μm）の方法により、病原体の不活化／除去処理が行われている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	トリプシン（ブタ、すい臓）* *マスターシードの調製にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、■その他の製造原料等（[redacted]）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本剤の製造業者の情報から、培地調製時に、[redacted]処理（pH[redacted]での[redacted]処理）による病原体の不活化処理が実施されていたと考えられる。 また、本剤の製造で不活化工程におけるベータプロピオラクトンによる不活化処理並びに最終バルク調製工程における無菌ろ過（ポアサイズ[redacted]μm）の方法により病原体の不活化／除去処理が行われている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙１参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙２参照

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	トリプトースリン酸ブイヨン（ブタ、胃）* *マスターシードの調製にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	原料メーカーにおける一般的な製造方法の情報から、製造工程において酸加水分解処理（pH<[redacted]）や高温処理の方法により、病原体の不活化処理が行われていたと考えられる。 また、本剤の製造で不活化工程におけるベータプロピオラクトンによる不活化処理並びに最終バルク調製工程における無菌ろ過（ポアサイズ[redacted]μm）の方法により病原体の不活化／除去処理が行われている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙１参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙２参照

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	トリプトースリン酸ブイヨン（ブタ、すい臓）* *マスターシードの調製にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	原料メーカーにおける一般的な製造方法の情報から、製造工程において酸加水分解処理（pH<[redacted]）や高温処理の方法により、病原体の不活化処理が行われていたと考えられる。 また、本剤の製造で不活化工程におけるベータプロピオラクトンによる不活化処理並びに最終バルク調製工程における無菌ろ過（ポアサイズ[redacted]μm）の方法により病原体の不活化／除去処理が行われている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙１参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙２参照

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	トリプトースリン酸ブイヨン（ブタ、不明）* *マスターシードの調製にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	原料メーカーにおける一般的な製造方法の情報から、製造工程において酸加水分解処理（pH<[redacted]）や高温処理の方法により、病原体の不活化処理が行われていたと考えられる。 また、本剤の製造で不活化工程におけるベータプロピオラクトンによる不活化処理並びに最終バルク調製工程における無菌ろ過（ポアサイズ[redacted]μm）の方法により病原体の不活化／除去処理が行われている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙１参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙２参照

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称	トリプトースリン酸ブイヨン（ウシ、乳）* *マスターシードの調製にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	不明である。 なお、マスターシードの調製は[redacted]年に行われたため、英国で初めて狂牛病が診断された 1986 年以前に当該生物由来原料は作製されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	原料メーカーにおける一般的な製造方法の情報から、製造工程において酸加水分解処理（pH<[redacted]）や高温処理の方法により、病原体の不活化処理が行われていたと考えられる。 また、本剤の製造で不活化工程におけるベータプロピオラクトンによる不活化処理並びに最終バルク調製工程における無菌ろ過（ポアサイズ[redacted]μm）の方法により病原体の不活化／除去処理が行われている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	発育鶏卵* *ワーキングシードの調製に用いられるニワトリ胚初代培養細胞の調製及び細胞浮遊液調製工程にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	生物由来原料基準に適合する。なお、詳細は以下のとおり。 SPF 鶏群由来の有精卵を[redacted]日間ふ卵したものである。 SPF 鶏群については、欧州薬局方に基づき、以下の病原体の感染がないことが確認されている。 トリアデノウイルス、鶏脳脊髄炎ウイルス、鶏伝染性気管支炎ウイルス、鶏伝染性喉頭気管炎ウイルス、鶏白血病ウイルス、鶏腎炎ウイルス、トリオルトレオウイルス、細網内皮症ウイルス、鶏貧血ウイルス、産卵低下症候群ウイルス、鶏伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス、インフルエンザ A 型ウイルス、マレック病ウイルス、ニューカッスル病ウイルス、七面鳥鼻気管炎ウイルス、マイコプラズマ・ガリセプチカム、マイコプラズマ・シノビエ、ひな白痢菌 なお、発育鶏卵は、[redacted]により[redacted]や[redacted]が[redacted]。また、本剤の製造業者において、[redacted]で[redacted]の[redacted]が実施される。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。 なお、本剤の製造で不活化工程におけるベータプロピオラクトンによる不活化処理並びに最終バルク調製工程における無菌ろ過（ポアサイズ[redacted]μm）の方法により病原体の不活化／除去処理が行われている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	ウシ胎児血清（ウシ、血液）* *ワーキングシードの調製に用いられるニワトリ胚初代培養細胞の調製及び細胞浮遊液調製工程にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、■その他の製造原料等（[redacted]）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	生物由来原料基準に適合する。なお、詳細は以下のとおり。 当該成分は European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare（以下、EDQM）にて健康な動物（原産国　オーストラリア）に由来することが確認された原料を使用し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取した血清を原料として製する。 当該成分は、無菌試験、マイコプラズマ否定試験及び欧州医薬品庁の発行するウシ血清に対するガイドラインに準拠したウイルス検査を実施して適格性が確認されたものである。 欧州医薬品庁の発行するウシ血清に対するガイドラインに準拠したウイルス検査： ブルータングウイルス、ウシアデノウイルス、ウシパルボウイルス、ウシ RS ウイルス、ウシウイルス性下痢症ウイルス、狂犬病ウイルス、レオウイルス、細胞変性因子試験及び血球吸着因子試験
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ろ過（ポアサイズ [redacted] μm）及び [redacted] kGy [redacted] のγ線照射の方法により病原体の不活化／除去処理が行われている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	トリプシン（ブタ、すい臓）* *ワーキングシードの調製に用いられるニワトリ胚初代培養細胞の調製にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、■その他の製造原料等（[redacted]）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	生物由来原料基準に適合する。なお、詳細は以下のとおり。 当該成分は供給業者にて健康なブタに由来することが確認されたすい臓を原料として使用する。当該原料は、マイコプラズマ否定試験及び米国連邦規則集に準拠したウイルス検査を実施して適格性が確認されたものである。 米国連邦規則集に準拠したウイルス検査： ブタパルボウイルス
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	原末に対して[redacted] kGy[redacted]のγ線照射の方法により病原体の不活化処理が行われている。 また、本剤の製造業者において、トリプシン処理培地（Trypsinisation medium）調製時に、[redacted]処理（pH[redacted]での[redacted]処理）による病原体の不活化処理が実施されたトリプシン溶液が使用されている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	トリプトースリン酸ブイヨン（ブタ、胃）* *ワーキングシードの調製及び細胞浮遊液調製工程にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	生物由来原料基準に適合する。なお、詳細は以下のとおり。 当該成分は供給業者にて健康なブタに由来することが確認された原材料を使用し、原材料を提供するブタに対して、と畜前後に獣医により、疾病などの有無について目視、触診などによる検査を実施して適格性が確認されたものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本剤の製造業者において、培地調製時に[redacted]℃、[redacted]分間の加熱処理の方法により病原体の不活化処理が行われている。 なお、当該加熱処理条件は、「生物由来原料基準の運用について（平成 26 年 10 月 2 日薬食審査発 1002 第 1 号・薬食機参発 1002 第 5 号）」の「別添 1 ウイルス不活化の検証がなされた加熱条件」を満たす。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	トリプトースリン酸ブイヨン（ブタ、すい臓）* *ワーキングシードの調製及び細胞浮遊液調製工程にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	生物由来原料基準に適合する。なお、詳細は以下のとおり。 当該成分は供給業者にて健康なブタに由来することが確認された原材料を使用し、原材料を提供するブタに対して、と畜前後に獣医により、疾病などの有無について目視、触診などによる検査を実施して適格性が確認されたものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本剤の製造業者において、培地調製時に[redacted]℃、[redacted]分間の加熱処理の方法により病原体の不活化処理が行われている。 なお、当該加熱処理条件は、「生物由来原料基準の運用について（平成 26 年 10 月 2 日薬食審査発 1002 第 1 号・薬食機参発 1002 第 5 号）」の「別添 1 ウイルス不活化の検証がなされた加熱条件」を満たす。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	トリプトースリン酸ブイヨン（ブタ、不明）* *ワーキングシードの調製及び細胞浮遊液調製工程にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	生物由来原料基準に適合する。なお、詳細は以下のとおり。 当該成分は供給業者にて健康なブタに由来することが確認された原材料を使用し、原材料を提供するブタに対して、と畜前後に獣医により、疾病などの有無について目視、触診などによる検査を実施して適格性が確認されたものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本剤の製造業者において、培地調製時に[redacted]℃、[redacted]分間の加熱処理の方法により病原体の不活化処理が行われている。 なお、当該加熱処理条件は、「生物由来原料基準の運用について（平成 26 年 10 月 2 日薬食審査発 1002 第 1 号・薬食機参発 1002 第 5 号）」の「別添 1 ウイルス不活化の検証がなされた加熱条件」を満たす。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	トリプトースリン酸ブイヨン（ウシ、乳）* *ワーキングシードの調製及び細胞浮遊液調製工程にて使用
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	生物由来原料基準に適合する。なお、詳細は以下のとおり。 当該成分は原料のドナーが原産国（[redacted]、[redacted]又は[redacted]）の食用基準を満たす健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう管理された低リスク原料等に該当するものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本剤の製造業者において、培地調製時に[redacted]℃、[redacted]分間の加熱処理の方法により病原体の不活化処理が行われている。 なお、当該加熱処理条件は、「生物由来原料基準の運用について（平成 26 年 10 月 2 日薬食審査発 1002 第 1 号・薬食機参発 1002 第 5 号）」の「別添 1 ウイルス不活化の検証がなされた加熱条件」を満たす。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	ヒト血清アルブミン* *ワーキングシードの調製及び細胞浮遊液調製工程にて使用
使用した生物由来原料等の分類	■ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	生物由来原料基準に適合する。なお、詳細は以下のとおり。 当該成分は原料となる血液の提供者に対し既往歴の確認及び問診を行い、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、血漿分画製剤の原料となる血液を提供するに十分な適格性を有すると認められた健康なヒト（[redacted]で採取された血漿）に由来し、血液について血清学的検査、原血漿について核酸増幅検査、並びに当該成分について無菌試験を実施して供給業者にてロットごとに適格性が確認されたものである。 血清学的検査： B 型肝炎ウイルス（HBs 抗原）、C 型肝炎ウイルス（抗 HCV 抗体）、ヒト免疫不全ウイルス（抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体） 核酸増幅検査： B 型肝炎ウイルス DNA、C 型肝炎ウイルス RNA、ヒト免疫不全ウイルス RNA、[redacted]及び[redacted]
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	以下の方法により病原体の不活化／除去処理が行われている。 エタノール沈殿：エタノール濃度[redacted]%、pH[redacted]～[redacted]、[redacted]～[redacted]℃の条件で処理し、ろ過する エタノール沈殿：エタノール濃度[redacted]%、pH[redacted]～[redacted]、[redacted]～[redacted]℃の条件で処理し、ろ過する ろ過：pH[redacted]～[redacted]の条件でろ過する パスツリゼーション：[redacted]～[redacted]℃の条件で[redacted]～[redacted]時間処理する
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 及び別紙 3 参照

別紙1　製造工程の概要（フローチャート）

太字：生物由来原料等
下線：ウイルス等の不活化及び除去工程

1. 原薬（原液）の製造方法

マスターシード

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

ワーキングシード

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、ヒト血清アルブミン

更新時ワーキングシード

発育鶏卵、ウシ胎児血清、トリプトースリン酸ブイヨン、ヒト血清アルブミン

発育鶏卵

↓

細胞浮遊液調製

↓　**ウシ胎児血清、トリプトースリン酸ブイヨン、ヒト血清アルブミン**

ウイルス培養

↓

ハーベスト

↓

ウイルス不活化

不活化（β-プロピオラクトン処理）
β-プロピオラクトン濃度：[redacted]vol%
温度：[redacted]±[redacted]℃、時間：[redacted]時間
温度：[redacted]±[redacted]℃、時間：[redacted]時間（β-プロピオラクトンの加水分解）

↓

精製

2. 製剤の製造方法

最終バルク調製

↓　希釈・試薬添加
無菌ろ過（ポアサイズ[redacted]μm）

充填

↓　充填時ろ過（ポアサイズ[redacted]μm）

凍結乾燥

↓

巻締め

3. 最終製品の製造方法

包装

別紙2　ウイルス不活化工程（ベータプロピオラクトン処理）におけるウイルスクリアランス試験結果の概要

1）モデルウイルスの選択

2 種類のモデルウイルスを使用してウイルスクリアランス試験を実施した。

モデルウイルスについては、製造工程（細胞浮遊液調製工程）でニワトリ胚細胞を用いることを考慮して、エンベロープを有するインフルエンザウイルス 2 株及びエンベロープを有しないトリレオウイルス 2 株の計 2 種類をモデルウイルスに設定した。

試験に使用した 2 種類のウイルスの特徴を表 1 に示す。

表1　ウイルスクリアランス試験に使用したウイルスの特徴

ウイルス名	粒径	ゲノム	エンベロープ	耐性
インフルエンザウイルス	120～140 nm	RNA	あり	易熱性あり。有機溶媒に弱い。 酸に変性しやすい。
トリレオウイルス	60～85 nm	RNA	なし	熱耐性あり。脂質溶媒に安定である。 pH 変化に比較的安定である。

2）モデル実験系及びその妥当性

ウイルス不活化工程は、個体別ウイルス浮遊液にベータプロピオラクトンを最終濃度が [redacted]vol%になるように添加し、[redacted]±[redacted]℃で[redacted]時間、[redacted]±[redacted]℃で[redacted]時間反応する工程である。

本ウイルスクリアランス試験では、ウイルス培養工程で用いる培地（[redacted]）に各ウイルスをスパイクし、製造条件に基づいてベータプロピオラクトン添加量、反応温度及び反応時間を設定して、感染価測定の結果からクリアランス指数（以下、LRV；Logarithmic Reduction Value）を評価した。本試験では、容量を約[redacted]にスケールダウンし、反応条件は製造条件に基づいて設定したことから、製造時のウイルスクリアランス評価が可能であると判断した。

3）試験結果

各ウイルスに対する LRV を表 2 に示す。2 種類のモデルウイルスに対する LRV は、インフルエンザウイルスで 7.4 $\log_{10}$ 以上、トリレオウイルスで 2.5 $\log_{10}$ 以上であることが確認された。

表2　ウイルスクリアランス指数

ウイルス名	株名	LRV（$\log_{10}$）	
		実験 1	実験 2
インフルエンザウイルス	[redacted]	≥7.4	≥7.4
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
トリレオウイルス	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	2.5

別紙3　ヒト血清アルブミンの製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果の概要

ワーキングシード調製及び細胞浮遊液調製工程に使用されるヒト血清アルブミン（以下、HSA）について、製造元である [redacted] より入手した HSA の製造工程における総ウイルスクリアランス指数（最小値）を表 1 及び表 3 に示す。また、HSA の各製造工程の概要を表 2 に、製造工程の流れ図を**図 1** に示す。

表 1　各製造工程におけるウイルスクリアランス指数（最小値）

ウイルス	対象ウイルス又はモデルウイルス	HCV		HBV[2]				HIV	ピコルナウイルス	ピコルナウイルス及びその他の非エンベロープ型ウイルス
	ウイルス	BVDV	SIN	PRV	HIV-1	BVDV	SIN	HIV-1	HAV	BEV
	エンベロープの有無	有	有	有	有	有	有	有	無	無
	サイズ(nm)	50-70	60-70	120-200	80-100	50-70	60-70	80-100	25-30	28
	DNA/RNA	RNA	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	RNA	RNA
各製造工程のウイルスクリアランス指数[4]	ステップ A	[redacted]	[redacted][1]	[redacted][1]	[redacted][1]	[redacted]	[redacted][1]	[redacted][1]	[redacted]	[redacted][1]
	ステップ IV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ステップ D	[redacted]	[redacted][1]	[redacted][1]	[redacted][1]	[redacted]	[redacted][1]	[redacted][1]	[redacted]	[redacted][1]
	ステップ P	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
各ウイルスのウイルスクリアランス指数の合計		[redacted]	[redacted][3]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted][3]	[redacted]	[redacted]	[redacted][3]
HSA の製造工程における総ウイルスクリアランス指数		≥ 10.8		≥ 9.3				≥ 9.3	≥7.1	n.a.[3]

1. 同一原理であるため、総ウイルスクリアランス指数の算出には含めない。
2. HBV を直接試験するためのウイルス及び細胞培養系は存在しないため、エンベロープを持つウイルスの総ウイルスクリアランス指数からワーストケースとして推定した。
3. パスツリゼーションを評価しなかったため該当なし。
4. 独立した [redacted] 回[redacted]の試験結果の最小値とした。

n.d.：未実施

BVDV：ウシウイルス性下痢ウイルス、SIN：シンドビスウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HCV：C 型肝炎ウイルス、
HBV：B 型肝炎ウイルス、HAV：A 型肝炎ウイルス、BEV：ウシエンテロウイルス

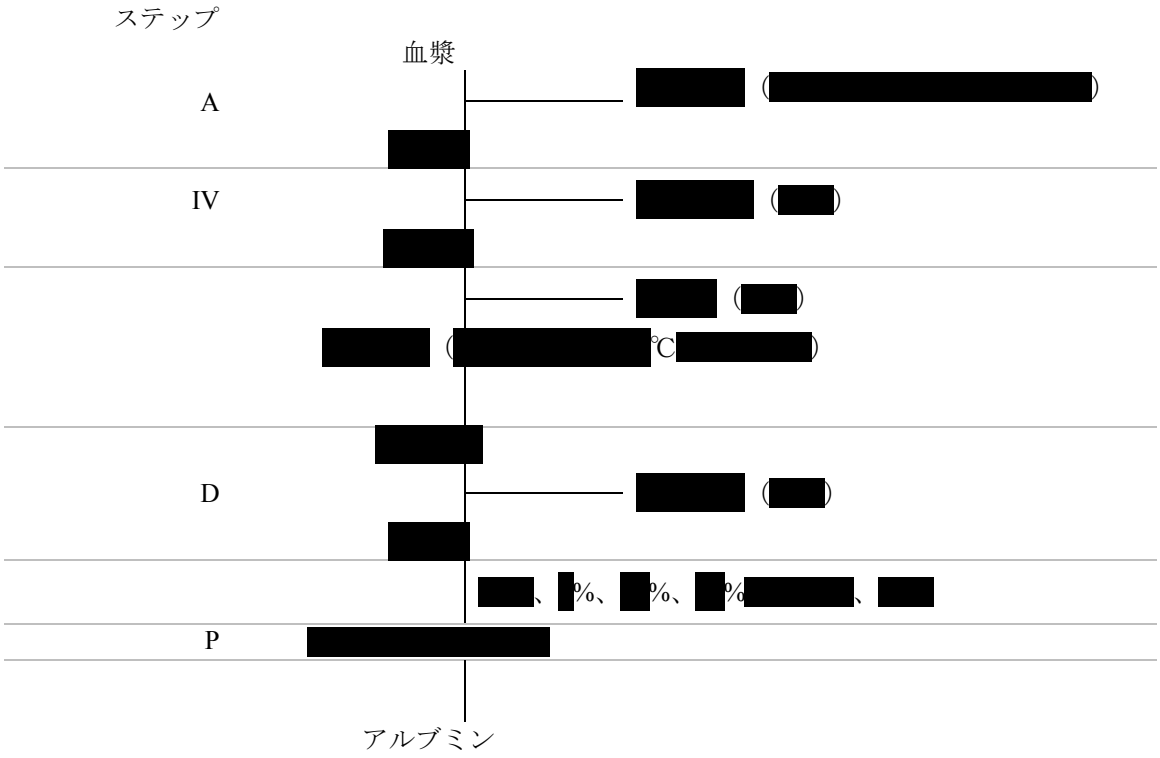


図 1 による HSA の製造工程の流れ図

表 2 の HSA の製造工程

ステップ	内容	条件
A	エタノール沈殿 （ろ液 A の分離）	% pH ～ 温度： ～ ℃ 無機ろ過助剤：
IV	エタノール沈殿 （ろ液 IV の分離）	%エタノール pH ～ 温度： ～ ℃ 無機ろ過助剤： 、
D	ろ過 （ろ液 D の分離）	pH ～ 無機ろ過助剤：
P	パスツリゼーション	温度： ～ ℃ 時間： ～ 時間

HSA の各製造工程について以下に説明する。

- ステップ IV は、エンベロープを持つウイルスを効果的に除去する工程であり、非エンベロープ型ウイルスの除去に寄与する工程であると考えられる。
- ステップ A 及びステップ D は、エンベロープ型ウイルス及び非エンベロープ型ウイルスの両方のウイルスの不活化／除去に寄与する工程である。当該分離操作により、これらの工程は少なくともある程度ウイルスを除去する。すなわち、異なる物理化学的メカニズムがウイルスの除去に寄与しており、部分的にお互いを補完していると考えられる。したがって、当該工程は HSA 製造工程のウイルス除去能にとり重要な要素であると考える。

- パスツリゼーションにおいて、標準的なウイルス添加量により試験した結果、全てのウイルスは検出限界以下まで減少した。エンベロープ型ウイルス及び非エンベロープ型ウイルスに対して、HAV では[redacted]実施の[redacted]時間[redacted]に、B19V では[redacted]時間までに、検出限界以下まで不活化された。[redacted]

B19V は、18～25 nm の非エンベロープ型 DNA ウイルスであり、パルボウイルスとして HSA の各製造工程につき、B19V の除去能を評価した。[redacted]

また、B19V のスパイク試験（[redacted]）において、当該製造工程における B19V の不活化能を評価した。[redacted]これらの結果を表 3 に示す。HSA の製造工程の B19V のウイルスクリアランス指数（最小値）の総計は、> 7.3 log であることが示された。

表 3　B19V の総コピー数及びウイルスクリアランス指数（最小値）の総計

	総コピー数 （log_{10}）	ウイルスクリアランス指数
血漿	[redacted]	[redacted]
ろ液 A	[redacted]	[redacted]
ろ液 IV	[redacted]	[redacted]
ろ液 C	[redacted]	[redacted]
パスツリゼーション	[redacted]	[redacted]
ウイルスクリアランス指数の最小値の総計	–	>7.3

n.a.：適用無し

1.12　添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

資料番号	試験番号	表　題	試験実施場所	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
3.2		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	GlaxoSmithKline/KMバイオロジクス社	1998/10～継続中	海外/国内	社内資料	評価

1.12　添付資料一覧

3.3　参考文献

資料番号	表　題
3.3.1	Gaudin Y, Flamand A. Lyssavirus. In: Tidona C, Darai G, editors. The Springer Index of Viruses. Lyssavirus Rhabdoviridae. Germany: Springer; 2002. p.1061.
3.3.2	源宣之. 狂犬病とリッサ（狂犬病関連）ウイルス. ウイルス. 2004;54(2):213-22.
3.3.3	鳥居邦夫, 三村享. L-グルタミン酸塩類のラットにおける吸収と排泄について. 医薬品研究. 1990;21(2):242-56.
3.3.4	高崎豊, 成井喜久子, 塩谷茂. L-グルタミン酸塩類の毒性. 4種のL-グルタミン酸塩類のマウス, ラットにおける急性毒性及び微生物による突然変異性について. 医薬品研究. 1990;21(2):257-64.
3.3.5	L-glutamic acid and its ammonium, calcium, monosodium and potassium salts. In: The 31st Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, editors. Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series 22, Switzerland: Cambridge University; 1987. p.97-182.
3.3.6	Litton Bionetics, Incorporated. Mutagenic evaluation of compound. FDA 73-58. 000997-42-2, Monopotassium Glutamate. National Technical Information Service PB-254 511. 1975:1-20.
3.3.7	L-グルタミン酸カリウムのウサギにおける筋肉内投与による局所刺激性試験（試験番号：700634）（社内報告書, 2014）.
3.3.8	POLYGELINE -MATERIAL SAFETY DATA SHEET-（Clearsynth）.
3.3.9	鬼丸俊夫, 岡崎啓幸, 李建中, 永田良一, 一篠和幸, 渋屋千征, 他. 組換えヒト腫瘍壊死因子（rH-TNF:PAC-4D）のカニクイザルにおける単回静脈内投与毒性試験. 薬理と治療. 1994;22(Supplement):2147-52.
3.3.10	天方義邦, 内山節夫, 谷口春生, 森村義行. 血漿増量剤Haemaccel大量投与の家兎諸臓器に及ぼす影響について. 麻酔. 1968;17(5):424-8.

3.3　参考文献

資料番号	表 題
3.3.11	一篠和幸, 古賀久視, 望月文敏, 若森誠一, 山本康裕, 渋屋千征, 他. 組換えヒト腫瘍壊死因子（rH-TNF:PAC-4D）のラットにおける4週間静脈内投与亜急性毒性試験および4週間回復試験. 薬理と治療. 1994;22(Supplement):2153-91.
3.3.12	永田良一, 尾根田暁, 永田貴久, 大西瑞男, 一篠和幸, 山本康裕, 他. 組換えヒト腫瘍壊死因子（rH-TNF:PAC-4D）のカニクイザルにおける4週間静脈内投与亜急性毒性試験および4週間回復試験. 薬理と治療. 1994;22(Supplement):2193-222.
3.3.13	鈴木昭浩, 若森誠一, 工藤いくよ, 一篠和幸, 渋屋千征, 小林洋四郎. 組換えヒト腫瘍壊死因子（rH-TNF:PAC-4D）のげっ歯類を用いる小核試験. 薬理と治療. 1994;22(Supplement):2305-11.
3.3.14	Von Roman Muschaweck, Walter Benoit. Zur Pharmakologic eines neuen kolloidalen Plasmaersatzmittels. Plasmaersatzmittel. 1962;12:380-2.
3.3.15	水谷正寛, 森田泰信, 一篠和幸, 渋屋千征, 小林洋四郎. 組換えヒト腫瘍壊死因子（rH-TNF:PAC-4D）の生殖・発生毒性試験（第1報）ラットにおける静脈内投与による妊娠前および妊娠初期投与試験. 薬理と治療. 1994;22(Supplement):2223-36.
3.3.16	水谷正寛, 森田泰信, 長尾哲二, 一篠和幸, 渋屋千征, 小林洋四郎. 組換えヒト腫瘍壊死因子（rH-TNF:PAC-4D）の生殖・発生毒性試験（第2報）ラットにおける静脈内投与による胎児の器官形成期投与試験. 薬理と治療. 1994;22(Supplement):2237-67.
3.3.17	水谷正寛, 高島宏昌, 一篠和幸, 渋屋千征, 小林洋四郎. 組換えヒト腫瘍壊死因子（rH-TNF:PAC-4D）の生殖・発生毒性試験（第4報）ラットにおける静脈内投与による周産期および授乳期投与試験. 薬理と治療. 1994;22(Supplement):2279-303.
3.3.18	Haemaccel®のウサギにおける筋肉内投与による局所刺激性試験（試験番号：700534）（社内報告書, 2014）.
3.3.19	大石喜六, 伊藤博明, 千原新二, 小島道男. Haemaccel（Plasma Expander）の臨床使用経験. 新薬と臨床. 1964;13(11):1269-73.
3.3.20	Eaton DL, Klaassen CD. トキシコロジーの基本. Klaassen CD, 編. キャサレット＆ドール トキシコロジー. 第6版, 東京: 株式会社サイエンティスト社; 2004. p.13-39.

1.12　添付資料一覧

3.3　参考文献

資料番号	表 題
3.3.21	2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール（トロメタモール）　安全データシート（キシダ化学株式会社）.
3.3.22	甲田彰, 広橋敦子, 井上薫, 加藤暉成, 藤田正. HLBI（SM-5000）のアカゲザルにおける3カ月間連続筋肉内投与試験. 基礎と臨床. 1987;21(17):6414-30.
3.3.23	紙田祐介, 広橋敦子, 井上忠志, 足立春彦, 加藤暉成, 長田明彦, 他. HLBI(SM-5000)のマウスにおける腹腔内投与による6カ月間慢性毒性試験. 基礎と臨床. 1987;21(17):6434-56.
3.3.24	原正樹, 鈴木隆. HLBI（SM-5000）のヒトリンパ球を用いたin vitro 染色体異常試験. 基礎と臨床. 1987;21(17):6491-4.
3.3.25	大日本住友製薬株式会社. スミフェロン®注バイアル300万IU / スミフェロン®注バイアル600万IU / スミフェロン®注DS300万IU / スミフェロン®注DS600万IU インターフェロンアルファ（NAMALWA） 医薬品インタビューフォーム. 第16版, 2012年3月改訂.
3.3.26	河南昇, 川村聡, 加藤暉成. HLBI（SM-5000）のマウスにおける妊娠前および妊娠初期皮下投与試験. 基礎と臨床. 1987;21(17):6459-65.
3.3.27	西村浩, 河南昇, 加藤暉成. HLBI（SM-5000）のマウスにおける催奇形性試験. 基礎と臨床. 1987;21(17):6467-72.
3.3.28	広橋敦子, 川村聡, 加藤暉成. HLBI（SM-5000）のマウスにおける器官形成期投与試験（分娩試験）. 基礎と臨床. 1987;21(17):6473-82.
3.3.29	河南昇, 加藤暉成. HLBI（SM-5000）のウサギにおける器官形成期投与試験. 基礎と臨床. 1987,21(17):6483-90.
3.3.30	トロメタモールのウサギにおける筋肉内投与による局所刺激性試験（試験番号：700734）（社内報告書, 2014）.
3.3.31	Foreman H, Vier M, Magee M. The metabolism of C14-labeled ethylenediaminetetraacetic acid in the rat. J Biol Chem. 1953 Aug;203(2):1045-53.

1.12　添付資料一覧

3.3　参考文献

資料番号	表　題
3.3.32	Rabies Vaccine Formulations Single Dose Intramuscular Toxicity Study of Rabies Vaccine Formulations in New Zealand White Rabbits（試験番号：501464）（Novartis報告書, 2002）.
3.3.33	豊田博, 柴田章次. EDTA塩に関する薬理学的研究補遺. 日薬理誌. 1956;52:1-9.
3.3.34	柴田章次. EDTA塩（Disodium ethylenediamine tetraacetic acid）の毒性. 日薬理誌. 1956;52:113-9.
3.3.35	Yang SS, Chan MS. Summaries of toxicological data: Toxicology of EDTA. Fd Cosmet Toxicol. 1964;2:763-7.
3.3.36	McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals. Proc Nat Acad Sci USA. 1975 Dec;72(12):5135-9.
3.3.37	不活化ポリオワクチン・IPV-JPのラットにおける受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験（試験番号：T-897）（株式会社帝人バイオ・ラボラトリーズ）.
3.3.38	Kimmel CA. Effect of route of administration on the toxicity and teratogenicity of EDTA in the rat. Toxicol Appl Pharmacol. 1977 May; 40(2):299-306.
3.3.39	エデト酸ナトリウム水和物のウサギにおける筋肉内投与による局所刺激性試験（試験番号：700834）（社内報告書, 2014）.

1.12　添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

資料番号	試験番号	表 題	試験実施場所	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1　効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	—	Purified Chick Embryo Cell (PCEC) Rabies Vaccine for Human Use. Laboratory Data	Novartis Vaccines and Diagnostics （Behring Institute）	—	海外	GSK資料	参考
4.2.1.1.2	—	Postexposure Vaccine Treatment Trials in Mice with Inactivated Rabies Vaccine	Novartis Vaccines and Diagnostics （Behring Institute）	—	海外	GSK資料	参考
4.2.1.1.3	—	Comparative Evaluation of PCEC and HDCV / A New Inactivated Tissue Culture Rabies Vaccine for Use in Man - Evaluation of PCEC-vaccine by Laboratory Tests / Purified Chick Embryo Cell (PCEC) Rabies Vaccine for Human Use: Laboratory Data	Novartis Vaccines and Diagnostics （Behring Institute）	—	海外	GSK資料	参考
4.2.1.1.4	—	Post-Exposure Vaccine Treatment Trials in Mice with Inactivated Rabies Vaccine	Novartis Vaccines and Diagnostics （Behring Institute）	—	海外	GSK資料	参考

資料番号	試験番号	表 題	試験実施場所	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1.5	—	A new inactivated tissue culture rabies vaccine for use in man. Evaluation of PCEC-vaccine by laboratory tests	Novartis Vaccines and Diagnostics （Behring Institute）	—	海外	GSK資料	参考

4.2.3　毒性試験

資料番号	試験番号	表 題	試験実施場所	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	501464	Rabies Vaccine Formulations Single Dose Intramuscular Toxicity Study of Rabies Vaccine Formulations in New Zealand White Rabbits	[redacted]	2001年8月 ～2002年6月	海外	GSK資料	評価
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	P130647	Six-Week Repeated Intermittent Intramuscular Dose Toxicity Study of KD-357 in Rabbits Followed by a 2-Week Recovery Period	[redacted]	2013年10月 ～2014年6月	国内	社内資料	評価
4.2.3.2.2	P150001	Four-Week Repeated Intermittent Intramuscular Dose Toxicity Study of KD-357 in Rats Followed by a 4-Week Recovery Period	[redacted]	2015年1月 ～2015年5月	国内	社内資料	評価

1.12　添付資料一覧

資料番号	試験番号	表　題	試験実施場所	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3.5　生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1.1	P130649	Study of the Effects of KD-357 on Fertility, Embryo-Fetal Development and Pre-and Postnatal Development, Including Maternal Function by Intermittent Intramuscular Injection in Rats	[redacted]	2013年11月 ～2014年6月	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.1.2	P130647	Six-Week Repeated Intermittent Intramuscular Dose Toxicity Study of KD-357 in Rabbits Followed by a 2-Week Recovery Period	[redacted]	2013年10月 ～2014年6月	国内	社内資料 （4.2.3.2.1 参照）	評価
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	P130649	Study of the Effects of KD-357 on Fertility, Embryo-Fetal Development and Pre-and Postnatal Development, Including Maternal Function by Intermittent Intramuscular Injection in Rats	[redacted]	2013年11月 ～2014年6月	国内	社内資料 （4.2.3.5.1.1 参照）	評価

資料番号	試験番号	表 題	試験実施場所	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3.1	P130649	Study of the Effects of KD-357 on Fertility, Embryo-Fetal Development and Pre-and Postnatal Development, Including Maternal Function by Intermittent Intramuscular Injection in Rats	[redacted]	2013年11月 ～2014年6月	国内	社内資料 （4.2.3.5.1.1 参照）	評価
4.2.3.6　局所刺激性試験							
4.2.3.6.1	501464	Rabies Vaccine Formulations Single Dose Intramuscular Toxicity Study of Rabies Vaccine Formulations in New Zealand White Rabbits	[redacted]	2001年8月 ～2002年6月	海外	GSK資料 （4.2.3.1.1 参照）	評価
4.2.3.6.2	P130647	Six-Week Repeated Intermittent Intramuscular Dose Toxicity Study of KD-357 in Rabbits Followed by a 2-Week Recovery Period	[redacted]	2013年10月 ～2014年6月	国内	社内資料 （4.2.3.2.1 参照）	評価

1.12　添付資料一覧

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

資料番号	試験番号	表 題	試験依頼者	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	—	Validation report of the rapid fluorescent focus inhibition test to titrate rabies virus neutralizing antibodies	[redacted]	2009年10月 ～2009年12月	海外	社内資料	評価

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

資料番号	試験番号	表 題	試験依頼者	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	357P1	KD-357 第I相試験 日本人健康成人男性を対象とした二重盲検ランダム化並行群間比較試験 総括報告書	一般財団法人化学及血清療法研究所	2012年10月 ～2013年07月	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.2	357P3	KD-357 第III相試験 総括報告書	一般財団法人化学及血清療法研究所	2013年8月 ～2014年4月	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.3	V49_23	A Phase III, Multicenter, Observer-blind, Safety and Immunogenicity Study of Rabies Vaccine and Japanese Encephalitis Vaccine Administered Concomitantly and/or Separately According to 1 of 2 Different Pre-exposure Prophylaxis Schedules to Healthy Adult Subjects	Novartis Vaccines and Diagnostics	2012年8月 ～2013年10月	海外	GSK資料	評価

1.12　添付資料一覧

資料番号	試験番号	表 題	試験依頼者	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.5.1.4	M49P2	A phase II, pilot, randomized, open-label, single-center study to evaluate immunogenicity, safety and booster response of 3 full intramuscular doses versus 3 half intramuscular doses versus 3 intradermal doses versus 2 intradermal doses of PCEC rabies vaccine (Rabipur®) administered concomitantly with Japanese encephalitis vaccine as a pre-exposure regimen in 12 to 18 months old toddlers in Thailand	Chiron S.r.l	2002年8月 ～2004年8月	海外	GSK資料	評価
5.3.5.1.5	V49_24	A Phase IIIb, Randomized, Open-Label Study Comparing Two Different Rabies Vaccine Postexposure Schedules (Zagreb 2-1-1 and Rabipur® Essen 1-1-1-1-1) in Chinese Children and Older Adults	Novartis Vaccines and Diagnostics	2012年9月 ～2013年1月	海外	GSK資料	評価
5.3.5.1.6	V49_25	A Phase IV, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Of PCECV (Rabipur™) Comparing the Immunogenicity And Safety of Two Different Simulated Post Exposure Schedules (Zagreb 2-1-1 Versus Essen Regimen 1-1-1-1-1) in Healthy Indian Subjects	Novartis Vaccines and Diagnostics	2011年7月 ～2011年11月	海外	GSK資料	評価
5.3.5.1.7	7USA-401RA	Investigation of antibody response to purified chick embryo cell tissue culture vaccine (PCECV) or human diploid cell culture vaccine (HDCV) in healthy volunteers	Chiron Behring GmbH & Co	1996年9月 ～1996年12月	海外	GSK資料	参考

資料番号	試験番号	表　題	試験依頼者	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.5.1.8	7T-304RA	Investigation of antibody response to post-exposure rabies vaccination combined with Human Rabies Immune Grobuline (HRIG) between two types of tissue culture rabies vaccines, Purified vero cell rabies vaccine (PVRV - Merieux) and Purified chick embryo cell rabies vaccine (PCECV - Behring)	Chiron Behring GmbH & Co	1997年1月 ～1998年9月	海外	GSK資料	参考
5.3.5.1.9	M49P1	A Phase IV, randomized, single-blind, multicenter study to compare immunogenicity and safety of PCEC Rabies Vaccine (PCECV) manufactured in India with PCECV manufactured in Marburg	Chiron Behring GmbH & Co	2000年2月～8月	海外	GSK資料	参考
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	357P2/3	KD-357 第II/III相試験（小児） 総括報告書	一般財団法人化学及血清療法研究所	2013年11月 ～2014年2月	国内	社内資料	評価

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	試験番号	表　題	試験依頼者	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.6.1	—	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR 14) : Rabipur® (inactivated rabies vaccine)	Novartis Vaccines and Diagnostics	—	海外	GSK資料	評価

1.12　添付資料一覧

資料番号	試験番号	表　題	試験依頼者	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.6.2	—	EU Safety Risk Management Plan : Rabies, Inactivated, Whole Virus Vaccine	Novartis Vaccines and Diagnostics	—	海外	GSK資料	評価
5.3.6.3	—	Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)/EU Periodic Safety Update Report (EU-PSUR) for Purified Chick Embryo Cells Rabies Vaccine for Human Use/Rabipur®/Rabavert™	GlaxoSmithKline Global Vaccines Development	—	海外	GSK資料	評価

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	試験番号	表　題	試験依頼者	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.7.1　用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表							
5.3.7.1.1	357P1	症例一覧表	一般財団法人化学及血清療法研究所	2012年10月～2013年07月	国内	社内資料	評価
5.3.7.1.2	357P3	症例一覧表	一般財団法人化学及血清療法研究所	2013年8月～2014年4月	国内	社内資料	評価
5.3.7.1.3	V49_23	症例一覧表	Novartis Vaccines and Diagnostics	2012年8月～2013年10月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.1.4	M49P2	症例一覧表	Chiron S.r.l	2002年8月～2004年8月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.1.5	V49_24	症例一覧表	Novartis Vaccines and Diagnostics	2012年9月～2013年1月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.1.6	V49_25	症例一覧表	Novartis Vaccines and Diagnostics	2011年7月～2011年11月	海外	GSK資料	評価

1.12　添付資料一覧

資料番号	試験番号	表 題	試験依頼者	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.7.1.7	357P2/3	症例一覧表	一般財団法人化学及血清療法研究所	2013年11月～2014年2月	国内	社内資料	評価

1.12　添付資料一覧

資料番号	試験番号	表 題	試験依頼者	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.7.2　実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表							
5.3.7.2.1	357P1	副作用が観察された症例の一覧表	一般財団法人化学及血清療法研究所	2012年10月～2013年07月	国内	社内資料	評価
5.3.7.2.2	357P3	副作用が観察された症例の一覧表	一般財団法人化学及血清療法研究所	2013年8月～2014年4月	国内	社内資料	評価
5.3.7.2.3	V49_23	副作用が観察された症例の一覧表	Novartis Vaccines and Diagnostics	2012年8月～2013年10月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.2.4	M49P2	副作用が観察された症例の一覧表	Chiron S.r.l	2002年8月～2004年8月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.2.5	V49_24	副作用が観察された症例の一覧表	Novartis Vaccines and Diagnostics	2012年9月～2013年1月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.2.6	V49_25	副作用が観察された症例の一覧表	Novartis Vaccines and Diagnostics	2011年7月～2011年11月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.2.7	357P2/3	副作用が観察された症例の一覧表	一般財団法人化学及血清療法研究所	2013年11月～2014年2月	国内	社内資料	評価
5.3.7.3　実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表							
5.3.7.3.1	357P1	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	一般財団法人化学及血清療法研究所	2012年10月～2013年07月	国内	社内資料	評価
5.3.7.3.2	357P3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	一般財団法人化学及血清療法研究所	2013年8月～2014年4月	国内	社内資料	評価
5.3.7.3.3	V49_23	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Novartis Vaccines and Diagnostics	2012年8月～2013年10月	海外	GSK資料	評価

資料番号	試験番号	表 題	試験依頼者	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.7.3.4	M49P2	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Chiron S.r.l	2002年8月 ～2004年8月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.3.5	V49_24	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Novartis Vaccines and Diagnostics	2012年9月 ～2013年1月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.3.6	V49_25	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Novartis Vaccines and Diagnostics	2011年7月 ～2011年11月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.3.7	357P2/3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	一般財団法人化学及血清療法研究所	2013年11月 ～2014年2月	国内	社内資料	評価
5.3.7.4　実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表							
5.3.7.4.1	357P1	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	一般財団法人化学及血清療法研究所	2012年10月 ～2013年07月	国内	社内資料	評価
5.3.7.4.2	357P3	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	一般財団法人化学及血清療法研究所	2013年8月 ～2014年4月	国内	社内資料	評価
5.3.7.4.3	V49_23	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Novartis Vaccines and Diagnostics	2012年8月 ～2013年10月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.4.4	M49P2	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Chiron S.r.l	2002年8月 ～2004年8月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.4.5	V49_24	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Novartis Vaccines and Diagnostics	2012年9月 ～2013年1月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.4.6	V49_25	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Novartis Vaccines and Diagnostics	2011年7月 ～2011年11月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.4.7	357P2/3	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	一般財団法人化学及血清療法研究所	2013年11月 ～2014年2月	国内	社内資料	評価

1.12　添付資料一覧

資料番号	試験番号	表 題	試験依頼者	試験実施期間	国内／海外	掲載誌	評価／参考
5.3.7.5　実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図							
5.3.7.5.1	357P1	臨床検査値の変動を適切に示した図	一般財団法人化学及血清療法研究所	2012年10月～2013年07月	国内	社内資料	評価
5.3.7.5.2	357P3	臨床検査値の変動を適切に示した図	一般財団法人化学及血清療法研究所	2013年8月～2014年4月	国内	社内資料	評価
5.3.7.5.3	V49_23	臨床検査値の変動を適切に示した図	Novartis Vaccines and Diagnostics	2012年8月～2013年10月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.5.4	M49P2	臨床検査値の変動を適切に示した図	Chiron S.r.l	2002年8月～2004年8月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.5.5	V49_24	臨床検査値の変動を適切に示した図	Novartis Vaccines and Diagnostics	2012年9月～2013年1月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.5.6	V49_25	臨床検査値の変動を適切に示した図	Novartis Vaccines and Diagnostics	2011年7月～2011年11月	海外	GSK資料	評価
5.3.7.5.7	357P2/3	臨床検査値の変動を適切に示した図	一般財団法人化学及血清療法研究所	2013年11月～2014年2月	国内	社内資料	評価

1.12　添付資料一覧

5.4　参考文献

資料番号	表　題
5.4.1	World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 2013;(982):1-139. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf.
5.4.2	Fishbein DB, Yenne KM, Dreesen DW, Teplis CF, Mehta N, Briggs DJ. Risk factors for systemic hypersensitivity reactions after booster vaccinations with human diploid cell rabies vaccine: a nationwide prospective study. Vaccine. 1993;11(14):1390-4.
5.4.3	Dreesen DW, Bernard KW, Parker RA, Deutsch AJ, Brown J. Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine. Vaccine. 1986;4(1):45-9.
5.4.4	Briggs DJ, Banzhoff A, Nicolay U, Sirikwin S, Dumavibhat B, Tongswas S, et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. Bull World Health Organ. 2000;78(5):693-8.
5.4.5	Quiambao BP, Dimaano EM, Ambas C, Davis R, Banzhoff A, Malerczyk C. Reducing the cost of post-exposure rabies prophylaxis: efficacy of 0.1 mL PCEC rabies vaccine administered intradermally using the Thai Red Cross post-exposure regimen in patients severely exposed to laboratory-confirmed rabid animals. Vaccine. 2005;23(14):1709-14.
5.4.6	厚生労働省医政局経済課長, 厚生労働省健康局結核感染症課長, 厚生労働省食品局血液対策課長. 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（医政経発第1208004号・健感発第1208002号・薬食血発第1208001号）.
5.4.7	髙山直秀, 菅沼明彦, 笠井大介, 倉井大輔. 外国製狂犬病ワクチンに引き続き国産狂犬病ワクチンで狂犬病暴露後発病予防を受けた人々における抗狂犬病抗体価. 感染症学雑誌. 2002;76(10):882-7.
5.4.8	Dietzschold B, Li J, Faber M, Schnell M. Concepts. in the pathogenesis of rabies. Future Virol. 2008;3(5):481-90.

1.12　添付資料一覧

5.4　参考文献

資料番号	表　題
5.4.9	Fooks AR, McElhinney LM, Pounder DJ, Finnegan CJ, Mansfield K, Johnson N, et al. Case report: isolation of a European bat lyssavirus type 2a from a fatal human case of rabies encephalitis. J Med Virol. 2003;71(2):281-9
5.4.10	Hanna JN, Carney IK, Smith GA, Tannenberg AE, Deverill JE, Botha JA, et al. Australian bat lyssavirus infection: a second human case, with a long incubation period. Med J Aust. 2000;172(12):597-9. Available at: https://www.mja.com.au/journal/2000/172/12/australian-bat-lyssavirus-infection-second-human-case-long-incubation-period.
5.4.11	源宣之. 狂犬病とリッサ（狂犬病関連）ウイルス. ウイルス. 2004;54(2):213–22.
5.4.12	木村三生夫, 堺春美. 狂犬病. 木村三生夫, 堺春美, 編. 予防接種の手びき. 第14版, 東京: 株式会社近代出版; 2014. p.309-13.
5.4.13	社団法人日本獣医師会. 狂犬病対策について. Available at: http://nichiju.lin.gr.jp/kousyu/pdf/h22_0401_kyouken.pdf.
5.4.14	Vodopija I, Sureau P, Lafon M, Baklaic Z, Ljubicić M, Svjetlicić M, et al. An evaluation of second generation tissue culture rabies vaccines for use in man: a four-vaccine comparative immunogenicity study using a pre-exposure vaccination schedule and an abbreviated 2-1-1 postexposure schedule. Vaccine. 1986;4(4):245-8.
5.4.15	Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-2):1-9.
5.4.16	Dubos RJ. Louis Pasteur Free Lance of Science. Boston: Little, Brown and Company; 1950. p.317-418.

1.12　添付資料一覧

5.4　参考文献

資料番号	表　題
5.4.17	Lyles DS, Rupprecht CE, Rhabdoviridae. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Field's Virology. 5th ed, Philapelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2007. p.1363-408.
5.4.18	Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, editors. Clinical aspects of immunology. 3rd ed, Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975. p.761-81.
5.4.19	Anderson MC, Baer H, Frazier DJ, Quinnan GV. The role of specific IgE and beta-propiolactone in reactions resulting from booster doses of human diploid cell rabies vaccine. J Allergy Clin Immunol. 1987;80 (6):861-8.
5.4.20	World Health Organization. WHO Recommendations on Rabies Post-Exposure Treatment and the Correct Technique of Intradermal Immunization against Rabies: WHO/EMC/ZOO.96.6. 1997.
5.4.21	Vodopija I, Baklaié Ž, Vodopija R. Rabipur: A reliable vaccine for rabies protection. Vaccine. 1999;17(13-14):1739-41.
5.4.22	Berlin BS. Rabies Vaccine Adsorbed: neutralizing antibody titers after three-dose pre-exposure vaccination. Am J Public Health. 1990;80(4):476-8.
5.4.23	Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention--United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 1999;48(RR-1):1-21.
5.4.24	World Health Organization. WHO expert consultation on rabies. First Report. World Health Organ Tech Rep Ser. 2005;931:1-121. Available at: http://www.who.int/rabies/trs931_%2006_05.pdf.
5.4.25	Warrell MJ, Nicholson KG, Warrell DA, Suntharasamai P, Chanthavanich P, Viravan C, et al. Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid-cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. Lancet. 1985;1(8437):1059-62.

1.12　添付資料一覧

5.4　参考文献

資料番号	表　題
5.4.26	World Health Organization. WHO Expert Committee on Rabies. World Health Organ Tech Rep Ser. 1992;824:1-84.
5.4.27	Hampson K, Cleaveland S, Briggs D. Evaluation of cost-effective strategies for rabies post-exposure vaccination in low-income countires. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(3): e982.
5.4.28	Beran J, Honegr K, Banzhoff A, Malerczyk C. Potency requirements of rabies vaccines administered intradermally using the Thai Red Cross regimen: investigation of the immunogenicity of serially diluted purified chick embryo cell rabies vaccine. Vaccine. 2005;23(30):3902-7.
5.4.29	Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlertdacha B, Guerra M, et al. Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2008 May 23;57(RR-3):1-28.
5.4.30	World Health Organization. Human and dog rabies prevention and control. Report of te WHO/Bill & Melinda Gates Foundation Consultation. Anney, France, 7-9 October 2009. WHO/HTM/NTD//NZD/2010.1. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_NTD_NZD_2010.1_eng.pdf.
5.4.31	Smith JS, Yager PA, Baer GM. A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. Bull World Health Organ. 1973 May;48(5):535-41.
5.4.32	WHO Technical Report Series 1012. WHO Expert Consultation on Rabies: Third report. 2018.

1.12　添付資料一覧

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
　　3.2.R　各極の要求資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
　　4.2.1　薬理試験
　　　　4.2.1.2　副次的薬理試験
　　　　4.2.1.3　安全性薬理試験
　　　　4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験
　　4.2.2　薬物動態試験
　　　　4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書
　　　　4.2.2.2　吸収
　　　　4.2.2.3　分布
　　　　4.2.2.4　代謝
　　　　4.2.2.5　排泄
　　　　4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用
　　　　4.2.2.7　その他の薬物動態試験
　　4.2.3　毒性試験
　　　　4.2.3.3　遺伝毒性試験
　　　　4.2.3.4　がん原性試験
　　　　4.2.3.5　生殖発生毒性試験
　　　　　　4.2.3.5.4　新生児を用いた試験
　　　　4.2.3.7　その他の毒性試験
　　4.3　参考文献

1.12　添付資料一覧

提出すべき資料がない項目リスト

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
- 5.3.1　生物薬剤学試験報告書
  - 5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
  - 5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
  - 5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書
- 5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書
- 5.3.5　有効性及び安全性試験報告書
  - 5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書
  - 5.3.5.4　その他の臨床試験報告書