

**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2部（モジュール2）：**  
**CTDの概要（サマリー）**

**2.5 臨床に関する概括評価**

### 目次

目次.....	2
用語及び略号一覧.....	5
用語の説明.....	6
2.5 臨床に関する概括評価.....	7
2.5.1 製品開発の根拠.....	7
2.5.1.1 背景.....	8
2.5.1.2 臨床開発計画.....	9
2.5.1.2.1 海外での開発の経緯.....	9
2.5.1.2.2 日本での開発計画.....	9
2.5.1.2.3 本申請に使用する臨床データパッケージ.....	10
2.5.1.2.4 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守.....	12
2.5.1.2.5 日本の規制当局によるガイダンス及び助言.....	12
2.5.1.2.6 生物薬剤学に関する概要.....	14
2.5.2 生物薬剤学に関する概要.....	14
2.5.3 臨床薬理に関する概要.....	15
2.5.4 有効性の概要.....	16
2.5.4.1 曝露前免疫.....	16
2.5.4.1.1 免疫原性を評価した試験.....	16
2.5.4.1.2 試験デザイン、免疫原性の評価方法.....	17
2.5.4.1.3 対象となった被験者集団の特性.....	18
2.5.4.1.4 個々の試験成績に関する概要.....	19
2.5.4.1.5 免疫原性に関する試験間の比較.....	25
2.5.4.1.6 全対象集団及び各部分集団における適応ごとの免疫原性の比較.....	25
2.5.4.1.7 日本以外の他地域のデータの外挿.....	26
2.5.4.1.8 同種同効薬との比較.....	26
2.5.4.1.9 抗体の持続.....	27
2.5.4.1.10 追加接種の効果.....	27
2.5.4.1.11 他の医薬品との併用.....	27
2.5.4.1.12 他の狂犬病ワクチンとの互換性.....	28
2.5.4.1.13 観察された効果の大きさの臨床的意義.....	28
2.5.4.1.14 用法・用量に関する考察.....	28
2.5.4.1.15 曝露前免疫の免疫原性の結論.....	33
2.5.4.2 曝露後免疫.....	34
2.5.4.2.1 免疫原性及び有効性（生存率）を評価した試験.....	34
2.5.4.2.2 試験デザイン、免疫原性及び有効性（生存率）の評価方法.....	36
2.5.4.2.3 対象となった被験者集団の特性.....	36
2.5.4.2.4 個々の試験成績に関する概要.....	36
2.5.4.2.5 免疫原性に関する試験間の比較.....	43

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

2.5.4.2.6 全対象集団及び各部分集団における適応ごとの免疫原性及び有効性（生存率）の比較 .....	44
2.5.4.2.7 日本以外の他地域のデータの外挿 .....	44
2.5.4.2.8 同種同効薬との比較 .....	44
2.5.4.2.9 抗体の持続 .....	45
2.5.4.2.10 追加接種の効果 .....	45
2.5.4.2.11 咬傷後接種に関する考察 .....	45
2.5.4.2.12 他の医薬品との併用 .....	45
2.5.4.2.13 他の狂犬病ワクチンとの互換性 .....	46
2.5.4.2.14 観察された効果の大きさの臨床的意義 .....	46
2.5.4.2.15 用法・用量に関する考察 .....	46
2.5.4.2.16 曝露後免疫の免疫原性及び有効性（生存率）の結論 .....	50
2.5.4.3 免疫原性及び有効性（生存率）の結論 .....	51
2.5.5 安全性の概括評価 .....	52
2.5.5.1 安全性を評価した試験 .....	52
2.5.5.2 安全性の評価方法 .....	54
2.5.5.3 曝露状況と人口統計学的特性 .....	54
2.5.5.3.1 国内臨床試験 .....	54
2.5.5.3.2 海外臨床試験 .....	55
2.5.5.4 死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象 .....	57
2.5.5.4.1 国内臨床試験 .....	57
2.5.5.4.2 海外臨床試験 .....	57
2.5.5.5 特定有害事象 .....	60
2.5.5.5.1 国内臨床試験 .....	60
2.5.5.5.2 海外臨床試験 .....	62
2.5.5.6 特定外有害事象 .....	65
2.5.5.7 その他の安全性評価項目 .....	66
2.5.5.7.1 国内臨床試験 .....	66
2.5.5.7.2 海外臨床試験 .....	66
2.5.5.8 部分集団 .....	66
2.5.5.8.1 国内臨床試験 .....	66
2.5.5.8.2 海外臨床試験 .....	66
2.5.5.9 高齢者、妊婦、産婦、授乳婦及び小児 .....	67
2.5.5.9.1 国内臨床試験 .....	67
2.5.5.9.2 海外臨床試験 .....	67
2.5.5.10 接種量、接種回数、接種間隔、接種経路の副反応発現率への影響 .....	67
2.5.5.10.1 国内臨床試験 .....	67
2.5.5.10.2 海外臨床試験 .....	68
2.5.5.11 薬物相互作用 .....	74

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

2.5.5.12 長期投与の安全性.....	74
2.5.5.13 過量投与に対する反応、依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性.....	75
2.5.5.14 製造販売後データ.....	75
2.5.5.15 日本と海外での臨床試験での安全性の比較.....	75
2.5.5.16 安全性の結論.....	75
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	76
2.5.6.1 ベネフィットとリスクに関する結論.....	76
2.5.6.2 用法・用量.....	77
2.5.6.2.1 用法・用量.....	77
2.5.6.2.2 接種上の注意.....	77
2.5.7 参考文献.....	79

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 用語及び略号一覧

略号	省略しない記載（英語）	省略しない記載（日本語）
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices	予防接種諮問委員会
CDC	Centers for Diseases Control and Prevention	米国疾病対策予防センター
CI	Confidence interval	信頼区間
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HDCV	Human diploid cell vaccine	ヒト二倍体細胞ワクチン
HRIG	Human rabies immunoglobulin	ヒト狂犬病免疫グロブリン
ID	Intradermal	皮内
IM	Intramuscular	筋肉内
ITT	Intention to treat	最大の解析対象集団
IU	International units (standardized)	国際単位（標準化）
JEV	Japanese encephalitis vaccine	日本脳炎ワクチン
PCECV	Purified chick embryo cell culture rabies vaccine	精製ニワトリ胚細胞培養狂犬病ワクチン
PEP	Postexposure prophylaxis	曝露後免疫
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PrEP	Preexposure prophylaxis	曝露前免疫
PVRV	Purified vero cell rabies vaccine	精製ベロ細胞狂犬病ワクチン
RFITT	Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test	迅速蛍光焦点抑制試験
RIG	Rabies immunoglobulin	狂犬病免疫グロブリン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RV	Rabies virus	狂犬病ウイルス
TRC	Thai red cross	タイ赤十字
WHO	WORLD HEALTH ORGANIZATION	世界保健機関
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）
機構	-	独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 用語の説明

用語	説明
Flury HEP 株	ニワトリ胚初代培養細胞に馴化した狂犬病ウイルス。
Flury LEP 株	ニワトリ胚初代培養細胞に馴化した狂犬病ウイルス。Flury HEP 株より継代数が浅いウイルス株。
HDCV	Sanofi Pasteur が製造するヒト 2 倍体細胞を用いて製造された第一世代の細胞培養狂犬病ワクチン。
JEV <sub>B</sub>	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。
JEV <sub>I</sub>	GSK 社が販売している日本脳炎ワクチン（販売名：Ixiaro）。
PVRV	Sanofi Pasteur が製造する精製ベロ細胞狂犬病ワクチン。
Rabavert	GSK 社が米国で販売している細胞培養不活化狂犬病ワクチン。
Rabipur	GSK 社が世界で販売している細胞培養不活化狂犬病ワクチン。
Vero 細胞	アフリカミドリザルの腎細胞から樹立した纖維芽細胞株。
現行ワクチン	乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン（販売名：組織培養不活化狂犬病ワクチン）。
迅速蛍光焦点抑制試験法	狂犬病ウイルスに対する中和抗体価の測定方法として WHO が推奨している試験法で、蛍光物質を応用して抗体価を測定する方法。 試験検体（血清）を段階希釈してウイルスと反応させ、その中和能の強さを参照血清と比較することにより中和抗体価（IU/mL）が算出される。
中和抗体価	細胞に対するウイルスの侵入・増殖を阻止する抗体（中和抗体）の濃度を示す値のこと。
中和抗体保有率	中和抗体価が 0.5 IU/mL 以上の被験者の割合。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2.5 臨床に関する概括評価

#### 2.5.1 製品開発の根拠

KD-357（以下、本剤）は、ニワトリ胚初代培養細胞を用いた細胞培養由来狂犬病ワクチンであり、狂犬病に対する能動免疫を適応としている。本剤は狂犬病に対する曝露前免疫と曝露後免疫に対して海外で承認されており、筋肉内又は皮内に接種される。

1984年に本剤が上市された時点では、神経／脳細胞組織由来狂犬病ワクチン及び細胞培養由来狂犬病ワクチンが、主に使用可能な狂犬病ワクチンであった。なお、当時の主な細胞培養由来狂犬病ワクチンには、ヒト二倍体細胞ワクチン（以下、HDCV）、精製ベロ細胞ワクチン（以下、PVRV）及び一般財団法人化学及血清療法研究所（以下、化血研〔現 KM バイオロジクス〕）が製造する精製ニワトリ胚培養細胞狂犬病ワクチン（以下、PCECV）があった。

神経／脳組織由来狂犬病ワクチンは、重度の副作用を惹起することが知られている。また、細胞培養由来狂犬病ワクチンよりも免疫原性が弱い。そのため、世界保健機関（以下、WHO）は神経／脳組織由来狂犬病ワクチンの代わりに、より効果的かつより安全な細胞培養由来狂犬病ワクチンを使用することを推奨している〔文献 1〕。

細胞培養由来狂犬病ワクチン群に分類される HDCV では、Fishbein らにより、HDCV の初回免疫後に HDCV の追加免疫を受けた患者の 6%に免疫介在性過敏反応が発生することが報告されている〔文献 2〕。また、Dreesen らも、HDCV 0.1 mL の皮内接種を行ったところ、免疫複合体様疾患で見られる徵候・症状が患者の 10.2%（226 例中 23 例）に発生したことを報告している〔文献 3〕。また、HDCV の製造費用は本剤より高い。

本剤は、神経／脳組織由来狂犬病ワクチン及び HDCV と比べて、特に副作用の点において著明に改善されており、免疫介在性過敏反応を惹起しない。また、本剤は製造費用が低いため、高価な HDCV を購入する余裕のない国でも利用されている。

WHO は、ワクチンの費用が問題となっている地域に対して、経済的な接種方法である曝露後免疫の皮内接種法を推奨しているが、曝露後免疫の皮内接種法の採用は、狂犬病の予防と治療を定める当該国の政府に委ねられている〔文献 1〕。現時点では、フィリピン、タイなどで曝露後免疫の皮内接種法が導入されている〔文献 4、5〕。

現在、日本で承認されている狂犬病ワクチンは、化血研（現 KM バイオロジクス）が 1980 年から販売している狂犬病ワクチン（一般名：乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン、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）のみである。しかしながら、化血研（現 KM バイオロジクス）が製造している現行ワクチンの製造用ウイルス株（Flury HEP 株）は、高度に弱毒化された株であるため、安全性の面では極めて優れているものの、ウイルス増殖性が低く大量生産が困難であり、恒常的な供給不足が続いている。2006 年には、厚生労働省医政局経済課、健康局結核感染症課、医薬食品局血液対策課の 3 課長名で、現行ワクチンの使用制限が通知されている〔文献 6〕。国内における狂犬病ワクチンの使用制限という状況を改善し、狂犬病ワクチンの供給不足を補うために、GlaxoSmithKline 社（以下、GSK 社）が製造する本剤の製品導入開発を計画した。現行ワクチンと同じ系統のワクチン株（本剤のワクチン株は Flury LEP 株、現行ワクチンのワクチン株は Flury LEP 株をさらに弱毒化した Flury HEP 株）を使用しており、ワクチン株の抗原性に大きな差はないと考えられ〔文献 7〕、現行ワクチンと同じニワ

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

トリ胚初代培養細胞を用いて製造することから本剤を選択した。

### 2.5.1.1 背景

狂犬病は狂犬病ウイルスによって引き起こされる疾患であり、狂犬病ウイルスはラブドウイルス科のマイナス鎖 RNA ウィルスの一種である。狂犬病発症の主な特徴は、神経侵襲と向神経性である〔文献 8〕。ヒトへの最も多い感染伝播様式は、唾液に狂犬病ウイルスが混じった感染動物及び狂犬病の症状が発現している動物による深部咬傷又は引っかき傷によるもの(WHO のカテゴリー II/III 咬傷分類) である〔文献 1〕。感染したウイルスが末梢神経経由で中枢神経系に運ばれて脳に到達すると、狂犬病ウイルスは急性進行性脳脊髄炎を惹起し、患者はほぼ必ず死に至る。狂犬病ウイルスは脳内で増殖し、神経系を介して複数の異なる組織（唾液腺など）に急速に播種される。感染伝播後の潜伏期間は、感染したウイルス量、咬傷部位の神経分布の程度、中枢神経系と咬傷部位の距離などの条件により様々である。ヒトでは通常数週間から数箇月であるが、数年の場合もある〔文献 9、10〕。集中治療を行わない場合、神経徵候の発現から数日以内（1 日～5 日）に死亡する〔文献 1〕。狂犬病は数多くの哺乳類（ネコ、コウモリ、アライグマ、キツネ、ウシ）に認められ、全世界に蔓延している。ほとんどの狂犬病症例は、アフリカとアジアで確認されており、その原因はイヌの咬傷である。狂犬病による死者は全世界で年間 61,000 人超と推定されている〔文献 1〕。

日本は、野生動物の密度が低く、しかも島国という地理的条件に恵まれたうえ、飼育犬への年 1 回の予防注射、放浪犬の捕獲などの対策を長年実施したことにより、1957 年以降、日本国内で狂犬病ウイルスに感染し狂犬病を発症した患者はいない〔文献 11〕。しかし、海外、特にインド、中国、フィリピンをはじめアジア諸国を中心に未だに流行しており、1970 年にネパールで犬に噛まれ帰国後発症し死亡した患者（1 名）と 2006 年にフィリピンで犬に噛まれ帰国後発症し死亡した患者（2 名）が報告されている〔文献 12〕。特に、隣国である中国の 2008 年の狂犬病による死者は 2478 人であり、中国国内感染症による死亡原因の 2 位となっている〔文献 13〕。

近年、上記の狂犬病流行地域を含め、海外渡航者数は増え続けており、狂犬病ワクチンに対する需要は高まっている。

先述のとおり、本剤は狂犬病ウイルスに対する曝露前免疫と曝露後免疫の双方に対して承認されており、現時点で WHO が推奨するほぼ全ての曝露前免疫及び曝露後免疫に対して本剤は推奨されている。

WHO の推奨〔文献 1〕に基づく曝露後免疫には、適切な創傷処置、ヒト狂犬病免疫グロブリン（20 IU/kg）（以下、HRIG）又はウマ狂犬病免疫グロブリン（40 IU/kg）による受動免疫付与も含まれる。細胞培養由来狂犬病ワクチンの初回の筋肉内接種は、狂犬病免疫グロブリン（以下、RIG）による受動免疫と同時に、曝露後可能な限り速やかに（72 時間以内）行う。全ての細胞培養由来狂犬病ワクチンに対して WHO が推奨する最低力価は 2.5 IU/dose である。

WHO が推奨する狂犬病ワクチンの単回投与量は、筋肉内接種では接種する狂犬病ワクチンに応じて 1.0 mL 又は 0.5 mL であり、皮内接種では接種する狂犬病ワクチンの種類によらず 0.1 mL である。初回以降の接種は、選択した接種スケジュール（Essen 法〔文献 12〕、Zagreb 法〔文献 14〕又はタイ赤十字法（以下、TRC 法）〔文献 4〕）どおりに、狂犬病ワクチンを反復接種する。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2.5.1.2 臨床開発計画

#### 2.5.1.2.1 海外での開発の経緯

本剤の臨床開発計画は、Behringwerke 社が 1980 年代初頭に開始し、1984 年 12 月にドイツで承認された。本剤の当初の製造場所はドイツのマールブルクであった。1990 年には、Chiron Corporation 社と Hoechst Marion Roussel 社の合弁事業により、インドのアンクレシャワールに本剤の 2 箇所目の製造場所が設立された。1997 年には、本剤は米国食品医薬品局（以下、FDA）の承認を受け、Rabavert® として市販された。2002 年には、ドイツのマールブルク及びインドのアンクレシャワールの本剤の製造工場が、WHO の “Prequalification” の認証を受けた。2006 年には、Chiron Behring 社が Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH 社（以下、Novartis 社）に買収された。その後、2015 年に Novartis 社のワクチン事業が GSK 社に移管され、現在に至る。本剤の製造は、米国と欧州の薬局方（Rabavert®／本剤ドイツ製）、英国／インドの薬局方（本剤インド製）、WHO の Prequalification の要件（本剤ドイツ製／本剤インド製）を遵守している。

本剤の適応症（詳細は「2.7.2.1.3 本剤の現在の接種量及び接種スケジュールの選定」を参照）は以下のとおりである。

- ・曝露前免疫（狂犬病ウイルスに曝露する前）
- ・曝露後免疫（狂犬病ウイルスへの曝露または曝露した可能性がある場合）

本剤は 30 年以上市販されており、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。本剤の安全性、有効性、免疫原性は十分立証されている。GSK 社の前に本剤を販売していた Novartis 社における本剤の販売データの収集は 2000 年度に開始された。2000 年 1 月から 2013 年 9 月末までの販売数は 80,968,584 本（本剤ドイツ製：15,692,973 本、本剤インド製：65,275,611 本）である。本剤は、狂犬病に対して WHO が推奨するほぼ全ての曝露前免疫及び曝露後免疫に推奨されている。皮内接種は、フィリピン、タイなどで推奨されている（本剤インド製）。

#### 2.5.1.2.2 日本での開発計画

本剤の国内での臨床試験を開始するために、海外の承認申請に用いられた非臨床試験および臨床試験の成績を検討した。その結果、本剤の国内での臨床試験を開始するための成績は十分であると判断した。

本剤の国内での臨床試験は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの助言「2.5.1.2.5 日本の規制当局によるガイダンス及び助言」を受け、357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）、357P1 試験（評価資料）の 3 試験とした。

##### （1）357P3 試験（評価資料）

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とした。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### (2) 357P2/3 試験（評価資料）

20歳未満の健康な日本人を対象に、本剤を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とした。

### (3) 357P1 試験（評価資料）

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とした。

#### 2.5.1.2.3 本申請に使用する臨床データパッケージ

本剤の申請に使用する臨床データパッケージは、以下のとおりとした。

- ・国内試験：国内での狂犬病の発症がないことから予防的使用である曝露前免疫で接種した際の免疫原性及び安全性。
- ・海外試験：曝露前免疫で接種した際の免疫原性及び安全性、曝露後免疫で接種した際の免疫原性、有効性（生存率）及び安全性。

臨床データパッケージに含まれる評価資料及び参考資料の一覧を表2.5.1.2.3-1に示す。

357P3 試験、357P2/3 試験及び357P1 試験の国内3試験と、原資料の保管状況を検討し信頼性の担保が可能と判断したV49\_23 試験、M49P2 試験、V49\_24 試験及びV49\_25 試験の海外4試験を評価資料とした。また、実施時期が古く、データをどのように入手し、解析をどのように行ったかについての情報に乏しいため7USA-401RA 試験、7T-304RA 試験及びM49P1 試験の海外3試験は、参考資料とした。

曝露前免疫は、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）で評価した。

曝露後免疫は、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）で評価した。

咬傷者に対する有効性（生存率）は、7T-304RA 試験（参考資料）で評価した。

本申請の臨床データパッケージに使用する海外試験の概要を以下に示す。

##### (1) 曝露前免疫

###### 1) V49\_23 試験（評価資料）

18歳以上65歳以下の健康な者を対象に、本剤の異なる2つの曝露前免疫の用法・用量のいずれかに沿ってJEV<sub>I</sub>\*併用又は単独で接種し、本剤及びJEV<sub>I</sub>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とした。

\*JEV<sub>I</sub>：GSK社が販売する日本脳炎ワクチン「Ixiaro」（以下、JEV<sub>I</sub>）

###### 2) M49P2 試験（評価資料）

12箇月以上18箇月以下の健康な小児を対象に、本剤とJEV<sub>B</sub>\*を併用投与した本剤1.0mL筋肉内群、本剤0.5mL筋肉内群、本剤0.1mL皮内3回群、本剤0.1mL皮内2回群での免疫原性、

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

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とした。

※JEV<sub>B</sub>：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<sub>B</sub>）

### 3) 7USA-401RA 試験（参考資料）

18歳以上の健康な者を対象に、本剤又はHDCVをDay 0, 7, 28に3回筋肉内接種し、Day 49での本剤とHDCVの免疫原性の同等性を示すことを目的として、多施設共同単盲検ランダム化並行群間比較試験とした。

#### (2) 曝露後免疫

##### 1) V49\_24 試験（評価資料）

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1.0mL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（以下、Zagreb法）又は本剤1.0mL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（以下、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とした。

##### 2) V49\_25 試験（評価資料）

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とした。

##### 3) 7T-304RA 試験（参考資料）

年齢不問で、72時間以内に狂犬病の疑いがある又は狂犬病と確認されている動物と接触（顔、手、首、指を咬まれた場合は24時間以内）した者を対象に、「本剤0.1mLを1回量としてDay 0, 3, 7に2回、Day 30, 90に1回皮内接種」（以下、TRC法（2-2-2-1-1））で本剤を接種した際のPVRVに対する免疫原性の非劣性を検証することを目的とし、非盲検並行群間比較試験とした。

##### 4) M49P1 試験（参考資料）

年齢不問で、健康な者を対象に、インドで製造された本剤又はドイツで製造された本剤を筋肉内接種した際の免疫原性と安全性を比較すること、並びにインドで製造された本剤のロット間の同等性の確認を目的とし、多施設共同評価者盲検並行群間比較試験とした。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.2.3-1 臨床データパッケージ

領域	国内 海外 の別	試験 番号	相	資料 番号	対象	実施被 験者数	評価項目			資料 区分
							有効 性	免疫 原性	安全 性	
曝露 前	国内	357P3	III	5.3.5.1.2	健康な日本人 20 歳以上 65 歳未満	220	-	○	○	評価
曝露 前	国内	357P2/3	II/III	5.3.5.2.1	健康な日本人 20 歳未満	34	-	○	○	評価
曝露 前	国内	357P1	I	5.3.5.1.1	健康な日本人成人男性 20 歳以上 40 歳以下	60	-	○	○	評価
曝露 前	海外	V49_23	III	5.3.5.1.3	健康な者 18 歳以上 65 歳以下	661	-	○	○	評価
曝露 前	海外	M49P2	II	5.3.5.1.4	健康な小児 12 箇月以上 18 箇月以下	200	-	○	○	評価
曝露 前	海外	7USA-401RA	IV	5.3.5.1.7	健康な者 18 歳以上	165	-	○	○	参考
曝露 後	海外	V49_24	III	5.3.5.1.5	健康な小児及び健康な成人 6 歳以上 17 歳以下、51 歳以上	644	-	○	○	評価
曝露 後	海外	V49_25	IV	5.3.5.1.6	健康な者 18 歳以上	250	-	○	○	評価
曝露 後	海外	7T-304RA	III	5.3.5.1.8	72 時間以内に狂犬病が疑われる又は狂犬病と確認されている動物（顔、手、首、指を咬まれた場合は 24 時間以内）と接触した者 年齢不問	211	○	○	○	参考
曝露 後	海外	M49P1	IV	5.3.5.1.9	健康な者 年齢不問	340	-	○	○	参考

### 2.5.1.2.4 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) の遵守

日本での臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定される基準、薬事法及び関連通知、関連規制法規を遵守し、治験実施計画書に従って実施した。

海外の臨床試験は、実施された国の基準及び関連通知に従って実施した。

### 2.5.1.2.5 日本の規制当局によるガイダンス及び助言

本剤は、機構に対して、臨床試験に関して 2 回の対面助言を実施した。以下に対面助言の要約を示す。

(1) 医薬品 [REDACTED] 相談 ([REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施、[REDACTED]) (1.13.2.1 参照)

[REDACTED] 試験 (評価資料) 開始に先立ち、① [REDACTED] について、② [REDACTED]  
[REDACTED] について、③ [REDACTED] についての 3 点を相談し、得られた助言を参考に [REDACTED]  
試験 (評価資料) を実施した。

(2) 医薬品 [REDACTED] 相談 ([REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、[REDACTED]) (1.13.2.2 参照)

[REDACTED] 試験 (評価資料) 開始に先立ち、① [REDACTED] について、② [REDACTED]  
試験 (評価資料) の [REDACTED] について、③ [REDACTED] 試験 (評価資料) の [REDACTED] についての 3 点

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

を相談し、得られた助言を参考に [REDACTED] 試験（評価資料）及び [REDACTED] 試験（評価資料）を実施した。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

実施していない。

#### (1) 製造販売後の予定製剤と臨床試験用製剤

本剤の製造販売後の予定製剤の剤形、成分、含量、1バイアルあたりの小分け量は、臨床試験で使用した製剤と同じである（表 2.7.1.1-1 参照）。

#### (2) 食事の影響

本剤は不活化ワクチンであり、筋肉内に接種された抗原は、生体内で抗原提示細胞に貪食され、またリンパ球に認識されることによって作用を発現する。よって、食事は接種時及び接種後とも本剤の作用に影響しない。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理試験は、通常、ワクチンの評価には必要とされていないため、実施していない。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.4 有効性の概括評価

「2.5.4.1 曝露前免疫」にて本剤の曝露前免疫の免疫原性について、「2.5.4.2 曝露後免疫」にて本剤の曝露後免疫の免疫原性及び有効性（生存率）について述べる。

#### 2.5.4.1 曝露前免疫

##### 2.5.4.1.1 免疫原性を評価した試験

本剤は、狂犬病の曝露前免疫及び曝露後免疫に使用される狂犬病ワクチンであり、筋肉内接種及び皮内接種される。

本剤の曝露前免疫の免疫原性は、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）及び M49P2 試験（評価資料）の評価資料 5 試験と、7USA-401RA 試験（参考資料）の参考資料 1 試験の計 6 試験で評価した。

曝露前免疫の免疫原性を評価した臨床試験一覧を表 2.5.4.1.1-1 に示す。

表 2.5.4.1.1-1 曝露前免疫の免疫原性を評価した試験の要約（1/2）

試験名 試験の相 資料区分 実施国	対象	免疫原性 評価項目	試験群 (Group <sup>[a]</sup> )	登録 例数 (名)	免疫原性 解析対象 (名)	狂犬病ワクチンの 用法・用量
357P3 第Ⅲ相 評価資料 日本	健康な日本人 20 歳以上 65 歳未満	・中和抗体保有 率 <sup>[b]</sup>	本剤 1.0 mL 筋肉内群 (KD-357)	109	105 (FAS)	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28
		・中和抗体価	現行ワクチン 1.0 mL 皮下群 (現行ワクチン)	111	107 (FAS)	現行ワクチン 1.0 mL、 皮下 Day 0, 28, 208
357P2/3 第Ⅱ/Ⅲ相 評価資料 日本	健康な日本人 20 歳未満	・中和抗体保有 率 ・中和抗体価	本剤 1.0 mL 筋肉内群 (KD-357)	34	34 (FAS)	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28
357P1 第Ⅰ相 評価資料 日本	健康な日本人 成人男性 20 歳以上 40 歳以下	・中和抗体保有 率 ・中和抗体価	本剤 1.0 mL 筋肉内群 (KD-357)	30	29 (FAS)	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28
			現行ワクチン 1.0 mL 皮下群 (対照薬)	30	29 (FAS)	現行ワクチン 1.0 mL、 皮下 Day 0, 28, 208
V49_23 第Ⅲ相 評価資料 ドイツ、 オースト リア、ス イス	健康な者 18 歳以上 65 歳以下	・中和抗体保有 率 ・中和抗体価	本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV <sub>1</sub> 通 常 <sup>[c]</sup> 群 (ConRabies/JE)	167	157 (Day 56 PPS)	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28 <sup>[d]</sup>
			本剤 1.0 mL 筋肉内短期 <sup>[d]</sup> JEV <sub>1</sub> 短期 <sup>[e]</sup> 群 (AccRabies/JE)	217	204 (Day 56 PPS)	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 3, 7 <sup>[d]</sup>
			本剤 1.0 mL 筋肉内群 (Rabies)	221	204 (Day 56 PPS)	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28 <sup>[d]</sup>
			JEV <sub>1</sub> 通常群 (JE)	56	-	-

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.1.1-1 曝露前免疫の免疫原性を評価した試験の要約（2/2）

試験名 試験の相 資料区分 実施国	対象	免疫原性 評価項目	試験群 (Group[a])	登録 例数 (名)	免疫原性 解析対象 (名)	狂犬病ワクチンの 用法・用量
M49P2 第Ⅱ相 評価資料 タイ	健康な小児 12箇月以上 18箇月以下	・中和抗体保有率 ・中和抗体価	本剤 1.0 mL 筋肉内 <sup>[f]</sup> 群 (Full IM)	44 (36 <sup>[i]</sup> )	30 (Day 393 PP)	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28, 365
			本剤 0.5 mL 筋肉内 <sup>[f]</sup> 群 (Half IM)	45 (38 <sup>[i]</sup> )	31 (Day 393 PP)	本剤 0.5 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28, 365
			本剤 0.1 mL 皮内 3 回 <sup>[f]</sup> 群 (3do ID)	44 (39 <sup>[i]</sup> )	32 (Day 393 PP)	本剤 0.1 mL、皮内 Day 0, 7, 28, 365
			本剤 0.1 mL 皮内 2 回 <sup>[f]</sup> 群 (2 do ID)	44 (34 <sup>[i]</sup> )	28 (Day 393 PP)	本剤 0.1 mL、皮内 Day 0, 28, 365
			JEV <sub>B</sub> <sup>[g]</sup> 群 (JE)	23 (15 <sup>[i]</sup> )	-	-
7USA-40 1RA 第Ⅳ相 参考資料 米国	健康な者 18歳以上	・中和抗体保有率 ・中和抗体価	本剤 1.0 mL 筋肉内群 (PCECV)	83	82 (PP)	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28
			HDCV <sup>[h]</sup> 1.0 mL 筋肉内群 (HDCV)	82	79 (PP)	HDCV 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28

- [a] Group : 各試験での試験群の記載名
- [b] 中和抗体価が 0.5 IU/mL 以上の被験者の割合（以下、中和抗体保有率）
- [c] JEV<sub>I</sub> 通常 : JEV<sub>I</sub> 0.5 mL を Day 0, 28 に筋肉内接種
- [d] 本剤 1.0 mL 筋肉内短期 : 本剤 1.0 mL を Day 0, 3, 7 に 3 回筋肉内接種
- [e] JEV<sub>I</sub> 短期 : JEV<sub>I</sub> 0.5 mL を Day 0, 7 に 2 回筋肉内接種
- [f] JEV<sub>B</sub> を併用接種。JEV<sub>B</sub> 0.25 mL を Day 0, 7, 365 に 3 回皮下接種
- [g] JEV<sub>B</sub> : JEV<sub>B</sub> 0.25 mL を Day 0, 7, 365 に 3 回皮下接種
- [h] HDCV : Sanofi Pasteur が製造するヒト 2 倍体細胞を用いて製造された第一世代の細胞培養狂犬病ワクチン。
- [i] Day 365 の追加接種を受けた被験者数
- [j] V49\_23 試験（評価資料）では、1 回目接種日を Day 1 と設定したため、治験実施計画書での接種間隔は Day 1, 8, 29 又は Day 1, 4, 8 であるが、本申請書では Day 0, 7, 28 又は Day 0, 3, 7 で記載する。

### 2.5.4.1.2 試験デザイン、免疫原性の評価方法

試験デザイン、評価対象集団、対照薬、用法・用量、評価項目、評価時期、目標被験者数は、「2.7.3.1.1 背景及び概観（3）治験デザイン」参照。

#### （1）評価項目

免疫原性評価は WHO が推奨する基準 [文献 1] 及び予防接種諮問委員会（以下、ACIP）が推奨する基準 [文献 15] に基づき、狂犬病ウイルスに対する中和抗体とした。WHO/ACIP の基準を表 2.5.4.1.2-1 に示す。

中和抗体価の測定は、狂犬病ウイルスに対する中和抗体を測定するための一般的な方法である迅速蛍光焦点抑制試験法 (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test) (以下、RFFIT 法) を用いた。WHO は RFFIT 法にて狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定し、0.5 IU/mL 以上あれば狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベルとしている [文献 1]。したがって、全試験で狂犬病ウイルスに対する中和抗体を RFFIT 法で測定し、狂犬病ワクチン接種後の適切な免疫応答レベ

## 2.5 臨床に関する概括評価

ルとされている 0.5 IU/mL 以上を満たす被験者の割合（中和抗体保有率）を評価した。

表 2.5.4.1.2-1 狂犬病ワクチンを評価するための WHO/ACIP 基準

力値の WHO 基準
全ての濃縮・精製された細胞培養及び孵化卵を用いて製造された狂犬病ワクチンは、1回の筋肉内接種（ワクチンの種類に応じて、接種量は 0.5 mL 又は 1.0 mL）あたり WHO 推奨の力値 $\geq 2.5$ IU に適合していなければならない。
WHO が示すワクチン接種に対する適切な応答（血清中の中和抗体保有率）
RFFIT 法にて測定した場合、狂犬病ウイルスに対する中和抗体の血清中の最低濃度は 0.5 IU/mL である。健康な被接種者の場合、このレベルの中和抗体値は RIG の同時接種の有無及び年齢によらず、曝露後免疫の 14 日目までに、ほとんどの被接種者で得られる。 狂犬病ウイルスに対する中和抗体値が $<0.5$ IU/mL に減少した場合のみ、追加免疫が推奨される。
力値の ACIP 基準
1 回接種の力値は、狂犬病ウイルス抗原 1.0 mL あたり $\geq 2.5$ IU である（WHO ガイドラインと同様）。
ACIP が示すワクチン接種に対する適切な応答（血清中の抗体保有率）
RFFIT 法での血清希釈 1 : 5 における完全な中和のエビデンス（0.1~0.2 IU/mL に相当）が、狂犬病ワクチン接種に対する適切な応答とみなされることが、ACIP ガイドラインに明記されている。 狂犬病ウイルスに対する中和抗体値が上記のレベル未満に減少した場合、追加免疫を行う。

### (2) 評価時期

本剤の曝露前免疫の用法・用量は、「本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種」であり、主たる評価時期を以下のように設定した。

357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）、357P1 試験（評価資料）、M49P2 試験（評価資料）、7USA-401RA 試験（参考資料）では、Day 49 を主たる評価時期とした。さらに M49P2 試験（評価資料）では、追加接種後の主たる評価時期を Day 372 及び Day 393（追加接種の 7 日後及び 28 日後）とした。

V49\_23 試験（評価資料）では、主たる評価時期を本剤の最終接種の 1 週間後（本剤を Day 0, 7, 28 に接種した本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>I</sub> 通常群及び本剤 1.0 mL 筋肉内群では Day 35、本剤を Day 0, 3, 7 に接種した本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>I</sub> 短期群では Day 14）とした。

### 2.5.4.1.3 対象となった被験者集団の特性

全試験で治験薬が 1 回以上接種された被験者の総数は 1,339 名であり、成人（国内試験では 20 歳以上、海外試験では 18 歳以上）1,105 人、小児（国内試験では 20 歳未満、海外試験では 18 歳未満）234 人であった。（図 2.7.3.1.3-1、図 2.7.3.1.3-2、図 2.7.3.1.3-3、表 2.7.3.1.3-7、表 2.7.3.1.3-8、表 2.7.3.1.3-9 参照）

国内で実施した 357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）及び 357P1 試験（評価資料）で治験薬が 1 回以上接種された被験者の総数は 314 名であり、成人（20 歳以上）280 人、小児（20 歳未満）34 人であった（図 2.7.3.1.3-1、図 2.7.3.1.3-2、図 2.7.3.1.3-3 参照）。

海外で実施した V49\_23 試験（評価資料）、M49P2 試験（評価資料）及び 7USA-401RA 試験

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

(参考資料) で治験薬が 1 回以上接種された被験者の総数は 1,025 名であり、成人 (18 歳以上) 825 人、小児 (18 歳未満) 200 人であった (表 2.7.3.1.3-7、表 2.7.3.1.3-8、表 2.7.3.1.3-9 参照)。各試験内の各群で人口統計学的特性に著しい不均衡は認められなかった。

### 2.5.4.1.4 個々の試験成績に関する概括評価

#### (1) 357P3 試験 (評価資料) 成績に関する概括評価 ..... 5.3.5.1.2

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

両群とも、Day 0, 28, 49, 208, 229 に採血し狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。

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。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。また、副次評価は、本剤を 3 回筋肉内接種した 21 日後 (Day 49) と現行ワクチンを 3 回皮下接種した 21 日後 (Day 229) の幾何平均抗体価を確認することとした。

357P3 試験 (評価資料) の FAS は 212 名 (本剤 1.0 mL 筋肉内群 105 名、現行ワクチン 1.0 mL 皮下群 107 名) であった。

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。また、幾何平均抗体価 (95% 信頼区間) は、本剤 1.0 mL 筋肉内群 6.44 (5.36 - 7.74) IU/mL、現行ワクチン 1.0 mL 皮下群 5.64 (4.56 - 6.98) IU/mL であった。

357P3 試験 (評価資料) での本剤又は現行ワクチンの 3 回接種後 (Day 49 又は Day 229) の中和抗体保有率、中和抗体保有率の差及び幾何平均抗体価を表 2.5.4.1.4-1 に示す。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.1.4-1 治験薬 3 回接種後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率、中和抗体保有率の差及び幾何平均抗体価（357P3 試験）

試験群	狂犬病ワクチンの用法・用量	被験者数	3回接種後(Day)	中和抗体保有率(%) (両側 95%信頼区間)	抗体保有：抗体価 0.5 IU/mL 以上	
					中和抗体保有率の差の信頼区間 : Newcombe 法に基づいた両側 95%信頼区間	幾何平均抗体価の信頼区間 : t 分布に基づいた両側 95%信頼区間
本剤 1.0 mL 筋肉内群	本剤 1.0 mL、筋肉内、Day 0, 7, 28	105	49	99.0 (94.8 - 99.8)	1.0 (-3.5 - 5.9)	6.44 (5.36 - 7.74)
現行ワクチン 1.0 mL 皮下群	現行ワクチン 1.0 mL、皮下、Day 0, 28, 208	103	229	98.1 (93.2 - 99.5)		5.64 (4.56 - 6.98)

[5.3.5.1.2 表 14.2.1-F、表 14.2.2-F 改変]

### (2) 357P2/3 試験（評価資料）成績に関する概括評価 ..... 5.3.5.2.1

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 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）群を設定した。Day 0, 28, 49 に採血し狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。

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。評価時点は、本剤を 3 回筋肉内接種した 21 日後（Day 49）とした。

357P2/3 試験（評価資料）の FAS は 34 名であった。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。

357P2/3 試験（評価資料）での本剤 3 回接種後（Day 49）の中和抗体保有率及び幾何平均抗体価を表 2.5.4.1.4-2 に示す。

表 2.5.4.1.4-2 治験薬 3 回接種後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率及び幾何平均抗体価（357P2/3 試験）

試験群	狂犬病ワクチンの用法・用量	被験者数	3回接種後(Day)	中和抗体保有率(%) (両側 95%信頼区間)	抗体保有：抗体価 0.5 IU/mL 以上	
					中和抗体保有率の信頼区間 : Wilson スコア法に基づいた両側 95%信頼区間	幾何平均抗体価の信頼区間 : t 分布に基づいた両側 95%信頼区間
本剤 1.0 mL 筋肉内群	本剤 1.0 mL、筋肉内、Day 0, 7, 28	34	49	100.0 (89.8 - 100.0)		10.71 (8.06 - 14.23)

[5.3.5.2.1 表 14.2.1-F、表 14.2.2-F 改変]

### (3) 357P1 試験（評価資料）成績に関する概括評価 ..... 5.3.5.1.1

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。

## 2.5 臨床に関する概括評価

- 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

両群とも、Day 0, 7, 28, 49, 208, 229 に採血し狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。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と幾何平均抗体価で評価した。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。また、本剤に関する副次評価は、本剤を 3 回筋肉内接種した 21 日後 (Day 49) の幾何平均抗体価とした。

357P1 試験（評価資料）の FAS は 58 名（本剤 1.0 mL 筋肉内群 29 名、現行ワクチン 1.0 mL 皮下群 29 名）であった。

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。また、幾何平均抗体価（95%信頼区間）は、本剤 1.0 mL 筋肉内群 11.04 (8.15 - 14.95) IU/mL、現行ワクチン 1.0 mL 皮下群 5.54 (3.35 - 9.16) IU/mL であった。現行ワクチンに対する本剤の幾何平均抗体価の比（95%信頼区間）は 1.99 (1.13 - 3.50) であり、本剤の幾何平均抗体価は現行ワクチンと比較して高かった。

357P1 試験（評価資料）での本剤又は現行ワクチンの 3 回接種後（Day 49 又は Day 229）の中和抗体保有率、幾何平均抗体価及び幾何平均抗体価の比を表 2.5.4.1.4-3 に示す。

表 2.5.4.1.4-3 治験薬 3 回接種後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率、幾何平均抗体価及び幾何平均抗体価の比（FAS）（357P1 試験）

解析対象：FAS						
試験群	狂犬病ワクチンの用法・用量	被験者数	3 回接種後 (Day)	中和抗体保有率 (%) (両側 95%信頼区間)	幾何平均抗体価 (IU/mL) (両側 95%信頼区間)	幾何平均抗体価の比 (本剤 1.0 mL 筋肉内群/ 現行ワクチン 1.0 mL 皮下群) (両側 95%信頼区間)
本剤 1.0 mL 筋肉内群	本剤 1.0 mL、筋肉内、Day 0, 7, 28	29	49	100.0 (88.3 - 100.0)	11.04 (8.15 - 14.95)	1.99 (1.13 - 3.50)
現行ワクチン 1.0 mL 皮下群	現行ワクチン 1.0 mL、皮下、Day 0, 28, 208	27	229	100.0 (87.5 - 100.0)	5.54 (3.35 - 9.16)	

[5.3.5.1.1 表 14.2.1-4-F、表 14.2.1-5-F 改変]

### (4) V49\_23 試験（評価資料）成績に関する概括評価 ..... 5.3.5.1.3

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<sub>I</sub>併用又は単独で接種し、本剤及び JEV<sub>I</sub>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<sub>I</sub>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<sub>I</sub>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<sub>I</sub>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<sub>I</sub>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

## 2.5 臨床に関する概括評価

- JEV<sub>I</sub>通常群：JEV<sub>I</sub> 0.5 mL を Day 0, 28 に 2 回筋肉内接種

いずれの群も、Day 0, 7, 14, 21, 35, 56, 90, 180, 365 に採血し、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価並びに日本脳炎ウイルスに対する中和抗体価を測定した。

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。主要評価は、中和抗体保有率を指標とし、本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>I</sub>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。また、副次評価では、中和抗体保有率及び幾何平均抗体価を評価した。

V49\_23 試験（評価資料）の Day 56 PPS は 614 名（本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>I</sub>通常群 157 名、本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>I</sub>短期群 204 名、本剤 1.0 mL 筋肉内群 204 名、JEV<sub>I</sub>通常群 49 名）であった。

主要評価である本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>I</sub>短期群の Day 14 と本剤 1.0 mL 筋肉内群の Day 35 での狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率はいずれも 100% であり、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<sub>I</sub>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<sub>I</sub>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。

V49\_23 試験（評価資料）での各群の 3 回接種後 (Day 35 又は Day 14) の中和抗体保有率、中和抗体保有率の差及び幾何平均抗体価を表 2.5.4.1.4-4 に示す。

表 2.5.4.1.4-4 本剤 3 回接種後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率、中和抗体保有率の差  
及び幾何平均抗体価 (V49\_23 試験)

解析対象：PPS

試験群	狂犬病ワクチンの用法・用量	被験者数	3 回接種後 (Day)	中和抗体保有率 (%) (両側 95% 信頼区間)	幾何平均抗体価 (IU/mL) (両側 95% 信頼区間)
本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV <sub>I</sub> 通常群	本剤 1.0 mL、筋肉内、Day 0, 7, 28	157	35	100 [a] (98 - 100)	14 [a] (12 - 17)
本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV <sub>I</sub> 短期群	本剤 1.0 mL、筋肉内、Day 0, 3, 7	209	14	100 [b] (97 - 100)	26 [b] (22 - 30)
本剤 1.0 mL 筋肉内群	本剤 1.0 mL、筋肉内、Day 0, 7, 28	207	35	100 [a] (97 - 100)	13 [a] (11 - 15)
JEV <sub>I</sub> 通常群	[c]	[c]	[c]	[c]	[c]
中和抗体保有率の差 (%) (両側 97.5% 信頼区間)					
(本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV <sub>I</sub> 短期群 - 本剤 1.0 mL 筋肉内群)					
0 (-2.8 - 2.8)					

[a] Day 35 PPS

[b] Day 14 PPS

[c] - : 該当なし

[5.3.5.1.3 Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.1.3、Table 14.2.1.8 改変]

### (5) M49P2 試験（評価資料）成績に関する概括評価 ..... 5.3.5.1.4

12 箇月以上 18 箇月以下の健康な小児を対象に、本剤と JEV<sub>B</sub> 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。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 0.25 mL を Day 0, 7 に 2 回皮下接種
- JEV<sub>B</sub> : JEV<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 0.25 mL を追加接種した。また、Day 0, 49, 365, 372, 393 に採血し狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。

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。

M49P2 試験（評価資料）の Day 393 PP は 136 名（本剤 1.0 mL 筋肉内群 30 名、本剤 0.5 mL 筋肉内群 31 名、本剤 0.1 mL 皮内 3 回群 32 名、本剤 0.1 mL 皮内 2 回群 28 名、JEV<sub>B</sub> 群 15 名）であった。

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。

M49P2 試験（評価資料）での各群の 3 回接種後（Day 49）の中和抗体保有率及び幾何平均抗体価を表 2.5.4.1.4-5 に示す。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.1.4-5 本剤 3 回接種後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率及び幾何平均抗体価  
(M49P2 試験)

解析対象 : Day 393 PP

試験群	狂犬病ワクチンの用法・用量	被験者数	測定時点(Day)	中和抗体保有率(%) (両側 95%信頼区間)	幾何平均抗体価(IU/mL) (両側 95%信頼区間)
本剤 1.0 mL 筋肉内群	本剤 1.0 mL、筋肉内、Day 0, 7, 28, 365	30	49 <sup>[a]</sup>	100 (88 - 100)	22 (15 - 31)
			365 <sup>[b]</sup>	100 (88 - 100)	4.01 (2.87 - 5.59)
			372 <sup>[c]</sup>	100 (88 - 100)	190 (121 - 299)
			393 <sup>[d]</sup>	100 (88 - 100)	150 (95 - 235)
本剤 0.5 mL 筋肉内群	本剤 0.5 mL、筋肉内、Day 0, 7, 28, 365	31	49 <sup>[a]</sup>	100 (89 - 100)	29 (21 - 41)
			365 <sup>[b]</sup>	100 (89 - 100)	3.74 (2.7 - 5.19)
			372 <sup>[c]</sup>	100 (89 - 100)	161 (103 - 251)
			393 <sup>[d]</sup>	100 (89 - 100)	208 (134 - 325)
本剤 0.1 mL 皮内 3 回群	本剤 0.1 mL、皮内、Day 0, 7, 28, 365	32	49 <sup>[a]</sup>	100 (89 - 100)	5.86 (4.17 - 8.22)
			365 <sup>[b]</sup>	97 (84 - 100)	1.23 (0.89 - 1.7)
			372 <sup>[c]</sup>	100 (89 - 100)	25 (16 - 38)
			393 <sup>[d]</sup>	100 (89 - 100)	30 (19 - 46)
本剤 0.1 mL 皮内 2 回群	本剤 0.1 mL、皮内、Day 0, 28, 365	28	49 <sup>[e]</sup>	100 (88 - 100)	5.88 (4.09 - 8.45)
			365 <sup>[b]</sup>	61 (41 - 78)	0.45 (0.32 - 0.64)
			372 <sup>[c]</sup>	100 (88 - 100)	13 (8 - 20)
			393 <sup>[d]</sup>	100 (88 - 100)	11 (7 - 18)
JEV <sub>B</sub> 群	- <sup>[f]</sup>	- <sup>[f]</sup>	- <sup>[f]</sup>	- <sup>[f]</sup>	- <sup>[f]</sup>

[a] 3 回接種 21 日後

[b] 追加接種時

[c] 追加接種の 7 日後

[d] 追加接種の 28 日後

[e] 2 回接種 21 日後

[f] - : 該当なし

[5.3.5.1.4 Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.1.3.1 改変]

### (6) 7USA-401RA 試験（参考資料）成績に関する概括評価 ..... 5.3.5.1.7

18 歳以上の健康な者を対象に、本剤又は HDCV を Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種し、Day 49 での本剤と HDCV の免疫原性の同等性を示すことを目的として、多施設共同単盲検ランダム化並行群間比較試験を米国で実施した。

試験群は、以下の 2 群を設定した。

- 本剤 1.0 mL 筋肉内 : 本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種
- HDCV1.0 mL 筋肉内 : HDCV1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種

両群とも、Day 0（厳密には 1 回目接種の 2 日前）, 28, 49 に採血し狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。

免疫原性の主要評価は、本剤又は HDCV を 3 回筋肉内接種した 21 日後（Day 49）の幾何平均抗体価とした。また、副次評価では、本剤又は HDCV を 2 回筋肉内接種した 21 日後（Day 28）及び 3 回筋肉内接種した 21 日後（Day 49）の中和抗体保有率を確認した。

7USA-401RA 試験（参考資料）の PP は 161 名（本剤 1.0 mL 筋肉内群 82 名、HDCV1.0 mL 筋肉内群 79 名）であった。

主要評価である本剤又は HDCV を 3 回筋肉内接種した 21 日後（Day 49）の幾何平均抗体価（95%信頼区間）は、本剤 1.0 mL 筋肉内群 25.3 (21.2 - 30.2) IU/mL、HDCV1.0 mL 筋肉内群 25.8 (22.0 - 30.3) IU/mL であった。幾何平均抗体価の比（HDCV1.0 mL 筋肉内群／本剤 1.0 mL 筋肉内群）（両側 90%信頼区間）は 1.020 (0.837 - 1.243) 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（HDCV1.0 mL 筋肉内群／本剤 1.0 mL 筋肉内群）」の両側信頼区

## 2.5 臨床に関する概括評価

間が、あらかじめ規定した許容差範囲内 (0.67 - 1.5) であること」を満たしており、本剤と HDCV の免疫原性の同等性が確認できた。また、本剤又は HDCV を 2 回筋肉内接種した 21 日後 (Day 28) 及び 3 回筋肉内接種した 21 日後 (Day 49) での中和抗体保有率は、いずれの群も 100% であった (2 回筋肉内接種後の中和抗体保有率は 5.3.5.1-7 Table 8.4 参照)。

7USA-401RA 試験 (参考資料) での各群の 3 回筋肉内接種後 (Day 49) の中和抗体保有率及び幾何平均抗体値を表 2.5.4.1.4-6 に示す。

表 2.5.4.1.4-6 治験薬 3 回接種後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率及び幾何平均抗体値  
(7USA-401RA 試験)

解析対象 : PP

試験群	狂犬病ワクチンの用法・用量	被験者数	3 回接種後 (Day)	中和抗体保有率 (%)	幾何平均抗体値 (IU/mL) (両側 95% 信頼区間)	幾何平均抗体値の比 HDCV 1.0 mL 筋肉内 ／本剤 1.0 mL 筋肉内 (両側 90% 信頼区間)
本剤 1.0 mL 筋肉内群	本剤 1.0 mL、筋肉内、Day 0, 7, 28	82	49	100.0	25.3 (21.2 - 30.2)	
HDCV 1.0 mL 筋肉内群	HDCV 1.0 mL、筋肉内、Day 0, 7, 28	79	49	100.0	25.8 (22.0 - 30.3)	1.020 (0.837 - 1.243)

[5.3.5.1.7 Table 8.1、Table 8.2、Table 8.4 改変]

### 2.5.4.1.5 免疫原性に関する試験間の比較

各試験間の免疫原性の比較は、試験が異なるため、異なる時期に測定されているという条件のもと実施した。

免疫原性評価は WHO が推奨する基準 [文献 1] 及び ACIP が推奨する基準 [文献 15] に基づき、狂犬病ウイルスに対する中和抗体とし、中和抗体値の測定は、狂犬病ウイルスに対する中和抗体を測定するための一般的な方法である RFFIT 法を用いた。

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) の中和抗体保有率を、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) の計 6 試験で評価した。

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) の中和抗体保有率は 99.0%～100% であった (表 2.7.3.1.3-16 参照)。

### 2.5.4.1.6 全対象集団及び各部分集団における適応ごとの免疫原性の比較

背景因子別の部分集団での免疫原性を以下の試験で比較した。

357P3 試験 (評価資料) では、年齢、性別、基礎疾患の有無、接種要注意者及び接種要注意事項への該当・非該当の部分集団で免疫原性を確認した。その結果、用法・用量の変更を考慮するなど特別な留意が必要となるような差異は無かった。

357P2/3 試験 (評価資料) では、年齢、性別、基礎疾患の有無、接種要注意者及び接種要注意事項への該当・非該当の部分集団で免疫原性を確認した。その結果、用法・用量の変更を考

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

慮するなど特別な留意が必要となるような差異は無かった。

357P1 試験（評価資料）では、既往歴、基礎疾患の有無、アレルギーの有無の部分集団で免疫原性を確認した。その結果、用法・用量の変更を考慮するなど特別な留意が必要となるような差異は無かった（「2.7.3.1.3 (3) 部分集団における結果の比較」参照）。

海外臨床試験で解析した部分集団は異なる。国内臨床試験と同じ部分集団解析として、性別での部分集団解析の結果を示す。

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）にて、性別の部分集団で免疫原性を確認した。その結果、用法・用量の変更を考慮するなど特別な留意が必要となるような差異は無かった（表 2.7.3.1.3-21 参照）。

### 2.5.4.1.7 日本以外の他地域のデータの外挿

以下の理由により、本剤は民族的要因による影響を受けにくいものであると判断した。

- ・ 本剤はワクチンであり、遺伝多型を有する酵素によるクリアランスや代謝の影響は受けない薬剤である。
- ・ 本剤は筋肉内接種により、筋肉内に接種された抗原が抗原提示細胞に貪食され作用を発現するため、食事の影響を受けない。
- ・ 海外臨床試験成績において、接種スケジュール、接種経路、接種用量、評価時期、抗体測定法が同じ試験成績を比較した結果、民族間で免疫原性に違いはなかった。また、成人と小児の間にも免疫原性に違いはなかった。安全性に関しても、民族及び年齢に関わらず、臨床的に許容される安全性を有していた。
- ・ 本剤が販売及び使用されている様々な国から得られた医薬品安全性情報にて、全ての国と人々での良好な安全性と適切な有効性が示されている。
- ・ 米国、タイなどの狂犬病流行国で実施した臨床試験や狂犬病非流行地域である EU で実施した臨床試験で、本剤接種前の中和抗体値が 0.5 IU/mL 以上の被験者はほとんどいなかったことから、日本（狂犬病非流行国）と海外（狂犬病流行国又は狂犬病非流行国）の違いがあっても、組入れられる被験者のベースラインに大きな違いは生じない。

これらを踏まえた上で、357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）及び 357P1 試験（評価資料）の国内臨床試験の免疫原性と、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）の海外臨床試験の免疫原性について、狂犬病ウイルスに対する中和抗体値を RFFIT 法で測定した。その結果、本剤接種後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率の類似性が確認できたことから、海外臨床試験成績を外挿可能と判断し、日本での臨床データパッケージに含めることは妥当と考えた。

### 2.5.4.1.8 同種同効薬との比較

357P3 試験（評価資料）及び 357P1 試験（評価資料）では、国内で使用されている現行ワクチンを対照薬として使用した。本試験の結果から、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 49）の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率は、現行ワクチン

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

1.0 mL を 1 回量として Day 0, 28, 208 に 3 回皮下接種した後（Day 229）の中和抗体保有率に劣らないことが確認された（表 2.5.4.1.4-1、表 2.5.4.1.4-3 参照）。

7USA-401RA 試験（参考資料）では、HDCV を対照薬として使用した。本試験の結果から、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 49）の幾何平均抗体価は、HDCV 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 49）の幾何平均抗体価に劣らないことが確認された（表 2.5.4.1.4-6 参照）。

以上のことから、本剤の曝露前免疫に関する免疫原性は同種同効薬に劣らないと考える。

### 2.5.4.1.9 抗体の持続

357P3 試験（評価資料）、357P1 試験（評価資料）、V49\_23 試験（評価資料）及び M49P2 試験（評価資料）にて、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狂犬病ウイルスに対する中和抗体の持続を中和抗体保有率で確認した。

357P3 試験（評価資料）では Day 208 に 54.5%、Day 229 に 48.5%、357P1 試験（評価資料）では Day 208 に 80.8%、Day 229 に 65.4%、V49\_23 試験（評価資料）では Day 365 に本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>I</sub> 通常群 76%、本剤 1.0 mL 筋肉内群 80%、M49P2 試験（評価資料）では Day 365 に 100% であった（表 2.7.3.1.5-1 参照）。

M49P2 試験（評価資料）にて、本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種した後の狂犬病ウイルスに対する中和抗体の持続を中和抗体保有率で確認した。Day 365 で中和抗体保有率は 97% であった（表 2.7.3.1.5-1 参照）。

以上の結果より、試験間での中和抗体保有率の差異はあるが、本剤を曝露前免疫の用法・用量で 3 回接種し 1 年後の中和抗体の持続が確認できた。

### 2.5.4.1.10 追加接種の効果

M49P2 試験（評価資料）にて、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 1 年後（Day 365）に、本剤 1.0 mL を 1 回量として 1 回筋肉内に追加接種した。その結果、追加接種後（Day 372 及び Day 393）の中和抗体保有率はいずれの測定時点も 100% であった（表 2.7.3.1.5-2 参照）。また、追加接種前（Day 365）に対する追加接種後（Day 372）の幾何平均抗体価上昇（95% 信頼区間）は、47 倍（30 倍 - 76 倍）であり、追加接種による中和抗体価の上昇が確認できた（表 2.7.3.1.5-3 参照）。

M49P2 試験（評価資料）にて、本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種した 1 年後（Day 365）に、本剤 0.1 mL を 1 回量として 1 回皮内に追加接種した。その結果、追加接種後（Day 372 及び Day 393）の中和抗体保有率はいずれの測定時点も 100% であった（表 2.7.3.1.5-2 参照）。また、追加接種前（Day 365）に対する追加接種後（Day 372）の幾何平均抗体価上昇（95% 信頼区間）は、20 倍（13 倍 - 32 倍）であり、追加接種による中和抗体価の上昇が確認できた（表 2.7.3.1.5-3 参照）。

以上の結果より、本剤の追加接種の効果が確認できた。

### 2.5.4.1.11 他の医薬品との併用

V49\_23 試験（評価資料）及び M49P2 試験（評価資料）では、本剤を接種する際に日本脳炎

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

ワクチン（V49\_23 試験（評価資料）では JEV<sub>I</sub>、M49P2 試験（評価資料）では JEV<sub>B</sub>）を同時接種した。日本脳炎ワクチンを同時接種したことによる中和抗体保有率への影響及び幾何平均抗体価への影響は、いずれの群もなかった。したがって、日本脳炎ワクチンの同時接種は、本剤の有効性に影響ないと考える（表 2.7.3.1.3-23 参照）。

### 2.5.4.1.12 他の狂犬病ワクチンとの互換性

細胞培養又は孵化卵を用いて製造された狂犬病ワクチンの互換は推奨されていない〔文献 1〕。

現在までに、本剤と他の狂犬病ワクチンの互換性は評価されていない。しかし、曝露前免疫時に使用した狂犬病ワクチンが PCECV 又は HDCV のいずれかによらず、適切な免疫応答が得られた被験者の場合、追加接種では PCECV 又は HDCV ともに有効であることが示されている〔文献 4〕。

### 2.5.4.1.13 観察された効果の大きさの臨床的意義

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 が提唱する中和抗体価の基準は、0.5 IU/mL 以上である。

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、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 Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種することで、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。

### 2.5.4.1.14 用法・用量に関する考察

本剤を曝露前免疫の用法・用量で接種した後の免疫原性を確認した。曝露前免疫の用法・用量ごとの試験群、資料一覧を表 2.5.4.1.14-1 に示す。また、各試験の結果一覧を表 2.5.4.1.14-2 に示す。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

表 2.5.4.1.14-1 用法・用量ごとの試験群、資料一覧（曝露前免疫）

用法・用量	試験群	資料一覧（試験名）
本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種 <sup>[a]</sup>	本剤 1.0 mL 筋肉内群	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） 7USA-401RA 試験（参考資料）
	本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV <sub>i</sub> 通常群	V49_23 試験（評価資料）
本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種 <sup>[a]</sup>	本剤 0.1 mL 皮内 3 回群	M49P2 試験（評価資料）
本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7 に 3 回筋肉内接種	本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV <sub>i</sub> 短期群	V49_23 試験（評価資料）
本剤 0.5 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種	本剤 0.5 mL 筋肉内群	M49P2 試験（評価資料）
本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 28 に 2 回皮内接種	本剤 0.1 mL 皮内 2 回群	M49P2 試験（評価資料）

[a] 申請時の WHO 推奨の用法・用量

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.1.14-2 各試験での用法・用量ごとの中和抗体保有率（曝露前免疫）

資料区分	試験名	解析対象	試験群	用法・用量	中和抗体保有率 (%) (両側 95%信頼区間)	
					3回接種後	
評価	357P3	FAS	本剤 1.0 mL 筋肉内群	本剤 1.0 mL、筋肉内、 Day 0, 7, 28	Day 49	99.0 (94.8 - 99.8)
			現行ワクチン 1.0 mL 皮下群	現行ワクチン 1.0 mL、 皮下、Day 0, 28, 208	Day 229	98.1 (93.2 - 99.5)
評価	357P2/3	FAS	本剤 1.0 mL 筋肉内群	本剤 1.0 mL、筋肉内、 Day 0, 7, 28	Day 49	100 (89.8 - 100.0)
評価	357P1	FAS	本剤 1.0 mL 筋肉内群	本剤 1.0 mL、筋肉内、 Day 0, 7, 28	Day 49	100 (88.3 - 100.0)
			現行ワクチン 1.0 mL 皮下群	現行ワクチン 1.0 mL、 皮下、Day 0, 28, 208	Day 229	100.0 (87.5 - 100.0)
評価	V49_23	PPS	本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV <sub>I</sub> 通常群	本剤 1.0 mL、筋肉内、 Day 0, 7, 28 JEV <sub>I</sub> 0.5 mL、筋肉内、 Day 0, 28	Day 35	100 <sup>[a]</sup> (98 - 100)
			本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV <sub>I</sub> 短期群	本剤 1.0 mL、筋肉内、 Day 0, 3, 7 JEV <sub>I</sub> 0.5 mL、筋肉内、 Day 0, 7	Day 14	100 <sup>[b]</sup> (97 - 100)
			本剤 1.0 mL 筋肉内群	本剤 1.0 mL、筋肉内、 Day 0, 7, 28	Day 35	100 <sup>[a]</sup> (97 - 100)
評価	M49P2	PP	本剤 1.0 mL 筋肉内群	本剤 1.0 mL、筋肉内、 Day 0, 7, 28, 365 JEV <sub>B</sub> 0.25 mL、皮下、 Day 0, 7, 365	Day 49	100 <sup>[c]</sup> (88 - 100)
			本剤 0.5 mL 筋肉内群	本剤 0.5 mL、筋肉内、 Day 0, 7, 28, 365 JEV <sub>B</sub> 0.25 mL、皮下、 Day 0, 7, 365	Day 49	100 <sup>[c]</sup> (89 - 100)
			本剤 0.1 mL 皮内 3回群	本剤 0.1 mL、皮内、 Day 0, 7, 28, 365 JEV <sub>B</sub> 0.25 mL、皮下、 Day 0, 7, 365	Day 49	100 <sup>[c]</sup> (89 - 100)
			本剤 0.1 mL 皮内 2回群	本剤 0.1 mL、皮内、 Day 0, 28, 365 JEV <sub>B</sub> 0.25 mL、皮下、 Day 0, 7, 365	Day 49	100 <sup>[c]</sup> (88 - 100)
参考	7USA-401RA	PP	本剤 1.0 mL 筋肉内群	本剤 1.0 mL、筋肉内、 Day 0, 7, 28	Day 49	100
			HDCV1.0 mL 筋肉内群	HDCV1.0 mL、筋肉内、 Day 0, 7, 28	Day 49	100

[a] Day 35 PPS

[b] Day 14 PPS

[c] Day 393 PP

[5.3.5.1.2 表 14.2.1-F、5.3.5.2.1 表 14.2.1-F、5.3.5.1.1 表 14.2.1-4-F、5.3.5.1.3 Table 14.2.1.1.3、  
5.3.5.1.4 Table 14.2.1.1.1、5.3.5.1.7 Table 8.4 改変]

### (1) 接種量

#### 1) 本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種

357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）、357P1 試験（評価資料）、M49P2 試験（評価資料）及び 7USA-401RA 試験（参考資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群を、V49\_23 試験（評価

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

資料)にて本剤 1.0 mL 筋肉内群及び本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>I</sub>通常群を設定し、本剤を 3 回筋肉内接種した後 (Day 35 又は Day 49) 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。

### 2) 本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種

M49P2 試験 (評価資料) にて本剤 0.1 mL 皮内 3 回群を設定し、本剤を 3 回皮内接種した後 (Day 49) 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 100% であった。

### 3) その他の用法・用量

M49P2 試験 (評価資料) にて本剤 0.5 mL 筋肉内群を設定し、1 回あたり 0.5 mL で本剤を Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種した後 (Day 49) 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 100% であった。

以上の結果、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% であった。このことから、本剤を筋肉内に 1 回量として 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と考える。

#### (2) 接種回数

##### 1) 本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種

357P3 試験 (評価資料)、357P2/3 試験 (評価資料)、357P1 試験 (評価資料)、M49P2 試験 (評価資料) 及び 7USA-401RA 試験 (参考資料) にて本剤 1.0 mL 筋肉内群を、V49\_23 試験 (評価資料) にて本剤 1.0 mL 筋肉内群及び本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>I</sub>通常群を設定し、本剤を 3 回筋肉内接種した後 (Day 35 又は Day 49) 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。

また、各試験での本剤を 2 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 84.8%～100% であった。なお、M49P2 試験 (評価資料) では、2 回接種後の免疫原性を評価していない (表 2.7.3.1.4-3 参照)。

##### 2) 本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種

M49P2 試験 (評価資料) にて本剤 0.1 mL 皮内 3 回群を設定し、本剤を 3 回皮内接種した後 (Day 49) 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 100% であった (表 2.5.4.1.4-5 参照)。なお、2 回接種後の免疫原性は評価していない。

##### 3) その他の用法・用量

M49P2 試験 (評価資料) にて本剤 0.1 mL 皮内 2 回群を設定し、本剤を 2 回皮内接種した後 (Day 49) 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 100% であった (表 2.5.4.1.4-5 参照)。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

以上の結果、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

#### 1) 本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種

357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）、357P1 試験（評価資料）、M49P2 試験（評価資料）及び 7USA-401RA 試験（参考資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群を、V49\_23 試験（評価資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群及び本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>1</sub>通常群を設定し、本剤を Day 0, 7, 28 の接種間隔で 3 回筋肉内接種した後（Day 35 又は Day 49）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。

#### 2) 本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種

M49P2 試験（評価資料）にて本剤 0.1 mL 皮内 3 回群を設定し、本剤を Day 0, 7, 28 の接種間隔で 3 回皮内接種した後（Day 49）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 100% であった。

#### 3) その他の用法・用量

V49\_23 試験（評価資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>1</sub>短期群を設定し、Day 0, 3, 7 で本剤を 3 回筋肉内接種した後（Day 14）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 100% であった。

M49P2 試験（評価資料）にて本剤 0.1 mL 皮内 2 回群を設定し、Day 0, 28 で本剤を 2 回皮内接種した後（Day 49）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 100% であった。

以上の結果、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% であった。

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。

### (4) 接種経路

#### 1) 本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種

357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）、357P1 試験（評価資料）、M49P2 試験（評価資料）及び 7USA-401RA 試験（参考資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群を、V49\_23 試験（評価資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群及び本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>1</sub>通常群を設定し、本剤を 3 回筋肉内接種した後（Day 35 又は Day 49）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。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2) 本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種

M49P2 試験（評価資料）にて本剤 0.1 mL 皮内 3 回群を設定し、本剤を 3 回皮内接種した後（Day 49）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 100% であった。

### 3) その他の用法・用量

本剤の曝露前免疫における用法・用量で、接種経路が筋肉内又は皮内以外の接種群を設定した試験はない。

以上の結果、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% であった。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。

#### 2.5.4.1.15 曝露前免疫の免疫原性の結論

本剤の曝露前免疫の免疫原性を、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）及び M49P2 試験（評価資料）の評価資料 5 試験と、7USA-401RA 試験（参考資料）の参考資料 1 試験の計 6 試験で評価した。年齢・性別を問わず、本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内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 以上を満たした。また、1 年後の中和抗体の持続や追加接種による中和抗体の上昇も確認できた。

上記 6 試験の結果、本剤の狂犬病に対する予防効果が示され、これらの予防効果は類似したものであった。

また、357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）及び 357P1 試験（評価資料）の結果は、海外試験の結果と類似しており、狂犬病に対して高い予防効果を示すことが日本人に対して確認できた。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2.5.4.2 曝露後免疫

#### 2.5.4.2.1 免疫原性及び有効性（生存率）を評価した試験

本剤は、狂犬病の曝露前免疫及び曝露後免疫に使用される狂犬病ワクチンであり、筋肉内接種及び皮内接種される。

本剤の曝露後免疫の免疫原性は、V49\_24 試験（評価資料）及び V49\_25 試験（評価資料）の評価資料 2 試験と、7T-304RA 試験（参考資料）及び M49P1 試験（参考資料）の参考資料 2 試験の計 4 試験で評価した。また、本剤の有効性（生存率）は、7T-304RA 試験（参考資料）で評価した。

曝露後免疫の免疫原性及び有効性（生存率）を評価した臨床試験一覧を表 2.5.4.2.1-1 に示す。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.2.1-1 曝露後免疫の免疫原性及び有効性（生存率）を評価した試験一覧

試験名 試験の相 資料区分 実施国	対象	免疫原性 評価項目	試験群 (Group <sup>[a]</sup> )	登録 例数 (名)	免疫原性 解析対象 (名) (PPS)	狂犬病ワクチンの 用法・用量	
V49_24 第 III 相 評価資料 中国	健康な小児 及び健康な 成人 6 歳以上、 17 歳以下、 51 歳以上	・中和抗体保有率 <sup>[b]</sup> ・中和抗体価	健康 小児	本剤 Essen 群 (Essen)	Day 14	Day 42	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 3, 7, 14, 28 に各 1 回 <sup>[f]</sup>
					122	111	Day 0, 3, 7, 14, 28 に各 1 回 <sup>[f]</sup>
			健康 成人	本剤 Zagreb 群 (Zagreb)	Day 14	Day 42	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0 に 2 回、Day 7, 21 に 各 1 回 <sup>[f]</sup>
					121	113	Day 0 に 2 回、Day 7, 21 に 各 1 回 <sup>[f]</sup>
			健康 成人	本剤 Essen 群 (Essen)	Day 14	Day 42	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 3, 7, 14, 28 に各 1 回 <sup>[f]</sup>
					200	183	Day 0, 3, 7, 14, 28 に各 1 回 <sup>[f]</sup>
			健康 成人	本剤 Zagreb 群 (Zagreb)	Day 14	Day 42	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0 に 2 回、Day 7, 21 に 各 1 回 <sup>[f]</sup>
					201	188	Day 0 に 2 回、Day 7, 21 に 各 1 回 <sup>[f]</sup>
V49_25 第 IV 相 評価資料 インド	健康な者 18 歳以上	・中和抗体保有率 ・中和抗体価	本剤 Essen 群 (Essen)	124	120	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 3, 7, 14, 28 に各 1 回	
			本剤 Zagreb 群 (Zagreb)	126	124	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0 に 2 回、Day 7, 21 に 各 1 回	
7T-304RA 第 III 相 参考資料 タイ	72 時間以 内に狂犬病 が疑われる 又は狂犬病 と確認され ている動物 (顔、手、 首、指を咬 まれた場合 は 24 時間 以内) と接 触した者 年齢不問	・中和抗体保有率 ・中和抗体価 ・有効性（生存率）	本剤 Essen 群 (PCECV i.m.)	57 (30 <sup>[e]</sup> )	37 (16 <sup>[e]</sup> )	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 3, 7, 14, 30, 90 に各 1 回	
			本剤皮内 TRC <sup>[c]</sup> 群 (PCECV i.d.)	79 (44 <sup>[e]</sup> )	59 (28 <sup>[e]</sup> )	本剤 0.1 mL、皮内 Day 0, 3, 7 に各 2 回、Day 30, 90 に各 1 回	
			PVRV <sup>[d]</sup> 皮内 TRC 群 (PVRV i.d.)	75 (51 <sup>[e]</sup> )	59 (39 <sup>[e]</sup> )	PVRV 0.1 mL、皮内 Day 0, 3, 7 に各 2 回、Day 30, 90 に各 1 回	
M49P1 第 IV 相 参考資料 インド	健康な者 年齢不問 咬傷不問	・中和抗体保有率 ・中和抗体価	本剤 インド Essen 群 (Indian PCECV)	254	214	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 3, 7, 14, 30 に各 1 回	
			本剤 ドイツ Essen 群 (German PCECV)	86	71	Day 0, 3, 7, 14, 30 に各 1 回	

[a] Group : 各試験での試験群の記載名

[b] 中和抗体価が 0.5 IU/mL 以上の被験者の割合

[c] TRC : Thai Red Cross regimen。現在の TRC 法の用法・用量は「本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7, 28 に 2 回ずつ皮内接種」である。7T-304RA 試験（参考資料）実施当時の TRC 法の用法・用量は「本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7 に 2 回、Day 30, 90 に 1 回皮内接種」である。

[d] PVRV : Sanofi Pasteur が製造する精製ベロ細胞狂犬病ワクチン。

[e] Day 0 接種時に HRIG を併用した被験者数

[f] V49\_24 試験（評価資料）では、1 回目接種日を Day 1 と設定したため、治験実施計画書での接種間隔は Essen 法（Day 1, 4, 8, 15, 29）、Zagreb 法（Day 1, 8, 22）であるが、本申請書では Essen 法（Day 0, 3, 7, 14, 28）、Zagreb 法（Day 0, 7, 21）で記載する。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2.5.4.2.2 試験デザイン、免疫原性及び有効性（生存率）の評価方法

試験デザイン、評価対象集団、対照薬、用法・用量、評価項目、評価時期、目標被験者数は、「2.7.3.2.1 背景及び概観（3）治験デザイン」参照。

#### （1）評価項目

免疫原性の評価項目は、「2.5.4.1.2 試験デザイン、免疫原性の評価方法（1）評価項目」参照。

有効性（生存率）の評価項目は、7T-304RA 試験（参考資料）では観察期間中の生存率とした。

#### （2）評価時期

本剤の曝露後免疫の用法・用量は、Essen 法（5回又は6回接種）、Zagreb 法及び TRC 法（2-2-1-1）である。Essen 法（5回又は6回接種）若しくは Zagreb 法で接種した場合、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値 0.5 IU/mL 以上をほとんどの接種者が Day 14 までに得られるとされている〔文献 1〕。

したがって、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）では、Day 14 を免疫原性の主たる評価時期とした。また、7T-304RA 試験（参考資料）では、観察期間中を有効性（生存率）の評価時期とした。

### 2.5.4.2.3 対象となった被験者集団の特性

全試験で治験薬が 1 回以上接種された被験者の総数は 1440 名であり、18 歳以上 1092 人、17 歳以下 348 人であった（表 2.7.3.2.3-7、表 2.7.3.2.3-8、表 2.7.3.2.3-9、表 2.7.3.2.3-10、表 2.7.3.2.3-11、5.3.5.1.8 Appendix II.1、5.3.5.1.9 Appendix 16.2.4.1 参照）。各試験内の各群で人口統計学的特性に著しい不均衡は認められなかった。

### 2.5.4.2.4 個々の試験成績に関する概括評価

#### （1）V49\_24 試験（評価資料）成績に関する概括評価 ..... 5.3.5.1.5

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 Essen 群及び本剤 Zagreb 群を設定した。Day 0, 14, 42 に採血し、狂犬病ウイルスに対する中和抗体値を測定した。

本剤の免疫原性は、幾何平均抗体値及び中和抗体保有率で評価した。主要評価は、本剤を Zagreb 法で接種した後（Day 14）の幾何平均抗体値が、本剤を Essen 法（5 回接種）で接種した後（Day 14）の幾何平均抗体値に劣らないことを検証することとした。また、副次評価では Day 14, 42 での中和抗体保有率も確認した。

V49\_24 試験（評価資料）での PPS を以下に示す。

##### • Day 14 PPS

6 歳以上 17 歳以下の健康な小児：224 名（本剤 Zagreb 群 114 名、本剤 Essen 群 110 名）

51 歳以上の健康な成人：378 名（本剤 Zagreb 群 190 名、本剤 Essen 群 188 名）

## 2.5 臨床に関する概括評価

### ・ Day 42 PPS

6歳以上 17歳以下の健康な小児：224名（本剤 Zagreb 群 113名、本剤 Essen 群 111名）

51歳以上の健康な成人：371名（本剤 Zagreb 群 188名、本剤 Essen 群 183名）

主要評価である Day 14 での幾何平均抗体値の比（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「幾何平均抗体値の比（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。

また、副次評価である中和抗体保有率は、Day 14 では 6歳以上 17歳以下の健康な小児で本剤 Zagreb 群 100%、本剤 Essen 群 100%であり、51歳以上の健康な成人で本剤 Zagreb 群 99%、本剤 Essen 群 99%であった。Day 42 では、いずれの群も 100%であった。

V49\_24 試験（評価資料）での Day 14 の幾何平均抗体値及び幾何平均抗体値の比（本剤 Zagreb 群／本剤 Essen 群）を表 2.5.4.2.4-1 に、中和抗体保有率を表 2.5.4.2.4-2 に示す。

表 2.5.4.2.4-1 幾何平均抗体値及び幾何平均抗体値の比（V49\_24 試験）

解析対象：Day 14 PPS

測定時点 (Day)	6歳以上17歳以下の小児			51歳以上の成人		
	幾何平均抗体値 (IU/mL) (両側95%信頼区間)		幾何平均抗体値 の比 (Zagreb群 /Essen群)	幾何平均抗体値 (IU/mL) (両側95%信頼区間)		幾何平均抗体値 の比 (Zagreb群 /Essen群)
	本剤Zagreb群 (Zagreb <sup>1</sup> )	本剤Essen群 (Essen <sup>1</sup> )		N=190	N=188	
	N=114	N=110				
0	0.052 (0.048 - 0.056)	0.054 (0.05 - 0.058)	0.96 (0.87 - 1.06)	0.057 (0.052 - 0.063)	0.06 (0.055 - 0.066)	0.95 (0.84 - 1.09)
14	12 (10 - 14)	14 (12 - 16)	0.84 (0.69 - 1.02)	8.57 (7.34 - 10)	7.89 (6.75 - 9.21)	1.09 (0.87 - 1.35)

<sup>1</sup> 治験実施計画書での群名

[5.3.5.1.5 Table 14.2.1.2、Table 14.2.1.2.1 改変]

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.2.4-2 中和抗体保有率 (V49\_24 試験)

解析対象 : PPS

測定時点 (Day)	中和抗体保有率 (%)			
	6歳以上17歳以下の小児		51歳以上の成人	
	本剤Zagreb群 (Zagreb <sup>[a]</sup> )	本剤Essen群 (Essen <sup>[a]</sup> )	本剤Zagreb群 (Zagreb <sup>[a]</sup> )	本剤Essen群 (Essen <sup>[a]</sup> )
14	N=114	N=110	N=190	N=188
	114 (100%) <sup>[b]</sup> (97% - 100%)	110 (100%) <sup>[b]</sup> (97% - 100%)	189 (99%) <sup>[b]</sup> (97% - 100%)	187 (99%) <sup>[b]</sup> (97% - 100%)
42	N=113	N=111	N=188	N=183
	113 (100%) <sup>[c]</sup> (97% - 100%)	111 (100%) <sup>[c]</sup> (97% - 100%)	188 (100%) <sup>[c]</sup> (98% - 100%)	183 (100%) <sup>[c]</sup> (98% - 100%)

[a] 治験実施計画書での群名

[b] Day 14 PPS

[c] Day 42 PPS

[5.3.5.1.5 Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.1.1.4、Table 14.2.1.1.5 改変]

### (2) V49\_25 試験（評価資料）成績に関する概括評価 ..... 5.3.5.1.6

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 Essen 群及び本剤 Zagreb 群を設定した。Day 0, 7, 14, 42 に採血し、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。

本剤の免疫原性は、幾何平均抗体価及び中和抗体保有率で評価した。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。また、副次評価では、Day 7, 14, 42 での中和抗体保有率も確認した。

V49\_25 試験（評価資料）の PPS は 244 名（本剤 Zagreb 群 124 名、本剤 Essen 群 120 名）であった。

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。

また、副次評価である中和抗体保有率は、Day 7 では本剤 Zagreb 群 74%、本剤 Essen 群 97% であり、Day 14, 42 ではいずれの群も 100% であった。

V49\_25 試験（評価資料）での Day 14 の幾何平均抗体価及び幾何平均抗体価の比（本剤 Zagreb 群／本剤 Essen 群）を表 2.5.4.2.4-3 に、中和抗体保有率を表 2.5.4.2.4-4 に示す。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.2.4-3 幾何平均抗体価及び幾何平均抗体価の比 (V49\_25 試験)

解析対象 : PPS

測定時点 (Day)	幾何平均抗体価 (IU/mL) (両側95%信頼区間)		幾何平均抗体価の比 (本剤Zagreb群 /本剤Essen群)
	本剤Zagreb群 (Zagreb <sup>1</sup> )	本剤Essen群 (Essen <sup>1</sup> )	
	N=124	N=120	
0	0.09 (0.076 – 0.11)	0.099 (0.083 – 0.12)	0.91 (0.72 – 1.15)
14	12 (11 – 13)	12 (11 – 13)	1.03 (0.89 – 1.19)

<sup>1</sup> 治験実施計画書での群名

[5.3.5.1.6 Table 14.2.1.1 改変]

表 2.5.4.2.4-4 中和抗体保有率 (V49\_25 試験)

解析対象 : FAS

測定時点 (Day)	中和抗体保有率 (%)	
	本剤Zagreb群 (Zagreb <sup>1</sup> )	本剤Essen群 (Essen <sup>1</sup> )
0	N=126	N=123
	8 (6%) (3% – 12%)	11 (9%) (5% – 15%)
7	N=125	N=123
	92 (74%) (65% – 81%)	119 (97%) (92% – 99%)
14	N=124	N=123
	124 (100%) (97% – 100%)	123 (100%) (97% – 100%)
42	N=124	N=121
	124 (100%) (97% – 100%)	121 (100%) (97% – 100%)

<sup>1</sup> 治験実施計画書での群名

[5.3.5.1.6 Table 14.2.1.2 改変]

### (3) 7T-304RA 試験（参考資料）成績に関する概括評価 ..... 5.3.5.1.8

年齢不問で、72 時間以内に狂犬病の疑いがある又は狂犬病と確認されている動物と接触（顔、手、首、指を咬まれた場合は 24 時間以内）した者を対象に、本剤を TRC 法（2-2-2-1-1）で接種した際の PVRV に対する免疫原性の非劣性を検証することを目的とし、非盲検並行群間比較試験をタイで実施した。

本剤皮内 TRC 群、PVRV 皮内 TRC 群及び本剤 Essen 群（6 回接種）を設定した。Day 0, 7, 14, 30, 90, 365 に採血し、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。

本剤の免疫原性は、幾何平均抗体価及び中和抗体保有率で評価した。さらに本剤の有効性（生存率）は観察期間中の生存率で評価した。主要評価は、本剤皮内 TRC 群の Day 14 の幾何平均抗体価が、PVRV 皮内 TRC 群の 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。また、副次評価は Day 7, 30, 90, 365 での中和抗体保有率及び観察期間中の生存率を確認した。

7T-304RA 試験（参考資料）の PP は 155 名（本剤皮内 TRC 群 59 名、PVRV 皮内 TRC 群 59

## 2.5 臨床に関する概括評価

名、本剤 Essen 群 37 名）であった。

主要評価である Day 14 での幾何平均抗体価の測定の結果、幾何平均抗体価の比（本剤皮内 TRC 群/PVRV 皮内 TRC 群）は 0.99（片側 97.5% 信頼区間の下限は 0.61）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（本剤皮内 TRC 群/PVRV 皮内 TRC 群）の片側 97.5% 信頼区間の下限値が 50% 以上であること」を満たしており、本剤皮内 TRC 群の PVRV 皮内 TRC 群に対する非劣性が検証された。

また、副次評価である中和抗体保有率は、Day 14 では、本剤皮内 TRC 群 100%、PVRV 皮内 TRC 群 100%、本剤 Essen 群 95% であった。なお、本剤 Essen 群も Day 30 では 100% となった。また、観察期間中（本剤皮内 TRC 群では Day 1～Day 716、PVRV 皮内 TRC 群では Day 15～Day 391、本剤 Essen 群では Day 1～Day 582）の生存率は、いずれの群も 100% であった（5.3.5.1.8 Appendix II.6 参照）。

7T-304RA 試験（参考資料）での Day 14 の幾何平均抗体価を表 2.5.4.2.4-5 に、各測定時点での幾何平均抗体価の比を表 2.5.4.2.4-6、中和抗体保有率を表 2.5.4.2.4-7 に示す。

表 2.5.4.2.4-5 幾何平均抗体価（7T-304RA 試験）

解析対象：PP

中和抗体価 (Day 14)	本剤皮内TRC群 (PCECV i. d. <sup>1</sup> ) (n=59)	PVRV皮内TRC群 (PVRV i. d. <sup>1</sup> ) (n=59)	本剤Essen群 (PCECV i. m. <sup>1</sup> ) (n=37)
幾何平均 (IU/mL)	28.5	28.9	12.3
散乱係数	4.0	3.5	5.6
中央値 (IU/mL)	23.5	36.5	15.7
最小値-最大値 (IU/mL)	1.1-1318.0	1.6-350.0	0.4-301.0

<sup>1</sup> 治験実施計画書での群名

[5.3.5.1.8 Table 6.1 改変]

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.2.4-6 幾何平均抗体値の比 (7T-304RA 試験)

解析対象 : PP

測定時点 (Day)	比較	比	片側97.5%信頼区間 (下限値)
7	本剤皮内TRC群/本剤Essen群 (PCECV i. d. <sup>1</sup> /PCECV i. m. <sup>1</sup> )	1.19	0.73
	本剤皮内TRC群/PVRV皮内TRC群 (PCECV i. d. /PVRV i. d. <sup>1</sup> )	1.06	0.73
	PVRV皮内TRC群/本剤Essen群 (PVRV i. d. /PCECV i. m.)	1.12	0.75
14	本剤皮内TRC群/本剤Essen群 (PCECV i. d. <sup>1</sup> /PCECV i. m. <sup>1</sup> )	2.33	1.24
	本剤皮内TRC群/PVRV皮内TRC群 (PCECV i. d. /PVRV i. d. <sup>1</sup> )	0.99	0.61
	PVRV皮内TRC群/本剤Essen群 (PVRV i. d. /PCECV i. m.)	2.36	1.28
30	本剤皮内TRC群/本剤Essen群 (PCECV i. d. <sup>1</sup> /PCECV i. m. <sup>1</sup> )	0.59	0.37
	本剤皮内TRC群/PVRV皮内TRC群 (PCECV i. d. /PVRV i. d. <sup>1</sup> )	1.00	0.66
	PVRV皮内TRC群/本剤Essen群 (PVRV i. d. /PCECV i. m.)	0.59	0.38
90	本剤皮内TRC群/本剤Essen群 (PCECV i. d. <sup>1</sup> /PCECV i. m. <sup>1</sup> )	0.64	0.40
	本剤皮内TRC群/PVRV皮内TRC群 (PCECV i. d. /PVRV i. d. <sup>1</sup> )	1.10	0.75
	PVRV皮内TRC群/本剤Essen群 (PVRV i. d. /PCECV i. m.)	0.58	0.39
365	本剤皮内TRC群/本剤Essen群 (PCECV i. d. <sup>1</sup> /PCECV i. m. <sup>1</sup> )	0.59	0.32
	本剤皮内TRC群/PVRV皮内TRC群 (PCECV i. d. /PVRV i. d. <sup>1</sup> )	1.44	0.82
	PVRV皮内TRC群/本剤Essen群 (PVRV i. d. /PCECV i. m.)	0.41	0.23

<sup>1</sup> 治験実施計画書での群名

[5.3.5.1.8 Table 6.2 改変]

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.2.4-7 中和抗体保有率（7T-304RA 試験）

解析対象：PP

測定時点 (Day)	本剤皮内TRC群 (PCECV i. d. <sup>1)</sup> (n=59)	PVRV皮内TRC群 (PVRV i. d. <sup>1)</sup> (n=59)	本剤Essen群 (PCECV i. m. <sup>1)</sup> (n=37)
	中和抗体価が0.5 IU/mL以上の被験者数／被験者数 (中和抗体保有率)		
7	17/58 (29%)	14/59 (24%)	11/37 (30%)
14	59/59 (100%)	59/59 (100%)	35/37 (95%)
30	55/55 (100%)	57/57 (100%)	36/36 (100%)
90	50/53 (94%)	58/58 (100%)	36/36 (100%)
365	44/50 (88%)	46/55 (84%)	33/34 (97%)

<sup>1</sup> 治験実施計画書での群名

[5.3.5.1.8 Table 6.3 改変]

### (4) M49P1 試験（参考資料）成績に関する概括評価 ..... 5.3.5.1.9

健康な者を対象に、インドで製造された本剤又はドイツで製造された本剤を筋肉内接種した際の免疫原性と安全性を比較すること、並びにインドで製造された本剤のロット間の同等性の確認を目的とし多施設共同評価者盲検並行群間比較試験をインドで実施した。

本剤インド Essen 群（5 回接種）及び本剤ドイツ Essen 群（5 回接種）を設定した。Day 0, 14, 30, 90 に採血し、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価を測定した。

本剤の免疫原性は、中和抗体保有率及び幾何平均抗体価で評価した。主要評価は、本剤インド Essen 群（5 回接種）の Day 14 での幾何平均抗体価が本剤ドイツ Essen 群（5 回接種）の Day 14 で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。また、副次評価では、Day 14, 30, 90 での中和抗体保有率も確認した。

M49P1 試験（参考資料）の PP は 285 名（本剤インド Essen 群 214 名、本剤ドイツ Essen 群 71 名）であった。

主要評価である Day 14 での幾何平均抗体価（95%信頼区間）は、本剤インド Essen 群 27 (21 - 34) IU/mL、本剤ドイツ Essen 群 32 (22 - 48) IU/mL であり、幾何平均抗体価の比（本剤インド Essen 群／本剤ドイツ Essen 群）(両側 90%信頼区間)は 0.83 (0.57 - 1.22) 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（本剤インド Essen 群／本剤ドイツ Essen 群）の両側 90%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、本剤インド Essen 群の本剤ドイツ Essen 群に対する非劣性が検証された。

副次評価である中和抗体保有率は Day 14, 30, 90 で 90%～99% であった。なお、いずれの時点も中和抗体保有率が 100% となっていないが、285 名全ての被験者がいずれかの時点で中和抗体価 0.5 IU/mL 以上を満たした。また、インドで製造した 3 ロット間での幾何平均抗体価及び中和抗体保有率に差はなかった（5.3.5.1.9 Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.4.1、Table 14.2.2.4.2、Table 14.2.2.4.3、Table 14.2.2.4.4、Table 14.2.2.4.5 参照）。

M49P1 試験（参考資料）での本剤インド Essen 群及び本剤ドイツ Essen 群の幾何平均抗体価及び幾何平均抗体価の比を表 2.5.4.2.4-8 に、中和抗体保有率を表 2.5.4.2.4-9 に示す。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.2.4-8 幾何平均抗体価及び幾何平均抗体価の比（M49P1 試験）

解析対象：PP

試験群	幾何平均抗体価 (IU/mL) (両側95%信頼区間)			
	Day 0	Day 14	Day 30	Day 90
本剤 インドEssen群 (Indian PCECV <sup>1</sup> )	n=214	n=214	n=208	n=205
	0.027	27 (21 – 34)	22 (18 – 27)	7.95 (6.45 – 9.79)
本剤 ドイツEssen群 (German PCECV <sup>1</sup> )	n=71	n=71	n=68	n=66
	0.027	32 (22 – 48)	26 (18 – 36)	7.96 (5.52 – 11)
幾何平均抗体価の比（両側90%信頼区間）(Day 14)				
本剤 インドEssen群 /本剤 ドイツEssen群 (Indian PCECV <sup>1</sup> /Germany PCECV <sup>1</sup> )			0.83 (0.57 – 1.22)	

<sup>1</sup> 治験実施計画書での群名

[5.3.5.1.9 Table 14.2.2.1.2 改変]

表 2.5.4.2.4-9 中和抗体保有率（M49P1 試験）

解析対象：PP

試験群	中和抗体保有率 (%) (中和抗体価が0.5 IU/mL以上の被験者数／被験者数)			
	Day 0	Day 14	Day 30	Day 90
本剤 インドEssen群 (Indian PCECV <sup>1</sup> )	0% (0/214)	98% (209/214)	96% (205/214)	94% (201/214)
本剤 ドイツEssen群 (Germany PCECV <sup>1</sup> )	0% (0/71)	99% (70/71)	96% (68/71)	90% (64/71)

<sup>1</sup> 治験実施計画書での群名

[5.3.5.1.9 Table 14.2.2.4.4、Table 14.2.2.4.5 改変]

### 2.5.4.2.5 免疫原性に関する試験間の比較

各試験間の免疫原性の比較は、試験が異なるため、異なる時期で測定されているという条件のもと実施した。

免疫原性評価は WHO が推奨する基準 [文献 1] 及び ACIP が推奨する基準 [文献 15] に基づき、狂犬病ウイルスに対する中和抗体とし、中和抗体価の測定は、狂犬病ウイルスに対する中和抗体を測定するための一般的な方法である RFFIT 法を用いた。

Essen 法 (5 回又は 6 回接種) は、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) の計 4 試験の本剤 Essen 群で免疫原性を評価した。その結果 Day 14 での中和抗体保有率は 95%~100% であった (表 2.7.3.2.3-17 参照)。

Zagreb 法は、V49\_24 試験 (評価資料) 及び V49\_25 試験 (評価資料) の計 2 試験の本剤 Zagreb 群で免疫原性を評価した。その結果、Day 14 での中和抗体保有率は 99%~100% であった (表 2.7.3.2.3-17 参照)。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2.5.4.2.6 全対象集団及び各部分集団における適応ごとの免疫原性及び有効性（生存率）の比較

V49\_24 試験（評価資料）にて、年齢の部分集団で免疫原性を確認した。その結果、中和抗体保有率は 99%～100%であり、年齢による差はなかった。

7T-304RA 試験（参考資料）にて、性別（男／女）、年齢（30 歳未満／30 歳以上）、WHO 曝露カテゴリー（カテゴリーII／カテゴリーIII）、HRIG（併用あり／なし）、破傷風抗血清（併用あり／なし）の部分集団で免疫原性を確認した。その結果、性別及び HRIG（併用あり／なし）で幾何平均抗体価に差があったが、用法の変更を考慮するなど特別な留意が必要となるような差異ではなかった。

（「2.7.3.2.3 (3) 部分集団における結果の比較」参照）

### 2.5.4.2.7 日本以外の他地域のデータの外挿

以下の理由により、本剤は民族的要因による影響を受けにくいものであると判断した。

- ・ 本剤はワクチンであり、遺伝多型を有する酵素によるクリアランスや代謝の影響は受けない薬剤である。
- ・ 本剤は筋肉内接種により、筋肉内に接種された抗原が抗原提示細胞に貪食され作用を発現するため、食事の影響を受けない。
- ・ 海外臨床試験成績において、接種スケジュール、接種経路、接種用量、評価時期、抗体測定法が同じ試験成績を比較した結果、民族間で免疫原性に違いはなかった。また、成人と小児の間にも免疫原性に違いはなかった。安全性に関しても、民族及び年齢に関わらず、臨床的に許容される安全性を有していた。
- ・ 本剤が販売及び使用されている様々な国から得られた医薬品安全性情報にて、全ての国と人々での良好な安全性と適切な有効性が示されている。
- ・ 中国、インド、タイなどの狂犬病流行国で実施した臨床試験で、本剤接種前の中和抗体価が 0.5 IU/mL 以上の被験者はほとんどいなかったことから、日本（狂犬病非流行国）と海外（狂犬病流行国）の違いがあっても、組入れられる被験者のベースラインに大きな違いは生じない。

以上のことから、曝露後免疫の海外臨床試験成績も外挿可能と判断し、日本での臨床データパッケージに含めることは妥当と考えた。

### 2.5.4.2.8 同種同効薬との比較

7T-304RA 試験（参考資料）では、PVRV を対照薬として使用した。本剤 Essen 群（6 回接種）、本剤皮内 TRC 群、PVRV 皮内 TRC 群の Day 14 の幾何平均抗体価は、本剤皮内 TRC 群 28.5 IU/mL、PVRV 皮内 TRC 群 28.9 IU/mL、本剤 Essen 群 12.3 IU/mL であった（表 2.5.4.2.4-5 参照）。Day 14 の中和抗体保有率は、本剤皮内 TRC 群 100%、PVRV 皮内群 100%、本剤 Essen 群 95% であった（表 2.5.4.2.4-7 参照）。また、いずれの群も全被験者の観察期間中（本剤皮内 TRC 群では Day 1～Day 716、PVRV 皮内 TRC 群では Day 15～Day 391、本剤 Essen 群では Day 1～Day 582）の生存が確認できた（5.3.5.1.8 Appendix II.6 参照）。

以上のことから、本剤の曝露後免疫に関する免疫原性及び有効性（生存率）は同種同効薬に

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

劣らないと考える。

### 2.5.4.2.9 抗体の持続

7T-304RA 試験（参考資料）にて、1年後（Day 365）の中和抗体保有率を確認した。その結果、本剤皮内 TRC 群 88%、PVRV 皮内 TRC 群 84%、本剤 Essen 群 97%であった（表 2.5.4.2.4-7 参照）。

本剤を Essen 法（6回接種）及び TRC 法（2-2-2-1-1）で接種した1年後の中和抗体の持続が確認できた。

### 2.5.4.2.10 追加接種の効果

曝露後免疫では、追加接種を検討していない。

### 2.5.4.2.11 咬傷後接種に関する考察

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、観察期間中の死亡例は無かった。追跡不能などにより中止となった被験者を除き全被験者の観察期間中（本剤皮内 TRC 群では Day 1～Day 716、PVRV 皮内 TRC 群では Day 15～Day 391、本剤 Essen 群では Day 1～Day 582）の生存が確認できた（5.3.5.1.8 Appendix II.6 参照）。

狂犬病の疑いがある動物と接触した後の処置としては、傷口の適切な洗浄や治療、RIG の使用、狂犬病ワクチンの接種などがあるが、7T-304RA 試験（参考資料）の結果、狂犬病の疑いがある動物と接触した後に本剤を接種した被験者全員の観察期間中（本剤皮内 TRC 群では Day 1～Day 716、PVRV 皮内 TRC 群では Day 15～Day 391、本剤 Essen 群では Day 1～Day 582）の生存が確認できることから、狂犬病の疑いがある動物と接触した後に本剤を接種することで、狂犬病の発症を防ぐ可能性が示唆された。

### 2.5.4.2.12 他の医薬品との併用

7T-304RA 試験（参考資料）では、狂犬病の疑いがある動物と接触し、WHO カテゴリーII 又は III に該当する被験者を組み入れ、本剤を Day 0 に接種する際に HRIG を併用した。WHO カテゴリーII の一部の被験者及びカテゴリーIII のほぼ全員に対して HRIG を併用投与した。本剤 Essen 群（6回接種）の Day 14 での幾何平均抗体価は、HRIG 併用が HRIG 非併用に比べ低かつたが、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 以上を満たしていた（5.3.5.1.8 Table 6.11 参照）。また、観察期間中（本剤皮内 TRC 群では Day 1～Day 716、PVRV 皮内 TRC 群では Day 15～Day 391、本剤 Essen 群では Day 1～Day 582）の生存率はいずれの群も HRIG の併用・非併用によらず 100%であった（5.3.5.1.8 Appendix II.6 参照）。

この結果より、本剤を Day 0 に接種する際に HRIG を併用した場合、狂犬病ウイルスに対する中和抗体の獲得に影響があるものの、HRIG を併用した場合であっても、本剤の免疫原性及び有効性（生存率）に問題はないと考える。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

WHO の推奨に基づき、7T-304RA 試験（参考資料）では、数名の被験者で本剤又は PVRV の Day 0 接種の直前又は同時に破傷風抗血清が投与された。症例数が限られており、破傷風抗血清の影響を判断することはできなかった（5.3.5.1.8 Table 6.12 参照）。

### 2.5.4.2.13 他の狂犬病ワクチンとの互換性

現在までに本剤と他の狂犬病ワクチンの互換性については、評価されていない。

細胞培養又は孵化卵を用いて製造された狂犬病ワクチンの互換は推奨されておらず〔文献 1〕、WHO は以下の声明を出している。

- 同一の細胞培養又は孵化卵を用いて製造された狂犬病ワクチンでの曝露後免疫の完了が不可能である場合、WHO が推奨する細胞培養狂犬病ワクチンであれば切り替え可能である。
- 曝露後免疫中の投与経路変更（例えば筋肉内から皮内）による免疫原性への影響を評価した試験はこれまでに行われていないため、このような投与経路変更は例外とすべきである。

### 2.5.4.2.14 観察された効果の大きさの臨床的意義

本剤を Essen 法（5 回又は 6 回接種）若しくは 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。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（本剤皮内 TRC 群では Day 1～Day 716、PVRV 皮内 TRC 群では Day 15～Day 391、本剤 Essen 群では Day 1～Day 582）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、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、短期間で狂犬病に対する免疫を獲得することができ、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。

### 2.5.4.2.15 用法・用量に関する考察

Essen 法（5 回又は 6 回接種）、Zagreb 法及び TRC 法（2-2-2-1-1）で本剤を接種した後の免疫原性を確認した。曝露後免疫での用法・用量ごとの試験群、資料一覧を表 2.5.4.2.15-1 に示す。また、各試験の結果一覧を表 2.5.4.2.15-2 に示す。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.2.15-1 用法・用量ごとの試験群、資料一覧（曝露後免疫）

用法・用量	試験群	資料一覧（試験名）
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 <sup>[a]</sup>	本剤 Essen 群	V49_24 試験（評価資料） V49_25 試験（評価資料）
	本剤インド Essen 群	M49P1 試験 <sup>[b]</sup> （参考資料）
	本剤ドイツ Essen 群	
Essen 法：本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7, 14, 30, 90 に各 1 回の計 6 回筋肉内接種	本剤 Essen <sup>[c]</sup> 群	7T-304RA 試験（参考資料）
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 <sup>[a]</sup>	本剤 Zagreb 群	V49_24 試験（評価資料） V49_25 試験（評価資料）
TRC 法（2-2-2-1-1）：本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7 に各 2 回、Day 28, 90 に各 1 回の計 8 回皮内接種	本剤皮内 TRC 群	7T-304RA 試験（参考資料）

[a] 申請時の WHO 推奨の用法・用量

[b] M49P1 試験では、Day 0, 3, 7, 14, 30 に各 1 回を計 5 回筋肉内接種

[c] 7T-304RA 試験実施当時は、Day 0, 3, 7, 14, 30, 90 に各 1 回を計 6 回筋肉内接種する方法が Essen 法として認知されていた。

表 2.5.4.2.15-2 各試験での用法・用量ごとの中和抗体保有率（曝露後免疫）

資料区分	試験名	解析対象	試験群		中和抗体保有率（%） (両側 95%信頼区間)		
					Day 7	Day 14	Day 42
評価	V49_24	PPS	6 歳以上 17 歳以下の健康な小児	本剤 Essen 群	-	100 (97 - 100)	100 (97 - 100)
				本剤 Zagreb 群	-	100 (97 - 100)	100 (97 - 100)
			51 歳以上の健康な成人	本剤 Essen 群	-	99 (97 - 100)	100 (98 - 100)
				本剤 Zagreb 群	-	99 (97 - 100)	100 (98 - 100)
	V49_25	PPS	本剤 Essen 群		97 (92 - 99)	100 (97 - 100)	100 (97 - 100)
			本剤 Zagreb 群		74 (65 - 81)	100 (97 - 100)	100 (97 - 100)
参考	7T-304RA	PP	本剤 Essen 群		30	95	100 <sup>[a]</sup>
			本剤皮内 TRC 群		29	100	100 <sup>[a]</sup>
			PVRV 皮内 TRC 群		24	100	100 <sup>[a]</sup>
参考	M49P1	PP	本剤インド Essen 群		-	98	96 <sup>[a]</sup>
			本剤ドイツ Essen 群		-	99	96 <sup>[a]</sup>

[a] Day 30

[5.3.5.1.5 Table14.2.1.1、Table14.2.1.1.1、Table14.2.1.1.4、Table14.2.1.1.5 改変、5.3.5.1.6 Table14.2.1.2 改変、5.3.5.1.8 Table6.3 改変、5.3.5.1.9 Table14.2.2.4.4、Table14.2.2.4.5 改変]

### （1）接種量

#### 1) Essen 法及び Zagreb 法

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

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

以上である。

V49\_24 試験（評価資料）、V49\_25 試験（評価資料）及び 7T-304RA 試験（参考資料）にて本剤 Essen 群を、M49P1 試験（参考資料）にて本剤インド Essen 群又は本剤ドイツ Essen 群を設定し、本剤接種後の免疫原性を確認した。その結果、Day 14 での中和抗体保有率は 95%～100% であった。なお、Day 14 時点で中和抗体値が 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。

V49\_24 試験（評価資料）及び V49\_25 試験（評価資料）にて本剤 Zagreb 群を設定し、本剤接種後の免疫原性を確認した。その結果、Day 14 での中和抗体保有率は 99%～100% であった。なお、Day 42 時点では 100% であった。

### 2) TRC 法 (2-2-2-1-1)

TRC 法 (2-2-2-1-1) で本剤を接種する場合、接種量は 1 回あたり 0.1 mL である。

7T-304RA 試験（参考資料）にて本剤皮内 TRC 群を設定し、本剤接種後の免疫原性を確認した。その結果、Day 14 での中和抗体保有率は 100% であった。

以上の結果、本剤を Essen 法（5 回又は 6 回接種）若しくは Zagreb 法で接種した後（Day 14）の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率は 95%～100% であった。また、Day 14 時点で中和抗体値が 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。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

##### 1) Essen 法及び Zagreb 法

Essen 法で本剤を接種する場合、接種回数は 5 回又は 6 回、Zagreb 法で本剤を接種する場合、接種回数は 4 回である。なお、主要評価時期である Day 14 時点での接種回数はいずれの接種法も 3 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）にて本剤 Essen 群を、M49P1 試験（参考資料）にて本剤インド Essen 群又は本剤ドイツ Essen 群を設定し、本剤接種後の免疫原性を確認した。その結果、本剤 3 回接種後である Day 14 での中和抗体保有率は 95%～100% であった。なお、Day 14 時点で中和抗体値が 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。また、本剤 5 回接種後である Day 42（7T-304RA 試験（参考資料）及び M49P1 試験（参考資料）では Day 30（本剤 4 回接種後））では 96%～100% であった。

V49\_24 試験（評価資料）及び V49\_25 試験（評価資料）にて本剤 Zagreb 群を設定し、本剤接種後の免疫原性を確認した。その結果、本剤 3 回接種後である Day 14 での中和抗体保有率は 99%～100% であった。また、本剤 4 回接種後である Day 42 では 100% であった。

##### 2) TRC 法 (2-2-2-1-1)

TRC 法 (2-2-2-1-1) で本剤を接種する場合、接種回数は 8 回である。また、主要評価時期で

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

ある Day 14 時点での接種回数は 6 回である。

7T-304RA 試験（参考資料）にて本剤皮内 TRC 群を設定し、本剤接種後の免疫原性を確認した。その結果、本剤 6 回接種後である Day 14 での中和抗体保有率は 100% であった。また、本剤 7 回接種後である Day 30 では 100% であった。

以上の結果、本剤を Essen 法（5 回又は 6 回接種）若しくは Zagreb 法で接種した後（Day 14）の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率は 95%～100% であった。また、Day 14 時点で中和抗体値が 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 以上となつた。このことから、本剤を Essen 法（5 回又は 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

#### 1) Essen 法及び Zagreb 法

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）にて本剤 Essen 群を、M49P1 試験（参考資料）にて本剤インド Essen 群又は本剤ドイツ Essen 群を設定し、本剤接種後の免疫原性を確認した。その結果、Day 14 での中和抗体保有率は 95%～100% であった。なお、Day 14 時点で中和抗体値が 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 以上となつた。

V49\_24 試験（評価資料）及び V49\_25 試験（評価資料）にて本剤 Zagreb 群を設定し、本剤接種後の免疫原性を確認した。その結果、Day 14 での中和抗体保有率は 99%～100% であった。なお、Day 42 時点では 100% であった。

#### 2) TRC 法（2-2-2-1-1）

TRC 法（2-2-2-1-1）で本剤を接種する場合、接種間隔は Day 0, 3, 7, 28, 90 である。

7T-304RA 試験（参考資料）にて本剤皮内 TRC 群を設定し、本剤接種後の免疫原性を確認した。その結果、Day 14 での中和抗体保有率は 100% であった。

以上の結果、本剤を Essen 法（5 回又は 6 回接種）若しくは Zagreb 法で接種した後（Day 14）の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率は 95%～100% であった。また、Day 14 時点で中和抗体値が 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 以上となつた。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

#### 1) Essen 法及び Zagreb 法

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

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

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）にて本剤 Essen 群を、M49P1 試験（参考資料）にて本剤インド Essen 群又は本剤ドイツ Essen 群を設定し、本剤接種後の免疫原性を確認した。その結果、Day 14 での中和抗体保有率は 95%～100% であった。なお、Day 14 時点で中和抗体値が 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。

V49\_24 試験（評価資料）及び V49\_25 試験（評価資料）にて本剤 Zagreb 群を設定し、本剤接種後の免疫原性を確認した。その結果、Day 14 での中和抗体保有率は 99%～100% であった。なお、Day 42 では 100% であった。

### 2) TRC 法 (2-2-2-1-1)

TRC 法 (2-2-2-1-1) で本剤を接種する場合、接種経路は皮内である。

7T-304RA 試験（参考資料）にて本剤皮内 TRC 群を設定し、本剤接種後の免疫原性を確認した。その結果、Day 14 での中和抗体保有率は 100% であった。

以上の結果、本剤を Essen 法（5 回又は 6 回接種）若しくは Zagreb 法で接種した後（Day 14）の狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率は 95%～100% であった。また、Day 14 時点で中和抗体値が 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。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。

#### 2.5.4.2.16 曝露後免疫の免疫原性及び有効性（生存率）の結論

本剤の曝露後免疫の免疫原性及び有効性（生存率）は、V49\_24 試験（評価資料）及び V49\_25 試験（評価資料）の評価資料 2 試験と、7T-304RA 試験（参考資料）及び M49P1 試験（参考資料）の参考資料 2 試験の計 4 試験で評価した。

本剤の曝露後免疫での免疫原性は、本剤を Essen 法（5 回又は 6 回接種）又は Zagreb 法で接種した結果、Day 14 での狂犬病ウイルスに対する中和抗体保有率が 95%～100% であった。また、Day 14 で中和抗体値が 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。Essen 法（5 回又は 6 回接種）及び Zagreb 法で本剤を接種することで、年齢・性別を問わず、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値 0.5 IU/mL 以上を、Day 14 以降も含めて全ての被験者が満たしたことを確認できた。また、狂犬病が疑われる野生動物に咬まれた後に本剤を筋肉内に 6 回接種した際の有効性（生存率）を確認した結果、観察期間中（Day 1～Day 582）の生存率は 100% であった。

以上の結果より、本剤を適切な間隔で 4～6 回筋肉内に接種することで、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値 0.5 IU/mL 以上を満たし、狂犬病の疑いがある動物からの咬傷後、観察期間中（Day 1～Day 582）の生存が確認され、本剤の免疫原性及び有効性（生存率）が示された。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2.5.4.3 免疫原性及び有効性（生存率）の結論

本剤は、曝露前免疫（本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種）での免疫原性、曝露後免疫（Essen 法（5 回又は 6 回接種）及び Zagreb 法）での免疫原性及び有効性（生存率）を示した。また、国内現行ワクチンと同等以上の免疫原性を示した。

以上のことから、曝露前免疫として「本剤 1.0 mL を 1 回量として適切な間隔をおいて 3 回筋肉内接種」、曝露後免疫として「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」することで、狂犬病の予防が期待できると考える。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.5 安全性の概括評価

#### 2.5.5.1 安全性を評価した試験

本剤の安全性は、357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）及び 357P1 試験（評価資料）の国内 3 試験、V49\_23 試験（評価資料）、M49P2 試験（評価資料）、V49\_24 試験（評価資料）、V49\_25 試験（評価資料）、7USA-401RA（参考資料）、7T-304RA（参考資料）及び M49P1（参考資料）の海外 7 試験の計 10 試験で評価した。

各試験で特定反応、特定外有害事象などを評価した。357P1 試験（評価資料）では臨床検査及び生理学的検査も評価した。

安全性を評価した臨床試験一覧を表 2.5.5.1-1 に示す。

表 2.5.5.1-1 安全性を評価した試験の要約（1/3）

領域	試験名 試験の相 資料区分 国内外	対象	安全性 評価項目	試験群 (Group <sup>[a]</sup> )	登録 例数 (名)	安全性 解析 対象 (名)	狂犬病ワクチンの 用法・用量
曝露前	357P3 第Ⅲ相 評価資料 日本	日本人健康 成人 20 歳以上 65 歳未満	特定有害事象 特定外有害事象	本剤 1.0 mL 筋肉内群 (KD-357)	109	109	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28
				現行ワクチン 1.0 mL 皮下群 (現行ワクチン)	111	111	現行ワクチン 1.0 mL、 皮下 Day 0, 28, 208
曝露前	357P2/3 第Ⅱ/Ⅲ相 評価資料 日本	健康な日本 人 20 歳未満	特定有害事象 特定外有害事象	本剤 1.0 mL 筋肉内群 (KD-357)	34	34	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28
曝露前	357P1 第Ⅰ相 評価資料 日本	日本人健康 成人男性 20 歳以上 40 歳以下	特定有害事象 特定外有害事象 臨床検査値	本剤 1.0 mL 筋肉内群 (KD-357)	30	30	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28
				現行ワクチン 1.0 mL 皮下群 (対照薬)	30	30	現行ワクチン 1.0 mL、 皮下 Day 0, 28, 208
曝露前	V49_23 第Ⅲ相 評価資料 ドイツ、オ ーストリア、スイス	健康な者 18 歳以上 65 歳以下	特定反応 その他の指標（発 熱、鎮痛剤／解熱 剤の使用） 特定外有害事象	本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV <sub>i</sub> 通常 <sup>[b]</sup> 群 (ConRabies/JE)	167	166	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28 <sup>[m]</sup>
				本剤 1.0 mL 筋肉内短 期 <sup>[c]</sup> JEV <sub>i</sub> 短期 <sup>[d]</sup> 群 (AccRabies/JE)	217	217	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 3, 7 <sup>[m]</sup>
				本剤 1.0 mL 筋肉内群 (Rabies)	221	220	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28 <sup>[m]</sup>
				JEV <sub>i</sub> 通常群 (JE)	56	56	-

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.1-1 安全性を評価した試験の要約 (2/3)

領域	試験名 試験の相 資料区分 国内外	対象	安全性 評価項目	試験群 (Group <sup>[a]</sup> )	登録 例数 (名)	安全性 解析 対象 (名)	狂犬病ワクチンの 用法・用量	
曝露前	M49P2 第Ⅱ相 評価資料 タイ	健康小児 12箇月以上 18箇月 以下	特定反応 鎮痛剤／解熱薬 の使用 特定外有害事象	本剤 1.0 mL 筋肉内 <sup>[e]</sup> 群 (Full IM)	44	42 <sup>[h]</sup> (44 <sup>[i]</sup> )	初回免疫 本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28  追加免疫 本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 365	
				本剤 0.5 mL 筋肉内 <sup>[e]</sup> 群 (Half IM)	45	44 <sup>[h]</sup> (45 <sup>[i]</sup> )	初回免疫 本剤 0.5 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28  追加免疫 本剤 0.5 mL、筋肉内 Day 365	
				本剤 0.1 mL 皮内 3 回 <sup>[e]</sup> 群 (3do ID)	44	44 <sup>[h]</sup> (44 <sup>[i]</sup> )	初回免疫 本剤 0.1 mL、皮内 Day 0, 7, 28  追加免疫 本剤 0.1 mL、皮内 Day 365	
				本剤 0.1 mL 皮内 2 回 <sup>[e]</sup> 群 (2do ID)	44	41 <sup>[h]</sup> (44 <sup>[i]</sup> )	初回免疫 本剤 0.1 mL、皮内 Day 0, 28  追加免疫 本剤 0.1 mL、皮内 Day 365	
				JEV <sub>b</sub> <sup>[j]</sup> 群 (JE)	23	22 <sup>[h]</sup> (23 <sup>[i]</sup> )	-	
曝露前	7USA-401 RA 第Ⅳ相 参考資料 米国	健康な者 18歳以上	特定反応 特定外有害事象	本剤 1.0 mL 筋肉内群 (PCECV)	83	83	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28	
				HDCV <sup>[g]</sup> 1.0 mL 筋肉内群 (HDCV)	82	82	HDCV1.0 mL、筋肉内 Day 0, 7, 28	
曝露後	V49_24 第Ⅲ相 評価資料 中国	健康な小児 6歳以上 17 歳以下	特定反応 特定外有害事象	本剤 Essen 群 (Essen)	122	119	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 3, 7, 14, 28 に 各 1 回 <sup>[n]</sup>	
				本剤 Zagreb 群 (Zagreb)	121	121		
	V49_25 第Ⅳ相 評価資料 インド	健康な成人 51歳以上	特定反応 特定外有害事象	本剤 Essen 群 (Essen)	200	200	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0 に 2 回、Day 7, 21 に各 1 回 <sup>[n]</sup>	
				本剤 Zagreb 群 (Zagreb)	201	200		
曝露後		健康な者 18歳以上	特定外有害事象	本剤 Essen 群 (Essen)	124	123	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 3, 7, 14, 28 に 各 1 回	
				本剤 Zagreb 群 (Zagreb)	126	126	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0 に 2 回、Day 7, 21 に各 1 回	

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.1-1 安全性を評価した試験の要約 (3/3)

領域	試験名 試験の相 資料区分 国内海外	対象	安全性 評価項目	試験群 (Group <sup>[a]</sup> )	登録 例数 (名)	安全性 解析 対象 (名)	狂犬病ワクチンの 用法・用量
曝露後	7T-304RA 第 III 相 参考資料 タイ	72 時間以 内に狂犬病 が疑われる 野生動物に 咬まれた者 年齢不問	特定外有害事象	本剤 Essen 群 (PCECV i.m.)	57 (30 <sup>[l]</sup> )	57 (30 <sup>[l]</sup> )	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 3, 7, 14, 30, 90 に各 1 回
				本剤皮内 TRC <sup>[m]</sup> 群 (PCECV i.d.)	79 (44 <sup>[l]</sup> )	79 (44 <sup>[l]</sup> )	本剤 0.1 mL、皮内 Day 0, 3, 7 に各 2 回、 Day 30, 90 に各 1 回
				PVRV <sup>[k]</sup> 皮内 TRC 群 (PVRV i.d.)	75 (51 <sup>[l]</sup> )	75 (51 <sup>[l]</sup> )	PVRV 0.1 mL、皮内 Day 0, 3, 7 に各 2 回、 Day 30, 90 に各 1 回
曝露後	M49P1 第 IV 相 参考資料 インド	健康成人 年齢不問 咬傷不問	特定反応 特定外有害事象	本剤 インド Essen 群 (Indian PCECV)	254	254	本剤 1.0 mL、筋肉内 Day 0, 3, 7, 14, 30 に 各 1 回
				本剤 ドイツ Essen 群 (Germany PCECV)	86	86	

- [a] Group : 各試験での試験群の記載名
- [b] JEV<sub>1</sub>通常 : JEV<sub>1</sub> 0.5 mL を Day 0, 28 に筋肉内接種
- [c] 本剤 1.0 mL 筋肉内短期 : 本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7 に 3 回筋肉内接種
- [d] JEV<sub>1</sub>短期 : JEV<sub>1</sub> 0.5 mL を Day 0, 7 に 2 回筋肉内接種
- [e] JEV<sub>B</sub> 0.25 mL を Day 0, 7, 365 に 3 回皮下接種（併用接種）
- [f] JEV<sub>B</sub> : JEV<sub>B</sub> 0.25 mL を Day 0, 7, 365 に 3 回皮下接種
- [g] HDCV : Sanofi Pasteur が製造するヒト 2 倍体細胞を用いて製造された第一世代の細胞培養狂犬病ワクチン。
- [h] 特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）を解析した被験者数
- [i] 特定外有害事象を解析した被験者数
- [j] TRC : 現在の用法・用量は、「本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7, 28 に 2 回ずつ皮内接種」である。  
7T-304RA 試験（参考資料）実施当時の用法・用量は、「本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7 に 2 回、  
Day 30, 90 に 1 回皮内接種」である。
- [k] PVRV : Sanofi Pasteur が製造する精製ベロ細胞狂犬病ワクチン
- [l] Day 0 接種時に HRIG を併用した被験者数
- [m] V49\_23 試験（評価資料）では、1 回目接種日を Day 1 と設定したため、治験実施計画書での接種間隔  
は Day 1, 8, 29 又は Day 1, 4, 8 であるが、本申請書では Day 0, 7, 28 又は Day 0, 3, 7 で記載する。
- [n] V49\_24 試験（評価資料）では、1 回目接種日を Day 1 と設定したため、治験実施計画書での接種間隔は  
Essen 法 (Day 1, 4, 8, 15, 29)、Zagreb 法 (Day 1, 8, 22) であるが、本申請書では Essen 法 (Day 0, 3, 7, 14,  
28)、Zagreb 法 (Day 0, 7, 21) で記載する。

### 2.5.5.2 安全性の評価方法

安全性の評価方法は、[2.7.4.1.1.1 安全性の評価方法] に記載した。

### 2.5.5.3 曝露状況と人口統計学的特性

#### 2.5.5.3.1 国内臨床試験

##### (1) 曝露状況

357P3 試験（評価資料）及び 357P2/3 試験（評価資料）では、安全性解析対象集団の定義を「少なくとも 1 回治験薬を接種され、安全性に関する観察が 1 回でも実施された被験者集団から、「重要な逸脱」のうち GCP 違反に当たる被験者を除いた被験者集団」とした。

357P1 試験（評価資料）では、安全性解析対象集団の定義を「治験薬を 1 回以上接種した被験者で、安全性に関する観察が 1 回でも実施された被験者の集団」とした。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）及び 357P1 試験（評価資料）で治験薬が 1 回以上接種された被験者の総数は 314 名（20 歳以上 65 歳未満 280 人、20 歳未満 34 人）であった（表 2.7.4.1.2-1 参照）。安全性解析対象集団から除外された被験者はおらず、安全性解析対象集団被験者数は合計 314 名（20 歳以上 65 歳未満 280 人、20 歳未満 34 人）であった（表 2.7.4.1.2-2 参照）。また、全試験の安全性解析対象集団のうち、規定どおり本剤を 3 回接種された被験者数は合計 299 名（20 歳以上 65 歳未満 265 人、20 歳未満 34 人）であった（表 2.7.4.1.2-3 参照）。全試験で治験薬が接種された日本人 314 名の安全性成績は、本剤の日本での製造販売後の安全性を予測する上で有用と考える。

全試験で、65 歳以上の高齢者、妊婦、産婦及び授乳婦は試験の対象から除外した。また、全試験で、除外基準を設定し、安全性確保の観点から治験薬の成分に対してアナフィラキシーやアレルギーを呈する恐れのある者を対象から除外した。また、安全性確保の観点から、357P1 試験（評価資料）では予防接種要注意者に該当する被験者を除外したが、357P3 試験（評価資料）及び 357P2/3 試験（評価資料）では接種要注意者として設定し組入れた。

### （2）人口統計学的特性

357P3 試験（評価資料）は、20 歳以上 65 歳未満の健康な日本人を対象とした。安全性解析対象集団の年齢（40 歳未満／40 歳以上）、性別（男性／女性）、基礎疾患（無／有）、接種要注意者・接種要注意時項（非該当／該当）、1 回目接種前中和抗体値（0.5 IU/mL 未満／0.5 IU/mL 以上）の構成割合に大きな不均衡はなかった（表 2.7.4.1.3-1 参照）。

357P2/3 試験（評価資料）は、20 歳未満の健康な日本人を対象とした。安全性解析対象集団の平均年齢は  $10.3 \pm 4.8$  歳、最年少 3 歳、最年長 19 歳であった。10 歳未満は 44.1%（15/34）、10 歳以上 20 歳未満は 55.9%（19/34）であった。男性は 52.9%（18/34）、女性は 47.1%（16/34）であった。何らかの基礎疾患有する被験者は 17.6%（6/34）、接種要注意者に該当する被験者は 2.9%（1/34）であった（表 2.7.4.1.3-2 参照）。

357P1 試験（評価資料）は、20 歳以上 40 歳以下の健康な日本人成人男性を対象とした。安全性解析対象集団の年齢、既往歴（無／有）、基礎疾患（無／有）、アレルギー（無／有）、1 回目接種前抗体値（0.5 IU/mL 未満／0.5 IU/mL 以上）の構成割合に不均衡はなかった（表 2.7.4.1.3-3 参照）。

### 2.5.5.3.2 海外臨床試験

#### （1）曝露状況

V49\_23 試験（評価資料）、V49\_24 試験（評価資料）及び V49\_25 試験（評価資料）では、安全性解析対象集団の定義を「治験薬の接種を受けた被験者集団のうち、接種後の安全性データが得られた全ての被験者」とした。

M49P2 試験（評価資料）、7USA-401RA 試験（参考資料）及び 7T-304RA 試験（参考資料）では、安全性解析対象の定義を「治験薬を接種された全ての被験者」とした。なお、M49P2 試験（評価資料）では、安全性解析対象は 2 つの集団（特定反応を解析した集団及び有害事象（特定反応を除く）を解析した集団）を設定した。

M49P1 試験（参考資料）では、安全性解析対象の定義を「全ての被験者」とした。

V49\_23 試験（評価資料）、M49P2 試験（評価資料）、V49\_24 試験（評価資料）、V49\_25 試験（評価資料）、7USA-401RA 試験（参考資料）、7T-304RA 試験（参考資料）及び M49P1 試験（参考資料）で治験薬が 1 回以上接種された被験者の総数は 2465 名（18 歳以上 1917 名、17 歳以下 548 名）であった（表 2.7.4.1.2-4 参照）。これら被験者のうち、V49\_23 試験（評価資料）の 1 名（本剤 1.0 mL 筋肉内群）が安全性解析対象集団から除外された（表 2.7.4.1.2-5 参照）。

全試験で、妊婦、産婦及び授乳婦は試験の対象から除外した。また、全試験で、除外基準を設定し、安全性確保の観点から治験薬の成分に対してアナフィラキシーやアレルギーを呈する恐れのある者や本剤の禁忌に該当する者を対象から除外した。

### （2）人口統計学的特性

V49\_23 試験（評価資料）は、18 歳以上 65 歳以下の健康な者を対象とした。FAS（治験薬を 1 回以上接種された被験者集団）での年齢、性別（男性／女性）、民族を確認した。年齢、性別（男性／女性）、民族に群間での不均衡はなかった（表 2.7.4.1.3-4 参照）。

M49P2 試験（評価資料）は、12 箇月以上 18 箇月以下の健康な小児を対象とした。ITT（治験薬を 1 回以上接種された被験者集団）の年齢、性別（男性／女性）を確認した。年齢、性別（男性／女性）に群間での不均衡はなかった（表 2.7.4.1.3-5 参照）。

V49\_24 試験（評価資料）は、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とした。6 歳以上 17 歳以下の健康な小児での安全性解析対象集団の年齢、性別（男性／女性）、民族を確認した。年齢に群間の不均衡はなかった。性別（男性／女性）では、本剤 Zagreb 群では男性の割合が高く、本剤 Essen 群では女性の割合が高かった。民族は全てアジア人だった。

51 歳以上の健康な成人での安全性解析対象集団の年齢、性別（男性／女性）、民族を確認した。年齢に群間の不均衡はなかった。性別（男性／女性）では、本剤 Zagreb 群、本剤 Essen 群ともに女性の割合が高かった。民族は全てアジア人であった（表 2.7.4.1.3-6 及び表 2.7.4.1.3-7 参照）。

V49\_25 試験（評価資料）は、18 歳以上の健康な者を対象とした。安全性解析対象集団の年齢、性別（男性／女性）、民族を確認した。年齢、性別（男性／女性）に群間での不均衡はなく、民族は全てアジア人であった（表 2.7.4.1.3-8 参照）。

7USA-401RA 試験（参考資料）は、18 歳以上の健康な者を対象とした。全被験者（安全性解析対象集団）の年齢（20 歳以下／21 歳以上 30 歳以下／31 歳以上 40 歳以下／41 歳以上）、性別（男性／女性）、民族を確認した。年齢（20 歳以下／21 歳以上 30 歳以下／31 歳以上 40 歳以下／41 歳以上）、性別（男性／女性）、民族に群間での不均衡はなかった（表 2.7.4.1.3-9 参照）。

7T-304RA 試験（参考資料）は、年齢不問で、72 時間以内に狂犬病の疑いがある又は狂犬病と確認されている動物と接触（顔、手、首又は指を咬まれた場合は 24 時間以内）した者を対象とした。全被験者（安全性解析対象集団と同じ対象集団）の年齢、性別（男性／女性）、民族を確認した。本剤皮内 TRC 群と PVRV 皮内 TRC 群を比較した結果、年齢では本剤皮内 TRC 群が PVRV 皮内 TRC 群より平均年齢は低かった。男性の割合は、本剤皮内 TRC 群が PVRV 皮内 TRC 群より高かった。本剤 Essen 群の平均年齢は、本剤皮内 TRC 群及び PVRV 皮内 TRC 群より高かった。被験者は全てアジア人であった（表 2.7.4.1.3-10 参照）。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

M49P1 試験（参考資料）は、年齢不問で、健康な者を対象とした。全被験者（安全性解析対象集団と同じ対象集団）の年齢、性別（男性／女性）を確認した。年齢に群間での不均衡はなく、いずれの群も男性の割合が高かった（表 2.7.4.1.3-11 参照）。

### 2.5.5.4 死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象

#### 2.5.5.4.1 国内臨床試験

##### (1) 死亡

死亡した被験者はいなかった。

##### (2) 重篤な有害事象

観察期間中に重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

##### (3) 重要な有害事象

357P3 試験（評価資料）及び 357P2/3 試験（評価資料）では、重要な有害事象の定義を「重篤な有害事象に該当するもの以外で、症状・徴候によって治験薬の接種を中止せざるを得なかつた事象」とした。

357P3 試験（評価資料）では、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。発現した蕁麻疹及び末梢性浮腫は、重要な有害事象であると判断された。現行ワクチン 1.0 mL 皮下群では重要な有害事象は発現しなかつた。

357P2/3 試験（評価資料）では、重要な有害事象は発現しなかつた。

357P1 試験（評価資料）では、重要な有害事象の定義を「重篤な有害事象に該当するもの以外で、症状・徴候によって治験薬の接種を中止せざるを得なかつた事象又は中止すべきであった事象」とした。

357P1 試験（評価資料）では、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。発現した紅斑、局所腫脹及び発疹は、重要な有害事象であると判断された。

#### 2.5.5.4.2 海外臨床試験

##### (1) 死亡

V49\_23 試験（評価資料）にて、Day 0 から Day 365 までに、本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>1</sub> 短期群で 1 名の被験者が死亡した。Day 90 以降にスキ一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。

他の海外臨床試験では、死亡した被験者はいなかった。

### (2) 重篤な有害事象

発現した全ての重篤な有害事象の詳細は、[2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象] に示す。

V49\_23 試験（評価資料）では、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<sub>I</sub> 通常群 2 名 2 件、本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>I</sub> 短期群 3 名 3 件、本剤 1.0 mL 筋肉内群 2 名 3 件、JEV<sub>I</sub> 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。

M49P2 試験（評価資料）では、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<sub>B</sub> 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。

V49\_24 試験（評価資料）では、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。本剤 Essen 群では、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。

V49\_25 試験（評価資料）では、重篤な有害事象は発現しなかった。

7USA-401RA 試験（参考資料）では、重篤な有害事象は発現しなかった。

7T-304RA 試験（参考資料）では、2 名 2 件の重篤な有害事象が発現した。その内訳は、本剤 Essen 群 1 名 1 件、本剤皮内 TRC 群 1 名 1 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。

M49P1 試験（参考資料）では、本剤インド Essen 群に 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。本剤ドイツ Essen 群では、重篤な有害事象は発現しなかった。

### (3) 重要な有害事象

海外臨床試験では、重要な有害事象を定義して収集していない。有害事象の発現により治験を中止した被験者数を以下に示す。

V49\_23 試験（評価資料）では、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<sub>I</sub> 通常群 1 名、本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>I</sub> 短期群 0 名、本剤 1.0 mL 筋肉内群 0 名、JEV<sub>I</sub> 通常群 1 名であった。

M49P2 試験（評価資料）では、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<sub>B</sub> 群 2 名であった。

V49\_24 試験（評価資料）では、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。

V49\_25 試験（評価資料）では、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 群では有害事象の発現による治験の中止はなかった。

7USA-401RA 試験（参考資料）では、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 筋肉内群 1 名、HDCV1.0 mL 筋肉内群 1 名であった。

7T-304RA 試験（参考資料）では、有害事象の発現による治験の中止はなかった。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

M49P1 試験（参考資料）では、本剤インド Essen 群で 1 名が有害事象の発現により治験を中止した。本剤ドイツ Essen 群では有害事象の発現による治験の中止はなかった。

海外試験での有害事象の発現による治験中止一覧を表 2.5.5.4.2-1 に示す。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.4.2-1 海外試験での有害事象の発現による治験中止一覧

資料	試験群	各試験群での有害事象による治験中止(名)	合計(名)
V49_23 試験 (評価資料)	本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV <sub>I</sub> 通常群	1	2
	本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV <sub>I</sub> 短期群	0	
	本剤 1.0 mL 筋肉内群	0	
	JEV <sub>I</sub> 通常群	1	
M49P2 試験 (評価資料)	本剤 1.0 mL 筋肉内群	1	5
	本剤 0.5 mL 筋肉内群	0	
	本剤 0.1 mL 皮内 3 回群	1	
	本剤 0.1 mL 皮内 2 回群	1	
	JEV <sub>B</sub> 群	2	
V49_24 試験 (評価資料)	6 歳以上 17 歳以下の健康な小児	本剤 Essen 群 本剤 Zagreb 群	0
	51 歳以上の健康な成人	本剤 Essen 群 本剤 Zagreb 群	5
	本剤 Essen 群 本剤 Zagreb 群	0 1	1
	本剤 1.0 mL 筋肉内群 HDCV1.0 mL 筋肉内群	1 1	2
7T-304RA 試験 (参考資料)	本剤 Essen 群 本剤皮内 TRC 群 PVRV 皮内 TRC 群	0 0 0	0
	本剤インド Essen 群 本剤ドイツ Essen 群	1 0	1

[5.3.5.1.3 Table 14.1.1.2、5.3.5.1.4 Table 14.1.1.2、5.3.5.1.5 Table 14.1.1.2.1、Table 14.1.1.2.2、5.3.5.1.6 Table 14.1.1.2、5.3.5.1.7 Table 9.1、5.3.5.1.8 Table 7.2、5.3.5.1.9 Table 14.1.2.3.2 改変]

## 2.5.5 特定有害事象

### 2.5.5.1 国内臨床試験

#### (1) 特定期所有害事象 (特定局所副反応)

##### 1) 357P3 試験 (評価資料)

357P3 試験 (評価資料) では、特定局所有害事象 (特定局所副反応) の調査期間を各接種 6 日後まで (接種当日を含めて 7 日間) とした。

発現率が 5%以上であった特定局所有害事象 (特定局所副反応) を発現率が高い順に示す。

本剤 1.0 mL 筋肉内群では注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位腫脹であった。現行ワクチン 1.0 mL 皮下群では注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位硬結であった。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

Grade 3 の特定局所有害事象（特定局所副反応）は、本剤 1.0 mL 筋肉内群では注射部位紅斑 1.8% (2/109)、注射部位腫脹 0.9% (1/109) であり、現行ワクチン 1.0 mL 皮下群では注射部位紅斑 9.9% (11/111)、注射部位腫脹 7.2% (8/111)、注射部位硬結 2.7% (3/111) であった。

（表 2.7.4.2.1.1.1-1、表 2.7.4.2.1.1.1-2 参照）

### 2) 357P2/3 試験（評価資料）

357P2/3 試験（評価資料）では、特定局所有害事象（特定局所副反応）の調査期間を各接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）とした。

発現率が 5%以上であった特定局所有害事象（特定局所副反応）を発現率が高い順に示す。本剤 1.0 mL 筋肉内群では注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位硬結であった。

Grade 3 の特定局所有害事象（特定局所副反応）は発現しなかった。

（表 2.7.4.2.1.1.1-3、表 2.7.4.2.1.1.1-4 参照）

### 3) 357P1 試験（評価資料）

357P1 試験（評価資料）では、特定局所有害事象（特定局所副反応）の調査期間を各接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）とした。

発現率が 5%以上であった特定局所有害事象（特定局所副反応）を発現率が高い順に示す。本剤 1.0 mL 筋肉内群では注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位そう痒感であった。現行ワクチン 1.0 mL 皮下群では注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結であった。

Grade 3 の特定局所有害事象（特定局所副反応）はいずれの群も発現しなかった。

（表 2.7.4.2.1.1.1-5、表 2.7.4.2.1.1.1-6 参照）

## （2）特定全身有害事象及び特定全身副反応

### 1) 357P3 試験（評価資料）

357P3 試験（評価資料）では、特定全身有害事象の調査期間を各接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）とした。

発現率が 5%以上であった特定全身有害事象を発現率が高い順に示す。本剤 1.0 mL 筋肉内群では倦怠感、頭痛、筋肉痛、疲労であった。現行ワクチン 1.0 mL 皮下群では倦怠感、頭痛、疲労であった。

また、発現率が 5%以上であった特定全身副反応を発現率が高い順に示す。本剤 1.0 mL 筋肉内群では倦怠感、頭痛、筋肉痛であった。現行ワクチン 1.0 mL 皮下群では倦怠感、頭痛であった。

Grade 3 の特定全身有害事象及び特定全身副反応はいずれの群も発現しなかった。

（表 2.7.4.2.1.1.1-12、表 2.7.4.2.1.1.1-13、表 2.7.4.2.1.1.1-14、表 2.7.4.2.1.1.1-15 参照）

### 2) 357P2/3 試験（評価資料）

357P2/3 試験（評価資料）では、特定全身有害事象の調査期間を各接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）とした。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

発現率が 5%以上であった特定全身有害事象を発現率が高い順に示す。本剤 1.0 mL 筋肉内群では頭痛、筋肉痛、疲労、発熱、倦怠感、関節痛、恶心であった。

また、発現率が 5%以上であった特定全身副反応を発現率が高い順に示す。本剤 1.0 mL 筋肉内群では発現率が高い順に頭痛、筋肉痛、疲労、発熱、倦怠感、関節痛、恶心であった。

Grade 3 の特定全身有害事象及び特定全身副反応は発現しなかった。

(表 2.7.4.2.1.1.1-16、表 2.7.4.2.1.1.1-17、表 2.7.4.2.1.1.1-18、表 2.7.4.2.1.1.1-19 参照)

### 3) 357P1 試験（評価資料）

357P1 試験（評価資料）では、特定全身有害事象の調査期間を各接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）とした。

発現率が 5%以上であった特定全身有害事象を発現率が高い順に示す。本剤 1.0 mL 筋肉内群では疲労、頭痛、倦怠感であった。現行ワクチン 1.0 mL 皮下群では関節痛、疲労、頭痛、倦怠感であった。

また、発現率が 5%以上であった特定全身副反応を発現率が高い順に示す。本剤 1.0 mL 筋肉内群では疲労、頭痛、倦怠感であった。現行ワクチン 1.0 mL 皮下群では関節痛、疲労、頭痛、倦怠感であった。

Grade 3 の特定全身有害事象及び特定全身副反応はいずれの群も発現しなかった。

(表 2.7.4.2.1.1.1-20、表 2.7.4.2.1.1.1-21、表 2.7.4.2.1.1.1-22、表 2.7.4.2.1.1.1-23 参照)

#### 2.5.5.2 海外臨床試験

##### (1) 特定局所反応

###### 1) V49\_23 試験（評価資料）

V49\_23 試験（評価資料）では、特定局所反応の調査期間を各接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）とした。ただし、特定局所反応に該当する事象で 7 日以上持続する場合は、特定外有害事象とした。

発現率が 5%以上であった特定局所反応を発現率が高い順に示す。本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>I</sub> 通常群では注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結であった。本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>I</sub> 短期群では注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結であった。本剤 1.0 mL 筋肉内群では注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結であった。JEV<sub>I</sub> 通常群では注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結であった。

重度と判断された特定局所反応は、本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>I</sub> 通常群では注射部位疼痛 1% (1/166) であった。本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>I</sub> 短期群では、注射部位疼痛 1% (2/217)、注射部位紅斑 1%未満 (1/217) であった。本剤 1.0 mL 筋肉内群では、注射部位疼痛 3% (6/220)、注射部位紅斑 1%未満 (1/220) であった。JEV<sub>I</sub> 通常群では、重度と判断された特定局所反応は発現しなかった。

(表 2.7.4.2.1.1.1-7 参照)

###### 2) M49P2 試験（評価資料）

M49P2 試験（評価資料）では、特定局所反応の調査期間を各接種 6 日後まで（接種当日を含

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

めて 7 日間) とした。なお、同時接種した JEV<sub>B</sub> の特定局所反応は評価していない。

発現率が 5%以上であった特定局所反応を発現率が高い順に示す。本剤 1.0 mL 筋肉内群では注射部位圧痛、注射部位そう痒であった。本剤 0.5 mL 筋肉内群では注射部位圧痛、注射部位そう痒、注射部位紅斑であった。本剤 0.1 mL 皮内 3 回群では注射部位圧痛、注射部位紅斑、注射部位そう痒、注射部位硬結であった。本剤 0.1 mL 皮内 2 回群では注射部位圧痛、注射部位紅斑、注射部位そう痒であった。

重度と判断された特定局所反応は、本剤 1.0 mL 筋肉内群では注射部位圧痛 10% (4/42) であった。他の群では発現しなかった。

(表 2.7.4.2.1.1.1-8 参照)

### 3) V49\_24 試験 (評価資料)

V49\_24 試験 (評価資料) では、特定局所反応の収集期間を各接種 6 日後まで (接種当日を含めて 7 日間) (次回接種が 7 日未満の場合は次回接種まで) とした。

6 歳以上 17 歳以下の健康な小児で発現率が 5%以上であった特定局所反応は、いずれの群も注射部位疼痛であった。

重度と判断された特定局所反応はいずれの群も発現しなかった。

51 歳以上の健康な成人で発現率が 5%以上であった特定局所反応は、いずれの群も注射部位疼痛であった。

重度と判断された特定局所反応はいずれの群も発現しなかった。

(表 2.7.4.2.1.1.1-9、表 2.7.4.2.1.1.1-10 参照)

### 4) V49\_25 試験 (評価資料)

V49\_25 試験 (評価資料) では、特定局所反応を設定しなかった。

### 5) 7USA-401RA 試験 (参考資料)

7USA-401RA 試験 (参考資料) では、特定局所反応を設定し調査したが、特定局所反応のみの解析はしていない。

### 6) 7T-304RA 試験 (参考資料)

7T-304RA 試験 (参考資料) では、特定局所反応を設定しなかった。

### 7) M49P1 試験 (参考資料)

M49P1 試験 (参考資料) では、特定局所反応の収集期間を各接種 2 日後まで (接種当日を含めて 3 日間) とした。

発現率が 5%以上であった特定局所反応は、いずれの群も注射部位疼痛であった。

重度と判断された特定局所反応 (SEVERE 及び >50 mm 以上) は、本剤インド Essen 群では、注射部位疼痛 1% (2/252)、注射部位紅斑 1%未満 (1/252) であった。本剤ドイツ Essen 群では発現しなかった。

(表 2.7.4.2.1.1.1-11 参照)

### (2) 特定全身反応

#### 1) V49\_23 試験（評価資料）

V49\_23 試験（評価資料）では、特定全身反応及びその他の反応指標（体温、鎮痛剤／解熱剤の使用）の調査期間を各接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）とした。ただし、特定全身反応に該当する事象であっても Day 13 又は Day 34 を超えて持続する場合は、特定外有害事象とした。

発現率が 5%以上であった特定全身反応を発現率が高い順に示す。

本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>I</sub> 通常群では頭痛、疲労、筋肉痛、食欲減退、恶心及び関節痛であった。本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>I</sub> 短期群では疲労、頭痛、筋肉痛、恶心、関節痛及び食欲減退であった。本剤 1.0 mL 筋肉内群では頭痛、疲労、筋肉痛、恶心、関節痛及び食欲減退であった。JEV<sub>I</sub> 通常群では疲労、頭痛、食欲減退、筋肉痛、恶心及び関節痛であった。

重度と判断された特定全身反応は、本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>I</sub> 通常群では頭痛 4% (6/166)、疲労 2% (3/166) 及び筋肉痛 1% (2/166) であった。本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>I</sub> 短期群では疲労 3% (7/217)、頭痛 3% (6/217)、恶心 2% (4/217)、食欲減退 1% (3/217)、筋肉痛 1% (3/217) 及び関節痛 1% (2/217) であった。本剤 1.0 mL 筋肉内群では頭痛 4% (9/220)、疲労 3% (7/220)、恶心 2% (5/220)、食欲減退 2% (4/220)、筋肉痛 2% (4/220) 及び関節痛 1% (3/220) であった。JEV<sub>I</sub> 通常群では疲労 2% (1/56) 及び頭痛 2% (1/56) であった。

（表 2.7.4.2.1.1.1-24 参照）

#### 2) M49P2 試験（評価資料）

M49P2 試験（評価資料）では、特定全身反応の調査期間を各接種 6 日後まで（接種当日を含めて 7 日間）とした。

発現率が 5%以上であった特定全身反応を発現率が高い順に示す。

本剤 1.0 mL 筋肉内群では食欲不振、発熱 ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ )、眠気、異常な泣き、嘔吐、下痢、易刺激性、発疹であった。

本剤 0.5 mL 筋肉内群では食欲不振、異常な泣き、発熱 ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ )、下痢、眠気、嘔吐、易刺激性、発疹であった。

本剤 0.1 mL 皮内 3 回群では食欲不振、下痢、発熱 ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ )、異常な泣き、眠気、嘔吐、易刺激性、発疹であった。

本剤 0.1 mL 皮内 2 回群では発熱 ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ )、異常な泣き、下痢、食欲不振、眠気、嘔吐、易刺激性、発疹であった。

JEV<sub>B</sub> 群では食欲不振、嘔吐、眠気、発熱 ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ )、下痢、異常な泣き、易刺激性、発疹であった。

重症度は解析しなかった。

（表 2.7.4.2.1.1.1-25 参照）

#### 3) V49\_24 試験（評価資料）

V49\_24 試験（評価資料）では、特定全身反応の収集期間を各接種 6 日後まで（接種当日を含

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

めて 7 日間) (次回接種が 7 日未満の場合は次回接種まで) とした。

6 歳以上 17 歳以下の健康な小児で発現率が 5% 以上であった特定全身反応を発現率が高い順に示す。本剤 Essen 群では疲労、筋肉痛、恶心、頭痛、食欲減退であった。本剤 Zagreb 群では疲労、食欲減退、筋肉痛、頭痛、発熱、恶心であった。

重度と判断された特定全身反応は、本剤 Essen 群では発現しなかった。本剤 Zagreb 群では、恶心 1% (1/119)、疲労 1% (1/119) であった。

51 歳以上の健康な成人で発現率が 5% 以上であった特定全身反応は、本剤 Essen 群では発現しなかった。本剤 Zagreb 群では疲労であった。

重度と判断された特定全身反応はいずれの群も発現しなかった。

(表 2.7.4.2.1.1.1-26、表 2.7.4.2.1.1.1-27 参照)

### 4) V49\_25 試験 (評価資料)

V49\_25 試験 (評価資料) では、特定全身反応を設定しなかった。

### 5) 7USA-401RA 試験 (参考資料)

7USA-401RA 試験 (参考資料) では、特定全身反応を設定し調査したが、特定全身反応のみの解析はしていない。

### 6) 7T-304RA 試験 (参考資料)

7T-304RA 試験 (参考資料) では、特定全身反応を設定しなかった。

### 7) M49P1 試験 (参考資料)

M49P1 試験 (参考資料) では、特定全身反応の収集期間を各接種 2 日後まで (接種当日を含めて 3 日間) とした。

発現率が 5% 以上であった特定全身反応を発現率が高い順に示す。

本剤インド Essen 群では発熱、筋肉痛であった。

本剤ドイツ Essen 群では発熱、筋肉痛、頭痛であった。

重度と判断された特定全身反応は、本剤インド Essen 群では筋肉痛 1% (2/252)、頭痛 1% 未満 (1/252) であった。本剤ドイツ Essen 群では重度と判断された特定全身反応は発現しなかつた。

(表 2.7.4.2.1.1.1-28 参照)

#### 2.5.5.6 特定外有害事象

各試験の結果、臨床上特に留意すべき特定外有害事象は発現しなかった。各試験の結果は、[2.7.4.2.1.1.1 (3) 特定外有害事象／特定外副反応] に示した。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2.5.5.7 その他の安全性評価項目

#### 2.5.5.7.1 国内臨床試験

##### (1) 妊娠の有無

357P3 試験（評価資料）及び 357P2/3 試験（評価資料）で妊娠の有無を調査した。いずれの試験も妊娠した被験者はいなかった。

##### (2) 臨床検査

357P1 試験（評価資料）で臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）を評価した。本剤接種により臨床上問題となる留意すべき臨床検査値の変動はなかった。

##### (3) 生理学的検査

357P1 試験（評価資料）で生理学的検査（体温、脈拍数、血圧、心電図）を評価した。本剤接種により臨床上問題となる留意すべき生理学的検査値の変動はなかった。

### 2.5.5.7.2 海外臨床試験

##### (1) 妊娠の有無

いずれの試験も妊娠した被験者はいなかった。

##### (2) 臨床検査

実施していない。

##### (3) 生理学的検査

実施していない。

### 2.5.5.8 部分集団

#### 2.5.5.8.1 国内臨床試験

357P3 試験（評価資料）で年齢（40 歳未満／40 歳以上）、性別（男／女）、基礎疾患（無／有）、接種要注意者（非該当／該当）について、部分集団で解析した。

357P2/3 試験（評価資料）で年齢（10 歳未満／10 歳以上 20 歳未満）、性別（男／女）、基礎疾患（無／有）、接種要注意者（非該当／該当）について、部分集団で解析した。

357P1 試験（評価資料）で既往歴（無／有）、基礎疾患（無／有）、アレルギー（無／有）について、部分集団で解析した。

その結果、有害事象の発現率、副反応の発現率に影響を及ぼすものはなかった。

#### 2.5.5.8.2 海外臨床試験

各試験で解析した部分集団は異なる。国内臨床試験と同じ部分集団として、年齢、性別での部分集団解析を示す。

V49\_23 試験（評価資料）で部分集団を解析しなかった。

M49P2 試験（評価資料）で性別（男／女）の部分集団で解析した。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

V49\_24 試験（評価資料）で、年齢（小児では 6 歳以上 11 歳以下／12 歳以上 17 歳以下、成人では 51 歳以上 60 歳以下／61 歳以上）、性別（男／女）の部分集団で解析した。

V49\_25 試験（評価資料）では部分集団で解析しなかった。

7USA-401RA 試験（参考資料）で性別（男／女）の部分集団で解析した。

7T-304RA 試験（参考資料）で、性別（男／女）の部分集団で解析した。

M49P1 試験（参考資料）で性別（男／女）の部分集団で解析した。

その結果、有害事象の発現率に年齢、性別は影響を及ぼさなかった。

（「2.7.4.5.1 内因性要因」参照。なお、7USA-401RA 試験（参考資料）は 5.3.5.1.7 Table 9.7 を、7T-304RA 試験（参考資料）は 5.3.5.1.8 Table 7.8 を参照。）

### 2.5.5.9 高齢者、妊婦、産婦、授乳婦及び小児

#### 2.5.5.9.1 国内臨床試験

高齢者（65 歳以上の者）は、試験の対象から除外した。したがって、これらの者への国内臨床試験での実績はない。

小児（20 歳未満）を対象とした 357P2/3 試験（評価資料）の結果、小児（20 歳未満）で特に発現率が高くなる副反応はなかった。

妊婦、産婦及び授乳婦は、試験の対象から除外した。したがって、これらの者への国内臨床試験での実績はない。

なお、狂犬病がほぼ致命的な結果をもたらすことから、海外で販売されている本剤の添付文書では、これらの者は接種対象とされている。

#### 2.5.5.9.2 海外臨床試験

曝露後免疫の V49\_24 試験（評価資料）、7T-304RA 試験（参考資料）及び M49P1 試験（参考資料）にて日本の基準としての高齢者（65 歳以上）を含む被験者群での安全性を確認した。その結果、日本の基準としての高齢者（65 歳以上）を含む被験者群に対する本剤の忍容性が示された。

M49P2 試験（評価資料）及び V49\_24 試験（評価資料）にて小児に対する安全性を確認した。その結果、小児に対する本剤の忍容性が示された。

妊婦、産婦及び授乳婦は、試験の対象から除外した。

なお、狂犬病がほぼ致命的な結果をもたらすことから、海外で販売されている本剤の添付文書では、これらの者は接種対象とされている。

### 2.5.5.10 接種量、接種回数、接種間隔、接種経路の副反応発現率への影響

#### 2.5.5.10.1 国内臨床試験

本剤を曝露前免疫の用法・用量で接種した後の安全性を確認した。

国内 3 試験では、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。その結果、臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかった。他の用法・用量は検討していない。

なお、接種回別の有害事象の発現率に特に留意すべき変化はなかった。

## 2.5 臨床に関する概括評価

以上の結果、本剤の曝露前免疫では、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）が発現したが、臨床上特に留意すべき有害事象が発現しなかった。したがって、本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種する本剤の曝露前免疫の接種量、接種回数、接種間隔、接種経路は妥当であると考える。

### 2.5.5.10.2 海外臨床試験

#### (1) 曝露前免疫

本剤を曝露前免疫の用法・用量で接種した後の安全性を確認した。曝露前免疫での用法・用量ごとの試験群、資料一覧を表 2.5.5.10.2-1 に示す。

表 2.5.5.10.2-1 用法・用量ごとの試験群、資料一覧（曝露前免疫）

用法・用量	試験群	資料一覧（試験名）
本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種 <sup>[a]</sup>	本剤 1.0 mL 筋肉内群	V49_23 試験（評価資料） M49P2 試験（評価資料） 7USA-401RA 試験（参考資料）
	本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV <sub>I</sub> 通常群	V49_23 試験（評価資料）
本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種 <sup>[a]</sup>	本剤 0.1 mL 皮内 3 回群	M49P2 試験（評価資料）
本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7 に 3 回筋肉内接種	本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV <sub>I</sub> 短期群	V49_23 試験（評価資料）
本剤 0.5 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種	本剤 0.5 mL 筋肉内群	M49P2 試験（評価資料）
本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 28 に 2 回皮内接種	本剤 0.1 mL 皮内 2 回群	M49P2 試験（評価資料）

[a] 申請時の WHO 推奨の用法・用量

#### 1) 接種量

##### ① 本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種

V49\_23 試験（評価資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群及び本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>I</sub> 通常群を、M49P2 試験（評価資料）及び 7USA-401RA 試験（参考資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群を設定し、本剤 1.0 mL を 3 回筋肉内接種した後の安全性を確認した。その結果、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）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 本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種

M49P2 試験（評価資料）にて本剤 0.1 mL 皮内 3 回群を設定し、本剤 0.1 mL を 3 回皮内接種した後の安全性を確認した。その結果、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）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 臨床に関する概括評価

---

### ③ その他の用法・用量

M49P2 試験（評価資料）にて本剤 0.5 mL 筋肉内群を設定し、本剤 0.5 mL を 3 回皮内接種した後の安全性を確認した。その結果、臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかった。

以上の結果、本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種することで、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）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。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

#### ① 本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種

V49\_23 試験（評価資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群及び本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>1</sub>通常群を、M49P2 試験（評価資料）及び 7USA-401RA 試験（参考資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群を設定し、本剤を 3 回筋肉内接種した後の安全性を確認した。その結果、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）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。

また、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）にて、接種回別の安全性を確認した。

V49\_23 試験（評価資料）では、接種回別の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）の発現率を確認した。

M49P2 試験（評価資料）では、接種回別の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）の発現率を確認した。

7USA-401RA 試験（参考資料）では、接種回別の有害事象及び副反応の発現率を確認した。

その結果、いずれの試験でも、接種回別の有害事象の発現率に特に留意すべき変化はなかった。

#### ② 本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種

M49P2 試験（評価資料）にて本剤 0.1 mL 皮内 3 回群を設定し、本剤を 3 回皮内接種した後の安全性を確認した。その結果、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）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。

また、接種回別の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）の発現率を確認した。その結果、接種回別の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）の発現率に特に留意すべき変化はなかった。

### ③ その他の用法・用量

M49P2 試験（評価資料）にて本剤 0.1 mL 皮内 2 回群を設定し、本剤を 2 回皮内接種した後の安全性を確認した。その結果、臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかった。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

以上の結果、本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種することで、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）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。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

#### ① 本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種

V49\_23 試験（評価資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群及び本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>I</sub>通常群を、M49P2 試験（評価資料）及び 7USA-401RA 試験（参考資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群を設定し、本剤を Day 0, 7, 28 の間隔で 3 回筋肉内接種した後の安全性を確認した。その結果、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）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 本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種

M49P2 試験（評価資料）にて本剤 0.1 mL 皮内 3 回群を設定し、本剤を Day 0, 7, 28 の間隔で 3 回皮内接種した後の安全性を確認した。その結果、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）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。

#### ③ その他の用法・用量

V49\_23 試験（評価資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内短期 JEV<sub>I</sub>短期群を設定し、Day 0, 3, 7 に本剤を 3 回筋肉内接種した後の安全性を確認した。その結果、臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかった。

M49P2 試験（評価資料）にて本剤 0.1 mL 皮内 2 回群を設定し、Day 0, 28 に本剤を 2 回皮内接種した後の安全性を確認した。その結果、臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかった。

以上の結果、本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種することで、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）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。このことから、本剤を Day 0, 7, 28 に筋肉内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。

### 4) 接種経路

#### ① 本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種

V49\_23 試験（評価資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群及び本剤 1.0 mL 筋肉内 JEV<sub>I</sub>通常群を、M49P2 試験（評価資料）及び 7USA-401RA 試験（参考資料）にて本剤 1.0 mL 筋肉内群を設定し、本剤を 3 回筋肉内接種した後の安全性を確認した。その結果、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）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 臨床に関する概括評価

### ② 本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回皮内接種

M49P2 試験（評価資料）にて本剤 0.1 mL 皮内 3 回群を設定し、本剤を 3 回皮内接種した後の安全性を確認した。その結果、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）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。

### ③ その他の用法・用量

本剤の曝露前免疫における用法・用量で、接種経路が筋肉内又は皮内以外の接種群を設定した試験はない。

以上の結果、本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7, 28 に 3 回筋肉内接種することで、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）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。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示された。

### (2) 曝露後免疫

本剤の曝露後免疫での Essen 法（5 回又は 6 回接種）、Zagreb 法又は TRC 法（2-2-2-1-1）で本剤を接種した後の安全性を確認した。曝露後免疫での用法・用量ごとの試験群、資料一覧を表 2.5.5.10.2-2 に示す。

表 2.5.5.10.2-2 用法・用量ごとの試験群、資料一覧（曝露後免疫）

用法・用量	試験群	資料一覧（試験名）
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 <sup>[a]</sup>	本剤 Essen 群	V49_24 試験（評価資料）、 V49_25 試験（評価資料）
	本剤インド Essen 群、 本剤ドイツ Essen 群	M49P1 試験 <sup>[b]</sup> （参考資料）
Essen 法：本剤 1.0 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7, 14, 30, 90 に各 1 回の計 6 回筋肉内接種	本剤 Essen 群 <sup>[c]</sup>	7T-304RA 試験（参考資料）
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 <sup>[a]</sup>	本剤 Zagreb 群	V49_24 試験（評価資料）、 V49_25 試験（評価資料）
TRC 法（2-2-2-1-1）：本剤 0.1 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7, に各 2 回、Day 28, 90 に各 1 回の計 8 回皮内接種	本剤皮内 TRC 群	7T-304RA 試験（参考資料）

[a] 申請時の WHO 推奨の用法・用量

[b] M49P1 試験では、Day 0, 3, 7, 14, 30 に各 1 回を計 5 回筋肉内接種

[c] 7T-304RA 試験実施当時は、Day 0, 3, 7, 14, 30, 90 に各 1 回を計 6 回筋肉内接種する方法が Essen 法として認知されていた。

### 1) 接種量

#### ① Essen 法及び Zagreb 法

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、接種量は 1 回あた

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

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 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）にて本剤 Essen 群を、M49P1 試験（参考資料）にて本剤インド Essen 群、本剤ドイツ Essen 群を設定し、本剤を筋肉内に接種した後の安全性を確認した。V49\_24 試験（評価資料）及び V49\_25 試験（評価資料）にて本剤 Zagreb 群を設定し、本剤を筋肉内に接種した後の安全性を確認した。いずれの結果も、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）又は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 TRC 法（2-2-2-1-1）

TRC 法（2-2-2-1-1）で本剤を皮内に接種する場合、接種量は 1 回あたり 0.1 mL である。

7T-304RA 試験（参考資料）にて本剤皮内 TRC 群を設定し、本剤を皮内に接種した後の安全性を確認した。その結果、臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかった。

以上の結果、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、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）又は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。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

### ① Essen 法及び Zagreb 法

Essen 法で本剤を接種する場合、接種回数は 5 回又は 6 回、Zagreb 法で本剤を接種する場合、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）にて本剤 Essen 群を、M49P1 試験（参考資料）にて本剤インド Essen 群、本剤ドイツ Essen 群を設定し、本剤を筋肉内に接種した後の安全性を確認した。V49\_24 試験（評価資料）及び V49\_25 試験（評価資料）にて本剤 Zagreb 群を設定し、本剤を筋肉内に接種した後の安全性を確認した。いずれの結果も、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）又は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。

また、V49\_24 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、接種回別の安全性を確認した。

V49\_24 試験（評価資料）では、接種回別の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）の発現率を確認した。

7T-304RA 試験（参考資料）では、接種回別の有害事象及び副反応の発現率を確認した。

M49P1 試験（参考資料）では、接種回別の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）、特定外有害事象及び特定外副反応の発現率を確認した。

その結果、いずれの試験でも、接種回別の有害事象の発現率に特に留意すべき変化はなかった。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### ② TRC 法 (2-2-2-1-1)

TRC 法 (2-2-2-1-1) で本剤を皮内に接種する場合、接種回数は 8 回である。

7T-304RA 試験 (参考資料) にて本剤皮内 TRC 群を設定し、本剤を皮内に接種した後の安全性を確認した。その結果、臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかった。

また、接種回別の有害事象の発現率を確認した。その結果、接種回別の有害事象の発現率に特に留意すべき変化はなかった。

以上の結果、本剤を Essen 法 (5 回又は 6 回接種) 及び Zagreb 法で接種することで、予想された程度の特定反応 (特定局所反応及び特定全身反応) 又は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。このことから、本剤を 4~6 回筋肉内に接種することは、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

#### ① Essen 法及び Zagreb 法

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) にて本剤 Essen 群を、M49P1 試験 (参考資料) にて本剤インド Essen 群、本剤ドイツ Essen 群を設定し、本剤を筋肉内に接種した後の安全性を確認した。V49\_24 試験 (評価資料) 及び V49\_25 試験 (評価資料) にて本剤 Zagreb 群を設定し、本剤を筋肉内に接種した後の安全性を確認した。いずれの結果も、予想された程度の特定反応 (特定局所反応及び特定全身反応) 又は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 TRC 法 (2-2-2-1-1)

TRC 法 (2-2-2-1-1) で本剤を皮内に接種する場合、接種間隔は Day 0, 3, 7, 28, 90 である。

7T-304RA 試験 (参考資料) にて本剤皮内 TRC 群を設定し、本剤を皮内に接種した後の安全性を確認した。その結果、臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかった。

以上の結果、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、予想された程度の特定反応 (特定局所反応及び特定全身反応) 又は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。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

#### ① Essen 法及び Zagreb 法

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) にて本剤

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

Essen 群を、M49P1 試験（参考資料）にて本剤インド Essen 群、本剤ドイツ Essen 群を設定し、本剤を筋肉内に接種した後の安全性を確認した。V49\_24 試験（評価資料）及び V49\_25 試験（評価資料）にて本剤 Zagreb 群を設定し、本剤を筋肉内に接種した後の安全性を確認した。いずれの結果も、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）又は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 TRC 法（2-2-2-1-1）

TRC 法（2-2-2-1-1）で本剤を皮内に接種する場合、接種経路は皮内である。

7T-304RA 試験（参考資料）にて本剤皮内 TRC 群を設定し、本剤を皮内に接種した後の安全性を確認した。その結果、臨床上特に留意すべき有害事象は発現しなかった。

以上の結果、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、予想された程度の特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）又は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。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。

#### 2.5.5.11 薬物相互作用

国内で曝露前免疫として実施した 357P3 試験（評価資料）、357P2/3 試験（評価資料）及び 357P1 試験（評価資料）では、観察期間中の他のワクチンの接種を禁止した。また、治験薬接種当日から過去 27 日以内の生ワクチン接種、治験薬接種当日から過去 6 日以内の不活化ワクチン又はトキソイドの接種を制限したため、本剤との併用での薬物相互作用は確認していない。

海外で曝露前免疫として実施した V49\_23 試験（評価資料）及び M49P2 試験（評価資料）にて他のワクチンと同時接種した際の安全性を確認した。

V49\_23 試験（評価資料）では、本剤と JEV<sub>I</sub>を併用した 2 群と本剤のみを接種した 1 群で特定反応（特定局所反応及び特定全身反応）を比較した結果、発現率に違いはなかった（表 2.7.4.2.1.1-7、表 2.7.4.2.1.1-24 参照）。

M49P2 試験（評価資料）では、JEV<sub>B</sub>の接種部位の局所反応は評価していないが、本剤と JEV<sub>B</sub>を接種した 4 つの群で接種経路及び用量にかかわらず副反応プロファイルは同様であった（表 2.7.4.2.1.1-8、表 2.7.4.2.1.1-25 参照）。

7T-304RA 試験（参考資料）にて、WHO 曝露カテゴリーII 及び III に該当するほぼ全ての被験者の治験薬 Day 0 接種時に HRIG を併用投与した。本試験において、HRIG 併用の有無別での安全性は解析していないが、HRIG を併用した本試験の結果は、他試験の結果と同様の安全性プロファイルであったことから、HRIG の併用は臨床上許容できるものと考えられる。

#### 2.5.5.12 長期投与の安全性

本剤は、長期間継続して投与（接種）する医薬品ではないため、長期投与の安全性は検討していない。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2.5.5.13 過量投与に対する反応、依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性

本剤は、医師が接種するワクチンであるため、通常、乱用される可能性はないと考える。また、全試験の結果、依存性や脆弱性及び離脱症状や反跳現象を示唆する有害事象は発現しなかったことから、本剤が依存性や脆弱性及び離脱症状や反跳現象を誘発する可能性はないと考える。

### 2.5.5.14 製造販売後データ

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る。また、ベネフィット - リスクバランスも良好である。しかし、これまでに、本剤接種後に臨床上留意すべき事象が発現した事例が報告されている。その中には、本剤接種と時間的に相関関係があり、本剤以外の明確な要因がないため、本剤接種との因果関係が否定できない事象も存在する。本剤の製造販売後データを [2.7.4.6 製造販売後データ] に示した。製造販売後データでは、本剤の過量接種及び妊婦への接種の事例も報告されている。過量接種の報告からは本剤の安全域が広いことが示唆される。また、妊婦への接種の事例から得られた情報より、妊婦に対する本剤のベネフィット - リスクバランスが良好であることが示されている。

### 2.5.5.15 日本と海外での臨床試験での安全性の比較

国内 3 試験と海外 7 試験では、安全性情報の収集期間、収集項目が異なるため、国内 3 試験と海外 7 試験の有害事象の発現率を厳密に比較することは出来ないが、いずれの試験結果からも本剤が臨床的に忍容できる安全性を有することが確認できた。

### 2.5.5.16 安全性の結論

本剤の日本人に対する安全性を国内 3 試験で評価した結果、海外試験成績と同様に良好な忍容性を示した。

国内で発現した主な副反応は、注射部位疼痛、注射部位紅斑、疲労、頭痛であり、これらは接種当日から翌日にかけて発現した。

海外で発現した主な副反応は、注射部位疼痛、筋肉痛、頭痛であった。

JEV (JEV<sub>B</sub>、JEV<sub>I</sub>) 又は HRIG と併用した場合も良好な忍容性を示した。

本剤の接種に際し特に留意すべき背景因子は確認できなかった。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

#### 2.5.6.1 ベネフィットとリスクに関する結論

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 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、狂犬病の発症予防に効果があると考えられている。なお、本剤筋肉内接種での曝露前免疫及び、曝露後免疫の WHO 推奨用法・用量は以下のとおりである[文献 16]。

#### 曝露前免疫

##### 1) 初回免疫

1.0 mL を 1 回量として Day 0, 7 に 2 回筋肉内接種

##### 2) 追加免疫

追加接種は 1.0 mL を 1 回量として筋肉内に注射する。

0.5 IU/mL 以上の抗体の存在を確認するための定期的な血清学的検査の必要性及び追加接種は公的推奨に従い検討すること。

#### 曝露後免疫

##### 1) 免疫を持たない、または不十分である者

1.0 mL を 1 回量として Day 0, 3, 7, 14～28 に各 1 回の計 4 回筋肉内接種 (Essen 法)

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 (Zagreb 法)

##### 2) 過去に免疫を完了している者

1.0 mL を 1 回量として、その第 1 回目を 0 日とし、0、3 の計 2 回筋肉内に注射する。

##### (1) ベネフィットとリスク

- ・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、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値 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値の上昇も確認できた。
- ・本剤を 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値 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 時点で中和抗体値が 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。
- ・7T-304RA 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 (Day 1～Day 582) の生存率は 100% であった。
- ・本剤は、国内の狂犬病ワクチンの供給不足を補い、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り医療上の必要性は極めて高い。
- ・本剤は、全年齢において、様々な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

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

内外の狂犬病ワクチンと類似していた。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。

- ・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。また、ベネフィット-リスクバランスも良好である。真のワクチン不全（本剤を適切に曝露後使用したにもかかわらず狂犬病を発症した事例）は特定されていない。なお、曝露後免疫で本剤を接種した後に狂犬病を発症した数例は、WHO の推奨に従った適切な処置を行っていなかった事例である。

### (2) 結論

国内外で実施された試験の結果、本剤の安全性は良好な忍容性を有していた。また、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でき、狂犬病の予防に有効である。さらに、狂犬病ウイルスの感染が疑われる事例に対しても有効であった。

本剤のベネフィット-リスクバランスは良好であり、下記の曝露前免疫及び曝露後免疫の用法・用量で接種することで、狂犬病の予防に有効なワクチンになり得ると判断した。

### 2.5.6.2 用法・用量

#### 2.5.6.2.1 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。

#### 2.5.6.2.2 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〔文献 16〕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）>

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

(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。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2.5.7 参考文献

No.	参考文献	添付箇所
1	World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 2013;(982):1-139. Available at: <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf</a> .	5.4.1
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.	5.4.2
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.	5.4.3
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.	5.4.4
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.	5.4.5
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).	5.4.6
7	高山直秀, 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.	5.4.7
8	Dietzschold B, Li J, Faber M, Schnell M. Concepts. in the pathogenesis of rabies. Future Virol. 2008;3(5):481-90.	5.4.8
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	5.4.9
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: <a href="https://www.mja.com.au/journal/2000/172/12/australian-bat-lyssavirus-infection-second-human-case-long-incubation-period">https://www.mja.com.au/journal/2000/172/12/australian-bat-lyssavirus-infection-second-human-case-long-incubation-period</a>	5.4.10

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

No.	参考文献	添付箇所
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.	5.4.11
12	木村三生夫, 堀春美. 狂犬病. 木村三生夫, 堀春美, 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.	5.4.12
13	社団法人日本獣医師会. 狂犬病対策について. Available at: <a href="http://nichiju.lin.gr.jp/kousyu/pdf/h22_0401_kyouken.pdf">http://nichiju.lin.gr.jp/kousyu/pdf/h22_0401_kyouken.pdf</a> .	5.4.13
14	Vodopija I, Sureau P, Lafon M, Baklaic Z, Ljubicić M, Svetlicić 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.	5.4.14
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.	5.4.15
16	WHO Technical Report Series 1012. WHO Expert Consultation on Rabies: Third report. 2018	5.4.32