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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

目次

目次 2
略号表 3
用語の説明 3
2.6　非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1　緒言 4

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1　緒言

略号表

略号	省略しない表記	日本語表記
CVS	Challenge Virus Standard	攻撃ウイルス標準
HDCV	Human Diploid Cell Rabies Vaccine	ヒト二倍体細胞狂犬病ワクチン
NYC	New York City	ニューヨークシティ

用語の説明

用語	説明
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。
固定毒 CVS27 株	自然感染動物から分離された狂犬病ウイルス（街上毒）を、動物組織で長期間連続継代を行うことにより、潜伏期間の短縮・一定化などの性状を変化させた狂犬病ウイルスの一種。
街上毒 NYC 株	自然感染動物から分離された狂犬病ウイルスの一種。

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

KD-357（以下、本剤）は、凍結乾燥粉末と注射用水で構成され、使用時に溶解して用いる注射剤である。本剤は、世界的に広く承認され使用されている細胞培養不活化狂犬病ワクチン（販売名：Rabipur®）と同じものであり、狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）をニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得られたウイルスをベータプロピオラクトンで不活化した後、しょ糖密度勾配遠心で濃縮・精製し、安定剤を加え充填・凍結乾燥した製剤である。

本剤は、狂犬病の予防を目的とするワクチンである。凍結乾燥粉末を添付の溶剤（注射用水）全量で溶解し、その 1.0 mL を 1 回量として、曝露前免疫は適切な間隔をおいて 3 回筋肉内に接種する。曝露後免疫は、適切な間隔をおいて 4～6 回筋肉内に接種する。

本剤の薬理作用と安全性の評価のために非臨床試験として以下の試験を実施した。

本剤の効力を裏付ける試験として、海外既承認ワクチンを比較対照とした免疫原性試験、曝露前免疫での発症防御試験及び曝露後免疫での発症防御試験を実施した。

本剤の中和抗体誘導能を評価するために、ヒト二倍体細胞狂犬病ワクチン（Human Diploid Cell Rabies Vaccine 以下、HDCV）を比較対照とし、マウス及びカニクイザルを用いた免疫原性試験を実施した。

狂犬病ウイルス（固定毒 CVS27 株）に対する曝露前免疫での発症防御能を評価するために、HDCV を比較対照とし、マウス及びモルモットを用いた発症防御試験を実施した。

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

安全性薬理試験及び薬物動態試験は本剤の薬理作用及び臨床使用実績より単独の試験は実施しなかった。

毒性試験として、本剤について全身性の毒性を評価するために単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、生殖器への影響を評価するために生殖発生毒性試験を実施した。投与局所の刺激性の評価は単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の中で実施した。

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
ラビピュール筋注用

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2　薬理試験の概要文

目次

目次 2
略号表 3
用語の説明 3
2.6.2　薬理試験の概要文 4
2.6.2.1　まとめ 4
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 4
2.6.2.3　副次的薬理試験 10
2.6.2.4　安全性薬理試験 10
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 10
2.6.2.6　考察及び結論 10
2.6.2.7　図表 11

略号表

略号	省略しない表記	日本語表記
CVS	Challenge Virus Standard	攻撃ウイルス標準
DEV	Duck Embryo Rabies Vaccine	アヒル胚細胞狂犬病ワクチン
HDCV	Human Diploid Cell Rabies Vaccine	ヒト二倍体細胞狂犬病ワクチン
LD_{50}	50% Lethal Dose	半数致死量
NYC	New York City	ニューヨークシティ
SEMPLE	Semple Type Rabies Vaccine from Sheep Brain	羊脳由来狂犬病ワクチン
SMBV	Suckling Mouse Brain Rabies Vaccine	マウス脳由来狂犬病ワクチン
SMNT	Standard mouse neutralization test	マウスを用いた標準的な中和試験

用語の説明

用語	説明
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。
固定毒 CVS27 株	自然感染動物から分離された狂犬病ウイルス（街上毒）を、動物組織で長期間連続継代を行うことにより、潜伏期間の短縮・一定化などの性状を変化させた狂犬病ウイルスの一種。
街上毒 NYC 株	自然感染動物から分離された狂犬病ウイルスの一種。

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

本剤の効力を裏付ける試験として、海外既承認ワクチンを比較対照とした免疫原性試験、曝露前免疫での発症防御試験及び曝露後免疫での発症防御試験を実施した。

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

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

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

安全性薬理に関する単独の試験は実施していないが、ウサギ及びラット反復投与毒性試験において一般状態を評価した結果、本剤による影響は見られなかった。また、本剤の薬理作用は他の不活化ワクチンと同様の免疫の付与であり、その機序は比較的理解されていると考えられる。さらに、本剤は既に海外での臨床使用実績が豊富である。したがって、新たな安全性薬理試験の実施の必要性は低いと考え、試験を実施しなかった。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

（1）免疫原性試験（4.2.1.1.1、4.2.1.1.3、4.2.1.1.5）

1）マウスを用いた免疫原性試験

マウスを対象に本剤の単回皮下投与又は反復皮下投与による免疫原性を評価した。被験物質として、本剤の高力価製剤（lot 005）、低力価製剤（lot 007）及び HDCV の高力価製剤（lot 517127）、低力価製剤（lot 517103）を用いた。

雌マウス 16 匹を 1 群とし、1 回量を 1 mL として本剤又は HDCV を単回、もしくは 1 回量を 0.5 mL として本剤又は HDCV を反復（0、7 日目）皮下投与した。いずれの群も、初回投与 14、28 日後に Standard mouse neutralization test（以下、SMNT）にて中和抗体を測定した。表 2.6.2.2-1 に試験結果を示す。

表 2.6.2.2-1　マウス免疫原性試験の中和抗体測定結果

被験物質	力価（IU/mL）	単回投与群		反復投与群	
		Day 14（IU/mL）	Day 28（IU/mL）	Day 14（IU/mL）	Day 28（IU/mL）
本剤（lot 005）	8.3	62.7	143.4	240.7	497.6
HDCV（lot 517127）	7.0	25.8	132.7	278.9	655.9
本剤（lot 007）	2.7	173.7	143.2	293.7	293.7
HDCV（lot 517103）	2.5	107.1	68.2	220.5	250.0

検出可能なレベルの抗体が投与から 14 日後に誘導された。ワクチンの種類及びワクチンの力価の違いによる中和抗体価の差は見られなかった。

2）カニクイザルを用いた免疫原性試験

カニクイザルを対象に本剤の単回筋肉内投与又は反復筋肉内投与による免疫原性を評価した。被験物質とし、本剤（lot 007）及び HDCV（lot 517103）を用いた。

カニクイザル 6 匹（雌雄は不明）を 1 群として、1 回量を 1 mL として本剤又は HDCV をそれぞれ単回及び反復（0、3、7、14、30、90 日目）筋肉内投与した。初回投与 7、30 日後に SMNT にて中和抗体を測定した。表 2.6.2.2-2 に試験結果を示す。

表 2.6.2.2-2　カニクイザル免疫原性試験の中和抗体価測定

被験物質	力価（IU/mL）	抗体価（幾何平均値、IU/mL）			
		単回投与群		反復投与群	
		Day 7	Day 30	Day 7	Day 30
本剤（lot 007）	2.7	0.5	3.9	0.7	11.1
HDCV（lot 517103）	2.5	0.6	5.3	0.9	27.9

初回投与 7 日後には、全てのサルで検出可能なレベルの中和抗体が誘導された。初回投与 30 日後では単回投与群よりも反復投与群でより高い中和抗体が誘導された。

以上 1）及び 2）の結果から、本剤は HDCV と同程度の中和抗体誘導能を有すると考えられた。

（2）固定毒 CVS27 株を用いた発症防御（曝露前免疫）試験（4.2.1.1.1、4.2.1.1.3、4.2.1.1.5）

モルモットを対象に本剤の単回皮下投与後の、固定毒 CVS27 株に対する発症防御（曝露前免疫）効果を評価した。被験物質として、本剤（lot 007）及び HDCV（lot 517103）を用いた。

モルモット 10 匹（雌雄は不明）を 1 群とし、1 回量を 1 mL として 3 段階希釈（ヒトへの接種量の 1/5、1/25、1/125 量）した本剤又は HDCV を皮下投与した。投与 31 日後に、固定毒 CVS27 株を $10^{6.0}$ ICLD (IntraCerebral Lethal Dose)$_{50}$/dose で筋肉内投与した。また、初回投与 28 日後に SMNT にて中和抗体を測定した。表 2.6.2.2-3 に試験結果を示す。

表 2.6.2.2-3　固定毒 CVS27 株を用いたモルモット発症防御試験（曝露前免疫）結果

ワクチン	力価（IU/mL）	希釈率	平均抗体価（Day 28）（IU/mL）	生存数（%）	
				N[a]	%
本剤（lot 007）	2.7	5	8.6	9/9	100
		25	8.6	9/9	100
		125	2.3	6/6	100
HDCV（lot 517103）	2.5	5	9.6	8/8	100
		25	4.0	9/9	100
		125	<0.18	3/6	50
Control	—	—	—	0/10	0

[a]　攻撃前の採血により死亡したため、10 匹に満たない群あり。

ヒトへの接種量の 1/125 量の HDCV を投与したモルモットのみ生存率が 50%であったが、残りの全てのモルモットは固定毒 CVS27 株による発症から防御された。一方、Control 群の生存率は 0%であった。これら生存率は、攻撃前の抗体価と相関した。

以上の結果から、本剤は HDCV と同等以上の発症防御（曝露前免疫）能を有すると考えられた。

（3）固定毒 CVS27 株を用いた発症防御（曝露後免疫）試験（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.4）

1）マウスを用いた発症防御（曝露後免疫）試験

マウスを対象に固定毒 CVS27 株に対する本剤筋肉内投与での発症防御（曝露後免疫）効果を評価した。被験物質として、本剤（lot 013、014）、HDCV（lot 517126）、SMBV（lot 61360）、安定剤を用いた。

雌マウス 16 匹を 1 群とし、固定毒 CVS27 株を 1.5 MLD_{50}/dose 又は 20 MLD_{50}/dose で筋肉内投与した後、1 回量を 0.2 mL として本剤、HDCV、SMBV 又は安定剤を 3 時間、1、2、3、4 日後に筋肉内投与した。表 2.6.2.2-4 に試験結果を示す。

表 2.6.2.2-4　固定毒 CVS27 株を用いたマウス発症防御（曝露後免疫）試験結果

ワクチン	力価（IU/mL）	攻撃ウイルス量（MLD_{50}/dose）	生存数（%）		観察期間
			N	%[a]	
本剤（lot 013）	2.7	1.5	8/16	50	28 日
本剤（lot 014）	7.5	1.5	9/16	56	
HDCV（lot 517126）	5.0	1.5	8/16	50	
SMBV（lot 61360）	2.8	1.5	4/16	25	
安定剤	—	1.5	2/16	12	
本剤（lot 013）	2.7	20	0/16	0	28 日
本剤（lot 014）	7.5	20	0/16	0	
HDCV（lot 517126）	7.0	20	0/16	0	
安定剤	—	20	0/16	0	

[a]　小数第一位切り捨て

固定毒 CVS27 株を 1.5 MLD_{50}/dose で投与し曝露後免疫を実施した結果、本剤群の 50%～56%、HDCV 群の 50%、SMBV 群の 25%が生存した。一方、安定剤群では 12%が生存した。同様に、固定毒 CVS27 株を 20 MLD_{50}/dose で投与し曝露後免疫を実施した結果、いずれの群でも生存率は 0%であった。

2）モルモットを用いた発症防御（曝露後免疫）試験

モルモットを対象に固定毒 CVS27 株に対する本剤筋肉内投与での発症防御（曝露後免疫）効果を評価した。被験物質として、本剤（lot 013、014）、HDCV（lot 517126）、SMBV（lot 61360）を用いた。

モルモット 10 匹（雌雄は不明）を 1 群とし、固定毒 CVS27 株を 1.5 MLD_{50}/dose で筋肉内投与した後、1 回量を 0.5 mL として本剤、HDCV、SMBV 又は安定剤を 3 時間、1、2、3、4 日後に筋肉内投与した。表 2.6.2.2-5 に試験結果を示す。

表 2.6.2.2-5　固定毒 CVS27 株を用いたモルモット発症防御（曝露後免疫）試験結果

ワクチン	力価（IU/mL）	生存数（%）		観察期間
		N	%	
本剤（lot 013）	2.7	6/10	60	不明[a]
本剤（lot 014）	7.5	6/10	60	
HDCV（lot 517126）	5.0	1/10	10	
SMBV（lot 61360）	2.8	2/10	20	
安定剤	—	1/10	10	

[a]　28-42 日間の間

固定毒 CVS27 株を投与し曝露後免疫を実施した結果、本剤群の 60%、HDCV 群の 10%、SMBV 群の 20%が生存した。一方、安定剤群では 10%が生存した。

以上 1）及び 2）の結果から、本剤は SMBV より優れ、HDCV と同等以上の発症防御（曝露後免疫）能を有すると考えられた。

（4）街上毒 NYC 株を用いた発症防御（曝露後免疫）試験（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4）

雌マウス 16 匹を 1 群とし、街上毒 NYC 株を 5 LD_{50}/dose で筋肉内投与した後、以下の 4 つの条件で各ワクチンを 0.2 mL（SEMPLE は 0.6 mL）を 1 回量として筋肉内投与した。表 2.6.2.2-6 に試験結果を示す。

（試験番号：M1）3 時間、1、2、3、4 日後に本剤（lot 013）、HDCV（lot 517127）、SMBV（lot 82/73-1）又は安定剤を投与

（試験番号：M3）1、2、3、4、7 日後に本剤（lot 013、014）、HDCV（lot 517127）又は安定剤を投与

（試験番号：M5）1、2、3、4、7 日後に本剤（lot 013、014）、HDCV（lot 517126）、DEV（lot 518043）、SEMPLE（lot 10940）又は安定剤を投与

（試験番号：M7）1、2、3、4、7 日後に本剤（lot 013、014）、HDCV（lot 517126）又は安定剤を投与

表 2.6.2.2-6　街上毒 NYC 株を用いたマウス発症防御（曝露後免疫）試験結果

試験番号	ワクチン	力価（IU/mL）	生存数（%）	
			N	%[a]
M1	本剤（lot 013）	2.7	14/16	87
	HDCV（lot 517127）	7.0	11/16	68
	SMBV（lot 82/73-1）	<1.0	4/16	25
	安定剤	－	0/16	0
M3	本剤（lot 013）	2.7	8/16	50
	本剤（lot 014）	7.5	12/16	75
	HDCV（lot 517127）	7.0	4/16	25
	安定剤	－	0/16	0
M5	本剤（lot 013）	2.7	11/16	68
	本剤（lot 014）	7.5	15/16	93
	HDCV（lot 517126）	5.0	10/16	62
	DEV（lot 518043）	4.3	12/16	75
	SEMPLE（lot 10940）	<0.7	5/16	31
	安定剤	－	1/16	6
M7	本剤（lot 013）	2.7	13/16	81
	本剤（lot 014）	7.5	15/16	93
	HDCV（lot 517126）	5.0	12/16	75
	安定剤	－	4/16	25

[a]　小数第一位切り捨て

街上毒 NYC 株を 5 LD_{50}/dose で投与後に曝露後免疫を実施した結果、本剤群の 50%～93%、HDCV 群の 25%～75%、DEV 群の 75%、SMBV 群の 25%、SEMPLE 群の 31%が生存した。一

方、安定剤群では 0%～25%が生存した。

以上の結果から、本剤は SMBV、SEMPLE より優れ、HDCV 及び DEV といった他の細胞培養ワクチンと同等の発症防御（曝露後免疫）能を有すると考えられた。

2.6.2.3　副次的薬理試験

本剤の有効成分は不活化された狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）抗原であり、本剤の薬理作用である中和抗体の産生は、一般的に考えられている体液性免疫の成立と同様の機序であると推察される。薬理作用の観点からは本剤の副作用予測のための新たな検討は必要ないと判断した。

なお、本剤の毒性試験でも投与局所反応及び投与局所反応に起因すると考えられる変化以外は認められなかった。また、臨床試験でも主な副作用は投与局所反応であり、改めて副次的薬理試験が必要と考えられる副作用はなかった。

以上のように、本剤の薬理作用機序、実施された非臨床試験の結果並びに臨床試験の結果のいずれにおいても副次的薬理試験が必要と考えられる所見がなかったため、試験を実施しなかった。

2.6.2.4　安全性薬理試験

本剤の有効成分は不活化された狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）抗原であり、本剤の薬理作用である中和抗体の産生は、一般的に考えられている体液性免疫の成立と同様の機序であると推察される。このように本剤の薬理作用は比較的よく理解されていると考えられ、さらに、本剤は既に海外での臨床使用実績が豊富である。このため、独立した試験は実施しなかった。なお、ウサギ及びラットの反復投与毒性試験においても、中枢神経系に対する影響を示唆する所見は見られなかった。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

本剤は不活化された狂犬病ウイルス（Flury LEP 株）抗原を主成分とした凍結乾燥粉末を添付の注射用水で溶解したワクチンであり、毒性試験では本剤による毒性は認められていない。また、本剤の臨床試験において、他剤との薬物相互作用の検討が必要であると考えられるような副作用は確認されていないことより、本剤と他剤の相互作用を検討する必要性は低いと判断し、試験を実施しなかった。

2.6.2.6　考察及び結論

効力を裏付ける試験として実施した免疫原性試験、曝露前免疫での発症防御試験及び曝露後免疫での発症防御試験の結果、本剤は HDCV と同様に中和抗体を誘導でき、致死量の固定毒 CVS27 株及び街上毒 NYC 株のいずれの狂犬病ウイルス感染による狂犬病の発症を海外既承認ワクチンと同等以上に防御できると判断した。

本剤の薬理作用及び臨床使用実績から、安全性薬理試験として独立した試験は実施しなかったが、ウサギ及びラット反復投与毒性試験においても中枢神経系に対する影響を示唆する所見が観察されなかったことから、本剤は重篤な副作用の原因となる作用を示さないと判断した。

2.6.2.7　図表

本文中の該当箇所に記載した。

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
ラビピュール筋注用

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3　薬理試験概要表

目次

目次 2
略号表 3
用語の説明 3
2.6.3　薬理試験概要表 4
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3　副次的薬理試験 4
2.6.3.4　安全性薬理試験 4
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 5

略号表

略号	省略しない表記	日本語表記
CTD	Common Technical Document	コモンテクニカルドキュメント
CVS	Challenge Virus Standard	攻撃ウイルス標準
NYC	New York City	ニューヨークシティ

用語の説明

用語	説明
固定毒 CVS27 株	自然感染動物から分離された狂犬病ウイルス（街上毒）を、動物組織で長期間連続継代を行うことにより、潜伏期間の短縮・一定化などの性状を変化させた狂犬病ウイルスの一種。
街上毒 NYC 株	自然感染動物から分離された狂犬病ウイルスの一種。

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

表 2.6.3.1-1　薬理試験一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
効力を裏付ける試験 免疫原性試験	マウス カニクイザル	皮下 筋肉内	Behring Institute	—	4.2.1.1.1 4.2.1.1.3 4.2.1.1.5
効力を裏付ける試験 発症防御試験	マウス モルモット	筋肉内 皮下	Behring Institute	—	4.2.1.1.1 4.2.1.1.2 4.2.1.1.3 4.2.1.1.4 4.2.1.1.5

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

表 2.6.3.2-1　効力を裏付ける試験一覧表

試験の種類	評価対象となる指標	試験方法	特筆すべき所見	試験番号
免疫原性試験	狂犬病ウイルスに対する中和抗体価	本剤を投与した動物の血清中の中和抗体価を測定	本剤は、海外既承認ワクチンと同様の、狂犬病ウイルスに対する中和抗体誘導能を有する。	—
発症防御試験	狂犬病ウイルス攻撃後の生存率	本剤又は海外既承認ワクチンを投与した動物に、狂犬病ウイルス固定毒 CVS27 株を投与して攻撃し、その後の生存率を評価（曝露前免疫） 狂犬病ウイルス固定毒 CVS27 株又は街上毒 NYC 株を投与して攻撃後、本剤又は海外既承認ワクチンを投与し、生存率を評価（曝露後免疫）	本剤で曝露前免疫した動物は、致死量の固定毒 CVS27 株攻撃に対し、海外既承認ワクチンと同等以上の発症防御効果を示す。 本剤は、致死量の固定毒 CVS27 株又は街上毒 NYC 株の攻撃後の曝露後免疫で、海外既承認ワクチンと同等以上の発症防御効果を示す。	—

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当なし。

2.6.3.4　安全性薬理試験

該当なし。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。