

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	一般財団法人化学及血清療法研究所															
要望された医薬品	要望番号	II-146														
	成分名 (一般名)	Primary Chick Embryo Cell Vaccine (Inactivated Rabies Virus Vaccine)														
	販売名	Rabipur®														
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬														
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	狂犬病の予防。 曝露前接種と曝露後接種に使用する。 副反応については、接種部位の発赤、疼痛などが1～2日みられることがあり、全身反応としては、頭痛、発熱、筋肉痛、嘔吐、蕁麻疹様皮疹がみられることがあるが非常に稀であるとされる。Guillain-Barré症候群様の神経症状を来した例があるが、極めて稀である。														
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	(1)曝露前接種 初回接種日を0日として、0日、7日、21日(もしくは28日)の計3回、1回量1.0mLを筋肉注射する。 (2)曝露後接種 初回接種日を0日として、0日、3日、7日、14日、28日の計5回、1回量1.0mLを筋肉注射する。														
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 小児についても成人と同じ用法・用量で接種する。接種部位としては大腿外側広筋が推奨されている。 なお、筋肉注射の接種部位については「Travel Medicine 2<sup>nd</sup> Edition」<sup>2)</sup>にて下記のように記載されている。</p> <p style="text-align: center;">表 筋肉注射部位と接種針の長さ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">年齢</th> <th style="width: 33%;">接種針の長さ</th> <th style="width: 33%;">接種部位</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18歳以下</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>新生児<sup>[a]</sup></td> <td>16mm<sup>[b]</sup></td> <td>大腿外側広筋</td> </tr> <tr> <td>生後1～12か月児</td> <td>25mm</td> <td>大腿外側広筋</td> </tr> <tr> <td>1～2歳児</td> <td>16<sup>[b]</sup>–25mm</td> <td>大腿外側広筋<sup>[c]</sup></td> </tr> </tbody> </table>	年齢	接種針の長さ	接種部位	18歳以下			新生児 <sup>[a]</sup>	16mm <sup>[b]</sup>	大腿外側広筋	生後1～12か月児	25mm	大腿外側広筋	1～2歳児	16 <sup>[b]</sup> –25mm
年齢	接種針の長さ	接種部位														
18歳以下																
新生児 <sup>[a]</sup>	16mm <sup>[b]</sup>	大腿外側広筋														
生後1～12か月児	25mm	大腿外側広筋														
1～2歳児	16 <sup>[b]</sup> –25mm	大腿外側広筋 <sup>[c]</sup>														

		<table border="1"> <tr> <td></td> <td>25-32mm</td> <td>三角筋</td> </tr> <tr> <td>3~18歳</td> <td>16<sup>[bl]</sup>-25mm</td> <td>三角筋<sup>[cl]</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>25-32mm</td> <td>大腿外側広筋</td> </tr> <tr> <td>19歳以上</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>性別/体重</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>60kg未満の男女</td> <td>25mm</td> <td>三角筋</td> </tr> <tr> <td>60~90kgの女性</td> <td>25-38mm</td> <td>三角筋</td> </tr> <tr> <td>60~118kgの男性</td> <td>25-38mm</td> <td>三角筋</td> </tr> <tr> <td>90kgを超える女性</td> <td>38mm</td> <td>三角筋</td> </tr> <tr> <td>118kgを超える男性</td> <td>38mm</td> <td>三角筋</td> </tr> </table> <p><sup>a</sup> First 28 days of life.</p> <p><sup>b</sup> If skin stretched tight, subcutaneous tissues not bunched.</p> <p><sup>c</sup> Preferred site.</p>		25-32mm	三角筋	3~18歳	16 <sup>[bl]</sup> -25mm	三角筋 <sup>[cl]</sup>		25-32mm	大腿外側広筋	19歳以上			性別/体重			60kg未満の男女	25mm	三角筋	60~90kgの女性	25-38mm	三角筋	60~118kgの男性	25-38mm	三角筋	90kgを超える女性	38mm	三角筋	118kgを超える男性	38mm	三角筋
	25-32mm	三角筋																														
3~18歳	16 <sup>[bl]</sup> -25mm	三角筋 <sup>[cl]</sup>																														
	25-32mm	大腿外側広筋																														
19歳以上																																
性別/体重																																
60kg未満の男女	25mm	三角筋																														
60~90kgの女性	25-38mm	三角筋																														
60~118kgの男性	25-38mm	三角筋																														
90kgを超える女性	38mm	三角筋																														
118kgを超える男性	38mm	三角筋																														
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし (特記事項等) <現在の国内開発状況> 2012年度内に治験届を計画中 <要望内容について> <ul style="list-style-type: none"> <li>副反応に関する記述は Green book の狂犬病の項より抜粋してあり、狂犬病ワクチン全般に関する記述であると考え。Rabipur の欧州製品概要に記載されている副反応情報を示す。なお、臨床試験において、最もよく報告された副反応は注射部位の疼痛 (30%-85%) 又は注射部位の硬結 (15%-35%) であった。ほとんどの注射部位反応は非重篤であり、接種後 24-48 時間以内に消失した<sup>1)</sup>。</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Rabipur<sup>®</sup>の SmPC (2010.4.6 版) に記載されている副反応<sup>1)</sup></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>器官別大分類</th> <th>頻度</th> <th>副反応</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">全身障害 及び投与局所様態</td> <td>10%以上</td> <td>注射部位の疼痛、注射部位反応、注射部位の硬結、注射部位腫脹</td> </tr> <tr> <td>1%以上、10%未満</td> <td>無気力、倦怠感、発熱、悪寒、疲労感、インフルエンザ様疾患、注射部位紅斑</td> </tr> <tr> <td>0.1%以上、1%未満</td> <td>目まい</td> </tr> </tbody> </table>		器官別大分類	頻度	副反応	全身障害 及び投与局所様態	10%以上	注射部位の疼痛、注射部位反応、注射部位の硬結、注射部位腫脹	1%以上、10%未満	無気力、倦怠感、発熱、悪寒、疲労感、インフルエンザ様疾患、注射部位紅斑	0.1%以上、1%未満	目まい																				
器官別大分類	頻度	副反応																														
全身障害 及び投与局所様態	10%以上	注射部位の疼痛、注射部位反応、注射部位の硬結、注射部位腫脹																														
	1%以上、10%未満	無気力、倦怠感、発熱、悪寒、疲労感、インフルエンザ様疾患、注射部位紅斑																														
	0.1%以上、1%未満	目まい																														

心臓障害	0.01%以上、0.1%未満	循環反応（動悸、顔面紅潮など）
血液及びリンパ系障害	1%以上、10%未満	リンパ節腫脹
耳及び迷路障害	0.01%未満	目まい
眼障害	0.01%以上、0.1%未満	視覚障害
神経系障害*	1%以上、10%未満	頭痛
	0.01%以上、0.1%未満	感覚障害
	0.01%未満	神経系障害 （ギラン・バレー症候群など）
皮膚障害	1%以上、10%未満	発疹
免疫系障害	0.01%未満	アレルギー反応（アナフィラキシー、気管支けいれん、浮腫、蕁麻疹、そう痒感など）、血清病様症候群
筋骨格系及び結合組織障害	1%以上、10%未満	筋肉痛、関節痛
胃腸障害	1%以上、10%未満	胃腸障害（吐気、腹痛など）

\* 予防接種後に、自己免疫疾患（例えば多発性硬化症）の原発性発現又は発作誘発の頻度の統計学的な増加は認められない。しかし、予防接種が遺伝子欠損患者における症状の発現を誘発していないことを、個々のケースにおいて完全には否定できない。現在の科学的知識の水準で考えれば、予防接種は自己免疫疾患を引き起こすものではない。

- 用法・用量に関して、曝露後免疫において WHO の曝露後発病予防治療方針の 第Ⅲ類の曝露後分類（曝露程度が重度なもの）に相当する場合、初回投与時に抗狂犬病ウイルス免疫グロブリン（以下 RIG）を同時接種する文言を追加する。

表. 狂犬病曝露の程度，種類，曝露後発病予防の必要性<sup>2)</sup>

Category	狂犬病と確定した，または狂犬病が疑われる家畜や野生動物 <sup>a)</sup> ，または逃走したため観察不能動物との接触の種類	曝露程度	勧告すべき曝露後発病予防
I	動物をなでたり，餌を与えた 傷や病変のない皮膚をなめられた	曝露なし	接触歴が信頼できれば治療不要
II	素肌を軽く咬まれた 出血のない小さな引っ	軽度	ただちに，狂犬病ワクチンを投与する

		かき傷や擦り傷		10 日間の経過観察中、加害動物が健康であれば、または加害動物を適切な診断方法で検査して狂犬病陰性と判断されれば、治療を中止してよい。	
	III	1ヶ所～数ヶ所の皮膚を破る咬傷、引っかき傷 傷がある皮膚をなめられた 唾液による粘膜汚染 コウモリに曝露した	重度	ただちに、狂犬病免疫グロブリンと狂犬病ワクチンを投与する。10 日間の経過観察中、加害動物が健康であれば、または加害動物を適切な診断方法で検査して狂犬病陰性と判断されれば、治療を中止してよい。	
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり    <input type="checkbox"/>なし            (開発が困難とする場合、その特段の理由)            Novartis 社の実施した海外試験成績を活用した開発が妥当であり、現在の国内の狂犬病発生状況を鑑みると新たな曝露後免疫試験の実施は困難と考える。            用法・用量に関して、曝露後免疫においては Rabipur の SmPC 記載に従い、WHO の曝露後発病予防治療方針の 第III類の曝露後分類 (曝露程度が重度なもの) に相当する場合、初回投与時に抗狂犬病ウイルス免疫グロブリン (以下 RIG) を同時接種する必要がある。ただし、日本では RIG は未認可のため市販されていない。現在の国内狂犬病発生状況を鑑みると、RIG の年間使用量は年間数件程度であることが予想され、一企業が RIG の導入に着手することは困難である。RIG に関しては行政主導の備蓄をお願いしたい。         </p>				
<p>「医療上の必要性</p>	<p>           1. 適応疾病の重篤性  <input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)         </p>				

<p>に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>現在に至るまで有効な治療法は確立されておらず、発症した場合の致死率はほぼ 100%である。効果の高い唯一の予防法がワクチンの接種である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>世界保健機関、アメリカ疾病コントロールセンターが提唱する狂犬病不活化ワクチンの曝露前・曝露後接種法で使用されるワクチンの一つにニワトリ胚細胞ワクチンがあり、それに Rabipur®が該当する。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国    <input type="checkbox"/>英国    <input type="checkbox"/>独国    <input type="checkbox"/>仏国    <input type="checkbox"/>加国    <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="408 1594 1372 2022"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>2)曝露後接種  WHO の曝露後発病予防治療方針の 第Ⅲ類の曝露後分類に相当する場合は、初回接種日には抗狂犬病ウイルスヒト免疫グロブリンを体重 1Kg あたり 20 IU 同時接種する。</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		米国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	2)曝露後接種  WHO の曝露後発病予防治療方針の 第Ⅲ類の曝露後分類に相当する場合は、初回接種日には抗狂犬病ウイルスヒト免疫グロブリンを体重 1Kg あたり 20 IU 同時接種する。	備考	
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>										
米国	販売名 (企業名)									
	効能・効果									
	用法・用量	2)曝露後接種  WHO の曝露後発病予防治療方針の 第Ⅲ類の曝露後分類に相当する場合は、初回接種日には抗狂犬病ウイルスヒト免疫グロブリンを体重 1Kg あたり 20 IU 同時接種する。								
備考										

	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	2)曝露後接種 WHO の曝露後発病予防治療方針の 第Ⅲ類の曝露後分類に相当する場合は、初回接種日には抗狂犬病ウイルスヒト免疫グロブリンを体重 1Kg あたり 20 IU 同時接種する。
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	2)曝露後接種 WHO の曝露後発病予防治療方針の 第Ⅲ類の曝露後分類に相当する場合は、初回接種日には抗狂犬病ウイルスヒト免疫グロブリンを体重 1Kg あたり 20 IU 同時接種する。
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	2)曝露後接種 WHO の曝露後発病予防治療方針の 第Ⅲ類の曝露後分類に相当する場合は、初回接種日には抗狂犬病ウイルスヒト免疫グロブリンを体重 1Kg あたり 20 IU 同時接種する。
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	2)曝露後接種 WHO の曝露後発病予防治療方針の 第Ⅲ類の曝露後分類に相当する場合は、初回接種日には抗狂犬病ウイルスヒト免疫グロブリンを体重 1Kg あたり 20 IU 同時接種する。
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	2)曝露後接種 WHO の曝露後発病予防治療方針の 第Ⅲ類の曝露後分類に相当する場合は、初回接種日には抗狂犬病ウイルスヒト免疫グロブリンを体重 1Kg あたり 20 IU 同時接種する。

		備考		
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	[欧米等6か国での標準的使用内容]			
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		

		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
豪州		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇	



	所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

1) Rabipur® Product Monograph (2008 年版) で引用されている文献を追加で調査した。検索結果：69

狂犬病や Rabipur に関する歴史や、Rabipur の曝露前免疫・曝露後免疫の有効性、安全性に関する文献が検出された。安全性に関しては、いずれの文献においてもワクチン接種後の重篤な副反応は報告されておらず、また、以下に示すように曝露前免疫・曝露後免疫ともにワクチン接種の有効性が確認された。

1. Scheiermann N, Baer J, Hilfenhaus J, et al. Reactogenicity and immunogenicity of the newly developed purified chick embryo cell (PCEC)-rabies vaccine in man. Zentralbl Bakteriologie Mikrobiol Hyg [A] 1987; 265: 439–50.<sup>3)</sup>

健康者に WHO 推奨の曝露後接種プログラムに準じてに Rabipur を接種した場合、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価が十分に誘導されたことが示されている。

2. Briggs DJ, Dreesen DW, Nicolay U, et al. Purified Chick Embryo Cell Culture Rabies Vaccine: interchangeability with Human Diploid Cell Culture Rabies Vaccine and comparison of one versus two-dose post-exposure booster regimen for previously immunized persons. Vaccine 2000; 19: 1055–60.<sup>4)</sup>

WHO 推奨の曝露前接種プログラムに準じてに Rabipur を接種した場合、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価が十分に誘導されたことが示されている。

3. Dreesen DW, Fishbein DB, Kemp DT, et al. Two-year comparative trial on the immunogenicity and adverse effects of purified chick embryo cell rabies vaccine for pre-exposure immunization. Vaccine 1989; 7: 397–400.<sup>5)</sup>

WHO 推奨の曝露前接種プログラムに準じてに Rabipur を接種し 2 年間が経過した者にブースター接種を行った場合、抗体価の上昇がみられたことが示されている。

4. Sehgal S, Bhattacharya D, Bhardwaj M. Ten year longitudinal study of efficacy and safety of purified chick embryo cell vaccine for pre- and post-exposure prophylaxis of rabies in Indian population. J Commun Dis 1995; 27: 36–43.<sup>6)</sup>

5. Ljubicic M, Vodopija I, Smerdel S, et al. Efficacy of PCEC vaccine in post-exposure rabies prophylaxis. In: Vodopija I, Nicholson K, Smerdel S, et al., eds. Improvements in rabies post-exposure treatment. Zagreb: Zagreb Institute of Public Health, 1985: 95–101.<sup>7)</sup>

6. Wasi C, Chairasithikul P, Puthavathana P, et al. Immunogenicity and reactogenicity of the

new tissue culture rabies vaccine for human use. In: Vodopija I, Nicholson K, Smerdel S, et al., eds. Improvements in rabies post-exposure treatment. Zagreb: Zagreb Institute of Public Health, 1985: 85–94.<sup>8)</sup>

7. Tanphaichitra D, Siristonpun Y. Study of the efficacy of a purified chick embryo cell vaccine in patients bitten by rabid animals. Intern Med J 1987; 3: 158–160.<sup>9)</sup>

8. Sehgal S, Bhardwaj M, Bhatia R. Clinical evaluation of purified chick embryo cell antirabies vaccine for post-exposure treatment. J Commun Dis 1988; 20: 293–300.<sup>10)</sup>

文献 4-8：狂犬病発症動物からの咬傷者に WHO 推奨の曝露後接種プログラムに準じて Rabipur を接種した場合、全被験者の生存が確認されている。また、狂犬病ウイルスに対する中和抗体価が十分に誘導されたことが示されている。

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

## (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

### <海外におけるガイドライン等>

#### 1) WHO guideline

##### Post-exposure prophylaxis

###### **Post-exposure prophylaxis**

The indication for post-exposure prophylaxis depends on the type of contact with the suspected rabid animal:

- category I – touching or feeding animals, licks on intact skin (that is, no exposure);
- category II – nibbling of uncovered skin, minor scratches or abrasions without bleeding;
- category III – single or multiple transdermal bites or scratches, contamination of mucous membrane with saliva from licks, licks on broken skin, exposures to bats.

For category I exposures, no prophylaxis is required; for category II, immediate vaccination is recommended; and for category III, immediate vaccination and administration of rabies immunoglobulin are recommended. For categories II and III, thorough washing and flushing (for about 15 minutes, if possible) with soap or detergent and copious amounts of water of all bite wounds and scratches should be done immediately, or as early as possible. Where available, an iodine-containing, or similarly viricidal, topical preparation should be applied to the wound. When it is impossible to complete post-exposure prophylaxis with the same CCV, another CCV should be used instead. However, since no study has been done yet on vaccine immunogenicity following changes in the route of vaccine administration (for example, from intramuscular to intradermal) during post-exposure prophylaxis, such changes should be the exception.

Post-exposure prophylaxis may be discontinued if the suspect animal is proved by appropriate laboratory examination to be free of rabies or, in the case of domestic dogs, cats or ferrets, the animal remains healthy throughout a 10-day observation period starting from the date of the bite.

Factors that should be taken into consideration when deciding whether to initiate post-exposure prophylaxis include the epidemiological likelihood of the implicated animal being rabid, the category of exposure (I-III) and the clinical features of the animal, as well as its availability for observation and laboratory testing. In most situations in developing countries, the vaccination status of the implicated animal alone should not be considered when deciding whether to give or withhold prophylaxis.

###### **Intramuscular administration for post-exposure prophylaxis**

The post-exposure vaccination schedule is based on injecting 1 ml or 0.5 ml (the volume depends on the type of vaccine) into the deltoid muscle (or anterolateral thigh in children aged <2 years) of patients with category II and III exposures. The recommended regimen consists of either a 5-dose or a 4-dose schedule:

- (i) the 5-dose regimen prescribes 1 dose on each of days 0, 3, 7, 14 and 28;
- (ii) the 4-dose regimen prescribes 2 doses on day 0 (1 in each of the 2 deltoid or thigh sites) followed by 1 dose on each of days 7 and 21.

An alternative for healthy, fully immunocompetent, exposed people who receive wound care *plus* high quality rabies immunoglobulin *plus* WHO-prequalified rabies vaccines, is a post-exposure regimen consisting of 4 doses administered intramuscularly on days 0, 3, 7 and 14.<sup>44</sup>

#### 2) CDC guideline

Post-exposure prophylaxis

### **Treatment of Wounds and Vaccination**

The essential components of rabies postexposure prophylaxis are wound treatment and, for previously unvaccinated persons, the administration of both HRIG and vaccine ([Table 4](#)) (*142*). Administration of rabies postexposure prophylaxis is a medical urgency, not a medical emergency, but decisions must not be delayed. Incubation periods of more than 1 year have been reported in humans (*143*). Therefore, when a documented or likely exposure has occurred, postexposure prophylaxis should be administered regardless of the length of the delay, provided that compatible clinical signs of rabies are not present in the exposed person. The administration of postexposure prophylaxis to a clinically rabid human patient has demonstrated consistent ineffectiveness (*25*).

In 1977, WHO recommended a regimen of RIG and 6 doses of HDCV over a 90-day period. This recommendation was based on studies in Germany and Iran (*19,21*). When used in this manner, the vaccine was safe and effective in persons bitten by animals proven to be rabid and induced an adequate antibody response in all recipients (*19*). Studies conducted in the United States by CDC have documented that a regimen of 1 dose of HRIG and 5 doses of HDCV over a 28-day period was safe and induced an adequate antibody response in all recipients (*18*). Clinical trials with PCECV have demonstrated immunogenicity equivalent to that of HDCV (*144*).

Cell culture vaccines have been used effectively with HRIG or RIG of equine origin (ERIG) worldwide to prevent rabies in persons bitten by various rabid animals (*18,19*). Worldwide, WHO estimates that postexposure prophylaxis is initiated on 10--12 million persons annually (*144*). An estimated 16,000--39,000 persons in the United States receive a full postexposure course each year (*11*). Although postexposure prophylaxis has not always been properly administered in the United States, no failures have been documented since current biologics have been licensed.

### **Treatment of Wounds**

Regardless of the risk for rabies, the optimal medical treatment of animal bite wounds includes the recognition and treatment of serious injury (e.g., nerve or tendon laceration), avoidance or management of infection (both local and systemic), and approaches that will yield the best possible cosmetic results (*145*). For many types of bite wounds, immediate gentle irrigation with water or a dilute water povidone-iodine solution markedly decrease the risk for bacterial infection (*146*). Care should be taken not to damage skin or tissues. Wound cleansing is especially important in rabies prevention because thorough wound cleansing alone without other postexposure prophylaxis markedly reduce the likelihood of rabies in animal studies (*147,148*). Consideration should be given to the need for a booster dose of tetanus vaccine ([149,150](#)). Decisions regarding the use of antibiotic prophylaxis (*151*) and primary wound closure (*152*)

should be individualized on the basis of the exposing animal species, size and location of the wound(s), and time interval since the bite. Suturing should be avoided, when possible.

### **Vaccination**

Postexposure antirabies vaccination should always include administration of both passive antibody and vaccine, with the exception of persons who have ever previously received complete vaccination regimens (pre-exposure or postexposure) with a cell culture vaccine or persons who have been vaccinated with other types of vaccines and have previously had a documented rabies virus neutralizing antibody titer. These persons should receive only vaccine (i.e., postexposure for a person previously vaccinated). The combination of HRIG and vaccine is recommended for both bite and nonbite exposures reported by persons who have never been previously vaccinated for rabies, regardless of the interval between exposure and initiation of prophylaxis. If postexposure prophylaxis has been initiated and appropriate laboratory diagnostic testing (i.e., the direct fluorescent antibody test) indicates that the exposing animal was not rabid, postexposure prophylaxis can be discontinued.

**Rabies IgG Use.** HRIG is administered only once (i.e., at the beginning of antirabies prophylaxis) to previously unvaccinated persons to provide immediate, passive, rabies virus-neutralizing antibody coverage until the patient responds to HDCV or PCECV by actively producing antibodies. If HRIG was not administered when vaccination was begun (i.e., day 0), it can be administered up to and including day 7 of the postexposure prophylaxis series (153). Beyond the seventh day, HRIG is not indicated because an antibody response to cell culture vaccine is presumed to have occurred. Because HRIG can partially suppress active production of antibody, the dose administered should not exceed the recommended dose (154). The recommended dose of HRIG is 20 IU/kg (0.133 mL/kg) body weight. This formula is applicable to all age groups, including children. If anatomically feasible, the full dose of HRIG should be thoroughly infiltrated in the area around and into the wounds. Any remaining volume should be injected IM at a site distant from vaccine administration. This recommendation for HRIG administration is based on reports of rare failures of postexposure prophylaxis when less than the full amount of HRIG was infiltrated at the exposure sites (155). HRIG should never be administered in the same syringe or in the same anatomical site as the first vaccine dose. However, subsequent doses of vaccine in the 5-dose series can be administered in the same anatomic location where the HRIG dose was administered, if this is the preferable site for vaccine administration (i.e., deltoid for adults or anterolateral thigh for infants and small children).

**Vaccine Use.** Two rabies vaccines are available for use in the United States ([Table 1](#)); either can be administered in conjunction with HRIG at the beginning of postexposure prophylaxis. A regimen of 5 one-mL doses of HDCV or PCECV should be administered IM to previously unvaccinated persons. The first dose of the 5-dose course should be administered as soon as

possible after exposure. This date is then considered day 0 of the postexposure prophylaxis series. Additional doses should then be administered on days 3, 7, 14, and 28 after the first vaccination. For adults, the vaccination should always be administered IM in the deltoid area. For children, the anterolateral aspect of the thigh is also acceptable. The gluteal area should never be used for HDCV or PCECV injections because administration of HDCV in this area results in lower neutralizing antibody titers (156).

### **Deviations from Recommended Postexposure Vaccination Schedules**

Every attempt should be made to adhere to the recommended vaccination schedules. Once vaccination is initiated, delays of a few days for individual doses are unimportant, but the effect of longer lapses of weeks or more is unknown (157). Most interruptions in the vaccine schedule do not require reinitiation of the entire series (158). For most minor deviations from the schedule, vaccination can be resumed as though the patient were on schedule. For example, if a patient misses the dose scheduled for day 7 and presents for vaccination on day 10, the day 7 dose should be administered that day and the schedule resumed, maintaining the same interval between doses. In this scenario, the remaining doses would be administered on days 17 and 31. When substantial deviations from the schedule occur, immune status should be assessed by performing serologic testing 7--14 days after administration of the final dose in the series.

### **Postexposure Prophylaxis Outside the United States**

Persons exposed to rabies outside the United States in countries where rabies is enzootic might receive postexposure prophylaxis with regimens or biologics that are not used in the United States, including purified vero cell rabies vaccine (Verorab™, Imovax -- Rabies vero™, TRC Verorab™), purified duck embryo vaccine (Lyssavac N™), and different formulations of PCECV (Rabipur®) or HDCV (Rabivac™). This information is provided to familiarize physicians with some of the regimens used more widely abroad. These regimens have not been submitted for approval by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for use in the United States (37,74,159--168). If postexposure prophylaxis is initiated outside the United States using one of these regimens or vaccines of nerve tissue origin, additional prophylaxis might be necessary when the patient presents for care in the United States. State or local health departments should be contacted for specific advice in such cases. Rabies virus neutralizing antibody titers from specimens collected 1--2 weeks after pre-exposure or postexposure prophylaxis would be considered adequate if complete neutralization of challenge virus at a 1:5 serum dilution by RFFIT occurs.

Purified ERIG or fractions of ERIG have been used in developing countries where HRIG might not have been available. The incidence of adverse reactions after ERIG administration has been low (0.8%--6.0%), and most of those that occurred were minor (169--171). In addition, unpurified antirabies serum of equine origin might still be used in some countries where neither

HRIG nor ERIG are available. The use of this antirabies serum is associated with higher rates of serious adverse reactions, including anaphylaxis (172).

Although no postexposure prophylaxis failures have occurred in the United States since cell culture vaccines and HRIG have been routinely used, failures have occurred abroad when less than potent biologics were used, if some deviation was made from the recommended postexposure prophylaxis protocol, or when less than the recommended amount of RIG was administered (155,173--175). Specifically, patients who contracted rabies after postexposure prophylaxis might not have had adequate local wound cleansing, might not have received rabies vaccine injections in the deltoid area (i.e., vaccine was administered in the gluteal area), or might not have received appropriate infiltration of RIG around the wound site. Substantial delays between exposure and initiation of prophylaxis are of concern, especially with severe wounds to the face and head, which might provide access to the central nervous system through rapid viral neurotropism.

**TABLE 1. Currently available rabies biologics — United States, 2008**

Human rabies vaccine	Product name	Manufacturer	Dose	Route	Indications
Human diploid cell vaccine	Imovax® Rabies*	sanofi Pasteur Phone: 800-822-2463 Website: <a href="http://www.vaccineplace.com/products/">http://www.vaccineplace.com/products/</a>	1 mL	Intramuscular	Pre-exposure or postexposure†
Purified chick embryo cell vaccine	RabAvert®	Novartis Vaccines and Diagnostics Phone: 800-244-7668 Website: <a href="http://www.rabavert.com">http://www.rabavert.com</a>	1 mL	Intramuscular	Pre-exposure or postexposure†
Rabies immune globulin	Imogam® Rabies-HT	sanofi pasteur Phone: 800-822-2463 Website: <a href="http://www.vaccineplace.com/products/">http://www.vaccineplace.com/products/</a>	20 IU/kg	Local§	Postexposure only
	HyperRab™ S/D	Talecris Biotherapeutics Bayer Biological Products Phone: 800-243-4153 Website: <a href="http://www.talecris-pi.info">http://www.talecris-pi.info</a>	20 IU/kg	Local§	Postexposure only

\* Imovax rabies I.D., administered intradermally, is no longer available in the United States.

† For postexposure prophylaxis, the vaccine is administered on days 0, 3, 7, 14 and 28 in patients who have not been previously vaccinated and on days 0 and 3 in patients who have been previously vaccinated. For pre-exposure prophylaxis, the vaccine is administered on days 0, 7 and 21 or 28.

§ As much of the product as is anatomically feasible should be infiltrated into and around the wound. Any remaining product should be administered intramuscularly in the deltoid or quadriceps (at a location other than that used for vaccine inoculation to minimize potential interference).

**TABLE 4. Rabies postexposure prophylaxis schedule — United States, 2008**

Vaccination status	Treatment	Regimen*
Not previously vaccinated	Wound cleansing	All postexposure prophylaxis should begin with immediate thorough cleansing of all wounds with soap and water. If available, a virucidal agent such as povidine-iodine solution should be used to irrigate the wounds.
	Rabies immune globulin (RIG)	Administer 20 IU/kg body weight. If anatomically feasible, the full dose should be infiltrated around the wound(s) and any remaining volume should be administered intramuscularly (IM) at an anatomical site distant from vaccine administration. Also, RIG should not be administered in the same syringe as vaccine. Because RIG might partially suppress active production of antibody, no more than the recommended dose should be given.
	Vaccine	Human diploid cell vaccine (HDCV) or purified chick embryo cell vaccine (PCECV) 1.0 mL, IM (deltoid area§), one each on days 0 <sup>¶</sup> , 3, 7, 14, and 28.
Previously vaccinated <sup>†</sup>	Wound cleansing	All postexposure prophylaxis should begin with immediate thorough cleansing of all wounds with soap and water. If available, a virucidal agent such as povidine-iodine solution should be used to irrigate the wounds.
	RIG	RIG should not be administered.
	Vaccine	HDCV or PCECV 1.0 mL, IM (deltoid area§), one each on days 0 <sup>¶</sup> and 3.

\* These regimens are applicable for all age groups, including children.

† Any person with a history of a complete pre-exposure or postexposure vaccination regimen with HDCV, PCECV, or rabies vaccine adsorbed, or previous vaccination with any other type of rabies vaccine and a documented history of antibody response to the prior vaccination.

§ The deltoid area is the only acceptable site of vaccination for adults and older children. For younger children, the outer aspect of the thigh can be used. Vaccine should never be administered in the gluteal area.

¶ Day 0 is the day the first dose of vaccine is administered.

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 渡航医学会からの要望内容は Rabipur の SmPC および WHO のガイドラインを準拠しており妥当であると考えます。

<要望用法・用量について>

1) 曝露前接種

渡航医学会からの要望内容は Rabipur の SmPC および WHO のガイドラインを準拠しており妥当であると考えます。

2) 曝露後接種

Rabipur の SmPC および WHO のガイドラインの記載内容に従い、下線部の文言を追加するのが妥当であると考えます。

初回接種日を0日として、0日、3日、7日、14日、28日の計5回、1回量1.0 mLを筋肉注射する。WHOの曝露後発病予防治療方針の第Ⅲ類の曝露後分類に相当する場合は、初回接種日には抗狂犬病ウイルスヒト免疫グロブリンを体重1Kgあたり20 IU同時接種する。

<臨床的位置づけについて>

1) 以下のように、補足する。

日本では、2006年に帰国者2名の狂犬病発症による死亡報道後、国際支援活動及び海外企業活動等に伴う海外渡航者等による狂犬病ワクチン需要にさらなる拍車がかかった。一方、狂犬病ワクチンは国内で製造販売はされているものの、製造株の特性上これ以上の増産を行うことは困難であり、需要量を満足する供給が行うことができていない。現在、厚生労働省医政局経済課長・健康局結核感染症課長・医薬食品局血液対策課長の3課長通知により使用制限を依頼しているところではあるが、もはや1社の製造努力だけでは日本国内での安定供給に対する見通しが見えない状況である。それゆえ、海外で製造されているワクチンを国内でも使用できるようにしていくことが望ましいと考える。現在のところ狂犬病ワクチンは全世界で8種類ほどが製造・販売されているが、その中でWHOおよびCDCの推奨するワクチンであり、かつ現在十分な供給能力のあるNovartis社のRabipur®を導入することが妥当であると考えます。



このワクチンは、現在までに世界 52 箇国以上で承認され 9,000 万 dose 以上の使用実績があり、有効性及び安全性は既に確立されているものである。

このワクチンを国内に製品導入することにより、日本国内における狂犬病ワクチンの安定供給を早急に図りたいと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) わが国における Rabipur を用いた臨床データが不足しているため、WHO 推奨のプログラムに則った接種法を行い、それによる中和抗体価の誘導性ならびに副反応の種類や出現頻度について調査を行う必要がある。

ただし、現在の国内の狂犬病発生状況を鑑みると、曝露後免疫試験を実施することは困難であり、Novartis 社の実施した海外試験結果の活用が妥当であると考ええる。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1. Novartis. Rabipur® Summary of Product Characteristics. 2010.
2. WHO Expert Consultation on Rabies First Report, WHO Technical Report Series 931. 2004; 1-121.
3. Scheiermann N, Baer J, Hilfenhaus J, et al. Reactogenicity and immunogenicity of the newly developed purified chick embryo cell (PCEC)-rabies vaccine in man. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A] 1987; 265: 439-50.
4. Briggs DJ, Dreesen DW, Nicolay U, et al. Purified Chick Embryo Cell Culture Rabies Vaccine: interchangeability with Human Diploid Cell Culture Rabies Vaccine and comparison of one versus two-dose post-exposure booster regimen for previously immunized persons. Vaccine 2000; 19: 1055-60.
5. Dreesen DW, Fishbein DB, Kemp DT, et al. Two-year comparative trial on the immunogenicity and adverse effects of purified chick embryo cell rabies vaccine for pre-exposure immunization. Vaccine 1989; 7: 397-400.
6. Sehgal S, Bhattacharya D, Bhardwaj M. Ten year longitudinal study of efficacy and safety of purified chick embryo cell vaccine for pre- and post-exposure prophylaxis of rabies in Indian population. J Commun Dis 1995; 27: 36-43.
7. Ljubicic M, Vodopija I, Smerdel S, et al. Efficacy of PCEC vaccine in post-exposure rabies prophylaxis. In: Vodopija I, Nicholson K, Smerdel S, et al., eds. Improvements in rabies post-exposure treatment. Zagreb: Zagreb Institute of Public Health, 1985: 95-101.
8. Wasi C, Chairprasithikul P, Puthavathana P, et al. Immunogenicity and reactogenicity of the new tissue culture rabies vaccine for human use. In: Vodopija I, Nicholson K, Smerdel S, et al., eds. Improvements in rabies post-exposure treatment. Zagreb: Zagreb Institute of Public

Health, 1985: 85–94.

9. Tanphaichitra D, Siristonpun Y. Study of the efficacy of a purified chick embryo cell vaccine in patients bitten by rabid animals. *Intern Med J* 1987; 3: 158–160.
10. Sehgal S, Bhardwaj M, Bhatia R. Clinical evaluation of purified chick embryo cell antirabies vaccine for post-exposure treatment. *J Commun Dis* 1988; 20: 293–300.