

**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）

2.2 緒言

目次

| | |
|-------------|---|
| 目次..... | 2 |
| 2.2 緒言..... | 3 |
| 参考文献..... | 6 |

2.2 緒言

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 ウイルスの一種である。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 1]。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（世界保健機関（以下、WHO）のカテゴリーII/III 咬傷分類）である [文献 2]。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 3、4]。集中治療を行わない場合、神経徴候の発現から数日以内（1 日～5 日）に死亡する [文献 2]。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、その原因是イヌの咬傷である。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 2]。

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（現：KM バイオロジクス株式会社 以下、化血研）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、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 2]。

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 5]。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徴候・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 6]。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 2]。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 7、8]。

現在、日本で承認されている狂犬病ワクチンは、化血研が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9〕。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Fluly 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10〕、現行ワクチンと同じニワ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。

本剤の申請効能、用法・用量及び申請製剤を以下に示す。

本剤の申請効能、用法・用量及び申請製剤

(1) 申請区分

医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

(2) 申請製剤

一般的名称 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
 販売名 ラビピュール筋注用
 剤形・含量 本剤は、不活化した狂犬病ウイルスを含む白色又は微黄白色の乾燥製剤である。添付の溶剤（日本薬局方注射用水）全量を加えるとき、無色又は淡黄赤色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。液剤1.0mL中に含有する成分を表2.2-1に示す。

表2.2-1 本剤1.0mL中に含有する成分

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

2.2 緒言

(3) 申請効能・効果

狂犬病の予防

(4) 申請用法・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、適切な間隔を置いて 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、適切な間隔を置いて 4~6 回筋肉内に接種する。

2.2 緒言

参考文献

| No. | 参考文献 | 添付箇所 |
|-----|--|--------|
| 1 | Dietzschold B, Li J, Faber M, Schnell M. Concepts. in the pathogenesis of rabies. Future Virol. 2008;3(5):481-90. | 5.4.8 |
| 2 | World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 2013;(982):1-139. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf . | 5.4.1 |
| 3 | 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 |
| 4 | Hanna JN, Carney IK, Smith GA, Tannenberg AE, Deverill JE, Botha JA, et al. Australian bat lyssavirus infection: a second human case, with a long incubation period. Med J Aust. 2000;172(12):597-9. Available at: https://www.mja.com.au/journal/2000/172/12/australian-bat-lyssavirus-infection-second-human-case-long-incubation-period . | 5.4.10 |
| 5 | 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 |
| 6 | 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 |
| 7 | 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 |
| 8 | 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 |
| 9 | 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 |
| 10 | 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 |