

รายงานผลการประเมินฉบับสาธารณะ

Public assessment report

คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ Rabivax-S®

ลงวันที่ ๗ เดือน กันยายน ๒๕๖๐

จัดทำโดย กองส่งเสริมการประกอบการผลิตภัณฑ์สุขภาพ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of product	Rabivax-S®
ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s)	Inactivated rabies virus Pitman-Moore strain ๓๒๑๘
รูปแบบยา Pharmaceutical form	Powder and solvent for solution for injection
ความแรง Strength	Not less than ๒.๕ IU/ml *กำหนดให้ความแรงที่นำเข้ามาในประเทศไทยไม่น้อยกว่า ๗ IU/ml
ช่องทางการบริหารยา Route(s) of administration	Intramuscular หรือ Intradermal injection
ข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน Therapeutic indication(s)	ข้อบ่งใช้ที่ปรากฏตาม Package leaflet Indicated for the prevention of rabies in children and adults. It can be used before or after exposure, as a primary immunization or as a booster dose ข้อบ่งใช้ตามที่ปรากฏในเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน ใช้เพื่อป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในเด็กและผู้ใหญ่ สามารถใช้ได้กับคน ๒ กลุ่ม คือ ๑) ฉีดให้กับคนปกติที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า ๒) ฉีดให้กับคนที่ “ติดเชื้อ” หรือ “สงสัยว่าจะติดเชื้อ” โรคพิษสุนัขบ้า เช่น ถูกสัตว์กัดหรือข่วน เป็นต้น
เลขรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา วันที่ลงเลขรับคำขอ	๑C ๑๕๐๘๗/๖๐ ๗ กันยายน ๒๕๖๐
E-Identifier Number	e๖๐๐๐๐๑๑

สารบัญ

	หน้า
ส่วนที่ ๑ บทนำและสรุปการประเมิน / Part ๑: Introduction and summary review	๕
ส่วนที่ ๒ บทสรุปของคำขอทะเบียนตำรับยา / Part ๒: Summary of the dossier	๘
๒.๑ ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorization application)	๘
๒.๒ ข้อมูลทั่วไป (Administrative data)	๘
๒.๒.๑ ผลิตภัณฑ์ (Product)	๘
๒.๒.๒ แหล่งผลิต (Source)	๙
ส่วนที่ ๓ เอกสารด้านคุณภาพ / Part ๓: Analytical (Physico-Chemical, Biological And Microbiological Documentation	๑๐
๓.๑ Drug substance	๑๐
๓.๑.๑ Manufacture	๑๐
๓.๑.๒ Control of drug substance	๑๐
๓.๑.๓ Container closure system	๑๑
๓.๑.๔ Stability	๑๑
๓.๒ Drug product	๑๒
๓.๒.๑ Manufacture	๑๒
๓.๒.๒ Qualitative and quantitative particulars of the constituents	๑๒
๓.๒.๓ Control of drug product	๑๓
๓.๒.๔ Container closure system	๑๔
๓.๒.๕ Stability	๑๔
สรุปผลการประเมินด้านคุณภาพ (Assessor's conclusions on Quality)	๑๕
ส่วนที่ ๔ เอกสารด้านการศึกษาในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง / Part ๔: Non-clinical documentation	๑๖
๔.๑ Pharmacokinetic (ADME)	๑๖
๔.๒ Pharmacodynamics	๑๖
๔.๓ Toxicology	๑๖
ผลการประเมิน	๑๘
ส่วนที่ ๕ เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ / Part ๕: Clinical Study Reports	๑๙

ผลการประเมิน	๒๕
ส่วนที่ ๖ แผนจัดการความเสี่ยง (Risk management plan)	๒๗
ผลการประเมินฉลาก	๒๗
ผลการประเมินเอกสารกักยาสำหรับประชาชนและบุคลากรทางการแพทย์	๒๙
Overall Benefit/risk assessment	๓๐
เอกสารอ้างอิง	๓๒
ภาคผนวก	
ภาคผนวกที่ ๑	๓๔
ภาคผนวกที่ ๒	๓๘

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

BP	British pharmacopoeia
BSA	Bovine Serum Albumin content
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
e-CTD	electronic Common Technical Document
EVA	Ethylene vinyl acetate
GLP	Good laboratory practices
GMP	Good manufacturing practice
ID	Intradermal
IM	Intramuscular
IP	Indian pharmacopoeia
MTD	The Maximum Tolerable Dose
NOAEL	The No Observed Adverse Effect Level
PrEP	Pre-exposure prophylaxis
PEP	Post-exposure prophylaxis
PIL	Patient information leaflet
PVRV	Purified Vero Cell Rabies Vaccine
RMP	Risk management plan
RNA	Ribonucleic acid
SIPL	Serum Institute of India Pvt. Ltd.
SmPC	Summary Product characteristic
SWFI	Sterile water for injection
USP	United state pharmacopoeia
WHO	World Health Organization

รายงานผลการประเมินฉบับสาธารณะ
คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ Rabivax-S[®] (Purified Rabies Antigen)
จัดทำโดย กองส่งเสริมการประกอบการผลิตภัณฑ์สุขภาพ
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ส่วนที่ ๑ บทนำและสรุปการประเมิน / Part ๑: Introduction and summary review

➤ ๑.๑ โรค :

- พยาธิสภาพ อุบัติการณ์ ระบาดวิทยา

โรคพิษสุนัขบ้า (Rabies) เป็นโรคติดเชื้อของระบบประสาทจากสัตว์สู่คน (Zoonosis) เกิดจากเชื้อ rabies virus และ rabies-related virus ซึ่งเป็น RNA virus ใน family Rhabdoviridae, genus Lyssavirus พบได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ทั้งสัตว์บกและสัตว์ปีก rabies virus สามารถนำโรคได้โดยสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิด พบกระจายอยู่เกือบทุกภูมิภาคของโลก จึงเกิดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ (๑) จัดเป็น life-threatening neglected zoonotic disease ติดต่อกันได้ผ่านน้ำลายของสัตว์ที่ติดเชื้อ เชื้อไวรัสชนิดนี้สามารถติดต่อสู่คนได้โดยการถูกสัตว์ที่เป็นโรค กัด ข่วน เลีย น้ำลายกระเด็นเข้าตา ปาก หรือผิวหนังที่มีบาดแผล เชื้อไวรัสจะเพิ่มจำนวนมากขึ้นในบริเวณแผลที่ถูกกัด หลังจากนั้นเชื้อจะเข้าสู่แขนงประสาท และระบบประสาทส่วนกลาง เมื่อเชื้อเพิ่มจำนวนจะทำให้สมองและไขสันหลังทำงานผิดปกติ (๒) ผู้ป่วยจะมีอาการ hyperactivity, excitable behaviour, hydrophobia (fear of water) และ aerophobia หลังจากนั้น ๒-๓ วันผู้ป่วยจะเสียชีวิตเนื่องจาก cardio-respiratory arrest (๓)

สุนัขเป็นพาหะที่สำคัญของการติดเชื้อพิษสุนัขบ้า โดยพบว่ามีมากกว่า ๙๙% ของการรายงาน เกิดจากการโดนสุนัขกัด ในแต่ละปีมีการรายงานการติดเชื้อหลายหมื่นคนในกลุ่ม endemic countries โดยเฉพาะแถบแอฟริกาและเอเชีย มากกว่า ๔๐% ของการรายงานพบในเด็กที่อายุต่ำกว่า ๑๕ ปี และรายงานของ WHO ปี ๒๐๑๗ พบว่า มีผู้เสียชีวิตจากโรคพิษสุนัขบ้าประมาณ ๕๙๐๐๐ คนต่อปี (๓)

สำหรับประเทศไทย โรคพิษสุนัขบ้าจัดเป็นโรคติดต่อหรือกลุ่มอาการที่มีผลกระทบต่อสุขภาพอนามัยของประชาชนอย่างรุนแรงกว้างขวาง แพร่ระบาดในกลุ่มคนหรือชุมชนได้อย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงถูกจัดเป็นผู้ป่วยกลุ่มเฝ้าระวังจำนวนและอัตราผู้ป่วยด้วยโรคเฝ้าระวังพิษสุนัขบ้า ปี พ.ศ. ๒๕๔๖ - ๒๕๖๐ พบกว่า ๑๖๐ ราย (๔)

➤ ๑.๒ ยา :

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคติดเชื้อไวรัสที่สามารถรักษาและป้องกันได้โดยการฉีดวัคซีน (vaccine-preventable) วัคซีนได้จากการนำเชื้อ Rabies virus ที่เกิดจากการเพาะเลี้ยงโดยวิธีการเฉพาะ ซึ่งเชื้อถูก inactivated ก่อนที่จะนำมาฉีดเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสชนิดนี้ โดย Mechanism of action คือ “Rabies vaccine induces the formation of protective antibodies to rabies virus, thereby providing active immunity to rabies virus”

Rabivax-S เป็นวัคซีนรักษาและป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดหนึ่ง ผลิตโดยนำเชื้อไวรัสของสุนัขสายพันธุ์ Pitman-Moore strain ๓๒๑๘-vero มา inactivated ด้วย beta-propiolactone จากนั้นนำเซลล์มาเพาะเลี้ยงใน vero cells ซึ่งมีความปลอดภัยและมีความบริสุทธิ์ ผลิตกันนี้ผลิตโดย Serum Institute of India Pvt. Ltd. (SIPL) ประเทศอินเดีย

การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าสามารถทำได้ ๒ แบบ คือ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (Intramuscular) และฉีดเข้าในผิวหนัง (Intradermal) แบ่งออกได้เป็น ๒ ประเภท (๓) คือ

๑. การฉีดวัคซีนก่อนการสัมผัสสัตว์ (Pre-exposure immunization) แนะนำสำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการถูกสัตว์กัด (high-risk occupations) เช่น สัตวแพทย์ เจ้าหน้าที่ที่ทำงานเกี่ยวกับเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้า นักท่องเที่ยวเข้าไปในพื้นที่ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรวมทั้งเด็ก

๒. การฉีดวัคซีนหลังการสัมผัสสัตว์ (Post-exposure prophylaxis) ควรล้างทำความสะอาดบริเวณที่มีบาดแผลทันที (extensive washing and local treatment of the wound) สำหรับการฉีดวัคซีนและความจำเป็นต่อการได้รับ rabies immunoglobulin (RIG) เพื่อป้องกันเชื้อไวรัสเข้าสู่ Central nervous system จะต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงในการติดเชื้อด้วยเสมอ โดยแบ่งตาม Recommended ของ WHO สำหรับ Post-exposure prophylaxis คือ

ตารางแสดง Categories of contact and recommended post-exposure prophylaxis (PEP)

Categories of contact with suspect rabid animal	Post-exposure prophylaxis measures
Category I – touching or feeding animals, licks on intact skin	None
Category II – nibbling of uncovered skin, minor scratches or abrasions without bleeding	Immediate vaccination and local treatment of the wound
Category III – single or multiple transdermal bites or scratches, licks on broken skin; contamination of mucous membrane with saliva from licks, contacts with bats	Immediate vaccination and administration of rabies immunoglobulin; local treatment of the wound

Clinical trials

Rabivax-S หรือ SIPL's Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ๒ การศึกษาสำหรับสนับสนุนประสิทธิภาพการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย (efficacy and immunogenicity) และความปลอดภัย (safety) คือ

๑. Phase I study : A Randomized, Open Label, Active Controlled, Phase I Clinical Study to Assess the Safety and Immunogenicity of SIPL's Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) in Healthy Adults as a Pre-Exposure Immunization

๒. Phase II/III Study : A Randomized, Open Label, Active Controlled, Phase II/III Clinical Study to Assess the Safety and Immunogenicity of SIPL's Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) in Patients with Potential Rabies Exposure

Efficacy

กลุ่ม Pre-exposure สัดส่วนของ Subject ในกลุ่มที่ได้รับ SIPL PVRV IM หรือ SIPL PVRV ID หรือ Verorab[®] IM มี seroprotective (antibody titres ≥ 0.5 IU/ml) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (not significant) ดังนั้นจะพบว่า Purified Vero Cell Rabies Vaccine ของ SIPL มีคุณสมบัติ high protective immune response ใน pre-exposure prophylaxis of rabies, regardless of whether administered IM or ID

กลุ่ม Post-exposure SIPL PVRV IM และ SIPL PVRV ID ทั้ง Category II exposure และ Category III exposure ให้ผลการกระตุ้นภูมิไม่ด้อยไปกว่า (non-inferiority) กลุ่มที่ได้รับ Rabipur® IM โดยฉีดวัคซีน ๒ เข็ม สามารถกระตุ้นให้เกิด Seroprotection (anti-rabies neutralizing antibodies ≥ 0.5 IU/ml) และระดับ antibodies ยังคงถึงวันที่ ๑๔, ๒๘ และ ๔๒ ของการฉีดวัคซีน จึงแสดงว่า “SIPL PVRV เป็น highly immunogenic vaccine เมื่อให้ทั้งทาง IM and ID” แต่ทั้งนี้ระยะเวลาการติดตามดังกล่าวไม่เป็นไปตาม Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs ๒๐๐๗ ซึ่งเป็น specific guideline สำหรับ Rabies vaccine ของ World Health Organization หัวข้อ Clinical evaluation of rabies vaccines เรื่อง immunogenicity studies ที่ระบุว่า “For post-exposure prophylaxis regimens, the following schedules for antibody testing are recommended as a minimum: days ๐, ๑๔, ๒๘ or ๓๐, ๙๐, ๑๘๐, ๓๖๐”

Safety

SIPL PVRV เมื่อให้ทาง intramuscular หรือ intradermal with or without HRIG พบว่าผู้ป่วยมีความปลอดภัย (safe) และทนต่อยา (tolerable) ได้ดีเมื่อให้ตาม WHO recommended PrEP หรือ PEP regimen ในผู้ป่วย category II และ III exposures

Conclusion

Rabivax-S vaccine เป็นวัคซีนที่มีข้อบ่งใช้สำหรับ “prevention of rabies in children and adults. It can be used before or after exposure, as a primary immunization or as a booster dose” ผลการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่า วัคซีนนี้มีประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิร่างกาย สามารถใช้สำหรับผู้ป่วยทั้ง pre-exposure และ post-exposure ตาม indication ที่ขอยื่นขึ้นทะเบียน ข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ Safe และ Tolerable ต่อการได้รับวัคซีน

ทั้งนี้การศึกษาทางคลินิกของ Rabivax-S มีข้อจำกัดเรื่องระยะเวลาของการศึกษาไม่เป็นไปตาม WHO recommendation ดังนั้นอ้างอิงจากผลงานวิจัยทางวิชาการ (๕) เสนอมาตรการลดความเสี่ยงของข้อมูลการศึกษาที่ยังไม่เพียงพอ คือ กำหนดให้ผู้รับอนุญาตนำเข้าผลิตภัณฑ์วัคซีน Rabivax-S เฉพาะรุ่นการผลิตที่มีความแรงไม่น้อยกว่า ๗ IU/ml มายังประเทศไทยและต้องได้รับการรับรองรุ่นการผลิต (lot release) จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์แต่ละรุ่นให้มี Inactivated rabies virus (Pitman-Moore Strain ๓๒๑๘) ไม่น้อยกว่า ๗.๐ IU/ml ดำเนินการติดตามความปลอดภัยในการใช้ยาโดยติดตามอาการไม่พึงประสงค์แบบ intensified / stimulated reporting และดำเนินการศึกษาเพื่อติดตามการเกิดระดับภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ในผู้ที่ได้รับ Rabivax-S IM และ ID โดยติดตามเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า ๑ ปี พร้อมทั้งรายงานผลต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นระยะ

ส่วนที่ ๒ บทสรุปของคำขอทะเบียนตำรับยา / Part ๒: Summary of the dossier

๒.๑ ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorization application)

Product type : ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ประเภทยาชีววัตถุ (biological product) ชนิดวัคซีน

Application type : ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบวิจัยเต็มรูปแบบ (Stand alone application)

Review method : ประเมินตำรับยาแบบเต็ม (Full assessment) โดยผู้เชี่ยวชาญภายนอกประเมินด้านคุณภาพ non-clinic และ clinic

๒.๒ ข้อมูลทั่วไป (Administrative data)

๒.๒.๑ ผลิตภัณฑ์ (Product)

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of Product: Invented name	Rabivax-S®
ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s)	Inactivated rabies virus Pitman-Moore strain ๓๒๑๘
ความแรง Strength	Not less than ๒.๕ IU/ml *กำหนดให้ความแรงที่นำเข้ามาในประเทศไทยไม่ต่ำกว่า ๗ IU/ml
กลุ่มยา Therapeutic Class/ ATC code	Rabies vaccines J๐๗BG๐๑
รูปแบบยา Pharmaceutical form	Powder and solvent for solution for injection
ช่องทางการบริหารยา Route of administration	Intramuscular หรือ Intradermal injection
ลักษณะยา Drug Characteristics	ผงยาร่วนซุยสีขาวนํ้านม หลังละลายด้วยน้ำกลั่นสำหรับฉีดจะได้นํ้ายาสีขาวขุ่นใส สีออกขาวนํ้านม (Milky white friable mass which upon reconstitution with SWFI gives a clear milky white fluid)
บรรจุภัณฑ์* Packaging	ขวดแก้ว Type I พร้อมหลอดแก้ว Type I บรรจุในกล่องกระดาษ
ขนาดบรรจุ* Package size(s)	ขวดแก้ว (vial) type I บรรจุวัคซีนชนิดผงแห้งขวดละ ๑ โด๊ส จำนวน ๑ ขวด และหลอดแก้ว (ampoule) type I บรรจุนํ้ายาทำละลาย หลอดละ ๑.๐ มิลลิลิตร จำนวน ๑ หลอด ซึ่งบรรจุในกล่องกระดาษ (monocarton) กล่องละ ๑ ชุด และบรรจุ/ไม่บรรจุในกล่องกระดาษละ ๙๐ monocartons

๒.๒.๒ แหล่งผลิต (Source)

๒.๒.๒.๑ ผู้ยื่นคำขออนำเข้า

๑) ชื่อและที่อยู่ของผู้ยื่นคำขอ (Name and address of the applicant for importation)
บริษัท ไบโอบีโวล จำกัด อยู่เลขที่ ๑๙๙๓ ตรอก/ซอย สุขุมวิท ๑๑๕ (อภิชาติ) ถนน สุขุมวิท หมู่ที่ ๔ ตำบล เทพารักษ์ อำเภอ เมือง จังหวัด สมุทรปราการ ประเทศไทย โทรศัพท์ ๐๒-๓๘๔-๗๔๗๒

๒.๒.๒.๒ ผู้ผลิตยาสำเร็จรูป (Rabies vaccine)

๑) ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป (Name and address of the manufacturer(s) of the dosage form)

Serum Institute of India Pvt. Ltd. อยู่เลขที่ ๒๑๒/๒ หมู่ที่ Hadapsar จังหวัด/เมือง Pune-๔๑๑ ๐๒๘, Maharashtra ประเทศอินเดีย

๒) ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่ทำหน้าที่แบ่งบรรจุ

(รายละเอียดตามระบุในชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป)

๓) ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย

(รายละเอียดตามระบุในชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป)

๒.๒.๒.๓ ผู้ผลิตตัวทำละลาย (diluent) Sterile water for injection

๑) ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต Sterile water for injection

Sovereign Pharma Pvt. Ltd. Survey No. ๔๖/๑-๔, Kadaiya Village, Nani Daman - ๓๙๖๒๑๐, ประเทศอินเดีย

๒) ชื่อและที่อยู่ของผู้ควบคุมคุณภาพของ Sterile water for injection

๒.๑) Serum Institute of India Pvt. Ltd. อยู่เลขที่ ๒๑๒/๒ หมู่ที่ Hadapsar จังหวัด/เมือง Pune-๔๑๑ ๐๒๘, Maharashtra ประเทศอินเดีย

๒.๒) Sovereign Pharma Pvt. Ltd. Survey No. ๔๖/๑-๔, Kadaiya Village, Nani Daman - ๓๙๖๒๑๐, ประเทศอินเดีย

ผลการประเมิน

บริษัท Serum Institute of India Pvt. Ltd. เป็นสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน ที่ได้รับอนุญาตผลิตยาสำเร็จรูปในรูปแบบ vaccines injectable, injection รวมถึงได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา และมีเอกสารรับรองการผลิตที่ดี (Certificate of GMP compliance of a manufacturer) จากประเทศอินเดีย โดยบริษัทได้แนบมาใน e-CTD เรียบร้อยแล้ว

บริษัท Sovereign Pharma Pvt. Ltd. เป็นสถานที่ได้รับอนุญาตผลิตและจำหน่าย Small volume parenterals (ampoules, liquid vials, lyophilized vials และ prefilled syringes) ได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตและมีเอกสารรับรองการผลิตที่ดี (Certificate of WHO-GMP compliance of a manufacturer) จากประเทศอินเดียโดยบริษัทได้แนบมาใน e-CTD เรียบร้อยแล้ว

ทั้งนี้คำขอขึ้นทะเบียนนี้ยื่นก่อนวันที่ ๓๐ กันยายน ๒๕๖๐ ผู้รับอนุญาตจึงแนบคำรับรองว่าจะส่งหนังสือแสดงผลการพิจารณามาตรฐานวิธีการในการผลิตยาของสถานที่ผลิตยาในต่างประเทศ (GMP clearance) ภายหลังจากที่ได้รับหนังสือจากสำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อแสดงถึงการมีมาตรฐานการปฏิบัติที่ทัดเทียมกับมาตรฐานวิธีการในการผลิตยาที่บังคับใช้ภายในประเทศไทย

ส่วนที่ ๓ เอกสารด้านคุณภาพ / Part ๓: Analytical Physico-Chemical, Biological And Microbiological Documentation

๓.๑ Drug substance

๓.๑.๑ Manufacture

ผู้ผลิต drug substance ได้รับการรับรองและตรวจสอบมาตรฐานการผลิต มีเอกสารหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการในการผลิตยา (GMP) ที่ยัง valid จากประเทศอินเดีย กระบวนการผลิตตั้งแต่ working cell bank จนถึง final bulk มีความเหมาะสมผู้ผลิตมีกระบวนการควบคุมการผลิต drug substance โดย

identification of critical steps in process and control รวมทั้ง process validation ในระหว่างกระบวนการผลิต ทำให้มั่นใจได้ว่าการผลิต drug substance มีมาตรฐานยอมรับได้

๓.๑.๒ Control of drug substance

มีการกำหนด specification ของ purified rabies antigen กำหนดวิธีวิเคราะห์ รวมทั้งมีขั้นตอนการ Validation of analytical procedures

นอกจากนี้ มีกระบวนการ Consistency and analysis of batches ของแต่ละการทดสอบ โดย batch ที่ใช้ในการศึกษาเป็น batch ที่นำไปใช้ใน Preclinical and phase I clinical batches, Batch for stability study, Phase II/III clinical and validation batches

สำหรับ Internal working reference standard (In-house) ได้ calibrated กับ international reference standard โดยทุกๆ batch ของ purified rabies antigen จะถูกทดสอบ antigen content เทียบกับ reference standard

ผลการประเมิน

มีการกำหนด specification วิธีวิเคราะห์และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ของ drug substance เป็นไปตามมาตรฐานที่ยอมรับ ผลการทดสอบพบว่า ผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนด มีการทำ consistency and analysis of batch โดยพบว่า ทุก batch มี consistency มีการควบคุม Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE) ใน origin of raw material โดยได้รับการรับรอง certificate of suitability จาก EDQM ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ผู้ผลิตมีกระบวนการผลิต และวิธีควบคุมการผลิต drug substance ที่ดี มีมาตรฐานและสม่ำเสมอ

๓.๑.๓ Container closure system

purified rabies antigen บรรจุไว้ในถังที่ทำจาก Ethyl Vinyl Acetate (EVA) ความจุ ๑๐ ลิตร ที่อุณหภูมิ ๒-๘ องศาเซลเซียส ซึ่งลักษณะของภาชนะบรรจุเป็นไปตาม USP Class VI requirements

ผลการประเมิน

Purified Rabies Antigen เก็บในภาชนะบรรจุที่มีคุณภาพได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของ USP Class VI requirements มีการทดสอบ leachable และ extractable of EVA bags โดยบริษัทแนบเอกสาร COA, compatibility study และ extract information โดยผลการทดสอบยืนยันว่า purified rabies antigen สามารถเก็บรักษาได้ภายใต้สภาวะและระยะเวลาที่กำหนด

๓.๑.๔ Stability

การทดสอบความคงตัวของ purified rabies antigen (Vero) ซึ่งบรรจุใน Ethyl Vinyl Acetate bag ในสภาวะ

๑. Real time stability study performed (๒-๘°C)
๒. Accelerated condition stability study at ๒๕±๒°C

จากการประเมิน จำนวน batches ที่ทดสอบ ระยะเวลา สภาวะและพารามิเตอร์ที่ใช้ทดสอบความคงสภาพของ purified rabies antigen พบว่ามีความเหมาะสมตามมาตรฐาน ICH Q๕C guideline และผลการทดสอบพบว่า ผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนด

๓.๒ Drug product

๓.๒.๑ Manufacture

ผลิตภัณฑ์ Rabivax-S ทั้ง rabies vaccine และ sterile water for injection มีกระบวนการผลิตและสถานที่ผลิตที่ดี ได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต และมีเอกสารรับรองการผลิตที่ดี (Certificate of GMP compliance of a manufacturer) จากประเทศอินเดีย

๓.๒.๒ Qualitative and quantitative particulars of the constituents

ตารางที่ ๑ สูตรตำรับยา ชื่อและส่วนประกอบในตำรับยา

ชื่อสามัญ/ชื่อวัตถุ ^๑	เอกสารอ้างอิง*
Inactivated rabies virus Pitman-Moore strain ๓๒๑๘	In-house standard
Inactivated rabies virus Pitman-Moore strain ๓๒๑๘	In-house standard
Glycine	IP ๒๐๑๔, p.๑๘๗๓-๑๘๗๔, BP ๒๐๑๗, & Ph. Eur. ๒๐๑๗, ed., ๙.๐, p.๒๖๐๘-๒๖๐๙
Sucrose	BP ๒๐๑๗, & Ph. Eur. ๒๐๑๖, ed., ๙.๐, p.๓๖๖๔-๓๖๖๕
Human Serum Albumin (HSA)	IP ๒๐๑๔, p.๓๓๐๔-๓๓๐๖ BP ๒๐๑๗, Ph. Eur. ๒๐๑๗, ed., ๙.๐, p.๒๖๖๐-๒๖๖๒ USP ๔๐, p.๒๖๐๖, In-house standard
Sterile water for injections	IP ๒๐๑๔, p.๒๙๘๙-๒๙๙๐, BP ๒๐๑๗, & Ph. Eur. ๒๐๑๗, ed., ๙.๐, p.๓๙๓๑

ผลการประเมิน

สูตรตำรับยา มีความเหมาะสมและส่วนประกอบมีการตรวจสอบคุณภาพมาตรฐานตามตำรายาที่ยอมรับ (อ้างอิงตาม Ph Eur , BP, USP และ in-house specification)

ตัวทำละลาย sterile water for injection ตามมาตรฐาน IP มีวิธีการทดสอบและ specification เหมือนกับ BP และ Ph. Eur จึงสามารถยอมรับได้

แนวทางเวชปฏิบัติโรคพิษสุนัขบ้าของกรมควบคุมโรค ปี ๒๕๕๙ มีข้อเสนอแนะว่า วัคซีนที่ใช้ฉีดเข้าในผิวหนังต้องมีความแรง (antigenic value) อย่างน้อย ๐.๗ IU/๐.๑ ml ดังนั้นการกำหนดให้ความแรงที่นำเข้ามาในประเทศไทยไม่ต่ำกว่า ๗ IU/ml จึงมีความเหมาะสม

๓.๒.๓ Control of drug product

มีการกำหนด specification ของ rabies vaccine inactivated (freeze dried) กำหนดวิธีวิเคราะห์ มีขั้นตอนการ Validation of analytical procedures รวมทั้งมีกระบวนการ consistency and analysis of batches ของแต่ละการทดสอบ

ในขั้นตอน control of drug product มีการควบคุม impurities ที่อาจเกิดขึ้น ทั้ง Impurities ที่อาจเกิดในกระบวนการ (Process related impurities) และ Impurities ที่อาจเกิดในผลิตภัณฑ์ (Product related impurities)

ผลการประเมิน

มีการกำหนด specification วิธีวิเคราะห์และการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ของ drug product เป็นไปตามมาตรฐานที่ยอมรับ ข้อมูลจาก Certificate of analysis of the final product พบว่า ผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนด นอกจากนี้มีการทดสอบ impurities ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการผลิตและผลิตภัณฑ์ ผลการศึกษาพบว่า impurities อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ มีการควบคุม Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE) ใน manufacturing process โดยได้รับการรับรอง certificate of suitability จาก EDQM เมื่อนำข้อมูลมาประกอบการพิจารณา ทำให้เชื่อได้ว่ากระบวนการผลิต drug product มีความเหมาะสมและน่าเชื่อถือ

ทั้งนี้เพื่อให้สอดคล้องกับแนวทางเวชปฏิบัติโรคพิษสุนัขบ้า ปี ๒๕๕๙ ของกรมควบคุมโรค จึงกำหนดให้ความแรงของผลิตภัณฑ์ที่นำเข้ามาในประเทศไทยต้องไม่น้อยกว่า ๗.๐ IU/ml และต้องได้รับการรับรองรุ่นการผลิต (lot release) จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ให้มี Inactivated rabies virus (Pitman-Moore Strain ๓๒๑๘) ความแรงไม่น้อยกว่า ๗.๐ IU/ml โดยผู้รับอนุญาตได้แนบคำรับรองของผู้ผลิตไว้ใน dossier เรียบร้อยแล้ว

๓.๒.๔ Container closure system

rabies vaccine inactivated (freeze dried) บรรจุใน U.S.P Type I vial ขนาด ๔.๐ mL ปิดด้วย stoppered with grey butyl rubber closure และ seal ด้วย aluminium flip-off seal มีการทดสอบและประเมิน packaging materials เป็นไปตาม SOP ของผู้ผลิตโดยทดสอบดังนี้

๑. Testing of glass vials for injectable preparation
๒. Testing of rubber closures (Rubber stoppers)
๓. Testing of flip-off aluminium seals

ผลการประเมิน

ผลประเมินคุณภาพภาชนะบรรจุ ของ Rabies vaccine inactivated (Freeze Dried) เก็บในภาชนะบรรจุที่มีคุณภาพได้มาตรฐานตาม USP Type I มีการทดสอบพบว่าผ่าน acceptance criteria ตาม packaging specification ดังนั้นภาชนะที่ใช้บรรจุผลิตภัณฑ์จึงมีความเหมาะสม

๓.๒.๕ Stability

ทดสอบความคงตัวของ Rabies vaccine inactivated (Freeze Dried) จำนวน ๓ batches ที่ สภาวะ long term (๒-๘°C) ; Testing intervals ๐, ๓, ๖, ๙, ๑๒, ๑๘, ๒๔, ๓๖ and ๒๔ months และ accelerated (๒๕±๒°C, ๖๐%±๕% RH) ; Testing intervals ๑, ๒,๓ and ๖ months

ผลการทดสอบความคงตัวพบว่า ที่ real time condition (๒-๘°C) ผลิตภัณฑ์มีความคงตัว ๔๒ เดือน ในขณะที่ accelerated condition พบว่ามีความคงตัวที่ ๖ เดือน

ทดสอบความคงตัวของ sterile water for injection จำนวน ๓ batches ที่ สภาวะ long term (๓๐±๒°C, ๖๕%±๕% RH) พบว่ามีความคงตัว ๖๐ เดือน และ accelerated (๔๐±๒°C, ๗๕%±๕% RH) พบว่ามีความคงตัวที่ ๖ เดือน

ทดสอบความคงตัวของผลิตภัณฑ์กรณี reconstitution จำนวน ๓ batches โดยศึกษา reconstitution time ที่อุณหภูมิ ๒-๘°C ในช่วงเวลา ๐,๒,๔,๖ และ ๑๒ ชั่วโมง พบว่า หลัง reconstitution ด้วย SWI ผลิตภัณฑ์มีความคงตัวที่ ๑๒ ชั่วโมง

ผลการประเมิน

drug product มีการทดสอบ stability ที่เหมาะสมตาม recommendation ของ WHO ที่แนะนำให้ทดสอบอย่างน้อย 3 lots ที่มาจาก different bulks ในสภาวะ long-term stabilities studies under real condition และ accelerated testing ซึ่งสภาวะที่ใช้ทดสอบยังสอดคล้องตาม ASEAN stability guideline ทั้ง storage condition, minimum time period และ number of batches โดยพบว่า เมื่อเก็บในสภาวะ ๒-๘°C นาน ๔๒ เดือน ผลิตภัณฑ์ยังคงอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับ

ทั้งนี้บริษัทขออนุญาตระบุอายุของผลิตภัณฑ์ที่ ๓๖ เดือน เมื่อพิจารณาตามข้อมูลพบว่า ผลิตภัณฑ์มีความคงตัวครอบคลุมตามอายุที่บริษัทขออนุญาต ดังนั้นอายุของผลิตภัณฑ์ที่ ๓๖ เดือนจึงมีความเหมาะสม

SWI มีการทดสอบ stability ที่เหมาะสมตาม recommendation ของ WHO ที่แนะนำให้ทดสอบอย่างน้อย 3 lots ในสภาวะ long-term stabilities studies under real condition และ accelerated testing ซึ่งสภาวะที่ใช้ทดสอบยังสอดคล้องตาม ASEAN stability guideline ทั้ง storage condition, minimum time period และ number of batches โดยพบว่า เมื่อเก็บในสภาวะ $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$, $65\% \pm 5\%$ RH นาน ๖๐ เดือน ผลิตภัณฑ์ยังคงอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับ

drug product กรณี reconstitution มีการทดสอบ stability ที่เหมาะสมตาม recommendation ของ WHO ที่แนะนำให้ทดสอบอย่างน้อย 3 lots ที่มาจาก different bulks ในสภาวะสอดคล้องตาม ASEAN stability guideline โดยพบว่าเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ ๒-๘°C ผลิตภัณฑ์มีความคงตัวที่ ๑๒ ชั่วโมง


ทั้งนี้บริษัทขออนุญาตระบุอายุของผลิตภัณฑ์ในเอกสารกำกับยาหลัง reconstitution ด้วย SWI ที่ ๑๒ ชั่วโมง เมื่อพิจารณาตามข้อมูลพบว่า ผลิตภัณฑ์มีความคงตัวครอบคลุมตามอายุที่บริษัทขออนุญาต จึงมีความเหมาะสม

สรุปผลการประเมินด้านคุณภาพ (Assessor's conclusions on Quality)

จากมติผู้เชี่ยวชาญประเมินทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพและสถาบันชีววัตถุ รวมทั้งวิเคราะห์เพิ่มเติมตามบริบทและข้อกำหนดของไทย/อาเซียน พบประเด็นสำคัญหรือข้อกังวลสำคัญที่มีผลต่อด้านคุณภาพ คือ ผลิตภัณฑ์ Rabivax-S vaccine ขอยื่นขึ้นทะเบียนรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อและผิวหนัง กำหนดความแรงเป็น “not less than ๒.๕ IU/ml” ซึ่งอ้างอิงตาม WHO recommendation แต่พบว่า ไม่สอดคล้องกับแนวทางเวชปฏิบัติโรคพิษสุนัขบ้า ปี ๒๕๕๙ ของกรมควบคุมโรค ที่กำหนดให้ วัคซีนพิษสุนัขบ้าที่ฉีดเข้าผิวหนังต้องมีความแรง (antigenic value) อย่างน้อย ๐.๗ IU/๐.๑ ml ในขณะที่ประเด็นหรือข้อกังวลสำคัญที่มีผลต่อด้านคุณภาพอื่นๆ ทางบริษัทได้ชี้แจงประเด็นข้อสงสัยของผู้เชี่ยวชาญเรียบร้อยแล้ว ดังนั้นจึงนำประเด็นสำคัญนี้เข้าที่ประชุมคณะกรรมการที่ปรึกษาด้านวิชาการเพื่อพิจารณา ได้ข้อสรุปว่า

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคที่มีระดับความรุนแรงชนิด life-threatening neglected zoonotic disease วัคซีนเป็นวิธีการรักษาสำคัญที่จะสามารถช่วยชีวิตให้กับผู้ติดเชื้อได้ มีงานวิจัยทางวิชาการเรื่อง “Post exposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination” ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่สัมผัสเชื้อจากสุนัขที่ได้รับการพิสูจน์ว่าติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าจริง และมีผลการศึกษารายงานว่า ผู้ป่วยทั้งหมด ๑๐๐ ราย ไม่พบการรายงานผู้เสียชีวิตเลย ความแรงของวัคซีนที่ใช้ที่สามารถลด Mortality ได้ คือ ๗.๐ IU/ml ผู้เชี่ยวชาญกล่าวว่า มีโอกาสน้อยมากที่จะสามารถดำเนินการศึกษาในรูปแบบนี้ได้ การศึกษานี้ศึกษาในประเทศไทยซึ่งจัดเป็น endemic area และได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร Lancet ดังนั้นจึงใช้หลักฐานทางวิชาการนี้เป็นมาตรการลดความเสี่ยง และเพื่อให้สอดคล้องกับแนวทางเวชปฏิบัติโรคพิษสุนัขบ้า ปี ๒๕๕๙

ของกรมควบคุมโรค คณะกรรมการจึงมีข้อสรุปว่า ให้บริษัทกำหนด Release specification ของ Inactivated rabies virus (Pitman-Moore Strain ๓๒๑๘) เป็น “not less than ๗.๐ IU/ml”

ภายหลังบริษัทได้รับผลการพิจารณาจึงส่งหนังสือคำรับรองของผู้ผลิตว่าจะส่งผลิตภัณฑ์วัคซีน Rabivax-S เฉพาะรุ่นการผลิตที่มีความแรงไม่น้อยกว่า ๗ IU/ml มายังประเทศไทย ซึ่งมติผู้เชี่ยวชาญพบว่าสามารถยอมรับได้ และเห็นควรให้บริษัทรับรองว่าจะนำเข้าผลิตภัณฑ์วัคซีน Rabivax-S เฉพาะรุ่นการผลิตที่มีความแรงไม่น้อยกว่า ๗ IU/ml และต้องได้รับการรับรองรุ่นการผลิต (lot release) จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์แต่ละรุ่นตามข้อตกลงดังกล่าว 

นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์อยู่ในระหว่างส่งไปตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างชีววัตถุกับสถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยบริษัทได้แสดงคำรับรองว่าจะรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาภายหลังหากได้หนังสือรับรอง

ส่วนที่ ๔ เอกสารด้านการศึกษาในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง / Part ๔: Non-clinical

๔.๑ Pharmacokinetic (ADME)

“Currently, no specific pharmacokinetic studies that is acceptable under the relevant regulatory guidelines”

๔.๒ Pharmacodynamics

“Currently, no specific pharmacodynamic studies that is acceptable under the relevant regulatory guidelines”

๔.๓ Toxicology

มีการศึกษาเพื่อประเมินความเป็นไปได้ของการเกิดพิษวิทยา เมื่อใช้ Rabies Vaccine Inactivated (Freeze dried) โดยสรุปดังตารางนี้

Toxicology Studies					Result
Study type	Animal	Route	Dosage	Testing schedule (Day)	
Acute Toxicity	Mouse	IM	2.55 IU	Day 0	No clinical signs, mortality, treatment-related local reactions. No treatment related changes in body weights, cumulative net body weight gains and food intake.
	Rat	IM	5.11 IU	Day 0	
Repeated Dose	Rat	IM	2.55 IU	Day 0, 3, 7, 14, 21 & 28	No laboratory parameters were affected due to study drugs. No treatment-related changes gross or microscopic changes on autopsy.
	Rabbit	ID	2.5IU	Day 0, 3, 7, 14 & 28	
Local Tolerance Toxicity	Rat	ID	0.5IU	Day 0, 3, 7, 14 & 28	No vaccine related incidence of malformations or variations (external, visceral and skeletal) were observed in fetuses of these animals.
Prenatal developmental toxicity study	Rat	IM	2.5IU	Day 5, 12, 18 of gestation	



Acute toxicity

ศึกษาใน mice โดยให้ single dose ขนาด ๒.๕๕ IU (๐.๕ ml/mouse) ทาง IM มีขนาดเป็น ๒ เท่าที่ใช้ในมนุษย์ ผลการศึกษาพบว่า ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษานี้ไม่ส่งผลต่อ mortality, clinical sign, body weight, food consumption และ gross pathology โดย The Maximum Tolerable Dose (MTD) มากกว่า ๒.๕๕ IU /mouse

Repeated dose

ศึกษาใน rat โดยให้ยาใน ขนาด ๒.๕๕ IU ทาง IM จำนวน ๖ ครั้ง (วันที่ ๐, ๓, ๗, ๑๔, ๒๑ และ ๒๘) ไม่พบ clinical signs, mortality, treatment-related local reactions. การศึกษาไม่มีผลต่อ body weights, cumulative net body weight gains, food intake, laboratory parameters gross หรือ microscopic changes on autopsy. The No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) มากกว่า ๒.๕๕ IU/rat

ศึกษาใน rabbit โดยให้ยาใน ขนาด ๒.๕ IU (๐.๕๗ ml) ทาง IM จำนวน ๕ ครั้ง (วันที่ ๐, ๓, ๗, ๑๔ และ ๒๘) ไม่พบ clinical signs, mortality, treatment-related local reactions. การศึกษาไม่มีผลต่อ body weights, cumulative net body weight gains, food intake, laboratory parameters gross หรือ microscopic changes on autopsy. The No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) มากกว่า ๒.๕ IU (๐.๕๗ ml)/rabbit

Local tolerance toxicity

ศึกษาใน rat โดยให้ ๐.๕ IU/rat (๐.๒ ml) ทาง intradermal จำนวน ๕ ครั้ง ไม่พบ clinical signs, mortality, treatment-related local reactions การศึกษาไม่มีผลต่อ body weights, gross or microscopic changes at the site of injection on autopsy

Prenatal developmental toxicity

ศึกษาใน pregnant rats ที่ขนาด ๐.๕ ml/rat (day ๕ of gestation), ๑ ml/rat (๐.๕ ml on day ๕ และ day ๑๒ of gestation) and ๑.๕ ml/rat (๐.๕ ml on day ๕, ๑๒ และ ๑๘ of gestation) (ขนาด คิดเป็น ๑, ๒ และ ๓ เท่าของขนาดที่ใช้ในมนุษย์) ไม่พบว่าวัคซีนมีผลต่อ malformations หรือ variations

(external, visceral and skeletal) ใน fetus rabies vaccine inactivated (freeze dried) ที่ขนาด ๐.๕ ml, ๑ ml and ๑.๕ ml/rat ไม่พบการเกิด teratogenic

ผลการประเมิน



จากมติผู้เชี่ยวชาญประเมินทะเบียนตำรับยาต้านพรีคลินิก สรุปได้ว่า rabies vaccine inactivated (freeze dried) มี study design ทดลองในกลุ่มสัตว์ทดลองที่มีจำนวนที่ยอมรับและเชื่อถือได้ การศึกษาด้านพิษวิทยา มีการยึดตามแนวทาง GLP (Good Laboratory Practice) ที่เหมาะสม และไม่พบ unexpected toxicity ดังนั้นจึงสรุปว่า เอกสารต้านพรีคลินิกสามารถยอมรับได้

ส่วนที่ ๕ เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ / Part ๕: Clinical Study Reports

Rabivax-S ได้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาในข้อบ่งใช้ คือ “For the prevention of rabies in children and adults. It can be used before or after exposure, as a primary immunization or as a booster dose”

โดยมีข้อมูลสนับสนุนดังแสดงในตารางที่ ๒

ตารางที่ ๒ การศึกษาวิจัยทางคลินิกยา

No.	Author / Year	Study place	Design	Subjects/ Primary Objective(s)	Intervention	Outcome																													
๑	Phase I study	The KEM Hospital Research Centre, Pune, India.	A Randomized , Open Label, Active Controlled, Phase I Clinical Study	healthy Indian adults aged ๑๘-๕๐ years Primary objective : To assess the safety, tolerability and reactogenicity of three doses of SILL’s purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) administered via intramuscular and intradermal route as a pre-exposure prophylaxis in healthy adult subjects. Secondary objective : To assess the immunogenicity of SILL’s Purified Vero Cell Rabies vaccine (PVRV).	Treatment group: <u>Group ๑</u> received ๑ ml of SIIPL PVRV IM (n= ๒๐) <u>Group ๒</u> received ๐.๑ ml of SIIPL PVRV ID (n= ๒๐) Control group: <u>Group ๓</u> received ๐.๕ ml of Verorab® IM (n=๒๐)	<p>Efficacy </p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4">Geometric Mean Titers (GMT) of RVNA with 95% CI (IU/ml)</th> </tr> <tr> <th>Day</th> <th>Group I (N=17)</th> <th>Group II (N=20)</th> <th>Group III (N=17)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Day 7</td> <td>0.55</td> <td>0.64</td> <td>0.52</td> </tr> <tr> <td>(0.47, 0.64)</td> <td>(0.51, 0.79)</td> <td>(0.46, 0.60)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Day 21</td> <td>2.96</td> <td>3.26</td> <td>3.69</td> </tr> <tr> <td>(1.94, 4.52)</td> <td>(2.49, 4.27)</td> <td>(2.53, 5.40)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Day 42</td> <td>7.82</td> <td>6.12</td> <td>8.45</td> </tr> <tr> <td>(6.31, 9.67)</td> <td>(5.06, 7.39)</td> <td>(6.93, 10.32)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Group II vs. Group III: p-value 0.0198</p> <p>Safety: </p> <p>๑. Common ADR : headache, arthralgia, myalgia asthenia, fever, shivering, nausea and faintness ๒. Adverse event : unsolicited events, urinary tract Infection, hematuria, anaemia, hyperbilirubinemia, pyuria</p>	Geometric Mean Titers (GMT) of RVNA with 95% CI (IU/ml)				Day	Group I (N=17)	Group II (N=20)	Group III (N=17)	Day 7	0.55	0.64	0.52	(0.47, 0.64)	(0.51, 0.79)	(0.46, 0.60)	Day 21	2.96	3.26	3.69	(1.94, 4.52)	(2.49, 4.27)	(2.53, 5.40)	Day 42	7.82	6.12	8.45	(6.31, 9.67)	(5.06, 7.39)	(6.93, 10.32)
Geometric Mean Titers (GMT) of RVNA with 95% CI (IU/ml)																																			
Day	Group I (N=17)	Group II (N=20)	Group III (N=17)																																
Day 7	0.55	0.64	0.52																																
	(0.47, 0.64)	(0.51, 0.79)	(0.46, 0.60)																																
Day 21	2.96	3.26	3.69																																
	(1.94, 4.52)	(2.49, 4.27)	(2.53, 5.40)																																
Day 42	7.82	6.12	8.45																																
	(6.31, 9.67)	(5.06, 7.39)	(6.93, 10.32)																																

๒	Phase II/III Study	The medical schools in Vellore, Behrampur, Mumbai, and Mandya, India.	Open label, randomized, Multi-centric, active-controlled study	<p>Patients with Category II potential rabies exposure, Patients with category III potential rabies exposure</p> <p>Objective</p> <p>๑. To demonstrate non-inferiority of PVRV of SIIL to Rabipur® in producing serum rabies virus neutralizing antibody (RVNA) activity on Day ๑๔ when administered as Post-Exposure Prophylaxis (PEP) following category II potential rabies exposure.</p> <p>๒. To demonstrate non-inferiority of PVRV of SIIL to Rabipur® in producing serum RVNA activity on Day ๑๔ when administered with HRIG as Post-Exposure Prophylaxis (PEP) following category III potential rabies exposure.</p> <p>๓. To determine safety and tolerability of PVRV of SIIL as PEP following category II potential rabies exposure.</p> <p>๔. To determine safety and tolerability of PVRV of SIIL when administered with HRIG as PEP following category III potential rabies exposure.</p>	<p>Treatment group:</p> <p>Group ๑ PVRV of SIPL IM group</p> <p>Group ๒ PVRV of SIPL ID group</p> <p>Control group:</p> <p>Group ๓ Rabipur® IM group</p> <p>(๒ study groups and ๑ control group with ๑:๑:๑ allocation)</p>	<p>Efficacy:</p> <table border="1" data-bbox="1512 247 2161 470"> <caption>Summary of GMCs of serum RVNA for Category II Subjects</caption> <thead> <tr> <th>Day</th> <th>Statistic</th> <th>Group IA (N=27)</th> <th>Group IIA (N=27)</th> <th>Group IIIA (N=29)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day 0</td> <td>GMC</td> <td>0.25</td> <td>0.27</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>Day 7</td> <td>GMC</td> <td>2.02</td> <td>2.26</td> <td>1.64</td> </tr> <tr> <td>Day 14</td> <td>GMC</td> <td>20.57</td> <td>20.99</td> <td>16.01</td> </tr> <tr> <td>Day 28</td> <td>GMC</td> <td>30.22</td> <td>27.93</td> <td>26.59</td> </tr> <tr> <td>Day 42</td> <td>GMC</td> <td>27.64</td> <td>25.40</td> <td>29.45</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1512 518 2161 726"> <caption>Summary of GMCs of serum RVNA for Category III Subjects</caption> <thead> <tr> <th>Day</th> <th>Statistic</th> <th>Group IB (N=29)</th> <th>Group IIB (N=31)</th> <th>Group IIIB (N=27)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day 0</td> <td>GMC</td> <td>0.25</td> <td>0.25</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>Day 7</td> <td>GMC</td> <td>1.55*</td> <td>1.34</td> <td>1.03</td> </tr> <tr> <td>Day 14</td> <td>GMC</td> <td>16.47</td> <td>19.46</td> <td>14.13</td> </tr> <tr> <td>Day 28</td> <td>GMC</td> <td>22.50</td> <td>23.20</td> <td>22.14</td> </tr> <tr> <td>Day 42</td> <td>GMC</td> <td>24.61</td> <td>24.38</td> <td>26.24</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Day 7 - Group IB Vs IIIB: p = 0.0253 (ANCOVA Mixed Model)</p> <p>Safety:</p> <p>๑. Common ADRs : pain, erythema, edema, pruritus and induration</p> <p>๒. Adverse event : asthenia, headache, myalgia, dizziness, arthralgia, faintness, fever, nausea, abdominal pain and shivering.</p>	Day	Statistic	Group IA (N=27)	Group IIA (N=27)	Group IIIA (N=29)	Day 0	GMC	0.25	0.27	0.25	Day 7	GMC	2.02	2.26	1.64	Day 14	GMC	20.57	20.99	16.01	Day 28	GMC	30.22	27.93	26.59	Day 42	GMC	27.64	25.40	29.45	Day	Statistic	Group IB (N=29)	Group IIB (N=31)	Group IIIB (N=27)	Day 0	GMC	0.25	0.25	0.25	Day 7	GMC	1.55*	1.34	1.03	Day 14	GMC	16.47	19.46	14.13	Day 28	GMC	22.50	23.20	22.14	Day 42	GMC	24.61	24.38	26.24
Day	Statistic	Group IA (N=27)	Group IIA (N=27)	Group IIIA (N=29)																																																														
Day 0	GMC	0.25	0.27	0.25																																																														
Day 7	GMC	2.02	2.26	1.64																																																														
Day 14	GMC	20.57	20.99	16.01																																																														
Day 28	GMC	30.22	27.93	26.59																																																														
Day 42	GMC	27.64	25.40	29.45																																																														
Day	Statistic	Group IB (N=29)	Group IIB (N=31)	Group IIIB (N=27)																																																														
Day 0	GMC	0.25	0.25	0.25																																																														
Day 7	GMC	1.55*	1.34	1.03																																																														
Day 14	GMC	16.47	19.46	14.13																																																														
Day 28	GMC	22.50	23.20	22.14																																																														
Day 42	GMC	24.61	24.38	26.24																																																														

การศึกษาด้านคลินิกแบ่งออกเป็น ๒ ด้าน



๑. ด้านประสิทธิผล (efficacy) และ การเกิด immunogenicity

มีการศึกษา ๒ clinical controlled trials โดยวัด circulating rabies neutralizing activity ด้วยวิธี RFFIT (rapid focus fluorescence inhibition test) ซึ่งเป็นไปตามที่ WHO แนะนำ

“Immunogenicity should be assessed using one of the two serological assays : RFFIT or FAVN” โดยที่

กลุ่มที่ ๑ (Investigational vaccine) : Subject ได้รับ PVRV of SIPL IM

กลุ่มที่ ๒ (Investigational vaccine) : Subject ได้รับ PVRV of SIPL ID

กลุ่มที่ ๓ (Reference vaccine) : Subject ได้รับ Verorab[®] IM (Phase I study) หรือ Rabipur[®] IM (Phase II/III Study)

๑.๑ Phase I study

Study title : A Randomized, Open Label, Active Controlled, Phase I Clinical Study to Assess the Safety and Immunogenicity of SIPL's Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) in Healthy Adults as a Pre-Exposure Immunization โดยฉีดวัคซีนใน Day ๐, ๗ และ ๒๑ ผลการศึกษาดังนี้

Geometric Mean Titers (GMT) of RVNA with 95% CI (IU/ml)			
Day	Group I (N=17)	Group II (N=20)	Group III (N=17)
Day 7	0.55	0.64	0.52
	(0.47, 0.64)	(0.51, 0.79)	(0.46, 0.60)
Day 21	2.96	3.26	3.69
	(1.94, 4.52)	(2.49, 4.27)	(2.53, 5.40)
Day 42	7.82	6.12	8.45
	(6.31, 9.67)	(5.06, 7.39)	(6.93, 10.32)

*Group II vs. Group III: p-value 0.0198

Geometric Mean Titers ของ RVNA ที่เวลาต่างๆ ระหว่างแต่ละกลุ่ม ในวันที่ ๗, ๒๑ และ ๔๒ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีเพียงกลุ่มที่ ๒ และ ๓ ในวันที่ ๔๒ ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value ๐.๐๑๘๘) แต่ไม่มีผลแตกต่างในทางคลินิก

สรุปผลการศึกษา

Purified Vero Cell Rabies Vaccine ของ SIPL มีคุณสมบัติ high protective immune response ใน pre-exposure prophylaxis of rabies, regardless of whether administered IM or ID

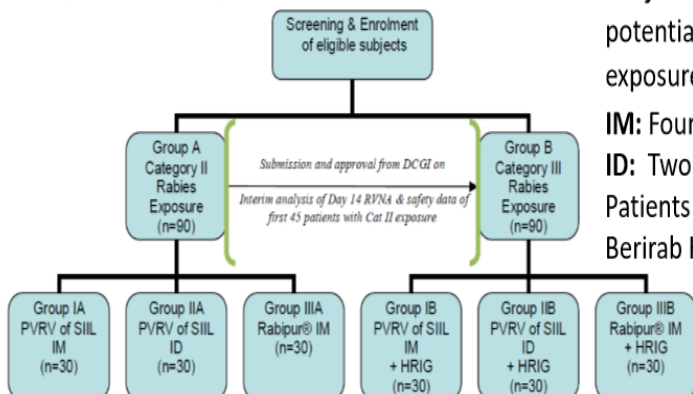
๑.๒ Phase II/III Study

Study title: A Randomized, Open Label, Active Controlled, Phase II/III Clinical Study to Assess the Safety and Immunogenicity of SIPL's Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) in Patients with Potential Rabies Exposure ผลการศึกษาดังนี้

รูปภาพแสดง Study design ของ Phase II/III study



Figure 1: Overall Study Design:



Subjects: Healthy individuals ≥ 5 years who had a potential WHO Category II or Category III rabies exposure.

IM: Four 1ml doses on days 0, 3, 7, 14, and 28

ID: Two 0.1 mL doses on days 0, 3, 7, and 28 (2–2–2–0–2).

Patients with the Category III exposures also received Berirab HRIG (20 IU/kg) on day 0.

รูปภาพแสดง Geometric mean titers ของ serum RVNA สำหรับผู้ป่วย Category II

Summary of GMCs of serum RVNA for Category II Subjects				
Day	Statistic	Group IA (N=27)	Group IIA (N=27)	Group IIIA (N=29)
Day 0	GMC	0.25	0.27	0.25
Day 7	GMC	2.02	2.26	1.64
Day 14	GMC	20.57	20.99	16.01
Day 28	GMC	30.22	27.93	26.59
Day 42	GMC	27.64	25.40	29.45

รูปภาพแสดง Geometric mean titers ของ serum RVNA สำหรับผู้ป่วย Category III

Summary of GMCs of serum RVNA for Category III Subjects				
Day	Statistic	Group IB (N=29)	Group IIB (N=31)	Group IIIB (N=27)
Day 0	GMC	0.25	0.25	0.25
Day 7	GMC	1.55*	1.34	1.03
Day 14	GMC	16.47	19.46	14.13
Day 28	GMC	22.50	23.20	22.14
Day 42	GMC	24.61	24.38	26.24

*Day 7 - Group IB Vs IIIB: p = 0.0253 (ANCOVA Mixed Model)

รูปภาพแสดง Ratio ของ RVNA GMC ที่ Day ๑๔ ด้วยวิธี RFFIT

Primary outcome		GMC ratio	
Day 14	Category II exposure	SIIL PVRV IM to Rabipur® IM	SIIL PVRV ID to Rabipur® IM
		1.28 (98.75% CI 0.86, 1.92)	1.31 (98.75% CI 0.88, 1.95)
	Category III exposure	SIIL PVRV IM + HRIG to Rabipur® IM + HRIG	SIIL PVRV ID + HRIG to Rabipur® IM + HRIG
		1.17 (98.75% CI 0.80, 1.69)	1.38 (98.75% CI 0.96, 1.98)

สรุปผลการศึกษา

- SIIL PVRV IM และ SIIL PVRV ID ทั้งในผู้ป่วย Category II และ Category III ให้ผลการกระตุ้นภูมิ serum rabies virus neutralizing antibody (RVNA) activity ที่ Day 14 ไม่ด้อยไปกว่า (non-inferiority) กลุ่มที่ได้รับ Rabipur® IM
- GMC ที่ days 0, 7, 14, 28 และ 42 กลุ่มผู้ป่วย category II exposure และ category III exposure ที่ได้รับ SIIL PVRV IM, SIIL PVRV ID หรือ Rabipur® IM ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นที่ day 7 กลุ่ม SIIL PVRV IM + HRIG group พบ GMC สูงกว่า Rabipur® IM + HRIG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0253$) แต่ไม่พบความแตกต่างทางคลินิก
- ผล GMC ของวันที่ 7 พบว่า ฉีดวัคซีน 2 dose Subject สามารถกระตุ้นให้เกิด Seroprotection (anti-rabies neutralizing antibodies ≥ 0.5 IU/ml.) ทั้ง 3 กลุ่ม และยังคงระดับถึงวันที่ 14, 28 และ 42 ของการฉีดวัคซีน จึงแสดงว่า “SIIL PVRV เป็น highly immunogenic vaccine เมื่อให้ทั้งทาง IM and ID”

สรุปผลการศึกษาด้าน Efficacy และ immunogenicity

Purified Vero Cell Rabies Vaccine ของ SIIL มีคุณสมบัติ high protective immune response ใน pre-exposure prophylaxis of rabies, regardless of whether administered IM or ID

SIIL PVRV IM และ SIIL PVRV ID ทั้ง Category II exposure และ Category III exposure ให้ผลการกระตุ้นภูมิไม่ด้อยไปกว่า (non-inferiority) กลุ่มที่ได้รับ Rabipur® IM โดย ฉีด 2 เข็ม สามารถกระตุ้นให้เกิด seroprotection (anti-rabies neutralizing antibodies ≥ 0.5 IU/ml.) จึงแสดงว่า “SIIL PVRV เป็น highly immunogenic vaccine เมื่อให้ทั้งทาง IM and ID”

๒. ด้านความปลอดภัย (Safety)

๒.๑ Phase I study

Study title : A Randomized, Open Label, Active Controlled, Phase I Clinical Study to Assess the Safety and Immunogenicity of SIIL's Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) in Healthy Adults as a Pre-Exposure Immunization ผลการศึกษาดังนี้

No. AEs	Type of AEs	Area of AEs	Symptom
		Local reaction ๒๘ events	- Pain at injection site : erythema, pruritus, induration, and oedema



Total ๑๒๕ AEs	Solicited ๑๑๖ AEs	Systemic reaction ๘๘ events	- Headache, arthralgia and myalgia - Asthenia, fever, shivering, nausea and faintness
	Unsolicited ๙ AEs	(mild in severity and unrelated to vaccine)	- Urinary tract infection, hematuria, anaemia, hyperbilirubinemia, and pyuria

๒.๒ Phase II/III Study

Study title: A Randomized, Open Label, Active Controlled, Phase II/III Clinical Study to Assess the Safety and Immunogenicity of SIIPL's Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) in Patients with Potential Rabies Exposure ผลการศึกษาครั้งนี้

No. AEs	Type of AEs	Area of AEs	Symptom
Total ๖๘๖ AEs	Solicited ๖๖๒ AEs	Local reaction ๔๒๔ events	- Pain, erythema, edema, pruritus and induration
		Systemic reaction ๒๓๘ events	- asthenia, headache, myalgia, dizziness, arthralgia, faintness and fever - nausea, abdominal pain and shivering
	Unsolicited ๒๔ AEs		- abdominal pain, chills, induration, peripheral swelling, swelling, tenderness, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, wound complication, myalgia, dizziness, headache, cough, erythema, pruritus and rash

สรุปผลการศึกษาด้าน Safety

SIIPL PVRV เมื่อให้ทาง intramuscular หรือ intradermal with or without HRIG พบว่าผู้ป่วยมีความปลอดภัย (safe) และทนต่อยา (tolerable) ได้ดีเมื่อให้ตาม WHO recommended PEP regimen ในผู้ป่วย category II และ III exposure อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นหลังได้รับวัคซีนสรุปได้ดังนี้



รูปภาพแสดง อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ Rabivax-S vaccine

System	Frequency	Adverse reactions
General disorders and administration site conditions	Very common (> 1/10)	Fever, asthenia, pain, induration, erythema, oedema, pruritus.
	Common (>1/100, < 1/10)	Shivering.
Nervous system disorders	Very common (> 1/10)	Headache, dizziness, faintness.
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common (> 1/10)	Arthralgia, myalgia.
Gastrointestinal disorders	Very common (> 1/10)	Abdominal pain.
	Common (>1/100, < 1/10)	Nausea.

ผลการประเมิน

จากมติผู้เชี่ยวชาญด้านคลินิก ร่วมกับการวิเคราะห์เพิ่มเติมตามบริบทและข้อกำหนดของไทย/อาเซียน พบว่า กลุ่มประชากร พาราเมเตอร์และวิธีการวัด outcome ในการศึกษา Phase I และ Phase II/III มีความเหมาะสม แต่พบประเด็นสำคัญคือ ระยะเวลาและการติดตามผลของการศึกษา “A Randomized, Open Label, Active Controlled, Phase II/III Clinical Study to Assess the Safety and Immunogenicity of SIIPL’s Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) in Patients with Potential Rabies Exposure” ซึ่งเป็น ข้อมูลด้านคลินิกที่มีการติดตามการเกิด immunogenicity ในวันที่ ๐, ๗, ๑๔, ๒๘ และ ๔๒ รวมระยะเวลาในการศึกษา ๔๒ วัน ระยะเวลาดังกล่าวไม่เป็นไปตาม recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs ๒๐๐๗ ซึ่งเป็น specific guideline สำหรับ Rabies vaccine ของ World Health Organization หัวข้อ Clinical evaluation of rabies vaccines เรื่อง immunogenicity studies ที่ระบุว่า “For post-exposure prophylaxis regimens, the following schedules for antibody testing are recommended as a minimum: days ๐, ๑๔, ๒๘ or ๓๐, ๙๐, ๑๘๐, ๓๖๐”

บริษัทจึงชี้แจงเพิ่มเติมว่า “Antibody titers measured by RFFIT on Day ๔๒ (after administration of first dose of vaccine on Day ๐) were very high (> ๒๔ IU/ml) than the level of ≥ ๐.๕ IU/ml required to provide the seroprotection in all the study groups in both category II and category III exposure participants. Since the GMTs for Rabivax-S IM and Rabivax-S ID were comparable to Rabipur IM group, it is very likely they will persist for very long” ผู้ประเมินจึงได้ จัดประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญ เพื่อพิจารณาข้อมูลที่บริษัทชี้แจงเพิ่มเติม ที่ประชุมมีมติว่า ระดับ antibody titer ที่ day ๔๒ ไม่สามารถเป็น immune correlates of protection ที่แสดงถึงประสิทธิผลทางคลินิกได้โดยตรง โดยพาราเมเตอร์นี้ไม่สามารถยืนยันถึงประสิทธิผลทางคลินิก (clinical efficacy outcome) ว่า Patients with potential rabies exposure จะมีชีวิตรอดในวันที่ ๓๖๐ ได้ ดังนั้นการใช้ระดับ antibody titer ที่ day ๔๒

เพื่อเป็น surrogate marker จึงไม่เหมาะสมและไม่เพียงพอที่จะนำมาเป็นหลักฐานแสดงประสิทธิผลในผู้ป่วยที่สัมผัสเชื้อพิษสุนัขบ้าซึ่งถือเป็นโรคที่รุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิต

จากงานวิจัยทางวิชาการเรื่อง “Post exposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination” ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่สัมผัสเชื้อจากสุนัขที่ได้รับการพิสูจน์ว่าติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าจริง และมีผลการศึกษารายงานว่า ผู้ป่วยทั้งหมด ๑๐๐ ราย ไม่พบการรายงานผู้เสียชีวิตเลย ความแรงของวัคซีนที่ใช้ที่สามารถลด Mortality ได้ คือ ๗.๐ IU/ml ผู้เชี่ยวชาญกล่าวว่า มีโอกาสน้อยมากที่จะสามารถดำเนินการศึกษาในรูปแบบนี้ได้ การศึกษานี้ศึกษาในประเทศไทยซึ่งจัดเป็น endemic area และได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร Lancet

ดังนั้นจึงใช้หลักฐานทางวิชาการนี้เป็นมาตรการลดความเสี่ยงของข้อมูลการศึกษาที่ยังไม่เพียงพอ คือ กำหนดให้ผู้รับอนุญาตนำเข้าผลิตภัณฑ์วัคซีน Rabivax-S เฉพาะรุ่นการผลิตที่มีความแรงไม่น้อยกว่า ๗ IU/ml มายังประเทศไทยและต้องได้รับการรับรองรุ่นการผลิต (lot release) จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์แต่ละรุ่นให้มี Inactivated rabies virus (Pitman-Moore Strain ๓๒๑๘) ไม่น้อยกว่า ๗.๐ IU/ml และดำเนินการติดตามความปลอดภัยในการใช้ยาโดยติดตามอาการไม่พึงประสงค์แบบ intensified /stimulated reporting พร้อมทั้งดำเนินการศึกษาเพื่อติดตามการเกิดระดับภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ในผู้ที่ได้รับ Rabivax-S IM และ ID โดยติดตามเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า ๑ ปี พร้อมทั้งรายงานผลต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นระยะ ด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ ไม่พบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงหรือ unexpected ADR ใน clinical trial

ส่วนที่ ๖ แผนจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan)

ผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงตามภาคผนวกที่ ๑ พบว่ามีความถูกต้องเหมาะสม และได้ นำข้อมูลที่เป็นความเสี่ยงตามตารางข้างต้นไว้ในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์เรียบร้อยแล้ว

ผลการประเมินฉลาก

๑. ฉลากยา

ฉลากยาที่ บริษัท ไบโอโนเวล จำกัด จัดทำไว้ในคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา จัดเป็นฉลากยาใส่ในกล่อง บรรจุยา (unit carton) มีรายละเอียดตามเกณฑ์มาตรฐาน (Thai FDA ๒๐๐๙ ภาคผนวก ๓ เรื่อง การจัดทำ ฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาตาม ASEAN Harmonization และมีความ เหมาะสม สรุปได้ดังนี้

ฉลากยบบนกล่องบรรจุยา (UNIT CARTON) ทั้งกล่องบรรจุ monocarton และ ๙๐ monocartons

No.	หัวข้อ	มี	ความเหมาะสม
๑	ชื่อการค้า	/	/
๒	รูปแบบ	/	/
๓	ชื่อตัวยาสำคัญ	/	/
๔	ความแรงตัวยาสำคัญ	/	/
๕	รุ่นการผลิต	/	/
๖	วันผลิต	/	/
๗	วันสิ้นอายุ	/	/
๘	วิธีการให้ยา	/	/
๙	สถานะการเก็บรักษา	/	/
๑๐	เลขทะเบียน	/	/
๑๑	ชื่อและที่อยู่ของผู้รับอนุญาต	/	/
๑๒	ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตต่างประเทศ	/	/
๑๓	ข้อความพิเศษ	X	/
๑๔	ปริมาณยาที่แนะนำ (กรณีกลุ่มวิตามินและเกลือแร่)	n/a	n/a
๑๕	คำเตือนตามประกาศ	/	/

๑๖ ขนาดบรรจุ / /

/ มี หรือมีความเหมาะสม

n/a ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน

ฉลากยาด้านใน (INNER LABEL) (สำหรับฉลากยาขนาดเล็ก พื้นที่ไม่เกิน ๓ ตารางนิ้ว) เป็นฉลาก
ขวดแก้วบรรจุวัคซีน Rabivax-S ขนาดบรรจุขวดละ ๑ dose

No.	หัวข้อ	มี	ความเหมาะสม
๑	ชื่อการค้า	/	/
๒	ชื่อตัวยาสำคัญ	/	/
๓	ความแรงตัวยาสำคัญ	/	/
๔	รุ่นการผลิต	/	/
๕	วันสิ้นอายุ	/	/
๖	วิธีการให้ยา	/	/
๗	ขนาดบรรจุ	/	/

/ มี หรือมีความเหมาะสม

n/a ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน

ฉลากยาด้านใน (INNER LABEL) (สำหรับฉลากยาขนาดเล็ก พื้นที่ไม่เกิน ๓ ตารางนิ้ว) เป็นฉลาก
หลอดแก้วบรรจุน้ำยาทำละลาย (SWI) สำหรับ Rabivax-S ขนาดบรรจุหลอดละ ๑ มิลลิลิตร

No.	หัวข้อ	มี	ความเหมาะสม
๑	ชื่อการค้า	X	/
๒	ชื่อตัวยาสำคัญ	/	/
๓	ความแรงตัวยาสำคัญ	X	/
๔	รุ่นการผลิต	/	/
๕	วันสิ้นอายุ	/	/
๖	วิธีการให้ยา	X	/
๗	ขนาดบรรจุ	/	/

/ มี หรือมีความเหมาะสม

n/a ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

เอกสารกำกับยา Rabivax-S ใช้รูปแบบข้อมูลยาสำหรับประชาชน (patient information leaflet) PIL ผลการพิจารณาข้อมูลถูกต้อง ครบถ้วน สอดคล้องกับเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ และผลการประเมินเอกสารด้านคุณภาพ พรีคลินิก และคลินิก โดยได้สรุปสาระสำคัญที่ผู้ป่วยควรปฏิบัติในการใช้ยานี้ แต่ควรตรวจสอบ user testing ในคนไทย ตามประกาศ อย. เรื่องแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา ๒๕๕๖ จึงกำหนดเงื่อนไขให้ผู้รับอนุญาตทำ user testing เอกสารกำกับยาประชาชนที่ได้รับอนุมัติภายใน ๑๒ เดือน หลังได้รับใบสำคัญ

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ พบว่าข้อมูลที่สรุปมีความสอดคล้องกับผลการศึกษาด้านคุณภาพ พรีคลินิก และคลินิก โดยได้สรุปข้อมูลสำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ควรรู้ เพื่อให้การใช้ยาถูกต้องและสมเหตุผล

Overall Benefit/risk assessment

จากมติผู้เชี่ยวชาญประเมินทะเบียนตำรับยาด้านคุณภาพ พรีคลินิกและคลินิกของ Rabivax-S ผู้ประเมินได้วิเคราะห์ผลการประเมินร่วมกับข้อมูลทางวิชาการ สรุปได้ว่า โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคที่มีระดับความรุนแรงชนิด life-threatening neglected zoonotic disease สถานการณ์การขาดแคลนวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าในประเทศไทยยังพบอยู่เป็นระยะ วัคซีนเป็นวิธีการรักษาสำคัญที่จะสามารถช่วยชีวิตให้กับผู้ติดเชื้อได้ ดังนั้นเพื่อเพิ่มโอกาสในการเข้าถึงการรักษาของผู้ป่วยที่ติดเชื้อพิษสุนัขบ้าในประเทศไทยและยังคงมั่นใจถึงคุณภาพประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์นี้ จึงเสนอมาตรการลดความเสี่ยงของข้อมูลการศึกษาที่ยังไม่เพียงพอ คือ กำหนดให้ผู้รับอนุญาตนำเข้าผลิตภัณฑ์วัคซีน Rabivax-S เฉพาะรุ่นการผลิตที่มีความแรงไม่น้อยกว่า ๗.๐ IU/ml มายังประเทศไทยและต้องได้รับการรับรองรุ่นการผลิต (lot release) จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์แต่ละรุ่นให้มี Inactivated rabies virus (Pitman-Moore Strain ๓๒๑๘) ไม่น้อยกว่า ๗.๐ IU/ml อันเป็นมาตรการลดความเสี่ยงในขณะที่ข้อมูลความแรงของการฉีดวัคซีนพิษสุนัขบ้าเข้าผิวหนังมีอย่างจำกัด ทั้งยังสอดคล้องกับแนวทางเวชปฏิบัติโรคพิษสุนัขบ้า ปี ๒๕๕๙ ของกรมควบคุมโรค พร้อมทั้งดำเนินการตามมาตรการติดตามความปลอดภัยตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่องหลักเกณฑ์การติดตามความปลอดภัยผลิตภัณฑ์ยาตามลักษณะความเสี่ยง โดยต้องติดตามความปลอดภัยในการใช้ยาโดยติดตามอาการไม่พึงประสงค์แบบ intensified /stimulated reporting รวมถึงดำเนินการศึกษาเพื่อติดตามการเกิดระดับภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ในผู้ที่ได้รับ Rabivax-S IM และ ID โดยติดตามเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า ๑ ปี พร้อมทั้งรายงานผลต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นระยะ

ดังนั้นเมื่อพิจารณาหลักฐานและข้อมูลในภาพรวมของตำรับ Rabivax-S vaccine พบว่ามีประโยชน์เหนือความเสี่ยง มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในข้อบ่งใช้ คือ “For the prevention of rabies in children and adults. It can be used before or after exposure, as a primary immunization or as a booster dose” นอกจากนี้ทางบริษัทได้มีแผนการจัดการความเสี่ยงดังกล่าวซึ่งระบุไว้ใน Risk management plan ครรอนมัตทะเบียนตำรับยาเป็นยาควบคุมพิเศษ โดยมีเงื่อนไข คือ

๑. ใช้เฉพาะสถานพยาบาล (โรงพยาบาลหรือคลินิก) หรือหน่วยงานของรัฐที่เกี่ยวข้องเท่านั้น
๒. กำหนดให้ผู้รับอนุญาตนำเข้าผลิตภัณฑ์วัคซีน Rabivax-S เฉพาะรุ่นการผลิตที่มีความแรงไม่น้อยกว่า ๗.๐ IU/ml มายังประเทศไทยและต้องได้รับการรับรองรุ่นการผลิต (lot release) จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ให้มี Inactivated rabies virus (Pitman-Moore Strain ๓๒๑๘) ความแรงไม่น้อยกว่า ๗.๐ IU/ml
๓. ติดตามความปลอดภัยในการใช้ยาโดยติดตามอาการไม่พึงประสงค์แบบ intensified /stimulated reporting ตามหัวข้อ ๑.๘.๓ SMP protocol ที่เสนอใน eCTD
๔. ดำเนินการศึกษาเพื่อติดตามการเกิดระดับภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ในผู้ที่ได้รับ Rabivax-S IM และ ID โดยติดตามเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า ๑ ปี พร้อมทั้งรายงานผลต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นระยะ รายละเอียดตามหัวข้อ ๑.๘.๓ SMP protocol ที่เสนอใน eCTD
๕. ตรวจสอบเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน โดยการทดสอบประสิทธิภาพการให้ข้อมูลของข้อมูลยากับผู้บริโภค (user-testing) เพื่อประเมินความเข้าใจเอกสารกำกับยาก่อนนำไปใช้จริง และรายงานผลภายในไม่เกิน ๑๒ เดือนหลังได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา
๖. ส่งข้อมูลและดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยงที่บริษัทได้เสนอ ใน eCTD ตามหัวข้อ ๑.๘.๒ Risk Management System โดยมีสรุปตามเอกสารแนบ

เอกสารอ้างอิง

๑. สุตา สิบบุญเรือง อีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร. เวชปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ถูกสัตว์กัด และการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า Mammal bite and Rabies Prevention คลินิกป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า สถานเสาวภา สภากาชาดไทย. (การป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าและการดูแลรักษาผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า (Rabies Prevention and Post-Exposure Rabies Treatment)):๘๕-๖.
๒. มหาวิทยาลัยมหิดล. บทความเผยแพร่ความรู้สู่ประชาชน. ๒๕๕๓(โรคพิษสุนัขบ้า).
๓. Organization WH. Media centre rabies. WHO Media centre. ๒๐๑๗(Fact sheet).
๔. กระทรวงสาธารณสุข สถิติ. จำนวนและอัตราผู้ป่วยด้วยโรคเฝ้าระวัง ปี พ.ศ. ๒๕๔๖ - ๒๕๖๐. ๒๕๔๖-๒๕๖๐.
๕. Supawat Chutivongse, H. W., Chalida Supich, George M. Baer, Daniel B. Fishbein (๑๙๙๐). "Postexposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination." THE LANCET: ๘๙๖-๘๙๘.

ภาคผนวก

ภาคผนวกที่ ๑

แผนจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan (RMP)) สำหรับ Rabivax-S สรุปลงได้ดังนี้


Risk	Management	
	Planned Pharmacovigilance Actions แผนการดำเนินการเฝ้าระวังความปลอดภัย	Planned Risk Minimization Actions แผนการดำเนินการลดความเสี่ยง
Important identified risks		
Injection site reactions such as pain, erythema, oedema, pruritus and induration	- Routine pharmacovigilance activities will be carried out as stated in part III (Routine pharmacovigilance system at SII) - A Phase IV study is planned with active surveillance of AEs	- Sections “Adverse Reactions” of Package Insert have information on this safety concern - Other routine risk minimization measures including the prescription only status of the product
Systemic reactions such as fever, shivering, faintness, asthenia, headache, dizziness, myalgia, nausea, abdominal pain and arthralgia.	- Routine pharmacovigilance activities will be carried out as stated in part III (Routine pharmacovigilance system at SII) - A Phase IV study is planned with active surveillance of AEs	- Section “Adverse Reactions” of Package Insert have information on this safety concern - Other routine risk minimization measures including the prescription only status of the product
Important potential risks		
Anaphylactic reactions including allergic or hypersensitivity reactions	- Routine pharmacovigilance activities will be carried out as stated in part III (Routine pharmacovigilance system at SII) - A Phase IV study is planned with active surveillance of AEs	- Section “Adverse Reactions”, “Warnings” and “Precautions” of Package Insert have information on this safety concern - Other routine risk minimization measures including the prescription only status of the product

Medication Errors	<ul style="list-style-type: none"> - Routine pharmacovigilance activities will be carried out as stated in part III (Routine pharmacovigilance system at SII) - A Phase IV study is planned with active surveillance of AEs 	<ul style="list-style-type: none"> - Section “Warnings”, “Precautions” and “Dosage and Administration” of Package Insert has information on this safety concern - Other routine risk minimization measures including the prescription only status of the product
<u>Missing information</u>		
Use in Immunocompromised population	<ul style="list-style-type: none"> - Routine pharmacovigilance activities will be carried out as stated in part III (Routine pharmacovigilance system at SII) 	<ul style="list-style-type: none"> - Section “Contraindication” of Package Insert has information on this safety concern - Other routine risk minimization measures including the prescription only status of the product
Use in HIV positive individuals	<ul style="list-style-type: none"> - Routine pharmacovigilance activities will be carried out as stated in part III (Routine pharmacovigilance system at SII) 	<ul style="list-style-type: none"> - Other routine risk minimization measures including the prescription only status of the product
Use in pregnancy and lactation	<ul style="list-style-type: none"> - Routine pharmacovigilance activities will be carried out as stated in part III (Routine pharmacovigilance system at SII) 	<ul style="list-style-type: none"> - Section “Pregnancy and Lactation” of Package Insert has information on this safety concern - Other routine risk minimization measures including the prescription only status of the product

V.3 Summary table of risk minimization measures

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
Important Identified Risk: Injection site reactions such as pain, erythema, oedema, pruritus and induration.	Sections “Adverse Reactions” of Package Insert have information on this safety concern. Other routine risk minimisation measures including the prescription only status of the product.	Not applicable
Important Identified Risk: Systemic reactions such as fever, shivering, faintness, asthenia, headache, dizziness, myalgia, nausea, abdominal pain and arthralgia.	Section “Adverse Reactions” of Package Insert have information on this safety concern. Other routine risk minimisation measures including the prescription only status of the product.	Not applicable
Important Potential risk: Anaphylactic reactions including allergic or hypersensitivity reactions.	Section “Adverse Reactions”, “Warnings” and “Precautions” of Package Insert have information on this safety concern. Other routine risk minimisation measures including the prescription only status of the product.	Not applicable
Important Potential Risk: Medication Errors.	Section “Warnings”, “Precautions” and “Dosage and Administration” of Package Insert	Not applicable

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	<p>has information on this safety concern.</p> <p>Other routine risk minimisation measures including the prescription only status of the product.</p>	
<p>Missing information: Use in Immunocompromised population.</p>	<p>Section “Contraindication” of Package Insert has information on this safety concern.</p> <p>Other routine risk minimisation measures including the prescription only status of the product.</p>	<p>Not applicable</p>
<p>Missing information: Use in HIV positive individuals.</p>	<p>Other routine risk minimisation measures including the prescription only status of the product.</p>	<p>Not applicable</p>
<p>Missing information: Use in pregnancy and lactation.</p>	<p>Section “Pregnancy and Lactation” of Package Insert has information on this safety concern.</p> <p>Other routine risk minimisation measures including the prescription only status of the product.</p>	<p>Not applicable</p>



1 ml


STERILE WATER FOR INJECTIONS

DILUENT/ DILUENTE / DILUANT / SOLVANT / SOLVENTE

RABIES VACCINE

1 ml for 1 dose **NOT TO BE FROZEN**

DO NOT USE IF ANY PARTICULATE MATTER IS SEEN



Manufactured by : MFG. LIC. NO.: DD/L/458

SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.

at : Survey No. 46/1-4, Kadaiya village, Nani Daman - 396210

Regd. Off.: 212/2, Hadapsar, Pune - 411 028, INDIA

(01)089012130XXXXX

200XXXXXX/0

B. NO. :

MFG. :

EXP. :

(ยาสิ้นอายุ)

รูปภาพแสดง ฉลากหลอดแก้วบรรจุน้ำยาทำละลายสำหรับวัคซีน Rabivax-S ขนาดบรรจุหลอดละ ๑ มิลลิลิตร




รูปภาพแสดง ฉลากกล่องบรรจุวัคซีน Rabivax-S จำนวน ๑ ขวด และน้ำยาทำละลายสำหรับละลายวัคซีน
จำนวน ๑ หลอด


Sii 90 x 1 dose - 1 ml combipack cartons

Rabies Vaccine Inactivated (Freeze Dried)
RABIVAX-S

Each dose of 1 ml contains:
 Inactivated Rabies Virus (Pitman-Moore Strain 3218-
 VERO adapted and grown on vero cells, inactivated by
 using β - propiolactone) not less than 2.5 IU
 Reconstitute with 1 ml Sterile Water for Injections.
 Dose: 1 ml by intramuscular injection or 0.1 ml by intradermal injection.
 Use immediately after reconstitution. Store between 2° and 8°C.
 Read the package leaflet carefully before use. Keep out of reach of children.
 Each combipack carton contains: One vaccine vial and one diluent ampoule.

 *Manufactured by:* **MFG. LIC. NO. : 10**
SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.
 212/2, Hadapsar, Pune 411 028, INDIA

Reg. No. :
 B. No :
 MFG :
 EXP :
 ๒๐๑๖๐๑๒๒

ยาควบคุมพิเศษ

ต้อง
ติดตาม
 หน่วยงานสาธารณสุข
 200XXXXX/D

รูปภาพแสดง ฉลากปิดกล่องบรรจุวัคซีน Rabivax-S ขนาดบรรจุกล่องละ ๙๐ monocartons