



COVID-19ワクチンモデルナ筋注

異物混入及び自主回収に伴う当社の対応と見解

武田薬品工業株式会社

2021年10月1日

異物混入及び自主回収の経緯



- 2021年6月25日* ROVI社製造ライン切り替えの際、部品（スターホイールとストッパー・フィーディングデバイス）の設置不具合発生
- 6月27日～* Lot 3004667, 3004734, 3004956 (Lot 1, 2, 3) が順次充填開始・終了
- 7月1日* Lot 3004957 (Lot 4) 充填中、バイアル破損に伴う介在作業が発生し、当該部品を取り外した際に、設置不具合が再度発生
- 7月2日* Lot 4充填中、AQL検査で異物を発見し、製造ラインの調査を開始。検査と並行して充填終了
- 7月2日* Lot 3004958 (Lot 5) 充填中に、当該部品の設置不具合に気づき、正しく設置（是正完了）

- 7月15日 モデルナ社からLot 4, 5のAQL基準オーバーに伴う異物混入の逸脱発生報告を受領
- 7月18日 モデルナ社から逸脱調査報告を受領 【1回目の設置不具合が判明しておらず影響範囲はLot 4, 5の2ロットと判断】
- 7月26日 当社から厚生労働省にLot 4, 5の逸脱・出荷停止を報告

- 8月14日又は15日 Lot 1について、未穿刺バイアル内に黒色の異物がある旨の品質情報を接種会場から受領（1件目）
- 8月25日 モデルナ社及び当社から厚生労働省に、未穿刺バイアル内異物の品質情報が複数届いている現状を報告
- 8月26日 Lot 1, 2, 3の3ロットの使用見合わせを発表
ROVI社が1回目の設置不具合の可能性をモデルナ社へ連絡。当社も口頭で連絡を受領
- 8月28日 モデルナ社及び当社共同の危機管理委員会を発足
- 8月30日 ROVI社から中間レポートを受領 【設置不具合が2回発生していたことが判明】
- 8月30日、9月1日 モデルナ社及び当社から厚生労働省に原因調査結果を報告
- 9月1日、2日* モデルナ社及び当社によるROVI社への特別監査を実施。是正及び再発防止策を開始
- 9月2日 Lot 1, 2, 3の3ロットの自主回収に着手
- 9月17日* ROVI社及びモデルナ社にて製造工程のリスクアセスメントを完了
- 9月21日 厚生労働省にリスクアセスメント、特別監査結果及び当社の見解を報告

* 中央ヨーロッパ時間

ロット番号	製造年月日（充填日）	出荷本数、出荷日	ロット情報
3004667	2021/6/27	56530、2021/7/27	Lot 1：自主回収
3004734	2021/6/28	52320、2021/7/27	Lot 2：自主回収
3004956	2021/6/29	54160、2021/7/29	Lot 3：自主回収
3004957	2021/7/1	未出荷	Lot 4：ROVI社でHold
3004958	2021/7/2	未出荷	Lot 5：ROVI社でHold

前回部会での報告内容

● 金属異物は316Lステンレス鋼と同定

- ✓ Lot 3004667の金属異物：サイズ238 μ m x 133 μ m、SEM-EDSでFe-Cr-Ni-Moを検出（異物発生の原因となった機器の部品の材質と一致）

追加の分析結果

● Lot 3004667の34本の未穿刺バイアルの分析により、検出された金属異物は全て316Lステンレス鋼であることを確認

- ✓ 34本中24本のバイアルから316Lステンレス鋼を検出：サイズ22 μ m x 15 μ m～697 μ m x 410 μ m、SEM-EDSでFe-Cr-Ni-Moを検出
- ✓ 34本中5本*のバイアルから316Lステンレス鋼以外の混入物を確認：製造プロセスで使用されている物質に起因する可能性が高く（一般的な注射剤の製造において、偶発的に確認される可能性が否定できないもの）、詳細をROVI社で調査中。なお、大きさあるいは性質からみて、安全性・有効性へのリスクはないと考えている
- * 316Lステンレス鋼が確認されたバイアルも含む
- ✓ 34本中8本のバイアルは異物の検出なし

316L ステンレス鋼の微粒子についての安全性評価及びワクチンの無菌性や効果への影響



- 316Lステンレス鋼は主に鉄、クロム、ニッケル、モリブデン及びマンガンにて構成される。これらの金属は生体の機能維持に必要な元素である¹⁾。クロム及びマンガンは、中心静脈栄養製剤中に含まれる必須微量元素である²⁾。ヒトは空気、給水及び食物を介して毎日ニッケルに曝露されており、その基準は各国（日本³⁾、米国⁴⁾）で設定されている。
- 316Lステンレス鋼はステント、ペースメーカ、血管クリップ、整形外科（プレートやスクリュー固定等）のインプラントなどの医療機器に使用されている。金属元素による毒性が見られるのは、その金属が通常の生体機能を妨害するのに十分な高濃度で存在する場合に限られ⁵⁾、生理学的条件下では316Lステンレス鋼からの金属の溶出は極めて低い^{6) 7)}こと、日常において316Lステンレス鋼に触れているものの重大な健康上のリスクは見られていないこと⁷⁾から、注射針の内径よりも小さな粒子が筋肉内投与された場合、健康に危険を及ぼす可能性は非常に低いと考える。
- 金属粒子が筋肉内に投与された場合、注射部位での局所反応や肉芽腫*を引き起こす可能性があるが^{8) 9)}、粒子が極めて小さいため、臨床症状が現れる可能性は低いと考えられる。
- 製造されたロットは、出荷にあたり無菌性の基準および容器密閉の工程内管理基準も満たしている。316Lステンレス鋼は、本製造工程において無菌の充填工程でゴム栓を取り付ける際に使用されていることから、無菌性が損なわれているリスクは極めて低いと考えている。
- ステンレス鋼は化学的に不活性であるため、mRNAに接触する材料として一般的に使用されている。すなわち、ステンレス鋼のカラムを用いた高温逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC)は、転写反応からのmRNAの精製に広く使用され¹⁰⁾、mRNAにほぼ損傷を与えないことが知られている。また、本製品の緩衝化された脂質ナノ粒子 (LNP) は、製剤化及び充填・仕上げ工程の間において、製造機械内で複数のステンレス鋼の表面と接触している。従って、ステンレス鋼の微粒子によるRNAまたはLNP等の製品の品質への影響は予想されない。

*:肉芽腫は、炎症に対する生体の反応として白血球と局所組織が集積したもの

1) 山根靖弘. 生体中の微量元素の役割. 保健物理 1990; 25: 269-277.

2) Btaiche IF, Carver PL, Welch KB. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011;35(6):736-747.

3) 環境省、水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準等の見直しについて、環境基準項目等の設定根拠等（平成16年2月26日）

4) United States Environmental Protection Agency. Chemical Assessment Summary: nickel refinery dust. Integrated Risk Information System (IRIS).

5) United States Food and Drug Administration. Biological responses to metal implants.

6) Stockmann-Juvala H, Hedberg Y, Dhinsa NK, et al. Inhalation toxicity of 316L stainless powder in relation to bioaccessibility. Hum Exp Toxicol. 2013;32:1137-54.

7) Santonen T, Stockmann-Juvala H, and Zitting A. Review on Toxicity of Stainless Steel. ISBN 978-952-261-039-3

8) Elhelu MA. The role of macrophages in immunology. J Natl Med Assoc. 1983;75(3):314-317.

9) Klopffleisch R, Jung F. J Biomed Mater Res A. 2017;105(3):927-940.

10) Karikó K, Muramatsu H, Ludwig J, et. al. Nucleic Acids Res. 2011;39:e142.

ワクチン接種後の3件の死亡事例の調査



- Lot# 3004734において報告された3件（年齢30～40代、いずれも男性）の死亡事例とモデルナ社製ワクチン接種との因果関係について詳細に評価を行うために、厚生労働省と協力しながら、最優先事項として緊急性及び透明性をもって誠実に実施中。
- 3件中2件についての剖検結果の情報が得られ、2件とも死因：致死性不整脈による急死と考えられた。
- Lot# 3004734接種集団（推定使用ドーズ数から230,208人が接種と算出）での転帰死亡3件が約1カ月間で報告されたとする、年間の死亡例は10万人あたり15.6と推計された。

これは、以下に示す公表されている日本における突然死の年間自然発生率を超えるものではない。

<国内における突然死の疫学データ>

- 「心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010年改訂版）」によると、日本における突然死は年間約5万人とされている。このデータ及び日本の人口を1億2千万人として、日本における突然死の自然発生率を推計すると、年間で10万人あたり41.7となる¹⁾。
- 日本における突然死に関する性・年齢階級別解析では、男性20～59歳における発生率は年間で10万人あたり8.0～89であり、男性が女性より高く、年齢とともに発生率が高くなる特徴があった²⁾。
- 日本における心臓突然死に関する論文では、年間発生率は10万人あたり36.8（2001～2005年）であった³⁾。
- 院外心停止に関する論文では、日本における年間発生率は10万人あたり15.6～37.8であった⁴⁾。

1) 日本循環器学会。心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010年改訂版）

2) 田辺直仁ら。疫学からみた我が国の突然死の実態。Jpn. J. Electrocardiology Vol. 26 No. 2 2006

3) Maruyama M, et al. Trends in sudden cardiac death and its risk factors in Japan from 1981 to 2005: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). BMJ Open 2012;2:e000573.

4) Berdowski J, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. Resuscitation 81 (2010) 1479–1487

ワクチン接種後の3件の死亡事例の調査（つづき）



<Lot 3004734における製造管理及び品質管理面での追加調査>

- 製造所における更なる調査を実施し、以下の内容に問題のないことを確認できたため、316Lステンレス鋼以外の混入物のリスクは、他の流通済みのロットと同様に低いことを再確認した。
 - ✓ 製造記録及び品質管理記録の詳細レビュー
 - ✓ 製剤の重要品質特性、規格及び試験方法、及び出荷試験データの評価
 - ✓ 原料由来異物の観点から、ロット番号3004734で使用された主薬と同じロットを使用して製造された他の製剤ロットの評価

異物混入による製品への影響に対する当社の見解



- **市場流通済みのロットについて：回収3ロットを除き、製品品質に影響を及ぼすリスクは低い**
 - ✓ ROVI社における製造工程のリスクアセスメント及びROVI社への特別監査の結果から、回収3ロットで発生した316Lステンレス鋼の混入は当該3ロットに限定される
 - ✓ 316Lステンレス鋼以外の混入物のリスクは低い
- **回収3ロットについて：316Lステンレス鋼の混入が認められたものの、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低い**



Better Health, Brighter Future

© 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. All rights reserved