

2020 年 2 月
サノフィ株式会社

アクトヒブ®の添付溶解液用シリンジの針に認められる錆に関する健康影響評価

作成者:

Emmanuel VIDOR, Global Medical Affairs

Esteban ORTIZ, Anne-Laure CHABANON and Jelena JOVANOVIC, Global Pharmacovigilance

Paul DESERT, Non-Clinical Safety

日本国内においてアクトヒブ®の0.4%NaCl溶解液シリンジ注射針(16mm、25G))表面に褐色上の点が認められたという報告があり、調査を実施しました。

問題の認められた針からは、注射針表面に生じる酸化物および注射針の先端部または基部に生じる茶色の変色物の2種類が特定されました。分析調査の結果、これらは酸化鉄または水酸化鉄であると特定されました。調査の結果、注射針に錆の発生が認められる可能性は非常に低い(発生割合は0.4%NaCl溶解液1バッチあたり0.03%[95%信頼区間0.01-0.07%])と考えられました。

これまでに報告された事象は実際にはワクチン接種がされなかったケースのみであり、溶解前の目視確認により、これらの稀な事象はほぼ発見できる(この場合注射針に錆の認められたシリンジはご使用いただけません)と考えておりますが、潜在的な酸化鉄／水酸化鉄に関する毒性リスク評価について動物における毒性データおよび臨床データに基づき実施し、酸化鉄／水酸化鉄を皮下注射または他の非経口経路で投与した場合の曝露リスクに特化したscientific publicationを特定するため、包括的な文献検索を行いました。

粒子に関する評価

酸化鉄／水酸化鉄粒子のサイズ、量、性質に基づく潜在的な影響を考慮しリスクを評価しました。現状では注射針からの酸化鉄／水酸化鉄粒子は特定できておらず、粒子が投与されたと考えられる事象は報告されていません。しかし、リスク評価では 2 つの仮説シナリオを検討しました。大粒子(4-10µm 以上)の投与に関連した局所反応のリスクと、小粒子(4µm 未満)の投与に関連した全身反応のリスクです。

研究結果では、筋肉注射または皮下注射を行うと、比較的大きなnon-biodegradable particles (非生物分解性粒子) は注入された組織の局所に留まる傾向があり、局所免疫細胞(マクロファージまたは巨細胞)により取り込まれるか、結合組織に被包化されることが示されました^{i,ii}。これはnon-toxic, non-biodegradable particles (非毒性・非生物分解性粒子) に対する通常の異物反応に一致する、

おそらく注射部位における炎症反応ですが、全身への影響を示す結果はみられませんでしたⁱⁱⁱ。さらに、1940年代初頭から世界各国で蓄積されてきたワクチン学の文献には、金属由来又はそれ以外の粒子が筋肉内注射されたことにより、ワクチン接種部位に肉芽腫や小結節が生じたという報告はありませんでした^{iv}。注目すべき点は以下3点です。

- (1) 影響を受けた注射針は皮下注射で単回接種に使用されること
- (2) 被接種児が注射針に曝露するのは非常に短時間であり、酸化鉄／水酸化鉄による炎症反応が惹起されるほどの接触とは考えにくいこと
- (3) 酸化した粒子の一部が針から離れて注射部位に留まった場合、被接種児が臨床反応を示す可能性は否定できないが、注射部位に沈着する酸化鉄／水酸化物の量が限定的であると想定すると、この可能性は非常に低いこと

このため、錆の付着した注射針が使用されることにより発生する事象としては、偶発的に粒子が接種された場合に、アクトヒブ®接種後に通常見られる注射部位の炎症反応をわずかに増強させる可能性が考えられます。

一方で、小粒子(ナノ粒子)が投与された場合は、粒子が注射部位から全身に移行し他の器官に運ばれる可能性も考えられます。問題のあった注射針の実際の分析調査の結果と、理論的に想定しうる最大量の錆が投与された場合を仮定した計算結果からは、その量はごく少量であるという観点から毒性的な影響のリスクは非常に低いと考えられます。

毒性評価

また、動物およびヒトにおける酸化鉄または水酸化鉄の毒性に関する文献評価も行いました。動物において確認された試験は主に研究目的でしたが、酸化鉄注射後に大きな安全性懸念事項がないと考えられることを示すものでした^{v,vi,vii}。研究に用いられた投与量は、現在の状況で投与される潜在的な酸化鉄の量をはるかに上回るものでした。ヒトでは、酸化鉄は医薬品および非医薬品(食品着色料や食品添加物など)として安全性上の懸念なく様々に用いられています^{viii,ix,x,xi}。また、静脈内注射として2009年に食品医薬品局(FDA)、2012年に欧州医薬品庁(EMA)に承認された、酸化鉄を Fe_3O_4 として含むFerumoxytol (Feraheme®)は、成人の慢性腎疾患患者における鉄欠乏性貧血の治療に使用されています。これらのデータより、単回投与後の酸化鉄固有の毒性プロファイルは低いと考えられます。

一方、水酸化鉄に関しては化学物質としても粒子としても情報は限定的です。もっとも関連深いデータとしては、ヒトへの鉄欠乏性貧血の治療として海外で市販されている水酸化鉄注射剤の情報が挙げられます。Venofer®(投与対象は2歳以上)は0.5mg/kgの用量で使用されます^{xii, xiii}。理論的には体重3.5kgの乳児に1.75mgの鉄が投与されることとなり、これは水酸化鉄-スクロース複合体として47mgに相当します。この数字は今回のケースの潜在的な曝露レベルをはるかに上回る用

量となります。さらに、この投与レジメンは2週又は4週間隔で12週間投与することとなっていますが、今回のケースでは水酸化鉄への潜在的な曝露は単発的なものとなります。他の注射剤としては、デキストラン複合体の形態をとった水酸化鉄であるFerrisat®の貧血に対する筋肉内投与または静脈内投与が米国にて承認されています。Ferrisat® 1 mLは鉄50 mgと水酸化鉄-デキストラン複合体312.5 mgを含有し、貧血の治療に用いられます^{xiv,xv}。以上のことから、ごく少量の水酸化鉄の投与による安全性のリスクはきわめて低いと考えられます。

安全性評価

さらに、錆が生じた可能性のある注射針を含む製品ロットを対象として、日本からの安全性報告の医学的レビューも行いました。新たな、もしくは重要な安全性上の懸念は確認されず、安全性シグナルやリスクも証明されませんでした。酸化鉄または水酸化鉄が存在した可能性が考えられる注射針との関連が疑われた情報もありませんでした。また、全体的なレビューより、今回問題としている製品によって、アクトヒブの安全性プロファイルが経時的に変化したというエビデンスはみられませんでした。

予防接種により惹起される免疫反応

錆の認められる注射針が免疫原性に及ぼす影響に関しては、予防接種により惹起される免疫反応が低下すると考えられる臨床的なエビデンスはありません。そのため、免疫反応の低下を懸念して規定の回数以上の投与をする必要はないと考えられます。

結論

以上のことから、本事象の性質、注射針が酸化する割合の低さ、入手した文献評価、毒性データおよび安全性データの分析より、酸化鉄／水酸化粒子の存在が実質的な副反応を引き起こすことは考えがたいと結論付けることができます。医療従事者の皆様には酸化が認められた注射針は使用しないようご案内しておりますが、皮下接種を行った場合、唯一、懸念されることとしては、注射部位反応の発現割合、重症度、持続期間のわずかな増加が考えられますが、現在まで、市場に流通されたロットから新たな、もしくは重要な安全性の懸念を示唆するような安全性報告はされていません。

総合的に評価した結果、国内における製品の不足やヒブワクチン接種プログラムの中断というシナリオを考慮した場合、当該製品のベネフィット／リスクバランスはベネフィットの方が高いと判断いたしました。

ⁱ Lemperle G, Morhenn MD, Pestonjamas V, Gallo RL. Migration studies and histology of injectable microspheres of different sizes in mice. Plastic Reconstructive Surgery. 2004; 13(5): 1380-1390

-
- ii Fellah BH, Josselin N. Inflammatory reaction in rats muscle after implantation of biphasic calcium phosphate microparticles. *Journal of Material Science: Materials in Medicine*. 2007; 18: 287-294
- iii Moore RJ, Vernon-Roberts B, Blumbergs PC, Hutchens MJ, Kamat AS and Koszyca B. The biologic response to particles from a lumbar disc prosthesis. *Spine*. 2002; 27(19): 2088-2094
- iv Doessegger L & al. The potential clinical relevance of visible particles in parenteral drugs. *J Pharm Sci* 2012; 101: 2635-2644
- v UCLID Dataset, European Commission, 18 Feb. 2000, diiron trioxide, CAS 1309-37-1
- vi Askri & al. Sub-acute intravenous exposure to Fe₂O₃ nanoparticles does not alter cognitive performances and catecholamine levels, but slightly disrupts plasma iron level and brain iron content in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 50 (2018) 73-79.
- vii Yun JW & al. The toxicity and distribution of iron oxide-zinc oxide core-shell nanoparticles in C57BL/6 mice after repeated subcutaneous administration. *J Appl Toxicol*. 2015 Jun;35(6):593-602. doi: 10.1002/jat.3102
- viii FAO/WHO JECFA. Evaluation of some food additives. 1980;23(648).
- ix FDA/ Center for Food Safety & Applied Nutrition. Summary of color additives listed for use in the US. 2007.
- x Scientific Opinion on the re-evaluation of iron oxides and hydroxides (E 172) as food additives EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). 2015. Scientific Opinion on the re-evaluation of iron oxides and hydroxides (E 172) as food additives. *EFSA Journal* 2015;13(12):4317, 57 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4317 Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal
- xi Scientific opinion from EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Adopted: 21 April 2016. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4482. Safety and efficacy of iron oxide black, red and yellow for all animal species.
- xii VENOFR. Summary of Product Characteristics. <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60080232&typedoc=R> last access February 5th, 2020
- xiii <https://www.venofer.com/> - last access on February 5th, 2020
- xiv FERRISAT. Summary of Product Characteristics. <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64392350&typedoc=R> last access February 5th, 2020
- xv <https://pillintrip.com/medicine/ferrisat> - last access on February 5th, 2020