

2018年11月14日

医療関係者各位

東京都文京区大塚一丁目5番21号  
日本ビーシージー製造株式会社  
代表取締役社長 林 一信

## 乾燥BCGワクチン(経皮用・1人用)の添付溶剤に関するお詫びとお知らせ

謹啓 平素は格別のご高配を賜り、誠にありがたく厚く御礼申し上げます。

各種メディアでBCGワクチンの添付溶剤に関する報道がなされておりますように、多くの皆様に多大なるご心配とご迷惑をおかけし、誠に申し訳なくここに深くお詫び申し上げます。

弊社製品『乾燥BCGワクチン(経皮用・1人用)〔一般名:乾燥BCGワクチン〕』の添付溶剤である「日本薬局方 生理食塩液」の純度試験(ヒ素)において、規格値〔三酸化二ヒ素として 0.1ppm 以下〕を超え、不適合であることが判明いたしました。

添付溶剤に含まれていたヒ素は、外部試験機関による測定で、三酸化二ヒ素として 0.11~0.26ppm でした。1本の生理食塩液アンプルには、0.15mL を分注しておりますので、アンプル1本中に含有されるヒ素の量は、最大 0.039 µgとなります。〔詳細は別添資料1をご参照ください〕

本件につきましては、2018年11月5日に開催されました平成30年度第9回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会安全対策調査会において議論され、「安全性において問題のないレベルであることが確認できた」と、とりまとめられました。〔詳細は別添資料2および3をご参照ください〕

不適合の原因は、添付溶剤のアンプル熔封工程中でガラスアンプルからの溶出と判明しております。現在、新たなアンプルを用いて日本薬局方に適合する生理食塩液を添付溶剤とする製品の準備を進めており、11月16日から医薬品卸様へ出荷を開始いたします。〔詳細は別添資料4をご参照ください〕  
医薬品卸様に新しい製品が納入され次第、新しい製品をお届けいたします。納入日程につきましては医薬品卸様にご確認下さいますようお願い申し上げます。また、お手元の従来品の返品につきましては追ってご案内させていただきます。

なお、新しい製品がお手元に届くまでの間で、やむを得ず添付の生理食塩液以外の日本薬局方 生理食塩液を使用される場合には、無菌の状態でも正確に 0.15mL 量り取り、規定の手順でBCGワクチンを懸濁し、添付のスポイトと管針を用いて経皮接種することを必ずお守りください。この方法で接種したことをもって、予防接種健康被害救済制度の適用外にはならないことを厚生労働省に確認しております。

この度は、皆様に多大なご心配とご迷惑をおかけしますことを深くお詫び申し上げます。

新たな製品の提供を誠心誠意対応させていただくとともに、皆様から賜りましたご叱責を肝に銘じ、全社一丸となって再発防止に努めてまいります所存でございます。

今後とも弊社に対しまして、なお一層のご指導ご鞭撻を賜りますよう、お願い申し上げます。 謹白

- |       |   |
|-------|---|
| 別添資料1 | 生理食塩液 純度試験(ヒ素) 不適合について  |
| 別添資料2 | 添付溶剤(生理食塩液)の品質問題に対する対応について (調査会報告資料)<br><a href="https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000377872.pdf">https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000377872.pdf</a>         |
| 別添資料3 | 添付溶剤(生理食塩液)の品質問題に関する議論のとりまとめ (調査会当日のとりまとめ資料)<br><a href="https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000378979.pdf">https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000378979.pdf</a> |
| 別添資料4 | 新生理食塩液 対応製品の包装形態と出荷開始時期について   |

〔お問い合わせ先〕

日本ビーシージー製造株式会社 カスタマーセンター

電話:03-5395-5593 <http://www.bcg.gr.jp/>

受付時間:土日祝日を除く 平日午前9時~午後5時

なお、このご案内は過去2年間の当該製品納入実績を基にお送りしております。  
既に当該製品をご使用になっていない又は在庫をお持ちでない場合はご容赦ください。

## 生理食塩液 純度試験(ヒ素) 不適合について

### 1. 不適合の項目

『乾燥BCGワクチン(経皮用・1人用)』の添付溶剤である日本薬局方 生理食塩液が、純度試験(ヒ素)の規格値 0.1ppm 以下を超え不適合となりました。

### 2. BCGワクチンの健康への影響について

#### 1) 添付溶剤のアンフル中に含まれていたヒ素の量

弊社では有効期限内のすべてのロットについて、同一のロットを保存品サンプルとして保管しております。これら添付溶剤 保存品のヒ素含有量を外部試験機関にて日局収載の誘導結合プラズマ質量分析により確認を行ったところ、その結果は三酸化二ヒ素に換算して0.11~0.26ppm(平均0.20ppm)でした。

この結果より、添付溶剤・1 アンフル 0.15mL 中に含有されるヒ素量は最小 0.0165  $\mu\text{g}$ から最大 0.039  $\mu\text{g}$ (平均 0.030  $\mu\text{g}$ )でした。

#### 2) 健康への影響

1本の添付溶剤に含有されたヒ素量は最大で 0.039  $\mu\text{g}$ であり、これは ICH Q3D 「医薬品の元素不純物ガイドライン」における、注射でのヒ素の許容一日曝露量(15  $\mu\text{g}/\text{day}$ 、成人体重 50kg)の約 1/400 となります。ワクチン接種を受ける乳幼児の体重が 5~10kg とした場合、許容一日曝露量は 1.5~3  $\mu\text{g}/\text{day}$  となり許容量の 1/38~1/77 となります。従いまして、BCGワクチン接種において、仮に添付溶剤中のヒ素全量が体内に入った場合でも、安全とされる許容量より極めて微量であり、健康に影響のない量と考えられます。

この点に関して、医薬品等安全対策部会安全対策調査会においても、「BCGワクチンの投与回数は生涯1回とされていることから、安全性については問題ないと思慮する」と報告され、さらに「最大 0.26ppm のヒ素が含まれるBCGワクチンを接種し、仮にヒ素が全量体内に入った場合でも、対象児の許容一日曝露量に照らすと、安全性に問題ないレベルであることが確認できた」とされました。[参照 URL <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000377872.pdf>]

なお、BCGワクチンの接種は、皮膚に塗布したBCGワクチン液(添付溶剤である生理食塩液で懸濁した液)を専用の器具(接種用管針)で押し当てる「経皮接種」という方法で行います。BCG接種時に専用のスポイトで皮膚に滴下され、塗布されるBCG懸濁液量は1~2滴(0.03~0.06mL)です。よって、体内に入るヒ素の量は上記よりもさらにわずかな量となります。

### 3. 不適合が判明した経緯

弊社では製造販売承認書に記載された製造方法に従い、日局 生理食塩液を日局 注射剤用ガラス容器試験適合のアンフル容器に0.15mL 分注することで製造し、品質管理を行ってまいりました。

これまでアンフルに分注する前の添付溶剤の生理食塩液(最終バルク液)を用いて純度試験(ヒ素)をしており、その際の試験結果は「適合」でした。しかし、製造の各手順の見直しを行う中で、2018年8月、小分製品で試験を実施したところ、規格値[三酸化二ヒ素として0.1ppm 以下]を超えることが判明しました。

## 4. 原因と対応

### 1)原因

添付溶剤の分注工程(アンプル容器に生理食塩液を注入する工程)以降の工程を詳細に調査した結果、アンプルの熔封工程を経ると規格値を超えるヒ素が検出されることが分かりました。アンプル熔封工程は、アンプル(ガラス容器)の先端をガスバーナーで熱しながら、容器に封をする工程です。

添付溶剤用の容器として用いているアンプルに、ヒ素が含まれているため(ガラスを製造する際の泡消し剤としてヒ素が使用されています)、アンプル熔封工程の高熱によりアンプルのガラスに含まれていたヒ素が溶出して、アンプル容器内の生理食塩液に混入したことによるものと判断いたしました。

### 2)対応

本事象の原因がアンプルに含まれていたヒ素に由来するものであることから、ヒ素を含まないガラスで成型したアンプルに容器を変更したところ、純度試験(ヒ素)に適合することを確認いたしました。また、この変更によって、BCGワクチンの品質・有効性に影響を及ぼさないことも確認しております。

そこで、本件の対応として、ヒ素を含まないガラスで成型したアンプルへ容器を変更することといたしました。

以上

乾燥 BCG ワクチン（経皮用・1人用）の  
添付溶剤（生理食塩液）の品質問題に対する対応について

平成 30 年 11 月 5 日  
医薬安全対策課  
監視指導・麻薬対策課

### 1 経緯

平成 30 年 8 月 9 日、日本ビーシージー製造(株)（以下「BCG 社」という。）より、乾燥 BCG ワクチン（経皮用・1人用）の使用時に溶解するための溶剤（日本薬局方生理食塩液、0.15mL）のヒ素の測定を行ったところ、規格値（日本薬局方規格（純度試験、0.1ppm 以下））以上（最大 0.26ppm）となった旨の報告があった。

### 2 ヒ素が検出された原因及び対策

BCG 社による原因究明の結果、ヒ素が規格値以上となったのは、アンプルにヒ素が含有しており、生理食塩液をアンプルへ充填した後、熱をかける工程（熔封）により、ヒ素がアンプルから溶け出て、生理食塩液へ混入してしまったためと判明した。

これまで上記原因等が明らかとなっていなかった理由としては、承認書では、充填前の生理食塩液を用い、純度試験（ヒ素）を行うこととされていることから、アンプル充填後の生理食塩液で確認せず、アンプル充填前の生理食塩液がヒ素の規格に適合していることを確認していたためである。なお、乾燥 BCG ワクチンの規格には適合している。

当該事実の判明後、同社は市場への出荷を控えている。

一方で、乾燥 BCG ワクチン（経皮用・1人用）は代替製品がなく、11月中旬に市場へ出荷済みの BCG 社の物流センターの在庫が消尽する見込みであることから、判明後、他のアンプル製造メーカーより、ヒ素が溶け出ないアンプルを納入し、速やかに新しい生理食塩液の製造を開始している。

11月中旬～下旬には乾燥製剤に新しいアンプルを用いた生理食塩液を添付し、市場出荷を再開する予定である。

### 3 生理食塩液に含有されるヒ素の曝露による健康への影響評価等

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部において、乾燥 BCG ワクチン（経皮用・1人用）の生理食塩液に含有されるヒ素の曝露による健康への影響について、以下のとおり評価を行った（別紙参照）。

その結果、生理食塩液 0.15mL 中、最大 0.26ppm (39ng (0.039 $\mu$ g)) のヒ素が入ったワクチンを接種した場合、ICH Q3D「医薬品の元素不純物ガイドライン」

でのヒ素（注射）の許容一日曝露量は  $15\mu\text{g/day}$ （体重 50kg）であり、アンプル中のヒ素が全量注入された場合において、ワクチン接種対象児の体重（5-10 kg）換算で、1 日の許容量の約  $1/38\sim 1/77$  となることから、安全性において問題の無いレベルと評価した。

また、生理食塩液については、変更後のアンプルを用いて試作を行うとともに、その後、実製造を行っているが、いずれもヒ素の規格は適合している。

なお、アンプル変更に伴う乾燥 BCG ワクチンの品質・有効性への影響がないことの確認も実施している。

（新たな生理食塩液との組み合わせでの製品試験※及び国立感染症研究所での力価試験）

※ 力価試験、pH 試験、無菌試験、染色試験、性状試験、同定試験、菌量測定試験、不溶性異物検査、熱安定性試験

#### 4 今後の市場製品への対応

BCG 社は 11 月中旬～下旬より、段階的に新しい製品を出荷予定であり、医療機関へ周知するとともに、新しい製品との交換、又は旧製品へ新しいアンプルを用いた生理食塩液を添付した製品との交換を実施する予定としている。

乾燥 BCG ワクチン（経皮用・1人用）の  
添付溶剤（生理食塩液）に含有されるヒ素の曝露による健康への影響評価

国立医薬品食品衛生研究所  
安全性予測評価部

乾燥 BCG ワクチン（経皮用・1人用）に添付されている溶剤（生理食塩液）は 0.15mL であり、また今回ヒ素の定量の結果、溶剤中のヒ素濃度は最大でも 0.26ppm であることから、アンプルヒ素の含有量に換算すると最大 39ng (0.039 $\mu$ g) となる。

今回、もしアンプル中の生理食塩液に含有されるヒ素が全量、経皮から体内へ注入された場合、39ng のヒ素が体内へ投与されることとなる。

ヒ素の毒性等については、ICH Q3D（医薬品の元素不純物ガイドライン）において許容一日曝露量が示されており、その値は、15 $\mu$ g/day（体重 50kg 相当）とされている。

ワクチン接種対象児の体重が 5~10kg であることを想定すると、その対象児の PDE は、1.5~3 $\mu$ g/day となる。

そのため、39ng のヒ素が体内投与されたとしても、対象児の PDE の値に比べて約 1/38~1/77 であることから、その際のヒ素の毒性に対するリスクは十分問題ないレベルであるといえる。

また、ICH Q3D で示される許容一日曝露量は生涯曝露に基づいて設定されているため、BCG ワクチンは、その投与回数は生涯 1 回とされていることから、安全性については問題ないと思慮する。

【参照文献】

・ ICH Q3D は、「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」（平成 27 年 9 月 30 日付け薬食審査発 0930 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）にて通知されている。

乾燥 BCG ワクチン（経皮用・1人用）の添付溶剤（生理食塩液）の品質問題に関する議論のとりまとめ

平成 30 年 11 月 5 日

医薬品等安全対策部会安全対策調査会

- 今回、乾燥 BCG ワクチンに添付した生理食塩液中のヒ素の濃度が最大 0.26ppm という承認書で規定している日本薬局方 生理食塩液の規格値（0.1ppm）を超える製品が見つかったとの報告があった。
- 同製品は以前より使用されていたものであるが、安全対策調査会として、最大 0.26ppm のヒ素が含まれる BCG ワクチンを接種し、仮にヒ素が全量体内に入った場合でも、対象児の許容一日曝露量に照らすと、安全性に問題ないレベルであることが確認できた。
- 安全性に問題ないとは言え、生理食塩液の規格値（0.1ppm）を超えていることから 11 月中旬～下旬以降、新しい製品への切り換え、交換を速やかに行うべきである。
- 今後は、最終製品中のヒ素の濃度を確認することによって、品質を確保すべきである。
- ついては、本件に関して、十分な情報が伝わらないことによって医療機関等における混乱が生じないように、乾燥 BCG ワクチンを接種する医療機関及び関係学会、関係団体、自治体等に対し、上記の内容の周知を徹底する必要がある。

## 別添資料 4

### 新生理食塩液 対応製品の包装形態と出荷開始時期について

#### ◆対応したBCGワクチンの包装形態について

医療機関様へ少しでも早く対応したBCGワクチンを提供させていただくため、当面の間は、下記2種類のいずれかの包装形態で出荷いたします。

##### ①外付け製品箱での包装

- ・BCGワクチンの製品箱の外側に、新生理食塩液を収納した小箱を貼付しています。
- ・BCGワクチンの懸濁には、外付けの小箱に収納された溶剤をご使用ください。  
識別のため、生理食塩液のアンフルラベルの上部に「**ピンク色**」のラインが入っています。
- ・BCGワクチンの製品箱内の生理食塩液(BCGワクチンのトレーに収納された溶剤)は使用せず  
に、医療廃棄物として廃棄してください。

[適用ロット番号]

BCGワクチン ロット番号 (溶剤ロット番号)	最終有効 年月日
KH279 (SS-502)	2020.3.29
KH280 (SS-503)	2020.5.16
KH281 (SS-504)	2020.5.16



##### ②BCGワクチン製品箱への封入

- ・BCGワクチンの製品箱に新生理食塩液を封入しています。小箱の外付けはありません。
- ・封入されている添付溶剤をご使用いただけますので、生理食塩液に識別はしておりません(ラベルのピンクラインなし)。

[適用開始ロット番号]

BCGワクチン ロット番号 (溶剤ロット番号)	最終有効 年月日
KH282 (SS-500)	2020.5.16

以降、順次出荷いたします。

#### ◆出荷開始時期について

出荷開始時期: 2018年11月16日(金)

- ・上記日程より順次、取り扱い卸への出荷を開始いたします。医療機関様への納品時期につきましては、お取引先の医薬品卸様へご相談ください。
- ・包装の完了した製品から順次出荷を開始いたしますので、包装形態のご指定はご容赦ください。また、ロット番号・有効期限が前後する可能性があります。

以上