

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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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。