

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 30 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、0.15 mL）のヒ素の測定（定性試験）を行ったところ、規格値（日本薬局方規格（純度試験、0.1 ppm 以下））を超えた旨の報告があった。

その後、有効期限内の製品について、生理食塩液中のヒ素の濃度の定量試験を行ったところ、0.11~0.26 ppm 入っていることが分かった。

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、ヒ素が規格値を超えたのは、アンプル容器にヒ素が含有しており、生理食塩液をアンプル容器へ充填した後、熱をかける工程（熔封）でヒ素がアンプル容器から溶け出て、生理食塩液へ混入したためと判明した。

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、アンプル容器への充填後の生理食塩液で確認せず、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た。

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ったことから、判明後、他のアンプル容器の製造メーカーより、材質を変更したアンプル容器を納入し、速やかに新しい生理食塩液の製造を開始した。

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（別添 1 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 μ g/day（体重 50kg）であり、アンプル

容器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1/38~1/77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、変更後のアンプル容器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、アンプル容器の変更に伴う乾燥 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、問題なかった。

（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 安全対策調査会における検討

上述について、平成 30 年 11 月 5 日に開催された平成 30 年度第 9 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）において報告を行った。問題となっているアンプル容器が使用されている生理食塩液が添付された同製品は、以前より使用されていたものであるが、最大 0.26 ppm 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を確認し、議論のとりまとめを行った（別添 2 参照）。

また、安全対策調査会では、次の事項について対応すべきとされた。

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 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、関係者等へ周知徹底すべき。

5 対応状況

- ① 安全対策調査会での議論をふまえ、11 月 6 日及び 7 日に、BCG 社に対し、以下の通り指導した。
 - ・ BCG 社から報告のあった 11 月 16 日より、材質を変更したアンプルを用いた生理食塩液（ヒ素の濃度が規格値以下であることを確認済みのもの。）を添付した製品への切り換えを速やかに行うとともに、医療機関等が保有する製品との交換を速やかに行うこと。

- ・ 製品の出荷にあたっては、最終製品中の生理食塩液のヒ素の濃度が承認書で規定している規格値を超えないことを確認する措置を講じること。
 - ・ 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等に対して、安全対策調査会で議論された内容の周知を徹底すること。
- ② 11月8日に、安全対策調査会での議論のとりまとめ及び BCG 社への指導内容について、自治体、関係団体に対し周知を行った（別添 3 参照）。
- ③ 11月14日に、乾燥 BCG ワクチンの取り扱いについて、以下の留意事項を自治体、関係団体に対し周知を行った（別添 4 参照）。
- ・ 新たなアンプル容器を用いた製品の供給時期
 - ・ 新たな製品が供給されるまでの対応
 - ・ 定期接種の接種時期
- ④ 平成 30 年 11 月 16 日より、BCG 社は新しい製品を市場へ出荷を開始した。

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。

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。

事務連絡
平成 30 年 11 月 8 日

各

都道府県
保健所設置市
特別区

 衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

乾燥 BCG ワクチン（経皮用・1人用）の添付溶剤の品質について

日本ビーシージー製造株式会社（以下「BCG 社」という。）が製造販売する乾燥 BCG ワクチン（経皮用・1人用）の使用時にワクチンを溶解するための溶剤（0.15 mL）中に、承認書で記載している日本薬局方における生理食塩液の規格値を超えるヒ素が検出されました。これを受け、今般、平成 30 年度第 9 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、ヒ素の曝露による健康への影響評価及び今後の対応について議論された内容を取りまとめました（別紙参照）。

詳細については下記のとおりですので、貴管内関係団体、関係医療機関等へ周知いただきますようお願いいたします。

記

1. 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について

問題となっているアンプル容器が使用されている生理食塩液が添付された同製品は、以前より使用されていましたが、生理食塩液 0.15 mL 中のヒ素の濃度（日本薬局方 生理食塩液の規格値（0.1 ppm 以下））が 0.11～0.26 ppm（0.26 ppm の場合、製品中に 39 ng（0.039 μ g）含有）のワクチンを接種した場合、ICH Q3D（※¹）「医薬品の元素不純物ガイドライン」（<https://www.pmda.go.jp/files/000207677.pdf>）でのヒ素（注射）の許容一日曝露量（※²）は 15 μ g/day（体重 50 kg 換算）であることから、仮にアンプル容器中のヒ素が全量体内に入った場合でも、ワクチン接種対象児の体重（5～10 kg）換算で、許容一日曝露量の約 1/38～1/77 となるため、安全性に問題ないレベルと評価されました。

※1 ICHとは、医薬品規制当局と製薬業界の代表が協働して、医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議のことであり、ICH Q3Dは、その会議において作成されたガイドラインの一つです。P27以降にヒ素に関する記載がされています。

※2 許容一日曝露量とは、1日当たりの医薬品製剤中に含まれる元素不純物の最大許容摂取量のことです。

2. ヒ素が検出された原因及び対策について

BCG社による原因究明の結果、ヒ素が規格値を超えたのは、アンプル容器にヒ素が含有されており、生理食塩液をアンプル容器へ充填した後、熱をかける工程（熔封）でヒ素がアンプル容器から溶け出て、生理食塩液へ混入したためと判明しました。

当該事実の判明後、同社は市場への出荷を控えておりますが、11月中旬^(※3)から下旬には材質を変更したアンプル容器を用いた生理食塩液（ヒ素の濃度が規格値以下であることを確認済み。）を添付した製品への切り換え、交換を速やかに行うよう、同社に対して指導しております。

※3 11月8日現在、BCG社より、最短で11月16日から順次、新しい製品を市場に供給できると報告を受けております。

3. 今後の対応について

今後の製品については、最終製品中の生理食塩液のヒ素の濃度を確認することによって品質を確保するよう、BCG社に対して指導しました。

4. 参考情報

平成30年11月5日に開催された平成30年度第9回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会での報告に用いた資料には、本件の経緯、健康への影響評価等を記載しております。以下URLをご覧ください。

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979_00001.html

また、当日のとりまとめ資料については、以下URLをご覧ください。

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000213249_00005.html

事務連絡
平成 30 年 11 月 14 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課
厚生労働省健康局健康課

乾燥 BCG ワクチン（経皮用・1 人用）の取扱いについて（留意事項）

日本ビーシージー製造株式会社（以下「BCG 社」という。）が製造販売する乾燥 BCG ワクチン（経皮用・1 人用）の使用時にワクチンを溶解するための添付溶剤にヒ素が含まれていたことについては、平成 30 年度第 9 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会のとりまとめを踏まえて、別添のとおり、安全性に問題ないレベルと評価されたことをお知らせいたしました。

本製品の取扱いについて、下記のとおり留意事項をまとめましたので、貴管内関係団体、関係医療機関等へ周知いただきますようお願いいたします。

記

1. 新たなアンプルを用いた製品の供給時期について

BCG 社において、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を供給する準備が進められており、11 月 16 日以降、BCG 社から卸売販売業者へ出荷が開始される予定であること。

2. 新たな製品が供給されるまでの対応について

仮に、ヒ素の規格値を超える添付溶剤を用いてワクチン接種を行っても安全上差し支えないものであるが、規格値を超えていることから新たな製品に交換した後にワクチンを接種いただく対応も考えられること。

その他、新しい製品が供給されるまでの間、添付の生理食塩液以外の日本薬局方生理食塩液を正確に 0.15mL 量り取り、規定の手順で BCG ワクチンを懸濁し、

管針を用いて経皮接種をする対応も考えられ、この方法による接種であっても、予防接種法（昭和 23 年法律第 68 号）に基づく定期の予防接種（以下「定期接種」という。）として取り扱って差し支えないこと。

また、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。

3. 定期接種の接種時期について

結核の定期接種の対象者については、1 歳に至るまでの間にある者と予防接種法施行令（昭和 23 年政令第 197 号）第 1 条の 3 に規定されているが、本件に伴い、2 に記載した方法を検討してもなお、やむを得ず 1 歳を超えて接種を行った者に対して定期接種の対象外となるなどの不利益が生じないように調整を行っており、別途通知する予定であること。