

2018年11月5日

関係各位

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)添付溶剤に関するお詫びとお知らせ

謹啓 平素は格別のお引き立てを賜り、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ワクチンの生理食塩液に関する報道がなされ、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「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。不適合の原因は、添付溶剤の製造工程中でアンプル(ガラス容器)からの溶出と判明しております。

添付溶剤に含まれていたヒ素の量は、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 の生理食塩液を分注していますので、アンプル1本中に含有されるヒ素の量は、最大 0.039  $\mu\text{g}$ となります。添付溶剤に含まれていたヒ素の量は極めて微量であり、健康に影響のない量と考えられます。

本日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て、「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」として議題が挙げられ、「安全性において問題のないレベルと評価した」と報告され、確認されました。[参照 URL <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000377872.pdf>]

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月中旬から下旬以降には医薬品卸様へお届けできる見込みです。

この度は、多くの関係者の皆様に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。今後、一層の製造管理体制の改善に努め、再発防止に向け最善を尽くす所存でございますので、何卒ご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

[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  
受付時間:午前9時～午後5時

乾燥BCGワクチン(経皮用・1人用)添付溶剤に関するお詫びとお知らせ

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  $\mu$ gから最大 0.039  $\mu$ g(平均 0.030  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ g/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  $\mu$ g/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、品質管理を行っておりました。

これまでアンプ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(ガラス容器)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(ガラス容器)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(ガラス容器)へ容器を変更することといたしました。

#### 5. 対応品の提供について

現在、日本薬局方に適合する添付溶剤を用いた製品の製造を開始しており、11月中旬から下旬以降にはご提供できる見込みです。

以上