

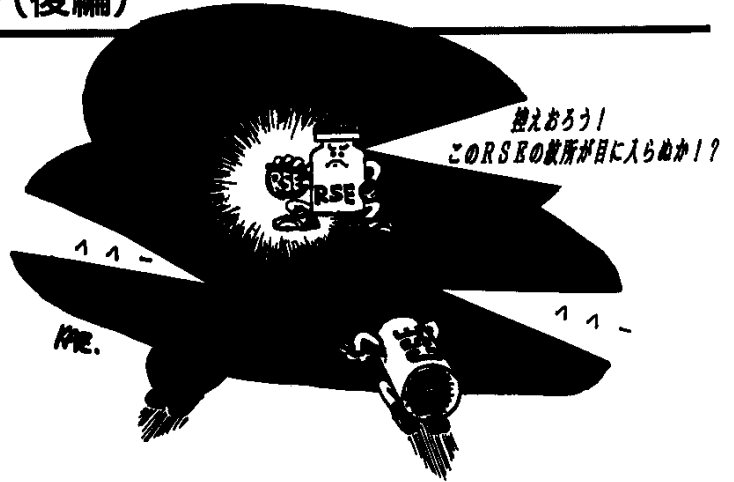
## 第2話 エンドトキシン(後編)

## 2-2 Reference Standard Endotoxinと Control Standard Endotoxin

米国薬局方では、米国の定めた国家標準品をReference Standard Endotoxin (RSE)、RSEに対して標準化された他のエンドトキシン標品をControl Standard Endotoxin(CSE)と定めております<sup>1)</sup>。CSEはRSEによってその力価を決定する必要があり、力価の決定はLALのロットまたはCSEのロットが変わる度に行うよう規定されております。すなわち、CSEのロット間はもちろん、LALのロット間においてもCSEの換算係数が変動する可能性を、FDAは考えているようです。この点は、リムルステストを行う上で注意を払うべき点の一つと思われる。実際、我々の試製したCSEを用いて米国標準品に対する力価を調べたところ、Table 1に示すように、LALのロットが変わると相対力価が変わる傾向が認められました<sup>2)</sup>。やはり、CSEを使用する場合には、試薬のバルクロットが変わる度に相対力価を定める必要があります。このことから、CSEの力価試験回数を減らす意味で、できるだけ大きいロットを使用した方が経済的と言えるでしょう。

現在の米国の標準品は、ラクトース及びポリエチレングリコール6000を添加剤とし、*E. coli* 0113:H10株由来のLPSから調製された凍結乾燥品です<sup>3)</sup>。この標品は、Office of Biologics (OB) US Standard Endotoxin (Lot EC-5) 並びにUS Pharmacopeia (USP) Endotoxin Reference Standard (Lot F) として採用されております。

さて、日本薬局方では、マンニトールを添加剤とし、*E. coli* UKT-B株由来のLPSより調製されたエンドトキシン標準品を採用しております<sup>4)</sup>。このエンドトキシン標準品は、ウサギ発熱性試験及びリムルステストによる米国標準品との比較から、8 EU/ngと



決定されました<sup>5)</sup>。この値は多くのデータから統計的に求められた数値であり、LALのロットによって多少変化する可能性があると思われる。また、日本薬局方ではCSEについて述べておらず、現在のところ、最終試験には国家標準品を使用する必要があります。

以上述べて参りましたように、エンドトキシン標品間の相対力価はLALのロットによって変わる可能性があります。すなわち、同じ標準を対照として測定した場合でも、試料中のエンドトキシンの由来等は不明なわけですか

ら、LALのロットによってその力価が変わる可能性があることとなります。エンドトキシンの構造に多様性があることを考えれば、これも当然のことかもしれません。もちろん、Table 1に示すように、その変動がとてつもなく大きいというわけではありませんし、現在のところ標準品を対照とした測定が最も推奨される方法と言えるでしょう。特に、医薬品の安全性試験としてのリムルステストにおいては、各国のエンドトキシン標準品を基準とすることが重要と思われます。

Table 1. Effect of LAL lot on CSE/RSE conversion.

|           |       |                   |
|-----------|-------|-------------------|
| 99-84-331 | 0.5   | 4600 (n = 7)      |
| 96-82-329 | 0.25  | 4000 (n = 2)      |
| 99-07-352 | 0.125 | 5800 (n = 2)      |
| 96-80-327 | 0.05  | 4700 (n = 2)      |
| 99-31-375 | 0.03  | 4200 (n = 3)      |
|           |       | mean 4660 EU/vial |
|           |       | SD 698.6          |
|           |       | CV 14.99%         |

\*CSE lot# M-004 was used.

\*CSE/RSE conversion using the Toxinometer was performed according to the FDA guideline<sup>6)</sup>.

## 【参考文献】

1. The United States Pharmacopeia 22th, p. 1493, Pharmacopial Convention Inc., MD (1989).
2. 土谷正和：防衛防衛, 18, 287 (1990)
3. Hochstein, H.D. et al : *J. Biol. Standardization*, 11, 251 (1983)
4. 第十一改正日本薬局方追加, B-11 (1988).

5. 長崎県立基礎科学研究事業官民共同プロジェクト研究報告-第2分野-, P.184, 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団, 東京 (1988)
6. Guidline on validation of the Limulus ameocyte lysate test as an end-product endotoxin test for human and animal parenteral drugs, biological products, and medical devices (1987) FDA.

次回は「第3話 LALの特異性」の予定です。