

2023年4月5日

日本薬局方エンドトキシン標準品を
ご使用の皆様

一般財団法人 医薬品医療機器
レギュラトリーサイエンス財団
医薬標準品センター

日本薬局方エンドトキシン標準品の切替へのご対応のお願い
(現行製品の販売終了と新製品(エンドトキシン 10000)の供給開始)

日局エンドトキシン標準品については、2015年以來、米国食品医薬品庁(FDA)から提供を受けた原料エンドトキシン(*E. coli* O113:H10:K negative 由来エンドトキシン)を用いて製造、頒布していますが、この原料エンドトキシンの在庫が少なくなり、現状のまま推移すれば、2025年半ばから2025年末に現行製品の供給ができなくなる見込みとなっており、新製品への切替の準備を行っているところです。

今回、準備している新製品(エンドトキシン 10000)は、現行製品と同一の原料エンドトキシン及び同じ添加剤を用いて製造したものであり、品質、性能については、財団内部で、既に試験を実施し、現行品と同等であると評価しておりますが、今後、複数機関による共同検定等を実施し、外部有識者からなる委員会での審議・検討をお願いしたいと考えております。

しかしながら、この新製品は現行製品と比較すると、溶解時の攪拌時間及び標準原液濃度が異なり、使用方法及び容れ目に相違があります。これらの相違は新製品がUSP/EP/WHO標準品と同様の製造方法を採用せざるを得なかったことに由来するもので、使用方法もUSP/EP/WHO標準品と類似のものとなっています。これらの現行製品との相違により、医薬品製造現場には、手順書(SOP)の変更はもとより多くのご負担をおかけするものと思えます。また、医薬品製造販売承認書の変更が必要となる事態もあるのではないかという指摘もいただいております。

財団としましては、2024年6月に新製品の供給を開始し、2025年6月までの1年間は少なくとも現行製品についても並行して販売することとしておりますので、関係各社におかれては、この期間のうちに、エンドトキシン標準品の切替に必要なご対応を行っていただくようお願いする次第です。

なお、詳細につきましては、別添の「日本薬局方エンドトキシン標準品の切替へのご対応のお願い～現行製品の販売終了と新製品（エンドトキシン 10000）の供給開始～」によりご説明申し上げます。

【問い合わせ先】

日局エンドトキシン標準品の切替に関するお問い合わせは、次の窓口にご連絡ください。

一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

(1) 医薬標準品センター Web サイト お問い合わせフォーム

<https://www.pmrj-rs.jp/contact/>

(2) 医薬標準品センター 標準品事業部 生物薬品標準品課

TEL 06-6221-3444 (代表)

以上

日局エンドトキシン標準品の切替へのご対応のお願い

現行製品の販売終了と新製品（エンドトキシン10000）の供給開始

一般財団法人

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

医薬標準品センター

エンドトキシン標準品の切替の理由

日局エンドトキシン標準品の変遷と現行製品の頒布終了

1. 日局標準品（現行製品）の原料エンドトキシンの在庫切れ

- 日局エンドトキシン標準品は、原料エンドトキシンとして、従来、*E. coli* UKT-B由来エンドトキシンが用いられてきたが、国際調和の観点から、原料エンドトキシンを変更し、USP/EP/WHOと同じ原料（*E. coli* O113:H10:K negative由来エンドトキシン）を用いることとした。
- 具体的には、FDAが調製した原料エンドトキシンを入手し、2015年から、それを充填、凍結乾燥した日局標準品（現行品）の頒布を開始したが、現状のまま推移すれば、2025年半ばから2025年末に現行製品の供給が出来なくなる見込みである。

2. 日局標準品の新製品（エンドトキシン10000）の準備

- 現行製品と同一の原料エンドトキシン及び同じ添加剤を用いて、新製品（エンドトキシン10000）を製造。財団としては、新製品の品質、性能につき、既に試験を実施し、現行製品と同等であると内部評価済み。
- 今後、国内複数機関による共同検定等を実施し、WHOエンドトキシン国際標準品を基準とした値付け（力価EU）を行うことによって、現行品との単位の連続性を確保する等の措置を講じるとともに、一連の試験と評価の結果を外部有識者からなる財団の標準品評価委員会において審議、検討したうえで、日局標準品として認証。

日局エンドトキシン標準品（新製品）の製造と頒布

3. 日局標準品の新製品（エンドトキシン10000）の供給開始

- 財団としては、新製品を2024年6月から頒布開始予定。他方、現行製品の在庫は2025年半ば～2025年末までであると見込まれることから、少なくとも1年以上の間は、新製品と現行製品を並行して供給。

4. 日局標準品の切替への対応が求められる変更

- 新製品は現行製品と同じ原料エンドトキシン及び添加剤を使用しているが、USP/EP/WHO標準品と同様の製造方法を採用せざるを得なかったため、使用方法もこれら標準品と類似のものとなり、現行製品とは次の点において異なるため、SOPの改定等の対応が必要となる。

① **標準原液濃度の変更** 10000 EU/mL ⇒ 2000 EU/mL WHO/USP/EP標準品と同じ濃度とする。

- 溶解時、エンドトキシン試験用水の添加量が変わる（現行標準品1.5 mLを添加 ⇒ 5 mL）。
- 2000 EU/mLの濃度の標準原液の保存安定性を保証する。10000 EU/mLの濃度は保証しない。

② **標準原液調製時の攪拌時間の変更** 5分 ⇒ 15分

- 実験データに基づき攪拌時間を設定した。

③ **標準品の内容量の変更**：15000 EU/vial ⇒ （仮）10000 EU/vial

日局エンドトキシン標準品

現行品と新製品の比較

新旧日局エンドトキシン標準品の違い

	日局エンドトキシン標準品 現行製品 現行ロット Lot ENH27A	日局エンドトキシン標準品 新製品 (エンドトキシン10000)	WHOエンドトキシン国際標準品 (3rd International Standard)
組成	<i>E. coli</i> O113:H10:K negative 由来 エンドトキシン PEG8000 Lactose	<i>E. coli</i> O113:H10:K negative 由来 エンドトキシン PEG8000 Lactose	<i>E. coli</i> O113:H10:K negative 由来 エンドトキシン PEG8000 Lactose
表示力価	15000 EU/vial	(仮) 10000 EU/vial	10000 EU/vial
未開封時 保存温度	冷蔵 (8℃以下)	変更 → -20℃ ~ -30℃	-20℃ ~ -70℃
標準品溶解時の 攪拌時間 標準原液濃度	5分 10000 EU/mL	変更 → 15分 2000 EU/mL	30分 2000 EU/mL
標準原液の 保存条件	5℃±3℃ (凍結を避ける) で 14日以内	5℃±3℃ (凍結を避ける) で 14日以内	分注し-40℃以下で保存 (最長1年間安定) or 5℃±3℃で14日以内

*組成及び製法は、WHO国際標準品
(= USP/EP標準品) と同じ

USP及びEPのエンドトキシン標準品

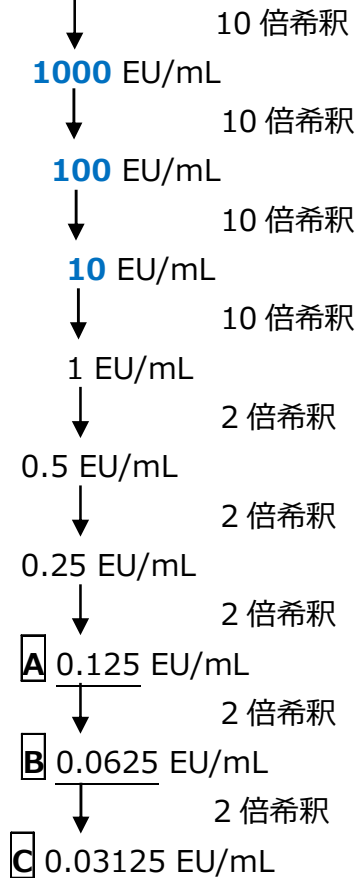
	USP標準品 (Lot H0K354)	EP標準品 (Batch 5)
組成	<i>E. coli</i> O113:H10:K negative 由来 エンドトキシン PEG8000 Lactose	<i>E. coli</i> O113:H10:K negative 由来 エンドトキシン PEG8000 Lactose
表示力価	10000 EU/vial	10000 EU/vial
未開封時 保存温度	冷凍	-20°C±5°C
標準品溶解時の 攪拌時間 標準原液濃度	記載無し 2000 EU/mL	30分 2000 EU/mL
標準原液の 保存条件	冷蔵で 14日以内	-40°C以下 or 冷蔵で 14日以内

標準溶液調製方法の変更例

注意) 標準品の溶解は、標準品添付文書に記載の方法に従ってください。
ロット毎に、1バイアル当たりの力価 (EU) が変わるため、力価に応じた
エンドトキシン試験用水の添加量を記載しています。

現行製品 エンドトキシン標準品

現行製品 エンドトキシン標準品 15000 EU/vial
エンドトキシン試験用水1.5 mLを添加し、5分間攪拌する
標準原液 10000 EU/mLを調製



新製品 エンドトキシン標準品 (エンドトキシン10000)

新製品 エンドトキシン標準品 (エンドトキシン10000) (仮) 10000 EU/vial
エンドトキシン試験用水5.0 mLを添加し、15分間攪拌する
標準原液 2000 EU/mLを調製



測定に用いる標準溶液の
調製方法が変わる

A~C : 検量線の測定濃度

標準品の切替—使用者への影響

1. 新製品（エンドトキシン10000）の品質・性能

- 新製品は、現行製品と同等の品質、性能であることを財団としては確認済み。
- 値付け（力価EU）は、複数機関が参加する共同検定により決定する。WHO国際エンドトキシン標準品を基準に値付けすることから、現行標準品との単位の連続性は担保される。これらの試験、評価の結果を外部有識者からなる財団の標準品委員会で審議・検討、認証する。

2. 現行製品からの変更点：特に、溶解の方法の変更が**使用者への影響あり**

- ① **標準原液濃度の変更** 10000 EU/mL ⇒ 2000 EU/mL WHO/USP/EP標準品と同じ濃度とする。
 - 溶解時、エンドトキシン試験用水の添加量が変わる（現行標準品1.5 mLを添加 ⇒ 5 mL）。
 - 2000 EU/mLの濃度の標準原液の保存安定性を保証する。10000 EU/mLの濃度は保証しない。
- ② **標準原液調製時の攪拌時間の変更** 5分 ⇒ 15分
 - 実験データに基づき攪拌時間を設定した。
- ③ **標準品の内容量の変更**：15000 EU/vial ⇒ （仮）10000 EU/vial

➡ **標準原液濃度に変更されると、測定に用いる標準溶液の調製方法も変わるため、手順書（SOP）の変更が必要になる。また、医薬品製造承認書の変更が必要なケースがあるのではとの指摘あり。**

財団としての対応

1. 使用者への速やかな情報提供

- 厚労省や日局生物試験法委員会への説明と同時に、日薬連等の協力を得て、医薬品業界全体に説明するとともに、財団ホームページ等を通じて、情報提供。必要に応じて、WEBを用いた説明会の実施。

2. 少なくとも1年間は現行製品と新製品を並行して販売

- 今回の日局エンドトキシン標準品の切替については、現行製品と使用方法が異なるため、医薬品製造現場への影響が避けられないことから、2024年6月に新製品の頒布を開始することによって、2025年半ば～2025年末と推定される現行製品の頒布終了までに、少なくとも1年間は、現行製品と新製品を並行して販売。その間に、医薬品製造販売業、医薬品製造業等の方々によるご対応を期待。

3. 現行品と新製品の取違えを防ぐための明示的な措置の実施

- ① 新製品には、バイアルや外装に新製品の識別として「日本薬局方エンドトキシン標準品」に加えて「エンドトキシン10000」を明示し、明確に文字としても区別できるように配慮。
- ② 新製品には、バイアルや外装に使用方法等を記載した黄色のラベルを貼付し、視覚的に使用方法の確認できるように配慮。

日局エンドトキシン標準品

新製品（エンドトキシン10000）への 切替スケジュール

標準品切替え計画

2024年6月から少なくとも1年間は現行製品と新製品を並行して販売。
その間に必要なご対応をとっていただくようお願いいたします。



2025年半ば
～2025年末
頒布終了