

## 第43話 LALの特異性をもう一度

今回の話題は、LALの特異性です。このテーマについては、このシリーズでも「第3話 LALの特異性」<sup>1)</sup>や「第17話エンドトキシン特異的試薬」<sup>2)</sup>などで取り上げてきました。今回、2000年に発行された米国薬局方2nd Supplementに掲載された「Bacterial Endotoxins Test」にLALの特異性に関する記載が追加されたので、もう一度エンドトキシン試験におけるLALの特異性について考えてみたいと思います。

これまで米国のFDAは、LALの特異性にあまり関心を示してきませんでした。1992年に発行されたMemorandum<sup>3)</sup>でも、FDAは、LALにエンドトキシン以外の物質(LAL-Reactive material, LAL-RM)が反応することを認めながらも、「医薬品にはこれらの物質の混入は少なく、医療用具のように混入の報告されているものでも試験結果が偽陽性となる程度と考えられるため、実際の問題ではない」との見解を示しています。

しかし、2000年の米国薬局方2nd Supplementでは、「LAL試薬はエンドトキシンだけでなくある種のβ-グルカンに反応する。いくらかの処理された試薬はβ-グルカンに反応せず、グルカンを含む試料にはこれを使用しなければならない。」との記載が見られ、FDAの姿勢に変化が見られます。

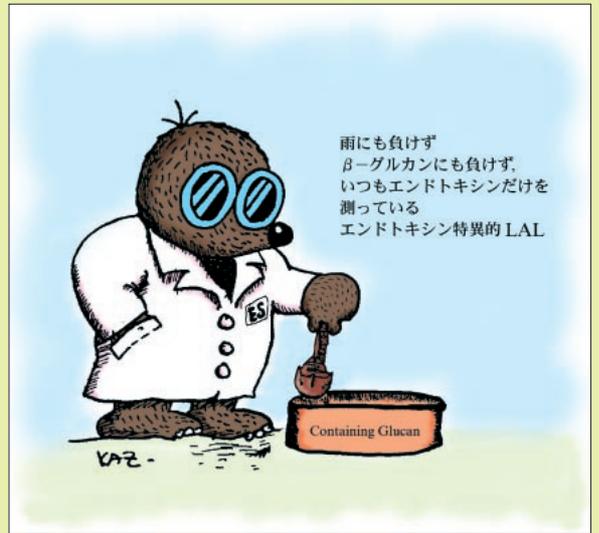
この背景には、局方の国際調和が進められているということがあると思います。エンドトキシン試験法については、日本薬局方が原案作成を担当しており、最終案の段階にきていると聞いています。

β-グルカンの影響を受けずにエンドトキシンを測定できる試薬としては、リムルスES-IIテストワコー(和光純

薬)やエンドスピー(生化学工業)などがあります。米国のBioWhittaker社のLALは比較的β-グルカンに対する反応性が低かったのですが、ロットによってその強さが異なるため、エンドトキシン特異的試薬とはいえませんでした。最近では、内容や原理は明らかではありませんが、米国の各社がβ-グルカンブロッカーを発売しているとのこと。

LALの反応性に関する研究や認識は、従来より欧米と日本でギャップがありました。Kakinumaら<sup>4)</sup>やMoritaら<sup>5)</sup>が、β-グルカンのLALに対する反応性を報告した1981年頃はもとより、日本でエンドトキシン特異的試薬が広く使われた1980年代後半から1990年代初期にかけても、前述のFDAだけでなく米国のLALメーカーやLALに関連した分野の研究者も、LALがβ-グルカンに反応することの重大さをあまり認識していなかったと思われる。もちろん、FDAのMemorandumに述べられたように、β-グルカンの試料への混入のデメリットは偽陽性ですから、医薬品等の管理の面から見ると問題がないように思われます。しかし、医薬品や医療用具へのβ-グルカンの混入の頻度は低くなく、特に血液製剤などセルロース系のフィルターを製造時に使用する薬剤ではβ-グルカンの混入が高頻度に認められます。β-グルカンの混入についてはロットや製品によって異なる

と考えられるため、β-グルカンにも反応するLALを使用していると、製品の歩留まりが安定せず、製品の工程



管理の面から問題が生じます。今回の米国薬局方の姿勢の変化は、医薬品や医療用具へのβ-グルカン混入が予想以上に多かったことも影響しているのではないのでしょうか。

ともあれ、これまで日本人の研究者が主張してきたエンドトキシン特異的試薬の使用が米国でも認められたことは、喜ばしいことと思われ。今後も、適切な試薬と手法を用いて、適切なエンドトキシン試験が行えるよう、日本から情報を発信したいものです。

## 〔参考文献〕

- 1) 土谷正和: Talking of LAL, Wako News No.4 (1991)
- 2) 土谷正和: Talking of LAL, 和光純薬時報 Vol. 62 No. 4 (1994)
- 3) Statement Concerning Glucans and LAL-Reactive Material in Pharmaceuticals and Medical Devices, Food and Drug Adm. (1992)
- 4) Kakinuma, A. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 101, 434 (1981)
- 5) Morita, T. et al.: FEBS Lett., 129, 318 (1981)

今回は「第44話 試料の希釈液」の予定です。