

薬食審査発 0321 第 1 号
平成 25 年 3 月 21 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

ICHQ4B ガイドラインに基づく事項別附属文書（エンドトキシン試験法）について

今般、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）において、「ICHQ4B ガイドライン（平成 21 年 5 月 26 日付け薬食審査発第 0526001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」の事項別附属文書として、別添のとおりエンドトキシン試験法について、附属文書（以下「本文書」という。）がとりまとめられましたので、下記について御了知の上、貴管下関係業者等に対して周知方御配慮願います。

記

1. エンドトキシン試験法の取扱い

日本薬局方（日局）、米国薬局方（USP）及び欧州薬局方（EP）（以下「三極薬局方」という。）に規定されているエンドトキシン試験法に関して、本文書の第 2 章に示される条件に従い、ICH 地域において相互利用が可能なものであること。

なお、規格値／判定基準は本試験法の調和の範囲外であり、承認申請資料に規定すること。

2. 本文書に基づく医薬品製造販売承認申請の取扱い

- (1) 本文書に基づき、相互利用が可能とされた三極薬局方のエンドトキシン試験法を適用する場合は、承認申請書に日局、USP 又は EP のうち、いずれの薬局方及びゲル化法、比濁法、比色法のうち、いずれの試験法によるものかを特定して記載することで、試験方法は省略できること。

(参考) 記載例

1) 日局収載品

① 原薬の場合

「成分及び分量又は本質」欄

規格：日局

成分名：〇〇

テキスト欄：なお，日局「〇〇」のエンドトキシンで行う□□法は，EP 試験法による。

② 製剤の場合

【規格及び試験方法】

【試験名】：日本薬局方

【規格及び試験方法】

日本薬局方「△△」による。ただし，エンドトキシンで行う□□法は，USP 試験法による。

【規格及び試験方法】

【試験名】：備考

【規格及び試験方法】

別に規定するもののほか，規格及び試験方法は日局の通則，製剤総則及び一般試験法による。

2) 日局未収載品

① 一つの試験法の場合

【規格及び試験方法】

【試験名】：エンドトキシン

【規格及び試験方法】

××EU/mL 未満（EP 比色法による）。

【規格及び試験方法】

【試験名】：備考

【規格及び試験方法】

別に規定するもののほか，規格及び試験方法は日局の通則，製剤総則及び一般試験法による。

② 二つの試験法の場合

【規格及び試験方法】

【試験名】：エンドトキシン

【規格及び試験方法】

××EU/mL 未満（EP 比色法又は USP ゲル化法による）。

【規格及び試験方法】

【試験名】：備考

【規格及び試験方法】

別に規定するもののほか，規格及び試験方法は日局の通則，製剤総則及び一般試験法による。

③ 三つの試験法の場合

【規格及び試験方法】

【試験名】 : エンドトキシン

【規格及び試験方法】

例 1 : ××EU/mL 未満. ※1

例 2 : ××EU/mL 未満 (EP 法による) . ※2

例 3 : ××EU/mL 未満 (USP ゲル化法, EP 比濁法又は EP 比色法による) .

【規格及び試験方法】

【試験名】 : 備考

【規格及び試験方法】

別に規定するもののほか、規格及び試験方法は日局の通則、製剤総則及び一般試験法による。

※1 : 薬局方及び試験法を記載していない場合は日局のゲル化法、比濁法又は比色法によることを意味する。

※2 : 薬局方のみ記載して試験法を記載していない場合は、当該薬局方のゲル化法、比濁法又は比色法によることを意味する。

(2) 医薬品製造販売承認書において、USP 試験法又は EP 試験法を全文記載して承認されている品目について、その試験法を変更することなく「USP による」又は「EP による」旨への簡略記載に変更する場合にあっては、薬事法第 14 条第 9 項の規定に基づく承認事項の一部変更承認申請（以下「一変申請」という。）又は薬事法第 14 条第 10 項の規定に基づく承認事項の軽微変更に係る届出（以下「軽微変更届出」という。）を行う必要はなく、他の理由により一変申請又は軽微変更届出の機会に併せて行うことで差し支えないこと。

また、医薬品製造販売承認書において、「日局による」旨を記載して承認されている品目については、本文書に基づき参照する試験法を「USP による」又は「EP による」旨の記載に変更する場合にあっては、軽微変更届出で差し支えないこと。

(3) ゲル化法、比濁法又は比色法の範囲内で試験法を追加する場合は、いずれの薬局方であっても軽微変更届出で差し支えない。ただし、試験法を変更する場合は規格値を変更する場合は、一変申請により対応すること。

(4) 新規に製造販売承認申請を行う場合には、上記 (1) の記載を行った場合であっても、記載した試験法による試験成績資料を提出すること。

3. 適用時期

本通知は、平成 25 年 3 月 21 日より適用すること。

[別添]

Q4B—事項別付属文書 (ANNEX) 14

薬局方テキストを ICH 地域において相互利用するための評価及び勧告

エンドトキシン試験法

目次

第1章 序文	2
第2章 Q4B 評価結果	2
2.1 試験方法	2
2.2 規格値/判定基準	2
第3章 施行時期	2
第4章 施行に当たっての留意事項	2
4.1 全般的な事項	2
4.2 米国 (FDA) の場合	2
4.3 EU の場合	3
4.4 日本 (厚生労働省) の場合	3
4.5 カナダ (保健省) の場合	3
第5章 Q4B 評価に用いた参照資料	3
5.1 PDG 調和文書 (PDG ステージ 5B 合意署名文書)	3
5.2 三極薬局方における参照資料	3

第1章 序文

本文書は、エンドトキシン試験法について Q4B 専門家作業部会で評価された結果を示したものである。本試験法は三極薬局方検討会議（PDG）から提出されたものである。

第2章 Q4B 評価結果

2.1 試験方法

ICH 運営委員会は、Q4B 専門家作業部会の評価に基づいて、欧州薬局方収載の 2.6.14. Bacterial Endotoxins、日本薬局方収載の 4.01 エンドトキシン試験法、及び米国薬局方収載の <85> Bacterial Endotoxins Test が ICH 地域内において下記の事項を考慮の上で相互利用できるものとして勧告する。

- 2.1.1 ゲル化法、比濁法又は比色法のいずれも試験に利用することができる。ただし、結果に疑義がある場合又は係争が生じた場合は、別に規定するもののほか、最終判定にはゲル化法の限度試験を利用すること。
- 2.1.2 三極薬局方のエンドトキシン標準品は、世界保健機関（WHO）の国際エンドトキシン標準品を基準に標定されていることから、相互利用できるものとする。
- 2.1.3 5. 光学的定量法／5.3. 予備試験／5.3.2. 反応干渉因子試験については、A、B、C 及び D 液を少なくとも 2 試験分調製し、それらにつき、用いるライセート試薬の至適条件に従って試験を行うこと。

2.2 規格値／判定基準

評価文書には、規格値／判定基準は含まれていない。エンドトキシンの規格値は、各条に規定されている場合を除き、承認申請書に規定する。

第3章 施行時期

本文書は各々の規制地域で施行された時点（ICH ステップ 5）で、当該地域で使用可能となる。施行時期は各地域で異なる場合がある。

第4章 施行に当たっての留意事項

- 4.1 全般的な事項：本文書の施行後、製造販売業者等が、従前の方法を Q4B 専門家作業部会が評価した本文書の第 2.1 章に参照されている薬局方テキストに変更する場合、いかなる変更（届出、申請）、及び／又は事前承認の手続きも、各規制地域の薬局方の改正に関する取扱いに従う。
- 4.2 米国（FDA）の場合：上記の勧告に基づき、そして、本文書に示された条件に従い、第 2.1 章に参照されている薬局方テキストは相互利用できる。しかしながら、どの薬局方を用いるかにかかわらず、企業が選択した試験方法が個別の品目に対して適用できるかどうか説明を求める場合がある。

- 4.3 EU の場合：欧州連合では、規制当局は、上記の相互利用の宣言に基づき、本文書に示される条件に従い、欧州薬局方収載の 2.6.14. **Bacterial Endotoxins** の適合性の必要条件を満たしているとして、販売承認申請、更新、変更申請において本文書の第 2.1 章で参照されている他の薬局方テキストを利用することを受け入れることができる。
- 4.4 日本（厚生労働省）の場合：本文書の第 2.1 章に参照されている薬局方テキストは、本文書に示される条件に従い、相互利用が可能なものとして利用することができる。施行の要件については、本文書を施行する際に厚生労働省より通知される。
- 4.5 カナダ（保健省）の場合：カナダでは、本文書の第 2.1 章に参照されている薬局方テキストを本文書に示される条件に従って利用した場合は、相互利用できる。

第 5 章 Q4B 評価に用いた参照資料

- 5.1 PDG 調和文書（PDG ステージ 5B (Rev. 1 – Correction 1) 合意署名文書）：日本薬局方フォーラム Vol. 18, No. 4（2009 年 12 月発行）
- 5.2 三極薬局方における参照資料
- 5.2.1 欧州薬局方：Supplement 6.6（2010 年 1 月 1 日発効）
Bacterial Endotoxins (reference 01/2010:20614)
- 5.2.2 日本薬局方：第十六改正日本薬局方（2011 年 3 月 24 日 厚生労働省告示第 65 号）
- 5.2.3 米国薬局方：USP33 再発行（2010 年 10 月 1 日発効）
<85> Bacterial Endotoxins Test