

化血研製品の承認書との 不整合について

(一財)化学及血清療法研究所

<フロー図【A】 凝固因子製剤群>

注射用アナクトC バイクロット配合静注用

表示		内容・目的
ヘパリンの添加	①	・精製途中での凝固因子の活性化を抑制し、均一な品質の凝固因子製剤を製造するために、抗凝固剤であるヘパリンナトリウムをクリオ上清液に添加している。
工程の改変	②	・陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	③	・イムノアフィニティクロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
承認書と異なる 添加剤	④	・⑬の献血アルブミン25が安定剤として添加されている。

<フロー図【A】 凝固因子製剤群>

ノバクトM静注用400、800、1600単位（従来品）

ノバクトM静注用500、1000、2000単位

表示		内容・目的
ヘパリンの添加	①	・精製途中での凝固因子の活性化を抑制し、均一な品質の凝固因子製剤を製造するために、抗凝固剤であるヘパリンナトリウムをクリオ上清液に添加している。
工程の改変	②	・陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	③	・イムノアフィニティクロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	⑤	・陰イオン交換クロマトグラフィー、ウイルス除去膜、最終バルク調製に用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
承認書と異なる添加剤	⑥	・⑱の献血アルブミン25が安定剤として添加されている。 ・塩化ナトリウムの量が承認書に比べて5%程度多い。
	⑦	・従来品のみ、ウサギうっ血性試験での血栓形成を抑制するためにヘパリンナトリウムを添加している。

<フロー図【A】 凝固因子製剤群>

ボルヒール組織接着用 トロンビン凍結乾燥粉末 献血トロンビン

表示		内容・目的
ヘパリンの添加	①	・精製途中での凝固因子の活性化を抑制し、均一な品質の凝固因子製剤を製造するために、抗凝固剤であるヘパリンナトリウムをクリオ上清液に添加している。
工程の改変	②	・陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	⑧	・純度を向上させるため、PEG分画を1段階から2段階へ変更している。 ・トロンビンの品質低下を避けるため、加温工程を省略している。 ・陽イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	⑨	・ボルヒールトロンビンの凍結乾燥条件が承認書の記載と異なる。

<フロー図【B】 コンファクトF>

コンファクトF

表示		内容・目的
工程の改変	⑩	・純度を向上させるために、PEG分画とグリシン分画を塩化ナトリウムグリシン分画に変更している。 ・不溶性物の除去を目的に、グリシン分画(遠心分離)を追加している。
承認書と異なる添加剤	⑪	・不溶性物の発生を抑制するため、グリシン量を50%増やし、類薬等の情報を参考に、ヒスチジン、マクロゴール4000(PEG)、ポリソルベート80(P-80)を添加している。 ・⑩の献血アルブミン20が安定剤として添加されている。

<フロー図【B】 ボルヒール>

ボルヒール組織接着用 (フィブリノゲン凍結乾燥粉末)

表示		内容・目的
工程の改変	⑫	・沈殿回収等の工程改善を目的に、グリシン分画及びエタノール分画にポリソルベート80 (P-80)を添加している。 ・一部、凍結乾燥条件が承認書の記載と異なる
承認書と異なる添加剤	⑬	・グリシン量を20%減らしている。 ・⑲の献血アルブミン25が安定剤として添加されている。

ボルヒール組織接着用 (血液凝固第XIII因子原画分)

表示		内容・目的
ヘパリンの添加	①	・精製途中での凝固因子の活性化を抑制し、均一な品質の凝固因子製剤を製造するために、抗凝固剤であるヘパリンナトリウムをクリオ上清液に添加している。
工程の改変	②	・陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。

<フロー図【B】 グロブリン>

献血ベニロン-I

表示		内容・目的
ヘパリンの添加	①	・精製途中での凝固因子の活性化を抑制し、均一な品質の凝固因子製剤を製造するために、抗凝固剤であるヘパリンナトリウムをクリオ上清液に添加している。
工程の改変	②	・陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	⑭	・ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
承認書と異なる添加剤	⑮	・抗補体活性否定試験のばらつきを抑制するため、塩化ナトリウム量を10%増やしている。 ・浸透圧比を調整するため、グリシン量およびD-マンニトール量を10%減らしている。 ・⑲の献血アルブミン25が安定剤として添加されている。

<フロー図【B】 グロブリン>

献血グロブリン注射用2500mg「化血研」

表示		内容・目的
ヘパリンの添加	①	・精製途中での凝固因子の活性化を抑制し、均一な品質の凝固因子製剤を製造するために、抗凝固剤であるヘパリンナトリウムをクリオ上清液に添加している。
工程の改変	②	・陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	⑭	・ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	⑯	・ペプシン処理工程改善のため、処理時間を短縮している。 ・未切断グロブリンの低減のため、ペプシン添加量を増やしている。 ・ペプシン不活化後に粗ろ過を実施している。
承認書と異なる添加剤	⑰	・抗補体活性否定試験のばらつきを抑制するため、塩化ナトリウム量を18%増やしている。 ・浸透圧比を調整するため、グリシン量を11%減らしている。

ガンマーグロブリン筋注 ヒスタグロビン皮下注用

表示		内容・目的
ヘパリンの添加	①	・精製途中での凝固因子の活性化を抑制し、均一な品質の凝固因子製剤を製造するために、抗凝固剤であるヘパリンナトリウムをクリオ上清液に添加している。
工程の改変	②	・陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	⑭	・ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。

<フロー図【B】 アルブミン、アンチトロンビン>

献血アルブミン20“化血研”、献血アルブミン25“化血研”

表示		内容・目的
ヘパリンの添加	①	・精製途中での凝固因子の活性化を抑制し、均一な品質の凝固因子製剤を製造するために、抗凝固剤であるヘパリンナトリウムをクリオ上清液に添加している。
工程の改変	②	・陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	⑭	・ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	⑱	・承認書に記載のない加温工程を、現在まで継続して実施している。
承認書と異なる添加剤	⑲	・製品中の不溶性物発生を抑制するため、献血アルブミン20のカプリル酸ナトリウムを1.7倍、献血アルブミン25のカプリル酸ナトリウムを1.4倍に増量している。

アンスロビンP

表示		内容・目的
ヘパリンの添加	①	・精製途中での凝固因子の活性化を抑制し、均一な品質の凝固因子製剤を製造するために、抗凝固剤であるヘパリンナトリウムをクリオ上清液に添加している。
工程の改変	②	・陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	⑭	・ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液の組成が承認書の記載と異なる。
	⑳	・各工程に用いる塩化ナトリウム溶液のpH管理幅が承認書より広がっている。 ・濃縮と中間体の保管目的であった硫酸アンモニウム分画を省略し、中間体の凍結融解を回避するとともに、工程のスピードアップを行った。

<その他>

ボルヒール組織接着用 (フィブリノゲン溶解液)

内容・目的	
工程の改変	・承認書に記載のない加温工程を、現在まで継続して実施している。
承認書と異なる添加剤	・pH調整目的で、クエン酸ナトリウム水和物を添加している。