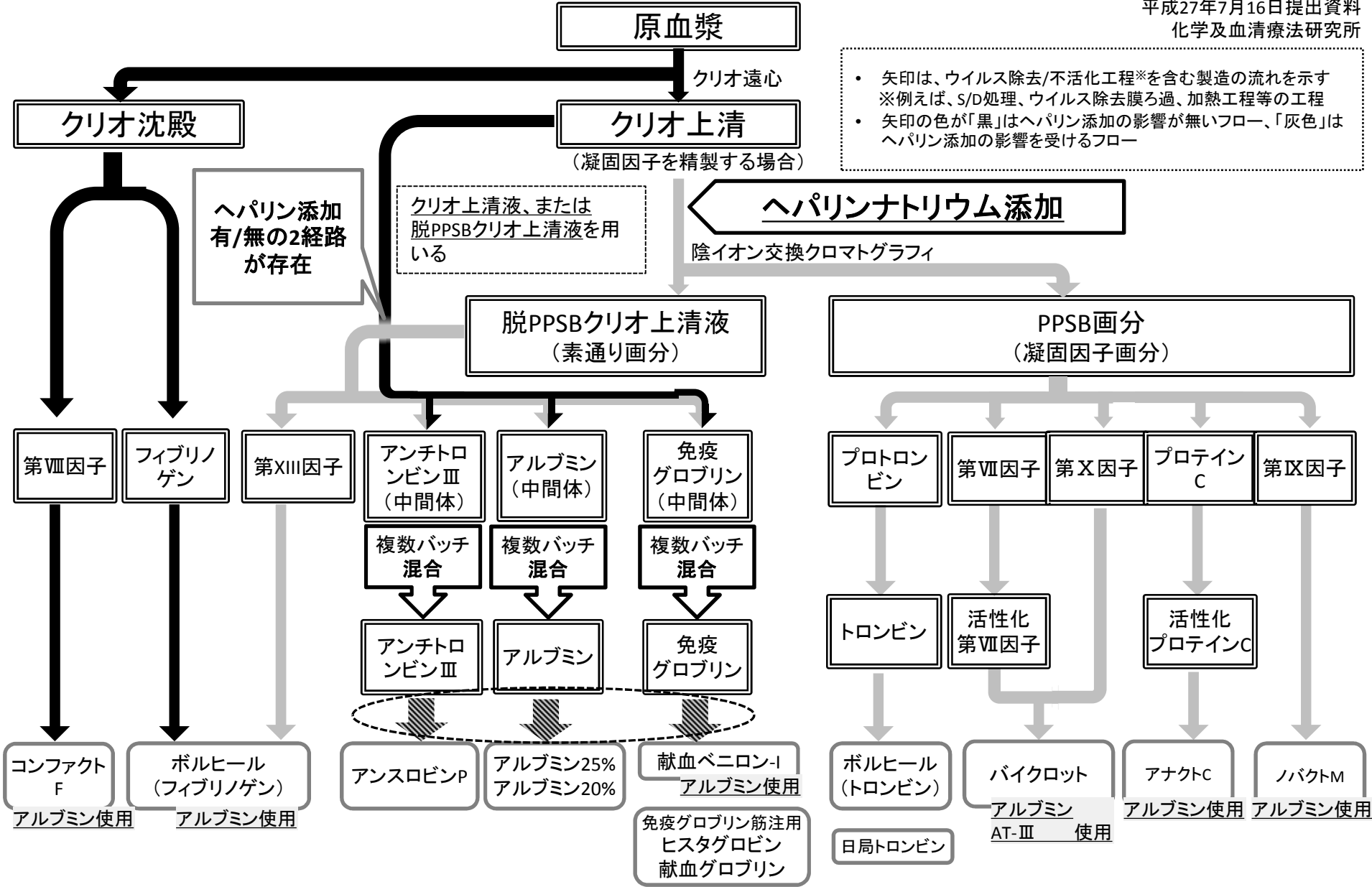


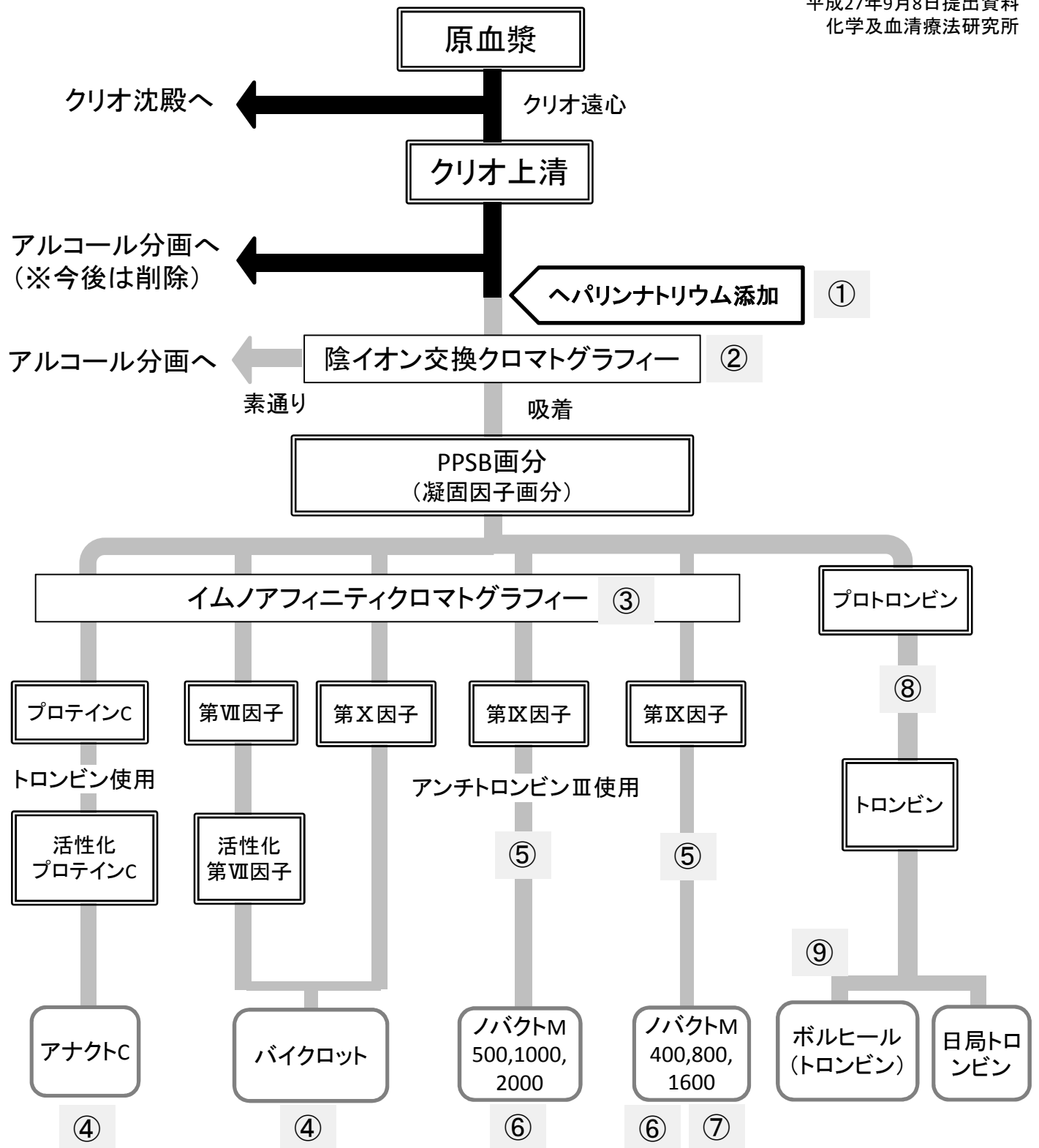
血漿分画製剤の製造フロー図（概略）

平成27年7月16日提出資料
化学及血清療法研究所



血漿分画製剤の製造フロー図【A】（概略） <凝固因子製剤群>

平成27年9月8日提出資料
化学及血清療法研究所



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＞

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	・⑬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【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。 ・⑬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】 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。

＜フロー図【B】 アルブミン＞

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。