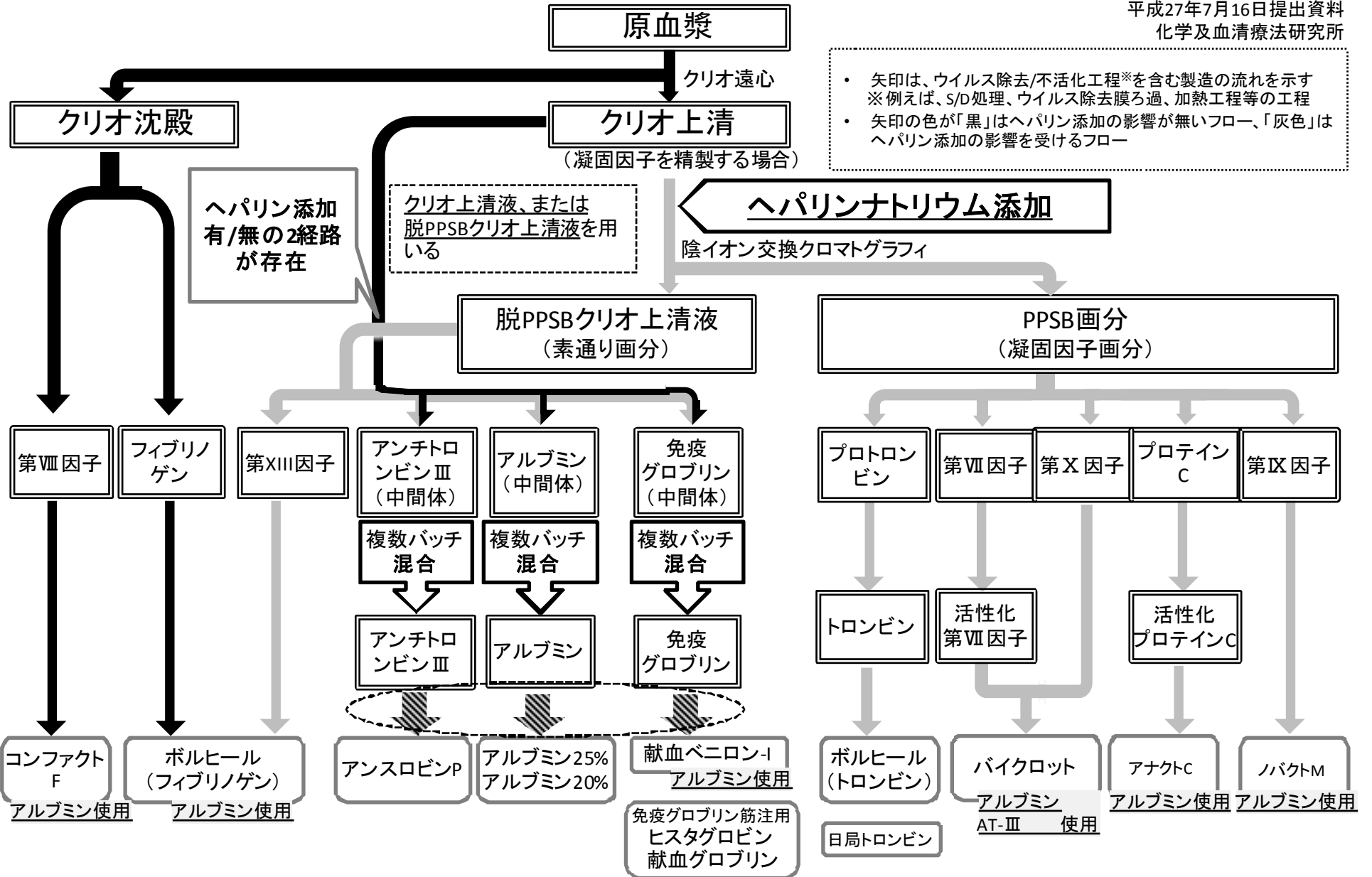


血漿分画製剤の製造フロー図（概略）

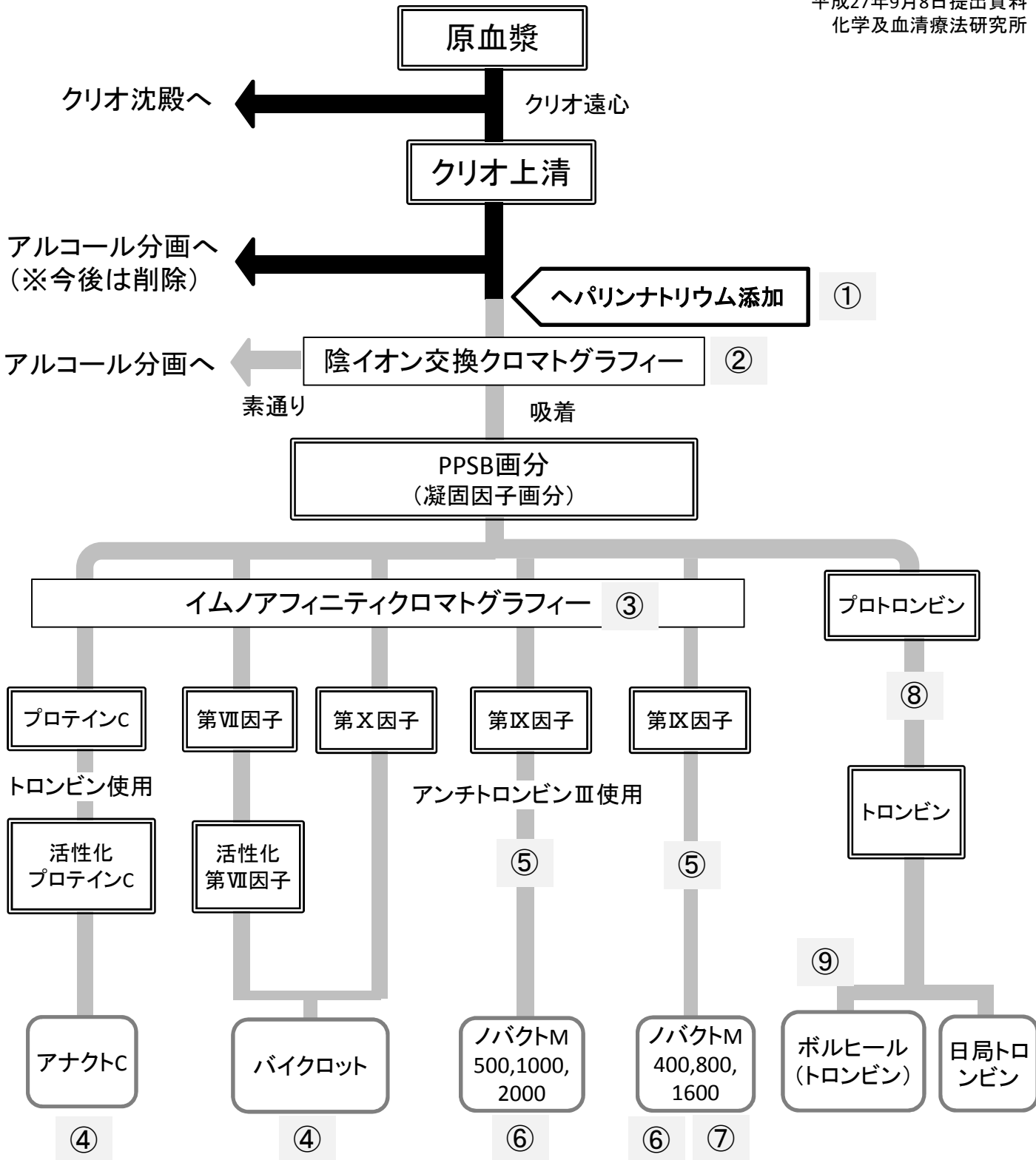
平成27年7月16日提出資料
化学及血清療法研究所



血漿分画製剤の製造フロー図【A】 (概略)

<凝固因子製剤群>

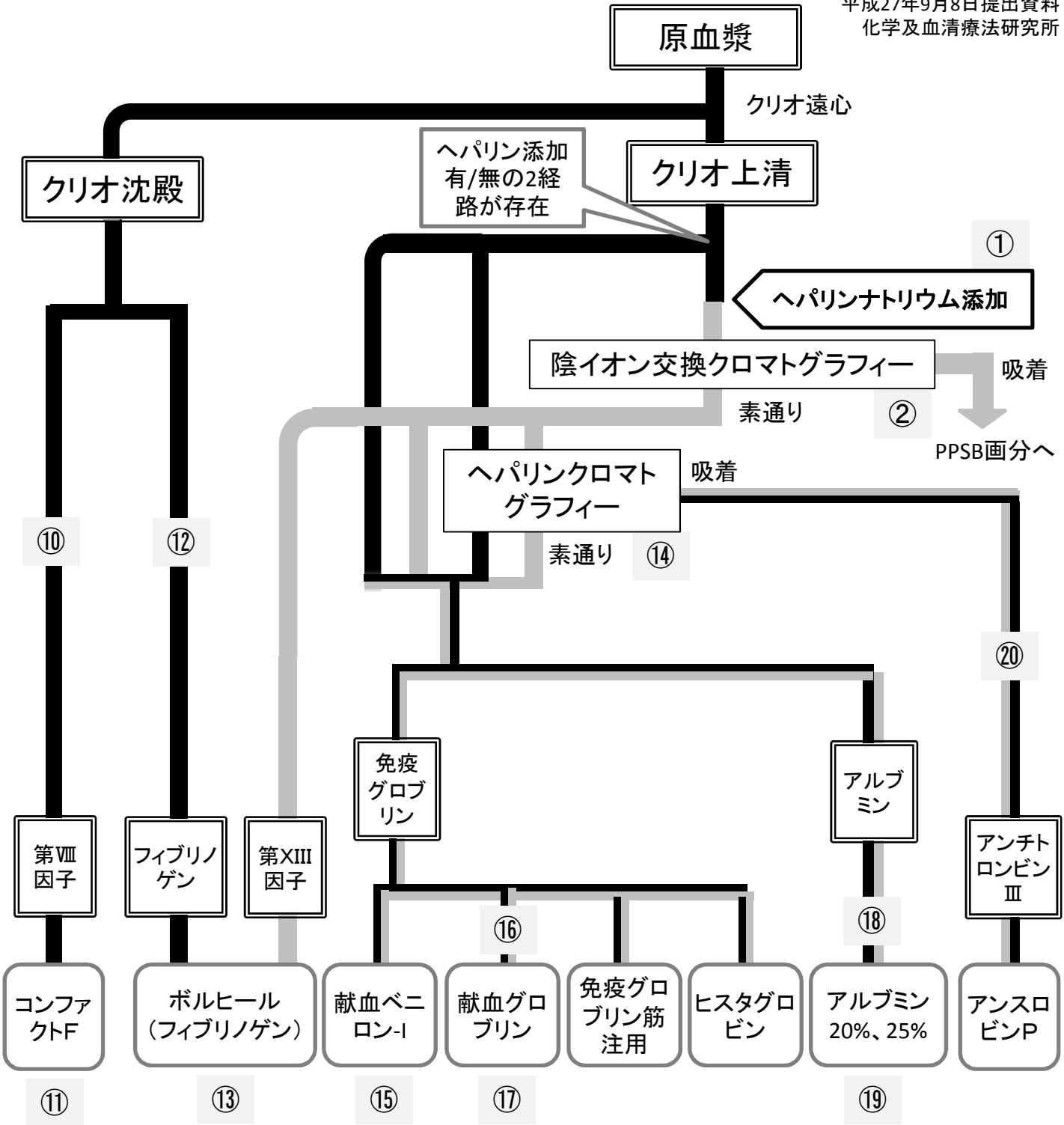
平成27年9月8日提出資料
化学及血清療法研究所



血漿分画製剤の製造フロー図【B】 (概略)

<コンファクトF、ボルヒール、グロブリン、アルブミン、アンチロンビン>

平成27年9月8日提出資料
化学及血清療法研究所



第Ⅷ因子
コンファクトF
⑪

フィブリノゲン
ボルヒール(フィブリノゲン)
⑬

第ⅩⅢ因子

免疫グロブリン
献血ベニロン-I
⑮

献血グロブリン
⑰

免疫グロブリン筋注用

ヒスタグロビン

アルブミン
アルブミン 20%、25%
⑱

アンチロンビンⅢ
アンスロビンP
⑲

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【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【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【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。