

Abstract

ヒト遺伝子組換え型第 VIII 因子製剤 (Recombinate™) の *in vitro* における安定性

In vitro stability of recombinant human factor VIII (Recombinate™)

R. Parti, J. Ardos, L. Yang and S. Mankarious

現在、第 VIII 因子 (FVIII) 製剤は種々の状況下で異なる方法により投与されており、各状況下における特定の FVIII 製剤の安定性を明確にすることが重要である。ヒト遺伝子組換え型 FVIII (rhFVIII) 製剤である Recombinate™ を対象とした今回の検討では、(1) 熱安定性、(2) 光安定性、(3) 持続輸注時の安定性、(4) 希釈後の安定性、を評価した。様々な力価を用いて、温度や露光量、希釈およびヘパリン使用の有無など、様々な条件下で検討した。第 VIII 因子活性は凝固 1 段法と合成発色基質法により測定した。微生物学的評価も実施した。凍結乾燥した rhFVIII は、活性化エネルギー (E_a) が 16.2 kcal/mol で、40°C 6 か月の加温後の初期活性からの回収率は 99.3%、60°C 2 か月の加温後では 93.8% であり、極めて高い熱安定性を示した。模擬的自然光曝露を増加しても第 VIII 因子活性に有意な減少は認めなかったが、溶解した rhFVIII ではわずかな減少を認めた。

しかし、金属箔で光を遮蔽することにより、溶解した第 VIII 因子の光による変性を効果的に予防できた。これらの結果から、凍結乾燥した rhFVIII は日光による影響を受けないと考えられる。常温 (20 ~ 25°C) または高温 (28 ~ 32°C) で、かつヘパリン (1 U/ml) を使用する場合と使用しない場合の条件下で 96 時間にわたる模擬的持続輸注を行ってみたが、溶解した rhFVIII の活性 (20 ~ 106 IU/ml) は安定していた。溶解した rhFVIII を希釈した試験では、予想通り活性が減少し、希釈度に応じて 14 ~ 42% の減少を認めた。したがって、rhFVIII の希釈を行う場合は、活性が多少なりとも減少する可能性を考慮する必要がある。持続輸注時の評価では、rhFVIII は 96 時間以上にわたり無菌性を維持した。rhFVIII は様々な臨床的条件で生物学的安定性を示し、信頼できる製剤である。

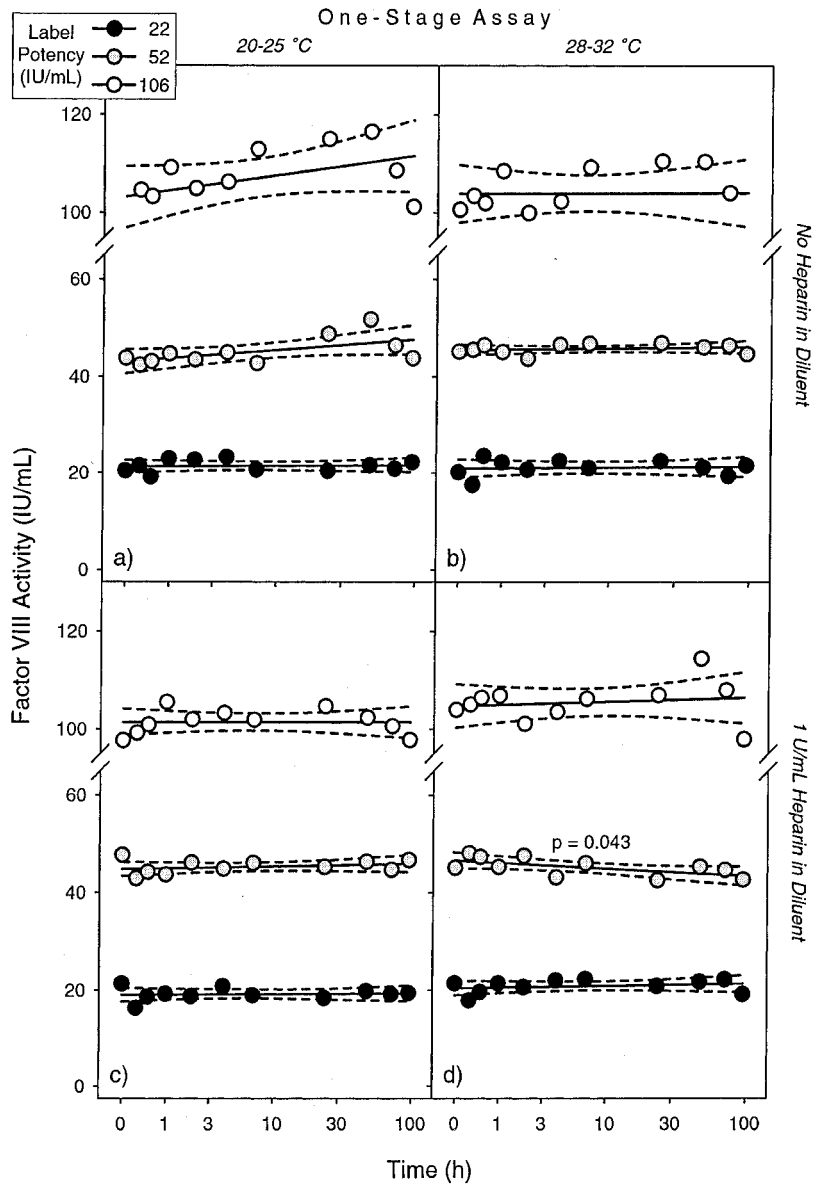


Fig. 3. Recombinant human factor VIII activity measured by one-stage assay during continuous infusion up to 96 h with lots of varying label potency (a) at 20–25 °C in the absence of heparin in the diluent; (b) at 28–32 °C without heparin; (c) at 20–25 °C in the presence of 1 U mL⁻¹ heparin in the diluent; and (d) at 28–32 °C with 1 U mL⁻¹ heparin. *P*-value indicates the probability of a non-zero slope for the estimated regression line. Graphic conventions for data points and linear regression as in Fig. 1.