

## Abstract

# プラズマ/アルブミンフリー遺伝子組換え型ヒト第 VIII 因子 (ADVATE rAHF-PFM) 製剤の凍結乾燥保存および溶解後の安定性

## Stability of lyophilized and reconstituted plasma/albumin-free recombinant human factor VIII (ADVATE rAHF-PFM)

R. Parti, A. Schoppmann, H. Lee and L. Yang

伝統的に遺伝子組換え型第 VIII 因子 (rFVIII) 凍結乾燥製剤の安定化には血漿中蛋白であるアルブミンが使用されてきた。最近, 他の安定剤を使用し, より発展した rFVIII 製剤が開発された。ADVATE 抗血友病凝固因子 (遺伝子組換え型) 製剤は, プラズマ/アルブミンフリー製法で製造され, 安定剤としてトレハロースとマンニトールが使用された凍結乾燥製剤である [すなわち, recombinant antihaemophilic factor, plasma/albumin-free method (rAHF-PFM) 製剤]。今回我々は, 製造後の残存活性を経時的に測定することにより, rAHF-PFM 製剤の *in vitro* における安定性について広範な評価を行った。凍結乾燥保存および溶解後の rAHF-PFM 製剤について種々の温度条件を設定して力価の変動を検討した。凍結乾燥 rAHF-PFM 製剤は, 一連の条件下で高い安定性を示した。5°C で 30 か月間保存した 15 ロット (低力価 ~ 最高力価のロット) の平均残存活性は, ベースライン力価の 91.6% [95% 信頼区間 (CI): 88.9 ~ 94.3%] であった。さらに, 本剤は室温で 18 か月間保存した場合も極めて安定しており, 25°C で保存した場合の残存活性はベースライン力価の 82.0% (95% CI: 79.2 ~ 84.9%), また 30°C で保

存した場合は 79.1% (95% CI: 76.2 ~ 81.9%) であった。湿気, 外観, 溶解度, pH および凝集といった他のすべてのパラメーターは, 設定された製品規格の範囲内に維持されていた。40°C で 1 か月間保存した後の平均残存活性は 94.0% (95% CI: 92.4 ~ 95.6%) であった。また, 数か月間にわたり冷蔵庫または室温で保存する前に, 刺激として凍結乾燥製剤を 40°C で 2 週間保存した場合も, 安定性に影響はみられなかった。11 ロットからのサンプルを溶解した試料の 24 時間後における平均残存活性は 92.0% (95% CI: 89.8 ~ 94.3%) であった。本研究は, 種々の温度条件においてアルブミン無添加 rFVIII 製剤の安定性が良好である証拠を提示している。

**Table 1.** Retained activity after short-term (14 day) exposure to 40 °C prior to storage of two lots.

Temperature (°C)	Time (months)	Per cent retained activity (95% CI)
5	18	91.7 (89.2–94.2)
	24	88.9 (85.7–92.2)
25	18	85.7 (83.4–87.9)
	24	81.0 (78.1–84.0)
30	18	83.5 (82.6–84.5)
	24	78.0 (76.7–79.3)