

図表 4-8 国内献血に切り替わった後のロットの製造記録

代 表 製 造 計 画 表 (製造記録)

資料5-3  
M-01

(標準品N. 生-105)

品名	石川4-HT(前)	理論製造本数	(a) 1,671 本	製剤製造責任者	製造責任者
規格	1g	製造本数	(b) 1,667 本	● ● ● ●	● ● ● ●
製造番号	TRF001HT	包装本数	(c) 1,627 本		
製造年月日	1993年9月30日	製造本数に対するロス率	(e) ×100 = 97.6 % (d)		

年月日	工程名称	仕掛数	不良品・不合格品	出来数	工程責任者
1993.9.30	製 製			167	●
1993.9.29	分注準備				●
1993.9.30	分注・凍結	617 本 分注量 25.8 ml	工程除外数量 1700 ml 工程除外本数 4 本	(b) 1667 本	● ●
1993.9.30	分注確認			1667 本	● ●
1993.10.1	乾燥・再凍 (真空乾燥機)	1667 本	1 本	1666 本	● ●
1993.10.4	検体採取	1666 本	1 本	1665 本	● ●
1993.10.4	加熱処理 (F1471)	1665 本	1 本	1664 本	● ●
1993.10.11	全数検査	1664 本	4 本	1660 本	
1993.10.11	検体採取 (658HL)(50ml)	1660 本	検取 20 本	1640 本	● ● ● ●
1993.10.28	国家検定受け	1640 本	検取 10 本	1627 本	● ● ● ●
1993.12.16	国家検定合格			1627 本	● ● ● ●
1993.12.22	全数検査 (真空乾燥機)	1627 本	0 本	1627 本	● ● ● ●
1993.12.23	加 凍	1627 本	0 本	(c) 1627 本	● ● ● ●
1993.12.26	包装確認			1627 本	● ● ● ●
1993.12.24	最終検査	1627 本	検取 2 本	1625 本	● ● ● ●
1993.12.27	出 荷			1625 本	● ● ● ●

特記事項：  
fz.

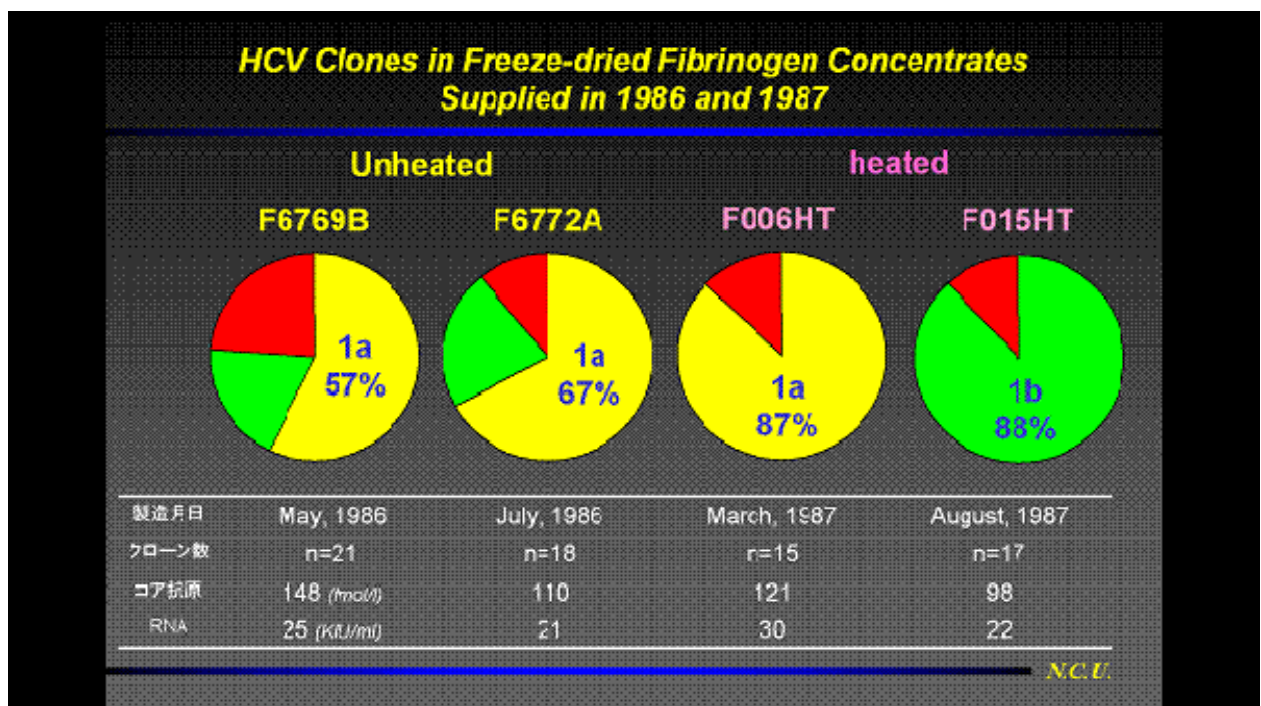
## ② フィブリノゲン製剤中の HCV 遺伝子の分析による証明と同一ロット投与による感染の証明

本来製造された薬剤について、特に血液製剤や遺伝子工学的に製造された薬剤については、ロットによる問題を追跡可能にするために、全ロットを保存しておくべきであるが、ミドリ十字社は全てを回収して直ちに全てを廃棄処分してしまった。したがって、製剤は殆ど残っておらず、ロット毎に問題点を追跡することは極めて困難である。辛うじて医療機関が保存していた数少ない4ロットについて、名古屋市立大学の田中靖人准教授らは HCV 遺伝子解析により全てのロットに感染に十分な HCV が混入していることを証明し、さらにそのロットを投与された感染患者の血中から同一の遺伝子型 HCV の存在を証明して、フィブリノゲンによる感染を証明している。2003 (H15) 年の肝臓学会における田中准教授らの発表「Fibrinogen 製剤による HCV 感染の証明」の要約を下記に示す。

4ロット (非加熱製剤2ロット、加熱製剤2ロット) のフィブリノゲン製剤と、それらのロットのフィブリノゲン製剤の投与を受けた13人の患者のそれぞれから HCV RNA を抽出し、PCR で増幅して全ロットに HCV の存在を確認した。

HCV の遺伝子型の分布には地域差があり、アメリカでは 1a 型が多いのに対し、日本では 1a はほとんど認められず、1b が 70-80% を占めている。そこで、フィブリノゲン製剤、患者のそれぞれの検体をクローニングし、塩基配列を決定し分子進化的に遺伝子型を解析したところ、フィブリノゲン製剤には、プール血漿より生成されるため、図表 4-12 のように、複数の遺伝子型のクローンが含まれていること、3ロットでは米国に多い 1a 型が多数を占めており、これらのロットが輸入血由来である事を示している。さらに、これらのロットのうち2ロットを投与された患者血漿から投与されたロットと同じ遺伝子型が同定された。このことは加熱フィブリノゲン製剤からも C 型肝炎に感染したことを強く示唆するものである。

図表 4-9 4つのロット内に含まれる genotype の割合



出所) 長谷川泉、田中靖人、加藤孝宣、折戸悦朗、溝上雅史