

業 務 報 告 書

昭和55年10月22日

国際協力事業団

総 裁 殿

氏 名 上 田 重 晴

指 導 科 目 麻 疹 ワ ク チ ン の 野 外 試 験

派 遣 期 間 昭 和 5 5 年 9 月 5 日 ~ 昭 和 5 5 年 1 0 月 2 0 日

勤 務 機 関 名 阪 大 微 生 物 病 研 究 所

今回、ブラジル国FIOCRUZにおける高度弱毒生麻疹ワクチン(=「ビケン・カム」ワクチン)製造プロジェクトの一環として、ブラジル国における「ビケンカム」ワクチンの野外試験を指導する目的で、ブラジル国に9月5日から10月21日まで派遣された。以下はその業務に関する報告である。

1. 麻疹ワクチン野外試験

a. 野外試験に関する打合せ

野外試験を実施するに際して9月15日、ブラジル国厚生省(Ministério de Saúde)においてDr. Francis L. Black (Professor of Yale University, Consultant of Pan-American Health Organization & WHO)に「ビケン・カム」ワクチンに関する説明を行ない、後、Dr. Gorge A.Z. Bermude (Diretor, Divisão Nacional de Laboratórios de Saúde Pública)と実施に関する細部の打合せを行なった。その結果は第1表に示すような年齢構成群を対象とし、ワクチン接種後14日間にわたって毎

第1表 麻疹ワクチン接種予定対象者数

年 令	対 象 者 数		合 計
	ベルナンブコ州	パ ラ 州	
6 月 份	1 2	1 2	2 4
7 月 份	1 2	1 2	2 4
8 月 份	1 2	1 2	2 4
9 月 份	1 2	1 2	2 4
1 0 月 份	1 2	1 2	2 4
1 1 月 份	1 2	1 2	2 4
1 2 月 計	1 2	1 2	2 4
合 計	8 4	8 4	1 6 8

日臨床反応を調査する。調査は Health visitor の家庭訪問によって行なう。ワクチンの有効性はワクチン接種当日及び 28 日後に採血を行ない、血中麻疹抗体を赤血球凝集抑制試験（HI 試験）、中和試験で測定することによって判定する。尚、HI 試験はブラジル国で実施している方法を採用し、抗原はブラジル国製と阪大微研会製の両者を使用し、比較検討する。中和試験は筆者の抗原・方法で行なう。結果の解析は血清学的調査が終了してから統計学的に行なう。ということになった。

b. ワクチン接種

実際のワクチン接種はブラジル国の local health center を拠点にして、9月16日から23日まで4カ所で行なった。尚、接種対象は第2表に示すように予定数を上回った。

第2表 麻疹ワクチン接種対象者数，実施地方

年 令 (月)	対象者数，実施地方				合 計
	ペルナンブコ州		パ ラ 州		
	リベイロン	パルマールレス	カスタニャル	カパネマ	
6	4名	8名	6名	6名	24名
7	6	9	8	5	28
8	4	6	8	5	23
9	9	12	7	5	33
10	10	14	6	7	37
11	4	9	6	6	25
12	3	7	8	8	26
合 計	40	65	49	42	196名

c. 臨床反応調査

麻疹ワクチンは接種約1週後に発熱を主とする副反応を惹起することがあるので、ワクチンによる反応調査には一定の調査用紙（第3，4表）を作成し、health visitor が少くとも1日に1回は接種翌日から14日間家庭訪問を行ない、これに症状を記入した。尚、Castanhal では最も副反応が集積発生する接種7日，8日，9日後に我々自身が調査を行なった。

その結果は血清学的解析が終了するまでは正確に算出し得ないが、対象の年令，発熱者数を考慮すれば、我が国で得られている臨床成績と大差のない結果が得られるものと期待できそうである。即ち、ブラジル国の貧しい地方の栄養状態の悪い小児を多く含んだ集団にも「ビゲン・カム」ワクチンは安心して使用できるであろう。

2. その他

a. Specific Pathogen Free (SPF) 鶏卵生産農場の視察

b. ワクチン製造所のレイアウト

上記 a, b に関しては高延専門家によって報告書が提出されるはずであるので割愛する。

考 察

ブラジル国は急速に発展しつつある国であるが、その国土はとてつもなく広大である。また、歴史的背景から貧富の差が激しい国であり、貧しい者は極端に貧しく、全人口に対してそれらが占める割合も大きい。従って、都会にもスラムは散在するが、今回野外試験を行なったような地方はスラムをバラまいたような所であり、衛生環境は悪く住民の栄養状態もよくない。ブラジル国ではこのような地方が数知れず存在し、その衛生管理は当局の努力も仲々及ばない。日本に存在する伝染性疾患は殆どすべて存在する上に、ブラジル国特有の伝染性疾患が常在的、あるいは爆発的に流行している。従って、ワクチン接種によって管理できる疾患は徹底的に管理しようとするのは当然の成行きである。

先進国では今日、死亡率が殆ど問題にならなくなった麻疹もブラジル国ではまだまだ死亡率が高く、殊に1才以下の麻疹は罹患率、死亡率も高い。今回、接種対象に1才以下の乳幼児を選んだ理由もここにあったわけである。野外試験の結果の解析は1~2カ月先になる予定であるが、次にはブラジル国で生産されたワクチンによる大規模な野外試験が予定されている。第一次の野外試験を終えた現在、1-Cにも記したように、今回のプロジェクトの seed に選ばれた「ビケン・カム」ワクチンは少なくとも一つの大きな衛生問題を解消することができるものと信じている。

貴事業団の今後の円滑かつ濃厚な援助を要請して報告書の結びとする。

第 3 表

PROJETO PILOTO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA AMOSTRA CAM-70
DE VACINA DE SARAMPO - ESTUDO SOROLÓGICO

IDENTIFICAÇÃO

Nº Registro: _____
Nome: _____ Idade: _____ Data Nasc.: _____
Mãe: _____
Pai: _____
Residência: _____

VACINAS ANTERIORES (DATA)

BCG

DPT: _____

Pólio: _____

Outras

HPP: _____

Peso: _____ Altura: _____

Data de vacinação: _____ Lote: _____

1a. coleta sangue: _____ Resultado: _____

2a. coleta sangue: _____ Resultado: _____

OBSERVAÇÕES

Número: _____
Local: _____

VACINAÇÃO CONTRA SARAMPO CAM-70

第 4 表

Nome: _____
Endereço: _____

DIA	DATA	RASH	CORIZA	TOSSE	IRRITABILIDADE	HORA	TEMPERATURA	ASPIRINA	HORA	TEMPERATURA	ASPIRINA	OBSERVAÇÕES
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												

業 務 報 告 書

昭和56年 1 月12日

国際協力事業団

総 裁 殿

氏 名 高 延 荘 男 高見沢 昭 久
指 導 科 目 麻疹ワクチン野外試験
派 遣 期 間 昭和55年 9 月 5 日～昭和55年12月22日
昭和55年10月10日～昭和55年12月22日
勤 務 機 関 名 阪大微生物病研究会

昭和55年8月13日、日伯技術協力によるブラジルワクチン製造プロジェクトR/Dが締結され、ブラジル国FIOCRUZに於て麻疹ワクチン「ビケン・CAM」を製造することが決定され、このプロジェクトの一環して「ビケン・CAM」ワクチンの野外試験の指導及びワクチン製造の為の資材、設備の準備に関する検討を目的に、高延荘男9月5日から12月23日、高見沢昭久10月10日から12月23日までブラジル国に派遣された。以下その業務に関する報告である。

1. 麻疹ワクチン野外試験

野外試験実施に関する方法及びワクチン接種状況については上田重晴先生の報告にゆずり、ワクチン接種後の採血及び血清反応について報告する。

ワクチン接種後4週目の採血は現地の人の努力により、ワクチン接種者196名中181名と移転者を除き、ワクチン接種者のほとんどから行なうことが出来た。

血清反応は、ベレン市にあるエバンドロ・シャーガス研究所にて実施した。赤血球凝集抑制試験（HI試験）による麻疹抗体価の測定は、エバンドロ・シャーガス研究所の方法により、抗原は米国製と阪大微研製の両者を使用して比較検討した。中和試験は上田先生の方法により実施。

結果は、HI試験に於て麻疹抗体陽転率は6ヶ月令76.2%、7ヶ月令96.3%、8ヶ月令95.6%、9ヶ月令以上はすべて100%であった。尚、米国製と阪大微研製の両者の抗原による差は認められなかった。6ヶ月令から9ヶ月令までの抗体陽転率が100%に満たなかったことは、中和試験の結果移行抗体による影響であることが明らかとなった。移行抗体保有者を除けば、全ての月令に100%の抗体陽転率を示し、満足すべきものであった。

臨床反応に関しては、現地に於ける衛生環境、その他のバック・グランド、又1日1回の体温測定しか出来なかったことから資料の解析が不可能であったが、観察期間中（ワクチン接種日から14日目まで）少なくとも、ワクチン接種者全てにワクチン接種以外の原因も含めて重い症状の現われた者は一名もなかった。又、CASTANHAL地区でワクチン接種後7日、8日、

9日目に我々自身が行なった調査を参考にして考えると、我が国で得られている臨床成績と大差のないものと思われる。

2. ワクチン製造の為の資材、設備に関する検討

a. ワクチン製造所のレイアウト

ワクチン製造所は FIOCRUZ 在来の建物を改造することが決定されていて、原液製造場所、最終製品の小分、凍結乾燥場所の改造案について検討を行ない、最終レイアウトを決定、ブラジル側は改造作業に着手した。完成は最終製品の小分、凍結乾燥場所は 1981 年 6 月、原液製造場所は 1981 年 8 月の見込みである。

b. 資材の検討

ブラジルで準備出来る資材について、その種類、規格、数量について検討、決定し、ブラジル側は準備に着手した。

次にワクチン製造用原材料である。Specific Pathogen Free (SPF) 鶏種卵及び牛血清がブラジル国内で入手出来るか、否かについて検討した。SPF 鶏種卵に関しては、その生産農場を視察した結果、立地条件、設備、飼育管理は満足すべきものであるが、品質に関する保証は、米国及び仏国から SPF 鶏種卵を導入して現在まで維持していること、2～3 の病原体については血清学的に定期検査されているが、その他の病原体に関しては臨床観察のみであることから明らかではないが、ワクチン製造に使用可能と思われる。但し、使用に先だって、本プロジェクトにより品質保証の為の検査方法の確立が必要である。

牛血清に関しては、ト場より採取した血清についてニワトリ胎児細胞を用いて、細胞培養を実施した結果、細胞の増殖性には十分効果があり使用可能であった。但し、牛血清に迷入ウィルス等のないことを確認しなければならないが、この件に関しては今後本プロジェクトにより、方法等の確立が必要である。

考 察

以上報告した様に、FIOCRUZ に於てワクチン製造施設設置に着手し、又資材の検討も終了、今後は施設資材が整い次第、ワクチンの試作を行ない、この試作ワクチンで大規模な野外試験が計画、実施されることになる。その結果に基づいて、ブラジル国に於ける麻疹予防計画が立てられ、ワクチンの大量生産に入ることになる。

今回専門家としてブラジルに派遣され、野外試験の指導及びワクチン製造施設並びに資材の検討を行なったが、その間各作業は順調に進み、今後期待される場所は大きい。これはブラジル側のスタッフは勿論のこと、国を上げて熱心に取組んでいる様子がうかがえ、本プロジェクトは必ず好結果を得るものと信じている。今後も貴事業団の円滑な援助をお願いして報告書の結びとする。

ブラジル国における麻しんワクチン「ビケンCAM」 の小規模野外試験に関する報告

本報告書は、ブラジルワクチン製造プロジェクトのR/Dに基づき、1980年9月16日から10月21日までにブラジル国の4カ所に於いて実施した高度弱毒生麻疹ワクチン「ビケンCAM」の小規模野外試験結果に関するものである。本試験は、一歳以下の乳児196名を対象に接種して、ワクチン接種後の臨床反応調査及び、血清学的解析を行った。臨床反応に関する調査は、現地の事情もあったが、我が国で得られている成績と大差のない結果が得られた。血清学的調査は、被接種者196名の内183名より採血し赤血球凝集抑制試験及び、中和試験を行った。ワクチン被接種者の抗体陽転率は、母体由来移行抗体の影響が無くなる9カ月令以降の乳児に於いては、100%であり、前年ブラジル国が同地区で実施したシュワルツワクチン野外接種試験の成績より優る結果であった。

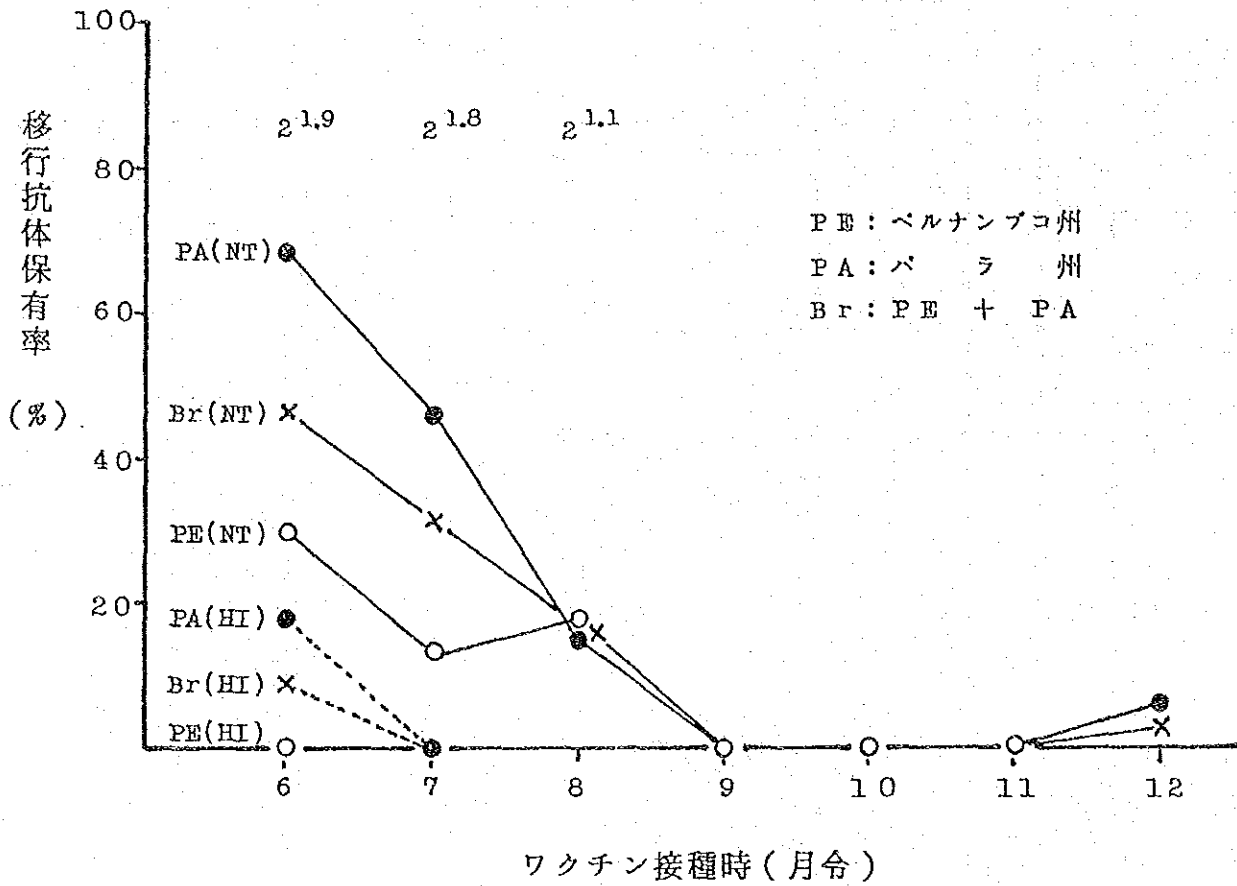
昭和56年2月6日

上 田 重 晴
高 延 壮 男
高 見 沢 昭 久

麻しんワクチン地域別，接種，採血者数

年令 (月)	地域別対象者数														合計	
	ベトナム・フィリピン							バングラデシュ								
	リベロン		バルマールレス		小計			カスタニヤル		カバネマ		小計				
	接種	採血	接種	採血	接種	採血	接種	採血	接種	採血	接種	採血	接種	採血	接種	採血
5	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	2
6	3	3	8	8	11	11	5	4	6	6	6	11	11	10	22	21
7	6	6	9	8	15	14	8	8	5	5	5	13	13	13	28	27
8	4	4	7	6	11	10	8	8	5	5	5	13	13	13	24	23
9	9	9	12	8	21	17	7	7	5	5	5	12	12	12	33	29
10	10	8	13	10	23	18	6	6	7	7	7	13	13	13	36	31
11	4	4	9	9	13	13	6	6	7	7	7	13	13	13	26	26
12	3	3	7	6	10	9	8	8	7	7	7	15	15	15	25	24
合計	40	38	65	55	105	93	49	48	42	42	42	91	90	196	183	

移行抗体保有率（月令別）



業 務 報 告 書

昭和55年10月1日

国際協力事業団

総裁殿

氏 名 穴 戸 亮

指 導 科 目 ポリオ及び麻疹ワクチン製造に関する技術指導

派 遣 期 間 昭和55年9月10日～昭和55年9月30日

勤 務 機 関 名 国立予防衛生研究所

1. 業務の概要

1980年9月10日より同月30日迄ブラジル国に出張、主としてオズワルドクルス財団生物製剤試験研究所に於て、ポリオ及び麻疹ワクチン製造プロジェクトに対する専門的並びに一般的の助言と指導を行うと共に関連のある同国の中央及び地域の公衆衛生研究所の現状を視察した。

2. 業務内容

1) ブラジル国の生物製剤 (Biological Products) 一般に対する助言

オズワルドクルス財団総裁並びに研究担当、技術担当の各副総裁と懇談してブラジル国全般の生物製剤の製造及び検査、検定における全国のシステムについて改良すべき点を助言した。

- ① 国内で年間に使用さるべき生物製剤の種類と量の把握とその将来の生産計画を確立すべきこと。
- ② 国産の生物製剤の品質の向上のために可及的に製造と検査検定の機関の分離独立を考へること。
- ③ 生物製剤関係技術者の養成教育に関連して大学研究機関及び官公立医学研究機関の連携をはかること。

2) ポリオワクチン製造に関する問題点の討議

生物製剤試験研究所に於て次の点が討議された。

- ① 製造計画は段階的に進展させて行くことが望ましいこと。

段階は次の様に考える。

- i) バルク購入 (検定済み) 分注して製品化する一分注設備の完備
- ii) 未検定バルク購入, バルク試験, 分注製品化する一バルク試験の完備
- iii) バルク製造, バルク試験, 分注して製品化する一製造設備の完備

- ② 神経毒力試験 (バルク試験の項目) に必要なカニクイザル (マカカ属) の購入計画の重

要性を認識すること。

- i) 神経毒力試験に必要な多数のサル(600頭以上)の購入計画は、現状では非常に困難であること。
- ii) カニクイザル(マカカ属)に代用出来る南米産のサルの使用の可能性を真剣に考える必要がある。
- iii) 現在建設が計画されている霊長類センターの建設は当面のポリオ製造計画には直接の寄与は少ないように思われる。

3) 麻疹ワクチン製造に関する問題点の討議

微研CAM-70ワクチンの野外接種試験に先立ってPAHO(Pan-American Health Organization)顧問F.Black教授(米国)とCAM-70株に関する一般討議を行なった。

- ① CAM-70株は麻疹患者材料からサル腎細胞継代によって分離された田辺株に由来するが、この間におけるサル由来のウィルスの汚染又は混入が証明されないことの確認。
- ② CAM-70株の小児接種(特に1才以下)に対する安全性の確認。
- ③ CAM-70株の神経毒力に対する安全性の確認(集団接種の場合)

4) その他—公衆衛生研究所の検査体制等について

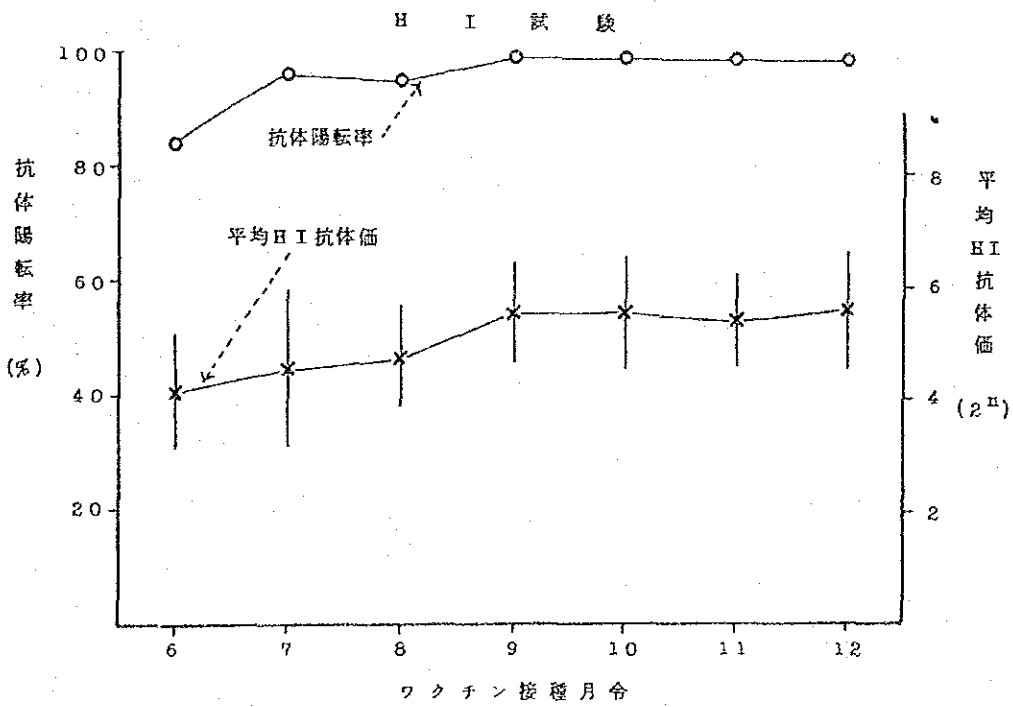
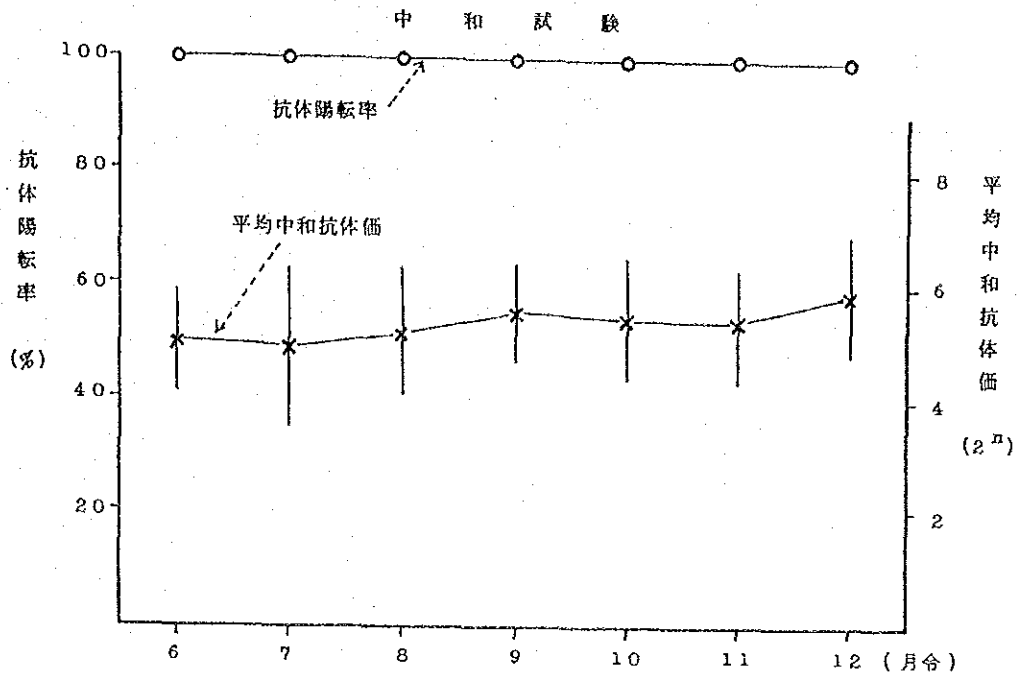
ブラジル国における公衆衛生研究所の検査体制の全国的ネットワークは、制度の上では既に出上っていることがみとめられた。

しかし、将来ポリオ生ワクチンの全国的投与が行なわれた場合、

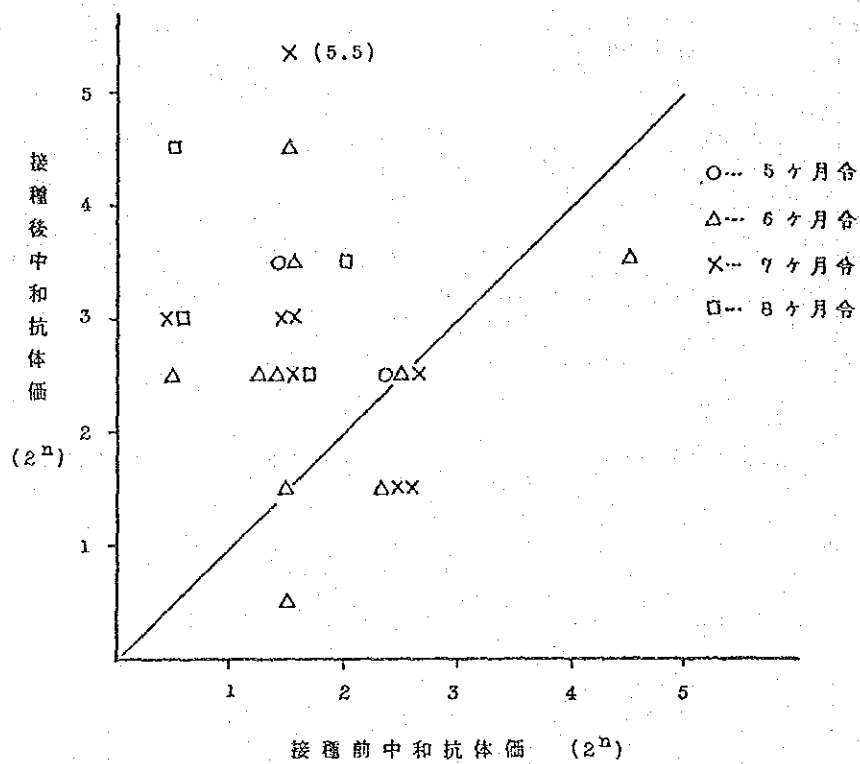
- ① ワクチンによる事故死
- ② ワクチンに由来すると考えられる副作用、特に中枢神経障害
- ③ ワクチン株の伝播による中枢神経障害

等の検査体制を確立する必要がある。現状では、まだまだ不十分で将来の整備が望まれる。

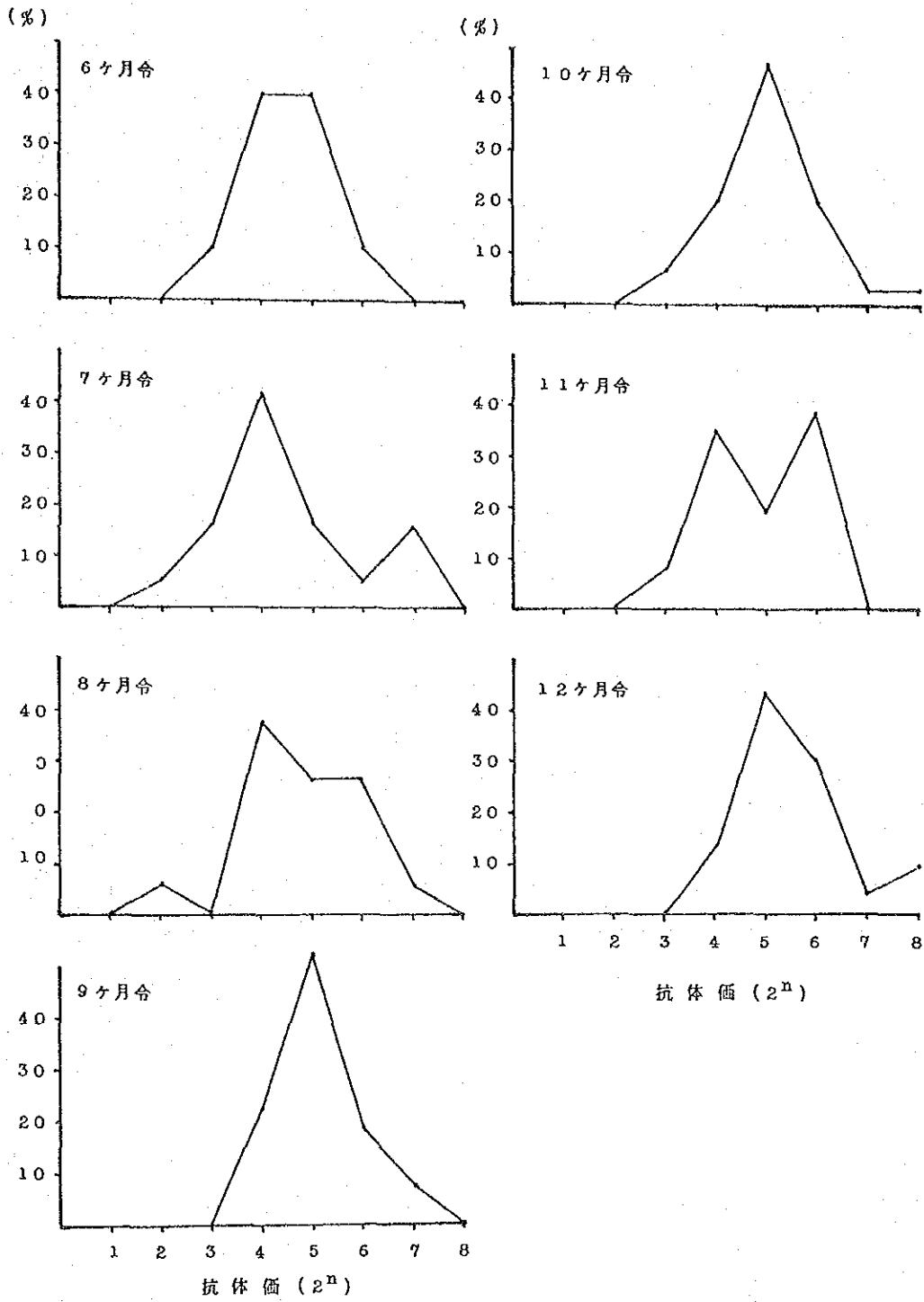
移行抗体陰性者の月令別抗体陽転率及び平均抗体価



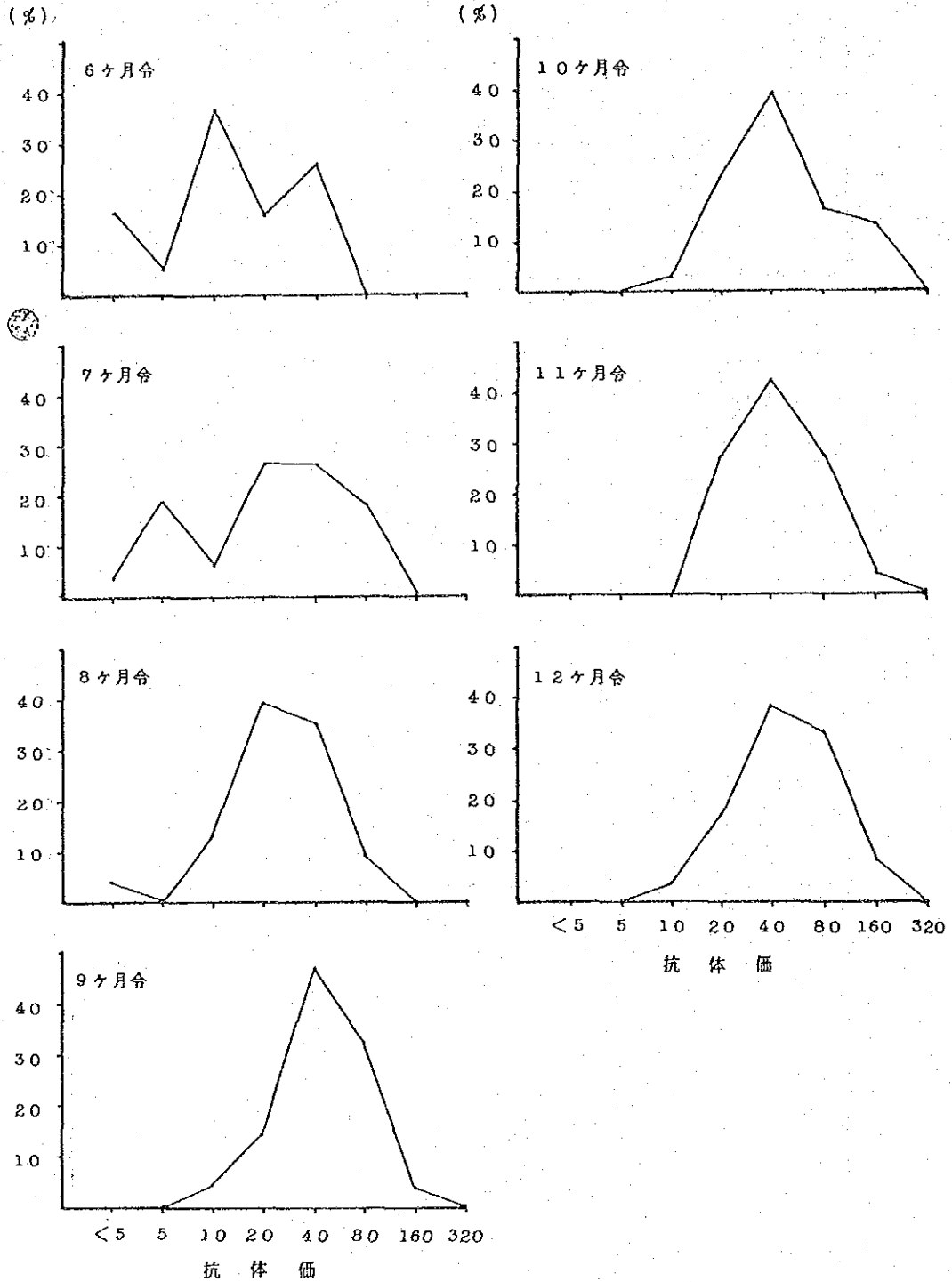
移行抗体保有者のワクチン接種による中和抗体価の変動



ワクチン接種後中和抗体価の分布



ワクチン接種後 H I 抗体価の分布



麻しんワクチン接種後の臨床反応(キヤスタニヤル地区)

その1

抗体価上昇者 発熱率 6/46(13.0%)

月令	番号	ワクチン接種後日数			備 考
		7日	8日	9日	
5ヶ月	28 ¹⁾	36.4 ²⁾	36.4	36.5	
6ヶ月	15	37.4	36.7	—	
	23	36.7	36.9	36.0	
	46	36.7	36.6	35.7	
	49	—	36.4	38.0	9日目10時: 38.0℃, 14時30分38.8℃ 抗体価上昇なし
7ヶ月	20	—	35.9	36.4	
	30	37.0	36.4	36.6	抗体価上昇なし
	33	36.7	36.3	36.8	〃
	34	36.9	36.7	36.3	
	35	36.6	36.6	36.7	
	38	37.3	36.0	37.2	
	39	37.0	36.5	39.1	8日日夜より発熱 10日目下熱 9日目 8時: 39.1℃, 14時: 40.0℃
	41	36.2	36.4	35.7	
8ヶ月	11	36.5	36.5	36.0	
	12	36.0	36.4	36.4	
	13	36.4	36.9	36.6	
	17	36.7	37.0	36.6	
	19	36.0	35.8	36.6	
	22	36.0	36.0	35.9	
	47	37.0	37.3	36.6	8日日夜発熱
	48	—	36.4	36.2	

1) マークは移行抗体陽性(NTによる)

2) マークは37.5℃以上の発熱体温を示す。

麻しんワクチン接種後の臨床反応(キヤスタニヤル地区)

その2

月令	番号	ワクチン接種後日数			備考
		7日	8日	9日	
9ヶ月	2	36.8	36.4	36.6	
	3	36.3	36.4	35.9	
	8	36.7	37.2	36.3	
	9	36.1	36.7	36.8	
	10	36.7	36.4	36.6	
	16	36.4	37.3	37.0	
	40	36.6	36.6	38.1	
9日目10時23分38.1℃, 14時53分36.4℃					
10ヶ月	7	36.5	36.7	36.7	
	14	36.6	36.5	36.8	
	25	37.2	37.2	36.4	
	26	36.3	36.6	36.3	
	36	36.9	36.8	36.5	
	42	36.9	36.5	37.3	
11ヶ月	4	37.0	36.6	38.8	8日目夜より発熱, 9日目15時37.4℃ 8日目 12時:37.8℃, 14時:38.4℃ 16時36.1℃, 18時36.5℃, 20時36.8℃ 24時37.0℃
	18	36.8	37.6	37.6	
	27	36.6	37.3	36.8	
	29	37.2	37.2	36.9	
	43	37.0	36.4	36.5	
	44	37.1	37.1	35.8	

麻疹ワクチン接種後の臨床反応（キヤスタニヤル地区）

その3

月令	番号	ワクチン接種後日数			備考
		7日	8日	9日	
12ヶ月	1	36.0	36.9	36.6	
	5	36.5	36.8	36.5	
	6	36.3	36.4	36.3	
	21	36.6	36.5	36.8	
	24	35.5	36.1	36.5	
	31	36.7	36.2	36.0	
	37	36.9	36.7	36.6	
	45	37.6	36.8	37.1	

麻しんワクチン接種後の臨床反応（カパノマ地区）

CAPANEMA	Age	Sex	Date after inoculation	Temp	Rash	Ooryza	Tosse	Hour	Remarks
CAP 27	10M	F	5 days	37.0°C	+	+	-	9:05	
			6	37.3	+	+	-	16:05	
			7	37.8	+	+	-	16:00	
CAP 37	7M	M	8	38.4	-	+	-	15:45	
			7	39.0	-	-	-	17:00	
			8	37.8	-	-	+	16:30	
CAP 14	12M	M	8	38.2	-	+	-	8:55	
			9	37.0	-	-	-	8:00	
CAP 19	10M	F	7	37.7	-	-	-	16:30	
			6	38.0	-	+	+	16:30	

抗体価上昇者 発熱率 5/34 (14.7%)

TABELA 1

I	IDADE (meses)	ÁREA	VACINAS						χ^2
			CAM-70 (1)			SCHWARTZ (2)			
			n_{i_1}	y_{i_1}	p_{i_1}	n_{i_2}	y_{i_2}	p_{i_2}	
1	6,5	Pará (Pa)	11	7	.636	15	7	.467	0.735
2		Pernambuco (Pe)	11	9	.818	15	13	.867	0.114
3	7,5	Pará (Pa)	13	10	.769	15	10	.667	0.358
4		Pernambuco (Pe)	14	11	.786	15	14	.933	1.327
5	8,5	Pará (Pa)	12	11	.917	15	14	.933	0.027
6		Pernambuco (Pe)	10	10	1.000	15	13	.867	1.449
7	9,5	Pará (Pa)	12	12	1.000	15	14	.933	0.831
8		Pernambuco (Pe)	17	17	1.000	15	14	.933	1.170
9	10,5	Pará (Pa)	14	14	1.000	15	13	.867	2.005
10		Pernambuco (Pe)	18	18	1.000	15	14	.933	1.238
11	11,5	Pará (Pa)	13	13	1.000	15	13	.867	1.867
12		Pernambuco (Pe)	13	13	1.000	15	14	.933	0.899
13	12,5	Pará (Pa)	14	14	1.000	15	14	.933	0.967
14		Pernambuco (Pe)	9	9	1.000	15	14	.933	0.626
	SUBTOTAL	Pará (Pa)	89	81	0.900	105	85	.848	
		Pernambuco (Pe)	92	87	0.935	105	96	.895	
	TOTAL	181	168	0.918	210	181	.871	

$$\chi^2_{\text{Assoc}} = 4.298 *$$

$$\chi^2_{\text{Hom}} = 9.315$$

* Estatisticamente significativa ao nível de 0,05
at 0.05 level.

* Não significativa ao nível de 0,01
not significant at 0.01 level

業 務 報 告 書

昭和55年10月24日

国際協力事業団

総 裁 殿

氏 名 吉 岡 勇 雄

指 導 科 目 ポリオワクチン Pilot Unit の設立

派 遣 期 間 昭和55年9月10日～昭和55年10月17日

勤 務 機 関 名 日本ポリオ研究所

訪問場所： ブラジル国衛生省オズワルドクルス財団

訪問目的： ポリオワクチン Pilot Unit 設立に関する助言

訪問期間： 昭和55年9月10日～昭和55年10月17日

現 況： 現在は最終製品を輸入し、一斉投与に用いている。

3年後には、ウイルス I・II・III 各型を輸入し、当財団の生物製剤製造所 (Bio Manguinhos) で希釈・混合・分注し、自家検査をした後、投与に用いるようにしたいのが当財団の希望である。

1. 施 設——当財団の研究施設である Pavilhão Rocha Lima の2階の約 $270m^2$ の空間を Pilot Unit のための施設として利用すべく、現在内部設備を撤去中である。

自家検査に使用されるべき部屋 (約 $43.5m^2$) も同建物の6階にあり、現在は使用されていない。

2. 設 備——Pilot Unit 設立のために予定されているものは何もない。

3. 人 員——自家検査室 (品質管理部門) の長となるべき人として、当財団研究部門のウイルス研究室長が予定されている外は皆無。

調査結果： 当財団側の本 Unit における作業目標は、年間4,000万人分の三型混合ワクチンを分注作製することであり、1人分は $0.1ml$ とし、1 vial に20人分が分注されたものを希望している。したがって、年間40週の実働日があるとして、毎週5万本の vial にワクチンを分注するための施設・設備・人員について考慮・立案することとした。

1. 施設・設備——予定されている Pavilhão Rocha Lima 2階空間は、本 Unit の施設を完全な形で備えるにはやや狭小である。しかしながら、当財団の希望も容れ、同空間の希釈・混合室、分注室、巻縮室等々への使用区分を協議の上定めた。各区分が必要とする内装・無菌設備・空調・室内圧等について詳しく指示を行った。

自家検査室用に予定されている同建物6階の空間もきわめて狭小である。この部屋の使用

は、最終製品検査の内、力価試験実施にのみに限られるべきであろうことをつたえた。なお、同じ階の隣接した部屋に他生ウイルスワクチンのための検査室を設置する意向であるので、相互汚染の排除や夏季外気温上昇などを考慮すると、改造にはかなりの配慮が必要となる。充分な検討を加えた上、空間の区分および夫々の必要とする設備を、改めて指示することとした。

2. 機器類

- (a) 希釈・混合・分注室用——分注機は毎時2,000本以上の分注能力をもつものが要求される。Bio-Manguinhosで現在用いているブラジル製の分注機も十分な分注能力をもつが、無菌操作上かなりの疑問があり、且故障も多いとのことで、同種の機械を使用することは得策でない。予定されている分注室に設置可能で上記能力をもつ機種を選定する必要がある。巻締機も毎時2,000本以上の巻締能力をもつものが必要で、分注機と連結はさせるが別個に備えたい。希釈・混合用タンク(200L容)1台と分注用タンク(50L容)5台も必要とされる。その他、分注作業用Laminar Flowシステムやウイルスバルク貯蔵用Deep Freezer(-80℃)も相当数量必要とされる。タンク等の滅菌用オートクレーブ、Vial滅菌用乾熱滅菌機の必要能力について話し合い、その設置場所を定めた。
- (b) 自家検査室用——前述の如く、力価試験のみ実施の場合について考慮する。細胞培養・ウイルス培養に夫々Laminar-Flow-Benchが必要とされる。その他、検査室に必須のものとして、フラン器・冷蔵庫・Deep Freezer(-20℃)・小型遠心器・顕微鏡等を列挙した。

3. 人 員

- (a) 希釈・混合・分注室——分注作業には無菌操作に熟練した技術員が少くも5名は必要とされ、巻締作業には3名その他補助作業に3名、計11名が最低限必要であることをつたえた。当財団側としては、初年度高級技術員を含めて9名、次年度高級技術員1名、機械関係者2名を含む6名を養成して、総員15名位の人員構成にしたいとのことであるが、人選はまだなされていない。
- (b) 自家検査室——ウイルス実験に熟練した技術員1名と補助技術員1名が力価試験実施に最小限必要である。一般無菌試験・動物試験は他ワクチンについても必要とされる共通した試験であるので別に考慮されるべきであることを話した。

その他： 当財団側(Bio-Manguinhos)の希望により、下記の事項についてメモを作製した。

- (1) ウイルスバルクを外国より購入する時に、注意すべき事項の列挙。
- (2) 将来(1986年以降)、ブラジル国内でワクチン製造をする場合の予算請求用資料として、施設・設備・機器・人員等の列挙。

総括： オズワルドクルス財団内で現在ワクチン製造を行っているBio-Manguinhosは、施

設・設備・人員ともきわめて弱体であるかに見つけられた。ブラジル国内で必要量を製造自給し得るワクチンは、黄熱ワクチンを除いては一種類もないということであるが、これはワクチン製造技術が未発達であることを示している。本プロジェクトは輸入ポリオウイルスバルクの希釈・混合・分注に関する Pilot Unit 設置であるにしても、ウイルス学に関する相当の知識と技術経験が必要とされる作業が重要部分を占めている。ブラジル国内のウイルス研究者は 200 名以下であるといわれるので、ウイルス学を修得した技術者を多数養成することが急務とされよう。これは当財団側で解決しなければならない問題である。

業 務 報 告 書

昭和56年10月1日

国際協力事業団

総 裁 殿

氏 名 土 居 籾

指 導 科 目 ブラジル国、ポリオワクチン製造に係る技術指導

派 遣 期 間 昭和56年7月20日～昭和56年9月23日

勤 務 機 関 名 日本ポリオ研究所

訪問場所： ブラジル国衛生省オズワルドクルス財団 (FIOCRUZ)

期 間： 昭和56年7月20日～昭和56年9月23日

1. ポリオ関係プロジェクトの現状

1-1 輸入三価混合ポリオワクチンに関する品質管理の現状

輸入ワクチンの品質管理は、Institute of Oswaldo Cruz の Department of Virology で Dr. Schatzmayer の責任のもとでおこなわれることになっており、細菌否定試験は Bacteriology 部門に依頼し、ウイルス含量試験は本プロジェクトで研修を受けた Mrs. Maria da L. F. Leal の手で本年7月より実施できるようになった。

本年6月の全国一斉投与用にユーゴの Torlak Inst. から輸入したワクチンそのものの一部を室温に放置して無菌性をチェックした結果、カビによる汚染したワクチンを認め、急遽ユーゴ製ワクチンの使用中止を決定した事件は、ワクチンの品質管理の重要性を認識する上で良い経験になったと考えられる。

1-1-1 品質管理部門の施設・機械器具の現状

Department of Virology は Rocha Lima 棟5階にあり、インフルエンザ、狂犬病、エンテロウイルス等の研究をおこなっており、その中にポリオウイルスの品質管理担当を新たにつくり、約21m²の作業室が当てがわれ、クリーンベンチが一台あるのみで作業能率は極めて悪い。使用機械器具はポリオ専用のものはなく、今回 JICA からの供与物品により始めて一部が揃い輸入ワクチンのウイルス含量試験が可能となった。しかし、Department of Virology の一般使用機械器具は共用品であり、洗浄・準備・滅菌も一ヶ所に集めて処理しているため、ポリオ専用として供与品を区別したり、特別な準備を要求することは無理な状況で、品質管理室確立のためにポリオのみを切り離せない困難さがある。

現在品質管理上重要な試料や標準品の保存に使用する専用のフリーザーがなく

(供与フリーザーについては後述)、他のウイルスを扱っているパートのフリーザーもドライアイスによる冷却が中心で、この点の改善が必要である。

1-1-2 品質管理部門の職員の現状

専任技術者は1名のみで、私共の在任中に臨時職員1名が加えられた。輸入製品の他に輸入バルクワクチンの品質管理には技術職員が不足であるが、人員養成以前の段階として作業室の拡充が先決である。

その後専任技術者としてサンパウロのAdolfo Lutzに勤務中の女性(2世)がF10CRUZに移ることになり、次の訪日研修生として予定されている。この部門の性格上製品の品質管理ばかりでなく、ポリオのサーベイランスに係る仕事にも関係することになる。

1-2 三価混合ワクチン製造計画の現状

輸入単価ワクチンから三価混合ワクチンを造る計画は、Bio-Manguinhos製造所長Dr. Hommaが一手に当たっている。当初年間4,000万人分の分注を希望していたが、技術者養成を兼ねながら小スケールでのステップを踏むべきである、という昨年来の日本の専門家の示唆を受け入れ、年間500万人~2,000万人分と現在の目標製造量は流動的である。分注機及びタンク等関係機材をJICAより供与されることを強く期待している。過渡的に、麻しんワクチン分注用機械の一時転用とか、他のワクチン用に使用しているブラジル製分注機を用い製造量は少くとも早急に製造にかかりたいとする試案もある。

Dr. Hommaは単価バルクワクチン輸入について、ベルギーのSmith-Kline-RITに接触し、何時でも必要量輸入できる返答を受けた様子である。

1-2-1 製造施設・機械器具の現状

現在改造中のRocha Lima棟2階、麻しんワクチン製造施設に隣り合わせ、洗浄室を共用するかたちで約250㎡の三価混合ワクチン調製、分注巻縮室を建築中である。完成目標は1982年6~7月である。

ワクチン用安定剤や希釈液は麻しんワクチンのメデイヤ調製室でつくり、製品バイアルも麻しんワクチン1人分用の使用が予定されている。バイアルの洗浄はRockefeller棟一階の麻しんワクチン用洗浄機を利用し、滅菌装置はブラジル製とし、タンク・分注・巻縮機についてはJICAからの供与を望んでいる。分注に要するその他の器具や製品保存室については白紙の状態である。

1-2-2 製造に携わる職員

Dr. Homma以外にポリオワクチン製造計画を具体化するための職員はいない。募集中であるが未だ適任者の採用に至っていない。

2. 1980年度供与機材の活用状況

私共と大塚専門家到着まで梱包のまま倉庫に保管されていた。保管には特定の責任者が決められ保管状況は良い。

遠心機、大型恒温水槽、顕微鏡その他細胞培養器具の一部は使用を開始した。しかし超低温槽は6台中2台を試運転したが仕様の -80°C に到らず、日本の業者の指示で室温を 21°C 以下にすべきということから現在特別室をRockefeller棟に建設中である。機種はブラジル側の希望によるらしいがこの種の機械の購入は十分な調査が必要な例である。

ミリポア社製純水製造装置は、Rocha Lima 4階に専用室を設ける予定をしているが、この機種は原水の水質に制限があり、組立に現地のミリポア専門技術者の協力が不可欠であることを伝えた。

その他タンク、組織培養用大型瓶などは施設が出来上る1982年6月以降まで使用できない状況である。

3. 指導内容

品質管理部門に対しては、細胞の凍結保存、三価混合ワクチンの型別ウイルス含量試験、メディアの調製、ブラジル産セブスザル腎細胞培養などの実地指導の他、品質管理室確立に際して準備すべき点や技術的問題点を列挙し、その順位づけを示した。

その他ブラジル側の要望もあり次の件を書き示した。

- 1) 輸入バルクワクチンより三価混合ワクチン調製計画を立てる際に考慮すべき問題点
水の供給、安定剤、分注機材、人員など
- 2) 三価混合ワクチン300ℓ(約2,600,000人分)を調製する際の作業手順の詳細
- 3) 安定剤に白糖を用いる場合の調製手順
- 4) ワクチン製造に要するミドルザル数の試算
- 5) 小分製品保存に要するスペースの試算
- 6) 経口生ポリオワクチン及び不活化ポリオワクチン製造・試験技術養成のためのパイロットユニット確立に際して考慮すべき技術的問題点、施設、機械器具、人員について

4. ブラジルに於けるサル繁殖計画について

ベレンにあるFundação Serviços de Saúde Pública (FSESP)所属のCentro Nacional de Primatologia (CNP)を視察し、ブラジルに於けるサルの供給、繁殖状況を調べた。

CNPは、 24 km^2 の広大な用地を有しているが、実質的な活動開始は本年3月で、現在ブラジル産サル3種12頭、アフリカ産ミドリザル10頭を飼育しているのみで、実験用サルの供給は勿論、繁殖計画も遠い将来の課題と見受けられた。

FIOCRUZで使用する当座の実験用サルにしても独自にサル飼育棟を持つ必要があろう。

5. 公後の問題点

5-1 ポリオワクチン製造パイロットユニット設立計画について

ブラジル側は、技術者養成と小規模の製造を試みる目的でパイロットユニットの設立を計画中で Rocha Lima 4 階約 420 m²の改造を予定している。手順としてはブラジル産 Cebus Monkey を用いて初代サル腎細胞培養技術及び神経毒力試験を試み、この種のサルがポリオウイルスに感受性があるか調べながら技術を育成することから始めようとしている。ブラジル側は、このパイロットユニット設立のために要する機材や専門家による指導を JICA に求めたいと考えており、1982年1月 Coordinating Committee の会議を開いて提案したい希望を持っている。

5-2 職員の養成

現在ポリオワクチン製造担当技術者は皆無で早急にウイルス学の知識のある基幹技術者の養成が必要である。特に分注作業は実地の技術を土台とする面が多いため、長期的な見通しのもとに、製造計画立案の段階から技術者を参画させてゆく必要がある。

Department of Virology は既に各種のウイルスを扱う研究室として実績をあげているが、各技術者を実地に指導する中堅技術者が居らず、試験過程を示すプロトコールのチェックや無菌操作をチェックするシステムがない。このシステムの確立は品質管理ばかりでなく、製造作業に不可欠なことで、ブラジル側管理者が十分配慮すべき問題である。

5-3 設備・備品の充実

現段階では、Bio-Manguinhos や Department of Virology でポリオ関係技術者を採用しても、その職員が働く場所がない。その点から言えば人員養成以前に解決しておくべき問題である。Rocha Lima 2階、4階の改造を急ぐと同時に5階の研究所もポリオ品質管理専門室は現在の3倍以上のスペースを確保すべきである。ポリオに限らず Department of Virology 全体のためにも洗浄室、滅菌室の改良は重要なことである。

また、細かいところで器具の不備が目立ち、解剖器具がなかったり、汚染物消毒容器の不備、クリーンベンチのみをたよりにしてパーナーを使わないなど、確実な作業をおこなう環境づくりに対する注意が不足している。これは現場で働く技術者の基礎知識や心がまえに係わることであるが、一方指導者が現場の状況に注意を払う必要があり、キメ細かい指導援助の必要性を強く感じた。

以上

付1 Brazilに於けるPolio Campaignの状況

1) Vaccination System

(1) Routine Vaccination

○全国約7000 Vaccination Postで通年実施

(2) 全国Vaccination Campaign

○接種対象 生後0ヶ月～5才以下, 約18,000,000人

6才以上でも希望者には投与

Polio Vaccine 歴には無関係, 禁忌は特になし。

○期 間 1980～1984年を目標, 年2回

1980年のVaccination Coverageは

第1回 93%

第2回 97%

2) Vaccineの輸入状況

(1) 1980年度使用分

Type I monovalent Vaccine
Trivalent Vaccine } 75,000,000 doses

輸入元 Yugoslavia, Belgium, USSR

(2) 1981年度使用分

Trivalent Vaccine 80,000,000 doses

輸入元 Belgium, Smith-Kline-RIT

(Yugoslavia Torlak製Vaccine, 2 lots, 16,000,000 dosesの一部に

Contamination・・・全て使用中止)

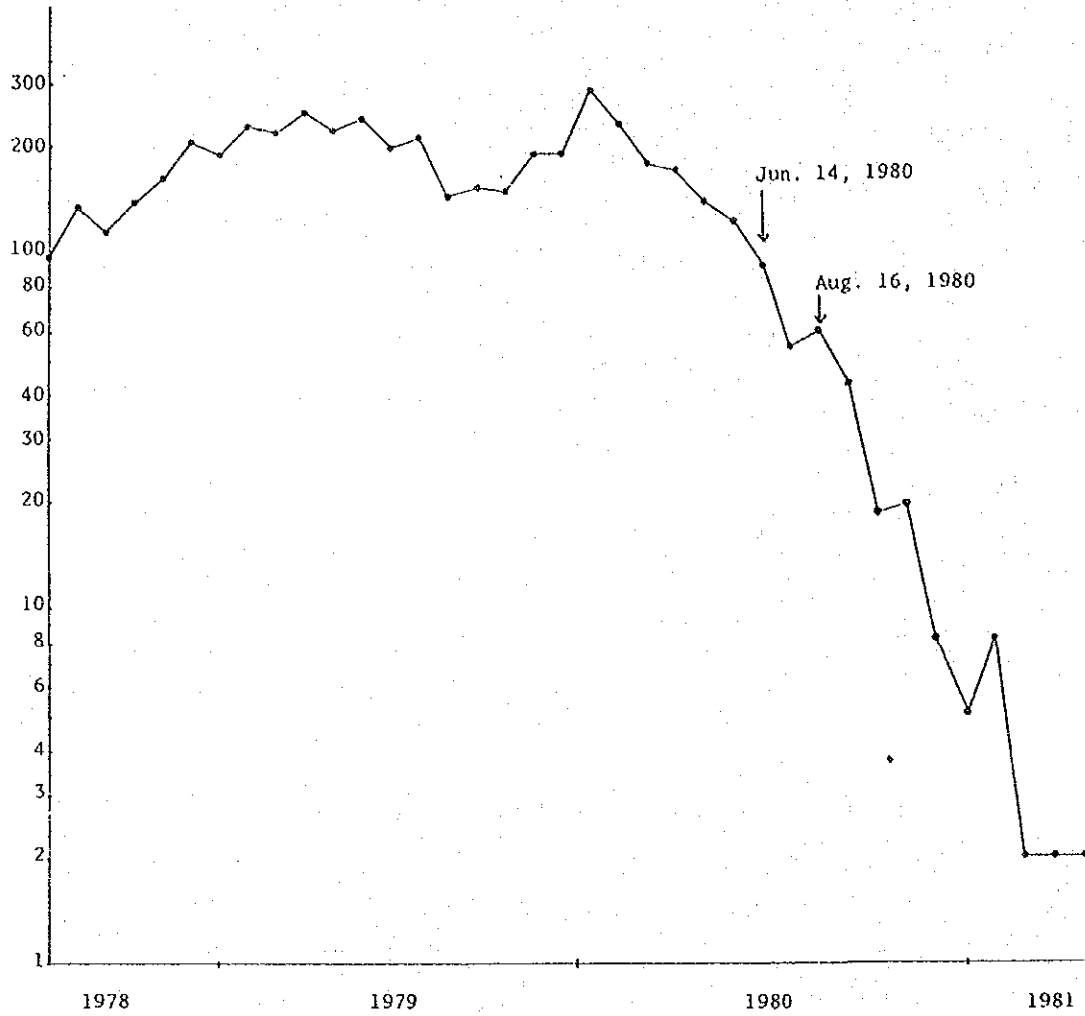
1981年投与日 1st August 15, 1981

2nd Oct. 24, 1981

3) Vaccine associated Case

1980年度の全国投与で10~15は出たと衛生省当局は予想。

付1. 3) ブラジルに於ける最近のポリオ発生状況



Cases of poliomyelitis notified for each of 4 weeks period in Brazil

付2. Brazilに於ける主な急性感染症の発生状況

Number of reported case of acute infectious disease
in Brazil

Number of reported case	1978	1979	1980	1981
Polio	1,707	2,507	1,362	18*
Measles	—	57,787	93,216	25,452*
Rabies	—	126	160	66*
Diphtheria	5,002	4,496	4,515	1,478#
Pertussis	33,850	33,130	43,908	15,004#
Tetanus	3,210	2,939	3,125	990#
Meningococcal Meningitis	2,657	1,046	889	263#
Other Meningitis	14,925	14,496	14,222	5,397#

* From 1st week to 24th week in 1981

From 1st week to 20th week in 1981

Measles Vaccination

○接種対象 生後7ヶ月～5才以下

全国 15,800,000人

○接種のCoverage 50～60%

○1981年の接種計画

① Routine

② Campaign……特定の州, テレビ・ラジオで宣伝, 一斉接種

③ Intensify……同上, 但し②より弱い

④ Measles +DPT

業 務 報 告 書

昭和57年4月1日

国際協力事業団

総 裁 殿

氏 名 三 宅 知 行

指 導 科 目 凍結乾燥装置の試運転及び麻しんワクチン凍結乾燥法の確立

派 遣 期 間 昭和56年12月1日～昭和57年3月15日

勤 務 機 関 名 財団法人 阪大徹研観音寺研究所

訪問場所： ブラジル国衛生省オズワルドクルス財団

期 間： 昭和56年12月1日～昭和57年3月13日

1. 麻しんワクチンの凍結乾燥の現状

輸入ワクチンはフランスMERIUXより最終Bulkで購入され-70℃で保存されており、1980年は1,200万ドーズ、1981年は1,500万ドーズを製品化している。凍結乾燥時の分注は小さなクリーンベンチ内でヒラマチックで分注されている。現在、所有の凍結乾燥装置はVIRTIS社製2台、STORKS社製1台で製造能力は約5,000 vial/1台である。一年間に多数のロットを凍結乾燥しており、それら製品のVIRUS TITER、及び含湿度は大きく変動している。現在、製造所(Rockfeller)改造のため昨年より凍結乾燥を中止しており、EDWARDS社製凍結乾燥装置の設置、及び作動への期待は相当大きいと考えられる。

2. 凍結乾燥装置の現状

EDWARDS社製、VIRTIS社製、STORKS社製の装置はRockfeller一階の左・右の室にそれぞれ設置されている。EDWARDS社製装置の前には将来K・T社のFilling装置が設置される。無菌室の工事が予定より遅れていて現在、進行中である。VIRTIS、STORKS社の装置の設置場所はすでに改造終了。EDWARDS装置、設置場所は3月末には終了しK・T社のFilling装置の到着、設置を待ち望んでいる。

3. EDWARDS社装置の性能及び検収

昨年12月に機械搬入、組立、試運転、検収を終了し2月末まで凍結乾燥テストを行なって来たが、装置の性能は無負荷、負荷時の運転に於いても良く、使用書どりの性能を出す事が出来検収を行なった。その後小さな故障が出現、修理を行なって来たが、帰国前までにはこれら問題点は完全に解決しておらず現在はOswaldo Cruzと、サンパウロエドワーズ、日産エドワーズで連絡を持ちながら、ホローアップしている。3～4月中旬までには解決すると思われる。尚スペアパーツについては、Brasil側は一台目なのでどの程度のスペアパーツを所持してよいか不明でもう少し多くのスペアパーツを望んでいる。

4. EDWARDS社装置での凍結乾燥の現状

本年1月より週一回の予定でMERIUX SCHWARZ Vaccine及びBIKEN Virus 浮遊液を用いて乾燥試験を行なって来たが乾燥品の形状、Virus titer等は問題なかったが、始めはMERIUX SCHWARZ Vaccineの含湿度が少し高かった。種々検討の結果、含湿度が1%前後に安定し満足のいく物に成った。ブラジル側としては1ドーズ(0.5 ml/vial)での凍結乾燥のサイクルを短縮したいとの意向であったが、装置が十分に使いこなせた後の事で短縮での工程を話合った。

5. VIRTIS, STORKS社装置での凍結乾燥

両社装置で製造されたそれまでの製品の形状、含湿度の成績を見ると、含湿度においては、0.5%~5%と不安定で廃棄する製品もあった。その原因として歪みの大きい底付のトレーを使用していてVial毎の乾燥速度に差が生じている。又、装置に温度、真空記録計が設置されてなく、乾燥終了の判断が出来ていなかったためと思われ、MERIUXよりの指示にのみ頼りこれら装置に適した方法を検討していなかったようです。Dr. Fonsecaらと検討し底なしトレーに変更、真空度測定、温度記録計をとり付けテストを試みた結果、含湿度も1%前後になり形状も満足出来た。将来は尚棚板温度も検討し装置に適した方法に変更されると思われる。

6. 凍結乾燥に使用されるVial, ゴム栓の現状

麻しんワクチンには5, 10, 50ドーズ用3種類のVial瓶が使用されているが本年度より1, 5ドーズの2種類になる予定。これら2種類のVial瓶のサイズを測定すると、規格外のvial瓶が多量に混入しており、これらを除外するよう指導した。ゴム栓についてはブチルゴムで化学的性質は満足出来ると考えられるが使用时、Auto clave 滅菌のみで多量の水分を含んでいると思われ、Auto clave 滅菌後乾燥工程をとり入れる事を考えている。

7. 含湿度測定の実況

Rockfeller の2階に化学検定室が独立してあり、Marco Antonioら6名の人によって測定されている。方法は P_2O_5 を使用しアブデルヘルデン法である。一サンプル量は200mg前後で60°C overnightの測定であったが秤量瓶の洗滌が不完全で洗滌・乾燥を充分行ない、恒量値を求めた上で測定するように指導したが、しかし製品の含湿度成績を2ヶ所の研究所で測定したがほぼ同じで含湿度成績は信頼出来ると考える。ただ装置が小さく多数の検体を測定可能な測定装置の到着を待っている。

8. 指導内容

製品の分注については将来K・T filling装置の設置待ちになるが、無菌室の使用法、維持、準備すべき点や技術問題点を指導し装置の運転、操作方法、保守点検時の注意点を指導した。

① 凍結乾燥時の予備凍結温度について

- ② 一次乾燥時の加熱温度及び速度について
- ③ 作業の手順について
- ④ 凍結乾燥終了時の温度，真空度の読み方及び最終判断について
- ⑤ Chamberの滅菌方法について
- ⑥ 装置の運転日記・記録保守点検記録の整備について
- ⑦ 含湿度測定に於ける注意点

9. 今後の問題点

EDWARDS凍結乾燥装置の設置により乾燥能力は大幅にアップしたがそれに伴う装置，洗瓶機，滅菌トンネル，分注機が無くこれらを手作業で補なっているが，特に洗瓶，滅菌作業に付いては問題点も多くこれら作業に要する機械装置や専門家の技術指導をJICAに求めており，特に滅菌トンネルの早急な設置が望まれ，一貫したパイロットユニットの設置が必要と考える。

10. 職員の現状

麻しんワクチンの凍結乾燥担当者はDr. Fonseca, Dr. Luiz以下8名で分注，凍結乾燥を行なっているが，EDWARDS社機械装置，運転，保守の知識のある技術者の養成が必要で，最終の判断が出来る人々の養成も不可欠でBrasil側として技術者の養成を十分に配慮すべきと思われる。

11. 設置・機器の充実

日本とブラジルのシステムに大幅な差があるが，保守・点検整備のための道具の不備が目立ち少しの修理に長時間を要するなど，的確に素早く作業が行なえるような注意が不足している。現場で働く技術者の心がまえと思われるが状態をよく把握し正しい状況判断をする必要があり，きめ細かい指導が必要と感じる。

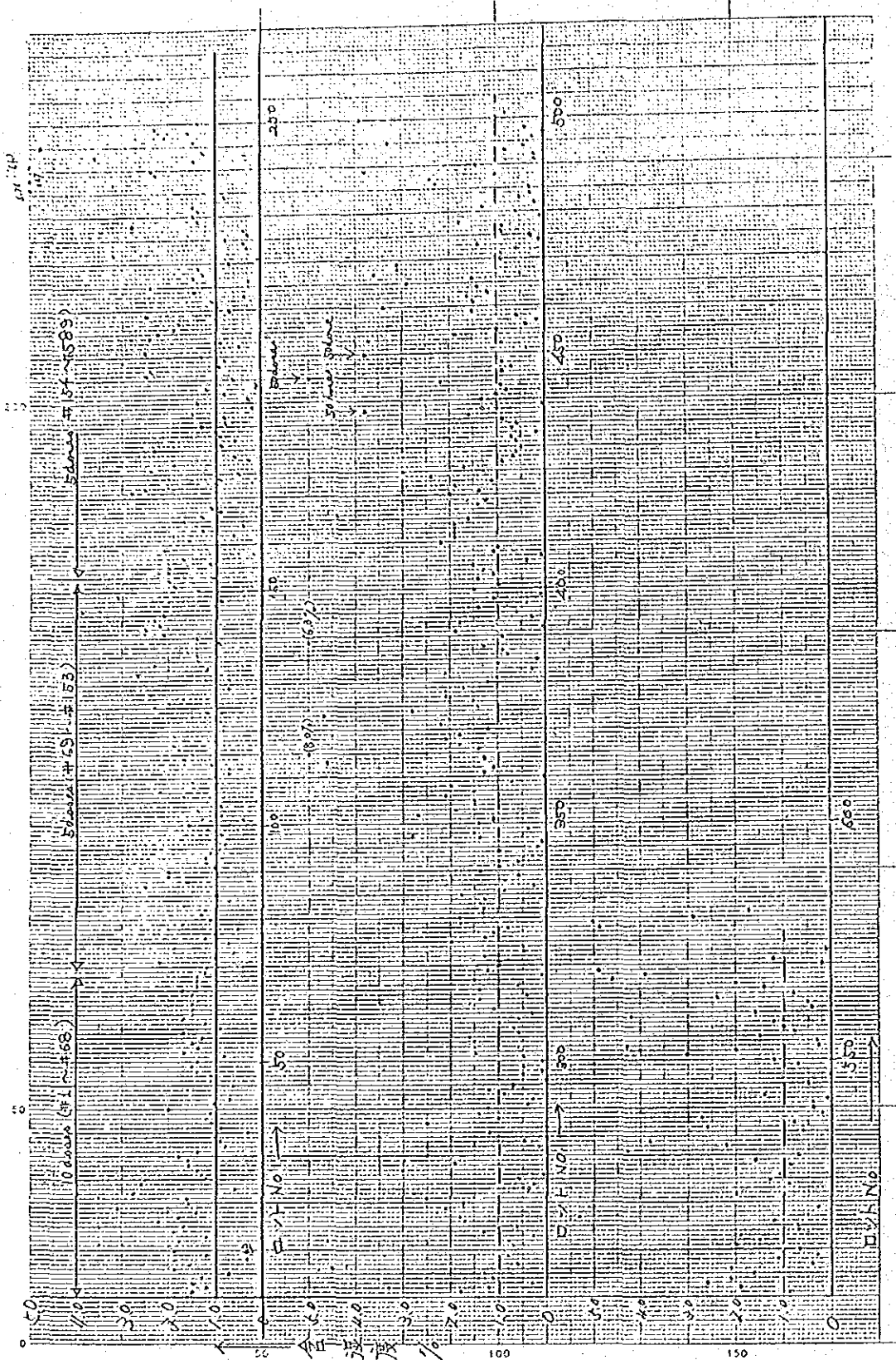
以上

Brasil Oswaldo Cruz において実施した豚しんワクチナンの凍結乾燥試験成績

ロットNo (分注量)	月	日	機	種	内容物	形状	凍結 温度	一次乾燥 温度	二次乾燥 温度	時間	含湿度		VIRUS 力価/ml	
											B10-MAN.	%	PRE	POST
Test-1 (1.5 ml)	5	7.1.12	EDWARDS		MILK	良	-42C	-25C	+28C	45分	1.4	-	-	-
Test-2 (1.5 ml)	5	7.1.19			MERIUX BIKEN MEDIUM	良	-40	-25	+28	45	-	-	-	-
Test-3 (1.5 ml)	5	7.1.26			MERIUX BIKEN VIRUS浮遊液	良	-40	-20	+28	45	2.8 3.0 3.0	3.0	-	-
Test-4 (0.5 ml)	5	7.2.2			MERIUX BIKEN VIRUS浮遊液	良	-40	-20	+28	45	0.8 0.8 1.2	1.2	5.3 5.2	5.1 5.1
Test-5 (1.5 ml)	5	7.2.9			MERIUX BIKEN VIRUS浮遊液	良	-40	-20	+28	45	0.7	2.1	5.3 5.2	5.2 4.9
Test-6 (1.5 ml)	5	7.2.10	VIRTIS		MERIUX BIKEN VIRUS浮遊液	不良	-50	-0	+38 (底付ト レ)	45	0.8	1.2	5.5 5.4	5.3 5.0
Test-7 (0.85 ml)	5	7.3.1			MERIUX	良	-43	-15	+33	52	2.4	2.6	5.7 6.0	5.8 5.7
Test-8 (0.5 ml)	5	7.3.2	EDWARDS		MERIUX BIKEN VIRUS浮遊液	良	-42	-20	+28	45	1.1 0.7	1.4	5.3 5.5	4.9 4.8
Test-9 (0.85 ml)	5	7.3.4	VIRTIS		MERIUX	良	-45	-20	+33	45	2.5 2.0	1.2	6.0 6.0	5.5 5.4
Test-10 (0.85 ml)	5	7.3.8			MERIUX	良	-45	-20	+32	45	1.1 1.1	0.9	-	-
Test-11 (0.5 ml)	5	7.3.9	EDWARDS		MERIUX BIKEN VIRUS浮遊液	良	-42	-20	+28	45	0.8 0.9※	1.0	-	-
Test-12 (0.85 ml)	5	7.3.10	VIRTIS		MERIUX	良	-45	-25	+32	45	1.2 1.3※	1.0	-	-

※ 凍結乾燥にて測定した含湿度

OSWALDO CRUZ で製造された麻しんワクチンの含煙度



業 務 報 告 書

昭和57年5月26日

国際協力事業団

総 裁 殿

氏 名 奥 野 良 臣
指 導 科 目 麻疹ワクチン製造
派 遣 期 間 昭和57年4月20日～昭和57年5月4日(巡回指導調査)
勤 務 機 関 名 阪大微生物病研究会

1980年日伯間において取決められた生物学的製剤(麻疹及びポリオワクチン)製造プロジェクトの推進のため、上記期間ブラジルへ出張した。

関係者一行の氏名、日程、会議場所、協議項目等は省略し、全期間を通じ話し合われた事項のうち小生に関係深い麻疹ワクチンの部分について、その大要を述べる。

I 1980年協定以後1982年4月現在までの活動(報告と検討)

1. 麻疹ワクチン(CAM-70)の安定性、安全性に関する実験室内諸試験(品質管理)

当該ワクチンの温度変化におけるウイルスの力価試験、ワクチン製剤の含湿度等の理化学検査、生物学的検査としては無菌及鶏白血病ウイルス等の否定試験、その他品質管理上必要な諸試験が行われた。その結果はすべて満足すべきものであった。

2. 麻疹ワクチン製造の準備

準備は予定に従って進められ、日本側専門家、JICAの協力と受入側(ブラジル)の熱心な協同作業が実りつつある。

施設関係の準備は来る6月完了の目途で突貫作業が続けられている。

特に麻疹ワクチンはそのウイルスの性質上培養も稍困難であり、安定性を確保するため凍結乾燥を必要とするなど製造過程が複雑であるが、作業の意気込みから見て予定の如く試験ワクチンの製造が行われる事になるであろう。

3. 麻疹ワクチンの第1回野外交種試験(Pilot Study)

一昨年(1980)後半に行われた微研CAM-70麻疹ワクチンの野外試験について報告され、その成績が検討された。その結果は満足すべきものであった。

即ちPara州とPernambuco州の2ヶ所において、日本製CAM-70ワクチンと米欧で広く使われているシュワルツワクチンを各181人宛の被接種者について詳細調査された。

その結果母体よりの移行抗体が若干残っている6ヶ月から8ヶ月までの乳幼児については抗体陽転率は80%強であり、9ヶ月以上の幼児については100%であった。一方比較対照のSchwarz Vaccineに於ては抗体陽転率は8ヶ月未満児は約80%、9ヶ月以上の幼

児では90%強であって、この成績からCAM-70 VaccineはSchwarz Vaccineと比較して同等又は以上の免疫獲得が立証された(成績表省略)。また副作用の点においても免疫反応と同様は満足すべきものであった。

尚、この成績は今年(1982年3月)リオに於けるラテンアメリカ及カリブ地域におけるウイルス疾患の第1回国際会議において報告された。

II 麻疹ワクチンに関する今後の方針

1980年のCAM-70ワクチンの接種試験にて、予期の成果が収められたので、次回は最初の計画通り初めてブラジルにおいて麻疹ワクチンが試作されることになる。

そのため必要な人の交流、器材供与と種ウイルスは日本側より分与されるが、今後ワクチンの製造、検定業務はブラジル側で一貫して行われることになる。

そして試験製造されたワクチンについて品質保証の検査を厳重に行った後、適正なワクチンができればこれを用いて本年末までに本格的に第2回の野外試験が実施される。その為に必要な人事、施設器材の整備等WorkplanとTime Scheduleが両国のCoordination CommitteeのSummary of Discussionに示された。

III 本生物製剤プロジェクトの全般的所見と考察

本件に対するブラジル側の期待が大きかった事は、先方の熱意によって窺えた。

現在までいくつか困難はあったが、全般的には円滑かつ極めて友好的に本事業は所期の目的達成に向って進行中である。これは日本側の協力姿勢と受入れ側の希望が合致した結果によるものであろう。

当方の派遣団のよきチームワーク、JICA及び外務省関係の支援が適切であった。就中深井団長の人柄と技術協力経験豊かな手腕は特筆大書さるべきであり、また今回JICA平良課長の同行は本プロジェクト推進に果された役割は大きかった。岡本さんの同行にも感謝したい。

またブラジルにおける沢村氏と最後にリオにおいてなされた藤川氏の2人の見事な通訳も忘れられない。

尚、4月29日、今回訪伯の最終的総括会議においてOswaldo Cruz財団総裁が演説した一部を紹介すると、先づ日本のmissionに謝意を述べた後、わが国(ブラジル)の研究開発は国家的努力の結果である。が亦他国との協力を必要としている。

先刻厚生大臣から「現在迄この協力の目的は完全に達成された」との報せを受取った私の喜びを皆様にお伝えしたい。プロジェクトのモデルであると評価したい。次回お会いする時は7月かと思うが其時は更に追加文を加えることと思う。

次にG. M. Alves総裁は1枚の大きな写真を取り出し、日本の科学者野口英世博士もこの研究所(オズワルドクルス院)に来て頂いた。1924年のことで其時の記念写真であると云って深井団長に手渡された。

之に対し答辞として深井団長は、今日は日本では天皇誕生日であって全国はお祝のため休日になっている。この記念すべき日に総裁から、吾々とブラジルとの医学的協力が満足すべき経過を辿っていることを述べられ、私も同感であり、大変嬉しく思う。又野口博士の当財団訪問時の写真を頂き有難う。私共は野口博士を尊敬していて、博士のような立派な仕事をしたいと思う。この写真は永く記念する為飾りたいと思う。昨日皆でDr. Noguchi 通りを訪れたところです。最後に両国間の学術交流が益々盛んになることを祈念しますと挨拶した。

以上の経緯は直ちにテレビ、ジュールナールドブラジル、オ、グローボ紙等に報道された。

業 務 報 告 書

昭和57年5月6日

国際協力事業団

総 裁 殿

氏 名 伊 東 平 八

指 導 科 目 ポリオワクチン品質管理技術

派 遣 期 間 昭和57年4月20日～昭和57年5月4日(巡回指導調査)

勤 務 機 関 名 日本ポリオ研究所

1. 日程関係

在ブラジルの10日間(4月22日から5月1日まで)の内、出発日を除いて、最初の3日間はOswaldo Cruz財団のBiomanginhosで、改築中施設の見学と合同委員会のための予備協議、次の3日間はブラジリアで合同委員会と関係官庁等への表敬訪問、そして後の3日間は再びリオに戻ってOswaldo Cruzで、指導調査に該当する作業を行なった。おおむね全期間を通じて麻疹ワクチン関連の事項の協議にも同席した。

2. プロジェクトの進捗状況

R/DのMaster Planのポリオワクチンの項1)の輸入ワクチン(最終製品)の品質管理能力の強化に関連しては、ウイルス含量試験を実施できる様になった。

要員としては、現在までに新規に7名が採用されて、基本的な訓練を受けている。但し、ポリオ用の専有作業区域は狭隘な1室に限られているため、現在は各所に分散して働いており、また、供与機器も置場所がない状態であった。後述のPilot Unitと称せられる作業区域が完成(完成予定は本年12月とのこと)すれば、これらの問題は解決し、Master Plan 2)の輸入単価バルクから最終製品作製段階の品質管理システム樹立に向って歩を進めることが出来る様になるであろう。尤も6月末に完成予定の分注作業室が出来上がれば、分注機器設定前は代替の作業区域として一時転用して行くことも可能であろう。

3. 合同委員会関係

合同委員会での協議事項中、ポリオワクチンに関係するもので特に説明を加えるべきものは、ブラジル側の草案にあったPilot Unitの建設という事項である。R/DのMaster Planに出ていない言葉であったため、大使館関係などで質問が出たが、本来Master Planの品質管理機能の樹立に必要な専有作業区域をブラジル側があらためて書き出して来たものならず、これが無ければ要員の養成も不可能であり、また、供与器材の設置場所もないわけで、極めて自然の成行で出て来たものであることを説明して諒承された。

また、合同委員会の終りに、このプロジェクトの延長についての希望がブラジル側から表明

され、その手続きについて質問があった。ポリオワクチンについては、前記した現在までの進捗状況から見て、ブラジル側の希望も了解できる。

4. 協議・調査の各項目について

a. 分注作業計画の基本的条件

輸入単価バルクから最終製品を造る段階で、年間の必要総量、それを何ロットに分けて造るかなどの基本条件は従来も検討されてはいたが、ブラジルでのワクチン集団投与による患者数の激減など環境条件の推移もあり、製品の検定システムの日本との相異も明らかになって来たことも考慮して今回改めて、目標とする点を詰めて検討した。1980年6月から全国一斉投与のポリオワクチンの接種デーを年に2回設け満5才以下の子供を対象としてこれを実施し、多大の効果を挙げていることは周知であるが、この一斉投与と更に各地域ごとに追加して実施されている投与に使われたワクチンは毎年8,000万人分であると言う。しかし、Dr. Honmaの予想によれば、この方式は1984年位に終わり、患者発生数の低下を見て、その後は3才以下全員を対象とし、さらにその2~3年後には2才あるいは1才以下、すなわち、2,000万人分あるいは1,000万人分で足りるようになるのではないかと言う。従ってここでは年間2,000万人の最終製品の分注を目標として、基本条件を検討することになり、下記の通り一応の合意を見た。

- 1) 年間作製量： 2000万人分
- 2) 年間作製ロット数： 20ロット
- 3) ロットの大きさ： 100万人分(5万本)
- 4) 瓶1本当りの人分： 20人分
- 5) 1人分の量： 0.1 ml (2滴)
- 6) 瓶1本当りの分注量： 2.0 ml ($\times 110\% = 2.2 \text{ ml}$)
- 7) 1ロット当りの分注前液量： 110 l + α
(但し、 α は分注ロス)
- 8) 1ロットの分注所要時間： 約6時間
- 9) Blending用タンクの大きさ： 150 l
- 10) 輸入単価バルク年間使用量： 250 l (推定)
- 11) 輸入単価バルク凍結保存機： 大型超低温槽 4台
- 12) 分注後製品格納用冷凍設備： 大冷凍室 2室

なお、分注機は麻疹ワクチン用に供与されるものと同機種が望ましいこと。洗瓶および滅菌には省力化のため、麻疹ワクチンプロジェクトで要求されている所謂 tunnel machine の使用が望ましいので供与について促進方を希望すること。大冷凍室はすでに衛生省の予算に目途がついているので心配はないことなどが述べられた。

b) 分注作業室

Rocha Lima 棟の2階の大改造によって麻疹ワクチンの作業域に接して、ポリオワクチン分注作業室が造られつつあった。6月末に建物が完成する予定と言われる。前記の分注作業の基本条件を考慮して、分注機などの設置位置、作業の流れを図面上で検討し、現時点で手直し出来る隔壁の除去、出入口の変更設置などについて助言した。

c) Pilot Unit 計画図面の検討

Rocha Lima 棟の4階の約半分(350平米余)を改造して、品質管理の実施と要員の訓練養成を目的とする作業域建設の図面が出来ており、助言を求められた。予定としては本年12月完了であると言う。構造と各室の配置については既存建物の内部改造という条件を考慮に入れば、おおむね満足すべきものであった。但し、神経毒力試験を行なう病理組織学的作業のスペースは含まれていない。

d) 試験動物棟

Rockefeller 棟の裏にある倉庫を改造して、小動物およびサルを飼育管理する室を造る計画図面も見せられたが、サル室は室数が不足で、サルの神経毒力試験をフルに実施するためには、将来の追加を必要とする。

e) 研修員の受入れ

ポリオワクチンに直接携わる要員で研修員としての受入れを希望されているものは、下記の3名であった。

1. Luiz Antonio da Cunha
2. Renato Sergio Marchevsky
3. Antonio Vieira

(受入れ時期の優先順は数字で示した。)

なお、以前に要請のあった Michiko Fujita さんは中止になっていることが確認された。

f) 専門家の派遣

日本ポリオ研究所の土居穰室長を専門家として派遣する時期について、Dr. Homma の意向をたずねたところ、予定通り9月から12月にわたる3ヶ月の派遣を強く要望された。

g) サルの飼育と繁殖計画

Oswaldo Cruz の構内にアカゲザル約120頭の收容施設があり、現在10区画の内1区画だけ、雄ザル10数頭を收容し、他は約12頭位ずつのグループを收容して繁殖を目的としている様に認められた。試験用に供せられるものはせいぜい全体の1/4位であろうと考えられる。近く増設が予定されており、それが完了すると約300頭の收容能力になることであるが、神経毒力試験や、その他の試験に供するにしても到底足りる数ではない。リオから北へ100km以上離れた場所のダム近くの小島を入手してサルを繁殖させる計画も

あるとの話もあった。

h) 輸入単価バルクについて

すでに、ベルギーとソ連の製造所に宛て、単価バルク輸入の折衝を行ったことも耳にしたが、価格その他で問題が残っている様子が見受けられた。最終製品に用いる安定剤の種類、それに絡む試験術式の問題があり、日本の現行と異なって来る可能性も否定できないので、今後の情報入手は関心事である。

5. 印象と今後の展望

このワクチン・プロジェクトにブラジル側が並々ならぬ精力を傾注していることは、今回の調査団の全員が感じ取ったと言っても過言でなからう。プロジェクト発足以来、衛生省大臣、衛生省幹部、企画省など他省の職員までが変わらず支援しており、Oswaldo Cruz財団では、特に、総裁と当のカウンターパート、Dr. Hommaが傾注している。日本側も大使、総領事はじめ関係者が多大の関心を寄せて居られたので、このプロジェクトは時間の制限さえ無ければ成功するであろうとの印象を得た。しかし、ポリオ・ワクチンに関しては、品質管理機能の確立にサル神経毒力試験を含めると、サルの入手の難問打開が重要なポイントとなり、また、それに伴う試験サルの収容施設の建設も必要で、これはさらになお時日を要するものがある。この点を除けば、研修員の受入れ促進でかなりの段階まで進展できるのではないだろうか。一方麻疹ワクチンの場合の様を一貫製造については、製造用サルの入手につづいて、WHOによる正式承認に基づく製造用たねウイルスの入手が決め手であって、自助努力の積み重ねによる技術の集積を待たねばならない。これらは、実施協議チームの報告書に述べた所と本質的に変わっていない。

以上

業 務 報 告 書

昭和57年5月26日

国際協力事業団

総裁殿

氏 名 高 延 壯 男

指 導 科 目 麻 疹 ワ ク チ ン 製 造

派 遣 期 間 昭 和 5 7 年 4 月 2 0 日 ~ 昭 和 5 7 年 5 月 4 日

勤 務 機 関 名 阪 大 微 生 物 病 研 究 会 観 音 寺 研 究 所

1. 業務の概要

昭和57年4月19日より同年5月4日まで「ブラジルワクチンプロジェクト」巡回指導調査団に専門家として随行し、主として麻しんワクチン製造施設及び機器並びに麻しんワクチンの製造に関する資材等の進行状況を調査し、麻しんワクチン製造予定を検討した。

2. 業務内容

1) 麻しんワクチン製造施設について

(1) ウイルス原液製造施設は、Pavilhão Rocha Lima 2階を改造中で工事もかなり進んでいる。巡回指導調査団とブラジル側の協議の結果、今年6月末完成を目標に、作業進行中である。日本から供与される機器はほぼ予定通り到着しており待機中である。

(2) 最終製品製造施設は、Pavilhão Rockefeller 1階の改造がほぼ完成に近く、すでに日本から供与の凍結乾燥機も設置完了し、(小さなトラブルはあるがまもなく解決されるものと考えられる。)試験的に行なった凍結乾燥ではあるが、使用できる見通しがいつている。

尚、日本から供与される分注・巻縮機(5月30日リオ港着予定)さらにバイアル瓶の洗浄滅菌機の到着(未定)設置により完成となる。

2) 麻しんワクチン製造に必要な資材について

(1) SPF鶏群由来鶏胎児の供給及び品質

現在まで、二つの農場を1981年8月より調査し、その中の一つ(SPAFAS)がすでにSPFであることが確認され、供給可能である。

(2) 細胞培養に使用する牛血清の供給及び品質

1981年11月より牛血清の採取及び品質について調査し、現在までに約100ℓの用可能牛血清が確保されている。

(3) 培地類の調整

大塚専門家によりオズワルド・クルス財団に於て、その要員を養成中で、中等度の量で

はあるが調整出来るようになっている。さらに施設完成後の検討が必要である。

(4) ガラス器具等の洗浄

少量のガラス器具等の洗浄は可能であるが、この件については施設完成後の検討が大事である。

3) 麻しんワクチン製造計画について

資材の供給及び日本での研修、修了者(5名)等から別表1のごとく1982年7月より、同年10月～12月までに10,000ドース/ロットを5ロットのペースとし、以後徐々に生産量を増大して、1983年8月に完全なものとする。

以上

1982年6月～1983年8月麻しんワクチン製造に関する予定概要

別表1
1982.4.29

年 月	1982						1983						
	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6～8
作業方針													
ワクチン製造													
調 査													
確 定													
販 売 考 査													
調 査													
確 定													
研 究 試 験													
シフト・ワーカー													
調 査													
確 定													
専門学芸員													
長 期 研 究 家													
バイオ・分子機器設置調整													
バイオ・分子機器設置調整													
麻しんワクチン製造調整													
ワクチン製造													
研 究 試 験													

業 務 報 告 書

昭和57年5月6日

国際協力事業団

総 裁 殿

氏 名 児 玉 栄 夫

指 導 科 目 ポリオワクチン品質管理

派 遣 期 間 昭和57年4月20日～昭和57年5月4日

勤 務 機 関 名 国立予防衛生研究所村山分室

1980年日伯間に於てきめられたマシソ及びポリオワクチンの生物学的製剤プロジェクトの推進のため上記期間ブラジルへ出張した。ポリオ担当は日本ポリオ研究所の伊東理事長が居られるので、ポリオワクチン製造に関する報告は先生が報告されることと思うが、現地での種々の討議事項については先生と共に確認し了承した。

ワクチン検定に必要な神経毒力試験を長年手掛けている小生にとって一寸気になったのはサルの問題である。このプロジェクトの討議事項には余り出て来なかったが、製造されたワクチンの弱毒性は、サルを用いての神経毒力試験によってチェックされるが、検定は我が国では現在1 Lot 検定するのに、NIH方式によって108頭のサルを用いているが、例えWHO方式をとったとしても数10頭の制限されたサイズのカニクイザル（或いはアカゲザル又はミドリザル）が必要であり、それに対するサル舎の整備、サルを取扱うテクニシヤンの養成、設備、機器の確保、サルにワクチンを接種する技術（脳内および脊髄）から病理組織標本として顕微鏡を用いて検査出来る迄の一貫した技術の確立等が欠くべからざるものとなって来る。

今回の調査で見た限りに於ては、アカゲザルのグループブリーディングのサル舎はあったが個別で飼育する場所も設備もなく、病院で治療中（主に外科的）のサル舎はあったが、非常に狭く仕事がしにくい様であった。

又特にマシソワクチンの検定の場合には、マシソ抗体フリーのサルの入手、確保が極めて大切であり、アイソレーター等の設置等が欠くべからざるものとなって来る。

又サルに接種してから四肢の麻痺の出現の有無をみる臨床観察、一定の日数の後解剖して脳、脊髄を傷つけずに取出す技術、更にそれらを切出して標本とする技術、標本を見て判定を下す能力等を身につけるには少なくとも一年以上の研修が必要と考えられ、又我が方からも出張して実際の技術指導を行う等も考えなければならぬことである。

ワクチン製造に関するプロジェクトは、満足すべき結果を持って終了する様であるが、その後にも検定という問題もスムーズに遂行出来る様、日伯間の技術協力が切に望まれる。

以上メモ程度の域を越えないものであるが、伊東先生の報告につけ加えらるとすれば以上の様な

こととなる。

今回の派遣団のよきチームワーク，JICA及び外務省関係の支援，又ブラジル側の絶大な協力があって立派な成果が上げられたことを感謝する次第である。

業 務 報 告 書

昭和57年12月10日

国際協力事業団

総裁殿

氏 名 岡 田 尚
指 導 科 目 分注一連装置の試運転検収及び野外試験用ワクチンの製造と分注技術指導
派 遣 期 間 昭和57年6月14日～昭和57年11月17日
勤 務 機 関 名 財団法人 阪大徹研観音寺研究所

訪問場所： ブラジル国衛生省 オズワルド・クルス財団

期 間： 昭和57年6月14日～昭和57年11月17日

はじめに： 1980年8月日伯技術協力R/Dの締結に基づきブラジル国での麻しんワクチン「CAM-70」製造の為の関門として、野外試験用ワクチンが製造され本年中にブラジル国内において試験接種が行なわれる運びとなった。これに基づき野外試験用ワクチンの分注技術及び供与機材の操作方法ブラジル国オズワルドクルス財団で自主製造する為の分注技術、それに付随する諸々の作業内容を指導する目的をもって渡伯しました。

以下、伯国内における業務内容を報告致します。

1. 重点指導項目

現在、オズワルドクルス財団で行なわれている分注方法は、非常に小規模なものであり、最近の自動分注機器を使用して、大量生産を実施する上での器材の準備、滅菌及び無菌操作について指導をおこなった。

また、製品の品質管理面での技術の向上、それによる収率の向上にも重点をおき指導をおこなった。

2. ケーテー社分注一連機の試運転及び性能検収

昭和57年6月15日任地に到着以来約1ヶ月半で搬入、設置、試運転最終検収を行ないました。分注・巻縮一連機については特に問題点はなく非常にスムーズに進んだと考えています。性能についても仕様書通りの性能を発揮し運搬中の故障部位も見当らず、検収も無事終了しました。

3. ケーテー社分注一連機での分注

設置試運転後ラミネーターフロアカバーの取り付け部品の洗浄準備等をおこなったが、基本的には現在使用しているヒラマティック分注器と大差はなく分注スピードに驚きはしたものの理解度は速い様に感じられた。

野外試験用ワクチン（LOT01～LOT07）の製造に関しては、指導的立場より教育に重点をおき、作業を進めたがLOT08及びLOT09の製造は大量生産の製造形態をとりオズワルドクルス財団職員により製造を行なった結果今回は問題なく製造を終了することが出来たが今後も日本側、ブラジル側共に努力が必要と考えます。

4. 資材（バイアル、ゴム栓、キャップ）について

着任時点では、支障なく使用出来る資材はアルミキャップのみでありバイアル、ゴム栓共に完成していなかった為、再三メーカーを訪問し形状、加工技術に討議を加えた結果、ゴム栓については野外試験用ワクチンの分注前日に間に合うという状態であった。

しかし、その後はオズワルドクルス財団及びバイアル、ゴム栓メーカーの努力により現行規格の資材については遅滞なく納品される様になった。

今後の改良については、オズワルドクルス財団内における検査の方法を強化しメーカーへの指導を実施すると共にブラジル資材メーカーの技術向上の努力をするよう要望した。

5. 職員構成

分注及び凍結乾燥部門では、Dr. Fonseca 以下男子職員9、女子職員8名が在職しているが殆んど職員が雇用後1～2年であり前職では生物学的製剤とは関係のなかった職員もあり器具名及び専門用語の理解が困難な状態であった。

今後は更に地道な協力援助が必要と考えます。

6. 今後の問題点

ブラジル国内で大量生産を実施する上で、現在の分注選別、凍結乾燥をおこなっているロックフェラーBLD1階フロアーには、将来次の点が問題になるであろうと予想されます。

- 1) 分注関連作業に必要な器具・機材の確保
- 2) 洗浄能力
- 3) 温水・純水・蒸留水設備
- 4) ケーテライン設置室の無菌化及修理
- 5) 選別作業の効率化

等、具体的に要望したが完全な実施は出来なかった。

大量生産を実施する為には、上記の事は将来必要となると考えられ原液製造棟と比較すると製造能力に数段の差があると感じられた。今後は分注・凍結乾燥分野への対応をせまられると考えます。

おわりに： 分注凍結乾燥分野の構成人員は17名であるが生物学的製剤関係の、作業の経験者が少なく作業の遅延を感じる事は度々であったが、本間先生を始めとするブラジル側スタッフの熱意ある協力、また大塚専門家の適切なる助言により、無事任務を果たせた事を喜んでおります。

尚、今後もブラジル側の研修生受け入れを実施し、日本における生物学的製剤の現状を理解した研修経験者を1名でも増やすことが技術協力成功への近道と信じます。

最後に、リオ・デ・ジャネイロ領事館、同JAMIC、東京JICAの皆様のご御尽力により無事野外試験用ワクチンが製造出来た事を報告致します。

業 務 報 告 書

昭和57年12月10日

国際協力事業団

総 裁 殿

氏 名 谷 下 修

指 導 科 目 ブラジル国 フィールドトライアル技術指導

派 遣 期 間 昭和57年6月14日～昭和57年11月17日

勤 務 機 関 名 財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所

業務の概要

昭和57年6月14日より同年11月17日迄ブラジル国、オズワルドクルス財団に出張し、11月3日から実施される野外接種試験に使用されるワクチンの製造及び品質管理について指導を行った。

業務内容

(1) ブラジル国でのワクチン製造方法の確立

WHO生物学的製剤基準に準じ、製造、検定の計画表の作成、必要資材の準備、準備方法、滅菌、作業手順等現地の事情を考慮しながら説明、指導を行なった。

① ワクチン製造のためのトレーニング

培地調整については、一度に大量を調整、浚過の経験はないようであり、培地の溶解用瓶、浚過後の使用迄の保存用に使用する瓶の数量に制限があり瓶の回転が困難なこと及び供与したタンクの接続部位の部品の不足もあり、これらが解決すれば、相当な量を調整する技術的な問題はないようであり、無菌性についても確信のもてる製品ができる。又牛血清は30ℓを1ロットとして浚過を行なっている。細胞培養は検定部門で小規模にニワトリ胚細胞と継代細胞の培養をしており、大量に細胞培養をすることはなかったようであった。二階製造所の完成迄の間、Rocha Lima 6階の検定室を使用して小規模の細胞培養からウイルス採取及び凍結乾燥までの予備テストを研修を兼ねて実施した。

② 野外試験用ワクチンの製造

細胞培養はSPF卵を使用し、約3,000mlを1バッチとしてニワトリ胚細胞培養浮遊液を調整し、種ウイルスは「CAM-70」株を用いて、合計16バッチのウイルス浮遊液を製造し、生物学的製剤基準に準じ検定を行なった。得られたウイルス原液は、各バッチ毎に保存し、ウイルス力価の調整、及び安定剤を添加した後、岡田専門家の指導により1人分宛バイアル瓶に分注の後、VIRTIS凍結乾燥機により、凍結乾燥剤とされた。凍結乾燥後の製品についても生物学的製剤基準に準じ検定を行ない安全性と力価の確認が

できた。野外試験用ワクチン候補として5,000 mlのバルクを7ロット構成し、凍結乾燥した。このうちより3ロットの製品をベレンのシャーガス研究所に送付され、無菌試験と力価試験の追試が行なわれ、3ロット共に今年4月に行なわれたCOORDINATING COMMITTEEで決定した力価を満足するワクチンであった。野外試験には、#05のワクチンが用いられた。

③ 試作製品化のためのバルク構成

野外試験用ワクチンの凍結乾燥終了後、1人分バイアル瓶を用いて、日本より供与した分注機とEDWARDS凍結乾燥機を連動しての製品化を図ることを目的として、それに使用するバルクを構成した。ワクチン原液は、野外試験用に使用した原液の残りをプール後3本の容器に分注して保存し、同一の原液を用いて、それぞれ20ℓの最終バルクを構成し、凍結乾燥を2回(#08, #09)行なった。(計約80,000人分)#08は凍結乾燥前のバルクの段階で、無菌試験陽性となり、染色試験の結果、グラム陽性菌が検出され、不合格としたが#09は帰国迄の7日間、問題はなかった。

ワクチンの製造には最後まで細心の注意が必要であることがスタッフの方々にも充分認識されたことと思います。

(2) 品質管理の現状と問題

輸入バルクを凍結乾燥して製品としている関係上、乾燥製剤についての品質管理は経験がある。しかし製造工程の流れの中での品質管理には製造検定計画書の作成が重要な地位を占め、綿密な計画の作成と実行及びウイルス学の知識が要求されるために、日本で研修を受けた3名が担当して次第に練度も上ってきている。ここでは、麻疹免疫血清とGS抗体を多量に必要としますからそれらの抗原作りからの指導が必要と考えます。また病理専門家の受入れ及び日本からの専門家の派遣も期待している。

(3) 職員の養成

野外試験用ワクチンの製造は日本で研修を終えた者を中心にして指導したが、野外試験用ワクチンの製造の終了と共に新職員が多数採用され(主にワクチン製造担当)、新職員が業務を遂行できるようになるまでは、かなりの期間の研修が必要と思われ、継続して新職員の研修(特に無菌操作と作業手順)を行なっているが、次期派遣専門家の継続した指導が望まれる。

(4) 資材、機材に関して

日本より供与の資材は一室に保管・管理されており、その都度出庫して使用し、機材については二階製造所の工事の進行状況により搬入、設置し、使用した。これら日本より供与の資材及び機材は、ほとんど何ら支障なく使用できた。ブラジル側で調達したものの中には使用に際し不備なものもあり、改善するよう要望したが、早急に改善できたものと、改善に時

間のかかるものがあり、ブラジルへの幅広い技術援助がなお一層望まれる。

(5) 施設と問題

① 製造施設について

Rocha Lima 2階の製造施設の工事は、6月末完成の予定が遅れておりブラジル側に早急に完成するよう要望した。日本からの供与機材の搬入は7月下旬より開始し、オズワルドクルス財団総裁も度々工事現場を訪れ工事の進行状況を視察し、関係者に工事の進行を指示し、作業員も増員して工事を進めた結果、完成が約2ヶ月遅れたものの、そうした行動はブラジル側のこのプロジェクトに対する姿勢を示したものと受け止め高く評価すべきであろうと思います。

完成した製造所は無菌室のスペースも充分であり、空調設備も整い大量のワクチンの製造に何ら支障のないような施設となっており、日本より供与の大型タンクの接続部分の工事を残すだけとなり、製造施設についてはすべて完備したものと考えます。

② 品質管理施設について

Rocha Lima 6階が用意されており、無菌試験、力価試験用に一室、組織培養安全室が二室より成り、日本からの供与の機材、及びブラジル側で調達した機材も順調に作動し、各部屋にラミネーターも設置されているが、検定試料を保管する超低温槽の設置の必要性を痛感している。安全試験に使用する動物はオズワルドクルス財団の中にある動物舎で繁殖、飼育され、そこからワクチンの製造検定計画書に基づいて供給される体制になっており、供給された動物はロックフェラー棟3階の二室で飼養し検定が行なわれているが、麻しん、ポリオ専用の動物舎建設の計画書もほぼ出来上っており早急に施設の完成が望まれる。

総括

日伯両国政府の技術協力の期間の中で、短期間ではありましたが、オズワルドクルス財団に出張し、プロジェクトの今年の最大の目標であるブラジル国での麻しんワクチンの製造及び野外試験の実施の任務に付きまして。

当初は製造所の工事の完成の遅れが心配され、我々自身も野外試験の実施日迄に試験用ワクチンの製造が完了するかどうか、工事の進行状況に疑いを持つ程でありましたが、ブラジル側の努力により超短期間の間に製造所が完成したことに驚くと共にブラジル側のこのプロジェクトに関する熱意の一端を見たような気がしました。

又、伯国での国産一号のワクチンの製造がスムーズにできたことは、(1)我々の着任する以前の調査団並びに各専門家による基礎作り及び、大塚長期専門家と日本で研修を受けて帰国している技術者との間で相当な努力の積重ねがなされていたこと。(2)製造所の完成する迄の間に数回ではあるが、日本から供与の資材、ブラジルでの調達品を用いてリハーサルができたこと。(3)更に幸

にして日本で研修を受けた製造技術者が5名もいたことが、極く短期間の間にワクチンが製造できたことに大いに貢献しているものと考えます。

11月3日からの野外試験を実施することができたことは、両国政府及び関係者の喜びとするところ大であろうと考えます。

さらに来年度の本格製造を控えて、多数のスタッフを採用し、連日真剣にトレーニングに励んでいます。ニュースタッフの方々はあともう少しの期間のトレーニングが必要であろうと思います。又、我々の責任の重大さを痛感する毎日でもありました。我々の仕事に必要な電力の供給が不安定であり大幅に改善されつつあると説明を受けていますが、一日も早く安定供給されるよう関係者をお願いする次第です。さらにまた、今後の課題として、必要資材の伯国独自の供給、品質の向上を切に希望します。

伯国においては、この5ヶ月間、新聞、テレビにも発表されて次第に国民の間での関心度も強まって参ってきたようです。

在任中はリオ領事館、JAMIC、そして伯国側スタッフの皆様方がこのプロジェクトに対しいへん好意的であり、また貴事業団の適切なる御配慮により、円滑に業務が遂行できました事を厚く御礼申し上げます。

追記

ワクチン製造用のニワトリ卵の供給はブラジルSPAFASのSPF卵を購入し、使用している。尚このSPF卵はすでにSPFであることが確認されているものであり、卵の供給については問題ないようである。

以上

ブラジル ワクチン製造（麻しん）

ワクチン ロット番号	最終バルク量 g	凍結乾燥前 ウイルス力価 (TCID ₅₀ /ml)	製造本数 (人分)	凍結乾燥後 ウイルス力価 (TCID ₅₀ /ml)	含湿度 %	無菌試験	安全試験	備 考
01	4,000	—	—	—	—	—	—	
02	5,000	5.67	495	5.01	1.0	合格	合格	
03	5,000	5.73	6,501	5.15	1.87	合格	合格	
04	5,000	5.67	7,245	5.16	0.98	合格	合格	
05	5,000	5.83	7,494	5.25	1.16	合格	合格	571.1.野外試験に使用
06	5,000	6.60	7,816	5.64	1.92	合格	合格	
07	5,000	5.90	7,912	5.24	1.56	合格	合格	
08	20,000	6.23	40,000	5.37	—	不合格	—	
09	20,000	5.60 (3日目判定)	40,390	5.13	1.15	実施中	実施中	

業 務 報 告 書

昭和58年1月17日

国際協力事業団

総 裁 殿

氏 名 土 居 穰

指 導 科 目 ブラジル国 ポリオワクチン製造に係る技術指導

派 遣 期 間 昭和57年9月10日～昭和57年12月9日

勤 務 機 関 名 日本ポリオ研究所

訪問場所： ブラジル国衛生省オズワルドクルス財団

(FIOCRUZ)

期 間： 昭和57年9月11日～昭和57年12月6日

1. 概 要

FIOCRUZに於けるポリオワクチン関係の進捗状況を、本プロジェクトR/Dannex 1 master planに盛り込まれた条項に従って要約すると、

- 1) 「輸入したポリオ三価混合ワクチン最終製品の品質管理能力の強化」に関しては、現在必要最小限の試験を routine におこなえるようになり、1982年の投与に用いたワクチンの検定を自力でおこなった。
- 2) 「輸入した単価バルクから三価混合ワクチンを製造するための品質管理体制確立」については、ウイルス含量、同定、無菌試験は可能であるが、それ以上の試験をする組織はできていない。
- 3) 「輸入単価ワクチンを、混合希釈、分注する施設の確立」については、単価ワクチンの輸入は、現在ベルギーおよびソ連と交渉中で、近く具体化の様相である。単価ワクチンの保存室や、三価ワクチン製造室は既に完成しており、JICAに分注作業に係わるタンクや自動分注装置の供与を強く期待している。
- 4) 「現地での一貫製造の preliminary planning に対する技術的助言」については、適宜概念的にはおこなっているが、具体的におこなえる段階ではない。

2. ブラジルに於けるポリオ関係プロジェクトの進捗状況の詳細

1) 輸入三価混合ワクチンの品質管理の現状

品質管理の責任は、FIOCRUZ-INCQS (Instituto de Qualidade de Medicamentos) Dr. E. A. Peixoto (Vice President) にあり、1982年の National Campaign 用に輸入した RIT 製ワクチン 116 ロット (約 8,000 万人分) について、ウイルス含量、無菌および異常毒性否定の各試験をおこなっている。

ウイルス含量試験については、現在 INCQS に技術者が居ないため、暫定的に昨年日本で研修を受けた Bio-Manguinhos 所属の Dra. Leal が担当し、再現性のある成績を出している。

2) ポリオ関係職員

ポリオの職員は6名で、学卒4名、assistant 2名からなっている。ウイルス学の知識があるのは、Dr. Vieira の他、日本で研修を受けた2名である。Coordinator の Dr. Vieira (49才) は foot and mouth disease vaccine の研究歴を持つがポリオウイルスを扱った経験はなく、どちらかと言えば研究者タイプと言えよう。

1981年に日本で研修を受けた Dra. Leal は、優秀な technician になっており、今後ポリオワクチン製造の基盤づくりに大いに貢献することになる。プロジェクトの成功には先ず人づくりからという基本を再認識した。

他に将来ポリオおよびはしかワクチンの病理検査要員として、Dr. R. S. Marchevsky が決っており、本年2月に研修のため来日予定である。

現在これらの職員が active に仕事する場所はなく、改造中のパイロットユニットが完成するのを待つばかりであるが、いずれにしてもワクチン製造には更に多くの中堅技術者の養成が必要である。

3) 施設・機械器具の現状

① Rocha Lima 棟, 5階, 1室, 約 21 m²

Department of virology に属する一室で、現在作業ができるのはこの一室のみである。作業は、現地製ラミナーフロー2台により、ラボラトリーとして最小限度の仕事をおこなうのがせいっぱいである。

② ポリオワクチン分注室, Rocha Lima 棟, 2階, 9室, 241 m²

将来、単価バルクを輸入し、混合、希釈、分注作業をおこなう施設で、ほぼ完成している。

③ Unidade Pilot de Poliomielite, Rocha Lima 棟, 4階, 13室, 343 m²

ワクチン品質管理および製造技術確立をめざして改造中の所謂パイロットユニットと称する研究設備で、1982年末の完成を目標に工事中であった。完成すれば、ポリオ関係の機器、職員全てが移り、活動を開始することになる。

④ Infectorio-Biomanguinhos, 24室, 707 m²

Rockefeller 棟裏側の旧ガレージを大改造して、ポリオ用サルのみならず、ワクチン製造所——Bio-Manguinhos で使用する全ての動物の飼育管理に使用する建物で、1982年12月中に着工予定と聞いている。

⑤ 機械器具の現状

ポリオ部門は、前記の如く、JICAより供与を受けた機器や細胞を用いて小規模に活動している程度で、ブラジル側としてポリオ専用準備した大型機器はラミナーフローのみである。ポリオ部門で使用する器具の洗浄・準備・滅菌およびMediaの調整は、はしかワクチン製造部門が兼ねており、ブラジル製のオートクレイブや乾熱滅菌器が活躍している。JICA供与のHelpex洗浄機やRO純水採取装置は、はしか部門と共用できるよう設置工事中であった。1983年よりパイロットユニットが活動を開始するには、更にJICAからの援助が必要であろう。

3. 指導内容

FIOCRUZ側のポリオワクチン製造技術の基盤づくりは、1981年に渡伯した時点からあまり進捗しておらず、また、今回のCounterpartであるDr. Vieiraは、ポリオウイルスに関する経験がないため、1981年と同じような内容の指導にとどまった。また、1981年に凍結保存した細胞は、液体窒素の補充を忘れるという事故で全滅していたため、細胞の保存から出直さざるを得なかった。指導の内容は次の通りである。

- ① 機器管理体制の確立
- ② タネ細胞、GMK-2、HEp-2、Veroの凍結保存
- ③ Mediaの品質管理、特にトリプシンの酵素活性試験方法
- ④ 初代ウサギ、サル腎培養方法
- ⑤ ウシ血清中のポリオウイルスに対するinhibitor試験方法
- ⑥ 抗ポリオウイルス血清の調整
- ⑦ 各型Working reference virusの調整
- ⑧ ret marker試験方法
- ⑨ ワクチン安定剤としてsucroseとMgCl₂の比較試験方法
- ⑩ 三価混合ワクチン調整方法

4. FIOCRUZが考えているポリオ関係プロジェクト推進手順

Dr. A. Hommaは、今後ポリオワクチン製造を次のような手順を進めたいと考え、その方向でJICAに対し機器の供与、専門家の派遣を望んでいる。

1) ポリオ三価混合ワクチンの製造

各型別単価ワクチンを輸入し、1983年中に、300万人分、1984年には1200～1400万人分を製造したい。ワクチン調整のMethodologyは、輸出国側に依存することもあり得る。

2) ブラジル産サルによるポリオウイルス培養、神経毒力試験を試みながら、製造技術の確立をめざす。

3) JICAからの援助

上記1), 2)のために単価バルク保存用フリーザー, ワクチン調整用タンク, 分注機の他, パイロットユニット用機材の供与を望んでおり, ポリオ関係の長期滞在専門家も希望している。

5. 今後の問題点

単価バルク輸入にまつわる問題

前記の如く, ブラジル側は, ベルギーかソ連より単価バルク原液を輸入すべく検討中である。ベルギー, R I Tは, 単価バルクの価格を示すと共に契約案を提示しているが, その中には三価混合ワクチン製造のKnow howの提供とその機密保持, 技術者の立合, 製品はR I Tの specificationを満足すべきこと, sampleの提出, 製品の輸出制限など, 厳しい条件が盛り込まれている。ブラジル側は, R I Tの価格が高いとして, pending状態に止め, Vice presidentのDr. Bragaをソ連に派遣して交渉中で, ソ連側は乗り気の様子である。もしソ連と契約する場合, ソ連もKnow howの提供や技術者の派遣を条件にしたり, ブラジル側がそれを望んだりした場合, 今後日本側との技術協力の噛合せが問題になりはしないかと考える。

6. む す び

ブラジル側はペースは遅いが, 建物の準備を着実に進めており, 責任者の熱意も次第に職員に浸透して来ているので, 条件さえ整えば輸入バルクを用い, 三価混合ワクチン製造まで, 近い将来に達成できると考える。それは, はしかワクチン製造で, 阪大微研の専門家の諸先生方が苦勞して拓いた道でもあるからである。

しかし, ブラジル独自で一貫製造を目指すためには道は遠く時間がかかるであろう。何よりもまず現在の staff では不十分で, 理論と實際を伴った技術者を揃えるのが先決で, そのためには若い技術者を短期間でも良いから一人でも多く研修に招くことが早道であろう。

表1 Mass vaccination against poliomyelitis - Brazil - 1980/1982

付1

Population expected	1st dosis		2nd dosis		Total No. 総輸入 (Doses)
	Vaccinated		Vaccinated		
	< 5 years	Total number	< 5 years	Total number	
1980 (<5 years old) 18,550,392	18,122,980	21,759,048	18,993,995	3,954,349	44,707,892
1981 (<5 years old) 19,213,066	17,955,077	19,992,149	16,859,748	3,058,329	39,910,262
1982 (0 to 4 years) 19,005,483	17,148,140	19,558,902	17,676,364	2,603,472	39,858,738
					124,456,892
					Total

図1

付2

CASOS DE POLIOMIELITE NOTIFICADOS POR PERÍODOS DE 4 SEMANAS E DOSES DE VACINA APLICADAS. BRASIL, 1975 - 1981.

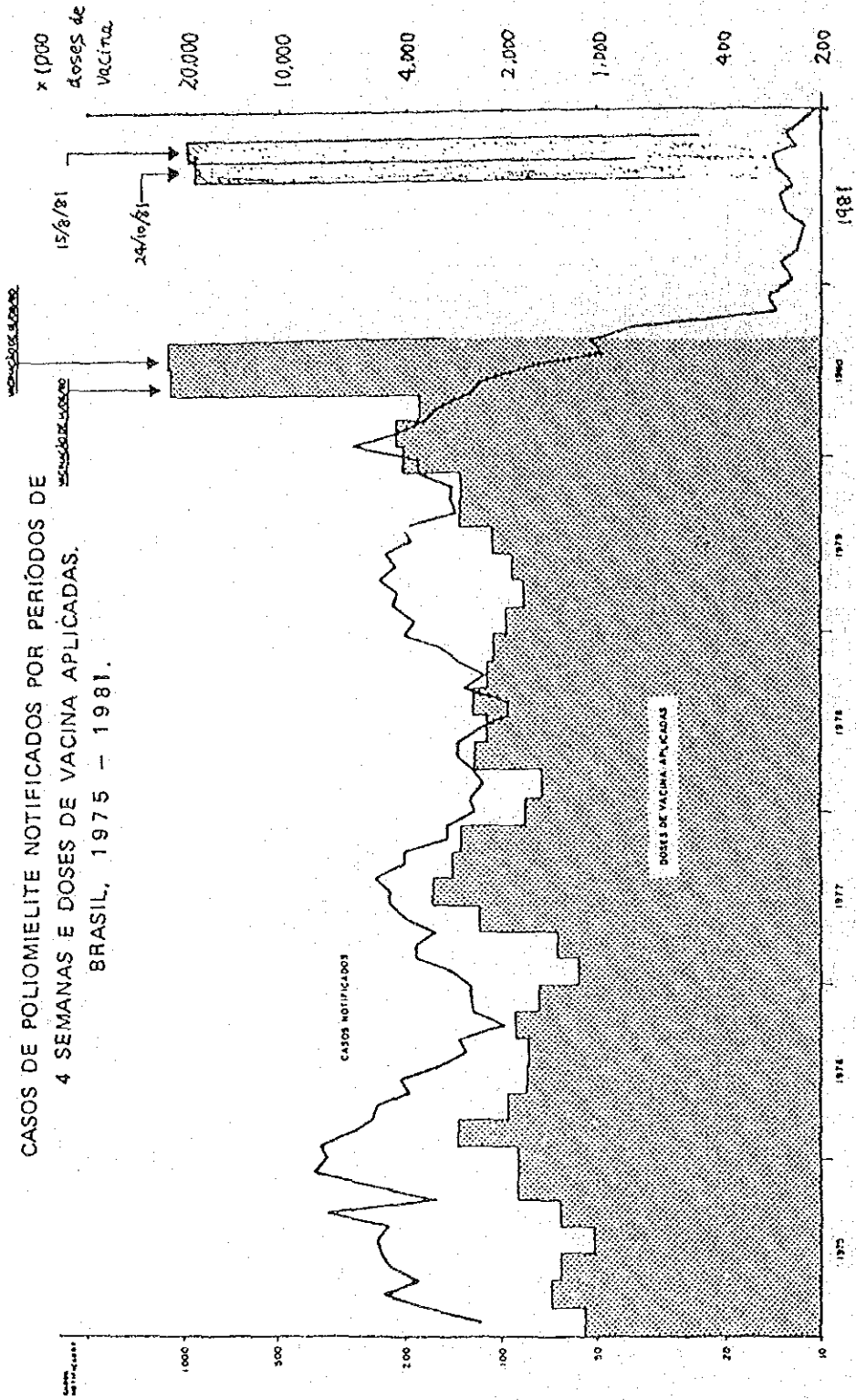


表2 CASOS DE POLIOMIELITE INVESTIGADOS, SEGUNDO GRUPOS ETÁRIOS NO BRASIL, 1975 - 1981

GRUPO ETÁRIO	1975 - 1976		1977 - 1978		1979 - 1980		1981	
	Nº DE CASOS	%	Nº DE CASOS	%	Nº DE CASOS	%	Nº DE CASOS	%
4 a 6 meses	100	6,3	205	7,8	232	7,7	17	13,4
6 meses a 1 ano	318	19,4	628	23,3	130	32,2	17	21,4
1 ano	308	27,0	922	35,7	1007	32,1	35	28,0
2 anos	266	16,4	616	23,4	550	17,1	25	20,0
3 anos	100	6,1	180	6,7	250	7,6	6	4,8
4 anos	74	4,5	88	3,3	106	3,3	4	3,2
5 a 6 anos	61	3,7	128	4,7	154	4,6	10	8,0
10 a 14 anos	33	2,0	49	1,8	55	1,7	1	0,8
15 a 20 anos	15	0,9	27	1,0	35	1,1	—	—
Ignorado	7	0,4	11	0,4	8	0,2	—	—
TOTAL	1.603	100,0	2.726	100,0	2.881	100,0	125	100,0

FONTE: Divisão de Epidemiologia da Fundação SESP.

表3 CASOS DE POLIOMIELITE INVESTIGADOS, SEGUNDO O ESTADO VACINAL ANTERIOR BRASIL, 1975 - 1981

Nº DE DOSES RECEBIDAS	1975		1976		1977		1978		1979		1980		1981	
	Nº DE CASOS	%	Nº DE CASOS	%	Nº DE CASOS	%	Nº DE CASOS	%	Nº DE CASOS	%	Nº DE CASOS	%	Nº DE CASOS	%
Nenhuma	347	80,0	876	81,1	1.108	79,3	799	77,9	1.459	78,3	535	57,9	29	23,9
1 dose	38	8,7	115	10,6	108	12,9	118	11,5	217	11,6	211	22,8	36	30,8
2 doses	24	5,5	46	4,3	65	4,6	54	5,3	107	5,7	101	10,9	33	28,2
3 doses	19	4,4	40	3,7	43	3,1	42	4,1	70	3,8	46	5,0	15	12,8
4 e + doses	6	1,4	3	0,3	2	0,1	17	1,7	11	0,6	31	3,4	5	4,3
Ignorado	43	—	86	—	129	—	168	—	235	—	66	—	8	—
TOTAL	477	100,0	1.166	100,0	1.527	100,0	1.193	100,0	2.089	100,0	992	100,0	125	100,0

FONTE: Divisão de Epidemiologia da Fundação SESP.

表4 CASOS DE POLIOMIELITE CONFIRMADOS POR LABORATÓRIO NO BRASIL, SEGUNDO TIPOS DE POLIOVÍRUS IDENTIFICADOS, 1975 - 81.

TIPO DE POLIOVÍRUS	1975		1976		1977		1978		1979		1980		1981	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Pólio 1	168	90,8	405	86,7	605	86,0	462	81,6	861	93,5	376	80,2	19	31,7
Pólio 2	2	1,1	19	4,1	15	2,1	15	2,6	13	1,4	29	6,2	8	13,3
Pólio 3	15	8,1	42	9,0	81	11,5	88	15,6	44	4,8	63	13,4	33	55,0
Pólio 1 e 2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pólio 1 e 3	—	—	1	0,2	3	0,4	1	0,2	2	0,2	1	0,2	—	—
Pólio 2 e 3	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0,1	—	—	—	—
TOTAL	185	100,0	467	100,0	704	100,0	566	100,0	921	100,0	469	100,0	125	100,0

FONTE: Divisão de Epidemiologia da Fundação SESP.

業 務 報 告 書

昭和57年12月28日

国際協力事業団

総 裁 殿

氏 名 上 田 重 晴

指 導 科 目 麻疹ワクチン野外試験

派 遣 期 間 昭和57年11月26日～昭和57年12月24日

勤 務 機 関 名 阪大微生物病研究所

ブラジル国麻疹ワクチン製造プロジェクトに関わる専門家として、私は昭和57年11月26日から同12月24日までの1カ月間、合田英雄氏（任期：昭和57年11月26日～昭和58年1月22日）と共にブラジル国へ派遣された。私の任務は本プロジェクトにより製造されたブラジル国製麻疹ワクチン（Biken CAM70/FIOCRUZ）第1号の安全性と有効性を検討するために行なわれた本ワクチンの試験接種に協力することであった。

一般に麻疹ワクチンの安全性を評価する方法には次の3点が挙げられる。

- 1) ワクチン接種後の1カ月間ワクチン被接種者を臨床的に観察し、副反応の有無、種類、程度などを検討する。通常、麻疹ワクチンの場合には発熱反応が問題になり、発熱率・最高体温が低いほど安全性が高くなる。この評価には通常100人ほどを観察すれば充分である。
- 2) 麻疹ワクチン接種後1カ月以内に稀に脳炎が発生することがあるが、過去の研究では発生頻度が1/100万くらい（自然麻疹による脳炎発生頻度は1/500～2,000）であるので、通常の試験接種では評価できない。また、ワクチン接種の何年か後（平均3年）に亜急性硬化性全脳炎が起こることもある。これも発生頻度が1/200万くらい（自然麻疹の場合には1/10万：いずれもわが国での調査結果）であるので、通常の試験接種では評価できない。
- 3) ワクチンウイルスの中樞神経系に対する病原性を評価するために、麻疹ワクチンをサル（旧世界の一般サル）の脳内に接種して、脳炎症状の観察と病理検査を行ない、2)の評価の代りとする。

今回の私の任務は1)の方法でワクチンの安全性を評価することであった。

次に麻疹ワクチンの有効性を評価する方法であるが、これには次の2点が挙げられる。

- 1) ワクチン被接種者がその後の麻疹流行に暴露された時、発病するかしないかを調査する。長期間にわたって、また何度麻疹流行に暴露されても発病しない場合はワクチンの有効性が高い。
- 2) ワクチン接種後に（通常、1ヶ月後）ワクチン被接種者から採血し、血液（検査には血清

を用いる)中の麻疹ウイルスに対する抗体(通常、赤血球凝集抑制(HI)抗体または中和抗体)を測定する。抗体価がある一定の値(通常、8倍以上)よりも高値を示した時は過去の研究成果から長期間の免疫状態が保証できる。

今回は2)の方法で有効性を評価した。

以下に今回の試験接種の結果について、その概略を記す。

ブラジル国製麻疹ワクチン(Biken CAM70/FIOCRUZ)第1号の安全性と有効性の検討

1. 安全性の検討

昭和57年11月初旬に、ブラジル国側医師と高橋理明阪大教授らがブラジル国ベルナンブコ州バルマーレス、リベイロン、ガメレイラ、アグマ・ブレタ及びパラ州カスタニャル、カバネーマ、サンタ・イザベル・ド・パラ、イガラベ・アスの計8地域で、6カ月令から12カ月令までの乳児合計340名についてワクチン接種と第1回目の採血を行なっておられたので、われわれ(ブラジル国側医師と合田英雄氏と私)はこれらの乳児について同年12月初旬に第2回目の採血を行ない、同時に臨床反応調査票を回収した。転宅のため調査が実施できなかった乳児が9名あった。臨床反応の調査はブラジル国側のhealth visitor(わが国の保健婦に相当する)達によって毎日家庭を訪問・記録された結果をもとに行なった。

調査できた331名のうち、ワクチン接種によると判断される発熱を呈した者は20%以下であった。(抗体検査のうち中和試験が完了していないので正確な解析は済んでいない。)体温も39℃を超えた者はいなかった。その他、特記すべき臨床反応は認めなかった。

大部分が栄養状態が良好とはいえない農業従事者の乳児で、しかも南緯10°以内の熱帯地方での試験接種であったことを考慮すると、本ワクチンは極めて安全性の高いワクチンであると評価できる。

2. 有効性の検討

ワクチン被接種者からワクチン接種前とワクチン接種1カ月後に採血し、その血清中のHI抗体価をPAHO(Pan-American Health Organization)の基準に従って測定した。抗体測定実施者はEvangro Chagas研究所のDr. Ameliaとそのスタッフであった。HI抗体価5倍以上を抗体陽性とし、ワクチン接種前の抗体陰性者がワクチン接種後に5倍以上の抗体価上昇を示した場合にワクチンによる抗体陽転(免疫成立)とした。

年齢別・州別の抗体陽転率は表1に示した。6カ月令から8カ月令乳児の抗体陽転率は60.0%~88.5%であったが、9カ月令以上の乳児では90.3%~100%であった。年齢(月令)の低い乳児の抗体陽転率が比較的低かったのはHI抗体検査では測定できない母体由来の抗体が残存することによってワクチンウイルスの体内での増殖が抑制された結果であると思われる。この点は中和抗体の測定が完了すれば明確になるはずである。ブラジル国でのワクチン接種は当国の疫学的事情から9カ月令以上の乳・幼児を対象としているので(わが国では1才以上を

対象としている), 本ワクチンで問題になるのは9カ月令以上の乳児の抗体陽転率である。

この点について, 今回の結果を先年(1979年)同地域でPAHOの指導の下で米国製モラテン(Moraten)ワクチンを用いて行なわれた試験接種の成績と比較したのが表2である。9カ月令~12カ月令の乳児の抗体陽転率は本ワクチンの場合95.2%, モラテンワクチンの場合91.6%であった。本ワクチンの方が米国製ワクチンより免疫賦与力が優れていると評価できる。なお, 6カ月令~8カ月令の乳児の抗体陽転率は母体由来抗体の残存率にもよるが, 本ワクチンの方がモラテンワクチンより低かったのは弱毒化が本ワクチンの方が進んでいるため微量の抗体でワクチンウイルスの体内での増殖が抑制された結果であると考えられる。

図1には年令別の抗体価の分布曲線を示した。問題となる9カ月令~12カ月令乳児の抗体価のmedian値が40倍~80倍(幾何平均抗体価は $2^{5.5}$)であったことは本ワクチンによる免疫が長期間にわたって持続するであろうことを示唆している。

最後に今回の試験接種で使用したワクチンのウイルス含有量を表3に示しておく。いずれも試験接種に持参し, 使用した残りのワクチンをベレン市(パラ州)にあるEvandro Chagas研究所で約1カ月間-6.5℃に凍結保存してあったものについてウイルス含有量を測定した値である。氷冷していたとはいえ気温が35℃~37℃に達する熱帯地方で約1週間持ち歩いた後の値としては満足すべき値が得られている。

3. 考 察

国際協力事業団の援助と大阪大学微生物病研究所並びに阪大微生物病研究会の協力及び2年半の歳月をかけてブラジル国での国産化が実現した麻疹ワクチン(Biken CAM70/FIO CRUZ)第1号の安全性と有効性を検討するために行なわれた試験接種は上に記したごとく, 本ワクチンの安全性と有効性を確認したばかりでなく, 先に行なわれた米国製ワクチンによる成績をも凌ぐ成績を得て成功裏に終了した。

この結果によって, 私はブラジル国ワクチン製造プロジェクトが関係者一同の努力によって成功裏に進行したと判断した。本ワクチンによる麻疹予防が一刻も早く実施に移され, 多数の幼い生命が救われることを念願する次第である。

謝 辞

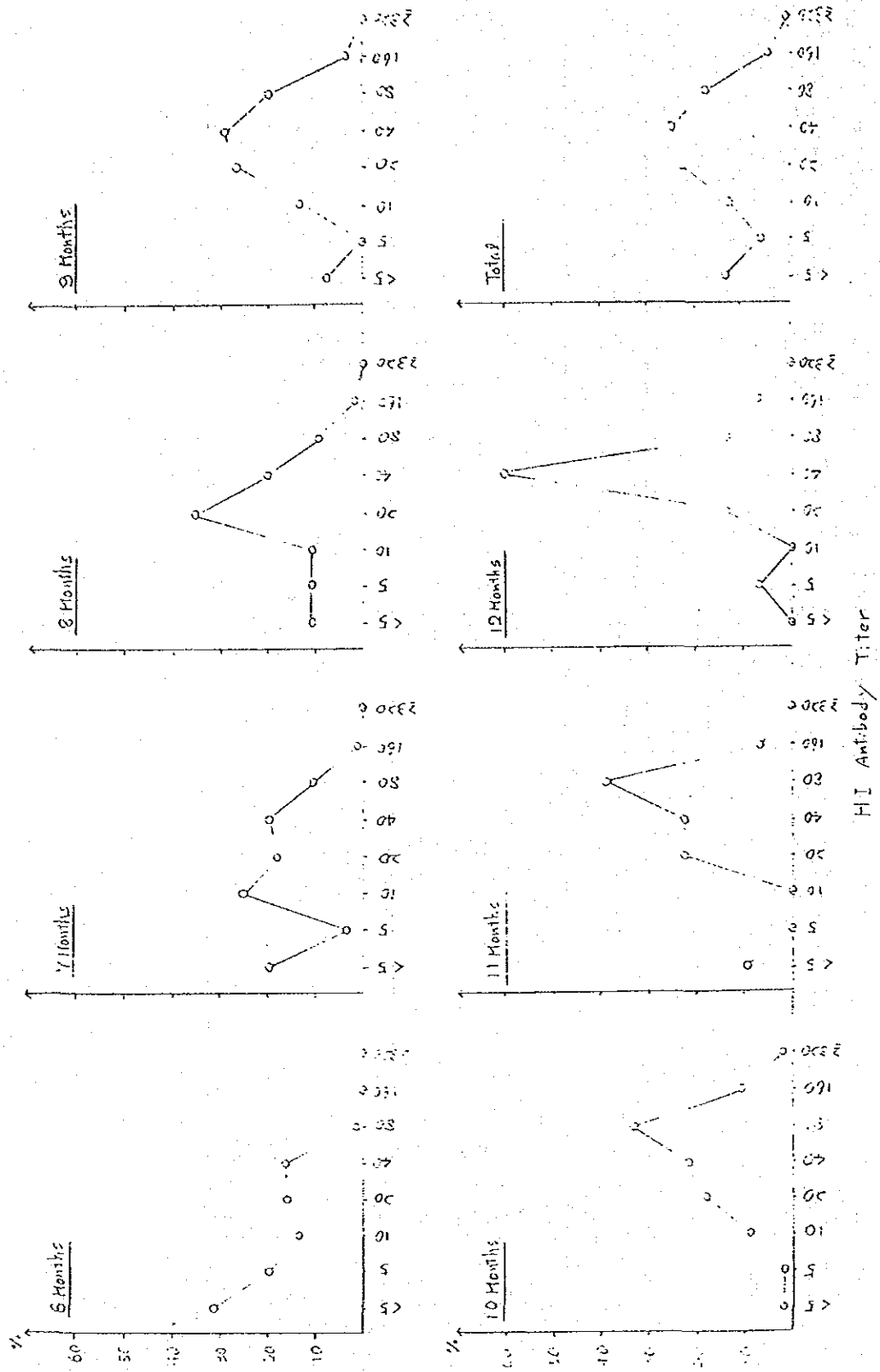
国際協力事業団, 有田総裁, 西尾久光氏, ブラジル国駐在判部領事をはじめ関係者御一同に心から感謝の意を表します。

表2

Estudo comparativo das taxas de soroconversão em crianças de 6 a 12 meses, vacinadas com as cépas Biken CAM 70 e Moraten, nos Estados de Perambuco e Pará

IDADE	VACINA		MORATEN 1979
	BIKEN CAM 70/FIOCRUZ 1982		
6 meses	60,0	66,7	
7 meses	78,9	75,9	78,9
8 meses	88,9		90,0
9 meses	92,8		93,3
10 meses	97,8	95,2	90,0
11 meses	90,3		90,0
12 meses	100		93,3

图 1 分布曲线: HI 抗体滴度 of 儿童接种 C.A.M. 70, 1982 (by Age Group)



業 務 報 告 書

昭和58年2月10日

国際協力事業団

総 裁 殿

氏 名 合 田 英 雄

指 導 科 目 ブラジル国での麻疹ワクチン製造プロジェクトの野外試験

派 遣 期 間 昭和57年11月26日～昭和58年1月24日

勤 務 機 関 名 財 団 大 阪 大 学 研 究 所

1980年から始まった、ブラジル国ワクチン製造プロジェクトによりブラジル国において製造された麻疹ワクチン（Biken CAM70/FIOCRUZ）第1号の安全性と有効性とを検討する野外試験に協力するため、私は昭和57年11月26日から昭和58年1月24日までの2ヶ月間上田重晴専門家（昭和57年11月26日～昭和57年12月24日）と共にブラジル国に派遣された。

以下その業務に関する報告である。

1. 安全性の検討

Biken CAM70/FIOCRUZは上田専門家の報にある通り、臨床反応出現率・その程度を親ワクチンであるCAMワクチンについて日本国内で今までに得られている調査結果と比較して極めて安全性の高いワクチンであると評価出来た。

2. 有効性の検討

実施の方法及び赤血球凝集抑制（HI）抗体価測定による検討は上田専門家の報告にゆずれ、中和抗体価測定による検討について報告する。中和抗体価の測定は上田専門家のBiken Journal 報告の方法により実施した。

中和抗体価の測定による結果では、ワクチン接種後の麻疹抗体陽転率は6カ月令52.8%、7カ月令77.2%、8カ月令86.7%、9カ月令91.6%、10カ月令97.8%、11カ月令90.3%、12カ月令100%であり、HI試験の結果とほぼ同じであった。（表-1）

しかしながら、この中にはワクチン接種前に母体よりの移行抗体を持っている乳児が、HI試験では確認出来なかったが、高感度の中和試験により相当数存在することが、確認出来た。

従って、この母親由来の抗体を持っている乳児を除き接種前に全く抗体を持っていない乳児のみを対象にして集計すると、6カ月令から12カ月令まで全て100%の陽転率であった。また、抗体陽転者の幾何平均中和抗体価は $2^{5.5}$ （4.5倍）を示した。これは本ワクチンの有効性を証明するものであり、満足すべき結果であった。

図1には年令別の中和抗体価の分布曲線を示した。9～12カ月令の乳児の平均抗体価は、

2^{5.77}を示しワクチン接種による免疫効果が十分に期待出来る値である。

図2には年齢別の移行抗体の保有率を示した。月令が上昇するに従って移行抗保有率が低下して9カ月令以後では保有率は極めて低率であった。このことは、9カ月令以後の乳児に対してはワクチン接種により免疫効果が十分に期待できることを示唆する。

表2には中和試験で移行抗体の検出されなかった乳児のワクチン接種後の抗体陽転率を示しているが、いずれも100%で極めて満足すべき結果が得られた。

3. 総 括

今回、専門家としてブラジル国に派遣され、ブラジル国製麻疹ワクチン（Biken CAM70/FIOCRUZ）第1号の試験接種に協力したが、この報告に記したごとく予期以上の結果を得ることが出来た。

ブラジル側関係者もこの結果に非常に満足しており、今回の試験接種を成功裏に終えることが出来た。これは、ここまでこのプロジェクトを進めてこられた両国の関係スタッフ一同の熱意と努力のたまものであり、ブラジル側スタッフにとっては今後のブラジル国産麻疹ワクチンの製造に大きな自信となることと思われる。

麻疹ワクチンの本格的製造も大塚専門家及びブラジル側スタッフの努力により順調に進んでおり、今後とも貴事業団の円滑な援助を、お願いして報告の結びとする。

以 上

〔表1の説明〕

<u>Age Group</u>	接種時の月令で6カ月令から12カ月令にまでGroup分けを行った。
<u>Number of Vaccination</u>	各月令の接種を行った乳児数
<u>Number of Paired Sera</u>	接種前後のペア血清の得られた乳児数
<u>Prevalence of Natural Measles</u>	HI抗体価の推移から判定して麻疹の自然感染を受けたと考えられる乳児数
<u>Overall SCR</u>	Maternal Abを保有している、いないにかかわらず、抗体陽転を示した乳児数 HI、中和抗体いずれも4倍以上の抗体上昇をもって抗体陽転とした。
<u>Prevalence of Maternal Ab</u>	HI、及びNTで検出したMaternal Abを保有している乳児数 HIでは5倍以上、中和では1.5倍以上の抗体を保有している血清を陽性とした。

SCR in Maternal Ab Negative

HI : HI 試験により Maternal Ab Negative の乳児の抗体陽転率

NT : 中和試験により Maternal Ab Negative の乳児の抗体陽転率

HI/NT : 中和試験により Maternal Ab Negative の乳児の HI 抗体価での抗体陽転率

SCR in Maternal Ab Positive

HI : HI 試験により Maternal Ab Positive の乳児の抗体陽転率 (4 倍以上の抗体価の上昇を陽転とした)

NT : 中和試験により Maternal Ab Positive の乳児の抗体陽転率 (4 倍以上の抗体価の上昇を陽転とした)

HI/NT : 中和試験により Maternal Ab Positive の乳児の HI 抗体価での抗体陽転率 (HI 試験で 4 倍以上の抗体価の上昇を陽転とした)

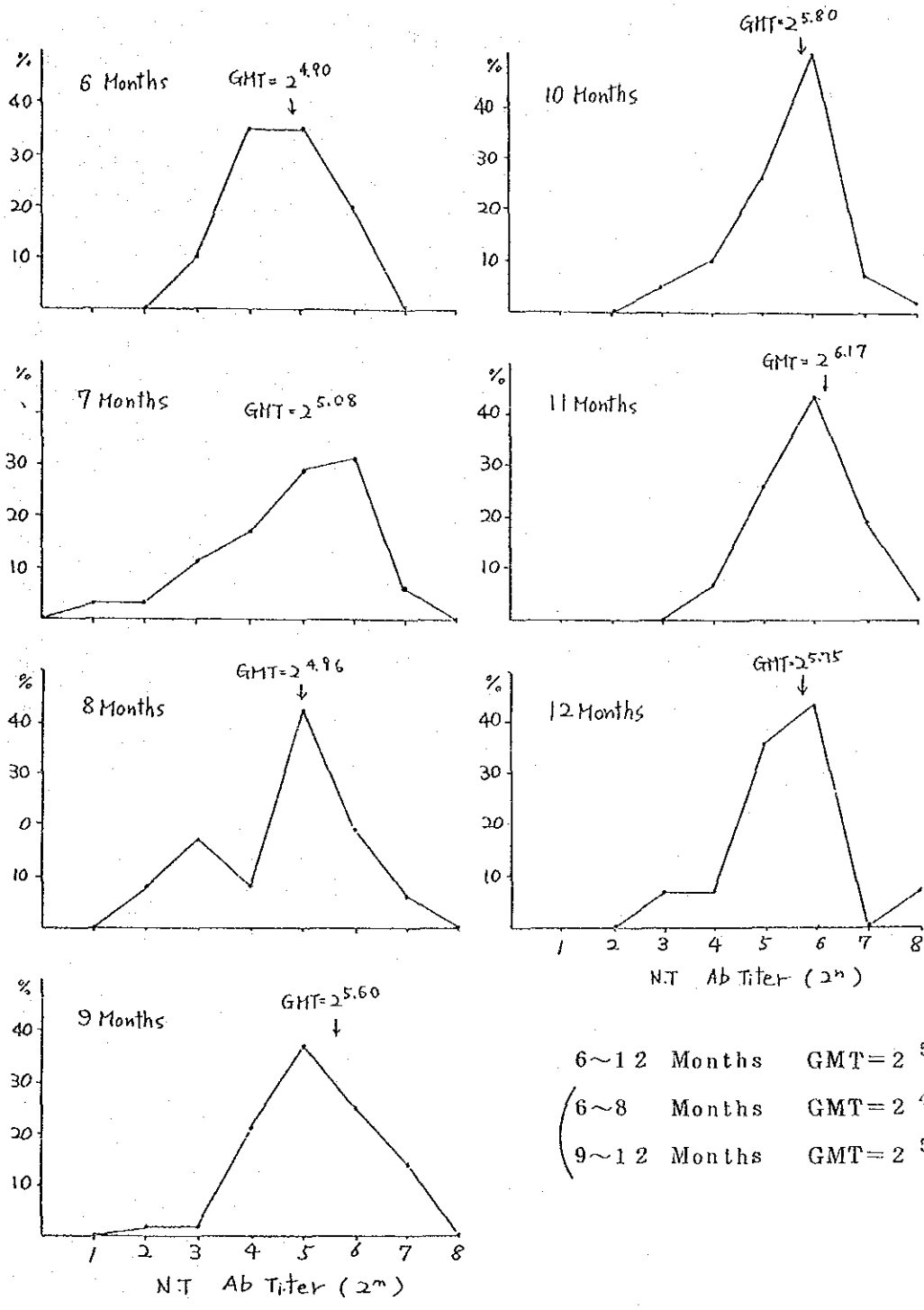
[表1] Result of Field Trial of Biken CAM-70/FIOCRUZ 1982 in BRASIL

Age group	Number of Vaccination	Number of Policed sera	Prevalence of Natural Measles	Overall SCR (HI)				Prevalence of Maternal Antibody				SCR in Maternal Antibody Negative				SCR in Maternal Antibody Positive			
				HI %	NT %	GMT	(#2)	HI %	NT %	GMT	(#2)	HI %	NT %	GMT	(#2)	HI %	NT %	GMT	(#2)
6	58	55	0	33/55	28/53	48	6/55	33/53	24	33/49	20/20	18/20	8/33	44	0/6	8/33	44	14/33	30
7	59	57	0	45/57	44/57	51	2/57	22/57	16	44/55	35/35	34/35	9/22	52	1/2	9/22	52	11/22	38
8	46	45	0	40/45	39/45	49	0/45	9/45	15	40/45	36/36	36/36	3/9	43	0/0	3/9	43	4/9	41
9	83	83	0	76/83	76/83	56	1/83	12/83	13	76/82	71/71	70/71	5/12	53	0/1	5/12	53	6/12	45
10	46	45	0	44/45	44/45	57	0/45	3/45	5	44/45	42/42	42/42	2/3	43	0/0	2/3	43	2/3	38
11	33	32	1	28/31	28/31	62	0/31	4/31	8	28/31	27/27	27/27	1/4	50	0/0	1/4	50	1/4	53
12	15	15	1	14/14	14/14	57	0/14	0/14	14	14/14	14/14	14/14	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Total	340	332 (97.6%)	2 (0.6%)	280/330	273/328	54	9/330	83/328	18	279/321	245/245	241/245	28/83	48	1/9	28/83	48	38/83	37

#1) SCR: Seroconversion rate

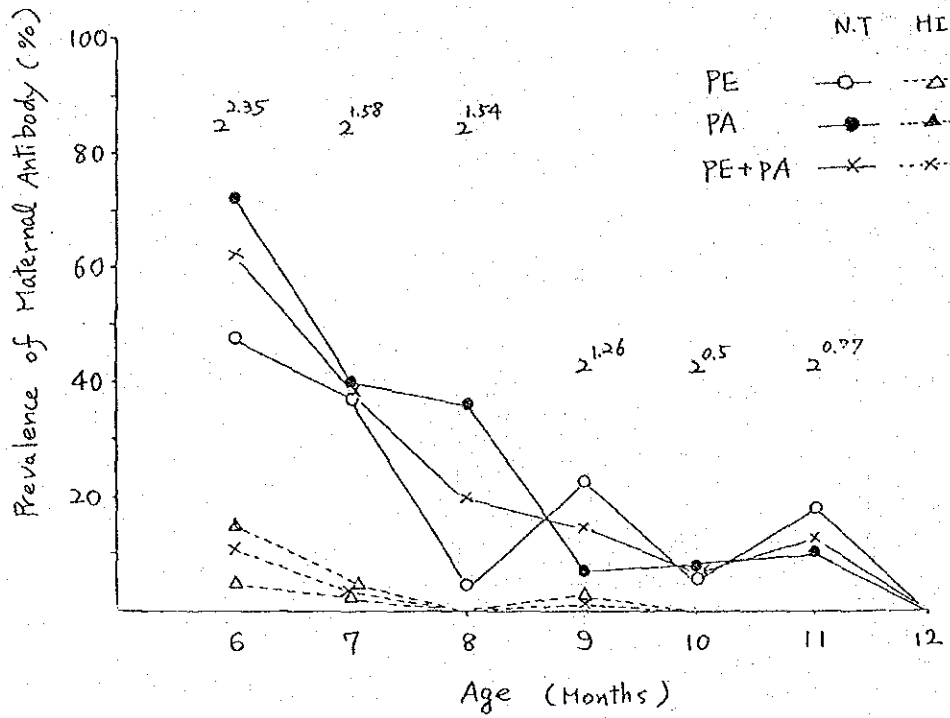
#2) GMT: log 2

[図 1] Distribution of Neutralizing Ab Titer of Field Trial '82



[图 2]

Prevalence of Maternal Antibody



[表2] Seroconversion rate in Maternal Antibody Negative

Months	PERNAMBUCO	PARA	Total
	%	%	%
6	11/11 (100)	9/9 (100)	20/20 (100)
7	20/20 (100)	15/15 (100)	35/35 (100)
8	22/22 (100)	14/14 (100)	36/36 (100)
9	31/31 (100)	40/40 (100)	71/71 (100)
10	18/18 (100)	24/24 (100)	42/42 (100)
11	9/9 (100)	18/18 (100)	27/27 (100)
12	10/10 (100)	4/4 (100)	14/14 (100)
Total	121/121 (100)	124/124 (100)	245/245 (100)

業 務 報 告 書

昭和58年10月17日

国際協力事業団
総裁殿

氏 名 岡 田 尚
指 導 科 目 洗 淨, 乾 燥, 滅 菌, 冷 却 一 連 装 置 の 試 運 転 と 操 作 指 導
派 遣 期 間 昭 和 5 8 年 6 月 4 日 ~ 昭 和 5 8 年 9 月 3 日
勤 務 機 関 名 財 団 法 人 阪 大 微 研 観 音 寺 研 究 所

訪問場所： ブラジル国衛生省 Oswaldo Cruz 財団
期 間： 昭 和 5 8 年 6 月 3 日 ~ 昭 和 5 8 年 9 月 2 日

はじめに： 昨年充填ラインの供与に伴ない、その操作指導に渡伯したのに続き、本年は充填ラインの前段機である西ドイツ、ギロウィー社製の洗淨乾燥滅菌装置が供与され充填機と洗淨乾燥滅菌トンネルを連結し生産力を向上させる為、本年供与分の機器と、その一連ラインの操作指導の為、渡伯しましたので以下、伯国内における業務内容を報告致します。

1. 重点指導項目

供与された機器の操作、保守等及びそれにかかる一連の機器の取扱いを重点指導目標とし、伯国側のはしかワクチン製造予定量を考慮して月間及び週間予定を立案し実施、指導を行なった。

2. ギロウィー社製、洗淨乾燥滅菌ラインの試運転及び性能検収

6月4日渡伯後、約1週間、内外機商賀本、糸谷氏より機器の操作説明を受けた後、試運転と性能検収を実施した結果仕様書通りの性能を発揮し、故障部位も見当らず、検収を終了した。

3. 渡伯後、ギロウィー、ケーター一連ラインを使用しての製造量

製造番号	人分用	本 数	総製造人分
35	5	36,326	181,630
36	5	40,650	203,250
37	5	39,574	197,870
38	5	42,501	212,505
39	5	37,778	188,890
40	5	38,755	193,775
41	5	38,470	192,350
42	5	35,552	177,760
43	5	32,761	163,805
44	5	38,911	194,555
計		381,278	1,906,390

以上の通り調整後の一連ラインを使用しての製造状況は、5ドーズ分については約190万ドーズを製造する事ができた。

4. ギロウィー機（洗浄，乾燥，滅菌）ラインを使用しての製造状況

20ドーズ用ハシカワクチンの洗瓶，乾燥工程を上記ラインで実施し，製造番号45～50迄で約66万ドーズを製造したほか，溶剤に使用される大型瓶についても同工程で使用され，時間的人的に大巾な能率向上につながっている。

5. 資材について

昨年受け入れていたゴム栓とは，材質的に異質の品が納入されており，検査の結果，納入品数の大半が返品対象となり返品された。その後，メーカー側，フィオクルス財団側の努力により徐々に改良されつつあるが，昨年同様，受入側が監視を怠ると納品及び品質の遅延低下がみられる様である。

6. 職員構成

昨年，出向時トレーニングを実施した職員は全員就業しており，尚且つ停年退職者を考慮した人事により，スムーズに技術の継承ができる様，配慮されている。

7. 供与機器の保守点検状況

野外接種用ワクチン製造後，分注ライン，凍結乾燥機の使用は，以後7ロットを製造していたが保全状況及び使用状況は良好であり，担当職員とのミーティングの結果も機械的には全く問題がなかったとの事であった。

8. ブラジル国における本年の年間製造予定量

Centrais de Medicament (CEME)の要望による各ドーズの分注供与量は次の通りである。

1ドーズ用	1,000,000ドーズ
5ドーズ用	10,000,000ドーズ
20ドーズ用	7,000,000ドーズ

現状設備を考慮して上記数量を製造するには，週3回の分注を実施して最低34週を必要とします。しかし将来1ドーズ用ワクチンの製造が増加する事により必要週は増える為，現状設備での要求量の完遂は難かしくなると考えられます。

9. その他

エバリエンションチームの来伯，協議の結果，新たに1984年8月迄の当プロジェクト延長が決定された。現在ハシカについては殆んど問題なく進んでおり残る1年間については，ブラジル側も仕上げの年と考えている様である。

10. 今後の問題点

現在ブラジル国オズワルドクルス財団より最終製造工程のアシスタント・チーフであるルイ

ス・アルベルト・ペレイラが研修員として来所しており、機械操作、資材品質試験、保守無菌操作等多岐に亘り、研修を受ける事になっており、オズワルドクルス財団最終製造工程における諸問題は解決するものと確信している。

しかし、分注の為の使用資材の品質向上は、メーカー側の技術向上を待つしかなく、この点が最大の問題点となると考えます。

11. おわりに

本年をもって最終製造工程での小分用機器が一連ラインとして全て供与されたこととなりますが、その間において私の任務遂行の為に、在リオ・デ・ジャネイロ領事館、JICA本部、在リオ・デ・ジャネイロJAMIC、オズワルドクルス財団、本間先生を始めとするブラジル側スタッフの熱意ある協力、援助に感謝するとともにブラジルにおける最終製造工程が支障なく稼働できるものと確信しています。

JICA