

このように、1985年3月の時点では1985年9月頃にはインド製凍結乾燥機が搬入され、同年秋には最終製品が製造される予定であった。しかし、同機の納入予定は遅延に遅延を重ね、1986年秋になっても納入されずプロジェクト終了時期を数ヶ月後に迎えるに至った。

計画打合せ調査団の作成した修正計画により、ワクチン製造の端緒がつきウイルス浮遊液も作られ、K-II Zonal 超遠心機操作も可能となって、最終製品化前までの中間製品を作成するバルク工程に関する技術移転はほぼ終了した。しかし、こと最終製品化用の凍結乾燥機についてはイタリア製凍結乾燥機の保険求償交渉の長期化、インド製凍結乾燥機納入の遅延が続き、プロジェクトの遂行に疑念を生じた。

#### 5-4 エバリュエーション調査団について

##### 5-4-1 エバリュエーション調査団の派遣

前項において、修正計画策定後の実施経過に述べた如く、本プロジェクトの協力期間終了を数ヶ月後にひかえた1985年の秋、残る期間内に当初の目標一不活化乾燥日本脳炎ワクチン200万人分の製造は、凍結乾燥機の問題で達成不可能なことは明らかであった。1985年10月の時点で、本プロジェクトの当初及び修正計画とその達成状況を表にしたものが表11に示される。

以上のような状況下で、協力期限切れ間近となって、本プロジェクトの評価のための調査団は、その本来の任務である評価活動を行うと同時に、今後このプロジェクトについていかに対処すべきかの提言をまとめる別の任務があった。

調査団派遣に先だち、国内委員会では予定の協力期間満了となった時点では、不活化凍結乾燥日本脳炎ワクチンが1本も製造されていない故、このまま本プロジェクトを打ち切るべきでないとした。1986年2月にはイタリア製凍結乾燥機の部品も到着する予定であるし、またインド製凍結乾燥機も近く納入されるであろうから、その機械を使って最終製品を作るところまで協力期間を延長することが望ましいとした。しかし、当初目標の200万人分の日本脳炎ワクチン製造可能となる迄協力期間を延長することは好ましくなく、た



とえ少量のワクチンでもインド人の手により製造されれば良しとし、協力期間を1年間延長するのが好ましいとする意見が国内委員会の結論であった。

このような任務の下に、深井博士を団長とし他4名よりなる調査団が1985年12月に派遣された。

本調査団の調査目的を要約すると以下の如くである。

#### 1 評価に関し

(1) 分野ごと（バルク、品質管理、最終製品）のそれぞれについてのイン  
プット、及びアウトプットについての評価（インプットが適切であった  
か、その結果いかなるアウトプットが生まれたか等）

(2) プロジェクト・マネジメントについての評価

(3) プロジェクト全体についての評価

#### 2 今後の対処方針（案）の策定について

(1) プロジェクトを延長するか否かの判断

(2) 延長する場合の延長期間及び具体的活動計画の策定

### 5-4-2 調査団の調査結果

調査結果を以下分野別に述べる。

#### A エンジニアリング等

##### 1 建物

JE Building の内部改造はほぼ完了していた。1階と2階の間の荷物移動のためのリフトは外壁工事のみ終わっており、1986年2月に完成するとのことであった。

最終製品工程用建物は、凍結乾燥機据付場所以外の部屋一分注室、更衣室等一の隔壁工事は終わっていた。床工事、壁面塗装は、換気等のダクト工事が未着手のため終了していなかった。

イタリアより2月下旬到着予定の部品をまって修理、稼働さすべく、イタリア製凍結乾燥機の本体並びに附属製置を一応配置した。イタリアよりの部品到着後、凍結乾燥機本体の正規の据付と附属機器の接続を行い、新たな隔壁を作ることとなる。したがって隣接の部屋に据付を予定されているインド製凍結乾燥機の据付位置も変更され、建物の一部改修が行われる

予定であった。

## 2 給電・給水

電気 JE Building を含む一帯の地域に電気を供給する変電所の給電能力は、事前調査団（1981年8月～9月 中村団員）報告の通り、日本脳炎ワクチン製造に充分であることを再確認した。JE Building へのケーブルの一部は未だ地上に露出されていた。自家発電機の始動も2～3分で行われると聞き、始動を試み、速やかに行われ得ることを確認した。K-II Zonal 遠心機の運転は、すべてこの自家発電機による電力で行われるとのことであった。

給水 JE Building を含む附近の地域に給水する水のための主貯水槽は、約230トンの容量（視察時の貯水量は僅かであった）で、日本脳炎ワクチン製造およびその付近一帯に供給する水を貯蔵するに十分な容積であった。JE Building 専用の副貯水槽は小さく、現在1.8トン容のものが2基あるのみであった。近々3基にするとのことであった。

## 3 主要機器

日本側よりの供与機器は、無償資金協力、技術協力何れによるものも、イタリア製凍結乾燥機およびその附属機器を除いて、殆んど順調に運転可能であった。

インド側で供給する予定の機器の内、JE Building に配置されるべきオートクレーブならびに乾熱滅菌器は、未だに納入されていなかった。1986年1月に納入されるとのことであった。なお、上記オートクレーブに蒸気を供給するための石炭ボイラー2基がすでに JE Building に隣接して設置されていた。

破損したイタリア製凍結乾燥機に関しては、5-3-3で述べた通りである。

## 4 マウスの繁殖

馬房の一部を改造した従来のマウス繁殖棟のマウス供給能力は、週12,000匹と云われている。1984年12月にワクチン製造開始以来、バルク部門に週10,000匹前後のマウスが供給されたことは数回あったのみで、あとは予定数の半数にも達していなかった。特に1985年6月以降は毎週2,000匹前

後と極端に供給が低下していた。1984年12月より1985年12月までの1年間に供給されたマウス総数は20万匹弱で、公称供給予定数の1/3にすぎなかった。このため、作成されたワクチン原液の在庫量は予定量を通かに下まわっていた。このマウス供給実績が予定数量に達しない理由として、天候の不順とマウス繁殖棟での病気発生とを挙げていた。

年200万ドースのワクチンを製造するためには、少なくとも週4万匹のマウスが製造に供給されねばならないことはインド側も認識しているため、別のマウス繁殖棟を現在整備しつつあった。すなわち、JE Buildingに比較的近いところにある建物を改造中であった。かつては大動物を飼育していた動物舎で、現在はその1/3のスペースにサルを飼育しているが、その残り2/3を日本脳炎ワクチン用マウス繁殖棟に予定していた。そのスペースの半分はすでにマウス繁殖用に隔壁を作り直し、マウス架台も収納済であった。残り半分は未だ既存の隔壁が撤去されていなかった。これら全スペースがマウス繁殖用に整備されれば、この繁殖棟のみで週4万匹のマウス供給が可能となる。繁殖室で使用されるマウスケージはすでに購入され収納されていた。

以上エンジニアリング等に関し、現況を述べたが、建物の整備、水、電気の供給など、不充分、不満足感が残ったが、あとはインド側が製造を続けていく時の自覚をまって、徐々に改善されることが期待された。

マウス繁殖と凍結乾燥機とは、製造の最初と最終に位置しているため、中間の作業員の活動が制限されている。両者の1日も早い整備が望まれた。

## B バルク工程部門

### 1. 生産実績

1985年12月13日現在までに達成した各段階の生産実績を示すと次の通りであった。

画分プール (K-II Zonal遠心後)	J 85001~85005(5プール)	3,940ml
不活化済み	30/85、34/85~45/85	44.5 l
不活中	46/85~50/85	12.6 l

これらはウイルス浮遊液56バッチ (1/84~6/84、1/85~50/85) からなっていた。

画分プールはJ 85001からJ 85005までの5プールからなり、その構成ウイルス浮遊液は次の通りであった。

画分プール名	ウイルス浮遊液名	ウイルス浮遊液量	画分プール量
J 85001	1/84 ~ 6/84 1/85 ~ 5/85	38,900 ml	900 ml
J 85002	6/85 ~ 11/85	45,400 ml	940 ml
J 85003	12/85 ~ 16/85	40,300 ml	700 ml
J 85004	17/85 ~ 21/85	40,000 ml	700 ml
J 85005	22/85 ~ 29/85 31/85 ~ 33/85	41,000 ml	700 ml

なお、1984年12月3日から1985年12月7日までの約1年間に接種に供されたマウスの総数は、194,497匹であった。

## 2. 問題点

### (1) 技術の習得

量的に所期の目標にはほど遠いとは言え、一応5画分プール計3,940mlが出来て居り、工程を進めていって物を作る技術は習得したと考えられた。

バルクA工程に於ては既に56回の接種、採脳、精製、不活化を行って居り、相当の経験を積んだと言えるであろう。採脳率も一応であり、1匹当りの平均採脳量も0.34gであり、良好であった。ウイルス感染価は0.03ml当りで表わされて居るが、やや低い値であり、マウスの系統差か否か不明であった。

プロタミン精製に当ってはホルマリン添加後沈殿を生ずるなど、当初若干の齟齬があったが、日本人専門家の適切な協力指導の下に適量を見出すことで解決し、その後順調に経過して居り、充分技術的に定着したものと考えられた。

バルクB工程ではK-II Zonal 遠心操作を5回経験しているが、内3回は日本人専門家との共同作業であり、インド側だけでの運転は2回に過ぎず、かりそめにも習熟したとは言い難い。しかし兎も角も2回何らのトラブルもなく運転し、それなりの画分を得たことは認めるべきであって、今後、回を重ねて習熟していくことが期待された。

Bulk material 及び最終バルクの作成に就いては稀釈度が決定すれば無菌操作に留意する以外に手技上の難しい点は左程ないと思われるが、稀釈の目安になる蛋白窒素の測定値がばらつくため稀釈度を決定出来ず、未だに画分プールはそのまま氷室に保存されていた。

故障中の凍結乾燥機問題が2月中旬には解決する予定と言われ、その予定通りに進行するとしたら、時間的にも窮迫した問題を抱えることが予想された。

このことはバルク部門での最も大きな悩みであり、如何にして最終バルクへ持っていくか深刻な質問があった。画分プールから Bulk material を経て最終バルクへの工程については既に文章にしてインド側傑に送付されて居り、それに従って説明したが、肝腎の蛋白窒素が決定されない限り、又力価試験もばらついているとのことで進めようがなかった。インド側バルク部門は「日本では脳のパーセントで稀釈を決めているとのことであるが、その方法ではどうか」とたずねられたが、充分データが蓄積している所とは異なることを強調し、早く窒素と力価の測定を安定させることが肝要である旨を告げた。

窒素測定値のばらつきは同一人による複数回の測定間ばらつきとインド側測定値と日本側測定値との間のばらつきの2つの問題を含んでいた。インド側に於て自家レファレンス液を設定し、繰り返し測定して早く習熟するようすすめた。一方インド側の要請を受けて、現在出来ている5画分プールのサンプルを携帯帰国し、化血研に於て窒素と力価を測定することとなった。

## (2) 品質について

既述の如く粗原液（不活化ウイルス浮遊液）までの製造技術は相当習熟したものと思われるが、自家検定の遅れから果して良質のものが出来ているかについては尚若干の危惧があった。無菌試験は逐次行われ、合格していたが、無菌室が必ずしも完全でないことを考えると、何時か問題が起きることがありはしないかと心配があった。染色試験等を行なって無菌性の徹底を期すべきことが望まれた。

K-II Zonal 遠心沈殿については窒素含量の面からも、抗原収量の

面からも大事な工程であり、早く検定が追いつき、若し、問題があれば出来るだけ早くその結果がフィードバックされ、適時に解決の方策を見出すことが出来るようにすべきであることが強調された。各画分の7-PHAによる測定結果は日本での経験に一致しているとの報告であったが、収量の問題等もあり保留すべきことを告げた。

### (3) マウスの生産について

既述の如くマウスの生産は相当に遅れていた。バルク工程部門の目標生産量不達成の原因の大部分がここにあった。人口の多いインドでのワクチンによる日本脳炎の予防のためには多量のワクチンが必要であろうし、マウスの生産増加は最も重要かつ緊急の問題であると考えられた。

## 3 結語

(1) バルク工程部門での今後の重要なことは出来るだけ早く、良質の最終バルク作成に到達することであり、そのためには検定技術の向上が必要と考えられた。検定が製造部門以外で行われることは測定値の他覚性を確保する上でも重要なことであるが、お互いの緊密性を失うと生産の阻害となかなかねない。特に工程になれない初期の間には製造と検定との間に迅速なフィードバックが行われ、検定結果が直ちに製造改善に結び付くことが望まれた。特に窒素量測定等の如くJ&Eプロジェクト以外で検定される場合は尚更のことであり、インド側の考慮を切望した。

(2) マウス生産の遅れにより量的目標を遥かに下まわる生産量となった。調査時点に於ては少量でも確実に検定に合格するワクチンを作ることが出来ることを確認することが大切であると考えられた。1度完成品を作ることが出来れば自信を得、増産や生産性向上等自助努力によって大きく前進させることが可能であり、また期待することが出来る。

(3) 本プロジェクトの直接の問題ではないが、最新でかつ高額な機器を整えたインドに於ける日本脳炎ワクチン生産を機に近代的なGMPに則した構造設備、品質管理等の歩みがインドで生まれればと希った。

## C 品質管理部門

### (1) 調査時の所見

#### a) 設備、機材の状況



インド製マイコプラズマ培養用ふらん器は設置されており、よく機能しているといわれ、実際に使用されていた。また検定用の動物室は完成しており、力価試験用の実験に使用されていた。

停電対策として自家発電への切換えと安定器の設置は進展し、遠心器、ふらん器など主要機器への取付けを終え、概ね支障なく使用できる状態となっていた。

調査時に製水器の故障、phメーターの未調整といった一部機器の不調はあったが、設備、機材面からは品質管理部門の運用の基盤は概ねできたと思われた。

#### b) 技術面の達成状況

##### I) 無菌試験

##### II) 不活化試験

##### III) 異常毒性否定試験

ハムスター腎初代培養技術の習熟もあって、以上の3試験の実施は確実に行われ、技術的な信頼度にも問題はないと思われた。

##### IV) 力価試験

ブラック作成：1985年6月の専門家による実験条件の確定（高温、低湿度の環境下の）以来、ニワトリ胚細胞での日本脳炎ウイルスブラック作成が中央研究所の所員に修得され、下半期には確実に作成できるようになった。

力価試験：K-II Zonal 遠心後の画分プール（Bulk B）はJ 85001～J 85005の5ロットが作られていたが、力価試験が行われたのはJ 85003までの3ロットであった。この液状 Bulk Bの5つのロットは調査団の野中實男博士が日本に持参され、化血研において力価試験が行われた。1985年10月以降に行われたブラック減少法によって測定された力価試験の成績を表に示し、表には化血研で行われた成績も参考に示した。

検体の力価は参照品のそれに比して同等以上であることが基準書で定められており、それによると、J 85001は3回とも合格（化血研の成績では不合格）、J 85002は2回とも不合格、J 85003は2回合格となる

## ワクチンの力価試験

Lot 番	Exp 1	Exp 2	Exp 3	化血研の成績
J 85001	1.6 (1.6)	2.0(1.7)	2.1(2.0)	1.45(2.32)
J 85002	1.4 (1.7)	1.7(1.9)		1.95(2.32)
J 85003	1.37(1.4)	2.6(1.9)	1.9(1.7)	2.41(2.32)

( )内は参照品ワクチンの力価

成績であった。中央研究所でブラック形成が可能となって日が浅く、力価試験がかなり高度の技術を要することを考えれば、再現性を論ずるのは尚早で、力価試験を行う技術は修得されたといえる。今後試験を反覆することで技術は確実となると思われ、中央研究所の所員も反覆実施を約していた。これに関連して Dr. Rao Bhau が提起した問題は、インドにおける使用マウスの低免疫応答能と日本の参照品ワクチンの残量の少ないことであった。前者は派遣専門家も報告書で述べており、インドでは使用した LACA系マウスのほかに、NMRI と Kasauli 種の2系統があり、これらの系統による力価試験も行ってみることを協議した。後者の参照品の問題は、力価試験を習熟中の現状ではインドの試作ワクチンから準参照品とできるワクチンを選択し、その暫定使用をすすめ、現地所員も同意した。この準参照品の選定に化血研における力価測定成績が大変役立つと思われた。

### V) 蛋白含量試験

専門家の報告書にも述べられているが、蛋白含量試験の測定値が同一サンプルで1桁近く変動していた。Mrs. Cowal が研修、帰国後、中央研究所本部のワクチン品質管理部門とも協同をとり、含量測定を反覆実施してきた。しかし調査時点においても測定値に日差の動揺がまだかなり大きく、信頼できる測定値を得るに至っていなかった。

蛋白含量試験の習熟には現地職員も多くの努力を重ねており、調査団帰国時に持参したワクチンについて蛋白含量が化血研で測定された。この測定値の決定はインドにおける測定試験の修得に非常に役立つと思われた。

## (2) まとめと今後の問題

まず投入の面では、以上に述べたように設備、機材の整備に遅れがあったが、1984年秋までに概ね設置され、整備も進み、大きな支障なく稼動する状況となった。産出の面においても派遣した専門家の項目毎の現地事情に適した詳細な指導によって改善が加えられ、品質管理の部門では最も重要な力価試験の実施を達成できた。専門家が帰国した1985年秋以降も改善された実験条件が維持され、力価試験が反覆して行われてきており、このことから研修員の質の良さ、研修効果が明らかであることが認められた。以上のことから、品質管理部門において蛋白含量試験習熟の未了はあるが、技術移転は基盤において概ね達成できたと思われた。

しかし、以上の改善と調査が気象条件のよい時期に行われたもので、苛酷な夏期を通じて通年維持できるかに一抹の不安が残った。また夏期にも鶏胚細胞培養のための良質の鶏卵の供給が可能であるか否か気になることであった。

さらに量的な面にも幾多の不安、問題があった。バルク工程部門の調査によると、1985年の接種マウス数は約187,000匹で、当初計画(40,000匹/週)の1/10以下であった。将来ワクチンの生産量が増加すれば当然品質管理部門の作業量も増加することは必至で、その場合、設備には問題がないにしても、特に消耗性機材の補給に問題が生ずると思われた。インド側の補給の問題もあろうが、インドで入手困難な機材があり、専門家の報告書にも指摘があるが、セルローズ透析膜、ミリポアフィルター(径6-10cm)の不足を調査時に部門責任者の Dr. Rao Bhau から訴えられた。消耗性機材の不足はプロジェクト遂行の上で案外大きな隘路となり、プロジェクト期間が延長されるのであればかくれたネックとなることが想定された。また当座は力価試験習熟のため準参照品ワクチンの使用も可能であるが、将来正規のワクチンの力価試験には参照品ワクチンが必要で、その継続的供与も考慮すべきことであると考えられた。

また、将来量産され、計画を達成するには消耗性機材、薬品、試薬の安定した補給のほかに、技術者不足の不安もある。品質管理部門には9名いるが、動物飼育、洗浄者も含まれ、直接試験担当者は4名(うち3名は日

本に研修)と推測された。高級技術者の育成の必要が Dr. Rao Bhau との会談時に話題となった。

#### D 最終製品化(分注、凍結乾燥)工程

- 1 この工程への本格的取り組みは下記の要因によって遅滞していた。そのために本プロジェクトの既定期間内の完結は不可能であると考えられた。
  - a 破損イタリア製凍乾機(L-80型)の保険求償の遅れによる修理未定。
  - b 代替用インド製凍乾機(LV:3200:20型)の納入遅延。
  - c バルク製品品質の品管技術確立の遅れによる品質確認の未完。
- 2 分注ラインは既に設置を終り、使用法、メンテナンスの訓練は一応済み、試験的使用も行なわれたが、ライン全体にわたる確認(使用機材の検討、機械の微調整、無菌性のチェック等)と総合的訓練は未施行であった。(3項に関連)
- 3 破損凍乾機の修理および代替凍乾機の設置は1986年2月に完了。目下最終設置のための建屋の一部改装が行われていた。従って最終工程への本格的着手は修理、設置、改装のすべてが完了した後に始めて可能となると考えられた。(今後のプロジェクトの進展はその期日に依存することとなる。)
- 4 最終工程担当カウンターパートとしては主任者 Dr.Das に加えて Mr.N.C.Sharma、Mr.M.L.Mago の2名が決定しており、1986年1月に来日、デムカ生研および微研に於て研修の予定。

両名は細菌学については充分の知識をもっているが、製造作業については未経験であり、またカサウリの現状を考慮して、在日中には彼等に責任を負わせた作業を課する等、キメ細かくかつハードな訓練を実施し、最終工程の重要性を認識し、また自信をもって作業し得るよう配慮することが必要と考えられた。
- 5 研修員の帰国後、凍乾設備完工の時期に合わせて本工程関係専門家2名をペアで派遣し、全工程を逐一検証の上で本格的作業を開始するのが得策と考えられた。(1名の専門家が全工程を負担することは過重である。)
- 6 凍乾過程において必要となる安定剤を本プロジェクトにおいて独自に開発することは時間的にも不得策で、日本におけるノウハウの供与が必要と

された。

- 7 最終工程に関する技術移転は6～8ヶ月が必要と見込まれる。但し専門家の派遣はその初動期における推進と、最終的な技術習得の確認のために行なわれるのが適当であると思われた（理想的には全期間を通じての指導が行なわれることではあるが）。
- 8 他の諸工程におけるインド側の技術習熟度をも勘案すると、本プロジェクトの協力期間を1ケ年延長し、かつこの延長期間内にプロジェクト完結を可能とする方策をとることが適当であると判断された。専門家派遣に伴って巡回指導等を実施することも一策であろうし、既に供与された機器類の機能向上のためのスペアパーツ供与、巡回サービスも有効でかつ欠くべからざるものであらうと感じられた。

#### 5-4-3 プロジェクト実施運営上の問題点

1982年に本プロジェクトを開始して以来、運営管理上気がついた点について述べてみたい。

##### 1 インド側の問題点

###### (a) 精製ワクチンの大量製造についての経験不足

中央研究所はインドに於ける人体用ワクチンの製造所として主要な地位を占めているが、その作るワクチンの殆んどは細菌ワクチンである。ウイルスワクチンは黄熱と狂犬病のためのワクチンのみで、ウイルスワクチン製造の経験に乏しい。特に乾燥日本脳炎ワクチンの如き精製ウイルスワクチンの大量製造は、中央研究所の人々にとって初めての経験であった。書物などによる知識としての製造と、実際の製造とが並行しないうらみがあった。

###### (b) 近代的製造法についての認識不足

良質でかつ均一な品質のワクチンを大量に製造してゆくためには、機械を多用し製造の各工程で中間製品の管理を厳重にする必要がある。機械の操作は習熟により克服されようが、各工程での品質管理は、ワクチン製造に関する理解を大串に転換しなければならない。研修員が研修中に教育を受け、専門家が現地でその必要性を説いても、実際に品質管理の必要性の

観念がインド人技術者各人の身につかなければならないと思われた。

(c) カサウリの地理的条件

ワクチン製造のための気象条件等からみれば、カサウリはインド国内にあっては良好な土地である。そして、経費上改造容易の旧施設があったことと、ワクチン製造の経験者が多いこの製造所が、本プロジェクトのために選ばれたのであろう。しかし、ワクチン製造に必要とされる潤沢な水、十分な電力等の供給のことを考えれば、高地という地理的条件は必ずしも有利ではない。また、製造を支えるガラス器具、薬品等々の補充にも、交通上の不利が感ぜられた。

2 日本側の問題点

(a) インド人社会についての認識不足

インド人技術者に何か指示したり、情報を流したりする場合、日本人技術者間で行われるのとは異なり、指示または情報が同じ様に伝わらないことがあった。人類学的に異なる社会構造をもつ人々に対して、その接し方を自国民と同様にしてしまうことが多いが、この点は十分に注意しなければならないことを認識した。

(b) 専門家の滞在

専門家のカサウリ滞在期間は、インド側が望む程長くなかった。このプロジェクトに協力して下さった各機関の内部事情からすれば、絶大な御援助をいただいたのであった。滞在期間は長くなかったかも知れないが、異なる伝統をもった機関より派遣された専門家に接することの出来たインド人技術者は、別の意味でも得るところが多かったと想像された。

5—4—4 計画全体の妥当性について

本プロジェクトは乾燥日本脳炎ワクチンを年間200万人分製造可能なユニットを、4年後までに設立することを目標に、1982年3月に開始された。インド側が提供した直接の製造と品質管理（主として生物学的検査）のための施設は、改造後十二分のスペースではないにしても、必要とするスペースは確保された。また、製造、品質管理に要する機器も、無償資金協力と技術協力とによって供与され、目標量のワクチンの生産を可能にした。しかし乍ら残

念なことに、最終製品を作るための機器—凍結乾燥機が1983年9月の搬入時に、取扱の不手際により破損をきたした。そして、同機の修復または新品との交換にかかわる保険会社とインド当事者との交渉が、想像以上に難航し、所定年限内での計画の達成は不可能となった。

また、年間200万ドースのワクチン製造のために、週4万匹のマウスをバルク部門に供給しなければならないが、調査当時のマウス供給能力は目標数の1/10となっていた。したがって、最終製品を作るための材料の現保有量も僅かであり、1984年6月に策定された修正計画による目標からも大きく下まわっていた。

以上、凍結乾燥機の不測の事故と、マウス繁殖という間接的製造技術の不熟練という2つのことで、当初計画は大巾に遅れた。もし上記2つのことが円滑に行われていたならば、当初計画の所定年限内での達成は可能であったと考えられた。この2つのことが何れもインド側のことであり、計画の遅れの責をインド側に負わせることは易いが、インド側の諸事情について理解が充分でなかった日本側にも、反省すべきことが多々あったことを認めなければならないと感じた。

#### 5-4-5 プロジェクト延長について

すでに「5-4-1」で述べた如く、エバリュエーション調査団派遣に際し開かれた国内委員会の意向を受けて、本調査団はプロジェクト延長の可否を考慮に入れて調査を行った。延長を決定した経緯と延長期間中の活動計画について述べる。

A 調査団が日本側国内委員会の命をうけて、インド側とプロジェクト延長について協議した際の基本的考え方を整理すれば以下の通りであった。

- 1 当初の予定協力期間（1986年3月まで）の間には最終製品ワクチンを製造する段階には到達しえない。したがってワクチン製造までにはこぎつけるためには協力期間の延長が必要である。
- 2 逆に仮に成果品としてのワクチンを製造することなくプロジェクトを終了させては、これまでの投入の意味が失われる。
- 3 したがって、基本的には延長もやむをえないと考えられる。





- 4 しかし、延長するにしても、期間は最小限にとどめるべきである。特に延長の必要性が生じた原因がすべてインド側の計画不履行によることを考えあわせれば、先方の反省を促す意味においても安易な延長はすべきでない。
- 5 なお、延長する場合も故障凍結乾燥機のすみやかな修復の見通しがない状況では、当初計画（200万ドース）の達成はむずかしいといわざるを得ず、したがってその実現に固執することなく、短期間で達成しうる現実的目標をかかげるべきである。

調査団は以上の立場をふまえインド側と協議を行った結果、

- 1 インド側も限られた条件の中でプロジェクト成功にむけて努力を傾注しており、かなりの程度の技術移転の成果があがっている。
- 2 インド側は、プロジェクトの目的達成のための協力期間延長を強く希望しており、仮に延長された場合は延長期間内に目標を達成すべく全力を傾注する旨の意志を表明している。
- 3 最大の障害であった凍結乾燥機が1986年4月には稼動可能な状態となる見通しとなったことから、比較的短期間のうちにワクチン製造段階に入れる見通しがついた。

等々の理由により、ある程度（短期間）の協力期間延長をおこなって対応することが望ましいと判断するにいたった。そして以下の2点を骨子とする暫定的活動計画をまとめた。

- 1 延長期間を1年とする。
- 2 延長期間中に達成すべき目標を「乾燥ワクチンの製造」におき、その量的多寡（当初目標200万人分）には固執しない（たとえ少量であっても良質のワクチンが製造されれば目標は達成されたと考える）。

## B 活動計画

調査団がカサウリ中央研究所関係者との間で暫定的に合意した活動計画を表に示すと以下の如くであった。（表—12）

以下時系列的に順次説明する。（文中の記号は表中の記号と符合）。

まず、凍結乾燥機が未設置であったため、順延されていた最終製品工程部門の研修員2名の受入れを1986年1月から2か月間行う①。受入れ先と



表一13—B

17.	R.	2.12	2.50	1.83	2.42
18.	P.K.	2.71	2.90	2.01	2.15
19.	T.	1.38	2.52	0.83	2.02
20.	D.K.	1.63	2.67	< 0.77	2.04
21.	L.S.	1.44	2.50	0.81	2.32
22.	R.J.	1.55	2.84	1.12	2.30
23.	P.C.J.	1.69	2.69	1.18	2.02
24.	G.S.	1.76	2.69	0.91	2.28
25.	K.	1.82	2.86	1.41	2.36
26.	P.	1.53	2.77	1.37	1.86
27.	H.S.	1.38	2.54	0.87	1.71
28.	N.K.A.	2.14	2.54	1.48	2.15
29.	J.	1.40	2.58	< 0.77	1.88
30.	R.	2.10	2.67	1.44	2.11
31.	V.K.	2.23	2.84	1.36	2.28
32.	B.S.	2.12	3.07	1.56	2.30
33.	A.S.	2.54	3.30	1.57	2.38
34.	G.	1.97	2.65	1.15	1.92
35.	N.K.S.	2.13	2.90	1.90	2.07
36.	R.	1.63	2.67	0.91	2.36
37.	Y.S.	2.75	2.50	2.43	1.77
38.	I.D.	2.56	3.25	2.45	2.71
39.	V.K.	2.53	3.38	2.07	2.57
40.	S.B.S.	1.79	2.50	1.23	2.11
41.	G.	1.93	2.58	1.60	2.15
42.	R.K.	2.69	2.77	1.48	1.92
平均 =		2.17	2.84	1.61	2.29
陽転率 :		42/42	42/42	34/42	42/42
		(100%)	(100%)	(81.0%)	(100%)

国立予防衛生研究所「試験検査成績」予研般検第 79118 号より抜粋

して阪大微研及びデンカにお願いする予定とした。

2月中旬には故障した凍結乾燥機（イタリア製）の修理のためのパーツが現地に到着し修理、据付け及び試運転が行われる予定②。この工事は3月一杯で完了する予定とされた。ただしここにはひとつの大きな問題があった。それはさきに日酸エドワーズ㈱の鈴木守氏によって指摘されている如く（注）、落下事故により大きな損傷を受けた凍結乾燥機が部分的修理のみによって修復可能であるか否かという問題であった。修理の結果期待通りの性能が出るか否かについては大きな疑問が残された。

しかし仮にイタリア製凍結乾燥機の修復が期待通り行われなかった場合にもインド側で調達した代替品（西独製品のインドでのライセンス製造品）が利用される予定で、代替凍結乾燥機のカサウリ到着時期もイタリア製のものと同じく1986年2月中の予定であった。3月一杯で据付けられる③。この代替品の容量はイタリア製のものの約6分の1であるが、性能の面では問題がない旨日本側専門家により確認されていた。

かくして1986年3月末までにはイタリア製凍結乾燥機、又はインド製凍結乾燥機、又その双方が稼動可能な状態になる予定であった。これにより長年の懸案であった凍結乾燥機の問題が解決する運びとなる予定とされた。故障凍結乾燥機の保険による原状回復、及び代替品の調達は、これまでにすでに再三にわたり遅延を重ねてきた経緯がある。それだけに、今回も予定通り実行されるか否か、一抹の不安があった。しかし、今度こそは計画通りの実行が必須であり、その旨、調査団よりインド側に対し重ねて強調しておいた。

晴れて凍結乾燥機の据付けが完了し稼動可能な状態となれば、4月上旬より最終バルクの凍結乾燥、及び分注作業が開始される。そのために日本人専門家（阪大微研より凍結乾燥1名、分注1名）が派遣される計画が組まれた④。

最終製品の最初のロットが出来上がりは始める頃にあわせ、4月中旬より最終製品の品質管理のための専門家2名が派遣される。期間は1か月半を予定された⑤。

(注) 計画打合せ調査団報告書参照。

上記の4名の専門家（最終製品2名、品質管理2名）はいずれも5月下旬には帰国する予定で、本邦において国立予防衛生研究所に依頼して、コントロールテストをおこなってもらうこととした⑥。なお、このコントロールテストの終り頃、インド側より品質管理の担当者1名が来日、コントロールテストの現場に立合うことが予定された⑦。

コントロールテストの結果が判明する9月初旬インド側より評価チームを派遣したい旨の提案がインド側よりなされた⑧。サクセナ中央研究所所長の説明によれば、派遣の趣旨は試験的接種を行ってさしつかえないかについての行政レベルでの判断を下すことにあり、構成は2～3名、内訳は厚生省の業務担当者、EPI 責任者乃至サクセナ所長本人等になることのであった。この提案に対し調査団より、

- (1) 評価協議を本邦にて行うことには調査団としては特に異存ないが、最終的には国内委員会の判断に委ねることとしたい。
- (2) 研修員受入れの枠でチームを受入れることも可能であるが、その場合受入れ人数が制限されるおそれがある。

の2点についてコメントしておいた。

評価協議の結果が良好で試験接種の許可がおりれば、11月中旬からいよいよ試験接種が開始される⑩。接種は3回。第1回目の接種から1週間後に第2回接種、さらに2週間おいて3回目の接種を行なう。また、この時期にあわせ、品質管理乃至バルクの専門家の派遣も検討されよう⑪。なお、試験接種の被接種者はカサウリ研究所職員から有志を募ることとしており、その募集は接種に先立ち7月から8月にかけて行われる⑨。

試験接種の結果を判定する中和抗体価測定（NT-A b Assay）はインド、日本の双方で同時平行的に11月に行うことを提案した⑫。その結果が良好であればプロジェクトの主な活動はここで終了することとなる。

なお、この活動計画を提案するにあたり、最後に付言すれば、仮にこの計画のすべてが順調に行われたとしても活動の終了（NT-A b Assay）からプロジェクトの終了までには約3ヶ月の余裕しかない。逆にいえば、この活動計画の遅延は最大3ヶ月までしか許されないということであった。これまでのインド側の計画遂行状況からみて、その余裕の幅は決して大き

いものではなく、このタイトな計画の遵守義務を負うインド側の負担は小さくないといわざるを得ない。しかし、さきにのべたとおり、ずるずるとプロジェクト延長を行うことは日本インド双方にとって好ましいことではない。また、長すぎる延長期間はインド側対応のさらなる遅れにつながる可能性もある。かかる理由により、インド側の奮起を期待しつつ、あえてこのような計画を策定したものであった。

## 5-5 延長期間中の実施経過

### 5-5-1 活動計画と経過

延長期間中の活動計画は表12にまとめられ、「5-4-5」の後半で具体的に説明されているが、実際の経過では若干相違があるので、逐時経過をおって述べる。

最終製品工程に関する2名の研修員は、計画表通り1986年1月より3月まで日本に滞在し、阪大微生物病研究会・観音寺研究所とデンカ生研に於て研修を終え帰国した。これで1984年に来日して最終製品工程の研修をすませた者を含め、3名のインド人が同工程を修得したこととなった。

1986年2月には、破損したイタリア製凍結乾燥機の部品がイタリアより納入される筈であったが、実際に納入されたのは同年3月になってであった。部品の取り付けと同機の整備は予定通り進行せず、同年7月イタリア人技師が現地を訪れ、部品取り付けと整備について指導・監督を行い、ようやく稼動可能となった。当初計画では、凍結乾燥機の据付は1983年9月に終了し、同年10月試運転開始の予定であったから、予定より遅れること実に2年9ヶ月であった。

インドよりイタリア製凍結乾燥機の修復の報告をうけ、待機していた最終製品工程に関する専門家が1986年9月現地に赴き、2ヶ月余滞在中に指導を行った。上記専門家の滞在期間の後半にあわせて同年10月、品質管理工程についての専門家2名が現地で製造された最終製品の品質管理に関する指導を1ヶ月余に亘って行った。最終製品工程の専門家は現地で指導して、計7ロットの最終製品を作製し、品質管理工程の専門家による試験に委ねた。

同年11月、最終製品工程の専門家の帰国に際し、前記試験を終えたものの内、試験成績の良好なもの3ロットの最終製品を日本に持ち帰り、国立予防衛生研究所においてそれらのものについて試験をしてもらうこととした。

#### 5-5-2 最終製品の日本における試験

専門家が帰国時に持ち帰った3ロットの最終製品の内、Lot-1 (J) と Lot-2 (J) の2ロットの検査を正式に行ってもらべく、国立予防衛生研究所に「試験検査依頼書」を添え上記2ロットの最終製品を寄託した。予防衛生研究所において、「乾燥日本脳炎ワクチン」の生物学的製剤基準に適合するものか否かの検定試験が行われ、試験した2ロットの最終製品が2ロットとも、日本の「基準」に適合するものであることが認められた。インド中央研究所で実施された試験成績と予防衛生研究所での試験成績を並べて記すと以下の如くである。

Results of potency test of INDIA JE vaccines

Vaccine	Test in	
	India	NIH
Lot-1 (J)	2.11	3.20
Lot-2 (J)	1.94	3.26
Reference-A	1.43	2.81
Reference-B	1.32	2.83

Results of other tests

Test	Lot-1 (J)		Lot-2 (J)	
	India	NIH	India	NIH
Moisture content	1.69 %	2.6 %	1.69 %	2.3 %
Hydrogen ion concentration	7.01	7.00	6.99	7.00
Protein content	47 µg/ml	60 µg/ml	56.6 µg/ml	60 µg/ml
Formaldehyde content	< 0.01%	< 0.001%	< 0.01%	< 0.001%
Sterility test	Pass	Pass	Pass	Pass
Freedom from abnormal toxicity	Pass	Pass	Pass	Pass
Inactivation test for residual live virus	Pass	Pass	Pass	Pass

力価試験およびその他の試験で「基準」に適合していることが認められる。これと別に、阪大微生物病研究会・観音寺研究所において行われた試験成績も同じく、インド製最終製品が「基準」に適合するものであるとの成績を示した。ただ、同研究所において経時的に検査した結果、含湿度が上昇する傾向が認められ、今後も観察することが必要とされた。念のため、前記2ロットの製品の発熱試験を行い、その試験成績も良好であったので、Lot—1 (J) のワクチンを用いて野外試験を実施することとした。

### 5—5—3 インド製最終製品（ワクチン）を用いての野外試験

1985年12月に策定された活動計画（表—12）によると、最終製品の日本での試験実施直後にあわせ、インドより来日予定のエバリュエーション・チームをまじえ、最終製品の試験成績を検討し、インドでの野外試験施行について打ち合せの会を開く予定であった。しかし、イタリア製凍結乾燥機の修復が、活動計画の予定時より5ヶ月遅れたため、以後の予定が順延となり、国立予防衛生研究所における試験の成績が出されたのは1987年1月になってであった。さらに、インド側の事務手続の遅れから、1987年1月にインドよりのエバリュエーション・チームをまじえて日本で検討会を開く予定が、チームの派遣日程が定まらないため、日本での合同検討会を断念するに至った。1年間の延長期間も迫ったので、最終製品の試験成績は文書にしてインド側に送付し、インド側のみでその最終製品を用いての野外試験について検討してもらったこととした。

実際には、1ケ年の延長期間をおえて、日本より最終のエバリュエーション調査団が訪印した1987年3月に野外試験が開始された。

カサウリ中央研究所の従業員で日本脳炎の中和抗体を保有していない42名を対象とし、初回を0日として7日目と35日目にそれぞれ2回目・3回目のワクチン接種を行い、採血は初回接種後35日目と42日目に行った。採血された血液は折半し、一部はインドで一部は日本で中和抗体価を測定することとした。なお、ワクチン接種時の副作用調査では、痛みを訴えた者は42名の被接種者中8名、接種局所の腫脹を訴えた者は1名と軽微であった。

ワクチン被接種者42名の、ワクチン接種後35日と42日の血清について、日



本脳炎中山一予研株ウイルスとインド新鮮分離株826309株ウイルスを用い、国立予防衛生研究所で中和抗体価を測定した試験結果が表—13—A&Bに示される。表に見られる如く、中山一予研株ウイルスに対する中和抗体はワクチン接種2回目で被接種者全員に抗体価の上昇を認め、3回目の接種後には更に抗体価の上昇が認められた。インド新鮮分離株826309株ウイルスに対しては、2回のワクチン接種後には被接種者の81%が、3回のワクチン接種後には被接種者全員が高い中和抗体を保有していることを認めた。以上のように、インドで製造された日本脳炎ワクチンはきわめて優秀な製品であることが立証された。

なお、1987年3月の最終エバリュエーション調査団訪問時に、インド側では約5,000人を対象とした野外試験を実施する予定であると表明していた。

#### 5—5—4 1年延長後の最終エバリュエーション調査団派遣

1987年3月、大谷博士を団長として団員5名よりなる最終エバリュエーション調査団が訪印し、本プロジェクトの実施状況と目標達成度を評価した。その結果をまとめると以下の通りである。

- (1) インドからの研修員延べ13名の受け入れは、バルク工程、最終製品工程、品質管理の3部門についてほぼ予定通りに行われた。専門家派遣は各機関の業務に支障のないよう配慮した結果、短期派遣となったが効果的に進行し、延べ30名が派遣された。その結果、本プロジェクトの派遣計画はほぼ所期の目標を達成していると判断された。
- (2) 無償資金による供与機材の大型凍結乾燥機がインド国内での輸送中に破損事故を起した。同機械のインド国内輸送にはインド側の保険会社が保証しており、結局は保険会社の責任により修理され使用可能となった。後述の最終製品の品質に現われているように、現状の機能は満足できるものである。
- (3) 上述の事故によりプロジェクトの進行が遅れ、1年間の協力期間延長処置がとられた。
- (4) 協力期間の最終年度に7ロットのワクチン最終製品が生産された。うち、2ロットは日本の国立予防衛生研究所でも検査され、その品質は十分日本

の国家検定基準に合格するものであることが確認された。このことは本プロジェクトの技術移転が完全に達成された証拠として評価される。とくにこのワクチンの「生物学的製剤基準」の中で最も難しい要求である蛋白質含有量試験に、余裕をもって合格している点は注目される。(5-5-2)

- (5) しかしながら、協力期間終了時に年間200万人分のワクチンを生産するという当初の目的を達成することは出来なかった。この原因は主要機材の設置遅延などによるプロジェクト進行の遅れに加えて、ワクチン材料となるマウスの生産量不足のためと推定された。インド側の説明によれば、必要数マウスの確保のための繁殖計画を充実させ、今後2年間以内にその目標を達成出来るとのことであった。インド国民の需要に応えるための量産体制整備はインド側の問題であり、今回のプロジェクトを終結させるのに障害となるものではない。
- (6) プロジェクト終了後においても、インド製日本脳炎ワクチンの臨床試験、ワクチンの品質持続期間の確認等、ワクチンの実用化に向けてインド側が解決しなければならない問題が残されている。臨床試験については「5-5-3」ですでに述べたように、1987年3月に42名の健康成人を対象とした野外試験が始められて居り、同年6月には規模を拡大して約5,000名を対象とした野外試験の計画を立てていた。
- (7) インド製ワクチンにはまだ問題が無くもない。その1つにワクチンの品質の経時変化がある。前記試作ワクチンの含湿度量を日本で経時的に測定したところ、僅かながら含湿度が上昇する傾向が見られた。日本の「生物学的製剤基準」では、乾燥日本脳炎ワクチンの有効期間は5年と定められているが、インド製日本脳炎ワクチンについては独自に経時変化を試験した結果を基礎として、有効期間を定めるべきである。
- (8) 今後に残された問題として、前記野外試験の抗体検査のダブルチェックや参照ワクチンの供与等について、インド側から引き続き援助を要望された。今回のプロジェクトを完成させるために、日本側から可能な範囲で今後の協力が行われることが望ましい。

## 6 全経過中の活動状況

### 6-1 専門家の活動

派遣された専門家の専門分野とインド滞在期間は一括して付表3に示される。各専門家の滞在時期とその専門分野とを、計画表と対比してみるとプロジェクトの実施に適切であったと云えよう。また、各専門家の滞在期間は必ずしも長期間とは云えないが、同じ専門分野の専門家派遣を繰り返したことにより、指導の実は充分にあがり技術移転がほぼ完全に行われた。

### 6-2 研修員の受け入れ

受け入れた研修員の専攻分野と日本滞在期間も一括して付表4に示される。同一製造工程を修得する研修員がなるべく多くなるよう配慮された。研修員の滞在時期は受け入れ機関が教育するに適した時期を選んで行われた。

### 6-3 機材供与

技術援助の枠内で供与された機材は、機械、器具、薬品等であり、プロジェクトの全経過を通してそれらの総額は約1億1,800万円であった。年度別に額を掲げると以下の通りである。ただ、昭和58年度分はインドより要請文件の提示が遅れたために、以後順送りとなってインド側に供与された。高額の供与機材に関しては別に付表5に掲げられる。

昭和57年度	4,047万円
昭和59年度	2,824万円
昭和60年度	1,824万円
昭和61年度	3,066万円
計	11,761万円

### 6-4 ローカルコスト

本プロジェクト実施にあたりインド側が負担するものは、製造用建物の改修費と表3に掲げられたインド側で購入すべき機材費である。建物の改修はほぼ

完了したが、インド側で購入すべき機械でプロジェクト終了まで納入されなかったものがあった。大型オートクレーブなどがその例である。また、表3には掲げられていないが、イタリア製凍結乾燥機が破損してその修復に手間どった際、インド製凍結乾燥機を急遽購入することにしたが、プロジェクト終了時点までに納入されなかった。

## 7 プロジェクトの実績と評価

### 7-1 プロジェクトの目標達成度

本プロジェクトの当初目標は乾燥日本脳炎ワクチン（予研一中山株）を200万人分生産することであった。これ迄再三述べてきた経緯で、プロジェクト終了時点で実際に製造された量は、目標量の5%に相当する約10万人分の最終製品であった。最終エバリュエーション調査時、インド側が示した計画では1988年には100万人分、1989年には200万人分の最終製品製造を目標としていた。

### 7-2 評価の総括

#### 7-2-1 策定計画について

討議議事録が署名された時作成された当初計画は、約1年間の余裕を考慮に入れて立案されたものであった。わが国では日本脳炎ワクチン製造に関する経験と知識が過去25年に亘って蓄積されて居り、それらを基盤として策定された計画であった。しかし、現地で活動した専門家各位と研修員を受け入れた各機関の努力と、日本で実地教育を受けた研修員の成果とにより、このギャップは十分に埋められ計画の進行に大きな障害を及ぼすものではなかった。

当初計画の蹉跌は、主要機材の事故による破損によるものであった。この事故は重量物の運送・搬入に関する基本的知識を欠いていたため、機械についての予備知識の徹底がはかられていなかったことが悔まれる。事故発生のことは別として、起きてしまった事故へのインド側の対処が余りにも緩慢であったことは我々の予想外であった。インド国内での事故であり、機材にはインド政府が損害保険をかけていたため、保険求償はあくまでもインド側の問題であって、日本側としては直接その交渉に関与出来なかった。打ち合せ調査団のインド側との討議により修正計画が策定され、計画の進行が一応加速されるに至った。この場合、月2回インド側より準備作業の進行状況の報告を受けたことが、計画の進行に役立ったことは否めない。修正計画内に収まらなかったとはいえ、破損機材の保険求償ならびに修復にもこの修正計

画は強い影響を与えた。

このように、当初の実施計画もまた修正計画も、多少の無理はあったにせよ、計画そのものは妥当であったと思う。

ワクチンの目標生産量を達成出来なかったことは、最終製品用の凍結乾燥機の修復時期が明確でなかったため、マウス繁殖計画を計画通り押し進めることがためられたこともあるが、インド側の繁殖技術を過信して日本より指導しなかったため、マウスの計画生産が軌道に乗らなかったことによる。このことに関し、最終エバリュエーション調査団は必要とあればフォローアップ時の問題とすることをインド側に伝えておいた。

#### 7-2-2 プロジェクトの運営・管理について

本プロジェクト実施段階で、技術協力の三本柱——機材供与、専門家派遣、研修員受入れ——が適切に行われ、技術移転も円滑裡に終わった。

強いてプロジェクト運営上の欠陥をあげるならば、チーム・リーダーとして長期滞在の専門家派遣が行われなかったことである。このため、計画の進行状況はインド側からの通信連絡に依存し、正確な情報は短期滞在の専門家からの連絡あるいは帰国後の報告によるしかなかった。計画のおおよその進行状況は上記の方法で得られ大きな支障とはならなかったが、破損した機械の保険求償のような場合その交渉を促すような専門家が滞在していたならば、プロジェクトの実施状況に好影響を与えていたことと想像される。

また、インド側の本プロジェクトの直接の責任者である中央研究所所長の権限が強力なものと云えず、保健省上司の認可を得なければならないことが多く、決裁のために予想外の時日を費やし時宜を失うことがしばしばあった。このようなことは、当然認識しておかねばならないことであったが、インド国内事情やインド国民性についての予備知識の不足によるものである。

## 8 今後の問題

本プロジェクトの目的は、カサウリの中央研究所で乾燥日本脳炎ワクチン（予研一中山株）を年間200万人分生産することであった。そもそも、年間200万人分の日本脳炎ワクチン製造が達成されても、膨大な人口をかかえるインドにおいて日本脳炎の流行を制圧することは出来ない。インド側の意向ではカサウリの中央研究所の日本脳炎ワクチン製造所を1ユニットとし、インド各地に同様のユニットを多数設立して大量の日本脳炎ワクチンの供給をはかることを目標としている。このような将来構想のもとでの日本脳炎ワクチン製造施設第1号であるカサウリの中央研究所が、年間200万人分の日本脳炎ワクチン製造態勢を早急に確立することが望まれる。

ワクチン製造に必要な消耗品類の多くは可成り大量供与してあるが、将来それらが欠乏した場合代替品をもって製造を行うべき自立努力や、より改良されたワクチンを製造するよう開発研究の力が養われることを願ってやまない。





## 資 料 編

- 1 討議議事録 (R/D) 英文
- 2 調査団リスト
- 3 派遣専門家リスト
- 4 研修員リスト
- 5 主要供与機材リスト
- 6 引用資料リスト



1 討議議事録 (R/D) 英文

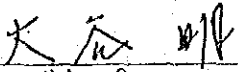
THE RECORD OF DISCUSSIONS BETWEEN THE JAPANESE IMPLEMENTATION  
SURVEY TEAM AND THE AUTHORITIES CONCERNED OF THE GOVERNMENT OF  
THE REPUBLIC OF INDIA ON THE JAPANESE TECHNICAL COOPERATION  
FOR THE JAPANESE ENCEPHALITIS VACCINE PRODUCTION PROJECT

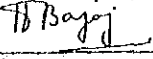
The Japanese Implementation Survey Team (hereinafter referred to as "the Team") organized by the Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as JICA) and headed by Dr. Akira Oya, Director, Department of Virology and Rickettsiology, National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare, visited the Republic of India from March 2, 1982 to March 13, 1982 for the purpose of working out the details of the technical cooperation programme concerning the Japanese Encephalitis Vaccine Production Project in the Republic of India.

During its stay in the Republic of India, the Team exchanged views and had a series of discussions with the Indian authorities concerned in respect of the desirable measures to be taken by both Government, for the successful implementation of the above-mentioned Project.

As a result of the discussions, the Team and the Indian authorities concerned agreed to recommend to their respective Governments the matters referred to in the document attached hereto.

New Delhi, March 12, 1982

  
Dr. Akira Oya  
Head of Japanese  
Implementation Survey Team

  
Dr. I. D. Bajaj  
Director General of Health Services  
Ministry of Health and Family Welfare

in the presence of

(B.M. Oza)  
Joint Secretary  
Ministry of Finance

## THE ATTACHED DOCUMENTS

### I. COOPERATION BETWEEN BOTH GOVERNMENTS

1. The Government of Japan and the Government of the Republic of India will cooperate with each other in implementing the Japanese Encephalitis Vaccine Production Project (hereinafter referred to as "the Project") for the purpose to establish and develop the technology of the Japanese encephalitis vaccine production and thus to contribute to the control of Japanese encephalitis (hereinafter referred to as "JE") and improvement of public health in the Republic of India.

2. The Project will be implemented in accordance with the Master Plan which is given in Annex I.

### II. DISPATCH OF JAPANESE EXPERTS

1. In accordance with the laws and regulations in force in Japan, the Government of Japan will take necessary measures through JICA to provide at its own expense services of the Japanese experts as listed in Annex II through the normal procedures under the Colombo Plan Technical Cooperation Scheme.

2. The Japanese experts referred to in 1 above and their families will be granted in the Republic of India the privileges, exemptions and benefits no less favourable than those accorded to experts of third countries working in the Republic of India under the Colombo Plan Technical Cooperation Scheme.

### III. PROVISION OF MACHINERY AND EQUIPMENT

1. In accordance with the laws and regulations in force in Japan, the Government of Japan will take necessary measures through JICA to provide at its own expense such machinery, equipment and other materials necessary for the implementation of the Project as listed in Annex III, through the normal procedures under the Colombo Plan

Technical Cooperation Scheme.

2. The articles referred to in 1 above will become the property of the Government of the Republic of India upon being delivered c.i.f. to the Indian authorities concerned at the ports and/or airports of disembarkation, and will be utilized exclusively for the implementation of the Project in consultation with the Japanese experts referred to in Annex II.

IV. PROVISION OF STRAIN AND REFERENCE VACCINE

1. In accordance with the laws and regulations in force in Japan, the Government of Japan will take necessary measures through JICA to provide at its own expense the strain and the reference vaccine necessary for the JE vaccine production through the normal procedures under the Colombo Plan Technical Cooperation Scheme.

2. The strain and the reference vaccine will be utilized exclusively for the Project in consultation with the Japanese experts referred to in Annex II.

V. TRAINING OF INDIAN PERSONNEL IN JAPAN

1. In accordance with the laws and regulations in force in Japan, the Government of Japan will take necessary measures through JICA to receive at its own expense the Indian personnel connected with the Project for technical training in Japan through the normal procedures under the Colombo Plan Technical Cooperation Scheme.

2. The Government of the Republic of India will take necessary measures to ensure that the knowledge and experience acquired by the Indian personnel from technical training in Japan will be utilized effectively for the implementation of the Project.

## VI. SERVICES OF INDIAN COUNTERPART AND OTHER PERSONNEL

1. In accordance with the laws and regulations in force in the Republic of India, the Government of the Republic of India will take necessary measures to secure at its own expense necessary services of Indian counterpart personnel as listed in Annex IV and other personnel as considered necessary.

2. As to the Indian counterpart personnel, the Government of the Republic of India will endeavour to allocate the necessary number of suitably qualified personnel corresponding to each Japanese expert to be dispatched by the Government of Japan as specified in Annex II, for effective and successful implementation of the Project.

## VII. MEASURES TO BE TAKEN BY THE GOVERNMENT OF THE REPUBLIC OF INDIA

1. In accordance with the laws and regulations in force in the Republic of India, the Government of the Republic of India will take necessary measures to provide at its own expense :

- (1) Land, buildings and facilities as listed in Annex V;
- (2) Supply or replacement of machinery, equipment, instrument, vehicles, tools, spare parts and any other materials necessary for the implementation of the Project other than those provided through JICA under III above;
- (3) Transportation facilities and travel allowance for the Japanese experts for the official travel within the Republic of India;
- (4) Suitably furnished accommodations for the Japanese experts and their families;

- (5) Medical facilities for the Japanese experts and their families.

2. In accordance with the laws and regulations in force in the Republic of India, the Government of the Republic of India will take necessary measures to meet :

- (1) Expenses necessary for the transportation within the Republic of India of the articles referred to in III above as well as for the installation, operation and maintenance thereof;
- (2) Customs duties, internal taxes and any other charges, if any, imposed in the Republic of India on the articles referred to in III above;
- (3) All running expenses necessary for the implementation of the project.

3. The Government of the Republic of India shall take necessary measures to guarantee that technical know-how of the JB vaccine production shall not be transferred to third person and third country except to other Indian Governmental Institutions with previous approval by the Japanese authorities. The vaccine produced will be used only in India, except Governmental donation in cases of epidemic emergency situations. In such cases, it shall be subjected to previous approval by the Japanese authorities.

#### VIII. ADMINISTRATION OF THE PROJECT

1. The Director General of Health Services in the Ministry of Health and Family Welfare, the Government of the Republic of India, will bear the overall responsibility for the implementation of the Project.

2. The Director of the Central Research Institute in Kasauli (hereinafter referred to as "the Director of CRI") will be responsible for the administration and operation of the Project.

3. For the successful implementation of the Project, a coordinating committee will be established with the members as listed in Annex VI.

The committee will regularly meet once a year.

The functions of the Committee are as follows:

(1) To formulate the detailed annual working plan of the Project

(2) To review the implementation of the Project.

4. A meeting to deal with the technical matters, under the chairmanship of the Director of CRI, will be held monthly with the members of the Indian counterparts and the Japanese experts.

5. The Japanese experts will give the necessary technical guidance and advice related to the matters pertaining to the implementation of the Project.

#### IX. CLAIMS AGAINST JAPANESE EXPERTS

The Government of the Republic of India undertakes to bear claims, if any arises, against the Japanese experts engaged in the Project resulting from, occurring in the course of, or otherwise connected with the discharge of their official functions in the Republic of India except for those arising from the willful misconduct or gross negligence of the Japanese experts.

#### X. MUTUAL CONSULTATION

There will be mutual consultation between the two Governments on any major issues arising from or in connection with this Attached Document.

#### XI. TERM OF COOPERATION

The duration of the technical cooperation for the Project under this Attached Document will be four(4) years from March 12, 1962.



ANNEX I      MASTER PLAN

1. Objective

The Project aims at contributing to the improvement of the availability of the JE vaccine in India through establishment and development of technical know-how on the JE vaccine production.

2. Implementation

The Central Research Institute in Kasauli has responsibility for the JE vaccine production and its quality control with the guidance of the Coordinating Committee.

A tentative implementation schedule of the Project is shown in Table I.

3. Method of JE vaccine production and control

(1) Source materials

The strain Nakayama NIH of virus and healthy mice of 3 - 5 weeks of age shall be used.

(2) Process

The brains of the mice inoculated intracerebrally with the virus strain for production shall be harvested before death with showing typical signs of encephalitis.

The harvested brains shall be triturated in phosphate - buffered saline and centrifuged. The supernatant shall be collected, and treated by protamine sulfate to serve as the virus suspension.

After that, formaline shall be used for inactivation of virus and the virus antigen shall be purified by the method of sucrose gradient centrifugation using Zonal K-II ultracentrifuge.

The resulted suspension shall be subjected to the tests.

The bulk materials shall be made by collecting above suspensions. The bulk materials shall be diluted in suitable medium to serve as the final bulk.

The final bulk shall be subjected to the tests.

The above final bulk shall be dispensed into the small vials and freeze-dried to serve as the final products.

The final product shall be subjected to the tests.

The vaccine shall be applied to human after completion of the required assay procedures.

4. Activities

Animal breeding	Mouse breeding necessary for the vaccine production
Bulk process	Establishment of the bulk process technology of unit and its development
Final product process	Establishment of the final product process technology of unit and its development
Quality control	Establishment of the assay technology for validity and safety of vaccine
Maintenance of equipment	Establishment of operational and maintenance technology for the equipment

ANNEX II JAPANESE EXPERTS

- Experts in
1. Virology on bulk process
  2. Engineering/virology on final product process
  3. Virology and biochemistry on quality control
  4. Other fields mutually agreed upon as necessary

Note: One of the Japanese experts will be nominated as Team Leader.

ANNEX III LIST OF THE ARTICLES

1. Equipment for bulk process, final product process and quality control.
2. Materials and reagents for bulk process, final product process and quality control.
3. Laboratory measuring instruments
4. Glasswares
5. Vehicles
6. Copy machines
7. Other machinery, equipment and materials mutually agreed upon as necessary.

ANNEX IV LIST OF INDIAN STAFF

1. Management Project manager
2. Mouse breeding Veterinarian
3. Bulk process Virologist  
Virological/Mechanical technicians
4. Final product process Engineer  
Virologist  
Mechanical technicians
5. Quality control Virologist  
Biochemist
6. Other personnel required for the implementation of the Project as mutually agreed upon.

ANNEX V LIST OF LAND, BUILDINGS AND FACILITIES

1. General facilities for supply of electricity, water, steam, gas, etc.
2. Mouse breeding Breeding room, facility of fan heater
3. Bulk process Lifting facility, boiler  
Ante room, inoculation room, housing for infected mice, harvesting room, decontamination room, refrigerated centrifuge room, purification room, homogenization room, cold room, dress changing room, recording room, store room, office
4. Final product process Boiler  
Ante room, washing room, preparation room, stock room, filling and sealing room, freeze-drying room, preparation room for final bulk, dress changing room, hand washing room, locker room, recording room, office

5. Quality control      Lifting facility  
                                  Housing for infected animals, housing for  
                                  non-treated animals, Tissue culture room,  
                                  sterility test room, virus room, testing room,  
                                  incubator room, preparation room, decontami-  
                                  nation room, store room, office
6. Others as mutually  
                                  agreed upon

ANNEX VI

COMPOSITION OF THE COORDINATING COMMITTEE

Chairman: Additional Secretary of Health, Ministry of  
 Health and Family Welfare(MHFV), Government of  
 India

Indian Side	Japanese Side
1. The Director General of Health Services (MHFW) or his representative	1. Experts
2. Representative of the Drug Controller of India	2. Members of Japanese Mission dispatched by JICA
3. Representative of National Institute of Virology in Pune	3. Representative of JICA New Delhi Office
4. Representative of Central Research Institute in Kasauli	
5. Representative of Department of Economic Affairs, Ministry of Finance	
6. Other officials appointed by the chairman	

Note:- Officials of the Embassy of Japan may attend the  
 Coordinating Committee as observers.

## 2 調査団リスト

### (1) 予備調査団 (1981年2月10日～2月19日)

団長 (総括) 大谷 明  
予防衛生研究所部長

団員 (製造技術) 吉岡 勇雄  
北里研究所部長

団員 (業務行政) 杉田 和之  
厚生省薬務局生物製剤課課長補佐

団員 (業務調整) 平良 専純  
国際協力事業団医療第2課長

### (2) 事前調査団 (1981年8月28日～9月6日)

団長 (総括) 大谷 明  
予防衛生研究所部長

団員 (製造技術) 吉岡 勇雄  
北里研究所部長

団員 (製造技術) 中村 肇  
日本生物科学研究所

団員 (製造技術) 常久 芳直  
武田薬品工業光工場

団員 (製造技術) 笹田 隆博  
阪大微生物病研究会観音寺研究所

団員 (業務調整) 岡崎 俊夫  
国際協力事業団医療協力課

### (3) 実施協議調査団 (1982年3月2日～3月14日)

団長 (総括) 大谷 明  
国立予防衛生研究所、ウイルス・リケッチャ部長

団員（製造技術）	大 保 隆 阪大微生物病研究会観音寺研究所長
団員（製造技術）	常 久 芳 直 武田薬品工業、光工場、細菌部次長
団員（技術協力計画）	杉 山 長 外務省、経済協力局、技術協力第2課
団員（業務調整）	岡 崎 俊 夫 国際協力事業団、医療協力部、医療協力課

(4) 無償フォローアップ調査団（1984年2月17日～2月26日）

団長（総括）	吉 沢 重 克 千葉県血清研究所
団員（機器点検）	鈴 木 守 日酸エドワーズ真空株式会社
団員（機器点検）	杉 渕 弘 悦 コロンビア貿易株式会社
団員（機器点検）	見 辺 理 日東理科工業株式会社
団員（業務調整）	岡 崎 俊 夫 JICA 無償

(5) 計画打合せ調査団（1984年6月7日～6月17日）

団長（総括）	大 谷 明 国立予防衛生研究所ウイルス・リケッチャ部長
団員（製造技術）	吉 岡 勇 雄 北里研究所
団員（業務行政）	増 田 和 茂 厚生省薬務局生物製剤課課長補佐
団員（製造技術）	中 村 肇 日本生物科学研究所

団員（製造技術） 常 久 芳 直  
武田薬品工業光工場

団員（業務調整） 加 藤 宏  
国際協力事業団医療協力部医療協力課

(6) エバリュエーション調査団（1985年12月9日～12月20日）

団長（総括） 深 井 孝之助  
阪大微生物病研究会理事長

団員（製造技術） 吉 岡 勇 雄  
北里研究所

団員（製造技術） 野 中 實 男  
化学及血清療法研究所理事長

団員（品質管理） 石 井 慶 蔵  
スペシャルレファレンスラボラトリー学術顧問

団員（業務調整） 加 藤 宏  
国際協力事業団医療協力部医療協力課

(7) 延長後エバリュエーション調査団（1987年3月16日～3月25日）

団長（総括） 大 谷 明  
国立予防衛生研究所部長

団員（製造技術） 吉 岡 勇 雄  
北里研究所部長

団員（業務行政） 小 池 耕 一  
厚生省薬務局生物製剤課課長補佐

団員（技術協力計画） 長谷川 銚 穂  
外務省経済協力局技術協力課課長補佐

団員（業務調整） 小 櫃 治 郎  
国際協力事業団医療協力部医療協力課

### 3 派遣専門家リスト

57年度

山田 昭 化学及血清療法研究所 57.5.7~57.5.14 無償機器整備計画

58年度

中村 肇 日本生物科学研究所 58.9.25~58.10.2 機材据付操作指導

原 年 正 阪大微研観音寺研究所 " "

59年度

吉岡 勇雄 北里研究所 59.10.12~59.10.22 ワクチン製造  
(エンジニアリング)

横山 勝征 (株)保土谷技研 59.10.12~59.10.26 機材据付

植松 克己 " 59.10.12~59.12.4 "

今川 栄次 (財)阪大微研  
観音寺研究所 59.10.12~59.10.20 機材試運転

寺田 辰雄 吉松電業(株) 59.10.12~59.12.4 機材据付

岡田 祥治 " " "

中村 肇 日本生物科学研究所 59.11.14~59.11.23 ワクチン製造

見辺 理 日東理科工業(株) 59.11.14~59.12.11 機材据付

横山 勝征 (株)保土谷技研 59.11.23~59.12.4 機材据付

川津 守秀 日東理科工業(株) 59.11.23~59.12.11 機材据付

石山 公俊 千葉県血清研究所 " 機材試運転

相沢 主税 (社)北里研究所 59.11.30~59.12.18 バルク製造

今川 栄次 (財)阪大微研  
観音寺研究所 59.11.30~59.12.18 機材試運転

山口 俊明 武田薬品工業(株) " バルク製造

斉藤 和雄 (株)ケーター製作所 " 機材据付



## 60年度

吉岡勇雄	北里研究所	60.4.4~60.4.13	エンジニアリング、QC
市来健之助	武田薬品工業(株)	60.4.4~60.5.3	バルク製造
渡辺浩志	北里研究所	"	品質管理
藤田典敬	武田薬品工業(株)	60.5.30~60.6.29	バルク製造
井上孝夫	千葉県血清研究所	"	"
吉沢重克	"	60.5.30~60.6.12	"
坂本国昭	化学及血清療法研究所	60.5.30~60.6.29	品質管理

## 61年度

吉岡勇雄	北里研究所	61.4.15~61.4.20	エンジニアリング
今川栄次	(財)阪大微研 観音寺研究所	61.8.25~61.11.2	最終製品製造
薦原祥二	"	"	"
小林正美	国立予防衛生研究所	61.10.13~61.11.23	品質管理
坂本国昭	化学及血清療法研究所	"	"

## 4 研修員リスト

### 統括

Dr.S.N. Saxena 昭 58. 1. 24 ~ 58. 2. 18 (57年度)

### バルク部門

Mr.C.N.Misra 昭 58. 3. 19 ~ 58. 10. 1 (57年度)

Mr.V.K.Mehta 昭 59. 2. 25 ~ 59. 5. 22 (58年度)

Mr.R.K.Gupta 昭 59. 9. 1 ~ 59. 11. 30 (59年度)

Mr.V.Kumar 昭 59. 10. 11 ~ 59. 11. 30 (59年度)

### 品質管理部門

Dr.Rao.Bhau 昭 59. 2. 25 ~ 59. 5. 22 (58年度)

” ” ” 昭 62. 3. 25 ~ 62. 4. 30 (61年度)

Mr.G.Singh 昭 59. 10. 16 ~ 59. 12. 25 (59年度)

Mrs.D.Gowal 昭 60. 7. 18 ~ 60. 10. 30 (60年度)

### 最終製品部門

Dr.B.K.Das 昭 59. 2. 25 ~ 59. 5. 22 (58年度)

Mr.N.C.Sharma 昭 61. 1. 7 ~ 61. 3. 8 (60年度)

Mr.M.L.Mago ” (60年度)

### エンジニアリング

Mr.H.L.Wangneo 昭 58. 3. 19 ~ 59. 10. 1 (57年度)

## 5 主要供与機材リスト

昭57年度	比色計 (日立330)	580 万円
	温度記録計 (三田村EH200-12)	100 万円
	CO <sub>2</sub> フラン器 (池本102-B-2)	288 万円
	マイコ用CO <sub>2</sub> フラン器 (池本1002-A-2)	159 万円
	ラミナーフローキャビネット (日立1301-EC)	205 万円
昭59年度	小型冷却遠心機 (日立05PR-22)	124 万円
	K-II Zonal 超遠心機用タービン (コロンビア貿易)	672 万円
昭60年度	化学天秤 (ザルトリウス)	152 万円
昭61年度	エチレンガス滅菌機 (特許理化興業)	461 万円

## 6 引用資料リスト

インド国日本脳炎ワクチン製造プロジェクト	
実施協議調査報告書	昭和57年10月
計画打合せ調査報告書資料	昭和59年8月
エバリュエーション調査報告書	昭和61年9月
エバリュエーション調査報告書(延長後)	未 整 本
インド方式日本脳炎ワクチン製造法一手引書	昭和58年3月

Central Research Institute (Kasauli)

Scientific Report 1978







JICA

