

UU No. 4

# フィリピン共和国 ワクチン製造プロジェクト 事前調査団報告書

1990年12月

国際協力事業団  
医療協力部

フィリピン共和国ワクチン製造プロジェクト事前調査団報告書

一九九〇年十二月

国際協力事業団

118  
91.8  
MCF  
BRARY

医協  
J-R  
90-45



フィリピン共和国  
ワクチン製造プロジェクト  
事前調査団報告書

JICA LIBRARY



1091366(3)

22497

1990年12月

国際協力事業団  
医療協力部



国際協力事業団

22497

## 序 文

フィリピン国政府は、同国保健省生物製剤研究所におけるワクチンならびに品質管理技術の向上を図るため、昭和63年11月我が国に対し正式にプロジェクト方式技術協力による協力を要請越した。

当事業団は上記要請を受け、要請の背景、要請内容および実施体制等の調査のために、医療協力部医療協力課 長谷川敏彦課長を団長とする事前調査団を平成2年3月4日から3月10日まで派遣した。

本報告書は同調査団の調査結果をとりまとめたものである。

ここに調査団各位、ならびに本調査団の派遣にご協力を賜った関係機関の各位に対し深甚なる謝意を表する次第である。

平成2年12月

国際協力事業団  
理事 西野世界



## 目 次

1. 緒 論	
1. 1. 調査団の目的	1
1. 2. 調査内容および調査方法	1
1. 3. 調査団の構成、派遣日程、主要面談者	1
1. 4. 調査結果の要約	3
2. 要請の背景と比国のEPIの取り組みに関する調査結果	
2. 1. BPSの歴史および今回要請の経緯	4
2. 2. 要請にいたる背景	4
2. 2. 1. 比国の歴史と政治、経済、保健事情	4
2. 2. 2. 国家医薬品政策	6
2. 2. 3. EPI計画の進展	7
2. 2. 4. 比国に対する日本の援助	7
2. 3. 比国EPIの周辺事情と今後の見通し	8
2. 3. 1. ワクチンの輸送と使用状況	8
2. 3. 2. アラバン地区保健省関連施設の相互関係	8
2. 3. 3. EPIへの取り組みと見通し	8
3. ワクチン製造技術に関する調査結果	
3. 1. BPSのワクチン製造現況と要請の内容の協議	9
3. 1. 1. BPSのワクチン製造現況	9
3. 1. 2. 比国要請と協議課題の設定	9
3. 2. 技術協力基本計画の設定	10
3. 2. 1. トキソイド用毒素培養法の選択	10
3. 2. 2. Pt-Vの生産技術	10
3. 2. 3. 製剤工程担当部門の分離	10
3. 3. プロジェクト技術協力の可能性	10
3. 3. 1. Tn-T生産技術移転	10
3. 3. 2. Di-T生産技術移転	10
3. 3. 3. Pt-V生産技術の共同研究	11
3. 3. 4. 製剤技術協力の可能性と方策	11
3. 3. 5. 無償資金協力の必要性	11
3. 4. プロジェクト方式技術協力の具体策	11
3. 4. 1. 専門家派遣	11
3. 4. 2. 研修員の受け入れ	12
3. 4. 3. 機材の供与	12

4. 品質管理に関する調査結果	
4. 1. BPS品質管理の現況	14
4. 1. 1. 業務の現状	14
4. 1. 2. マンパワー	14
4. 2. BPS品質管理の問題点	14
4. 2. 1. 一般試験	14
4. 2. 2. 動物試験	14
4. 2. 3. 小動物の繁殖	15
4. 3. 品質管理に関する提言	15
4. 3. 1. 製造部門と品質管理部門との関係について	15
4. 3. 2. 国の品質管理機関について	16
4. 3. 3. 品質試験について	16
4. 3. 4. 一般事項について	16
5. 結 論	
5. 1. フィリピン国ワクチン製造プロジェクトのTotal Strategy	17
5. 1. 1. プロジェクト技協の位置づけ	17
5. 1. 2. 比国政府に対する要請	18
5. 1. 3. 日比バックアップシステムの構築	18
5. 2. フィリピン国ワクチン製造プロジェクト推進の提言	18



# 1. 緒 論

## 1. 1. 調査団の目的

1988年11月、比国より日本政府に提出されたBiologicals Production Service (以後B P S)における「D P T、ポリオ、ハシカ、肝炎、などのワクチンの製造ならびに品質管理」に対する技術協力(以後T/C)、及び無償資金協力(以後G/A)の要請につき各分野の専門家を日本より派遣し、技術協力の観点よりその要請の妥当性につき比国において調査したものである。

## 1. 2. 調査内容および調査方法

今回の調査は「B P S開発計画」「UNIDO勧告」「深井試案」が妥当かどうか、妥当だとすれば日本の技術協力のはたすべき役割は何か、また無償資金協力は必要かどうかを明らかにすることであり、これ等の問いに答えるためには①B P Sにおける製造過程での技術、システム、それを支えるインフラ、②製品完成後の使用されるまでの過程、つまり輸送システムや予防接種の施行状況、コストの問題、③これをとりまく政治、経済状況、④これまでの日本からの医療協力プロジェクトとの関連、などをつぶさに調査・検討する必要がある。

④については熱帯病研究所(以後R I T M)、食薬センター(以後B F A D)を視察し、日本人専門家と討論を行った。③については、保健省、N E D A、W H O、J I C Aフィリピン事務所、大使館を中心に関係者からききとりを行った。②についてはモンテンルパ市のヘルスセンターを訪れ予防接種の現場を視察、更には保健省、B P Sでのききとりを行った。①についてはB P Sで総合的討論会をもち、また各専門家により各部門での詳細な調査を行った。

## 1. 3. 調査団の構成、派遣日程、主要面談者

### (1) 調査団の構成

団長： <small>はせがわ</small> 長谷川 <small>としひこ</small> 敏彦	総括および協力企画	国際協力事業団医療協力部 医療協力課課長
団員： <small>いわさ</small> 岩佐 <small>さぶろう</small> 三郎	ワクチン製造技術	国立予防衛生研究所 生物製剤管理部 安全発熱 試験室 客員研究員
団員： <small>まつやま</small> 松山 <small>しげお</small> 繁夫	ワクチン品質管理	武田薬品工業株式会社 医療事業部医療関連部審議役

団員：高橋 <sup>たかはし</sup> 隆 <sup>たかし</sup> ワクチン製造技術 社団法人 北里研究所  
研究部免疫部部長

団員：高延 <sup>こうのべ</sup> 壮男 <sup>たけお</sup> ワクチン検定技術 財団法人 阪大微生物病  
研究所 観音寺研究所製造部  
部長

(2) 派遣日程

1990年3月4日(日) 移動 東京発10:00 J L - 741 マニラ着13:45

3月5日(月) J I C A 事務所・大使館表敬および比国保健省・N E D A 表敬

3月6日(火) 生物製剤製造所 (Biologicals Production Service) 視察・協  
議

3月7日(水) 同 上

3月8日(木) 同 上

3月9日(金) ミニッツ署名 (於: B P S)

J I C A 事務所・大使館報告

3月10日(土) 移動 マニラ発14:50 J L - 742 東京着19:50

ただし松山団員のみ

マニラ発15:35 T G - 620 大阪着19:55

(3) 主要面談者

日本側・日本大使館 岡本一等書記官

・ J I C A 宮本所長

大島所員

小沢所員

比国 ・保健省 次官補

・ B P S	DR. BERNARDO T. MORA JR.	DIRECTOR
	MR. RODOLFO B. VILLARICO	ADMINISTRATIVE OFFICER
	MRS. PETRA LOJO	OFFICER IN CHARGE (OIC)
		PRODUCTION DIVISION
	MRS. ILUMINADA CRUZ	CHIEF, DIPHTHERIA
		SECTION
	MRS. LEONORA CRUZ	CHIEF, BCG SECTION
	ENGR. MANUEL SAN JUAN	CHIEF, GENERAL
		MAINTENANCE SECTION
	MS. MARIA V. REDIMANO	OIC, QUALITY CONTROL

	DIVISION
MRS. DOLORES MERCADO	CHIEF, VIROLOGY SECTION
MS. AMPARO SOBREMONT	CHIEF, PERTUSSIS SECTION
MRS. LOLITA UMALI	CHIEF, CHOLERA SECTION
ARCH. AUGUSTO CONCIO	MEMBER, ADVISORY
DR. ELALIA VENZON	MEMBER, ADVISORY
PROF. NORBERTO RECACHO	MEMBER, ADVISORY
DR. ANTONIO JACALNE	MEMBER, ADVISORY
DR. MADRAGO	MEMBER, ADVISORY

#### 1. 4. 調査結果の要約

- (1) 比国政府のE P I並びにワクチン自国生産に対する取り組みは極めて積極的で、本件T/Cには多くの困難が予期されるが、比国E P Iプリペアドネスの現況から見て本T/Cが実現すれば確実に比国民の利益に寄与すると思われる。
- (2) 本件T/Cで採り上げるワクチンの品目として破傷風トキソイド（以後Tn-T）とジフテリア・破傷風二種混合トキソイド（以後D T 2混）の生産と、百日ぜき・ジフテリア・破傷風三種混合ワクチン（以下D P T）開発の共同研究が妥当と判断される。
- (3) 品質管理（以後Q C）は製造技術改善、生産工程管理のバックアップのためにも本件T/Cの柱として早急な支援がのぞまれる。
- (4) 本件は、A S E A N - G M P ガイドラインに適合する医薬品生産を志向した計画であることが不可欠で、そのためにはG/Aが必須であり、本件T/CはG/Aを含む総合的将来計画の端緒として先発するものである。
- (5) 本件T/Cは国際的注視の中にあり、且つ長期に亘る国際支援のあとを引き継ぐもので、日比二国の不退転の決意がのぞまれるのみならず、用意周到な計画設定と、国際関係機関の全面的支援を集合する必要がある。

## 2. 要請の背景と比国のEPIへの取り組みに関する調査結果

### 2. 1. B P S の歴史および今回要請の経緯

B P S はマニラ郊外25 kmのアラバン地区にあり、常勤195名によりなる保健省直轄の比国唯一のワクチン製造所で起源は1806年にスペイン政府により作られた種痘を扱ったCentral Board of Vaccination にさかのぼることが出来る。1924年アメリカの支配下で現在のアラバンに移動し、第2次大戦中は日本軍の病院として一時使用されたこともあるが、独立と共に1947年保健省のBureau of Research and Laboratory に所属し、1988年よりStandard and Regulation 担当事務次官の直属の組織として機能している。

1976年、比国でのE P I 開始後一度日本へR I T Mと共にB P Sにも技術協力の要請があったが、当時はW H O / U N I C E Fより援助もあり、比国側のプライオリティーも低く、実現に至らなかった。

その後比国保健省には1987年U S A I Dの協力でローカルコンサルタントに中期（12年およびそれ以降）開発計画の策定を発注し、さらに1988年U N I D Oにその内容を検討させ報告をうけている。今回の要請はその報告にそった計画を実行するために協力を依頼したものである。

日本政府はすでに1986年6月に阪大微研の深井氏を団長とするコンタクト・ミッションを派遣し、以下にまとめられた協力の可能性について試案を得ている。

### 2. 2. 要請にいたる背景

#### 2. 2. 1. 比国の歴史と政治、経済、保健事情

人口約6,000万人、約7,000の島からなる比国は、マレイ系民族を主体とし、多数の民族言語（約80）、文化、宗教、（うち75~80%はカトリック）が混在する立憲共和国である。300年に及ぶスペインの支配、50年にわたるアメリカの支配、さらに数年間の日本軍政の後1946年に独立した。1986年2月には民衆の力によって14年にわたったマルコス政権がたおされ、アキノ政権が樹立された。

経済は発展が停滞しており一人あたりG N Pは660米ドル（1988年）であり、外国からの経済援助に頼っており、O D AはG N Pの2.2%（1987年）を占めている。失業率は11.4%（1989年）で毎年約40万人が出稼ぎに国外へ流出しており、約8割が中東で、G N Pの0.5%を構成している。政府の総予算はG N Pの約13.5%にあたる額でありそのうち5.5%が保健予算に当てられている（1987年）。

人口増加率は2.6%（1980-7年）であり、総人口のうち2540万人（42.7%）は16才以下でまた41%は都市に住んでいる（1988年）。成人男性のは識字率は86%（1985年）、安全水の供給を受けている人口は52%であった。乳児死亡率は44/1,000、5才未満死亡率は73/1,000

で世界の中位にある（1988年）。

主要死因および疾患の発生率（1986年）は次表の通りである。

主要死亡原因（1986）

死 亡 原 因	死 亡 数	対 1 0 万 人
1. 肺 炎	50.6千人	90.4
2. 心 疾 患	39.2	69.9
3. 結 核	30.6	54.6
4. 脈管系疾患	29.4	52.5
5. 悪性新生物	18.4	32.8
6. 下痢疾患	10.8	19.4
7. 事 故	10.3	18.5
8. 麻 疹	6.2	11.2
9. ビタミン欠乏、栄養失調	6.1	11.0
10. 腎炎、エフローゼ	5.3	9.4

主要疾患（1986）：

疾 患	件 数	対 1 0 万 人
1. 気管支炎	602.8千	1,076.4
2. 下痢疾患	552.6	936.7
3. インフルエンザ	397.7	710.2
4. 肺 炎	190.2	339.6
5. 結 核	153.1	273.4
6. マラリア	124.2	221.7
7. 事故（傷害）	105.9	189.1
8. 心 疾 患	78.5	140.2
9. 麻 疹	59.4	106.2
10. 悪性新生物	27.0	48.2

EPIワクチン接種率はBCG、3種混合、ポリオそれぞれに1981年から1987-8年にかけて改善を示しており、それぞれ61%から95%へ、51%から95%へ、44%から78%へであった。しかるに統計を使って推計すると1988年には194.7万人生まれた子どもに対して14.2万人が5才以下で死亡したこととなり、それらの死因の中で占める感染症の重要性を考えるに、また次に示されたEPIによって妨げるはずの患者の死亡の数からも、今後一層EPIの拡充を図ることの重要性が示唆される。

WHOの予防接種拡大計画における6疾患の患者数及び死亡数(1987) :

疾 患	患 者 数	死 亡 数
ジフテリア	806	75
百日咳	6,384	41
破傷風	1,918	719
新生児破傷風	—	
ポリオ	3,394	517
結 核	153,889	10,093
麻 疹	61,629	3,526

フィリピンの医療供給体制は医療従事者、施設につき次表の通りであった。

医療職(1986) : 対1万人

医師	53,556	0.9
医療補助員	—	
看護婦/助産婦	217,769	3.7

病院数、ベッド数 :

	病 院 数	ベ ッ ド 数
病院 計	1,995	97,690床
政府系病院	580	50,194
民間病院	1,415	47,496

また、製薬会社、薬局は次の通りであった。

その他保健関係施設数

製薬会社 :	321	小売薬局 : 9,607
化粧品会社 :	194	病院薬局 : 919
輸入・配送・卸業者 :	1,324	漢方薬局 : 53

フィリピン保健行政は次のような組織形態で運営されており、1992年にむけて「主要疾患のコントロール」「医療資源の改善」「保健関連分野の連係」を主要3本柱とした中期計画を推進中であり、その主要疾患コントロールの方策12のうち、トッププライオリティーとしてEPIの継続がうたわれている。

## 2. 2. 2. 国家医薬品政策(以後NDP)

医療問題における国民の最大の不満が医薬品の不足であることを認識したアキノ新政権は各界よりの意見を医薬品に対する総合的政策を発表し推進を宣言した。これは医薬品の「質の管理」「正しい使用」「国内自給」「必要量の確保」の4つの柱からなっており、比国唯一のワクチン製造所であるBPSは第3の柱を担うものとして位置づけられている。

具体的には保健省は保健領域における国家最高機関として、未登録のまま市場に出回っている、安全性に問題のある、有効でない、あるいは治療効果に疑いのもたれる医薬品及び医療用具の禁止、市場からの回収、のような医薬品と医療用具の正しい使用を促す措置、国民医薬品集の採用、および一般名のラベル記載、UNIDOの参加による自給体制の確立、公害の規制などの法制度を整備したものであり、4つの柱の内容は以下の通りである。

#### (1) 医薬品の品質保証

品質管理を通じ、安全かつ有効な医薬品の品質を保証することは基本要件である。この柱は、全医薬品の輸入、製造、販売、使用について規制を求めている。これは食品・医薬品局(BFAD)の責務である。

#### (2) 医療専門家および消費者による医薬品の正しい使用

医療専門家および消費者による医薬品の適性使用が求められている。医薬品の適性使用とは疾病の治療に、本当に必要な効果のある薬品のみを使用することに努めることであり、医薬品の濫用、誤用を避けるようにすることである。

#### (3) 医薬品の国内自給

医薬品製造における国内自給の発展を要求している。他国籍企業への国家依存体制を軽減することを意図している。

#### (4) 保健省調達プログラムの合理化

政府が単一、かつ最大の医薬品購入・ユーザーであることから、調達プログラムは、量を節約し、保健省の財源を新たに生み出すよう設定されねばならない。

この政策は途上国が外国からの粗悪で危険な薬品を判別し、また安価な薬品を安定確保するための総合的な政策として国際的に注目されており、特に他の途上国からは先駆的な試みとして大きな期待がよせられている。実際BFADはASEAN諸国のReference Lab.としても機能している。

### 2. 2. 3. EPI計画の進展

1976年に始まったWHO/UNICEFのEPIに比国も参加してきたが、1986年以後は特にWHO/UNICEFの強力な援助の下、アメリカ、カナダ、オーストラリアの二国間、あるいはロータリーインターナショナルによるワクチン供与が開始され新たな国家的キャンペーンが開始された。

1987年での接種率は、62.4%であったが、1990年には90%を目標としている。DPTとハシカワクチンを供与して来たカナダは1993年以後の供与停止を比国に通告したが、比国は自国生産の増加を条件に継続削減をカナダ政府に再要請している。なお、今後EPIに必要なとされているワクチン量は以下の通りと推計されている。

(附表添付)

### 2. 2. 4. 比国に対する日本の援助

日本は比国への援助のトップドナー(53.8%)であり、無償資金協力は127.54億円(1988

年度)、技術協力は59.56億円(1988年度)であった。保健医療分野でも無償資金協力で医療機器やフィリピン大学の外来棟が最近供与されている。技術協力でもこれまで7プロジェクトが行われており、タイ、インドネシアについて多く、とりわけ、アラバン地区のキャンパス内にあるRITMは1988年に終了し大きな成果を上げており、現在進行中のBFADはNDPの中核として機能している。これらの例にみられるごとく比国側のこれまでの医療協力プロジェクトに対する評価は高いと考えられる。

## 2. 3. 比国EPI周辺事情と今後の見通し

### 2. 3. 1. ワクチンの輸送と使用状況

USAIDによる冷蔵庫、アイスボックスの大量供与もあり、コールドチェーンは全国的に完備されている。また、ヘルスセンターでの視察によるとEPIキャンペーンのためのワクチネーションデーを設け、予防接種を熱心に行っているとの印象をうけた。

### 2. 3. 2. アラバン地区保健省関連施設の相互関係

前述の通り、アラバン地区には日本からの支援を受けたRITMとBFADが比国の重要な保健機能の一翼をになって成果を上げているが、加えてBPSが日本の支援で比国民の要望にこたえられるようになれば比国NDPを支える重要施設がこの地に集約することになる。且つ、これ等3施設にはEPIの評価、品質管理の分担、人材・技術の交流など相互に依存協力し合える地の利のある事も注目すべき点と思われた。たとえば、RITMにおける新ワクチンの研究開発、BFADで飼育された動物の利用等具体的に機能分担と連係を図る可能性も考えられる。

### 2. 3. 3. EPIへの取り組みと見通し

比国政府の取り組みについては2. 1. 項で述べた通りであるが、EPIに対する計画的な取り組み、また1986年アキノ新政権樹立から1987年NDP、BPS中期開発計画策定、日本への協力要請にいたる一連の過程の迅速さからも比国政府のこの問題へのいきごみを感じることが出来る。また1987年から2年間でBPSへの予算が1,114.2万ペソ(約8千万円)から2,727.4万ペソ(約2億円)へ倍以上の増額を行ったことから比国現政府の熱意を感じることができる。

一方、現政権の存否に拘わらず、EPIについてはWHO/UNICEF等の国際機関や諸外国のかかわりから、またNDPについては国内での必要性から、今後変化する可能性はうすいものと考えられる。

### 2. 3. 4. ワクチン生産コストについて

比国では原材料・労賃共に安価でワクチンの生産コストは安価であると考えられる。BPSによる試算は別紙資料の通りである。



### 3. ワクチン製造技術に関する調査結果

#### 3. 1. B P S のワクチン製造現況と要請内容の協議

##### 3. 1. 1. B P S のワクチン製造現況

(1) B C G : 製品としてすでに供給されているが、最終工程の分注・アンプル熔封機は故障中で作業は手動で進められていた。当該機が修理不可能ならば新設が必要と思われる。

(2) 破傷風トキソイド (以後Tn-T) : タンクによる静置培養法で製造し、供給されていた。製品について日側で品質を分析し評価中である。

(3) ジフテリアトキソイド (以後Di-T) : コルベンによる静置培養法で試製が行われていた。培養単位 (Lf) が日側の経験値の1/2内至1/4と低く製造工程の改善が必要と思われる。

(4) 百日せきワクチン (以後Pt-V) : ファーマンター培養法により試製が行われていた。比国Pt-VはWHO/UNICEFの支援を得ながら、全菌ワクチンを施行しているが、不活化滅毒工程 (過熱およびチメロサル処理のみ) が不安定で、可成り毒性の高い製品となることが懸念される。

(5) D P T : Di-T、Pt-V、Tn-T、それぞれの製造場所を設け人も配備して製品開発にむけて積極的努力を続けているが、いまだ試験製造のレベルと思われる。

(6) H B ワクチン : H B ワクチン製造については、優先しているD P Tが完成した後に実施したい意向で、今のところ計画はあるが準備は何もなされていない。製造計画はプラズマ由来ワクチンでスタートし1995年に製造を完成したいとしている。製造技術は日側からの技術移転で完成可能と思われるが、専用の建屋・設備の新設、専属作業員の研修を必要とする。

(7) 麻疹ワクチンおよびポリオワクチン : 全く白紙の状態、基礎技術、設備も全てこれからこれから行わなければならない。設備新設には数十億円の投資を必要とするであろう。

##### 3. 1. 2. 比国要請と協議課題の設定

短期計画としてD P Tワクチンの製品化、Tn-Tの品質向上、およびB C Gの生産能力強化を、中期計画として中央洗浄滅菌部門の確立と最終製品の分注・巻締・包装工程の中央化を内容とする要請であった。協議の結果、今次調査団はプロジェクト技術協力を前提とする事前調査である事を述べ、対象ワクチンとしてのD P TおよびTn-Tの技術移転を中心に採り上げ調査することとした。

### 3. 2. 技術基本計画の検討

#### 3. 2. 1. トキソイド用毒素培養法の選択

深井報告に述べられている通り、Di-Tファーメンター、Tn-Tファーメンターいずれも稼働しておらず、前述のようにB P Sでは静置培養法が用いられていた。一般にファーメンター培養には、①問題を解決し機械を使いこなすスキルが特に要求され、②保守点検に要する部品（この場合輸入品が主）の常備、③電気、水、蒸留水などのサポートシステムの完備などの要求度も高く、比国の現状には沿わないように思われた。

一方、静置培養法は①問題点を絞り易い。②必要器材が小さく無菌性の維持、チェックなどの対応がとり易い、③日側の技術がB P Sで再現出来るならば世界的に十分通用する高品質品を比国需要量生産可能である、などの理由からよりB P Sの現状に適すると判断された。

#### 3. 2. 2. Pt-Vの生産技術

比国Pt-Vは現在世界一般に用いられている全菌ワクチンを指向し、且つWHO/WPROの支援を受けてファーメンター培養法の採用を試みている。一方日本では①1981年以後国内で全菌体Pt-Vの製造経験はない、②アルミ沈降型D P T国内で製造、品質管理の実績が全く無い、などの事からPt-V全菌ワクチンの日本からの直接的技術移転は困難と思われる。

#### 3. 2. 3. 製剤工程担当部門の分離

ワクチン製造の全工程を上工程（培地調整、培養、精製、無毒化、濃厚原液、までの工程）と下工程（アジュバント化、バルク混合希釈、分注、包装）に区分して作業内容を分析して見ると、上工程と下工程では技術技能の質が異なり、①B P Sの次期計画として提案されているバルク輸入、製剤の国産化に備える、②役割分担の専門化により担当者の負担軽減と質的向上を図る、などの理由から下工程（製剤工程）担当部門を分離独立することが望ましいと考えられる。

### 3. 3. プロジェクト技術協力の可能性

#### 3. 3. 1. Tn-T生産技術移転

今回の帖佐によりB P SにおけるTn-T生産で特に注目された点はLf測定用標準血清（自家製ワーキングスタンダード）の劣化または疑反応によると思われるLf単位の過大評価の疑いがもたれた事である。このことから、トキソイドの収量、純度、製品設計、など万般に狂いが生じていると思われ、早急な点検が必要と思われた。これ等のQ C技術の改善をまって、日本で経験した静置培養法を基本とする生産技術を比国で可及的忠実に再現することで技術移転を図る事は可能である。

#### 3. 3. 2. Di-T生産技術移転

Di-T生産においても日側の静置培養法の経験に徹し可成りの改良点が予想されることから、

日側で使用経験のある試薬、培地原料、器材装置など可能な限り忠実に比国に搬入し、日側技術を再現することで技術移転は可能であろう。

### 3. 3. 3. Pt-V生産技術の共同研究

技術協力を行うならば目的とした製品を完成することが必須である。この観点から比国プライオリティの高いDPT生産技術移転の可能性について特に検討を重ねた。3. 2. 2. 項で述べたDPT成分のPt-Vの固有事情から、技協の限られた期間内の完成目標品目としてDPTを採択することはリスクが大きいと思われた。

一方、BPSはインドネシア国の支援を受け（WHO Consultant Report ; T. Usmadi, March, 1989.）、繰り返し懸命にPt-Vの試製を試みていることを勘案すれば、国際的支援の立場からもこれを見過ごすことは出来ないであろう。日側のPt-V技術を結集し、全菌体型DPT生産の日比共同研究を提案する所以である。また、次の機会に無細胞型Pt-Vの技術移転を考慮することで、積極的対応を図ることも必要となろう。

### 3. 3. 4. 製剤技術協力の可能性と方策

製剤工程を中央化するためには多額の投資が必要であり、現在、WHO/UNICEFから供与された分注、巻締機ラインが全く使用されてないで置かれている現状からすると、現時点での中央化は無理だと思われる。機械の取り扱い、整備できる人を育てる必要がある。その間は、当該工程の組織上の独立を図りながら簡単な機器と手作業で対応することとなろう。

### 3. 3. 5. 無償資金協力の必要性

Tn-T、Di-Tの量産が達成されると、年間分注本数は数十万本に達すると見られる。加えて、近い将来DPTが完成し、また麻しん、ポリオなどバルクを輸入し、製剤は国産化することを意図するならば、設備改善による製剤化能力の向上はBPSの運営上不可欠であろう。また、手作業による作業形態を継続する限りASEAN-GMPガイドラインに適合する医薬品とすることは困難で、本プロジェクト技協の前提としてG/Aの可能性検討は避けて通れないと考える。

## 3. 4. プロジェクト方式技術協力の具体策

### 3. 4. 1. 専門家派遣

日側の技術経験を比側が受け入れ、比国での技術再現を本件T/Cの第1歩として位置づければ、専門家の派遣は重要な手段である。この場合技協の専門家は、ワクチンの大量製造を経験し、製造工程のチェック、現場作業、製造工程の確立が出来る者でなくてはならない。一方、比国の現況から見て基礎技術の補填も必要とするであろうことから、長期に信頼を継ぎながら人間関係を頼りに支援活動を進めることも検討すべきであろう。比国での長期滞在には多くの困難が予想されるが、派遣人材の確保はT/C成立の必須条件であり、早急な受

け皿発掘が望まれる。

### 3. 4. 2. 研修員の受け入れ

B P Sの問題点の一つにマンパワーの不足が挙げられる。現在中心になっている現場指導者は殆ど50歳前後の女性で、知識は十分にあるように見受けられるが、その知識で現場作業者を指導し、問題を見つけ出し、解決する能力が不足してはいないか強く懸念された。この事は長年にわたる各国の支援がB P Sで定着、再生産されなかったとする大きな反省点ともなろうし、T / C推進のためにB P Sマンパワーの養成が第一義に挙げられる所以でもある。

今回の調査で特に製剤工程の技術・技能者の不足が目された。また、ワクチンの製造には周辺技術も不可欠で、B P Sでは機械・装置、電気などサポート部門のマンパワーの強化も重要となろう。これ等の技術研修がより実効を發揮するためには、案件によっては必ずしも彼我の設備落差の大きい日本で進めることに拘わらず、WHO / W P R Oを介して近隣のA S E A N諸国で研修することも検討すべきである。

### 3. 4. 3. 機材の供与

- (1) 蒸気配管の改修：現状は（理解出来ないことではあるが）地中を断熱カバーなしに剥き出し配管になっていると聞いた。最小限（仮設備であっても）蒸気滅菌機に至る配管の改修が必要となろう。
- (2) 蒸留水装置の新設：アラバン地域の水質（井戸水）はCaとFeイオンの多い硬質である。B P Sの既存設備は勿論のこと、R I T M、B F A Dの新設備でも当該装置は極めて幼稚で、B F A Dでは業務に支障をきたしていると聞く。菌体培養に用いる培地、装置類の洗浄には良質の蒸留水を供給する必要がある。
- (3) 蒸気滅菌機：器具、装置の滅菌、培地類の調整、などの無菌作業を維持する基幹機器である。B P Sの現状では技術移転の隘路となる懸念もあるので、是非、寄りどころとなる滅菌機の新設が望まれる。
- (4) トキソイド生産建屋の改造：製造建屋は面積的に十分と考えられるが、恒温培養室、低温作業室、冷蔵室、など各室の使用方法を検討し、部分的手直しも必要と考える。
- (5) ラミナーフロー・クリーンベンチ：外国から供与されたクリーンベンチが小型ながら必要台数揃っていた。これ等のベンチを整備して局所無菌化システムで対応する工夫が必要となろう。
- (6) その他の試薬、装置類：本プロジェクトを担当する機関の経験した試薬、装置類（いずれも使用経験のあるものが望ましい）一式を比国へ移送する。今回は詳細調査は未達となったが、現場で作業を行って見ないと必要機材の判断が出来ない面もあるので、日側専門家と現地との検討により決めることが望まれる。

一般にT / Cにおける機材供与では構造単純で修理の簡単な機器であることが望ましく、それ等は最小限にとどめる代わりに全てペアで、付属部品、消耗品のスペアも含

めて供与すべきである。また、外国製品の場合でも修理が容易に出来るような機器、または修理者がすぐ来てくれるような機器の供与が望ましい。いたずらに高度、複雑な機器を供与しても生産に結び付かない事は今迄の他機関からの実績で明らかである。B P Sの現状は機器が十分にあっても何ら結び付いていない事例が多く、この際、最小限必要な機材を十分に活用出来ることが重要と考える。

## 4. 品質管理に関する調査結果

### 4. 1. B P S 品質管理の現況

#### 4. 1. 1. 業務の現状

当部には、通常の品質試験としての力価試験、毒性試験、無菌試験、化学分析試験、B C G 菌数試験を担当するセクションに加え、当部のみならず製造所全体が使用する実験動物（マウス、モルモット、ウサギ、ヤギ、ウマ、コブラ）の繁殖飼育を担当するセクションが含まれる。品質管理のための各試験は小分け製品のみならず、一部の試験管内測定を除きバルク段階でのそれらの試験をも行っている。従って試験検体数は多くならざるを得ない。前年度の検体数は1,436検体で、試験回数にして11,430に及ぶ。勿論この回数には再試験等が含まれており、また必ずしも総て動物試験が課せられた検体とは限らない。また検体には輸入製品が含まれていることは言うまでもない。実験動物の生産頭数は、前年度で、マウス26,360匹、モルモット3,660匹、うさぎ103羽と言う。

#### 4. 1. 2. マンパワー

以上の業務を総員39名で行っているが、現場を日時をかけて細部にわたって検討しなければわからないが、常識的にはかなりの人員不足の感じが免れ得ない。

### 4. 2. B P S 品質管理の問題点

#### 4. 2. 1. 一般試験

深井報告に指摘されているように、一般品質試験室として化学分析室、無菌試験室があり、加えてB C G 菌数試験室があるが、いずれも狭隘であり、空調設備がない。しかし、将来はともかくとしても、現状の検体数をこなすことは可能かと思われる。ただし行われている試験そのものの質的問題となれば更に現場に立ち入っている検討されねば分らない。

#### 4. 2. 2. 動物試験

モルモット試験室、マウス試験室ともに空調設備は無い。モルモットは見た限りでは良好な印象を受けたが、マウスは痩せている感じを受けた。モルモット試験室には若干のウサギも飼育されていたが、これらはパイロジェン試験に使用されるとのことであった。マウスを使った力価試験（百ワク、破傷風トキソイド、狂犬病ワクチン）の若干の生データを見たが、何となく全体的に用量反応の回帰が小さい印象を受けた。中には用量反応が認め難いものもあった。これが何に起因するのか直ちに分からないが、使用マウスにそれらが求められるかもしれない（例えば抗体産生が悪いとか）。とするならば、この問題は、この技協の開始にあたって緊急に解決されねばならないものである（後述）。またこのような成績が出ることに担当責任者が疑問をもたないのは、バイオアッセーについての基本的理解が浅いことによ

ると考えられる。この種のことはマウス体重測定にバネ式2 kg台秤で計っていることにも見受けられる。モルモットを使用する試験としてジフテリアトキソイドの力価試験成績（毒素攻撃法）を見たが、これはまずまずの成績ではないかと考えられる。

#### 4. 2. 3. 小動物の繁殖

繁殖マウス系統はウエブスターホワイト系であると言う。母子ともに約3,000匹が飼育されている。木造建物で開放系であり、感染症の流行が心配されるが、飼育経験5年の担当者によればそのようなことはなかったと言う。先にも触れたようにこれらのマウスについてはその品質について検討の必要がある。モルモットの毛色は茶、黒、白のブチで上間での青草による群飼育である。モルモット繁殖は比較的難しいと言われているが、自然環境が適しているのか良好のように見えた。しかしこれはマウス、モルモットに通ずることであるが、各個体の生後の週令がどれだけ把握されているかは現場に立ち入って検討されねばならない。ウサギはケージ飼育で一見下痢症状も見当たらず良好のように見えた。ウサギの多くは診断血清の製造に使われるとの事であった。ウサギ舎の拡張はまだ完成されていなかった。

#### 4. 3. 品質管理に関する提言

開発途上国への技術移転に常に付きまとう問題として、いつもそうだとはいえないとは思いますが、その技術を支えているもろもろの科学的基盤と知識をいかに身につけてもらうかが、その技術が定着するかどうかの決め手となると思われる。BPSにも過去WHOその他からの機器供与あるいは研修による製造技術と品質管理技術の訓練があったようだが、必ずしも定着しているとは見受けられない。生物製剤の品質管理の理論と技術は、WHOによれば微生物、生化学、薬理学、病理学、獣医学等の他にバイオアッセーという統計学にわたる一つの体系を形作っていると考えられている。これはどこかの教育機関で教わることの出来るものではないし、また一朝一夕で身につくものではない。以上の観点から以下の提言を述べる。

##### 4. 3. 1. 製造部門と品質管理との関係について

現在、BPSでは製造部門と品質管理部門とは通常考えられているようには仕事上必ずしも明確に区分されてはいない。つまり日本の製造業者では通常常識的には製造担当者が行っているであろうと考えられるものをも含めてバルク段階での諸試験をも後者が行っている。これは将来においては整理されるべきではあるが、現状のもとでは（人員、試験室の余裕等）止むを得ないのかもしれない。一方その利点としては品質管理担当者が製造担当者と密になり製造の実際について知識を得ることを通じて品質管理の理論と技術を深めるのに役立つであろう。なお、品質管理部門の役割は、何もバルク、出来上がり製品の品質試験のみに限定されるものではなく広く製造過程に立ち入って如何に品質にばらつきの少ない製品を製造していくかを品質管理面としてのアドバイスをしていくということが期待されているところである。このような側面があると言う教育も必要であろう。

#### 4. 3. 2. 国の品質管理機関について

いわゆる国立品質管理機関を設けるかどうかという問題である。これは将来的には必要になるかと思われているが（例えば国立のB P Sをも含めて民間の複数の製造業者が出現するとか）、これは現時点では次の理由で賛成しかねる。国立管理機関として具体的にはB F A Dが考えられるが、この機関のスタッフはワクチン等の生物製剤の品質管理の経験も製造の実際の知識も持ち合わせていないと考えられる。一般医薬品の品質管理とは、考え方、手法等の点で全く異なる面が生物製剤の品質管理には多い。結果として、いたずらに権限を与えられた知識と実力の乏しい集団による国家検定あるいは規制は、無用な混乱を製造現場に招く恐れがある。現状ではB P Sでの出来上がり製品での試験をこれに当てるのが現実的であろうと考えられる。フィリピン国におけるいわゆるnational authority が誰かを聞き漏らしたが、それに対するアドバイザーとしての機能をB P Sに委託する形で済むことではないかと考える。ただし将来的にはこれらの品質管理にたづさわるB P S職員の一部をB F A Dに出向させることで解決されるかもしれない。以上の考えはフィリピン国の薬事行政上の体系には馴染まない考えかもしれないが。

#### 4. 3. 3. 品質管理について

先にも触れたように、今B P Sで行われている個々の品質試験の質的問題はもっと立ち入って検討しなければならないが、試験動物、特にマウスの質の問題は早急に解決されねばならない。長期的には別に考えなければならないが、当面この技協で使用するマウスについては、B F A Dで軌道にのっているS P Fマウスの利用が考えられる。但しこれも試験に使用可能なstrain（株名については、聞き漏らした）であるかどうか検討が必要であろう。現状のマウスについては、取り敢えず定期的な抗体調査によるチェックをアドバイスした。

B P Sにおける各種品質試験は、当然ながらW H Oのそれに準じている。日本の品質試験の多くは、長年の試験研究によって前者に比してより優れた方法をとっているものが多い。当然ながら技協においてはこれらの技術も導入することになるが、この点を理解を十分にしてもらうことが大切である。

#### 4. 3. 4. 一般的事項について

今のB P Sには製造と品質管理全般にわたってアドバイス出来る専門家はいない。また個々の部門の担当責任者は、50才前後の女性であり、中堅どころのスタッフが余り見当たらないようである。技術移転の成否は、如何にこれら中堅職員に人を得るかが一つの重要な要素であると考えられる。品質管理の向上には、試験研究活動が欠かせないものであるが、これら中堅職員の専門家としての自立、向上のためにもそれは必要なものである。また研究意欲の向上のためにも必要最低限の専門図書、雑誌が備わることが望ましい。



## 5. 結 論

### 5. 1. フィリピン国ワクチン製造プロジェクトのTotal Strategy.

#### 5. 1. 1. プロジェクト技協の位置づけ

既存の計画（BPS開発計画、UNIDO勧告、深井試案）はいずれもBPSの生産と品質管理の強化・向上を目指す総合計画であり、今回の調査によりその妥当性は確認し得た。しかし、BPSの現状からみて設備改善を骨子とする総合計画以前の問題として、ワクチン生産を確実に果し得る基礎技術の整備が必要と思われる。加えて、総合計画ではASEAN-GMP適合の医薬品を志向することを求めており、高額の投資を必要とする事から、全計画を数次の段階に分割し、実績上げ方式で展開しつつ、どの段階からでも比国が自立し、自助努力が活かし得る態勢とするのが望ましいと考えられた。

上記観点から、Total Strategy として既存計画と本件技協の整合性を以下にまとめた（附表参照）。

第一段階から（本件技協）：ワクチン生産の最も重要な基盤技術は品質管理である。これにより、生産の質と量の指標のみならず、技術改善の素地をも得ることとなる。この第一段階では品質管理技術の移転を柱に、日本からの技術移転により確実に製品化し得る品目として破傷風トキソイドとジフテリアトキソイドの2品目を課題としてとりあげ、全菌体型百日せきワクチンのファーメンター法による生産技術開発を共同研究としてすすめることとした。製剤工程は当面、手作業を中心に進めることとなるが、この間に中央製剤ラインを分離独立させ、第二段階への移行に備えることが肝要である。

第二段階：第一段階発進の前提条件として必須である。我が国が支援して製る医薬品である以上、ASEAN-GMPに適合するものでなければならず、第二段階の支援により最小限これが達成されることとなる。また、この段階が完成すれば、比国が強く期待している「バルク製剤を輸入し、BPSで最終製品とする」ワクチン準国産化を果たすことも可能となり、少なくともBPS総合計画に不可欠なインフラストラクチャーの整備が完成するはずである。

内容は3項目に分かれ、いずれも施設新設を含む、無償協力と、随伴する技術の移転を図る技術協力から成る。特に検定品質管理棟の新設はQCが技術整備の柱である事も示すものであると同時に、「ワクチンの準国産化」計画推進にQCは欠かせない前提となるからで、他の2つの項目と不可分の関係にある。

中央用役・洗浄・滅菌センター、中央分注・製剤・包装センターはいずれも長期展望のもとに新設されるもので、そのためには十分に比国の現状と希望を調査の上で提案されるべきことは論ずるまでもない。当面、深井試案を原型として採択し、比国の実情を調査することとなる。

第三段階：第三段階は①それ迄のT/C、G/Aの実績評価、②比国政府のプライオリティ、③本件ワクチンプロジェクトに対する日本政府の理解度、などの視点から採否を再検討すべきで、現時点では日本側のかかわり合いを留保すべきである。

計画としては、比国が一貫生産を希望する品目を掲げ、T/C、G/Aを平行実施することとしているが、事情に応じて、品目あるいは協力方式を任意に選択することも可能である。

第四段階：実現のために可成りの技術的实力を必要とする段階である。第三段階同様、日本側のかかわり合いは留保し、B P Sの自助努力を状況に応じて支援する形とすることが望ましい。

#### 5. 1. 2. 比国政府に対する要請

比国側負担行為として、

- (1) 関連既存施設の改造、整備
- (2) 援助された機材の適切な使用と維持管理に必要な人と予算の確保
- (3) 本プロジェクトに必要な輸入品の荷下ろし、積み上げ、免税処置、迅速な通関
- (4) 付加価値税の免除または負担

#### 5. 1. 3. 日比バックアップシステムの構築

日側の経験を基に、比国の最も受け入れ易いと思われる技術をB P Sで構築する事は可能であろう。しかし、それで技術が移転したと見るのは早計で、技術的理解に加えて、実行力、問題解決力、技術の再生産にまで展開されて初めて技協の期待する目標と言えよう。そのためには相手国の国民性の障壁にもめげない関係者の不退転の熱意と、障壁を乗り越え得る仕掛けが必要である。以下に提言を例挙する。

- (1) 使命感を分かちあい、技術的相談にも応じて頂けるプロモーターを日側に設定願ひ、カウンターパートとして比国側に次官以上のクラスのKey person を指名して、基本問題の解決に当たる。
- (2) 外務省（JICA）、厚生省（JICWELLS）、細菌製剤協会（各メーカー）の全面協力が得られる体制をつくる。
- (3) 技術の定着を認めるまで、少なくとも5年以上の長期計画で交流を図る。
- (4) 変化に迅速に対応出来るよう、専門家派遣、機材供与、資金供与に自由度を加味する。

#### 5. 2. フィリピン国ワクチン製造プロジェクト推進の提言

- (1) E P I が比国民に直接的恩恵をもたらすであろう事は論ずるまでもなく、より優秀な国産ワクチンがタイミングよく供給されることは、比国E P Iの活性化、目標達成に大きな力を与えるであろう。
- (2) 深井報告に示された如く、B P Lの近代化に関し「たとえ多くの困難が予想されようとも、我が国としての援助、協力の方針が考慮されてしかるべき」とする提言は

正当で、比国関係者の本件についての熱意からも当該比国要請はおおむね妥当と考える。

- (3) B P Sは従業員の努力と熱意にも拘わらず、保有技術の停滞、設備の老朽化のために再建のきっかけを把めずにいる。この時、長期展望のもとに技術、資金両面からも比国を支援し得るのは我が国においてはなく、比国と我が国の歴史的関係からも本件の推進が強く望まれるところである。
- (4) 本提案は深井報告に示された「協力の枠組み」と今次調査結果をもとに、日比両国にとってより実現性があり、実効の期待出来る計画を提言するものである。比国ワクチン製造計画の成否は一つにその端緒となる本提案の推進にかかっており、十分に先方国と協議を重ねてより実情に即した緻密な計画とすることが望まれる。

- 資料 1. 比国側要請内容
2. B P S 生産向上計画
3. アラバンワクチン複合企業地区中期開発計画 (抜粋)
4. U N I D O 勧告
5. 深井試案 (抜粋)
6. A S E A N - G M P ガイドライン
7. B P S の組織と人員
8. 保健省組織図ならびに中期開発計画
9. 熱帯病研究所 ( R I T M ) パンフレット
10. 食品医薬品検定センター ( B F A D ) パンフレット
11. フィリピン・コールドチェーン組織の資料
12. B P S 年報 ( 1988 )
13. アラバン地域地図
14. B P S 予算
15. ワクチン生産コスト試算
16. ワクチン製造技術に関する調査結果
17. 破傷風トキソイド静置培養法
18. ジフテリアトキソイド静置培養法
19. 百日せきワクチンファーメンター培養法
20. ワクチン製造所構内図
21. W H O コンサルタントレポート
22. 品質管理に関する調査結果
23. 施設建設計画 ( 深井試案より )
24. フィリピンワクチン製造プロジェクト事前調査団ミニッツ

#### 資料 1. 比国側要請内容

今般NEDAギーナ局長より本件に係る書簡が当館に接到したので別添にて送付申し上げます。本プロジェクトは87年及び88年の年次協議において、プロ技協に係る事前調査団を送ることで合意済の案件である。しかし比側が既存のワクチン研究所を調査した結果に基づき、別添2の詳細プロポーザルにあるとおり、建物建築を含む無償援助も併せて要請越したものである。別添2の要望書は別添3の要望書を改訂したものであり、建物に関する詳細は別添3の要望書を参照願いたい。

については、本件に係る事前調査団の早期派遣方願いたい。



REPUBLIC OF THE PHILIPPINES  
NATIONAL ECONOMIC AND DEVELOPMENT AUTHORITY  
NEDA sa Pasig, Amber Avenue Pasig, Metro Manila

Cable Address: NEDAPHIL

P.O. Box 419, Greenhills

NOV. 7, 1988 Tels. 673-50-31 to 50

別添

Dr. Koji Okamoto  
Second Secretary  
Embassy of Japan  
Sen. Gil J. Puyat Avenue  
Makati, Metro Manila

Dear Dr. Okamoto:

We are forwarding herewith the revised proposal for the "Upgrading of Vaccine Production and Quality Control Activities of the Biological Production Service (Alabang Vaccine Laboratory Project)" for funding under the Project-Type Technical Cooperation Program.

Please note that revisions were made in the specific items requested and corresponding costs, resulting in a change in the total project cost from P225.92M to P269.97M. However, we find these additional items necessary.

During the 12th Annual Consultation held last June 1988, it was indicated that a Preliminary Survey Mission for the project will be dispatched in FY 1988. We look forward to the arrival of the Mission.

With best wishes.

Very truly yours,

*Carolina S. Guina*  
CAROLINA S. GUINA  
Director

Public Investment Staff



Department of Health  
OFFICE OF THE SECRETARY

IRRO COMPOUND  
AMBER AVENUE, STA. CRUZ  
MANILA, PHILIPPINES  
TEL. NO. 711-60-80

Handwritten stamp: Julio 9/23 4:39 PM

Handwritten Japanese characters: 別添 2

20 September 1988

The Honorable  
Secretary SOLITA COLLAS-FRANSO  
National Economic and Development Authority  
Amber Avenue  
Pasig, N. Manila

Dear Secretary Mansod :

This refers to the proposed Japanese Government assistance to the Alabang Vaccine Laboratories of the Department of Health which was favorably considered in 1987.

In this connection, and in response to your letter of 15 August 1988, we are submitting this proposal for Technical Assistance in relation to this project. We shall appreciate your favorable endorsement of this proposal to the Japanese Government.

Thank you.

Very truly yours,

*[Signature]*  
ALFREDO R. A. BENGZON, M.D.  
Secretary of Health

Encls. a/s.

DR. KOJI OKAMOTO  
Second Secretary,  
Embassy of Japan,  
Makati, Manila

P I S - NEDA	
RECEIVED	
BY: <i>[Signature]</i>	
DATE: 9/23	
TIME: 4:39 pm	
REF. NO. 106-11	

I. PROJECT TITLE: Technical Assistance on the Development and Improvements of Vaccine Production and Quality Control Activities in the Biologicals Production Service, Department of Health, Alabang, Muntinlupa, Metro Manila, Philippines

II. BACKGROUND:

The history of vaccine production in the Philippines dates back to the Spanish regime. In 1805 a Spanish expedition to the Philippines carried vaccinia virus and maintained aerial passage in children. In the following year a control laboratory was created with the specific function of propagating and producing smallpox vaccines. Now this laboratory has grown to produce commercially five (5) bacterial vaccines, two (2) viral vaccines, two (2) diagnostic antigens, three (3) diagnostic typing sera, one (1) antitoxin and an oral dehydrating preparation.

In the past several years, because of financial constraints, little improvements on the buildings, equipment and other laboratory facilities were undertaken. Therefore, many improvements and developments are badly needed to keep pace with the modern production technology. Management is doing all possible ways, seeking foreign assistance for its improvements and developments.

Tremendous progress in vaccine production and control has been observed in ASEAN countries at present resulting to an urgent need of the EPI staff in vaccine production and quality control to keep abreast with the latest development in these activities.

As the sole and exclusive government agency producing vaccines (Cobra Antivenin, DCG, Tetanus Toxoid, Cholera, Typhoid, Cholera-Typhoid, Rabies for Man and Rabies for Dogs, Antitoxin (Tetanus), diagnostic antigens (Widal, Weil-Felix), diagnostic typing sera (Salmonella, Shigella and Cholera) and Orosol, this agency has envisioned to produce adequate quality products for the use of all government health agencies in the Department of Health.

III. OBJECTIVE(S):

The Biologicals Production Service has been producing vaccines such as Cobra Antivenin, DCG, Tetanus Toxoid, Rabies Vaccine for Man and for immunization of dogs, Cholera-Typhoid, Typhoid, Tetanus Antitoxin, diagnostic antigen, diagnostic typing sera and Orosol. These products are mainly for the use of all government health agencies. There is an increase demand of vaccines particularly the EPI vaccines so this urgent move directing to the improvements of the present facilities in Tetanus Toxoid Vaccine production and quality control.

Furthermore, there is an immediate need for local production of DPT. It is our foremost desire to produce DPT vaccine soonest. Development of the recent new vaccines such as Oral



Typhoid, Vero-Cell Rabies for Man and MHK21C13 Rabies Vaccine for Dogs, Polio, Measles, Hepatitis B Vaccines as well as diagnostic antigens and diagnostic typing sera are included in the 5-year Development Plan (see attached sheet-Annex B).

In view of all these needs, BPS seeks your technical assistance in the following areas:

1. Dispatching of Japanese experts to BPS to assess all current vaccine production services and current vaccine development for Pertussis, Diphtheria, and DPT Vaccines in terms of its requirements in equipment, manpower and other facilities more particularly for the operation and maintenance of the three (3) fermentors of which two (2) are non-operational. An expert in the operation and maintenance of the filtering equipment is likewise needed. Consultations along these lines are also sought in the future:
  - a. Vero Cell Rabies Vaccine Production and Control
  - b. Diagnostic Antigen and Diagnostic Typing Sera Production
  - c. Polio Vaccine Production and Control
  - d. Measles Vaccine Production and Control
  - e. Hepatitis B Vaccine Production and Control
2. Equipment and Supplies Needed  
( See attached sheet )
3. Training of BPS personnel to Japan

For immediate needs:

- a. Latest method in quality control testing of vaccines and sera for a period of 3-6 months to quality control qualified personnel.
- b. Training in bio-statistics and computer.
- c. Training in the operation and maintenance of the three (3) fermentors.
- d. Training in the operation and maintenance of filtering equipment in Diphtheria and Tetanus.
- e. Fellowship . DPT Vaccine Production and Control.

For future needs:

Fellowships:

- a. Vero Cell Rabies Vaccine Production and Control
- b. Diagnostic Antigen and Diagnostic Typing Sera

- c. Polio Vaccine Production and Control
- d. Measles Vaccine Production and Control
- e. Hepatitis B Vaccine Production and Control

#### IV. DESCRIPTION OF THE EXISTING/AVAILABLE FACILITIES

- A. It is located in the land area of 62 hectares suitable for further developments.
- B. The Division of Biologicals is composed of unit laboratories for each vaccine production housed in separate buildings. The Division of Quality Control is located in the renovated Smallpox Building which, according to visiting consultants need to be replaced by a new one owing to its non-conformity with WHO standards for a quality control laboratory building. Laboratory proper of the quality control is composed of the following:
  - A. Laboratory Proper:
    - a. In-vitro laboratory with provisions of laminare flow cabinet, sterilizers, analytical balance, spectrophotometer, microscope PH meter which need some calibrations and the flame-photometer which is under repair.
    - b. In-vivo laboratory which involves work in the animal, it is a complete building adjacent to the main laboratory. There is a request for screening, renovation and expansion. Guinea pig, rabbit and white mouse cages need repair or acquisition of new additional cages, feeding and waste troughs.

#### V. FINANCIAL REQUIREMENT

( see attached )

SUBMITTED BY:



BERNARDO T. MORA, JR., M.D., C.P.H.  
Chief, Biologicals Production Service

EQUIPMENT AND SUPPLIES NEEDED

I: PERTUSSIS PRODUCTION		
EQUIPMENT	QUANTITY	COST
Autoclave-high pressure sterilizer	1	₱ 1,100,000.00
laminaire flow cabinet	2	350,000.00
distilling apparatus	1	450,000.00
refrigerated centrifuge	2	650,000.00
low temp. incubator 20-23 <sup>o</sup> C	1	37,000.00
vibro mixer	1	111,000.00
hot air sterilizer	1	131,000.00
stainless steel drum	20	425,000.00
tank portable stainless steel 100L cap.	4	410,000.00
stainless steel tray (lidded) 250 mm x 65 mm high	200	300,000.00
vial washing machine adjustable	1	841,000.00
stopper washing machine	1	841,000.00
stainless steel drum ( 50L cap.)	20	425,000.00
		<u>₱ 6,071,000.00</u>
DIPHTHERIA PRODUCTION		
analytical balance digital	1	₱ 91,000.00
platform balance digital	1	64,000.00
PH meter digital	1	54,000.00
spectrophotometer double beam	1	316,000.00
water bath serological	1	99,000.00
hearson heating device for incubator	1	51,000.00
megaflo filter	1	501,000.00
air conditioner	4	250,000.00
cold storage room w/ temp. gauge recorder	1	850,000.00
low temp. incubator	1	37,000.00
tank portable stainless steel	2	206,000.00
mixing tank for adjuvant	4	415,000.00
		<u>₱ 2,934,000.00</u>
III. TETANUS PRODUCTION		
Fermentor tetano-paljas 250L cap.	1	₱ 4,145,300.00
inactivation tank 100L cap	8	1,150,000.00
jacketed med. prep. 100L w.P. 200KPa	2	345,000.00
cross floro laminaire flow cabinet 6'x4'	1	115,000.00
balance digital 100g sensitive .001mg	1	90,500.00
platform balance digital	1	65,000.00
balance 10kg sensitivity .01g	1	61,000.00
PH meter digital	1	55,000.00
vial washing machine for 10ml adjustable	1	842,000.00
stopper washing machine	1	842,000.00
automatic dispensing machine for 10ml vial, adjustable	1	855,000.00
Filtrox filter novox 40x40cm pad accessories, med. frame	1	810,000.00
Crumping machine adjustable	1	155,000.00
refrigerator 17 cu. ft.	1	57,000.00
water bath serological	1	99,000.00
double door autoclave, w/ temp pressure gauge fitted w/ vacuum system, auto matic manual control, chamber	1	1,060,000.00
pre-fabricated cold room complete 0.9m x 1.45m x 1.54m L - 22ft. W - 17ft. H - 8ft.	1	1,000,000.00

cont.....		QUANTITY	COST
EQUIPMENT		QUANTITY	COST
low temp. incubator 20-25°	1	₱	38,000.00
microscope binocular w/ interchangeable eyepiece, oil immersion	1		135,000.00
amicon hollow fiber filter system	1		850,000.00
amicon filter cartridge	20		110,000.00
membrane filter disc. 30 cm dia.	2		50,500.00
membrane filter disc. 14 cm dia.	2		40,500.00
carbony cart stainless	2		18,000.00
drum stainless steel 50L cap	20		842,000.00
portable mixer 100L cap.	4		406,000.00
stainless steel tray (lidded) 450mm x 250mm x 65mm high	200		200,000.00
electric stove, heavy duty double burner	2		6,000.00
solution bottle 5L cap.	20		128,000.00
syringe 50ml leur-rock, metal tip	24		6,000.00
jar with handle pyrex 5 gal cap.	32		387,000.00
hoist for lifting tank	1		115,000.00
			<u>₱ 15,079,500.00</u>

#### IV. ECG PRODUCTION

Provisions of spare parts of ampule sealing machine			
- siliconity heater bar	6 sets		
- silicon high vacuum grease	6 bottles		
- sealing heating gauge	1 piece		
- rubber door packing	2 pieces		
automatic ampule filling and sealing machine for ECG diluent			
electric generator ( 100KV <sub>A</sub> -trished)			
automatic temp. control unit for the freeze drying machine			
autoclave large	1 unit		
dry heat sterilizer	1 unit		
automatic ampule washer and drying machine	1 unit		
automatic sealing machine under vacuum	1 unit		
chiller for sealing machine (ampules)	1 unit		
PH meter, digital	1 unit		
balance, digital	1 unit		

#### V. QUALITY CONTROL

automatic absorption spectrophotometer	₱	440,000.00
dyna-lyte 200 Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> Ana		660,000.00
peptide synthesizer model 9500/AT		1,568,600.00
DNA synthesizer model 87500		1,360,590.00
OIF Manila		77,000.00
spectrophotometer, double beam		330,000.00
Kjeldahl 6 units		
digestion apparatus,		55,000.00
distillation apparatus		143,000.00
analytical balance, digital		94,600.00
platform balance, digital		66,000.00
PH meter digital and accessories		55,000.00
<u>₱ 4,849,790.00</u>		

#### VI. LIVE ATTENUATED VIRAL VACCINE ( MEASLES/ORAL POLIO)

A. Tissue culture propagation		
laminar flow hood vertical	2	₱ 132,000.00
roller apparatus floor model 7520 ( 5 rows x 4 )	2	440,000.00
roller apparatus bench model 7510 ( 2 rows x 5 )	2	220,000.00
roller apparatus bench model 7500 ( 1 row x 5 )	2	132,000.00
multistir, 4 position heavy duty		176,000.00

EQUIPMENT	QUANTITY	COST
cont. . . . . 17 cu ft		65,000.00
balstir 10x10 heavy duty	6	92,400.00
centrifuge refrigerated and accessories	2	572,000.00
walk in incubator 35°C		330,000.00
walk in cold room 0°-5°C		462,000.00
ultraflow freezers, upright(-70°C)	2	528,000.00
Nitrogen tank big	2	66,000.00
Nitrogen tank small	2	44,000.00
polyclave reusable NBSTC bottle	20	44,000.00
incubators	2	132,000.00
double door autoclaves	2	2,200,000.00
washers	2	1,320,000.00
<b>B. Production</b>		
laminar flow hood	2	132,000.00
roller apparatus floor model (5mosx4)	5	1,100,000.00
rapid continuous flow refrigerated centrifuge	1	1,100,000.00
filtration unit in DPT lab (megaflow)	1	434,412.00
		<u>₱ 9,656,812.00</u>

**VII. INACTIVATED VIRAL VACCINES**

M1141-00008 Colligen cell culture system complete w/accessories 1.5L cap.	1	₱ 451,000.00
upgrade 2.5L vessel and accessories	2	140,800.00
upgrade 5L vessel and accessories	2	154,000.00
accessories		13,200.00
rapid continuous flow ref. centrifuge	1	1,100,000.00
megaflow filtration unit and accessories	1	434,412.00
		<u>₱ 2,293,412.00</u>

**VIII. HEPATITIS B VACCINE**

IF 400 fermentor	1	₱ 4,339,236.00
rapid centrifuge continuous	1	990,000.00
filtration megaflow unit	1	440,000.00
laminar flow vertical	1	66,000.00
incubator	1	55,000.00
double door autoclave	1	1,100,000.00
400L stainless steel tank	2	110,000.00
		<u>₱ 7,100,236.00</u>

**IX. BACTERIOLOGY AND SEROLOGY AND VIROLOGY AND GENETICS**

laminar flow hood, vertical		₱ 132,000.00
incubators:		
(1) 787x533x858		44,000.00
(2) 1040x483x838		66,000.00
(3) CO2		176,000.00
walk in incubator 35°C		330,000.00
walk in cold room 0°-5°C		458,188.00
ultraflow freezer (-70°C) upright		264,000.00
ultraflow freezer (-40°C) upright		176,000.00
crushed ice maker		132,000.00
<b>Centrifuges:</b>		
preparative ultracentrifuge accessories		1,540,000.00
portable refrigerated accessories		1,100,000.00
microscope		176,000.00
microscope		110,000.00
epifluorescent		44,000.00
inverted with phase contrast		660,000.00
binocular research		473,000.00
waterbath		132,000.00
serological dual chamber and cover		99,000.00
serological 850x600x400		264,000.00
<b>Refrigerators</b>		

cont.....	blood bank ref. 17 cu ft.	₱ 66,000.00
		<u>₱ 6,442,000.00</u>

<u>X. FILLING EQUIPMENT</u>		
	IE washers (2x30,000)	₱ 1,320,000.00
	modular (2x100,000)	4,400,000.00
	rubber stopper washer	220,000.00
	ethylene autoclave	176,000.00
	double door autoclave/dryer stainless steel	1,320,000.00
		<u>₱ 7,436,000.00</u>

<u>XI. CENTRAL WASHING</u>		
	washer drums	550,000.00
	washer demijohns	440,000.00
	washer flasks	330,000.00
	washer test tubes	330,000.00
	autoclave/dryer double door	
	dry heat oven (big)	1,320,000.00
	dry heat oven (small)	132,000.00
		<u>₱ 3,102,000.00</u>

<u>XII. ANIMAL FACILITIES</u>		
	mice cages	
	guinea pig cages	
	rabbit cages	
	monkey cages	
	autoclaves	
	washers	₱ 9,900,000.00

<u>XIII. TRANSPORT EQUIPMENT</u>		
	vehicles with refrigeration	₱ 7,700,000.00
	vehicles without refrigeration	4,400,000.00
	equipment for maintenance repair	2,200,000.00
		1,100,000.00
		<u>₱ 15,000,000.00</u>

<u>XIV. MAINTAINANCE/REPAIR SHOPS</u>		
	for electrical, electronics,	
	refrigeration, tin smith	
	welding	₱ 11,000,000.00

LIST OF AVAILABLE/EXISTING EQUIPMENT -

I. TETANUS LABORATORY

<u>QUANTITY</u>	<u>EQUIPMENT</u>
1	oven-lab.
1	refirgerator
1	Seitz filter
2	Horman filter
1	inspissator
1	binocular microscope
1	centrifuge
1	o distilling apparatus
1	o Fermentor Tetano-Paljas
1	o freeze drier
1	incubator
1	automatic sealing machine
1	analytical balance
1	o laminaire flow
1	autoclave

II. PERTUSSIS LABORATORY

<u>QUANTITY</u>	<u>EQUIPMENT</u>
1	balance Ohaus
1	o centrifuge freeze drier
3	o centrifuge refrigerator
1	o Fermentor, fermentation equipment and connection box
1	centrifuge cry-c-fuge
2	vial filling and glowing machine
1	oven
1	o laminaire flow unit
1	Seitz filter
1	spectrophotometer
1	refrigerator
1	balance, triple base w/ aluminum
1	crimping machine
1	balance, bakelite pans
1	balance, harvard trip

III. DIPHTHERIA LABORATORY

<u>QUANTITY</u>	<u>EQUIPMENT</u>
1	Incubator
1	Seitz filter
1	o cyrotory shaker
1	analytical balance
1	o distilling apparatus
1	drilling machine
1	refrigerator
1	PH meter
2	o laminaire flow

IV. BCG LABORATORY

<u>QUANTITY</u>	<u>EQUIPMENT</u>
5	laminaire flow hoods
1	vacuum freeze
1	water bath
2	refrigerator
1	inspissator
2	incubator
1	spectrophotometer
1	warburge apparatus
1	autoclave
1	automatic ampule filler and sealer
1	analytical balance
1	distilling apparatus
6	filtration apparatus

## INTEGRATED 5 - YEAR DEVELOPMENT PLAN

1989:

- A. Manual Production of DPT and work for the operation of the 3 fermentors already available.
- B. Consultanship: DPT Production
- C. Fellowship : DPT Production thru Fermentors
1. Tetanus 1 x 6 mos.
  2. Diphtheria 1 x 6 mos.
  3. Pertussis 1 x 6 mos.
- D. 2 Fellowships : Vero-Cell Rabies Vaccine Production
- 1 for production
  - 1 for control
- 2 Fellowships : Diagnostic Antigen and Typing Sera Production
- 1 for production
  - 1 for control

1990:

- A. Consultanship : Vero-Cell Rabies Vaccine Production and Control  
Diagnostic Antigen - Typing Sera
- B. 2 Fellowships : Polio Vaccine Production and Control
- 1 for production
  - 1 for control

1991:

- A. Consultanship : Polio Vaccine Production and Control
- B. 2 Fellowships : Measles Vaccine Production and Control
- 1 for production
  - 1 for control

1992:

- A. Consultanship : Measles Vaccine Production and Control
- B. 2 Fellowships : Hepatitis B Vaccine Production and Control
- 1 for production
  - 1 for control

1993:

- A. Consultanship : Hepatitis B Vaccine Production and Control



## FELLOWSHIPS - CONSULTANSHIP FOR 5-YEAR PLAN

FELLOWSHIP			CONSULTANSHIP			
YEAR	NUMBERS	FIELD	TOTAL	NUMBER	FIELD	DURATION
1989	(3)	DPT Production and Control ( 3 x 6 )	18	1	DPT Production and Control ( 3 x 4 )	12
	(2)	Vero-Cell Rabies Vaccine Production and Control ( 2 x 6 mos. )	12			
	(2)	Diagnostic-Antigen Typing Sera Production ( 2 x 6 )	12			
1990	(2)	Polio Vaccine Production and Control ( 2 x 6 )	12	1	Vero-Cell Vaccine Production and Control ( 1 x 4 )	4
1991	(2)	Measles Vaccine Production and Control ( 2 x 6 )		1	Polio Vaccine Production and Control ( 1 x 4 )	4
1992	(2)	Hepatitis B Vaccine Production and Control ( 2 x 6 )		1	Measles Vaccine Production and Control ( 1 x 4 )	4
1993	(2)			1	Hepatitis B Vaccine Production and Control ( 1 x 4 )	4

FINANCIAL REQUIREMENT :

<u>1989 - 1993</u>	<u>Foreign Counterpart</u>	<u>Local Counterpart</u>
Building	P168,000,000.00	-
Equipment	90,964,750.00	-
Manpower Development	10,000,000.00	-
Salaries, Maintenance & other operating expenses (MOOE)	-	185,080,300.00
<b>TOTAL</b>	<b>P268,964,750.00</b>	<b>P185,080,300.00</b>

<u>TIMETABLE:</u>	<u>Foreign Counterpart</u>	<u>Local Counterpart</u>
<u>1989:</u>	<u>P239,472,290.00</u>	<u>P 28,024,800.00</u>
Building	168,000,000.00	-
Equipment	65,472,290.00	-
Manpower Development	6,000,000.00	-
Salaries & MOOE	-	28,024,800.00
<u>1990:</u>	<u>P 19,392,224.00</u>	<u>P 32,473,300.00</u>
Building	-	-
Equipment	18,392,224.00	-
Manpower Development	1,000,000.00	-
Salaries & MOOE	-	32,473,300.00
<u>1991:</u>	<u>P 1,000,000.00</u>	<u>P 36,966,600.00</u>
Building	-	-
Equipment	-	-
Manpower Development	1,000,000.00	-
Salaries & MOOE	-	36,966,600.00
<u>1992:</u>	<u>P 8,100,236.00</u>	<u>P 41,509,300.00</u>
Building	-	-
Equipment	7,100,236.00	-
Manpower Development	1,000,000.00	-
Salaries & MOOE	-	41,509,300.00
<u>1993:</u>	<u>P 1,000,000.00</u>	<u>P 46,106,300.00</u>
Building	-	-
Equipment	-	-
Manpower Development	1,000,000.00	-
Salaries & MOOE	-	46,106,300.00

2. BPS 生産向上計画

別  
添  
3

22 June 1988

The Honorable  
Secretary SOLITA COLLAS-MONSOD  
Director-General  
National Economic and  
Development Authority  
Amber Ave., Pasig

Dear Secretary Monsod :

We are pleased to submit the herein attached project proposal entitled "UPGRADING OF BCG, TETANUS TOXOID AND DPT VACCINE PRODUCTION," for your evaluation and formal endorsement to the Government of Japan. This proposal is included in the proposed/pipelining projects with NEDA submitted by this Department.

Very truly yours,

ORIGINAL SIGNED

ALFREDO R.A. BENGSON, MD  
Secretary of Health

cc : MR. KAISUICHO OZAWA, Assistant Resident Representative,  
Japan International Cooperation Agency

DR. BERNARDO T. MORA, Chief, Biologicals Production Service

*[Handwritten signature]*  
6/27/88

- I. PROJECT TITLE: Upgrading of BCG, Tetanus Toxoid and DPT Vaccine Production
- II. LOCATION: Alabang, Muntinlupa, Metro Manila, Philippines
- III. PROPONENT/IMPLEMENTING AGENCY: Biologicals Production Service (BPS), Department of Health
- IV. OBJECTIVE(S):

To upgrade the Physical plant, equipment, manpower and other facilities including the staff in BCG, Tetanus Toxoid and DPT Laboratories to enable the BPS to produce 7,000,000 doses of BCG, 5,000,000 doses of DPT; and 10,000,000 doses of Tetanus Toxoid for the Expanded Program of Immunization of the Department of Health.

V. DESCRIPTION:

The Biologicals Production Service has been producing and distributing vaccines such as BCG, Tetanus Toxoid and DPT mainly for the use of government health agencies. Since immunization of infants is a major program of the DOH, the provision of adequate potent vaccines to meet yearly requirement is the agency's responsibility.

With the expansion of the Immunization Program of the country, the BPS has to keep up with the demands in the development and production of BCG and Tetanus Toxoid and new DPT vaccine. Investment in facilities, equipment, as well as personnel with expertise has to be strengthened. This proposal seek foreign assistance in this area.

VI. ESTIMATED PROJECT INVESTMENT REQUIREMENT:

EQUIPMENT	P 51,214,170.00
BUILDING	165,000,000.00
MANPOWER DEVELOPMENT	6,706,140.00
	<u>P 225,220,310.00</u>

A. EQUIPMENT:

1. DPT:

Autoclave high pressure sterilizer	1	P1,155,000
Laminare Flow cabinet	2	330,000
Distilling Apparatus	1	440,000
Refrigerated Centrifuge	2	650,000
Low Temperature Incubator-20-23°C	2	70,000
Vibro Mixer	1	121,000
Hot-Air Sterilizer	1	143,000
Stainless Steel Drum	20	402,000
Tank, Portable Stainless Steel		
steel, 100 wt. capacity	10	1,110,000
Stainless Steel Tray, lidded	250	275,000
Vial, washing machine, adjustable	1	224,000
Stopper washing machine	1	224,000
Stainless Steel Drum, 50 wt. cap.	25	577,500

Analytical Balance digital	1	99,000
Platform Balance digital	1	69,300
pH Motor digital	1	58,300
Spectrophotometer, double beam	1	346,500
Waterbath, Serological	1	107,800
Hearson heating devicos for incubator	1	55,000
Mogaflow filter	1	550,000
Air conditioner	2	440,000
Cold storage room with temperature gauge recorder	1	000,000
Mixing tank for adjustment	4	451,000
		<u>P10,257,600</u>
2. TETANUS TOXOID:		
Formontox Tetano-Faljas 250 wt. cap.	1	4,557,630
Inactivation tank, 100 ht. cap.	10	1,250,000
Jacketed sodium preparation, 100 ht. H.P. 200 K.P.	2	374,000
Cross Flow Laminare Flow cabinet 6' x 4'	1	121,000
Balance digital 1,000 g. sensitivity .001 mg.	1	99,330
Platform balance digital	1	69,300
Balance 10 kg. sensitivity .01 g.	1	660,000
pH Motor, digital	1	58,300
Vial Washing machine for 10 ml vial, adjustable	1	924,000
Stopper Washing machine	1	924,000
Automatic dispensing machine for 10 vial, adjustable	1	935,000
Filters Filter Novax, 40 x 40 cm, and accessories sodium frame	1	800,000
Crumping machine, adjustable	1	165,000
Refrigerator, 17 cu. ft., double door	1	605,000
Water bath, Serological	1	107,800
Double door Autoclave with temperature pressure gauge fitted with vacuum system, Autoclave manual control Control Chamber 0.9 m x 1.45 m x 1.54 m	1	1,155,000
Pre-fabricated cold room, complete L-22 ft., W- 17 ft. H- 8 ft.	1	1,100,200
Low-temperature incubator, 20-23 °C	1	39,600
Microscopic, Binocular with inter- changeable eye piece, oil immersion	1	143,000
Amicon Hollow Fiber filter system	1	800,000
Amicon filter cartridge	2	110,000
Membrane, filter disc, 14 cm. dia.	2	440,000
Carboy cart, stainless	2	17,000
Drum, stainless steel, 50 lit. cap.	20	924,000
Portable Mixer-100 ht. cap.	4	445,500
Stainless steel tray, lidded 450 m x 250 m x 65 m high	200	200,000
Solution bottle, 5 lit. cap.	20	138,000
Jar with handle, pyrex, 5 gal. cap.	32	917,400

Hoist for lifting tank	1	121,000
Washer flasks	1	330,000
Washer test tube	1	330,000
Washer drums	1	550,000
Crimping machine	1	200,000
Hermann Saitz F filter	4	550,000
Programmable calculator Hewlett Packard, latest model	1	20,000
		<u>120,271,600</u>
3. BCG:		
Centralize Air conditioning	1	800,000
Automatic foeling and soaling machine	1	250,000
		<u>P 1,050,000</u>
4. QUALITY CONTROL:		
A. Chemical Analysis-		
Atonio Absorption Spectrophotometer	1	420,000
Kjeldahl, digestion apparatus	1	12,500
Kjeldahl, distilling apparatus	2	50,100
Analytical balance, digital	1	90,300
Platform balance, Prusca	1	60,300
PH Meter digital w/ accessories	1	57,750
		<u>P 706,950</u>
B. Bacteriology, Serology, Virology		
Laminare Flow, Vertical	2	132,600
Incubator, 737 x 533 x 838	1	46,200
Incubator, CO2	1	184,800
Walk-in Incubator, 35 <sup>00</sup>	1	346,500
Ultra low Freezer (-40 <sup>00</sup> ) Upright	1	184,600
Crushed Ice maker	1	138,600
Inverted Microscope w/phase contrast	1	496,650
Bincular research microscope	1	138,600
Water bath, dual chamber w/cover	1	103,250
Biological refrigerator 7 cu. ft.	1	20,000
Programmable Calculator, Hewlett Packard, latest model	2	40,000
Pipette aide with procedure and vacuum, 110-7	1	10,500
Furnace, electric	2	5,000
Refractometer for sugar	1	10,000
Gas chromatograph	1	300,000
		<u>P 2,164,800</u>
C. Tissue Culture Propagation:		
Magnetic stirrer, autamtio	1	500,000
Ultra low freezer, upright (-70 <sup>00</sup> )	1	554,400
Nitrogen tank (big)	1	34,700
Nitrogen tank (small)	1	23,100
Polyclave reusable HB3 TC bottle	100	103,950
Boletir 10" x 10" heavy duty	1	97,100
Double door autoclave	1	1,050,000

Washer	1	630,000
Roller App. Bench Model 7300 ( 1 row x 5)	1	<u>138,600</u>
		<u>P3,131,250</u>
	TOTAL	<u><u>P6,003,060</u></u>

B. MANPOWER DEVELOPMENT:

Consultantship:

1. NSS and FSLPS (1 x 6 months)	493,500
2. Fermentor mechanics and operation (1 x 8 months)	693,000
3. DPT and Ty (4 x 4 months)	1,228,500
4. Operation and maintenance of Fermentors (1 x 3 months)	<u>273,000</u>
	<u>P2,688,000</u>

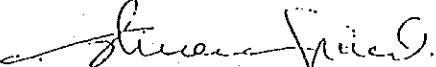
Fellowship:

1. Quality control of Biologicals (1 x 12 months)	727,860
2. Animal Husbandry (1 x 6 months)	390,180
3. NSS and FSLPS (1 x 6 months)	390,180
4. Quality control of Biostatistics (1 x 12 months)	727,860
5. Quality control of Biologicals (1 x 6 months)	390,180
6. Equipment Operation and Maintenance (1 x 12 months)	727,860
7. Animal Brooding production (1 x 3 months)	221,340
8. Quality control in Biologicals (1 x 3 months)	221,340
9. Biological Production (1 x 3 months)	<u>221,340</u>
	<u>P4,018,160</u>

BUILDING

- |   |                     |
|---|---------------------|
|   | <u>P168,000,000</u> |
| 1. Tetanus Toxoid                                       |                     |
| 2. Quality Control                                      |                     |
| 3. Animal House   |                     |
| 4. Administration Building including Warehouse building |                     |

SUBMITTED BY:

  
BERNARDO T. MORA, JR. M.D., C.P.H.  
Chief, Biologicals Production Service

PLANTILLA OF PERSONNEL

NAME OF AGENCY: BIOLOGICALS PRODUCTION SERVICE  
DEPARTMENT OF HEALTH

OFFICE OF THE SERVICE CHIEF:

- (1) Service Chief
- (1) Secretary
- (1) Clerk III

DIVISION OF BIOLOGICS PRODUCTION:

- (1) Biological Production Manager
- (1) Chief Research Bacteriologist
- (1) Chief Bacteriologist
- (6) Research Bacteriologist
- (1) Pharmaceutical Researcher
- (1) Research Chemist I
- (7) Production Bacteriologist
- (2) Senior Bacteriologist
- (8) Bacteriologist
- (1) Pharmacist
- (2) Medical Technologist
- (2) Medical Technician
- (5) Senior Bacteriology Laboratory Technician
- (20) Bacteriology Laboratory Technician
- (1) Chemical Laboratory Technician
- (1) Clerk II
- (3) Medical Laboratory Aide
- (42) Bacteriology Laboratory Helper
- (1) Clerk I
- (17) Utility Man

DIVISION OF QUALITY CONTROL:

- (1) Biological Production Manager
- (1) Chief Research Bacteriologist
- (1) Research Bacteriologist
- (1) Supervising Chemist
- (1) Research Chemist I
- (1) Chemist
- (1) Biological and Food Products Technologist
- (2) Chemical Laboratory Technician
- (2) Chemical Laboratory Aide
- (1) Colza Miller
- (1) Head Animal Caretaker
- (24) Animal Caretaker

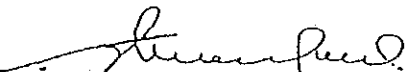
ADMINISTRATIVE DIVISION:

- (1) Administrative Officer II
- (1) Mechanical Plant Chief
- (1) Accountant III
- (1) Budget Officer I
- (10) Personnel Officer I
- (1) Supply Officer II
- (1) Cashier I
- (1) Inspector I
- (1) Mechanical Plant Supervisor



- (1) Records Officer I
- (1) Senior Mechanical Plant Operator
- (1) Senior Clerk
- (1) Personnel Aide
- (1) Budget Aide
- (4) Mechanical Plant Operator II
- (1) Cash Clerk
- (2) Mechanical Plant Operator I
- (2) Clerk I
- (1) Accounting Clerk I
- (2) Driver
- (2) Mechanical Plant Operator Helper

CERTIFIED CORRECT:

  
BERNARDO T. MORA, JR., M.D., C.P.H.  
Chief, Biologicals Production Service  
W

### 3. アラバンワクチン複合企業地区中期開発計画（抜粋）

#### 包括的12か年開発計画のスケジュール

##### 1年目

#### (1) ワクチン生産活動

(1.1) 現在のワクチン、他の生物学的製剤および関連製品（BCGワクチン、不活化腸チフスワクチン、破傷風トキソイド、破傷風抗毒素、センプル型およびフラリー株型狂犬病ワクチン、コブラ抗蛇毒素、ORESOL液、ならびに乾燥粉末血しょう）の生産継続。

(a) コレラワクチンおよびコレラ・腸チフス混合ワクチンの生産中止勧告

(b) フラリー株型狂犬病ワクチンの生産の動物産業局研究所へ移管手続き

(c) センプル型狂犬病ワクチンの生産を中止し、ふ化卵由来狂犬病を外注する可能性について厚生省の反応を探ること。同ワクチンがAVLで生産可能になるまでは、メリュー社（Merieux）が同ワクチンをバルク（大量容器）で提供することを申し出ているので、その小容器への詰め替えと包装をAVLで実施できる。

(1.2) 勧告通り、新しいBCG生産施設の建設を見合わせる。その代わりに、中央処理空調システムの作動を回復させる。また、生産区域および凍結乾燥区域にクラス100の空気が供給に必要な機構を回復させる。

(1.3) （発酵器が作動開始するまでは）マニュアル・メソッドによって破傷風トキソイドを生産するが、次のものを設置しなければならない。

(a) （トキソイド化するために、25平方メートルの）追加スペース；および

(b) 菌植え付けおよび諸操作のための小室内へのクラス100の空気の供給

(1.4) 3種混合ワクチンのマニュアル生産を再開し、輸入ワクチンで補充する。発酵器が作動し始めるまでマニュアル生産を継続する。

2台のシャープル式遠心器および、3種混合ワクチンを貯蔵するための大きな混合タンクを用意しなければならない。

(1.5) 免疫拡大計画（EPI）のために、即使用可の経口ポリオワクチンと麻疹ワクチンの輸入継続。

(1.6) 国内生産を補充するために（ヒトおよびウマ由来）破傷風抗血清の輸入を継続すること。

#### (2) その他

(2.1) 洗浄殺菌システム（WSS）のための中央総合施設を組織し、AVL製品用の、容器詰め、封印、ラベル貼り、包装、貯蔵システム（FSLPS）のための施設を開発すること。同施設には、ORESOL液生産を同居できるだけのスペースの余裕を

取っておく。

- (a) F S L P S施設区域および支援サービス（すなわち、洗浄殺菌システム）を含んだF S L P Sを回復すること。機械工学の資格を有するオペレーターを採用して、そのための訓練を施す。
- (b) 集中式W S Sを取り決め、回復させ、あるいは購入し、その操作のための機械工または技術者を要請すること。  
もう1つの貯蔵施設には、化学薬品ならびに生原料が保管される。

### (3) 訓練

以下の者に対する奨学金を設ける。

- (a) 生物学的製剤の品質管理において現在の方法論、実際および傾向を研究観察する目的で、品質管理部門の長に対して。  
(1 × 12ヵ月)
- (b) 動物飼育（動物交配および生産）における現在の傾向と実際を研究観察する目的で、動物施設部長に対して。  
(1 × 12ヵ月)
- (c) 統合化したW S SとF S L P Sのオペレーターに対して、これらのシステムの稼働と維持における現在の取り組み方を観察する目的で。(1 × 6ヵ月)
- (d) 品質管理の生物統計学的側面における現在の方法論の観察を目的として、生物統計部長に対して。(1 × 12ヵ月)

### (4) コンサルタント依頼

- (a) 統合化W S SおよびF S L P Sの稼働とメンテナンスに関する6か月間のコンサルティング。
- (b) 発酵器の機構と操作に関する2ヵ月間のコンサルティング。

### (5) 建設

- (a) アラバンワクチン複合事業地区（A V C）における水源開発。
- (b) 品質管理棟の建設。
- (c) 動物の交配、生産、および他の目的のために、少なくともマウス、モルモット、ウサギおよびウマ用の4つのモジュール、ならびにヒツジとガチョウ用の小屋からなる動物施設棟の建設。
- (d) W S S施設の場所を含んだF S L P Sの改修または建設。
- (e) 培地調整用のスペースを含んだ中央W S S施設の建設。
- (f) 破傷風トキソイド生産棟に25平方メートルのスペース追加。

- (g) B C G生産棟の中央空調システムの修復およびクラス100の空気の供給機構の設置。
- (h) 緊急用発電器の自動切り替えスイッチの調達と設置。
- (i) すべての電圧感受性の高い機器に対する電圧制御器の調達と設置。
- (j) すべての石油燃料式ボイラーを石炭式に転換し、機能的な蒸気供給システムの設置。

## 2年目

### (1) ワクチン生産

3種混合ワクチンのマニュアル・メソッドによる生産を含め、1年目同様、生産中の生物学的製剤および他の関連製品の生産継続。

### (2) 他の活動

- (a) 発酵器システムの修復の続行。もし必要なら、国家計画の需要を満たすのに適した、新しい発酵器セット購入を交渉すること。
- (b) ツベルクリン希釈部門をF S L P S部門に移管。

### (3) 人材

- (a) 品質管理部門のIn Vitro 実験部とIn Vivo実験部の長の任用。前者の長は獣医学の資格者で、後者の長は、微生物学専攻の理学修士号を有する者でなければいけない。

### (4) 訓練

- (a) (理学修士号を有する) 生化学者1名に対して、生物学的製剤の品質管理における化学分析法について6か月間の訓練。
- (b) (機械または電子の) エンジニア1名に対して、機器の稼働およびメンテナンスについて12か月間の訓練。

### (5) コンサルタント依頼

発酵器の機構と操作に関する6か月間のコンサルティング。

### (6) 建設

- (a) A V Cにおける水源開発の仕事の継続。
- (b) F S L P S施設を収容する棟の建設。

- (c) 点検修理メンテナンス（大工仕事、溶接、その他の作業）用の棟の建設。
- (d) 血しょう加工施設の設置。
- (e) 蛇園の建造。

### 3年目

#### (1) ワクチン生産

- (a) 生産中のワクチン、他の生物学的製剤および関連製品の生産継続。
- (b) 拡大免疫計画（EPI）に必要なワクチン（すなわち、3種混合ワクチン、経口ポリオワクチンおよび麻疹ワクチン）について次の様な形式で輸入すること：現需要量の50%をバルク（大量容器）の形で輸入し、残りの50%の即使用可の形で輸入する。

#### (2) その他

- (a) バルクの形のワクチンを即使用可のワクチンに交換するために、FSLPSの稼働を開始する。
- (b) コンサルタント達の到着前に発酵器の作動可能状態を確認する。コンサルタント達は、以下3.2で述べる通り、その発酵器の作業法の訓練を、いままで座り仕事をしていた人間に施す。
- (c) ORESOL液生産部および血しょう製剤製造部をAVLに移管する。

#### (3) 訓練

##### (3.1) 奨学金

- (a) 品質管理におけるIn Vivoの手法に関する実際と傾向を観察する目的で、品質管理部門のIn Vivo実験部長に対して6か月間。
- (b) 品質管理におけるIn Vitroの手法に関する実際と傾向を研究観察する目的で、品質管理部門のIn Vitro実験部長に対して6か月間。

- (3.2) コンサルタント達による、座り仕事労働者を対象とした、3種混合ワクチンおよび腸チフスワクチン製造方法に関する現職教育。

#### (4) コンサルタント依頼

座り仕事労働者に対する3種混合ワクチン、および腸チフスワクチンに関して、4人×4月または16人・月の条件でのコンサルタント派遣。

(5) 建設

- (a) 不活化細菌ワクチン（ジフテリアワクチン、百日咳ワクチンおよび腸チフスワクチン）の製造棟建設。
- (b) 破傷風トキソイドワクチン調製専用の棟の建設。
- (c) ユーティリティーを含む支援施設のさらなる改善と拡張。

4年目

(1) ワクチン生産

- (a) 生産中のワクチン、他の生物学的製剤および関連製品の生産継続。
- (b) 発酵器を利用した3種混合ワクチンの生産開始。
- (c) バルクワクチン輸入を、AVLで生産されていないワクチンに限定する。すなわち、即使用可能なワクチンの輸入を完全廃止する。FSLPSにおいてバルクワクチンから、実地試験のための即使用可能なワクチンへの変換が実施される。

(2) 訓練

以下の奨学金を設ける。

- (a) 動物における神経毒性および神経病理を研究観察する目的で、獣医学者1名に対して12カ月間。
- (b) 微生物遺伝学を研究観察する目的で、（理学修士号を有する）微生物学者1名に対して12カ月間。

(3) コンサルタント依頼

発酵器の操作とメンテナンスに関する3人・月のコンサルティング。

(4) 建設

弱毒化細菌生ワクチン製造棟の建設。

（たとえば、弱毒化腸チフス生ワクチン）

5年目

(1) ワクチン生産

(1.1)

- (a) 発酵器により生産した3種混合ワクチンを含む、現時点で生産中のワクチン、他の生物学的製剤および関連製品の生産継続。

- (b) 発酵器による3種混合ワクチンが生産が可能になると同時に、マニュアル生産の方を中止する。
- (c) 3種混合ワクチンのバルク輸入を、前年の50%までに、あるいは国産の同ワクチン生産の不足分を十分補充と思われる程度まで削減する。
- (d) 経口ポリオワクチンおよび麻疹ワクチンについてはバルクの外注を継続する。

(1.2) その他

外国における経口弱毒化腸チフスワクチンの現状の評価を行う。もし国際的にその有効性が認められるなら、同ワクチンの国産化による不活化腸チフスワクチンの代替を段階的に実施する計画を立てる。

(2) 訓練

以下の奨学金を設ける。

- (a) 経口ポリオワクチン製造に関して、(微生物学専攻の理学修士号を有するか、獣医学士である)微生物学者1名に対して12カ月間。
- (b) 麻疹ワクチン製造に関して、(微生物学専攻の理学修士号を有するか、獣医学士である)微生物学者1名に対して12カ月間。
- (c) ウィルス性ワクチンの品質管理に関して、(理学修士号を有する)微生物学者1名に対して12カ月間。

(3) 建設

弱毒化細菌ワクチン製造棟の建設。

6年目

(1) ワクチン生産

- (a) 現時点で生産中のワクチン、他の生物学的製剤および関連製品の生産継続。
- (b) 3種混合ワクチンのバルク輸入の消滅。
- (c) 経口ポリオワクチンおよび麻疹ワクチンの生産開始。
- (d) 経口ポリオワクチンおよび麻疹ワクチンのバルク外注を、同ワクチンに対するAVLの生産能力に応じて削減する。
- (e) 弱毒化経口腸チフスワクチンの試験的生産開始。

(2) 訓練

以下の奨学金を設ける。

- (a) 不活化ウィルスワクチン(例えば、狂犬病ワクチン)の製造に関して、獣医学

者に対して6か月間。

(3) 建設

不活化ウィルスワクチン製造棟の建設。

7年目

(1) ワクチン生産

- (a) 経口ポリオワクチンおよび麻疹ワクチンを含めた、現時点で生産中のワクチン、他の生物学的製剤および関連製品の生産継続。
- (b) EPI計画の需要に対して、経口ポリオワクチン及び麻疹ワクチンをAVLがどれだけ生産できるかに応じて同ワクチンのバルク外注を、削減する。
- (c) ふ化卵由来狂犬病ワクチンの生産開始。

(2) 訓練

- (a) AVLの動物施設の担当となっている獣医学者に対して、実験動物の飼育、交配、及び生産における時点での傾向に関する3か月間の訓練。
- (b) 以下の奨学金を設ける。  
(理学修士号を有する) ウィルス学者2名の各々に対して12か月間(または2×12か月)。1名は風疹ワクチンの製造を研究観察し、もう1名がおたふくかぜワクチンの製造を研究観察する。

(3) 建設

抗血清加工課を収容する棟の建設。

8年目

(1) ワクチン生産および関連した活動

- (a) 生産中のワクチン、他の生物学的製剤およびふ化卵由来狂犬病ワクチンを含む関連製品の生産を継続する。
- (b) フィリピン大学公衆衛生学部の諮問を受け、厚生省(例えば、食品医薬品局)が選定した組織のもとで国家品質管理機構の設置を補助する。開発段階において、国家品質管理機構(NCA)とAVLは、経営上の化学的共同調査研究の作業協定にまで至るべきであり、その内容は詳しく説明されるべきだ。

(2) 麻疹、おたふくかぜ、風疹(MMR)ワクチンの試験生産開始



(3) 訓練

酵母菌由来B型肝炎ワクチン製造に関して（理学博士号を有する）ウィルス学者1名に対して12ヶ月間。

(4) 建設

B型肝炎ワクチン製造棟の建設

9年目

(1) ワクチン生産

(a) 生産中のワクチン、他の生物学的製剤およびMMRワクチンを含む関連製品の生産を継続する。

(b) 初めに、コンサルタントの監督のもとにB型肝炎ワクチンの生産開始。

(2) 訓練

(a) 品質管理の責任者に対して3ヶ月間。

生制学的製剤の品質管理のその時点での実際と傾向を研究観察する。

(b) 生物学的製剤生産の責任者に対して3ヶ月間。生物学的製剤生産のその時点での実際と傾向を研究観察する。

(c) 弱毒化バクテリア生ワクチン生産部門の長に対し、弱毒化バクテリア生ワクチン生産に関して12ヶ月間。

(3) コンサルタント依頼

B型肝炎ワクチン生産に関して3人・月のコンサルタント依頼。

(4) 建設

図書室と会議用ホールに適した広さの設備をもてるように管理棟を修繕。

10年目

(1) ワクチン生産

生産中のワクチン、他の生物学的製剤およびB型肝炎ワクチンを含む関連製品を継続する。

(2) 訓練

以下の奨学金を設ける。

多糖類ワクチン（インフルエンザ菌、肝炎球菌、髄膜炎菌に対するワクチン）を生産する目的で、（理学修士号を有する）微生物学者2名および生化学者1名に対してそれぞれ12ヶ月間（または3×12ヶ月間）。

(3) コンサルタント依頼

未定。

(4) 建設

多糖類ワクチン製造棟の建設。

### 11年目

(1) ワクチン生産

(a) 生産中のワクチン、他の生物学的製剤および関連製品の生産を継続する。

(b) 多糖類ワクチンの試験生産開始

(2) 訓練

未定。

(3) コンサルタント依頼

多糖類ワクチン生産に関して9人・月（または3×3人・月）のコンサルタント依頼。

(4) 建設

未定。

### 12年目

(1) ワクチン生産

生産中のワクチン、他の生物学的製剤および多糖類ワクチン（髄膜炎菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌に対するワクチン）を含む関連製品の生産を継続する。

## 6. 4 第2期（12ヵ年計画以降）の計画内容に関する諸提案

第1期（10/12ヵ年中期開発を含む）中の諸活動は、EPIの目標達成と、免疫可能な疾

患や現地の重大な伝染病の管理の必要性に対応する目的で、ワクチン生産に集中していく事が示唆されるだろう。

第1期の末までには、これらの必要性が適切に充足され、注意がAVLの他の機能にむけられるべきだろう。すなわち、予防、診断、治療目的のために必要な、血液からの血しょうと血液製剤の生産などがある。

#### (1) 血しょう

第1期の末までに、血液製剤の採集、分別、調整の責任をもつ組織について考慮し勧告する研究グループをつくる事が必要となろう。その研究グループに勧告され、同計画が実行可能か否かを定めるための費用/利益の研究の請負に至るはずである。もし結果が良ければ、(計画実行に伴う)操作パターンに関して、最も簡単なものからより複雑なものまで、熟考されるべきだ。論理にかなった方法としては、a)全血の収集と分配、b)全血の成分への分解、c)血しょうを1回分に分別する。

#### (2) ワクチン生産

将来、開発はおそらく、製造される生物学的製剤の種類の変更を要求するだろう。また、免疫可能な疾患に対する新ワクチンの採入れを指摘するよう示唆するだろう。修正や変更がただちに伝えられるよう、このような開発は、定期的に評価されるべきである。

#### (3) 製品の多角化

同事業は第1期の間に始まる。特に、商用および家屋賃貸用のAVL動産開発に関して、既に生産されていて投資額がすくなくてすむ生物学的製剤の関連製品またはその副産物の製造に関して行われる。

第1期の末には、拡大多角化事業の計画やプログラム作成の準備ができていべきであり、厚生省から必要な認可を得てから各開発につき予備試験が引き続き実施されるべきである。そしてこれに続いて、AVLプログラムの第2期中に、試験済みプログラムが履行されるだろう。

#### (4) 輸出促進

第2期中は、AVLからの製品(例えば、生物学的製剤、多様な製品)の輸出促進により力が入られる。ただしその頃、国内需要は既に完全に充足され、品質管理実施により、既に生物学的製剤の品質、効能、安全性の国際基準が十二分に満たされていると家庭しての事である。

#### (5) 研究活動

生物学的製剤、その製品、そして多様な製品の進歩の調査が、はずみをつけるだけでなく具体的な結果を得るという程度まで進んでいるだろうと予測される。研究活動はさらに鼓舞されるべきであり、予算の割当て増加に値する。研究は、所内で請け負う事もできるし、生物学的製剤並びに多角化開発と生産の多様な分野および関連分野に関して、他の化学研究所との共同事業とする事もできる（例えば、フィリピン大学公衆衛生学部、熱帯医学研究所、厚生省食品医薬品局、NSTAなどと）。

#### (6) 訓練

本来の目的は、施設とスタッフを利用し、様々な部属のAVL職員を働きながら現職教育する事である。一方、他の化学・教育機関にも機会が与えられる。AVLが施設と人材を提供できる活動をしているスタッフや学生の訓練と観察に対してである。

機関相互の会議やセミナー、類似した海外機関とのスタッフの交換などにも、訓練の機会は役立てられるべきだ。これらは教育的であり、相互に利益をもたらす。



付表1 AVL: 基本的財政見直し及び収支分析(1987年-1999年)

(単位千ペソ)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12-Year Total
	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	1988-1999
<u>予算支出額(千ペソ)</u>														
建物および土地開発 (付表5-4-1)	-	40,250	23,300	10,500	4,500	4,500	3,000	7,200	4,000	2,500	5,700	-	-	105,450
機器(付表6-3)	-	72,540	-	6,000	8,920	-	11,080	-	6,460	-	5,500	-	-	110,500
資本投下	-	112,790	23,300	16,500	13,420	4,500	14,080	7,200	10,460	2,500	11,200	-	-	215,950
人件費 (付表6-1)	3,672	11,200	11,200	11,200	11,200	11,200	11,200	11,200	11,200	11,200	11,200	11,200	11,200	134,400
訓練費および コンサルタント費 (付表6-2)	-	2,790	1,534	1,862	1,646	2,080	372	210	694	1,584	1,980	1,336	-	16,088
メンテナンスや 他の経常経費	11,328	33,600	33,600	33,600	33,600	33,600	33,600	33,600	33,600	33,600	33,600	33,600	33,600	403,200
支出総額	11,328	160,380	69,634	63,162	59,866	51,380	59,252	52,210	55,954	48,884	57,980	46,136	44,800	769,638
<u>収入源(千ペソ)</u>														
AVL予算	15,000	85,590	65,600	52,300	45,720	45,800	41,032	48,500	45,260	43,800	47,000	41,300	41,300	603,202
外国援助														
- 機材	-	70,000	-	6,000	9,000	-	11,000	-	6,500	-	5,500	-	-	108,000
- コンサルタント費 および訓練費	-	2,790	1,534	1,862	1,646	2,080	3,720	210	694	1,584	1,980	1,336	-	19,436
多角化収入	-	2,000	2,500	3,000	3,500	3,500	3,500	3,500	3,500	3,500	3,500	3,500	3,500	39,000
収入総額	15,000	160,380	69,634	63,162	59,866	51,380	59,252	52,210	55,954	48,884	57,980	46,136	44,800	769,638



(単位千ペソ)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12-Year Total
	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	1988-1999
<u>外国援助予算(千ドル)</u>														
\$1.0=20ペソで換算														
- 機器 (AVL)	-	3,267	-	300	466	-	554	-	323	-	275	-	-	\$5,525
- 訓練費および コンサルタント費 (AVL)	-	139.5	76.5	93.1	82.3	104.0	18.6	10.5	34.7	79.2	99.0	66.8	-	804.4
- 輸入、供与される ワクチンの価格 (EPI)	1,550	2,770	2,870	3,000	2,500	2,500	2,500	2,500	1,500	1,500	1,000	1,000	1,000	24,640.0
必要な外国援助額	1,550	6,535.5	2,946.7	3,393.1	3,028.3	2,604.0	3,072.6	2,510.5	1,857.7	1,579.2	1,374.0	1,066.8	1,000	\$30,969.4

国民1人当りのAVL活動費

(単位ペソ)														
国民人口予測 (百万人)	57.3	58.7	60.1	61.5	62.9	64.3	-	-	73.9	-	-	-	81.3	-
国民1人当りの ワクチン費用	0.26	2.7	1.13	1.03	0.95	0.80	-	-	0.75	-	-	-	0.55	-
投下資本と経常 費用から算定	0.26	0.81	0.77	0.75	0.73	0.73	-	-	0.61	-	-	-	0.55	-
経常費用のみ から算定														







付表6-1

## 新賃金水準勧告案

(単位ベソ)

職名	職数	(職務給)	現給与総	現給与総額 + 5.0%	提案給与額
国立生物学的製剤 研究所所長	1	( 75,000.00ベソ)	75,000.00	112,500.00	180,000.00
管理部次長	1	( 15,264.00 )	15,264.00	22,396.00	24,000.00
事務員ノタ化*ス	10	( 7,236.00 )	72,360.00	108,540.00	180,000.00
業務運営部長	1	( 32,196.00 )	32,196.00	48,394.00	36,000.00
書記	2	( 11,904.00 )	23,808.00	35,712.00	36,000.00
技術関係連絡部長	1	( 32,196.00 )	32,196.00	48,294.00	36,000.00
管理部長	1	( 58,476.00 )	58,476.00	87,714.00	96,000.00
管理官III	1	( 27,732.00 )	27,732.00	41,598.00	36,000.00
(行政サービス担当)					
人事官II(人事担当)	1	( 23,892.00 )	23,892.00	35,838.00	36,000.00
記録官II(記録担当)	1	( 19,584.00 )	19,584.00	29,376.00	36,000.00
調達官IV(仕入担当)	1	( 22,724.00 )	22,724.00	34,092.00	36,000.00
調達官I(資産担当)	1	( 19,584.00 )	19,584.00	29,376.00	36,000.00
調達官III(調達担当)	1	( 16,860.00 )	16,860.00	25,290.00	36,000.00
調達官II(出荷担当)	1	( 14,532.00 )	14,532.00	21,798.00	36,000.00
予算官II(予算担当)	1	( 23,892.00 )	23,892.00	35,838.00	36,000.00
会計主任I(会計担当)	1	( 22,728.00 )	22,728.00	34,092.00	36,000.00
検査官	1	( 27,732.00 )	27,732.00	41,598.00	36,000.00
図書主任(司書)	1	( 22,728.00 )	22,728.00	34,092.00	36,000.00
写真部主任(写真担当)	1	( 26,388.00 )	26,388.00	39,582.00	36,000.00
会計官III(簿記担当)	2	( 19,584.00 )	39,168.00	58,752.00	72,000.00
管理人	21	( 7,236.00 )	151,956.00	227,934.00	226,800.00
生産部門次長	1	( 52,944.00 )	52,944.00	79,416.00	120,000.00

BCG研究室長	1	( 33,840.00 )	33,840.00	50,760.00	72,000.00
生産系微生物学主任	5	( 33,840.00 )	169,200.00	253,800.00	180,000.00
生産系微生物学官	9	( 19,584.00 )	176,256.00	264,384.00	324,000.00
上級微生物学・技官	1	( 9,756.00 )	9,756.00	14,634.00	18,000.00
微生物学室助手	47	( 8,400.00 )	394,800.00	592,200.00	507,600.00
? 読み取り不可	1	( 33,840.00 )	33,840.00	50,760.00	72,000.00
? 読み取り不可	1	( 33,840.00 )	33,840.00	50,760.00	72,000.00
? 読み取り不可	1	( 33,840.00 )	33,840.00	50,760.00	72,000.00
? 読み取り不可	1	( 33,840.00 )	33,840.00	50,760.00	72,000.00
? 読み取り不可	4	( 25,116.00 )	100,464.00	150,696.00	144,000.00
実験技官(微生物学)	9	( 9,756.00 )	87,804.00	131,706.00	129,600.00
機械監督官	10	( 15,264.00 )	152,640.00	228,960.00	180,000.00
? 読み取り不可	1	( 33,824.00 )	33,824.00	50,736.00	72,000.00
核型分析官(主任研究員)	1	( 33,824.00 )	33,824.00	50,736.00	72,000.00
生化学主任	1	( 25,116.00 )	25,116.00	50,736.00	72,000.00
ウィルス学官	3	( 22,728.00 )	68,184.00	102,276.00	216,000.00
生産官	4	( 33,824.00 )	135,296.00	202,9?	?
ワクチン生産系	4	( 33,824.00 )	135,296.00	202,9?	?
ウィルス学官					
医学技術官(実験系)	8	( 15,264.00 )	122,112.00	163,169.00	115,200.00
不活化ウィルスワクチン		( 33,824.00 )	33,824.00	50,736.00	72,000.00
実験室長	1				
狂犬病ワクチン					
実験室長	1	( 22,728.00 )	22,728.00	34,692.00	36,000.00
ウィルス学技官(?)	2	( 8,400.00 )	16,800.00	25,200.00	28,000.00
ウィルス学技官(ESG)	4	( 7,236.00 )	28,944.00	43,416.00	43,200.00
細菌遺伝学官(主任研究員)	1	( 33,824.00 )	33,824.00	50,736.00	60,000.00
医学技術官(生産系)	4	( 15,264.00 )	61,056.00	91,504.00	144,000.00
抗蛇毒素課長	1	( 33,824.00 )	33,824.00	50,736.00	60,000.00
抗血清生産主任	1	( 33,824.00 )	33,824.00	50,736.00	36,000.00

## (主任研究員)

免疫学官	1	( 33,824.00 )	33,824.00	50,736.00	36,000.00
血清学官	3	( 9,756.00 )	29,268.00	43,902.00	108,000.00
コブラ技術官	2	( 8,400.00 )	16,800.00	25,200.00	36,000.00
ORESOL液生産部長	1	( 22,728.00 )	22,728.00	34,092.00	36,000.00
ORESOL液生産技官	14	( 8,400.00 )	117,600.00	176,400.00	201,000.00
血しょう実験主任	1	( 32,196.00 )	32,196.00	48,294.00	60,000.00
医学技術官	2	( 14,532.00 )	29,064.00	43,596.00	36,000.00
保健婦	2	( 14,532.00 )	29,064.00	43,596.00	36,000.00
医学技官	3	( ? )	36,2?	129,11?	192,000.00
化学実験助手	?	( ? )	?	?	21,600.00
医学実験助手	1	( ? )	?	?	?
洗淨滅菌監督官	?	( ? )	?	?	?
洗淨滅菌助手	?	( ? )	?	?	?
中央WSS長	1	( 33,824.00 )	33,824.00	50,736.00	?
微生物学培地調製部長	1	( 33,824.00 )	33,824.00	50,736.00	72,000.00
微生物学培地調製監督	1	( 22,728.00 )	22,728.00	?	36,000.00
機械プラント上級	3	( 8,832.00 )	26,496.00	?	108,000.00
機械プラントII	3	( 7,992.00 )	23,976.00	35,964.00	108,000.00
機械プラントI	5	( 7,236.00 )	36,180.00	54,270.00	180,000.00
FSLPSS部長	1	( 33,824.00 )	33,824.00	50,736.00	60,000.00
FSLPSS監督	1	( 22,728.00 )	22,728.00	34,092.00	36,000.00
QC部門次長	1	( 52,944.00 )	52,944.00	79,416.00	120,000.00
In-Vivo実験室長	1	( 33,824.00 )	33,824.00	50,736.00	72,000.00
主任獣医学研究官	2	( 22,728.00 )	45,456.00	68,184.00	120,000.00
?	24	( 7,236.00 )	173,664.00	260,496.00	345,000.00
?	6	( 14,532.00 )	87,190.00	130,788.00	216,000.00
?	2	( 15,264.00 )	30,528.00	45,792.00	36,000.00
?	1	( 33,824.00 )	33,824.00	50,736.00	72,000.00
?	2	( 16,360.00 )	33,720.00	50,580.00	72,000.00

?	1	( 25,116.00 )	25,116.00	37,674.00	60,000.00
?	1	( 20,580.00 )	20,580.00	30,870.00	36,000.00
動物施設部長	1	( 58,476.00 )	58,476.00	87,714.00	96,000.00
?	2	( 18,636.00 )	37,272.00	55,908.00	72,000.00
?	1	( ? )	?	?	36,000.00
?	4	( 7,608.00 )	30,432.00	?	72,000.00
?	14	( 12,516.00 )	175,224.00	262,836.00	252,000.00
?	1	( 25,116.00 )	25,116.00	37,674.00	60,000.00
?	7	( 33,840.00 )	236,380.00	355,320.00	504,000.00
洗濯主任	1	( 18,636.00 )	18,636.00	27,954.00	18,000.00
専業エンジニア	3	( 18,636.00 )	55,908.00	83,862.00	108,000.00
エンジニア技官	5	( 16,044.00 )	80,220.00	120,330.00	90,000.00
電気工	3	( 8,832.00 )	26,496.00	39,774.00	54,000.00
電気機械整備士	2	( 8,832.00 )	17,664.00	26,496.00	36,000.00
ブリキ職人	1	( 8,832.00 )	8,832.00	13,248.00	14,400.00
配管工	1	( 8,400.00 )	8,400.00	12,600.00	14,400.00
機械プラント助手	2	( 7,236.00 )	14,472.00	21,708.00	28,800.00
ユーティリティ・マン	1	( 7,236.00 )	7,236.00	10,854.00	14,400.00
溶接工	1	( 7,992.00 )	7,992.00	11,998.00	14,400.00
石工	2	( 7,992.00 )	15,984.00	23,976.00	28,800.00
大工監督者	1	( 7,992.00 )	7,992.00	11,998.00	14,400.00
大工	8	( 7,236.00 )	57,888.00	86,882.00	36,800.00
ペンキ工	2	( 8,400.00 )	16,800.00	25,200.00	21,600.00
人夫	1	( 7,236.00 )	7,236.00	10,854.00	10,600.00
配管工主任	2	( 11,904.00 )	23,808.00	35,712.00	36,000.00
水管理人	2	( 7,236.00 )	14,472.00	21,708.00	21,600.00
?	5	( 8,400.00 )	42,000.00	63,000.00	72,000.00
洗濯屋職人	7	( 7,236.00 )	50,652.00	75,978.00	78,600.00
?	1	( 7,236.00 )	7,236.00	10,854.00	14,400.00
地上作業員/庭師	10	( 7,236.00 )	72,360.00	108,540.00	108,000.00

機械工I	1	( 8,400.00 )	8,400.00	12,600.00	18,000.00
機械工II	1	( ? )	?	13,248.00	18,000.00
上級機械工	1	( 9,756.00 )	9,756.00	14,634.00	18,000.00
機械工助手	2	( 7,608.00 )	15,212.00	22,824.00	28,800.00
実験技官(化学)	2	( 8,400.00 )	16,800.00	25,200.00	14,400.00
B型肝炎ワクチン主任	1	( 33,840.00 )	33,840.00	50,760.00	120,000.00
生産系ウィルス学官	2	( 33,824.00 )	33,824.00	135,360.00	72,000.00
弱毒化ウィルス	1	( 33,840.00 )	33,840.00	50,760.00	120,000.00

生ワクチン課長

総計 381 (ペソ) 5,468,758.00 9,250,000.00 9,643,200.00

		低い見積	高い見積
現在	173	2,956,000.00	2,956,000.00
追加	203	9,250,000.00	9,643,000.00
		<hr/>	<hr/>
	(ペソ)	11,206,000.00	2,590,000.00

#### 4. UNIDO 勸告

##### GENERAL RECOMMENDATIONS

The panel visited the Biologicals Production Service (BPS) and reviewed the Intercare Study on the Alabang Vaccine Complex as a basis for recommending the Philippine Government's future development activities in accordance to the needs for implementing of the EPI.

The Panel discussed all of the relevant aspects of vaccine production and formulated its recommendation in line with the Guide Questions/Issues which were agreed by its members.

1. The BPS shall continue to produce the following biological products: BCG, tetanus toxoid, DPT, anti-venom, cholera, typhoid, diagnostic antigens and anti-sera, animal and human rabies vaccine and PPD. However, it is recommended that these products should be tested by an independent recognized reference laboratory in order to confirm that these products meet the minimum requirements of international standard.

2. It was the opinion of the panel that cholera/typhoid combination should be discontinued. Instead of Semple rabies vaccine, vero-cell rabies vaccine should be produced.

3. New vaccines such as DT (Diphtheria-Tetanus) and possibly Td (adult) could be considered to be produced in BPS.

So far as the production of other EPI vaccines (OPV and measles), and Hepatitis B or any other are concerned, the creation of the proper basic infrastructure in BPS is a prerequisite.

4. As a first stage, the building of facilities to carry out blending, filling, packaging and storage properly serviced with utilities and with a new quality control department and support facilities, operating at the highest standards of G.M.P. should be established. This would enable the government to adopt a very flexible policy regarding filling of imported bulk concentrates and locally produced vaccines.

5. As a second stage, the BPS could contemplate the production of the vaccines from basic and or intermediate raw materials, for example polio, measles and Hepatitis B.

6. A feasibility study should be undertaken to confirm the suitability and the economic and financial viability of the suggested approaches in items 4 and 5.

7. Until vaccines mentioned in paragraph 3 are produced locally importation should continue.

8. A Sub-group of the Panel worked out specific recommendations concerning immediate measures to be taken and introduced at BPS to improve the safety of the operations and quality of the product.



9. The establishment of a National Quality Control Authority with its own laboratory in addition to the Quality Control Department of BPS is recommended. Appropriate regulations should be promulgated and the necessary staff recruited and trained as soon as possible.

10. The training of the BPS staff in all disciplines of production, quality control and management is highly recommended. Such training programs carried out overseas and with consultant advice locally could be secured from United Nations agencies.

11. The staff of the National Quality Control Authority and the Quality Control Department of BPS may be trained within the scope of the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association's special training program for such staff.

12. Technology transfer for biologicals production (imported bulk or basic) from reputable manufacturers, as listed in UNIDO's Directory, or from appropriate institutions could be considered. Different modalities of such technology transfer can be agreed upon. While joint venture might be the best option, this requires mutually acceptable conditions.

## SPECIFIC RECOMMENDATIONS

The sub-group made the following specific recommendation for immediate action which apply for both the production and quality control facilities, equipment, processes and safety measures.

### I. FACILITIES

1. All the building facilities of BPS should be revamped in order to minimize the potential contamination of the product and the risk of personnel being exposed to contaminants.

2. All surfaces (walls, floors, ceilings, laboratory benches, etc.) should be covered by materials which can easily be cleaned and disinfected, eg:

- a. all working bench tops should be covered by formica.
- b. floors and walls should be covered by epoxy paint or by latex.
- c. wires and any other exposed connections should be covered with a duct or conduit and properly identified as per fermentation suit of DP products.

3. Wooden surfaces should be sealed and painted and/or replaced with aluminum structures.

4. Proper light fixtures should be installed in order to improve lighting.

5. Remove non-productive equipments and accessories such as desk, chairs, books etc. from working area (production and/or quality control).

6. Proper areas should be selected for the storage of equipment, accessories and reagents that are utilized for production and processing such as vessels, connections, etc.

### II. EQUIPMENT

1. Install sterilizers for decontamination in the production units.

2. All sterilizers, cold rooms, freezers, incubator rooms, autoclaves, etc. should have proper recorders and charts which should be signed and stored in the proper record and for validation purposes.

3. The generous use of laminar flow modules should be introduced at critical operations such as inoculation, fermentation, filling, etc.

4. All equipment not involve in the production task should be removed and stored in proper areas.

5. Steam traps should be installed for condensate throughout the feeding-lines into the production units.

6. Proper incinerators should be built into the facilities.

7. Exhaust from the fermentors should be passing through the incinerator prior to final removal.

-----

### III. PROCESS

1. Proper product description and standard operating procedures for each step of the production, processing and quality control should be prepared.
2. Proper forms and other documentation should be established and implemented for recording of each step of manufacture and validation of the process.
3. Validation and internal audits should be performed in order to standardize all of the production and processing activities.
4. Continuous monitoring of the production environment should be established.

### IV. SAFETY

1. All different warning signs identifying particular hazards should be placed throughout the facilities.
2. Clothing policy should be established in the laboratory; a common uniform should be worn and people have to change to different uniforms when entering hazardous areas.
3. Movement of personnel should be restricted to their actual working unit.
4. Immunization policy should be established for all personnel working within the laboratories.
5. Policy utilizing protective devices should be implemented when personnel are working with glass containers and air pressure and/or vacuum.
6. Protective attire such as shoes, gloves, caps, masks, glasses, etc. should be worn in production areas whenever required.
7. Safety regulators for pressure air lines should be installed throughout the facility.
8. Pipetting devices should be mandatory in order to avoid mouth pipetting.
9. A circle of quality should be introduced involving regular meeting of staff to discuss norms, policies and procedures, and internal audit and self-criticism.

### V. MAINTENANCE

Regular and preventive maintenance procedures should be established.

5. 深井試案(抜粋)

PHIL\_RPT.JXW

Philippines 調査報告

(Biological Products Service, Alabang に関する所見)

財団法人 阪大微生物病研究会

深井 孝之助

1989年1月比国NEDAを通じて要請された1988年11月7日付  
"Upgrading of Vaccine Production and Quality Control Activities of the  
Biological Production Service (Alabang Vaccine Laboratory Project)"に關する  
調査のため、1989年6月13-15日の間、コンタクト・ミッションとして  
比国を訪問し、衛生省関係者と面接してその意向を聴取すると共に、Manila 近  
郊 Alabang に所在する Biological Production Service を視察した。

1. 調査者

深井 孝之助  
齊藤 裕巳

JICA 医療協力部医療協力課

2. 行動日程

6月13日	14:15 (SQ 720) Manila着 JICA (大島、齊藤氏) 及び大使館 (岡本書記官) に於て打ち合わせ
6月14日	午前: Bureau of Health (Dr.Kintanar, Dr.Mora, Dr.Milan)訪問 午後: Western Pacific Regional Office, WHO訪問 (鈴木、遠藤、帖佐氏、Dr.Mehta)
6月15日	Biological Production Service, Alabang 視察 Bureau of Food and Drug, Research Institute of Tropical Medicine 訪問 先方招待により夕刻会食 (Dr.Gamboa, Dr.Kintanar, Dr.Mora ほか BPD staffs)
6月16日	午前: JICA 及び大使館に調査結果報告 午後: 15:25 (TG 621) Manila発 帰国

### 3. 比国側の意向

Alabang Vaccine Laboratory (現 Biological Production Service)の近代化に関しては、かつて占部前駐比大使を団長とする対比経済協力調査団が派遣された際、熱帯医学研究所(現RITM)、Irocos Norte 病院と共に協力要請があったが、RITMのみが採用された経緯がある。

その後、比国保健省はUSAIDの資金協力によって、Integrated Health Services, Inc. (INTERCARE); Manila に調査を依頼し、5 volumes からなる中期的開発計画に関する報告が1987年秋に得られている。(資料1.) この報告への比国の対応については、1988年4月、UNIDOが派遣したパネルが検討し、勧告を行っている。(資料7.)

これらの資料を基礎に、比国は1988年11月、BPSのUpgradingに関し、日本政府に対して要請を行った。その要請は、

- ワクチン、特にEPI用ワクチンの需要が増大しつつあり、緊急の対応策が必要であること
  - DPTワクチンの現地生産を直ちに行うことを第一に希望すること
  - 新しいワクチン(経口腸チフスワクチン、人体用Vero-cell狂犬病ワクチン、動物用BHK21C13狂犬病ワクチン、ポリオ/はしかワクチン、B型肝炎ワクチン)並びに診断用抗原及び診断要項血清の開発を5ヶ年計画として考慮しつつあること
  - WHOの指導に対応できる生物製剤の品質管理を実施すること
- などを目標に、ワクチン製造の技術導入、従事人員の教育・養成、機材の供与、施設の建設、を含む広範なものであったが、必ずしも比国側の考え方と要請の焦点は明らかではなかった。

今回のコンタクトに於ける質問に対して、比国側の関係者を代表してDr. Rhais M. Gamboa (Undersecretary, B.O.H.)に代わり、Biological Production Serviceのreorganizationの責任者であるDr. Q.L. Kintanar (Assistant Secretary for Standards and Regulations, B.O.H.)から以下の要望事項が述べられた。これらは比国側のNational Drug Policyに基づく意見の総括と解される。(現在比国は医薬一般に関して極めてナショナリスチックなself relianceを強化するための施策をとりつつあり、医薬の国産化を促進しつつあるが、これらの意見もその延長線上にあるものと考えられる。)

要望事項の骨子：

- a. ワクチンの Blending, Filling, Packaging および distribution についての中央的施設を設置したい。  
かくすることによって、現在完成品の輸入に頼っている E P I 用ワクチンの一部（はしかワクチン、ポリオ・ワクチンなどの生ワクチン）についてバルク製剤を輸入し、これを国内に於て最終製品とすることによって準国産化することが出来る。  
(その結果、ワクチンの適時使用が可能となり、また経済的負担をも軽減することが出来る) と考える。
- b. 老朽化している生物製剤の製造法及び製造施設の近代化を計りたい。  
当面
  - i. 細菌関係ワクチン (B.C.G. を含む) 製造設備
  - ii. 品質管理施設の改善と近代化が必要と考える。  
  
ウイルス関係ワクチンの一貫製造は将来可能となるよう考慮したい。
- c. National Biologicals Control Authority の確立と、そのための Biologicals Test Laboratory を設置したい。
- d. 上記の近代化に必要な Man Power の養成が必要である。
- e. 同じく Technical Consultants を必要とする。

#### 4. Biological Production Service, Alabang (BPS) の沿革

Biologicals (生物製剤)とは、予防用製剤(ワクチン類)、治療血清、微生物学用診断剤の総称であり、"Biological Production Service"は、(国立)生物製剤製造所の意である。

4. 1 Biological Production Service の原型は1887年スペイン政府によって設立された Laboratorio Municipal de Manila である。その後アメリカに統治が移ると共に Bureau of Government Laboratories in Manila となり、痘苗、治療血清、その他の予防用製剤の製造をも担当することとなった。1905年には Bureau of Science に移管され、生物製剤の製造は1924年以来 Alabang において U.P. Institute of Hygiene (現在の College of Public Health, U.P.) の管理の下に行われ、Alabang Vaccine Laboratory (AVL) と呼ばれ、1947年、独立と共に Department of Health (D.O.H.) の一部局である Bureau of Research and Laboratories に属することになった。

最近に至って D.O.H. の機構改革によって独立の一部局となり、Biological Production Service として生物製剤の生産、供給を全般的に担当するに至ったものである。BPSは、比国における唯一の生物製剤製造所である。

#### 4. 2 太平洋戦争以後BPSに於て製造された生物製剤には以下のものがある。

表 1. (資料 1. Volume 1.による。)

---

[細菌性ワクチン・トキソイド]	
Cholera-Dysentery-Typhoid vaccine	(コレラ・赤痢・腸チフス ワクチン)
Cholera vaccine	(コレラ ワクチン)
Cholera-Typhoid vaccine	(コレラ・腸チフス ワクチン)
Typhoid vaccine	(腸チフス ワクチン)
DPT vaccine	(ジフテリア・百日咳・破傷風 三混ワクチン)
Tetanus toxoid	(破傷風トキソイド)
Liquid B.C.G. vaccine	(液状 B.C.G.)
Freeze-dried B.C.G. vaccine	(凍結乾燥 B.C.G.)
[ウイルス・ワクチン]	
Liquid Small Pox vaccine	(液状痘苗)
Freeze-dried small pox vaccine	(凍結乾燥痘苗)
Semple type Rabies vaccine	(山羊脳狂犬病ワクチン)
Flury rabies vaccine	(Flury 株狂犬病ワクチン、動物用、Bureau of Animal Industry に供給)
[治療血清]	
Tetanus antitoxin	(破傷風血清)
Cobra antivenin	(抗コブラ蛇毒血清)
[診断剤]	
Tuberculin (Diluted PPD)	(ツベルクリン、PPD 希釈)
[その他]	
Oresol	(経口補液剤)

---

4. 3 BPSにおいて今後生産を考慮しつつある生物製剤は、下記の通りである。

表 2.

[ウイルス・ワクチン]	
はしかワクチン	(Measles vaccine)
経口ポリオ・ワクチン	(Oral poliovaccine, =Sabin vaccine)
風疹ワクチン	(Rubella vaccine)
おたふくかせワクチン	(Mumps vaccine)
麻疹・風疹・おたふくかせワクチン	(MMR vaccine)
山羊脳狂犬病ワクチン	(Semple type rabies vaccine)
細胞培養狂犬病ワクチン	(Cell culture rabies vaccine)
B型肝炎ワクチン	(Plasma-derived hepatitis B vaccine)
	(Recombinant hepatitis B vaccine)
不活化ウイルスワクチン	(eg. Inactivated influenza vaccine)
[細菌ワクチン]	
DPTワクチン	(Diphtheria-Pertussis-Tetanus vaccine)
無細胞DPTワクチン	(Acellular DPT vaccine)
腸チフスワクチン	(Inactivated typhoid vaccine)
BCGワクチン	(Lyophilized B.C.G. vaccine)
弱毒腸チフスワクチン	(Live-attenuated typhoid vaccine)
細菌多糖類ワクチン	(Bacterial polysaccharide vaccine, eg. Hemophilus influenzae, Pneumococcus, Meningococcus)
破傷風トキソイド	(Tetanus toxoid)
[治療血清]	
破傷風抗毒素	(Tetanus antitoxin)
コブラ抗蛇毒血清	(Cobra antivenin)
コブラ以外の抗蛇毒血清	(Antivenins for miscellaneous venoms)
[血液製剤]	
ヒト乾燥血漿	(Lyophilized human plasma)
ヒト免疫グロブリン	(Human immuno-globulins)
[診断剤]	
ツベルクリン	(Tuberculin, PPD derivative)
[その他]	
経口補液剤	(Oresol)

(資料 1. Volume 1. による.)



## 5. Biological Production Service の現況

6月15日、終日にわたってB P Sを所長 Dr. Bernardo T. Mora 及びスタッフの案内で詳細に視察することができ、必要部分は写真で記録した。視察した建物の配置は付録 Fig. 1. に示した。また、表 3. 及び写真参照。

1987年11月に感染症協力調査団が訪れたときには革命の直後であったこともあって、所内の作業はきわめて低調で、放置による施設の荒廃も甚だしかったが、今回はその後の機構改革によって人事配置も改善され、その他一般状況が良くなったためか、老朽した施設は修復され、その利用には、出来る限りの努力が払われ、一部ではあるが、意欲的に作業が実施されている。

### 5. 1 管理及び百日咳ワクチン製造棟 $776\text{m}^2 \times 3 = 2328\text{m}^2$ (Administration & Pertussis Bldg.)

管理部門は本建物の1階の1/2及び3階を使用している。1階の他の1/2はEPI用ワクチンの保存用冷蔵庫と配送事務室に当てられている。

2階は百日咳ワクチンの製造に使用されている。

今回は放置されていた1979年に UNICEF から供与された百日咳菌用の Bilthoven 型培養装置では 40 L 培養槽を用いて実際に菌の培養が行われていた。この装置が稼働するようになったのには、WHO・WPROのワクチン開発プロジェクトの一環としてのインドネシアからのコンサルタントの働きに負うところが大きい。(Mr. Tomo Usmadi, 資料4.)

現在のところ、40 L の培養によって1回にワクチンとして70, 000 dose分の菌体を得られるという。(作業主任: Mr. Alex-Francois N. Sandoval; 1988年度 JICA生物製剤技術研修コース研修員)

(同一培養室内にはほぼ同じ型のデフテリア菌用の培養装置も置かれていたが、酸素調節装置が未整備であるために稼働してはいなかった。)

専用の遠心機、濾過機その他もすべてUNICEFからの供与で、立派なものである。菌株の管理は培養室に付属する専用の小室で、ラミネーター下で行われ、また培養された菌は別室で処理されているなど、多くの工夫と共によくまとまった作業が行われていた。設備はほぼ整っているが、無菌環境の保持についてはなお多くの欠点が指摘される。おしなべて培養5回に1回の雑菌混入があるというが、大量培養作業のためにはこの条件は全ての努力を無にする致命的なものであるから、早急に改善されねばならない。

百日咳(DPT)用分注機(やはりUNICEFから供与)は1階に設置されており、立派なものであるのに、何か欠陥があるのか、常用されていないようであった。

EPI用ワクチンの冷蔵庫、フリーザーはよく整理されていた。ポリオワクチンはRIT(ベルギー)のものが供給されており、DPTワクチンは、全菌体型(Connaught製)のものがCanada政府から寄贈されていた。

### 5. 2 BCGワクチン製造棟 $463\text{m}^2 \times 3 = 1389\text{m}^2$ (BCG Bldg.)

BCGは、在来の施設を使って、懸命の製造が行われていた。Seedはデンマークから輸入されている。培養は1ライン、凍結乾燥及び真空溶封は2ラインで行われている。一応の設備は整っているが、無菌環境の維持には、建物が古いために多くの困難があるようである。技術員の練度は比較的良いと思われる。

製品の一部はベトナムに輸出されている。

以上の2つの既存建物、Administration-Pertussis Bldg., BCG Bldg. は改装して使うことが出来ると見受けられるが、その可否は建築専門家による診断の上判断するべきであろう。

### 5. 3 狂犬病ワクチン製造棟 645 m<sup>2</sup> (Rabies Lab. =Virology Bldg.)

この建物内では人体用狂犬病ワクチン (Simple型; 狂犬病ウイルス固定毒を使用) と、動物用狂犬病ワクチン (狂犬病ウイルス low-egg-passage Flu-ry弱毒株を使用) の2種のワクチンが製造されている。また、作業メンバーも同じで、一方は不活化ワクチンであるが、他方は生ワクチンであるから、相互汚染の危険が高いと思われる。LEPワクチンに用いられる凍結乾燥機は、管理が悪く使用は不能と思われる。現在の製造作業はSimpleワクチンのみであると推定されるが、このワクチンの人体への利用の危険性からみて早急に安全なワクチンへの転換が必要と思われた。

(Merieur社からの鶏胚型のバルク輸入も考慮中とのことである。)

この建物では他のウイルスワクチンの製造は行われてはいない。

管理は悪く、建物の傷みも激しい。そのために、感染山羊脳処理に管理・百日咳製造棟の一部を使っているが、EPIワクチン保管庫にも近く、極めて危険である。ウイルスに関する作業が出来るようにするためには大修理、あるいは建て替えが必要であろう。

### 5. 4 コレラ・腸チフスワクチン製造棟及び培養基準備 773 m<sup>2</sup>

(Cholera & Typhoid Lab. and Central Sterilization =Cholera-Media Bldg.)

建物は比較的新しいにかかわらず、一般的な整備状態は良くないとの印象を与える。腸内細菌関係ワクチン (コレラ、腸チフスワクチン) の製造については主任者もしっかりしており、相応の注意が払われている。ワクチンが最終容器に分注されつつあったが、全てが手作業によっており、分注室内の清浄度も悪く、バイアルの口はいちいちガスの炎 (LPGを使用) で焼いており、分注量の調節はピンチ・コックで行うなど、わが国での30年以上前の状況である。

ここでのもう一つの問題点は、同一建物内で抗蛇毒血清と共に破傷風トキソイドの精製が行われていることである。(最も危険なことは、菌体遠過によって得られた破傷風粗毒素にホルマリンを加えると、無毒化を確かめずに "トキソイド" としてここでの作業に使われていることである。)

培養基製造関係 (洗浄、滅菌を含めて) の設備の50%は老朽しており、日本軍占領当時のものもある。水処理装置、蒸留水装置は質、量共に大幅な改善が必要である。しかし、細菌培養には現地産の酒類の瓶を利用するなど、資材不足に対しても真剣な工夫がされているのが見受けられた。

### 5. 5 破傷風製造棟 232 m<sup>2</sup> (Tetanus Lab.)

破傷風菌培養にもUNICEFから供与されたファーマンターの使用が開始されている。百日咳、チフテリア用とは異なった嫌気性菌用である。最近までマニュアルな培養法によっていて、ファーマンターの試用は始まったばかりで、やっ

と成果が出始めたところである。(作業主任: Ms. Josefina B. Castillo; 1988年度WHO Fellow;日本に於て研修) seed培養にはそれなりの注意が払われている。しかし、ここでも大量タンク培養を実施するのであるから、無菌環境については百日咳について前述したとおり改善の要大である。

破傷風菌は芽胞を持った強毒で危険な菌であるために、これを取り扱う作業は、専用の独立建て屋で行うことが要求され、BPSでも原則としてはこの常道が採られているが、実際面ではこれから外れており、この菌に関しての安全性確保の原点に立ち戻る必要があろう。

#### 5. 6 Oresol製造棟 130m<sup>2</sup> (Oresol Bldg.)

生物製剤ではないが、この国での重要な問題である小児の下痢症対策のための経口補液剤として、散剤混合、アルミフェイル封入の作業が行われている。生物製剤製造にはまったく考慮の払われていない建物である。

#### 5. 7 デフテリア・トキソイド製造棟 314m<sup>2</sup> (Diphtheria Lab. =Diphtheria Toxoid Bldg.)

デフテリア菌のためのファーメンター培養装置は百日咳菌培養室に設置されているが、整備中であるためにmanualな作業による培養とトキソイド化はこの建物で行われている。(作業主任: Mr. Leland E. Nato; 1987年度 JICA生物製剤技術研修コース研修員)

百日咳製造棟、破傷風製造棟での作業によって製造されたそれぞれのバルクはデフテリア製造棟室に運ばれ、アジユバントへの吸着、混合(blending)を経てDPTワクチンとして製剤化されている。既にWHO(Geneve)に5バッチの試験製造品サンプルを送り、内2バッチがWHO基準に合格したという。このように、DPTワクチン(但し、全菌タイプ)の試験製造は軌道に乗っているので、百日咳、破傷風、デフテリアのそれぞれのバルクのファーメンターによる培養技術が確立され、適当な施設が得られるならば、PBSに於けるDPTワクチンの生産の強化によって比国内の必要量をまかなうことは可能であろう。(前述したが、これらの点については、WHO・WPROのワクチン開発プロジェクト、その一環としてのインドネシアからのコンサルタント(ASEAN域内国からの協力)、日本におけるJICA研修コースによる訓練などが組み合わされて機能していることは注目に値する。)

#### 5. 8 厩舎 3316m<sup>2</sup> (Stable; Veterinary, Stable and Clinic)

破傷風毒素、コブラ蛇毒免疫による治療用抗血清採取のための馬を飼育している。木造で老朽が激しく、建物面積は広いが、保有頭数は少ない。

蛇毒採取のための蛇園が付属しており、約70匹のコブラ *Naja naja philippinensis* が飼育されている。

#### 5. 9 小動物舎 1081m<sup>2</sup> (Rabbit, Guinea pig and Mouse House)

小動物の管理はよい。兎舎は修理工事中であった。これらの建物ではマウス、モルモットの繁殖が行われている。建物は粗末な木造小屋であったが、マウスは本体がプラスチックのケージを用いて丁寧に飼育されており、飼料としては比国製のペレットが与えられていた。モルモットの飼育は土間飼

いで、飼料は青草類である。

#### 5. 10 品質管理棟 395m<sup>2</sup> (Q.C. Lab.)

痘苗製造のために建てられたものであるが、1978年に品質管理棟として改造された。さらにWHOの勧告にしたがって検定動物室に中二階が追加され、ここには動物接種室が設けられている。しかし空調設備は無い。

一般検定室は一通りは揃っているが、いずれも狭く、また適当な空調系統が設けられていないので、検定作業のためには困難が多いと見受けられる。全般的に管理はよい。

BCGについては特別に菌数検定室が設けられているし、検定動物(モルモット)にも特別な区画が設けられている。

ここでの作業は、BPSの製品全部の品質を保証するものであるし、製造段階での品質管理作業の一部もここで行われるので、建物及び設備全般について野大幅な改善が望まれる。

#### 5. 11 診断剤製造棟 398m<sup>2</sup> (Diagnostics Lab. =Antigen-Antisera Bldg.)

この建物はかつて(OTCA時代から)コレラ制圧協力プロジェクトに使われたものであり、そのころに供与された機材類も残っているが、既に年を経過のためには多くは使用不能の状態にある。(その後何等かの形で協力が続けられていたならば、BPSの今日に影響を与えていたであろうに!)

診断用抗血清類の小規模な生産、検定が行われており、建物面積が作業規模に比べて余裕がある唯一の建物である。但し、空調設備は無い。

#### 5. 12 ボイラー・発電機棟 666m<sup>2</sup> (Power Plant)

1937年建設の、BPS最古の建物である。

ボイラーは2基あるが、その1基はきわめて古く、既に寿命を超えているのではないかと推定されている。(修理中であった水管系からの推定。)これら2基のボイラーを使用しても、百日咳用ファーマンターを滅菌しようとする容量がつかつかで、他の作業は中絶しなければならないという。(資料4.)蒸気配管も老朽しているであろう。蒸気系統の徹底的な改善が重要である。

BPS市中電力を使っているが、発電所から比較的近いに関わらず電圧変動は大きく、停電もしばしばであるという。この点も製造所の機能に大きな障害となっており、製造用の機器、特にファーマンター類などの保守を困難にしている。現在の自家発電機は1952年の英国製で、220V, 165KW (720rpm)のもの2基である。その容量は必要機器の一部をまかなうに足る程度に過ぎない。

Power Plantは、BPS運営のインフラ・ストラクチャーの基本として、そのボイラー、発電機などの機器類と共に、最も更新を要するユニットと考えられる。

#### 5. 13 B型肝炎ワクチンの製造について。

BPSは、この国に於いて極めて重要度の高いB型肝炎ワクチン(HBワクチン)を、現在は製造するに至っていないし、また、その製造施設、設備も無い。

しかし、WHOの指導と仲介によって、国内のウイルス含有血漿の収集網

が組織され、すでに20立の high titer plasma が集められている。これを日本に送付してウイルス抗原の濃縮と精製が行われ、今年中に2万人分の血漿由来ワクチンが作られる予定で、これを用いての診断用抗原の作成も可能となる見込みである。この過程は、いはゆるTonga方式によるワクチンの作成であるが、今後、ヒ国内に於いて収集された血漿を遠心精製し、ワクチン化する中国方式を目指している。

比国保健省はWHO・WPROとの協力の下に、HBワクチンをEPIに組み込むことを企画中で、接種は第1回は生後直ちに（BCG投与と同時）、第2回は生後6週間（DPT第1回投与と同時）、第3回は生後14週間（DPT第2回投与と同時）の3回投与を考えている。このためには年間新生児用150万人分が必要となるが、現在、試行のためにMerck-Sharp & Dohme社から若干量が供与されている。Aquino大統領もこの企画に大きな関心を持っている。

#### 5. 14 所見小括

BPSに於ける生物製剤の生産活動は、現在に於いては、百日咳ワクチン（全菌体型）、破傷風トキソイド、ジフテリア・トキソイド、BCGワクチンにその中心が置かれており、これらについては施設・設備はともかくとして、生産促進のための努力が払われている。

これに比べて、他のワクチン（狂犬病ワクチン、腸内細菌ワクチン、その他）については、生産作業は行われてはいるものの、生産意欲、技術練度ともに低調である。

製造施設・設備は、頭初にも記したように老朽が甚だしい。したがって比国側の要請に散見する”GMP”を云々出来るような状態には程遠く、このような状態が士気の低下の大きな原因の一つとなっている。

Alabang Biological Production Service の活性化のためには、人員、設備の全般的再組織が必要であると思われる。

BPSの存在は、ヒ国の公衆衛生の向上のためには極めて重要な意味を持っており、その再構築は該国に対する医療協力においては高い優先度を持つものと考えられる。

追記： なお、最近BPSを視察した生物製剤専門家の所見には、資料3、4がある。





Biological Production Service Alabang の現有建物  
(1989年7月現在)

BLOG\_BPS.JXW

表 3.

建物名	構造	面積	建設年代	備考 (現在の用途)
I. Virology Bldg.	1 F	17.06 x 37.78	1962	(Human and dog Rabies vaccine production)
II. Tetanus Laboratory	2 F (1F:Basement type)	12.49 x 18.59	1977	(Tetanus toxoid production and antivenin purification)
III. Administration-Pertussis Bldg.	3 F RC	18.60 x 41.74	1939	Renovated in 1977. (1,3F: Administration, EPI Supply Office; 2F: Pertussis vaccine production)
IV. B C G Bldg.	3 F RC	18.98 x 24.38	1950	(BCG vaccine production)
V. Cholera-Media Bldg.	1 F	24.38 x 31.69	1964	Repaired in 1964. (Cholera/Typhoid vaccine production; Media preparation and sterilization; Tetanus cultivation)
VI. Power Plant	1 F	21.03 x 31.69	1937	
VII. Refrigeration Shop	1 F	8.83 x 10.56	-	Constructed before World War II.
VIII. Precision Shop	1 F	8.83 x 11.27	1965	not visited.
IX. Diphtheria Toxoid Bldg.	1 F	14.93 x 21.03	1947	(Diphtheria toxoid production)
X. Veterinary, Stable & Clinic	1 F (Lateral construction)	51.80 x 64.02 (Total area)	-	Constructed before World War II.
XIa. Rabbit House	1 F	9.44 x 27.43	-	Constructed before World War II.
XIb. Guinea Pig House	1 F	15.84 x 24.38	-	Constructed before World War II.
XII. White Mouse Colony	1 F	14.32 x 30.47	1962	
XIII. Carpentry Shop	1 F	9.14 x 21.33	1947	not visited.
XIV. Quality Control Bldg.	1 F + 1 1/2 F	13.10 x 30.17	1947	Constructed originally for Small Pox. Renovated for Quality Control in 1978. Mezzanine for assay animal constructed in 1988.
XV. Antigen-Antisera Bldg.	1 F	9.14 x 43.58	1962	(Diagnostics production)
XVI. Motor Pool and Annexes	1 F (3 Sections)	a. 8.33 x 16.15 9.44 x 15.54 b. 3.65 x 7.31 c. 10.05 x 21.94	1949  1969 1971	
XVII. ORESOL Bldg.	1 F	10.000 x 13.00	1983	(Oresol preparation and packaging)

資料 9 による。







6. Biological Production Service, Alabang に於て生産を考えるべきワクチンの選択

6. 1 B P S の生物製剤生産の実績

B P S において 1982 - 1986 暦年に生産されたワクチンの量は次の表の通りである。(単位: dose)

生物製剤名	1982	1983	1984	1985	1986
BCG vaccine	4,993,800	6,682,200	4,365,000	1,535,200	4,164,720
Tuberculin	1,028,300	779,875	528,375	690,750	434,550
DPT vaccine	-	-	-	-	-
Cholera vaccine	307,500	471,200	269,750	124,650	203,000
Typhoid vaccine	14,500	45,500	26,000	13,250	14,000
Cholera/Typhoid vaccine	1,608,000	998,300	1,080,500	1,218,700	1,039,000
Tetanus toxoid	12,686,000	1,458,000	2,634,280	800,000	5,850
Tetanus antitoxin	1,980	1,064	650	850	850
Cobra antivenin	72	620	570	580	700
Rabies vaccine, human	253,246	300,256	291,808	-	180,752
Rabies vaccine, dog	40,300	30,900	10,420	19,474	5,060

資料3. による.

6. 2 1989-1993年の間に比国が必要とするEPI用ワクチン量、及び、その他のワクチンについてBPSが考えているワクチン生産量は下記のとおりである。

EPI Vaccines: Production Targets in Doses

1. DPT Vaccine

Year	Eligible Population	Target
1989	1,802,910	6,760,932
1990	1,846,179	6,923,171
1991	1,890,487	7,089,326
1992	1,935,859	7,259,471
1993	1,982,320	7,433,700

2. Oral Polio vaccine

Year	Eligible Population	Target
1989	1,802,910	6,760,932
1990	1,846,179	6,923,171
1991	1,890,487	7,089,326
1992	1,935,859	7,259,471
1993	1,982,320	7,433,700

3. Measles Vaccine, freeze-dried

Year	Eligible Population	Target
1989	1,802,910	2,253,637
1990	1,846,179	2,307,723
1991	1,890,487	2,363,109
1992	1,935,859	2,419,824
1993	1,982,320	2,477,900

4. BCG Vaccine, freeze-dried  
School Entrant

Year	Eligible Population	Target
1989	1,802,910	4,507,275
1990	1,846,179	4,615,447
1991	1,890,487	4,726,217
1992	1,935,859	4,839,647
1993	1,982,320	4,995,800

5. Tetanus Toxoid

Year	Eligible Population	Target
1989	2,103,395	7,887,731
1990	2,153,876	8,077,035
1991	2,205,569	8,270,984
1992	2,258,503	8,469,386
1993	2,312,707	8,672,513

Non-EPI Products: Production Targets in Doses

Year	Cholera/ Typhoid	El Tor Cholera	Typhoid	Cobra Antivenin	Rabies Human	Rabies Dog
1989	1,500,000	300,000	25,000	1,200	240,000	5,000
1990	1,500,000	300,000	25,000	1,500	280,000	5,000
1991	1,500,000	300,000	25,000	1,800	300,000	5,000
1992	1,500,000	300,000	25,000	2,000	330,000	5,000
1993	1,500,000	300,000	25,000	2,250	360,000	5,000
1994	1,500,000	300,000	25,000	2,500	390,000	5,000

(資料 5. による。)

6. 3 B P S に於て製造されてきた生物製剤の現況及び評価は次表のように整理されよう。表の中で、アンダーラインはその重要性を強調したものである。  
(前掲4. 2 表1. 参照)

表 4.

[細菌性ワクチン・トキソイド]	
1. コレラ・赤痢・腸チフス ワクチン	既に製造中止
2. コレラ ワクチン	効果に疑問あり。製造停止が可。
3. コレラ・腸チフス ワクチン	効果に疑問あり。製造停止が可。
4. 腸チフス ワクチン	効果に疑問あり。安全性に問題あり。製造停止が可。
5. D P T ワクチン	<u>E P I 推進に不可欠。製造を確立、強化し、無細胞型 D P T ワクチンの導入を計る。</u>
6. 破傷風トキソイド	<u>母子保健向上に必要。製造強化。</u>
7. 液状 B.C.G.	既に製造中止。
8. 凍結乾燥 B.C.G.	<u>E P I 推進に不可欠。製造強化。</u>
-----	
[ウイルス・ワクチン]	
9. 液状痘苗	既に製造中止。
10. 凍結乾燥痘苗	製造の要なし。
11. 人体用 S e m p l e 型狂犬病ワクチン	安全性に問題あり。製造停止 乳飲みマウス脳ワクチン、あるいは鶏胚細胞培養ワクチンの製造に転換。
12. 動物用 Flury 株狂犬病ワクチン	これを B P S で製造することには財政的に問題あり。
-----	
[治療血清]	
13. 破傷風血清	<u>必要。製造強化。</u>
14. 抗コブラ蛇毒血清	<u>必要。製造強化。</u>
-----	
[診断剤]	
15. ツベルクリン	<u>E P I 推進に必要。製造継続。</u>
-----	
[その他]	
16. Oresol	<u>当面製造の要あり。将来の製造要検討。</u>

6. 4 BPSが今後新しく生産を考慮しつつある生物製剤に対する評価は次表のように整理されよう。(前掲4. 3 表2参照) アンダーラインは前節と同様、重要な評価を示している。

表 5.

[ウイルス・ワクチン]	
17. 経口ポリオ・ワクチン	<u>バルクを輸入し製剤化.</u>
18. はしかワクチン	<u>バルクを輸入し製剤化</u> ; 将来製造を考慮.
19. 風疹ワクチン	将来製造を考慮.
20. おたふくかぜワクチン	将来製造を考慮.
21. 麻疹・風疹・おたふくかぜワクチン	バルクを輸入し製剤化. MMR components の製造が可能となった段階で製造を考慮.
22. 細胞培養狂犬病ワクチン	<u>バルクを輸入し製剤化</u> ; 将来製造を考慮.
23. 血漿由来B型肝炎ワクチン	当面トンガ方式による; <u>将来必要あれば製造を考慮.</u>
24. Recombinant B型肝炎ワクチン	<u>バルクを輸入し製剤化.</u>
25. 不活化ウイルスワクチン	製造の可能性を検討する必要がある. 当分の間製品輸入が可
-----	
[細菌ワクチン]	
26. 無細胞DPTワクチン	速やかに導入、製造を考慮する.
27. 弱毒腸チフスワクチン	製造を検討.
28. 細菌多糖類ワクチン	当分の間製品輸入が可.
-----	
[治療血清]	
29. コブラ以外の抗蛇毒血清	製造を検討.
-----	
[血液製剤]	
30. ヒト乾燥血漿	将来製造を検討; AIDS要注意.
31. ヒト免疫グロブリン	上に同じ

6. 5 B P S に於て今後製造または製造を考慮すべきワクチン  
 上記の表 4. , 表 5. の検討から、今後製造あるいは製造を考慮すべきワクチン類は以下の様に分類及び考察することが出来る。

表 6.

<u>I. E P I ・母子保健向上に不可欠で、特に製造強化を要するもの:</u>	
(5)* D P T ワクチン	EPI用. 製造技術を確立. 製造強化. 速やかに (26)無細胞 D P T ワクチンを導入し、全菌体型からの転換を計る。
(8) 凍結乾燥 B.C.G.	EPI用. 製造強化.
(17) 経口ポリオ・ワクチン	EPI用. バルクを輸入し製剤化.
(18) はしかワクチン	EPI用. バルクを輸入し製剤化.
(6) 破傷風トキソイド	母子保健向上用. 製造強化.
(15) ツベルクリン	母子保健向上用. 製造継続.
<u>II. 治療用として製造強化が必要なもの:</u>	
(13) 破傷風血清	
(14) 抗コブラ蛇毒血清	
<u>III. 将来一貫製造の可能性を考慮すべきもの:</u>	
(27) 弱毒腸チフスワクチン	
(18) はしかワクチン	
(29) コブラ以外の抗蛇毒血清	
(30) ヒト乾燥血漿	A I D S 要注意.
(31) ヒト免疫グロブリン	上に同じ
<u>IV. 将来輸入バルクを製剤化し、その後一貫製造を考慮すべきもの:</u>	
(19) 風疹ワクチン	
(20) おたふくかせワクチン	
(21) 麻疹・風疹・おたふくかせワクチン (MMR ワクチン)	MMR components の製造が可能となった段階で製造を考慮.
(22) 細胞培養狂犬病ワクチン	
(23) 血漿由来 B 型肝炎ワクチン	当面トンガ方式による; 将来中国方式による製造を考慮.
(24) Recombinant B 型肝炎ワクチン	Biotechnology の導入が必要.
<u>V. 製品輸入を可とするもの:</u>	
(25) 不活化ウイルスワクチン	
(28) 細菌多糖類ワクチン	
<u>VI. 当面製造を必要とするが、将来の製造を検討すべきもの:</u>	
(16) Oresol	

\* ( ) の数字は、前 2 表を参照するための製剤番号である。



## 6. 6 将来生産すべき生物製剤の選択

BPSの現状とその陣容の構成及び練度から考えて、上記表6. に示されたものの中から、EPIの推進に不可欠なものとして、次のような選択が有り得る。

製造能力を強化して一貫生産するものとしては

- (5) DPTワクチン（全菌体型）
- (8) BCGワクチン（凍結乾燥）
- (6) 破傷風トキソイド
- [(23) 血漿由来B型肝炎ワクチン]

バルクを輸入し、これを最終製品に製剤化するものとして

- (18) はしかワクチン（凍結乾燥）
- (17) 経口ポリオワクチン

更にこれに類するものとして

- (15) ツベルクリン

を選択するのが賢明と考えられる。

これらのワクチンの内、(5),(8),(6),(23)については既にWHO・WPROのワクチン開発プロジェクトの一環としての技術的支援が与えられつつあるが、これとてこれらワクチン生産の単緒が開かれたに過ぎない。これらの計画の推進には尚多くの支援・協力が必要である。

7. 可能と考えられる協力の枠組み

視察の結果(5.)及び6.に於ける検討の結果、さしあたりBPSに対しては以下の様に協力を行うのが有効であると思われる。

i. 現在製造の行われている製剤の内、BCGワクチンに関しては、技術面に於いてはWHOの指導が得られているので、施設を改善によってハード面から製造の強化に協力する。) )

ii. 試験製造が進行中であるDPTワクチンについては、WHOの現在の指導方針の通り百日咳に関しては全菌体型ワクチンを採用することとし、ハード面に於いてはD、P、Tそれぞれのコンポーネントの製造が可能となるよう支援し、ソフト面に於いてはアジュバントへの吸着、最終バルクの調製等に関して技術供与を計る。(わが国で用いられている無細胞型百日咳ワクチンの導入は、BPSの現在の技術水準からみて、全菌体型ワクチンの製造経験が確立された後に行うべきであろう。)

III. B型肝炎ワクチンについても現在進行中のWHOによるプロジェクトが実施可能となるよう、施設、設備、技術の全ての面で協力する。

(以上の3種の製剤の製造の協力は、前述したようにWHO・WPROによって開始されたワクチン開発プロジェクトと密接な関連を持つこととなるが、実質的にはわが国の協力が主体となることによって初めて成果が期待されるものである。)

iv. BPSに於いて生産される製剤全ての最終製品化のためのバルク混合、分注、凍結乾燥、包装、貯蔵(冷蔵保存)、出荷などのための中央施設を建設する。

v. 全製剤の製造管理、品質管理のために「品質管理棟」を建設する。

以上の各項全ての実行に関しては、ハード面に於いても、ソフト面に於いてもWHOのGMP標準(或はASEANのGMPガイド・ライン)を充すことが必要であるから、協力の主点は、個々のワクチン生産の技術的支援よりはむしろ、ワクチン生産そのもののマクروسコピックな立場からの協力となるべきである。

表 6. は以上を枠組みとして一覧したものである。

表 6.

## 協力の枠組み

協力項目	必要な支援	関連を予想される機関 (関連プロジェクト)
1. Diphtheria Toxoid の製造 Tetanus Toxoid の製造 百日咳 vaccine の製造	製造施設新設#4 Fermenter technology 同上 同上	JICA (GA) WHO/WPRO [JICA(TC)] " " WHO/WPRO Vaccine Development Project #1
2. BCG vaccine の製造	建て屋の #4 技術的指導	JICA (GA) WHO/WPRO WHO/WPRO BCG Project #2
3. Hepatitis B vaccine の製造	製造施設新設#4 技術移転	JICA (GA) WHO/WPRO [JICA(TC)] WHO/WPRO HB Vaccine Project #3
4. Vaccine の製剤化 輸入Bulk の製剤化 (Blending, Packaging, Filling, Lyophilizing, etc.)	製造施設新設 #4 技術移転	JICA (GA) JICA (TC)
5. 品質管理 (In-process control) (Final product control)	施設新設#4 技術移転	JICA (GA) JICA (TC)
6. 国による検定等 (B F A D 強化)	技術移転	JICA (TC)

(GA): 無償協力; (TC): 技術協力

#1, #2, #3 : 既に一部着手されている。

#4 : 施設は何れも、GMPについてのASEANガイド・ラインを充すことが必要である。

## 8. 結 語

且て Alabang ワクチン製造所は、途上国における標準的な能力を備えていた。しかし長期にわたる政治的、社会的混乱のために現在のような同情すべき現状に立至ってしまった。これは比国国民の罪ではない。

Alabang Biological Production Service の近代化に関しては、たとえ多くの困難が予想されようとも、わが国としての援助、協力の方針が考慮されてしかるべきであると考ええる。

i. 比国に於ける民生向上のために E P I 計画の推進が重要であることについては、今更言を要しない。さらに 1990 年以降の E P I 計画の実行を思うとき、比国は可能な限りのワクチン類補給の自助努力を行うことが必要となる。

i i. 幸いにして、ヒ国に対してのわが国の医療協力は、レイテに於ける住血吸虫症の制圧を始め、熱帯病研究所 (R I T M)、医薬食品局 (B F D A) など高度な協力が行われ、その成果も著しい。しかし、同じく比国国民の保健に密着する予防接種剤生産のための機関が旧態のままに何等の改善策が考慮されないことは、甚だしく均衡を失するものであろう。

i i i. その具体的方針に関しては該国政府が国外からの助力を受けて行った調査結果の中にも多くの提言がある。しかし、その多くは状況の分析に於て十分とは言えず、現実に対処するための頼りにはならない。わが国としては、しっかりとした現状調査と分析を行い、その上にたって先方国と実効あり且つ定着性のある方策を討議することが急務である。

i v. Dr. K i n t a n a r から示された比国側の要請は、こうした観点から、極めて説得性があり、現実を直視したものと言えよう。

## 9. 資料 リスト

1. Integrated Health Care Services, Inc.(INTERCARE): Alabang Vaccine Complex A Medium-Term Development Plan.  
Vol.I Summary (Main Report), August 1987.  
(この部分の邦訳は JICA 医療協力部: アラバン・ワクチン複合企業地区 中期開発計画. (フィリッピンワクチン製造プロジェクト資料) 1988年2月.)  
Vol.II Annex I : A Technical Study of the Alabang Vaccine Complex, September 1987.  
Vol.III Annex II : Marketing Practice, September 1987.  
Annex III: Diversification Study, September 1987.  
Annex IV : Organization Study, September 1987.  
Annex V : Financial Study, September 1987.  
Vol.IV Annex VI : Physical Development Study, September 1987.  
(Plus As-built Plans under separate cover)  
Vol.V Annex VII: An Evaluation of the Alabang Vaccine Laboratory Complex, September 1987.
2. WPRO, WHO: Note for the Record; Discussion on HB immunization programme for the Philippines held at WR, Manila's office on 16 May 1989. May 1989.
3. 高橋 隆: WHO Consultant Assignment Report draft; Biological Production Service に於けるワクチン製造に付いて. Sept. 1988.
4. Tomo Usadi: WHO Consultant Assignment Report; DPT vaccine production. April 1989.
5. BPS: Target (in doses) of EPI Vaccines.; an informal information, June 1989.
6. BPS: Accomplishment report of the Administrative Division, Jan.-May 1989. an informal information, June 1989.
7. UNIDO: General Recommendation and Specific Recommendation. 1988.
8. BPS: Building Location and Floor Plans. July 1989.
9. San Juan, Manuel A.(BPS): Pertinent information regarding the buildings of BPS. June 1989.
10. Office of the Secretary, B.O.H.: Plantilla of personnel and salary adjustment under NCC 51 (As of January 1988), for BPS.

11. Office of the Secretary, B.O.H.: Newly approved Positions for BPS., 1989?.

12. Leaflets of Biologicals currently produced in BPS:

- El Tor vaccine (Cholera vaccine)
- Typhoid vaccine
- Cholera Typhoid vaccine
- Freeze-Dried BCG vaccine
- Tetanus toxoid
- Rabies vaccine for Human Use
- LEP Rabies vaccine for Dogs
- Antivenin, Philippine Cobra *naja-naja philippinensis*, anti-snake bite serum

13. Leaflets of Vaccines currently imported into the Philippines:

- DPT vaccine
- Oral Poliovirus vaccine
- Measles vaccine