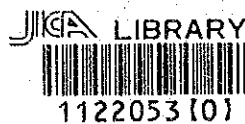


インドネシア共和国
生ワクチン製造基盤技術プロジェクト
終了時評価調査報告書

平成 6 年 6 月
(1994年 6 月)

国際協力事業団
医療協力部

インドネシア共和国
生ワクチン製造基盤技術プロジェクト
終了時評価調査報告書



28338

平成6年6月
(1994年6月)

国際協力事業団
医療協力部

国際協力事業団

28338

序 文

インドネシア国生ワクチン製造基盤技術プロジェクトは、平成元年6月9日に締結されたR/D（討議議事録）に基づき、平成元年9月1日より協力が開始され、現在に至っています。

国際協力事業団は、技術移転の効果を評価し、今後の対処方針の参考とするため、小早川隆敏国際協力事業団医療協力部長を団長とする評価調査団を、平成6年6月13日から6月20日まで派遣しました。本報告書は、その調査結果を取りまとめたものであります。

ここに、本調査団の団員各位ならびに調査団派遣にご協力をいただいた関係各位に対し、心より感謝の意を表するとともに、今後の本件プロジェクトの実施運営にあたり、一層のご理解とご協力をお願いする次第です。

平成6年6月

国際協力事業団
理事 小澤大二

目 次

第1章 評価調査団の派遣	1
1-1 評価調査団派遣の経緯と目的	1
1-2 調査団の構成	1
1-3 調査日程	2
1-4 主要面談者	2
1-5 終了時評価の方法	3
第2章 協力実施の経過	4
2-1 相手国の要請内容と背景	4
2-2 暫定実施計画（T S I）	4
2-3 他の協力事業との関連性	4
第3章 目標達成度	9
3-1 上位計画との整合性	9
3-2 案件目的の達成状況	9
3-3 アウトプット目標の達成状況	14
3-4 インプット目標の達成状況	26
第4章 案件の効果	46
第5章 自立発展の見通し	47
5-1 組織的自立発展の見通し	47
5-2 財務的自立発展の見通し	47
5-3 物的・技術的自立発展の見通し	48
第6章 フォローアップの必要性	49
第7章 評価結果総括	50
7-1 評価の総括	50
7-2 教訓と提言	50
資料	
1 ジョイント・エバリュエーション・レポート	53

第1章 評価調査団の派遣

1-1 評価調査団派遣の経緯と目的

インドネシア共和国政府は、WHOのEPI（免疫拡大計画）を受け、同国の第4次5カ年計画のなかで、乳幼児の死亡率低下を重点目標に掲げた。しかしながら、ポリオおよび麻疹の両ワクチンとも先進国のワクチンメーカーに依存しており、その購入の経費の増加、さらに適期に供給する困難さなどの問題があった。このような背景のもとに、インドネシア共和国政府は両ワクチンを自国で一貫製造する方針を立て、わが国に対してPerum Bio Farma（生物製剤公社）に対する技術協力を要請してきた。当事業団は、1989年6月に実施協議調査団を派遣し、先方政府とR/Dの署名を行い、1989年9月1日より、生物製剤公社に対する麻疹およびポリオのワクチンの製造に関する基盤技術を移転することを目的に、5年間の協力を実施してきた。1994年6月に派遣された本調査団は、協力期間終了を1994年8月31に控え、これまでの協力の内容および実績とその成果について先方と合同で評価し、評価結果から教訓および提言を導き出し、今後の協力のあり方や実施方法改善に貢献することを目的としたものである。

1-2 調査団の構成

	担 当	氏 名	所 属
団長	総 括	小早川隆敏	JICA医療協力部長
団員	ポリオ評価	橋爪 壯	財団法人日本ポリオ研究所理事長
団員	ポリオ評価	土居 穰	財団法人日本ポリオ研究所常務理事
団員	麻疹評価	吉田 巖	財団法人阪大微生物病研究理事長付
団員	麻疹評価	宮武 克昌	財団法人阪大微生物病研究観音寺研究所 製造第二部課長補佐
団員	計画評価	吉田 弘	国立予防衛生研究所ウイルス第二部
団員	企画調整	笛吹 弦	JICA医療協力部医療協力第一課

1-3 調査日程

月 日	曜 日	業 務 内 容
6月13日	(月)	成田→ジャカルタ
6月14日	(火)	JICA事務所表敬 保健大臣表敬 BAPPENAS
6月15日	(水)	ジャカルタ→バンドン
6月16日	(木)	Bio Farma表敬、視察 個別会議（ポリオ関係、麻疹関係）
6月17日	(金)	全体会議、エバリュエーションレポート作成
6月18日	(土)	資料整理 小早川団長、笛吹職員移動（バンドン→ジャカルタ）
6月19日	(日)	資料整理
6月20日	(月)	バンドン→ジャカルタ エバリュエーションレポート署名 JICA事務所報告 日本大使館報告
6月21日	(火)	ジャカルタ→東京（帰国） ジャカルタ→大阪（帰国）

1-4 主要面談者

(1) インドネシア側

・ B A P P E N A S

Dr. Fasli (Head, Bureau for Health)

・ 保健省

Dr. Sujudi (Minister of Health)

Dr. Wisnu (Director General of Food and Drug Control)

Dr. Hadi (Director General of Communicable Disease Control)

・ P E R U M B I O F A R M A

Dr. Darodjatun (President Director)

Dr. Djoharsja (Finance Director)

Dr. Thamrin Poeloengan (Marketing Director)

Dr. Maman Hidayat (Production Director)

Dr. Sanpurno (Planning and Development Director)

Dr. Benny Kaligis (Bureau of Viral Vaccines Production)

(2) 日本側

・在インドネシア日本大使館

森口 裕 一等書記官

高山 昌也 二等書記官

・JICA事務所

岡崎 剛 所長

斉藤 直樹 次長

渡辺 学 所員

・派遣専門家

大畑 英雄 チームリーダー

岩本 孝 機材保守・管理

安藤 光廣 業務調整

1-5 終了時評価の方法

1993年5月の計画打合せ専門家チーム派遣時に、双方で合意した評価のインディケータ一案に修正を加えたものを用いて、プロジェクトの目標達成度を測り、本調査における協議結果をジョイント・エバリュエーションレポートとして取りまとめる。

そのうえで、今後のプロジェクトの自立発展性およびフォローアップの必要性を検討する。

第2章 協力実施の経過

2-1 相手国の要請内容と背景

インドネシア共和国における第4次5カ年開発計画（1985～1989年）では、予防接種による伝染病対策を通じ、国民の健康増進、特に乳幼児死亡率の低下に力を入れることとし、1989年末までに乳児死亡率を90.1/1,000出生から70/1,000出生に、5歳以下の幼児死亡率を178/1,000出生から140/1,000出生に低下させる目標を立てた。そのため、乳幼児死亡の大きな原因のひとつであるポリオと麻疹を予防をすべく、両疾病のワクチン接種率を1989年末までに最低65%まで引き上げる計画を立てた。これに基づき、両ワクチンの自国生産体制を早急に確立することとし、1984（昭和59）年度経協年次協議の場において、保健医療案件中第1位の順位を付して本件プロジェクトを要請してきた。

2-2 暫定実施計画（T S I）

暫定実施計画（T S I）は表1のとおりである。

2-3 他の協力事業との関連性

（1）無償資金協力事業

本プロジェクトは、1986年に実施した予備調査をもとに、国内関係者が技術協力プロジェクトとしての妥当性を検討したところ、旧来のBio Farmaの施設とは別に施設整備することを前提に、協力を行う方針を打ち立てた。これを受け、無償資金協力事業により生ワクチン製造および品質管理施設整備のための基本設計を行うこととし、そのコンセプトのなかには将来的にも国際的なGMP (Good Manufacturing Procedure)規格に合致することが取り入れられている。無償資金協力による施設整備は大きく2期に分れ、1期目で麻疹ワクチン製造施設および品質管理部、2期工事によりポリオワクチン製造部および動物舎の建設、整備が行われた。そして、より設備を充実させるために、ポリオワクチン製造関係に追加的に第3期の無償資金協力が行われた。

また、本施設に設置する機材は、当初計画額が無償資金協力事業のみでは負担が不可能なため、技術協力計画により供与機材費で一部負担することとなっている。したがって、技術協力計画と無償資金協力による建物および設備整備計画は、常に進捗状況を確認しつつ推進されてきた。

1991年3月に、麻疹ワクチン製造施設関係第1期分の先方への引き渡しがあったが、同時に供与機材費、携行機材費による機材の調達が行われ、順調に麻疹ワクチンの製造を開始することが可能になった。また同様に翌1992年には、ポリオワクチン製造施設第

表1 暫定実施計画 (T S I)

(1) TENTATIVE SCHEDULE OF IMPLEMENTATION

	1st year					2nd year					3rd year					4th year					5th year											
	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
GENERAL PLAN																																
1. General Objective																																
(1) Measles Vaccine																																
a) Basic technology transfer																																
b) Pilot production																																
c) Routine production																																
(2) Poliomyelitis Vaccine																																
a) Transfer of production technology																																
b) Blending																																
c) Routine production																																
2. Japanese Expert																																
(1) Measles Vaccine																																
a) Measles vaccine production control and basic technology																																
b) Quality control and quality assurance																																
c) SPF eggs production																																
d) SPF eggs monitoring																																
e) Large-scale tissue culture																																
f) Dispensing and related technology																																
g) Freeze-drying																																
h) Sero-epidemiological methods																																
i) Routine production on-the-job training																																
(2) Poliomyelitis Vaccine																																
a) Poliomyelitis vaccine production control and basic technology																																
b) In-process quality control tests and quality control for final product																																
c) Neurovirulence test																																
(3) Coordinator																																
3. Counterpart Training in Japan																																
(1) Measles Vaccine																																
a) Production control and basic technology																																
b) SPF eggs production																																
c) SPF eggs monitoring																																
d) Basic technique *																																
e) Dispensing and related technique																																
f) Freeze-drying																																
(2) Poliomyelitis Vaccine																																
a) Production control and in-process quality control																																
b) Neurovirulence																																
c) Quality control for final product																																
4. Mission																																
Implementation team : Planning & consultation team : Advisory team : Evaluation team																																

* Counterparts on 'Basic technique' will be accepted as participants of the group training course of 'Biological Products Technology'.
 Note : This schedule is formulated tentatively on the assumption that necessary budget will be acquired by both sides.
 This schedule is subject to change within the scope of the 'Record of Discussions' if necessity arises during the course of implementation of the Project.

(2) TENTATIVE SCHEDULE OF IMPLEMENTATION

	1st year		2nd year		3rd year		4th year		5th year	
	1989	1990	1990	1991	1991	1992	1992	1993	1993	1994
	123456789101112	123456789101112	123456789101112	123456789101112	123456789101112	123456789101112	123456789101112	123456789101112	123456789101112	12345678
POLIOMYELITIS VACCINE										
1. General Objective										
(1) Transfer of production technology										
(2) Blending										
(3) Routine production										
2. Project Activity										
(1) Preparation of anti-polio rabbit sera										
(2) Establishment of cell and virus culture										
(3) Establishment of in process quality control technique										
(4) Preparation of seed virus										
(5) Accumulation of neurovirulence test data for NV reference viruses										
(6) Production of pilot product										
(7) Test use of the pilot product in fields										
3. Counterpart Training in Japan										
(1) Production control and in-process quality control										
(2) Neurovirulence										
(3) Quality control for final product										
4. Japanese Expert										
(1) Poliomyelitis vaccine production control and basic technology										
(2) In-process quality control tests and quality control for final product										
(3) Neurovirulence test										
5. Mission (same as the Tentative Implementation Schedule of Measles Vaccine)										
	Implementation team		Planning & consultation team		Advisory team		Evaluation team			
			Inspection of facilities by WHO				Examination of trial product by WHO			

Note : This schedule is formulated tentatively on the assumption that necessary budget will be acquired by both sides.
 This schedule is subject to change within the scope of the "Record of Discussions" if necessity arises during the course of implementation of the Project.

KF
A

(3) TENTATIVE SCHEDULE OF IMPLEMENTATION

MEASLES VACCINE	1st year		2nd year		3rd year		4th year		5th year	
	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
1. General Objective										
(1) Basic technology transfer										
(2) Pilot production										
(3) Routine production										
2. Project Activity										
(1) a) Preparation of guidelines and S.O.P. for production and quality control										
b) Transfer of basic technology for production and quality control										
(2) Field clinical trials of the vaccine produced from the Japanese strain of measles virus for acceptance										
(3) Production and monitoring of SPF eggs										
(4) Production and laboratory quality assurance of the pilot product										
(5) Test use of the pilot product in fields										
(6) On-the-job technology transfer for routine production										
3. Counterpart Training in Japan										
(1) Production control and basic technology										
(2) SPF eggs production										
(3) SPF eggs monitoring										
(4) Basic technique *										
(5) Dispensing and related technique										
(6) Freeze-drying										
4. Japanese Expert										
(1) Measles vaccine production control and basic technology										
(2) Quality control and quality assurance										
(3) SPF eggs production										
(4) SPF eggs monitoring										
(5) Large-scale tissue culture										
(6) Dispensing and related technology										
(7) Freeze-drying										
(8) Sero-epidemiological methods										
(9) Routine production on-the-job training										
5. Mission (same as the Tentative Implementation Schedule of Poliomyelitis Vaccine)										

* Counterparts on 'Basic technique' will be accepted as participants of the group training course of 'Biological Products Technology'.
 Note: This schedule is formulated tentatively on the assumption that necessary budget will be acquired by both sides.
 This schedule is subject to change within the scope of the 'Record of Discussions' if necessity arises during the course of implementation of the Project.

2期分の引き渡しも終わるころに、供与機材、携行機材による機材調達も行い、ワクチン製造が開始された。

(2) 研修事業

① 生物製剤技術集団研修コース

1987年より5年間の予定で財団法人 阪大微生物病研究会が受入れ母体になって、集団研修事業が実施されていた。当コースは、麻疹生ワクチンのほか、生物製剤に関する製造および品質管理技術を研修する目的で設置されている。本件プロジェクトに割り当てられている研修員枠以外に、当コースを活用することで、数多くの研修員を受け入れることが可能になった。本研修コースにて、麻疹ワクチン関係のスタッフ5名の研修員 (Mr. Tatang, Ms. Dindin, Mr. Juliman, Mr. Basit, Mr. Aman) を受け入れた。

② 動物医薬品検定第三国研修

JICAは農水省案件として、ジャカルタ近郊に位置するボゴールの動物医薬品検定センターに対し、技術協力を行ってきた。プロジェクト終了後、第三国研修が開始され、日本人専門家らの指導によって動物用生物製剤に関するさまざまな技術指導が続けられている。

当プロジェクトでは、動物ワクチン製造用のSPF卵の製造および品質管理を行っており、Bio Farmaのプロジェクトと共通の技術を持っている。特に、SPF卵モニタリング用各種ウイルス抗原の調製技術は、両者とも必要不可欠な技術である。そこで、両者の人事交流を通して、互換性のある技術について効率よく研修を行うこととし、1993年よりBio Farmaのスタッフを研修に出した。

第3章 目標達成度

3-1 上位計画との整合性

インドネシア第5次国家計画では、乳児死亡率を58（対出生1,000）から49に引き下げる計画を持っていたが、そのためには乳幼児へのワクチンの接種率を高めると同時に、安定的なワクチン供給体制を築くことが重要な課題であった。また、1993年に示された第2次長期開発計画（PJP11、レペリタ6からレペリタ10まで）では、最終的には25まで引き下げる計画を持っている。本プロジェクトはこのようにインドネシア国の感染症対策の一環として、大きく貢献するものである。

1989年9月より協力を開始した本プロジェクトは、5年間の協力期間のなかで、麻疹およびポリオの生ワクチン製造と品質管理の基盤技術を移転し、インドネシア国での両ワクチンの自給体制をサポートするものであった。両ワクチンとも他の途上国では製造困難であり、初めての経験であることから、実施協議調査団派遣時には、5年間の協力のターゲットを基盤技術の移転にとどめ、フルスケールの製造はインドネシア側の努力によるものとして双方確認している。しかし、プロジェクトは予想以上に急速なスケジュールで動き、麻疹ワクチンは年間750万ドースが生産可能になった。これはインドネシア国の年間の新生児約500万人に必要とされるワクチンの量である。また、ポリオワクチンはプロジェクト終了後の翌年1995年には、国家必要量2000万ドース（3回接種分）の生産が可能になる予定である。

また保健省によれば、現在のところインドネシア国はNIDs（National Immunization Days）を設定してワクチン接種を行っていないが、5歳以下を対象としたNID方式に移すことを検討しており、そうなるとワクチンが当初計画よりさらに必要となるとのことであった。なお、その場合、麻疹ワクチンは1875万ドース、ポリオワクチンは5000万ドース必要とのことであった。いずれにせよ、本プロジェクトの成果をもとに、今後はBio Farma独自で生産計画を立て、自立していくことが期待される。

3-2 案件目的の達成状況

(1) ポリオワクチン

① 総括

1991年8月、技術移転計画について、現地で打合せを行った際、基盤技術移転の定義について、Bio Farma側と意見が分かれた。すなわち、日本側は、1、2、3各型単価バルクを製造し、その量を蓄積するなかで、「製品となる3価混合和ワクチン（Trivalent Oral Poliomyelitis Vaccine-TOPV）を量産スケールで120万人分つくる

までを基盤技術としたい」としたが、Bio Farma 側は「インドネシアの年間必要量 2000万人分ができるまで」を希望した。

その時点では、Bio Farmaでサルウイルス汚染のないカニクイザルを確保できる見通しも立たず、ポリオ製造施設も建設中で、TOPV2000万人分を毎年供給できる状況になるのは1996年ころとなると見込まれたため、ともかく単価バルクをできるだけ蓄積し、TOPVの製造量を1993年の120万人分から次第に増量しようという合意で始動した。

1993年後半より、Bio Farmaはカニクイザルの供給国という地の利を生かし、野生妊娠ザルから仔ザルを得る方法から、1994年には自家繁殖仔ザルの供給が可能となり、細胞培養、ウイルス培養技術も向上して、1994年6月現在では、単価バルクでは1型6バルク、2型2バルク、3型3バルク、合計11バルクの製造に成功し、TOPVは4ロット約480万人分の製造に成功しており、当初の計画より約1年早いピッチで進行している。インドネシア衛生省は、1994年3月12日付にてBio Farmaにポリオワクチン製造承認をした。

このように予定より早い製造実績は、基盤技術移転が順調に進んだことの査証となり、ワクチン製造に起こりがちな不測の事故（たとえば大規模な感染性因子による汚染事故など）がないかぎり、Bio Farmaは、1995年中に年間2000万人分の製造目標を達成できる技術レベルまで到達したと考えられる。

② 項目別進捗度

a. 抗ポリオウイルスウサギ血清の調製

本抗血清は、製造した各型ポリオウイルス液中に、ポリオウイルス以外のサルやヒト由来の外来性ウイルスが迷入していないかを調べる、外来性ウイルス否定試験に使用するので、各型ポリオウイルスに対し特異性が高く、他のウイルスに対する交差中和能がない高品質の抗体が要求される。このような高品質抗血清を得るためには、高度な技術と長期間を要するため、本プロジェクト開始と同時に最優先のテーマとしてきたが、到達度は80%程度で、各型ウイルスに対して、十分量調製できておらず、今後の課題として残った。

本格製造に関する品質管理作業に追われて、抗血清作りに人手が割けない様子なので、特に専任の責任者を指定して調製するよう指導している。

b. 製造用細胞培養とウイルス培養技術の確立

細胞培養技術には、細胞基質のもととなるサルの供給も含む。サル腎培養細胞中にサルウイルス汚染のない、いわゆるクリーンな細胞を得るためには、JPRIの経験で自家繁殖仔ザルの確保が必須と考えられたが、プロジェクト発足当初は望む

べくもなく、次の3つのステップを計画し実行した。

- i 野生親ザルでフォーミーウイルス抗体陰性ザルの使用
- ii 野生妊娠ザルからBio Farmaで生まれた仔ザルの使用
- iii Bio Farma内個別ケージでmating、繁殖仔ザルの使用

現在ii、iiiで得た仔ザルを製造に使用しており、iiiの仔ザルを使用する場合、年間約60頭で、2000万人分のTOPV製造が可能となろう。

細胞培養、ウイルス培養技術は完全に近い技術を習得している。しかし、ウイルス感染価をあげる技術は、ワクチン製造技術の限りないテーマであり、Bio Farma側も経験を積むなかで認識することとなろう。

c. 製造工程中の品質管理技術の確立

多岐にわたる品質管理技術移転はほぼ完了し、あとはBio Farma側で経験を積み、種々の問題に遭遇、解決するなかで本当の自分の技術を身につけることとなろう。たとえばワクチンの結核菌否定試験で陽性となり、菌コロニーについて調べた結果、結核菌ではなく、しかも技術的エラーによる汚染であることを知ったケースなどはよい経験の例である。

全体としての到達度は80%程度であるが、次の点は当分日本側から援助を続ける必要がある。

- i サル免疫不全ウイルス(SIV)抗体検査用抗原
- ii サルフォーミーウイルス抗体検査用抗原
- iii サルSV40ウイルス否定試験用ミドリザル腎細胞

d. 製造用種ウイルス

現段階で、Bio Farma独自に製造用ポリオ1、2、3各型種ウイルスを調製する能力はないが、JPRIよりJICAを通じてBio Farmaに供与した種ウイルス量は、Bio Farmaが目標とする量をfull生産しても10年以上分あり、今後製造を繰り返すなかで、独自の種ウイルスを製造する技術と知識を得ることになる。

e. 神経毒力試験データの蓄積

サルによる神経毒力試験(NVT)は、ポリオワクチンの安全性に関する最も重要な試験で、特殊な技術と経験を要することから、WHOはポリオワクチン製造を目指す製造所に対し、この技術を持つ技術者を有するか、また、NVT用WHO参照ウイルスについて、繰り返しNVTを行った成績を審査することを認可の要素としている。Bio Farmaは、WHO参照ウイルスとBio Farmaが定めた参照ウイルスについて、その神経毒力の指標である病理組織学的試験成績(lesion score)を蓄積しつつあり、その成績から判断すると、十分独自に再現性のあるNVTを行う技術

を習得できたと判断される。

f. 試験製造

基盤技術移転の第1の目標とした、TOPV Lot 115万5600本(115万6000人分)を1993年8月31日に完成し、Bio Farma品質管理部門でWHO基準に適合することを確認している。

g. 試験製品の野外交種試験

野外交種について、当初からインドネシア側が独自に実施することを確認しており、本プロジェクトとしては関与していないが、Bio Farma側から、1994年初め、Yogyakartaにて約100名の子どもを対象に3回投与の野外交種試験が実施されたという情報を得ている。

(2) 麻疹ワクチン

① 総括

麻疹ワクチンについては、当初計画どおり、またそれ以上にプロジェクトが進捗し、各目標をすべて達成でき、1994年8月末日をもって5カ年のプロジェクトを終了することとなった。

ワクチン製造におけるFundamental Technology Transfer(基盤技術の移転)というプロジェクトであったが、現在ではその域を超え、昨年1993年初旬、国産ワクチンの供給を開始し、本年1994年より100%自給できるまでになっている。製造規模も、当初の国家目標の750万ドースの2倍の1500万ドースのワクチン製造が可能となっている。

また、WHOより近隣諸国への供給を依頼されているようであるが、現状では考えていないようである。

② 項目別進捗度

a. SPF卵の製造、SPF鶏のモニタリング、世代交代(現在4代目)も順調で、必要十分量のSPF卵を原液製造し、品質管理試験に供給できている。

- ・原液を大量にストックできたため(向こう10年分)、原液製造を休止する予定があったが、SPF鶏のメンテナンス、製造技術の維持のため、少量ずつでも継続してしていくことをリコメンドした。

- ・SPFモニタリング、品質管理試験に必要な抗原・抗体などの材料の自国での調製については、現在3カ月の予定で微研でアンティック氏がカウンターパート研修中であり、この研修をもってすべてを終了し、現地調製が可能となる。

b. 原液製造については、毎週培養で原液製造を続けており、コンタミもほとんど

なく、高タイターの原液を確保できている。

- ・ 国家目標の750～1000万ドースのワクチンを製造するための原液製造量は、現在の製造スケールで2～3カ月で可能となる。
 - ・ 現在までに1000L以上の原液を製造してきており、現在ストックしている原液だけで向こう10年分のワクチンが製造できる量である。
 - ・ Bio Farma では大量に原液が確保できたため、またストックするためのディープフリーザーの不足により原液製造を休止する考えもあったようだが、技術の風化を防ぐために製造を休止せず、適切な規模で製造を継続することをリコメンドした。
 - ・ 原液製造については、1992年まではコンタミの危険性を考え、1 Single Harvest→1 Bulkだったが、その技術も向上し、現在では3 Single Harvest→1 Bulkとなっており、これにより品質管理の労力の軽減も図られている。
 - ・ ワーキングシード(製造用種ウイルス)についても、シードロットシステムを構築して確実に使用、保管されており、現在、12年分のシードを確保している(マスターシードは前回と同様に調製すれば400年分の量を保有)。
 - ・ 仔牛血清の現地調製については、技術的、世界的な迷入ウイルスの問題もあり、しばらくは現在のまま輸入を継続していくことで一致した(年間必要量160L：製造100L、品管60L)。
- c. 最終製品のワクチンの製造については、毎週1回の凍結乾燥(3万3000本、33万ドース)を連続して実施しており、現在までに60ロット、1800万ドースの最終製品が製造されている。
- ・ 国家目標の750～1000万ドースのワクチンを製造するための原液製造量は、現在の製造スケールで、6～8カ月で可能となる。
 - ・ ポリオの National Immunization Day (N I D) の次に計画されている麻疹のN I Dに、年間3000万ドースのワクチンが必要となる。現在の Bio Farmaの製造キャパシティは1500万ドース/年なので、きたるN I Dに向けて、フルスケールでの製造が続けられている。
 - ・ 上記のN I Dのワクチンの確保の問題もあり、ワクチンの海外輸出の予定は現在のところないようである。
- d. 品質管理についても、すべての試験が試験材料の現地調製も含めて確実に実施できており、WHOの製剤基準に適合したワクチンが国内に供給されている。
- ・ シードウイルスの神経毒力試験(NVT)については、微研から送付した

マスターシード、Bio Farmaで作成したワーキングシードともに試験されていないので、微研で実施したオリジナルシードの成績を送付することを約束した。Bio FarmaでNVTを実施したい意向があり、ポリオで試験されている技術がそのまま応用できるため、現在、微研に研修に来ているアンティック氏に、麻疹の試験ポイントだけを研修させており、今後必要なら、Bio Farmaでも実施することが可能となるであろう。

- e. 野外試験のフォローアップ（接種2年後の追跡調査）を実施したが、抗体陽転者のうち98.52%が抗体を保持しており（Schwarzは97.27%）、感染防御も確実に行われている成績であった。
- ・現在インドネシア国製ワクチンのPMSも行っているが、抗体獲得も上々で、接種事故も報告されていない。
- f. GMPは、ハード面についてはほぼ完全に整備できている。ソフト面についてはワクチン製造に必要な作業標準（SOP）、作業記録（ワークシート）は製造、品質管理ともに整備でき、順次改訂もされている。機器の使用手順書などの補足手順書、またGMPの運用面に関しては、今後WHO、インドネシア政府の要求に添ったBio Farma独自のGMPを整備していく必要がある。

3-3 アウトプット目標の達成状況

(1) ポリオワクチン

Subjects	Attainment in % as of June 1994 by evaluation team
① Preparation of software for GMP	85
a. Establishment of manufacturing control standard	90
b. Establishment of quality control standard	90
c. Establishment of manufacturing hygiene control standard	90
d. Preparation of manufacturing directions	80
e. Preparation of testing directions	70
f. Control of laboratory protocols (work sheet)	80
g. Collection, filing and recording of protocols	80
h. Evaluation and interpretation of protocols	80
i. Preparation of official protocols for the monovalent and final products	90

j.	Control and validation system for equipments and facilities	60
k.	Control system of seed viruses	90
l.	Control system of standardized anti-sera, viruses and danked cells	90
m.	Information system of approval for delivery of final product	90
②	Personnel	
a.	Number of personnel for the routine work	90
i	kitchen work and media preparation	90
ii	Monkey rearing and breeding	90
iii	Production	90
•	Cell and virus culture	
•	Monovalent vaccine production	
•	Trivalent vaccine production (blending)	
•	Filling, cap-sealing and inspection	
•	Packing	
IV	Quality control	80
•	Adventitious agent tests	
•	Genetic marker test	
•	Monkey neurovirulence test	
b.	Retention of person trained in Japan	100
c.	Training of personnel in Bio Farma	80
③	Establishment of procurement for clean cynomorgus monkey for polio vaccine Production	85
a.	Bady monkeys from pregnant wild caught monkey	90
b.	Breeding in captivity	85
c.	Selecting technique of monkey for production (screening tests for the antibodies against S I V, S V40 and foamy viruses)	80
④	Arrangements for green monkey kidney cells	30
a.	Establishment of green monkey breeding system	0
b.	Preparation of green monkey banked cells sensitive to S V40	60
⑤	Basic technology for polio vaccine production	90
a.	Constant supply of high quality glassware and related materials (good kitchen works)	90

b. Sterilization	90
c. Constant supply of pure water	90
d. Control of common materials in the kitchen and store room	90
e. Preparation of media	90
f. Quality control of enzyme and prepared media	90
g. Quality tests on calf serum and lactalbumin hydrolysate for cell culture	80
h. Quality tests for the reagents be incorporated to the final vaccine (sucrose, BME, L E V etc)	80
i. Chemical tests for materials to be used for vaccine containers (vial, rubber stopper)	80
J. Cell and virus culture	95
k. Production of monovalent bulk	95
l. Production of trivalent vaccine	95
i Blending	95
ii Filling, cap-sealing	
iii Inspection of filled vaccine	
m. Storage of individual virus fluid	90
n. Storage of monovalent bulks and final products	90
o. Production of T O P V to be used for field test	90
p. Field vaccination and antibody test	
q. Preparation of seed viruses for production	0
⑥ Basic technology for quality control	85
a. Constant supply of high quality glassware and related materials (good kitchen works in Q C quarter)	90
b. Sterilization	90
c. Control of common materials at the Q C kitchen and store room	90
d. Preparation of Q C specific media	90
e. Preparation of anti-poliovirus rabbit sera	80
i Preparation of immune antigen	80
ii Immunization and bleeding	80
iii Standardization of anti-sera	80
f. Preparation of cell cultures to be used for virus titration	80

and adventitious virus tests	
i For virus titration	90
ii Marker test	80
iii For adventitious virus test	80
• Human cells	
• Clean cynomolgus monkey kidney cells	
• Green monkey cells	
• Rabbit kidney cells	
g. Preparation of test viruses other than poliovirus	80
i Measles, S V 40, Herpes, S V 5.	
ii S I V, Foamy antigens	
h. Preparation of mycoplasma, bacteria and fungi for sensitivity test of sterility test media	80
i. Sterility tests	90
i Establishment of filter method for bacteria and fungi test	
ii Technique for mycoplasma and T. B. tests	
j. Technique for virus titration (in micro plate, tube and plaque)	90
k. Technique for identification of virus fluid	90
l. Technique for neutralizing antibody test	90
m. Adventitious virus tests in cell cultures	80
i Cell maintenance	
ii Experience to observe C P E other than poliovirus	
iii Experience to observe specific hemadsorption by paramyxoviruses	
iv Treatment in a case of suggestive C P E appeared	
n. Adventitious agent tests in small animals	80
o. Marker tests	80
i Technique for rct marker	
ii Technique for d marker	
iii Interpretation and analysis from marker test results	
p. Monkey neurovirulence test (N V T)	90
i Selection of polio-antibody negative monkeys	
ii Technique of inoculation, clinical observation and autopsy	

- iii Technique of histological preparation
 - iv Histopathological examination and interpretation
 - V Accumulation of N V T data for the WHO N V T reference viruses
 - Vi Accumulation of N V T data for the B F N V T reference viruses
 - q. Titration of final product 90
 - r. Stability test on the final product 90
 - s. Inhibitor tests against H S V, measles and S V S in calf serum 80
 - ⑦ Procurement of indispensable materials 80
 - a. Cynomolgus monkey
 - i Pregnant monkey
 - ii Adult wild caught monkey for N V T
 - b. Green monkey
 - c. Glassware and plastic ware
 - i Large bottles for media
 - ii Cell culture bottles
 - iii Vials for final product
 - iv Plastic cell culture bottles and plates
 - d. Rubber stoppers
 - e. Rubber cap to the vials
 - f. Rubber and plastic tubing
 - g. Powdered media
 - h. Calf serum for cell culture
 - i. Filters for media and virus filtration
 - ⑧ Others
 - a. Recycle system of plastic bottles
- (2) 麻疹ワクチン
- ① 全般的な目標 (General Objective)
 - a. 基本技術の移転 (実施期間 ; 1989年9月~1991年6月)
 - i 1989年9月のプロジェクト開始から無償1期工事が竣工した1991年6月までの約21カ月間、基本的な無菌操作法、組織培養法を中心に、細胞培養、ウイルス培養などの製造技術、また P F U、T C I D 50のVirus Titration法、

無菌試験などの品質管理技術をBio Farmaの既存設備、機器を使用して小規模で小人数ではあったが、カウンターパートにその手技を移転した。

- ii また、SPF鶏飼育施設が無償2期工事に含まれていたため、無償1期工事竣工後にスムーズに試験製造に移行できるよう、Bio Farmaの既存施設を改造し、当初計画(TSI)よりかなり先行してSPF卵の製造を開始した。本計画が順調に推移したため、プロジェクトを計画どおり、また、それ以上に進めてこられたものと考えられる。
 - iii また無償施設の竣工までに基本的なGMPの考え方、無償施設のコンセプト、運用方法を理解してもらうために、GMPレクチャーなどを開催した。
 - iv さらに、今回プロジェクトに供されるワクチン株である田辺株(CAM-70)のインドネシアでの安全性と有効性を確認するために、日本国内で製造されたワクチンを用い、西ジャワ州のチアンジュールで小規模野外試験が実施され、日本国内と同等の安全性と有効性が確認された。
- b. ワクチンの試験製造(実施期間; 1991年6月~1991年12月)
- i Bio Farmaからの強い要請により、当初計画よりも早く、期間を短縮して1991年6月から12月までの7カ月間で実施された。
 - ii 無償1期工事竣工後、すぐに微研からSPF卵を供与して原液製造が開始され、3ロットの試作ワクチンを凍結乾燥した。しかし、結果は輸入したワクチン本剤のゴム栓の含湿度が高く、ワクチンの保存安定性試験に不合格となり、ゴム栓を替え、再度凍結乾燥することとなった。そこで急遽日本からゴム栓を供与し、新たに3ロットのワクチンを凍結乾燥した。結果は、1ロットは凍結乾燥中に雑菌が混入し不合格となったが、他の2ロットはBio Farmaと微研の双方で品質管理試験を行い、すべての試験に合格した。そのうちの1ロットが野外試験に供されることとなった。
 - iii 試作ワクチンの野外試験は、西ジャワ州のスカブミで約1000人の乳幼児に対して実施され、インドネシアで初めて製造された麻疹ワクチンが、有効性と安全性に関して、現行のEPIで使用されているSchwarzワクチンおよび日本のCAM-70ワクチンと同等であることが証明された。
 - iv 野外試験の結果を受けて、試験製造から本格製造へ移行することとなった。
- c. ワクチンの本格製造(実施期間; 1992年1月~1994年6月現在)
- i 本格製造を間近に控えて、製造用種ウイルスであるワーキングシードを作製し(18L、12年分)、シードロットシステムを構築した。その品質管理試験もBio Farmaと微研の双方で確認し、すべての試験に合格した。

- ii 1992年1月から、本格製造開始にあたり増員されたスタッフを中心に、まず小規模での原液製造、ワクチンの分注、凍結乾燥を開始し、1992年11月までに徐々にその製造規模を拡大し、1992年12月よりフルスケールでの毎週製造が開始された。
- iii 1992年12月より現在まで、専門家不在でも順調に製造が進んでおり、現在までの原液の製造量が1113L、そのうち在庫量が844Lあり、約10年分のワクチン原液を確保している。また最終製品(ワクチン)も、現在までに175万1700本(1751万7000 ドース)を製造している。
- iv 1993年2月に、インドネシア国保健省より、製造販売する承認を得て、同年6月から国産第1号ロットが国内に出荷され、UNICEFから購入していた輸入ワクチンは徐々に国産ワクチンに切り替わり、1993年はその比率が50%に、今年1994年は輸入を中止し、100%国産のワクチンとなる予定である。
- v さらにiii、ivの実績により、インドネシア国保健省は5歳以下の小児全員に対して、3カ年にわたる麻疹ワクチンの集中接種計画(National Immunization Day)を展開する模様で、Bio Farmaも保存原液を使用して、この計画に必要な年間3000万ドースのワクチン確保に向けて、フルスケールでの最終製品の製造を続けている。
- vi 品質管理試験については、技術移転は100%終了し、原液製造、分注、凍結乾燥での初期のいくつかの失敗について、品質管理の試験結果でその原因を明らかにし、対策を検討し、問題を解決することもできるまでになった。
- vii GPMについてはレクチャー、内部査察を実施し、今後重点的に整備するポイントを両者で確認し、その結果、ハードについてはほぼ完全にできているが、ソフトに関しては標準作業手順書、作業記録類ができあがっている状態である。今後さらに補足手順書など、周辺SOPの整備を進めることが必要となる。

② 具体的な目標 (Project Activity)

目 標	ア ウ ト プ ッ ト	達成 度(%)	備 考
1) 標準作業手順書と作業記録の作成 [実施期間; 1990年2月~1994年6月現在]			
(1)基本知識	GMPワカチ、内部査察などを実施しGMPの基礎知識を移転した。	100	
(2)標準作業手順書と作業記録	ハード面に関してはほぼ完全に整備できている。ソフト面についてはワカチ製造に必要な作業標準(SOP)、作業記録(ワークシート)は製造、品質管理ともに整備でき、順次改訂もされている。機器の使用手順などの補足手順書、またGMPの運用面に関して今後はBio Farma 独自に整備していく必要がある。	100	
2) 製造と品質管理に関する基本技術の移転 [実施期間; 1990年2月~1994年6月現在]			
(1)無菌操作	技術移転完了。	100	
(2)細胞培養、ウイルス培養	" (インドネシア国VAKSINDOの動物ワカチ製造用SPF卵を使用してトレーニングを実施)	100	
(3)ウイルス含量試験	"	100	
(4)無菌試験	"	100	
(5)器材の洗浄準備	"	100	
(6)培地調製	"	100	
3) 日本製麻疹ワカチ株(CAM-70)のインドネシアへの受入れ確認のための野外交種試験 [実施期間; 1991年1月~1991年3月]			
(1)有効性	乳幼児475人 (CAM-70; 6-11カ月児、334人、Schwarz; 9-11カ月児、141人)に対して実施され、CAM-70の有効性と安全性がインドネシアでも実証され、特に移行抗体のある9か月以下の乳幼児に対しても、CAM-70が充分使用に耐える優れたワカチであることが証明された成績であった。	100	
(2)安全性			
(3)抗体価測定法	HI法、中和法(NT)による抗体価測定方法を移転した。	100	

目 標	ア ウ ト プ ッ ト	達成 度(%)	備 考
4) SPF鶏卵の生産とSPF鶏群のモニタリング [実施期間; 1991年2月~1994年6月現在]			
(1) ビニールフィルター の準備	特殊器材(ビニール、グローブなど)を除けばすべて現地で調達、組立可能となった。	100	
(2) SPF鶏卵の生産	当初SPF鶏卵の空輸方法、種鶏の産卵年齢に問題があり、孵化率が悪く苦慮したが、現在では順調にSPF卵の生産が行われており、製造、品質管理に十分量の卵が供給されている。現在4代まで世代交代が進んでおり、世代交代も順調である。	100	
(3) SPF鶏群の モニタリング	試験材料の調製も含めて十分自国で実施できるレベルにあり、ポールにある動物医薬品検定センターとの技術交流も開始されている。	100	
5) 試作ワクチンの製造と品質管理試験 [実施期間; 1991年6月~1991年12月]			
(1) 原液製造	日本からSPF卵を空輸し、5バッチ、約11Lの原液を製造、品質管理試験も合格。	100	
(2) 最終製品 (ワクチン)の製造	最初の3ロットは輸入したゴム栓の含湿度が高く、ワクチンの熱安定性試験に不合格となったが、その後の3ロットは日本からゴム栓を輸入し凍結乾燥した。結果は1ロットは不合格(雑菌混入)となったが、他の2ロット、2000ドースはすべての試験に合格し、(微研とBio Farmaの双方で確認)うち1ロットが野外試験に供された。	100	
(3) 品質管理試験		100	
6) 試作ワクチンの野外接種試験 [実施期間; 1992年1月~1992年3月]			
(1) 有効性	9カ月~11カ月の乳幼児964人に(CAM-70; 399人、Schwarz; 384人、Frase; 181人)に対して実施され、試作ワクチン接種者の抗体陽転率は中和抗体価で93.7%で、満足のいく成績であった。副反応についても重篤な例は1例もなく、試作ワクチンの有効性と安全性が立証された。	100	
(2) 安全性	最近接種2年後の追跡調査が実施され、抗体陽転者のうち98.52%が現在も抗体を保持しており、感染防御も確実に行われている成績であった。	100	
(3) 抗体価測定法	HI法、NI法による抗体価測定方法を移転した。	100	

目 標	ア ウ ト プ ッ ト	達成 度(%)	備 考
7) 本格製造のための大量製造技術 [実施期間; 1992年1月~1994年6月現在]			
(1)SPF鶏卵の生産	<p>現在の製造実績は週産平均で SPF:150個、C/O:50個で原液製造、品質管理試験に十分な量を供給できている。また有精率も年々上昇し、現在では90%前後を推移しており上々の成績である。</p>	100	<p>原液製造を休止した場合でもSPF卵の生産規模を縮小してSPF鶏を維持していくことをリコメンドした。</p>
(2)原液製造	<p>製造規模を徐々に拡大して実施された。原液の製造実績は以下のとおりである。現在の原液製造規模は月産 400万ドース(ワクチン換算)である。</p> <p>1991年: 3 Batch、計 10 L (試験製造) 1992年: 21 Batch、計 241 L 1993年: 13 Batch、計 454 L 1994年: 8 Batch、計 408 L</p> <hr/> <p>合計 45 Batch、 1,113 L</p> <p>むこう10年分のワクチン原液を製造保管している。1992年まではコタの危険性を考慮して1 Single Harvest→1 Bulkだったが、技術も向上し、現在では3 Single Harvest→1 Bulkとなり、品質管理の労力の軽減も図られている。</p>	100	<p>国家目標量の750-1000万ドースのワクチンを製造するための原液製造量は現在の製造スケールでは2~3カ月で可能となる。技術の風化を防ぐために製造を休止せずに、適切な規模で製造を継続することをリコメンドした。</p>

目 標	ア ウ ト プ ッ ト	達成 度(%)	備 考
(3)最終製品 (ワクチン)の製造	ワクチンの製造実績は以下のとおりである。 現在のワクチン製造規模は月産132万ドースである。 1991年：2 Lot、計 2,000 Vial(試験製造) 1992年：13 Lot、計360,000 Vial 1993年：29 Lot、計861,000 Vial 1994年：16 Lot、計530,000 Vial 合計 60 Lot、1,751,700 Vial (17,517,000 ドース)	100	国家目標量の750-1000万ドースのワクチンを製造するためには現在の製造スケールで6-8カ月で可能となる
(4)器材の洗浄 準備	技術移転完了	100	
(5)培地調製	"	100	
(6)SPF鶏群の モニタリング	"	100	
(7)品質管理試験	Full Scaleの製造が開始された第1ロットから第5ロットまでの連続5ロットの品質管理試験をBio Farmaと微研の双方で確認し、すべての試験に合格した。	100	
(8)GMPの整備	基本的な考え方は移転終了したので、今後WHOまたはインドネシア国政府の要求に沿ったGMPを作りあげることが重要である。	100	
*8) ワーキングシード(製造用種ウイルス)の製造と品質管理試験 [実施期間；1991年11月～1992年2月]			
(1)原液製造	日本から供与されたMaster Seedをもとに3回のウイルス培養を実施し、約18LのWorking Seed(製造用種ウイルス)を調製した。その品質管理試験もBio Farmaと微研の双方で確認しすべての試験に合格した。	100	
(2)品質管理試験	現在のMaster SeedとWorking Seedの在庫量； Master Seed：1.5L……400年分 (今回と同様に調製したと仮定して)	100	
(3)シードロットシステム	Working Seed:14.5L……12年分	100	

目 標	ア ウ ト プ ッ ト	達成 度(%)	備 考
*9) SPF鶏群のモニタリングと品質管理用試験材料の作製 [実施期間；1992年9月～1994年6月現在]			
(1)SPF鶏群の モニタリング用	SPFモニタリング用の抗原また、無菌試験など、品質管理試験に必要な菌株、ウイルスなどの試験材料、標準品の調製については、技術移転を終了して現地で調製可能となっているが、一部	100	
(2)品質管理用 試験用	調製不可能な材料については、現在C/P研修に来ているアンティック氏の研修ですべてを終了する予定となっている。	100	
*10)国産ワカチの 供給	1993年2月18日、保健省食品医薬品総局局長より製造販売に関する承認を得た。同年6月より出荷が開始された。 出荷されたワカチの市販後、調査(PMS)も実施されており、抗体獲得率も上々で、重篤な副反応、接種事故も報告されていない。	100	価格； Rp 7,670- /10 ド-ス (¥365-/10 ド-ス)

*8), *9), *10) ; 当初計画(TSI)に含まれていなかった項目。

3-4 インプット目標の達成状況

(1) 専門家派遣

① J P R I 派遣専門家

派遣期間 (日数)	氏名	担当業務
1986. 4. 8~1986. 4. 20 (13)	吉岡勇雄	「ワクチンプロジェクト予備調査」
1986. 4. 8~1986. 4. 20 (13)	橋爪 壮 (千葉大)	「ワクチンプロジェクト予備調査」
1988. 2. 29~1988. 3. 9 (10)	吉岡勇雄	「ワクチンプロジェクト事前調査」
1988. 8. 25~1988. 9. 4 (11)	吉岡勇雄	「長期調査団」(B/Dチーム始動)
1988. 8. 25~1988. 9. 4 (11)	山本 浩	「長期調査団」(B/Dチーム始動)
1988. 12. 1~1988. 12. 10 (10)	吉岡勇雄	「生ワクチン製造・品質管理施設基本設計調査」
1989. 6. 4~1989. 6. 16 (13)	吉岡勇雄	「ワクチンプロジェクト実施協議調査」
1990. 1. 11~1990. 2. 3 (24)	土居 穰	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導
1990. 5. 10~1990. 8. 9 (92)	田野良夫	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導
1990. 8. 5~1990. 8. 8 (4)	田子勝彦	(Bio Farma創立100周年記念式典)
1990. 9. 27~1990. 12. 26 (91)	鎗水 宏	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導
1991. 1. 28~1991. 5. 10 (103)	堀江 均	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導
1991. 4. 25~1991. 9. 30 (159)	柄沢敏夫	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導 (MGP関連マニュアル整備)
1991. 8. 5~1991. 8. 17 (13)	橋爪 壮	「技術移転計画打合せ調査」
1991. 8. 5~1991. 8. 17 (13)	土居 穰	「技術移転計画打合せ調査」
1991. 9. 24~1991. 12. 23 (91)	安部 忍	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導 (神経毒力試験技術)
1991. 10. 29~1991. 11. 6 (9)	橋爪 壮	「無償資金協力実施促進調査」
1991. 11. 18~1991. 11. 30 (13)	山本 浩	生ポリオワクチン品質管理技術指導
1992. 1. 6~1992. 6. 5 (152)	山本 浩	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導
1992. 2. 25~1992. 3. 1 (6)	橋爪 壮	生ワクチン製造・品質管理施設開所式
1992. 4. 1~1992. 4. 29 (29)	土居 穰	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導
1992. 4. 1~1992. 6. 30 (91)	大山秀朗	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導 (メジュウム調製技術)
1992. 4. 1~1992. 7. 31 (122)	竹内 勇	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導 (洗浄準備作業および関連機器操作整備)

1992. 5. 27~1992. 12. 26 (214)	鎗水 宏	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導
1992. 7. 22~1992. 7. 31 (10)	土居 穰	ワクチンプロジェクト巡回調査
1992. 8. 23~1992. 10. 24 (63)	安部 忍	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導 (神経毒力試験技術)
1992. 9. 9~1993. 1. 30 (144)	佐藤啓史	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導
1993. 1. 21~1993. 4. 20 (90)	堀江 均	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導
1993. 4. 8~1993. 7. 9 (93)	太田芳宏	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導
1993. 5. 13~1993. 5. 28 (16)	土居 穰	ワクチンプロジェクト 巡回指導調査
1993. 5. 13~1993. 5. 28 (16)	安部 忍	
1993. 7. 1~1993. 10. 1 (93)	佐藤啓史	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導 (TOPV調製指導)
1993. 7. 29~1993. 12. 24 (149)	山本 浩	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導
1994. 1. 13~1994. 4. 28 (106)	安部 忍	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導 (神経毒力試験・サルの繁殖技術)
1994. 3. 17~1994. 6. 17 (93)	田野良夫	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導
1994. 6. 13~1994. 6. 24 (12)	土居 穰	ワクチンプロジェクト評価調査
1994. 6. 13~1994. 6. 24 (12)	橋爪 壮	
1994. 6. 30~1994. 8. 31 (63)	堀江 均	生ポリオワクチン製造・品質管理技術指導

② 専門家派遣（麻疹ワクチン・派遣元：財団法人 大阪微生物病研究会
観音寺研究所

(1)長期-1

派遣専門家名	宮武克昌	派遣期間	1989年9月5日~1992年9月4日、 3カ年間
指導分野と実績： 麻疹ワクチンの製造と品質管理に関する基本技術の移転			
1)無菌操作法、組織培養法などの基本技術の指導			
2)細胞培養、ウイルス培養などのワクチン原液製造技術の移転			
3)ウイルス含量試験(PPU、TCID ₅₀)、無菌試験などの品質管理技術の移転			
4)GMPプラクティス、SOPの整備などを中心にしたGMP教育と指導			
5)ワクチンの野外接種試験の指導(計画準備、抗体価測定、データベース入力、分析など)			
6)試作ワクチン製造(試験製造)の技術指導			
7)試験製造から本格製造(大量製造)への製造規模拡大に関する指導			
8)(財)阪大微研会との技術業務連絡			
9)プロジェクトの当初計画の遂行と年次計画の立案などのマネージメント業務			

(2)短期-1

派遣専門家名	高橋茂義	派遣期間	1990年12月5日～1990年12月24日、	19日間
指導分野と実績： SPF鶏ビニールアイソレータの組み立てと設置に関する技術指導				
1)技協供与機材で送付した5台のビニールアイソレーターの組み立て				
2)無償供与機材で送付した9台のビニールアイソレーターの組み立て				
3)上記計14台のSPF鶏飼育施設への搬入、設置と試運転				
4)ビニールアイソレーター組み立てに必要な特殊工具の取り扱い方法と管理方法				

(3)短期-2

派遣専門家名	児山国明	派遣期間	1991年1月22日～1991年2月18日、	1カ月間
指導分野と実績： 野外接種試験(1回目)の抗体価測定と原液製造に関する技術指導				
1)中和法(NT)およびHI法による接種前血清(475検体)の抗体価測定				
2)髄液からのウイルス分離方法				
3)小規模原液製造のトレーニング				
4)麻疹ワクチンの安定剤の検討				

(4)短期-3

派遣専門家名	三宅信一	派遣期間	1991年6月4日～1991年9月3日、	3カ月間
指導分野と実績： 試作ワクチンの原液製造(試験製造)に関する技術指導				
1)試作ワクチンの原液製造(5バッチ、約11Lの原液を確保)				
2)上記原液の品質管理試験の実施				
3)SPFおよびC/O系ニワトリの飼育管理				

(5)短期-4

派遣専門家名	岡田 尚	派遣期間	1991年8月20日～1991年9月17日、	1カ月間
指導分野と実績： 試作ワクチンの分注、凍結乾燥に関する技術指導				
1)試作ワクチンの分注(小分け)と凍結乾燥技術				
2)分注機、凍結乾燥機(無償供与器材)の据え付け立ち会い、調整、確認				
3)上記分注機、凍結乾燥機のバリデーション				

(6)短期-5

派遣専門家名	三宅信一	派遣期間	1991年11月6日～1992年2月5日、 3カ月間
指導分野と実績： ワキングラド(種ウイルス)の調製とその品質管理試験に関する技術指導			
1)種ウイルス原液の調製(3バッチ、約40L)			
2)上記種ウイルス原液の品質管理試験			
3)凍結乾燥用ゴム栓の乾燥処理条件の検討			

(7)短期-6

派遣専門家名	兎山国明	派遣期間	1992年3月10日～1992年4月9日、 1カ月間
指導分野と実績： 野外交種試験(2回目)の抗体価測定と原液製造に関する技術指導			
1)中和法(NT)およびHI法による接種前および接種後血清の抗体価測定			
2)上記試験成績の結果の解析と考察			
3)ワクチン原液の本格製造(大量製造)技術			
4)抗麻疹ヤギ血清の調製方法(免疫用抗原の精製、免疫方法)			

(8)短期-7

派遣専門家名	三宅信一	派遣期間	1992年4月28日～1992年7月27日、 3カ月間
指導分野と実績： ワクチンの品質管理技術の確立と大量製造に関する技術指導			
1)品質管理試験用株化細胞の増殖と保存			
2)品質管理試験用陽性対照ウイルス液の調製			
3)抗麻疹ヤギ血清作製用免疫抗原の調製			
4)ワクチン原液の本格製造(大量製造)技術			

(9)短期-8

派遣専門家名	岡田 尚	派遣期間	1992年7月14日～1992年9月13日、 2カ月間
指導分野と実績： ワクチン最終製品の大量製造に関する技術指導			
1)使用器具の改良および作製			
2)最終バルク調製工程の改良			
3)洗瓶、分注、凍結乾燥、巻締工程の操作確認			
4)選別工程の選別方法の指導			
5)ラベリング機の調製および糊濃度の決定			
6)包装システムのアドバイス			
7)バイアル瓶改良のためのアドバイス			
8)使用ゴム栓の選定と処理工程の確立			
9)ポリオ分注ラインの点検試運転とスタッフのトレーニング			

(10)短期-9

派遣専門家名	安藤忠司	派遣期間	1992年8月11日～1992年11月10日、 3カ月間
指導分野と実績： SPF鶏の飼育管理とモニタリング用抗原の作製に関する技術指導			
1)SPF鶏の飼育管理			
2)C/O鶏系統の選抜開始			
3)gs抗体の作製			
4)Mycobacterium avium の AGG抗原の作製			
5)Marek's disease virus の FA抗原の作製			
6)Avian influenza virus の HI抗原の作製			
7)Infectious laryngotracheitis virus の AGP抗原の作製			
8)仔牛血清の外来性ウイルス否定試験			
9)抗麻疹ヤギ血清作製用免疫抗原の調製			

(11)短期-10

派遣専門家名	高延杜男	派遣期間	1993年5月17日～1993年5月27日、	10日間
指導分野と実績： 麻疹ワクチン製造に関する技術指導（技術移転状況の調査と今後の対策）				
1)原液製造技術				
2)最終製品の製造技術（小分け、凍結乾燥工程）				
3)品質管理技術				
4)原材料の調達状況				

(2) 研修員受入

① 研修員受入 (JPRI関係)

日本での研修期間 (日数) (JPRIでの研修期間)(日数)	氏 名	研 修 内 容
1989. 3. 14~1989. 12. 19 (281) (1989. 4. 24~1989. 12. 19) (240)	Mrs. Ina Abdulkadir Madiadipura(M. D.)	経口生糸の製造と品質管理技術
1989. 11. 20~1990. 11. 19 (365) (1989. 11. 27~1990. 11. 15) (354)	Mrs. Harry Kartini Setyaningsih Iskandar(M. D.)	経口生糸の製造と品質管理技術
1990. 1. 12~1990. 7. 11 (181) (1990. 1. 19~1990. 7. 6) (169)	Mrs. Itjeu Iim Salim	経口生糸の製造と品質管理技術
1990. 10. 4~1991. 10. 4 (366) (1990. 10. 12~1991. 3. 31) (171)	Mr. Agus Wahyu Widayanto(DVM.)	神経毒力試験技術
1991. 5. 7~1991. 12. 15 (223) (1991. 6. 17~1991. 12. 12) (179)	Mr. Wawan Hermawan	経口生糸の製造技術
1992. 1. 7~1992. 3. 29 (83) (1992. 1. 13~1992. 2. 29) (48)	Mr. Benyamin Kaligis(M. D.)	経口生糸の製造と品質管理技術
1992. 2. 18~1992. 9. 3 (199) (1992. 4. 6~1992. 8. 28) (145)	Mr. Samiarso Laksono(DVM.)	経口生糸の製造と品質管理技術
1992. 6. 8~1992. 10. 17 (132) (1992. 6. 15~1992. 8. 3) (50) (1992. 9. 7~1992. 10. 14) (38) ⁽⁸⁸⁾	Mr. Oji Rojikin	経口生糸の製造技術
1992. 8. 24~1992. 12. 25 (124) (1992. 9. 28~1992. 12. 22) (86)	Mr. Dori Ugiyadi(Ph. C.)	経口生糸の製造と品質管理技術
1993. 1. 8~1993. 1. 11 (4) (1993. 1. 8, 1993. 1. 11) (2)	Mr. Tono Dwi Roesanto	機器メンテナンス
1993. 1. 8~1993. 1. 11 (4) (1993. 1. 8, 1993. 1. 11) (2)	Mr. Didin Nurdin	機器メンテナンス
1993. 1. 25~1993. 6. 1 (128) (1993. 3. 8~1993. 5. 29) (83)	Mr. Hidayat Supriatna	経口生糸の製造技術(バルク作製)
1993. 4. 1~1993. 8. 17 (139) (1993. 5. 6~1993. 8. 14) (101)	Ms. Ukay Sukarsih	経口生糸の品質管理
1993. 9. 7~1994. 1. 15 (131) (1993. 10. 18~1994. 1. 13) (88)	Mrs. Ai Hasanah	経口生糸の品質管理
1993. 11. 23~1994. 3. 31 (129) (1994. 1. 10~1994. 3. 28) (78)	Mr. Cecep Dadang	経口生糸の製造(三混・分注)技術
1994. 4. 18~1994. 8. 27 (132) (1994. 5. 30~1994. 8. 25) (88)	Mr. Yudi Kusumayadi	経口生糸の品質管理

② 研修員受入(麻疹ワクチン、受入先；財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所)

(1)

研修員名	Dr. ERMAN BOEDISETIANTO	研修期間	1989年3月23日～1990年3月20日、1カ年間
研修分野と実績： 麻疹ワクチンの製造と品質管理			
1)無菌操作、細胞培養のトレーニング	6)種ウイルスの作製		
2)SPF鶏の飼育管理	7)無菌試験のトレーニング		
3)原液製造	8)各種品質管理試験		
4)最終バルク調製	9)微研GMP研修		
5)分注、凍結乾燥、包装	10)標準作業手順書 (SOP) 作成		

(2)

研修員名	Mrs. DINDIN NURYAMAH	研修期間	1989年9月10日～1989年12月18日、3カ月間
研修分野と実績： 麻疹ワクチンの製造と品質管理			
1)原液製造			
2)最終バルク調製			
3)分注、凍結乾燥、包装			
4)各種品質管理試験			
・生物製剤技術コースに別枠参加			

(3)

研修員名	Drh. SUGEN RAHARSO	研修期間	1989年11月20日～1990年11月19日、1カ年間
研修分野と実績： SPF鶏卵の生産とモニタリング			
1)SPF鶏ビニールアイソレーターなど飼育設備の組み立てと維持管理			
2)SPF鶏の孵化育成と種卵生産			
3)SPF鶏のモニタリング			
4)モニタリング用抗原、陽性血清、抗血清の作製			
5)標準作業手順書 (SOP) 作成			

(4)

研修員名	Drs. SUHAERI SURAMIHARAJA	研修期間	1990年3月29日～1990年9月28日、6カ月間
研修分野と実績： 麻疹ワクチン品質管理の基礎技術とマネジメント			
1)各種品質管理試験			
2)原材料の試験			
3)GMP研修			
4)バリデーション、キャリブレーション			
5)品質管理のマネジメント業務			

(5)

研修員名	Mr. MOCHAMAD SUFIRMAN	研修期間	1990年3月29日～1990年12月20日、9カ月間
研修分野と実績： 凍結乾燥機など大型設備機器のメンテナンス技術			
1)凍結乾燥機の運転、保守（研修先；微研、日酸エドワーズ）			
2)冷室の冷媒サイクルなどの補修			
3)大型設備機器のメーカー研修			
(1)空気調和機 (3)遠心機 (5)火災報知設備			
(2)フィルター (4)オートクレーブ (6)包装機			

(6)

研修員名	Mr. GAOS SETJAPRADJA	研修期間	1990年10月8日～1991年1月20日、4カ月間
研修分野と実績： 麻疹ワクチンの製造および培地調製技術			
1)原液製造			
2)各種品質管理試験			
3)免疫用抗原の調製			
4)各種培地調製（洗浄準備、滅菌物の準備を含む）			
・生物製剤技術コースに一部別枠参加			

(7)

研修員名	Mr. CASTAM FAHTADINATA	研修期間	1990年10月8日～1991年3月30日、6カ月間
研修分野と実績： 麻疹ワクチンの製造および器材の洗浄準備技術			
1)原液製造			
2)各種品質管理試験			
3)免疫用抗原の調製と免疫、採血			
4)器材の洗浄準備			
5)各種培地調製			
・生物製剤技術コースに一部別枠参加			

(8)

研修員名	Drh. LIA SITI HALIMAN	研修期間	1990年10月8日～1991年3月30日、6カ月間
研修分野と実績： SPF鶏のモニタリングおよび抗原、陽性血清の作製			
1)SPF鶏のモニタリング方法			
2)モニタリング用抗原、陽性血清の作製			
3)上記抗原、陽性血清の凍結乾燥			
4)標準作業手順書 (SOP) の作成			

(9)

研修員名	Dra. ANTIK TJANTIKA TEGUH	研修期間	1990年10月8日～1991年3月30日、6カ月間
研修分野と実績： 麻疹ワクチンの微生物試験			
1)無菌試験法 (細菌真菌否定試験、マイコプラズマ否定試験、結核菌培養否定試験)			
2)染色試験法 (グラム染色法、ディーネス染色法)			
3)環境試験法 (落下細菌試験、浮遊細菌試験、付着細菌試験、浮遊粒子数試験)			
4)上記試験用培地の調製と培地性能試験法			
5)検出菌の菌種同定法			
6)標準作業手順書 (SOP) の作成			

(10)

研修員名	Drs. MAMAN HIDAYAT	研修期間	1991年7月9日～1991年12月8日、5カ月間
研修分野と実績： 麻疹ワクチンの最終製品の管理			
1)分注作業（自動洗瓶機、分注機および半打栓機の操作）			
2)凍結乾燥（凍結乾燥機、全打栓機および巻締め機の操作）			
3)包装作業（ラベリング機および包装機の操作）			
4)GMP管理技術			

(11)

研修員名	Mrs. RINI KARYANI	研修期間	1991年9月13日～1991年12月20日、3カ月間
研修分野と実績： 株化細胞の維持管理			
1)株化細胞の増殖、培養、継代方法			
2)株化細胞の保存方法			
3)細胞培養用培地の調製			
4)牛血清の細胞増殖試験			
5)細胞培養接種試験			

(12)

研修員名	Dr. BENYAMIN KALIGIS	研修期間	1992年3月3日～1992年3月27日、1カ月間
研修分野と実績： 麻疹ワクチン製造、品質管理技術と一般管理（マネージメント）技術			
1)各種製造技術			
2)各種品質管理技術			
3)財務管理			
4)営業、配送と苦情処理			
5)組織機構、その他			

(13)

研修員名	Mr. TONO DWI ROESANTO	研修期間	1992年7月1日～1993年1月19日、6カ月間
研修分野と実績： クリーンルーム施設と主要機器の維持管理（メンテナンス）技術			
1) 観音寺研究所でのメンテナンス実習（クーリングタワー、冷凍機サイクルなど）			
2) 大型主要機器、設備のメーカー研修			

(14)

研修員名	Mr. DIDIN NURDIN	研修期間	1992年7月1日～1993年1月19日、6カ月間
研修分野と実績： クリーンルーム施設と主要機器の維持管理（メンテナンス）技術			
1) 観音寺研究所でのメンテナンス実習（クーリングタワー、冷凍機サイクルなど）			
2) 大型主要機器、設備のメーカー研修			

(15)

研修員名	Drh. LIA SITI HALIMAN	研修期間	1993年4月6日～1993年10月3日、6カ月間
研修分野と実績： 麻疹ワクチンの品質管理技術			
1) 原材料 (Raw Material) の品質管理試験			
2) 麻疹ウイルス抗原、抗体の調製			
3) SPFモニタリング用抗原および抗体の調製			
4) 標準作業手順書 (SOP)、作業記録 (ワークシート) の作成			

(16)

研修員名	Drs. JULIMAN	研修期間	1993年9月7日～1993年12月18日、4カ月間
研修分野と実績： 麻疹ワクチン最終製品製造工程に関する知識と技術			
1) 器材、資材の洗浄準備滅菌工程	7) 包装工程	13) 作業記録について	
2) 分注工程	8) 梱包出荷工程	14) 環境域管理について	
3) 凍結乾燥工程 (含滅菌工程)	9) SOPの作成方法および考え方	15) 資材メーカー研修	
4) 巻締め工程	10) バリデーションについて		
5) 選別工程	11) キャリブレーションについて		
6) ラベリング工程	12) 製造システムについて		

(17)

研修員名	Mrs. DINDIN NURYAMAH	研修期間	1993年9月7日～1993年12月18日、4カ月間
研修分野と実績： 無菌試験用陽性対照菌株の調製			
1)無菌試験用培地の調製			
2)無菌試験用培地における発育確認試験（陽性対象）に用いる菌株の調製			
3)無菌試験のルーティン作業			
4)Mycobacterium avium(SPFモニタリング用抗原)の調製			
5)標準作業手順書（SOP）の作成			

(18)

研修員名	Dr. ERWAN BOEDISETIANTO	研修期間	1994年4月12日～1994年6月18日、2カ月間
研修分野と実績： 麻疹ワクチン現液製造工程、最終製品製造工程に関する知識と技術			
1)製造域の環境管理			
2)GMP関連書類のフロー			
3)水痘ワクチンと麻疹ワクチンの原液製造工程の比較			
4)最終バルク調製、分注、凍結乾燥、包装、梱包出荷工程などの一連の作業と製造管理			
5)作業記録、SOP、キャリブレーション、バリデーションなどのGMP関連の基礎知識			

(19)

研修員名	Dra. ANTIK TJANTIKA TEGUH	研修期間	1994年6月17日～1994年9月16日、3カ月間
研修分野と実績： 品質管理試験と試験材料の調製			
1)神経毒力試験の基礎知識		6)機器のバリデーションとキャリブレーション	
2)V抗原、N抗原の調製（SPFモニタリング）		7)抗CS血清の調製	
3)仔牛血清の迷入ウイルス否定試験（BVD）			
4)LALテスト（パイロジェン試験）			
5)水質管理試験			

(3) 機材供与

1989年9月に技術協力が開始されて以来、約6億円程度の資機材が本プロジェクトに投入されている。当初から無償資金協力との関係事業でもあり、機材の仕様は無償資金協力で供与されたものと整合性があるよう計画されている。麻疹ワクチン製造部門と品質管理部門（ポリオワクチンとも共通エリア）が第1期無償資金協力による施設整備が1991年3月に終了するに伴い、技術協力でも約2億円機材投入を行って、ワクチン製造に必要な資機材を整備した。そして1991年6月より麻疹ワクチンの製造が開始された。また第2期無償資金協力により、ポリオワクチン製造施設および動物舎が1991年12月に完成するのに伴って、やはり2億円程度の機材供与を行うことで、1992年4月よりポリオワクチン試験製造が始まった。しかしながらワクチン製造に際しては、計画以外の不測の事態がしばしば生じ、主に資機材の緊急の対応が必要であることが多く、携行機材費を活用することでこれに対処した。したがって平均的な医療協力プロジェクトと比較して多額の支出を行っているが、ワクチン製造協力という特殊性からやむを得ないものと思われ、結果として、プロジェクトは予想以上に計画どおり順調に進んだ。

表2 1989（平成元）年度から1993（平成5）年度までの供与機材、携行機材の支出額

	供与機材(千円)		携行機材(千円)	小計
	本邦調達	現地調達		
1989年度	888	0	2,194	3,082
1990年度	220,220	648	20,789	241,657
1991年度	148,630	32,426	25,841	206,897
1992年度	37,690	2,631	20,716	61,037
1993年度	37,680	38,189	26,255	102,124
	445,108	73,894	95,795	614,797

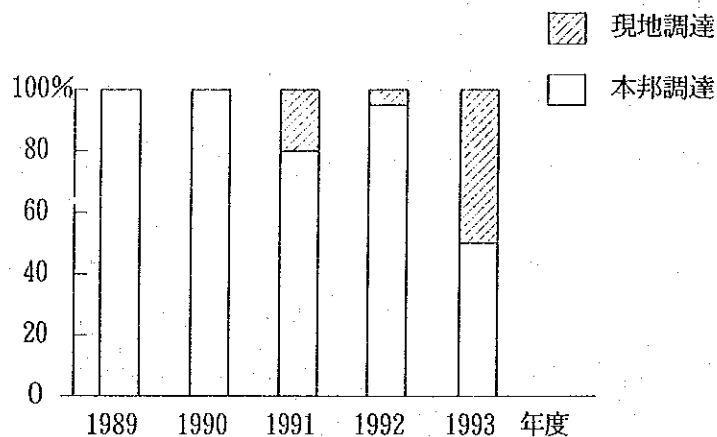
本プロジェクトに技術協力で投入した資機材はフリーザー、150Lタンクといった製造関係の機材から、培地、牛血清などの試薬類まで非常に多種類にわたっており、プロジェクトの自立を促す観点から、現地での供給体制を確立することが急務であった。そのためプロジェクトの初期から現地調達化を図るための市場調査、および現地試作などの試みを行ってきた。その結果、表2および図1に示すように供与機材の調達方法は次第に現地調達に移行してきている。具体的な活動の内容は次のとおりであった。

① 現地製作の試み

サルケージ、カート、机などのステンレス製品は、当然のことながらインドネシア

においてプロジェクトの規格どおりのものが市販されてはいなかったため、日本からサンプル、設計図を送り、それに合わせるよう、地元の業者に製作を依頼した。日本からの調達に比べ、試作から製品の製造までの準備期間を要したが、コスト削減、現地業者の育成など大きなメリットがあった。

図1 供与機材の調達方法の推移



② 供給体制の確立

ワクチン製造に関する資機材は多種類であり、その消耗品、スペアパーツにいたっては膨大な数字となる。プロジェクトの後半より、現地派遣専門家がこうした物品調達ルートを開拓し、現地代理店を通して、現在ではほぼ日本を含めた外国製品の購入が可能になっている。

現地での資機材供給体制の整備はほぼ終わり、現在Bio Farma側がそのノウハウを引き継ぎつつある。

また、本プロジェクトには技術協力以上に無償資金協力で整備した施設、機材があり、これらについても同じくプロジェクトの自立を促す意味で、消耗品、スペアパーツの供給ルートの整備を行っている。

(4) Bio Farmaにおける機材保守管理について

本プロジェクトに対して、無償資金協力による施設整備、技術協力事業による機材整備が行われており、その額は無償43億円（建物、機材含む）、技術協力6億円強（1989年から94年6月まで）となっている。うち技術協力による機材整備には、予算別に供与機材費、携行機材費、現地業務費による機材調達が含まれている。

機材保守については、先進国の場合ではメーカーに対してon callによる修理が可能であるが、開発途上国ではon callによる修理は一般的に困難であり、みずからワークショップなど保有するケースが多い。したがってワークショップの能力がプロジェクトの自立性を左右するファクターのひとつとなる。

Bio Farmaは従来からDPTワクチンほかを製造しており、それら機材に関する保守管理技術には定評がある。事実フィリピンのアラバンワクチン製造所には、WHOのコンサルタントとしてスタッフが派遣されていた。しかし、本プロジェクト施設にはBio Farmaが未経験な数多くの新機材が設置されているため、別途当該機材の保守管理技術に関する研修が必要となってきた。このため計画打合せ調査団(1992年秋)を派遣した際に、Bio Farmaサイドからワークショップスタッフの本邦研修が要請され、1992（平成4）年度に2名の研修員（Mr. Tono, Mr. Dindin）を受け入れた。また、機材保守管理技術の指導を目的として、1993年6月より1年2カ月間、岩本専門家を派遣することとなった。

本件施設には無償資金協力および技術協力により多額の機材が投入されており、これらの設備機材に関する経費は当然ながらワクチンの価格に反映されることになるため、計画的な予算措置が必要となる。なお、1993年の光熱費だけでも5億4812万ルピア（約3300万円）であった。設備および機材に関する光熱費以外のランニングコストの算出は、当初計画では十分になされておらず、特にスペアパーツの交換などの急な支出が生じた場合、Bio Farmaサイドが予算措置していないために、対応困難な面があった。また、不測の事態が生じた場合の消耗品、スペアパーツの入手に対し、迅速に対応できない場合もあった。

技術協力期間中には、こうした問題を解決するために次の活動を行い、修理技術のみならず、機材に関する全体的なマネジメントを指導している。

① 新施設専属メンテナンス部門の体制作り

新施設の保守管理を効率よく実施するため、Bio Farma本体のメンテナンス部門とは別に専属の部門が置かれた。スタッフは1人の長と3人のスタッフの計4人で構成されており、日常の保守点検を行っている。なお、当専属部門に関しては、最終的にはBio Farma本体のメンテナンス部門が責任を負っている。

② 機材台帳、機材保守および運転記録の整備

日本から供与された機材は、Bio Farmaのストア部門が機材にコーディングし、責任者が決められ設置される。供与された機材はその形態によって、無償、技術協力、どちらによるものか区別されている。一方、メンテナンス部門は、保守管理を要する機材を対象に、独自のコードシステムによりコーディングしている。したがって、現在のところ互換性がなく、故障が生じた場合、機種同定に手間がかかるため、将来的には統一していく必要がある。また使用頻度の高いオートクレーブ、凍結乾燥機などには運転記録が義務づけられている。故障した機材は、当該部門の責任者を通じてメンテナンス部門に連絡され、直ちに故障箇所の確認を行い、必要な処置をする。これらの一連の過程は、メンテナンス記録台帳に記録される。台帳には機材名、スペック、作業日、故障理由、解決法、交換部品名、作業時間、修理責任者、機材管理責任者などが記録される。

③ スペアパーツ、消耗品の在庫管理、供給体制作り

機材のスペアパーツ、消耗品は使用ごとに記録され、月ごとにストア部門に報告されるとともに、補給が必要な場合は請求を行う。請求されたスペアパーツ、消耗品は購入部門に報告され、業者との契約を行う。物品検収はストア部門が行い、メンテナンス部門に引き渡される。

機材台帳に代表的なスペアパーツ、消耗品名が記され、保管場所、在庫量が記録されている。メンテナンス記録とともに、使用したスペアパーツ、消耗品は月ごとに記録され、年間使用状況が算出される。1993年よりこれらのデータは蓄積されつつある。

スペアパーツ、消耗品は、日本人専門家の調査によってほぼその供給体制にめどが立ち、日本製品のみならず外国製品についても現地代理店を通じて購入可能になっているが、入手までに時間がかかるのが難点で、そのためにも不測の事態に備えて適正な在庫管理を行うべく、データを収集している。

④ 汎用機材のランニングコストの算出

スペアパーツ、消耗品の年間必要数から、ランニングコストを今後算出していく予定である。

⑤ 機材修理技術の指導およびマニュアルの整備

岩本専門家の指導および、メーカーサイドの技術者による指導によって、徐々にカウンターパートの技術レベルは向上しつつある。しかし大型の機材（凍結乾燥機、水処理関係）に関しては、いまだ十分な研修がなされておらず、メーカーサイドによる研修か、メンテナンス契約を結ぶなどの対応が必要である。

同様に、インドネシア語機材保守マニュアルの整備もされつつあるが、日本からの

購送機材はほとんどが日本語の使用説明書しか添付されておらず、保守マニュアルが添付されているケースは少ない。したがって、独自に作成する必要がある。また仮に英文訳が添付されていても、インドネシア語しかできないカウンターパートが多いため、当作業は多大の時間を要している。

本プロジェクトは、生ワクチン製造および品質管理技術を移転するものだが、その前提として、施設および機材がしっかりとメンテナンスされていなければならない。製造および品質管理技術に携わるカウンターパートは100人ほどいるが、メンテナンス要員はわずか4人であり、日常の保守点検、修理に追われている。プロジェクトの最優先課題は、もちろん製造および品質管理技術の移転であり、ほぼ当初計画は遂行された。しかしハード面では、1989年9月に協力を開始して以来、長いものでは5年を経過する機器も出始め、日常の細心の保守点検がより重要となってきた。また製造が軌道に乗り始めると、汎用機材のランニングコストの削減が課題となってくる。そのためにも保守記録、スペアパーツなど在庫記録の整備は重要である。

したがってプロジェクトの自立性を考えると、修理技術のみならず、常にコストを意識した施設および機材の維持管理体制の強化が望まれる。

(5) ロジスティクスについて

わが国が行う従来の病院および研究所への医療協力事業以上に、本プロジェクトでは生産物流としての、必要な原料、資機材の調達が必要であった。一方、販売物流についてみると、現在プロジェクトは予想以上に順調に進み、ワクチン過剰在庫などの問題も生じることが予想されるため、Bio Farma側は新たにマーケティング部門（1994年2月）を新設しており、生産計画と販売計画を調整し、この問題の解決にあたることが期待されている。すでに麻疹ワクチンは1993年6月に完成し、主に保健省がこれを買って、子供への接種を行っている。またポリオワクチンも1994年3月に保健省の製造認可を得ており、徐々に国産品へ切り替わっていくことになる。当初、インドネシア政府は麻疹ワクチン750万ドース、ポリオワクチン2000万ドースの自給体制を念頭においていたが、ワクチン接種方式をN I Ds方式に変えることも検討しており、実現すれば当初計画の2倍強の生産が必要となってくる。したがって、販売計画と生産計画の調整は、今後ますます重要となってくることを予想される。

プロジェクト開始当初は、イニシャルコストとして麻疹、ポリオワクチン製造に必要な機材、原料をそれぞれ約2億円ほど供与したが、その後はBio Farma側で原料、消耗品の負担を行ってきた。製造ラインが始動するにしたがい、必要な物品調達についてはみずからデータを収集し、それに基づき計画的に物品の発注を行うことで、初期に頻繁にあった製造原料の品切れといった事態は減少してきている。表3は日本側が投入

した供与機材、携行機材、現地業務費の年度ごとのトータル金額とBio Farma側の予算措置の推移である。なおBio Farma側の金額は物品購入を主としたもので、光熱費、人件費は含まれていない。

また図2は予算の割合の変化を示したものである。

表3 日本側およびBio Farma側の予算措置の推移

	日本側 (千円)	Bio Farma側 (千円)
1989年度	5,151	1,983
1990年度	246,331	36,336
1991年度	211,340	67,636
1992年度	65,132	100,321
1993年度	106,562	166,041
合計	634,516	372,317

図2 日本側およびBio Farma側の予算措置の推移

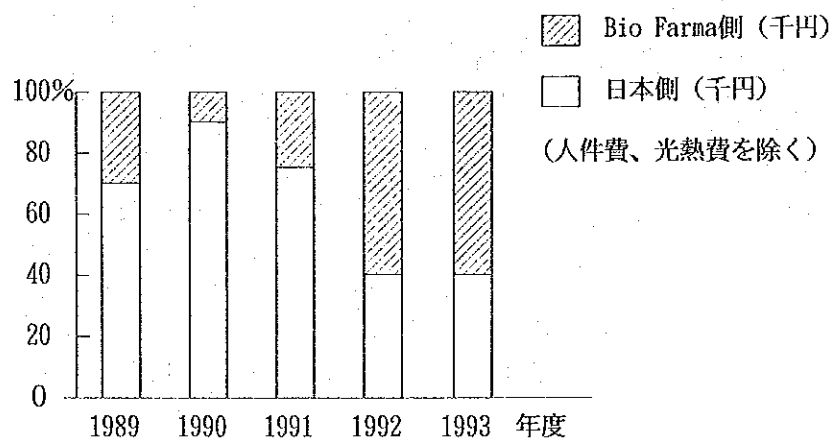


表3、図2が示すようにBio Farma側の負担は徐々に増加してきており、あわせてワクチン製造に必要な物品の在庫管理はきわめて重要となってきた。

本プロジェクトにおける物品の在庫管理は、次のとおりである。

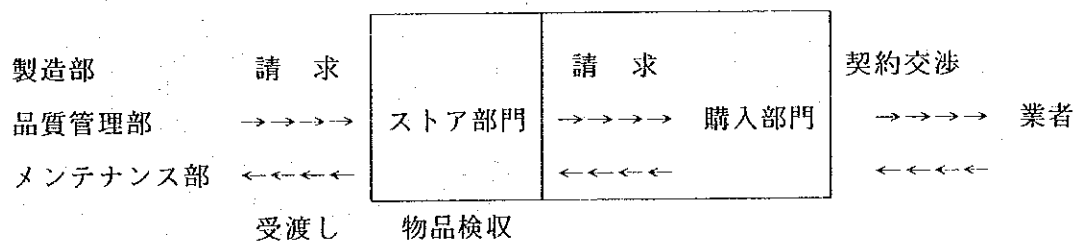
① 管理場所および責任者の配置

製造部門、品質管理部門、メンテナンス部門には、それぞれ在庫管理する責任者がいるが、兼務の形をとっている。製造部門、品質管理部門はそれぞれが専用のストックルームを持ち、通常は施錠している。メンテナンス部門は該当機材の近くにキャビネットを置き、その中に保管している。ストックルーム内には棚が設置されて物品が収納されている。

物品の使用記録は各責任者によってストア部門に報告される。

② 物品の発注

責任者は毎月、使用した試薬、資機材をストア部門に報告するとともに、補充が必要な場合は請求を行う。



細かい仕様については、現場と業者間で必要に応じ、連絡を取り合っている。

以上のようにロジスティクスについては、徐々にそのシステムが整備されつつあるが、プロジェクト終了後、製造ラインが拡大するにつれ、物品の数量の増大が予想されることから、現在個別に管理している物品について、コンピューターによるデータベース化など、さらに効率よく運営管理していくことが望まれる。

第4章 案件の効果

効果の内容 効果の広がり と受益者	技術的 インパクト	制度的 インパクト	経済的 インパクト	社会文化的 インパクト	その他の インパクト
プロジェクトレベルのインパクトと受益者	カウンターパートは、麻疹ワクチンおよびポリオワクチンというウイルスワクチンの原材料から最終製品までの一貫生産の技術を取得し、WHOの評価調査に合格して自信を深めている。	WHOの基準に沿ったGMP(Good Manufacturing Procedure)の確立が達成された。 また近代的な精密な設備機器の保守・管理制度が確立されつつある。			マネージャー制、生産管理のソフトウェア面の整備強化が進められ、指揮命令・連絡会議・結果報告が徹底されるようになり、経営首脳陣が日々の生産状況を把握できるようになった。
地域へのインパクトと受益者			これまで両ワクチンを輸入していたが、Bio Farmaで生産できるようになり、インドネシアの外貨節約に貢献している。また今後カウンターパートの技術の練度が上がり生産の合理化が進めば経済的効果が一層上がることが期待される。	WHOの免疫拡大計画(EPI)に沿って、インドネシア政府は乳幼児の免疫拡充を国策の重要な柱として推進しているが、両ワクチンの国産化により適時・的確な接種の計画、実施が可能になった。年間新生児数は500万人である。	
両ワクチンともインドネシア保健省の登録認可があり、市場出荷が開始された。本プロジェクト目標の年間生産量について、麻疹ワクチンはすでに750万ドースを達成し、ポリオワクチンも来年度には2000万ドースの生産が見込まれている。					Bio Farmaは将来的には、JICAの第三国研修のプログラムを活用してアセアンを中心とする近隣諸国へGMPやウイルスワクチンの品質管理の分野で技術協力をする可能性が大いに見込まれる。

第5章 自立発展の見通し

5-1 組織的自立発展の見通し

(1) 実施機関存立への政策的支援の有無

本プロジェクトが存在するPerum Bio Farmaはインドネシア共和国の保健省所管の生物製剤公社であり、設立以来103年の歴史を有している。本プロジェクトの総括的運営管理者は、保健省の食品・医薬品局長であり、プロジェクトの実施管理責任者は、Bio Farmaの総裁である。

Bio Farmaには総裁のほかに総務・経理部長、販売部長、製造部長および研究・開発部長が経営首脳陣となっている。

職員数は500人である。所要資金は、保健省の指示による製品出荷代金、同省の補助金予算、国際機関の援助金などであり、行政能力および財政能力は確保されている。

(2) 運営管理体制

現在のダロジャトン総裁は手腕を買われて民間から抜擢された人材で、マネジメントに明るく優れたリーダーシップを発揮している。本プロジェクトには、専任のマネージャー（組織上はウイルスワクチン製造課長）以下104名の要員（麻疹ワクチン関係33名、ポリオワクチン関係52名、共通部門その他18名）が配置されている。このうち現在までに36名（麻疹ワクチン関係延べ20名、ポリオワクチン関係14名、機器保守管理関係2名）がJICAのカウンターパート研修を受け、本プロジェクトの中核者として活躍している。

(3) 組織の改廃

Bio Farmaは、プロジェクトの進捗に応じて必要な増員を行ってきており、途中から、わが方の要望に沿ってプロジェクトをまとめるマネージャーを配置し、また機器のメンテナンスについて専属の要員配置を行って、円滑なプロジェクトの運営に協力した。

5-2 財務的自立発展の見通し

(1) 必要経費調達の見通し

上述したように、本プロジェクトはインドネシア政府の重要な施策となっていることと、製品の90%は、保健省の乳幼児の免疫拡大計画によるワクチンの必要量に基づいて製造計画を作成し、同省の指示で出荷している。また現在ポリオワクチンに関しては、CVI/WHOからの資金援助があり、必要経費調達の見通しがついている。

(2) 公的補助およびその安定の見通し

保健省では、製品出荷の単価（1バイアル当たりの価格）について、必要な場合には、

予算要求の過程で考慮している。また、現在はプロジェクト協力期間中なので、本プロジェクトに関する建物・設備・機器は保健省の所有となっており、したがってBio Farmaでは、減価償却は会計上行っていない。当局によれば、ワクチン生産が本格的になるまでは、固定資産の移し替えは延期するよう協議の余地がある。

(3) 自主財源による費用回収状況

保健省の予算年度は4月～3月であるが、Bio Farmaは1月～12月なので、保健省の指示に基づく売上の回収は、翌年になり、かつ通常半年は遅れて入金となる。なお将来的に、WHOは、Bio Farma産のワクチンの輸出を当局に打診している。

5-3 物的・技術的自立発展性の見通し

(1) 移転技術の内容および技術レベルの適正度

年間実施計画、巡回指導、専門家チーム派遣により、状況視察・問題点検討・改善計画の策定・各種の技術的助言によって1つ1つ着実に改善が実行され、移転技術の具体的内容を手直ししてきた。また、技術移転の段階に応じて、それぞれ必要な分野の専門家が短期派遣され、On-the-Jobで熱心に指導した。さらに派遣専門家は、個別の技術指導のみならず、ウイルスに関する基本的知識や新しい技法などについて、関連するスタッフにレクチャーを行って円滑な技術移転を心がけた。

(2) 技術定着状況

日本で研修を受けたカウンターパートは全員本プロジェクトにとどまり、各部署で中核的存在となって後輩の指導にあたっている。

第6章 フォローアップの必要性

<p>1. 協力期間延長の要否</p>	<p>必要である。</p> <p>理由： ポリオワクチン関係の施設や機器の設置は、建設工事が第2期となったため、現地技術指導が、麻疹ワクチンの場合より1年遅れて1992年4月に着手されたこと、また製造工程のサイクルが麻疹ワクチンは6カ月のところ、ポリオワクチンの場合には1型、2型、3型のそれぞれのウイルス原液を調製し、それらの各種品質管理試験があり、パスしなければ次の工程へは進めず、これらのバルクが必要量調製できた後、三価混合して最終製品とし、さらに品質管理試験が行われる。</p> <p>Bio Farma での製造の場合には、現状で約1年3か月かかっている。すなわち時間がかかる。</p> <p>Bio Farma が自立して本格生産できる基盤づくりには、どうしても技術協力期間が不足であり、品質管理面を中心に技術協力を延長することが必要である。</p>
<p>2. フォローアップの内容と方法</p> <p>(1) フォローアップの必要な分野</p> <p>(2) フォローアップの内容</p> <p>(3) フォローアップの所要期間</p> <p>(4) 期待される効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ポリオワクチン製造・品質管理全般、特に品質管理とカニクイザル・ミドリザルの自家繁殖に関する指導助言 ・ワクチン製造に関する各種の機器についての保守管理面での指導助言 ・専門家派遣による現地指導 ・研修員受入による中核となるカウンターパートの養成 ・機材供与 <p>1994年9月1日から少なくとも2年間</p> <p>本プロジェクトの目標である麻疹ワクチン・ポリオワクチン製造基盤技術の移転が終了し、Bio Farma が自立して、国策である乳幼児の免疫拡大計画に必要な両ワクチンを、輸入に頼らず、国産し、適時・的確に供給できるようにする。</p>

第7章 評価結果総括

7-1 評価の総括

Bio Farmaは1890年の創立以来、痘苗やバクテリアワクチン製造の歴史があるものの、培養細胞によるウイルスワクチン製造は、本プロジェクトの麻疹およびポリオワクチンの製造が最初の経験である。しかも、GMP適合のstate-of-the-artの施設で、十分訓練された技術者により、GMPに基づく製造、品質管理のもとに量産供給可能となったことは、Bio Farmaのみならず、インドネシア国民必須医薬品自国供給を標榜するインドネシア政府にも、非常な自信とインパクトを与えたと考えられる。

WHOのEPI計画推進のためには、麻疹、ポリオワクチンは世界的に不足気味で、WHOは人口5000万人以上の途上国には、先進国からの援助によりバルク分注、または一貫製造を勧めている。特に、ポリオワクチン製造については、これまでにカナダ→メキシコ、フランス→インド、オランダ→中国といった二国間技術協力プロジェクトが組まれてきたが、成功したのは日本→インドネシアのプロジェクトのみである。この観点からみても、インドネシアが、麻疹ワクチンは750万人分、ポリオは2000万人をUNICEFより購入不要となれば、その分だけUNICEFはこれらのワクチンを他国にまわせる点で国際貢献となり、途上国で初めて高品質の両ワクチンを自給できるようになった点でも、第三国のリーダー的地位にあるインドネシアにとって、誇り得る業績といえよう。

7-2 教訓と提言

本プロジェクトは1994年8月末で、5年間のプロジェクトが終了となるが、Bio Farmaは何らかの形で援助の延長を望んでいる。一方、技術援助の中核を果たしてきた微研にしてもJPRIにしても、一応基盤技術移転は終了したと認識している。しかし、日本から無償資金協力および技術協力で供給した各種の機械・器具が点検時期にさしかかっており、当分メンテナンスの面からの援助は不可欠と思われる。また、技術面から考えても、Bio Farmaが独自で大量製造を続けるなかで起き得る問題について、指導、援助は必要となろう。

特にポリオワクチン製造については、外来性ウイルス否定試験用ミドリザルの自家繁殖は緒に着いたばかりで技術指導が必要であり、自家繁殖による仔ザルが使用可能になるまで、JPRIより凍結保存ミドリザル腎細胞の供給が必要である。

資 料

1 ジョイント・エバリュエーション・レポート

JOINT EVALUATION REPORT

ON

JAPANESE TECHNICAL COOPERATION

FOR

FUNDAMENTAL TECHNOLOGY TRANSFER PROJECT

FOR

PRODUCTION OF LIVE ATTENUATED
MEASLES AND POLIOMYELITIS VACCINES

IN

REPUBLIC OF INDONESIA

June 20, 1994

Jakarta

The Republic of Indonesia

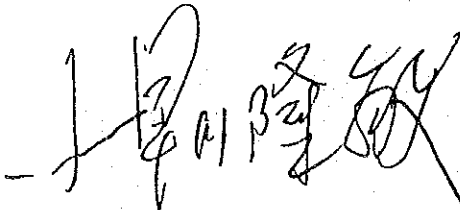
Mutually Attested and Submitted

to all concerned

Jakarta

The Republic of Indonesia

June 20, 1994

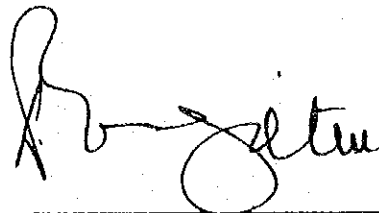


Dr. Takatoshi KOBAYAKAWA

Team Leader

Japanese Evaluation Team

JICA



Drs. Darodjatun, MBA

President Director

Perum Bio farma



Drs. Wisnu Katim

Director General

of Food and Drug Control

Ministry of Health

Discussion meeting between the Evaluation Team of the Japan International Cooperation Agency (JICA) and the Perum Bio Farma, for evaluation of Japanese Technical Cooperation for the Fundamental Technology Transfer Project for Production of Live Attenuated Measles and Poliomyelitis Vaccines.

Date : June 13 - June 21, 1994
Place : Perum Bio Farma, The Republic of Indonesia

Attendants : JAPANESE PANEL

JAPANESE EVALUATION TEAM	
Dr. Takatoshi Kabayakawa	Leader
Dr. So Hashizume	Member
Dr. Yutaka Doi	Member
Dr. Iwao Yoshida	Member
Mr. Katsumasa Miyatake	Member
Mr. Hiromu Yoshida	Member
Mr. Gen Usui	Member

Attendants : INDONESIA PANEL

Drs. Darodjatun, MBA	President Director
Drs. Djoharsjah	Director
Drh. Thamrin Poeloengan	Director
Drs. Maman Hidayat	Director
Drs. Sampurno, MBA	Director
Dr. Benny Kaligis, MPH	Bureau Head
Dr. Ina Madiadipura	Consultant



EVALUATION REPORT

I. INTRODUCTION

The Japanese Evaluation Team (hereinafter referred to as ("the Team")) organized by the Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to "JICA") and headed by Dr. Takatoshi Kobayakawa, visited the Republic of Indonesia from June 13 to June 21, 1994 in order to jointly evaluate with the Indonesian authorities concerned the past achievements and future prospects of Japanese Technical Cooperation for the Fundamental Technology Transfer Project for Production of Live Attenuated Measles and Poliomyelitis Vaccines (hereinafter referred to as "the Project") on the basis of the Record of Discussions signed on June 9, 1989.

During its stays in the Republic of Indonesia, the Team discussed and studied together with the Indonesia counterpart personnel on a number of aspects regarding the progress and achievements of the project.

Through studies and discussions, both sides summarized their findings and observations as described in the following chapters.

II. METHODOLOGY OF EVALUATION

1. MATERIALS USED AS REFERENCE

In order to evaluate the past performance and achievements both quantitatively and qualitatively, the following materials were used as references :

- (1) The Record of Discussions of June 9, 1989.
- (2) The Tentative Schedule of Implementation.
- (3) The official requests made by the Government of the Republic of Indonesia with respect to dispatch of Japanese experts, Indonesian counterpart personnel training in Japan and provision of equipment by means of official request form for the relevant Technical Cooperation; namely A-1, A-2, A-3, and A-4 respectively.
- (4) Other publications concerning the Project.

2. DISCUSSIONS AND OBSERVATIONS

The Team discussed various aspects of the Project and observed the buildings, machinery, equipment, facilities and utilities made available for the Project. To recognize the impact and benefit of the training, discussions were held with counterparts trained in Japan.



III. OBJECTIVE AND ACTIVITIES OF TECHNICAL COOPERATION FOR THE PROJECT

1. OBJECTIVE OF THE PROJECT

According to the Record of Discussions signed on June 9, 1989, the Project aims at developing fundamental capacity of production and quality control of live attenuated measles and poliomyelitis vaccines in the Republic of Indonesia through technology transfer to Perum Bio Farma.

2. IMPLEMENTATION OF TECHNICAL COOPERATION

The Government of Japan has been cooperating with the Government of the Republic of Indonesia in carrying out the Project through dispatch of Japanese experts, acceptance of Indonesian personnel for training in Japan, and provision of equipment and materials, according to the annual implementation schedule agreed upon by both sides.

3. COOPERATIVE ACTIVITIES UNDER THE PROJECT

(1) Measles Vaccine

- a) Preparation of guidelines and standard operation procedure for production and quality control
- b) Transfer of basic technology for production and quality control
- c) Field clinical trials of the measles vaccine produced from the strain of measles virus approved in Japan for acceptance
- d) Production and monitoring of SPF eggs
- e) Production and laboratory quality assurance of the pilot product
- f) On-the-job technology transfer for routine production

(2) Poliomyelitis Vaccine

- a) Preparation of anti-polio rabbit sera
- b) Establishment of cell and virus culture techniques
- c) Establishment of in-process quality control techniques
- d) Preparation of seed viruses
- e) Accumulation of neurovirulence test data for neurovirulence reference viruses
- f) Production of pilot product

IV. RESULT OF EVALUATION

1. FACILITIES

Construction of the facilities and installation of equipment directly related to the activities of the Project were completed in 1992 financially supported by the Grant Aid Programme of the Government of Japan.

Ado

Other facilities (including electricity, gas, water supply systems, sewage system, telephone, furniture) necessary for implementation of the project were provided by the Indonesia side.

2. ASSIGNMENT

At present, a total of one hundred and four (104) Indonesian counterpart personnel have been assigned to the Project for effective implementation and successful transfer of technology. The list of the Indonesian counterpart personnel is shown in ANNEX 1-2 attached herewith.

3. MANAGEMENT AND ADMINISTRATION

Administrative and managerial services which are necessary for smooth implementation of the Project have been provided by the Indonesian side.

The meeting of the Coordinating Committee which consists of the following members were held at least once a year to facilitate smooth implementation of the Project.

Composition

1) Chairman : President Director, Perum Bio Farma

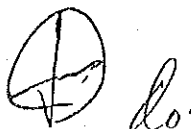
2) Members :

Indonesia Side :

- (a) Finance Director, Perum Bio Farma
- (b) Marketing Director, ditto
- (c) Production Director, ditto
- (d) Planning and Development Director, ditto
- (e) Bureau of Viral Vaccines Production, ditto

Japanese Side :

- (a) Team Leader
- (b) Coordinator
- (c) Experts
- (d) Survey Teams



4. JAPANESE EXPERTS

JICA has dispatched five (5) long-term experts and thirty seven (37) short-term experts whose names and fields are listed in ANNEX 2 attached herewith.

5. INDONESIA COUNTERPART PERSONNEL TRAINING IN JAPAN

Thirty two (32) Indonesian counterpart personnel were sent to Japan to get higher technical training up to the present. Their names are listed in ANNEX 3 attached herewith.

JICA accepted the Indonesian counterpart personnel in the fields agreed upon in the Record of Discussions. Their technical training programmes were considered effective for obtaining useful skill and knowledge.

6. EQUIPMENT

From 1989 to 1994, the equipment, machinery and materials were donated by the Government of Japan under its Technical Cooperation Scheme. The major equipment, machinery and materials are listed in ANNEX 4 attached herewith.

Equipment for the Project provided by the Government of Japan has been used efficiently in the activities of the Project.

7. BUDGET

A summary of the expenditures for the Project spent by Japanese and Indonesian sides in ANNEX 5 attached herewith.

Both sides have made the best possible effort to secure the budget necessary for successful implementation of the Project.

8. ACCOMPLISHMENT OF TECHNICAL COOPERATION

The indicator for evaluation is shown in ANNEX 6 attached herewith.

9. CONCLUSION, COMMENT AND RECOMMENDATION

As a result of the joint evaluation and discussions, both sides concluded that :
The Fundamental Technology Transfer Project for Production of Live Attenuated Measles and Poliomyelitis Vaccines in Republic of Indonesia has been successfully implemented under the technical cooperation scheme of the Government of Japan since June, 1989.
Within the last five years we have observed well coordinated cooperation among executing organizations, i.e. Japan International Cooperation Agency, Japan Poliomyelitis Research Institute, The Research Foundation For Micro-



bial Diseases of Osaka University, Indonesian Ministry of Health and Perum Bio Farma with an excellent result as specified in Annex 6 attached herewith.

The following are overall comments and recommendation on each field of the project activities :

1. Measles Vaccine

Technology transfer necessary for measles vaccine production and its quality control has been successfully implemented since the beginning of the project in September, 1989, and it enables Perum Bio Farma to annually produce 7.5 million doses of measles vaccine.

Nevertheless, it has to be understood that the transferred technology be only sustainable through continuous and stable production in an appropriate quantity. Furthermore, further cooperation might be necessary to deal with newly developed technology as well as incidents possibly arisen.

2. Poliomyelitis Vaccine .

Since September 1990, technical cooperation has been successfully extended for poliomyelitis vaccine production. It is observed that the target of 20 million doses in the annual production can expectedly be reached.

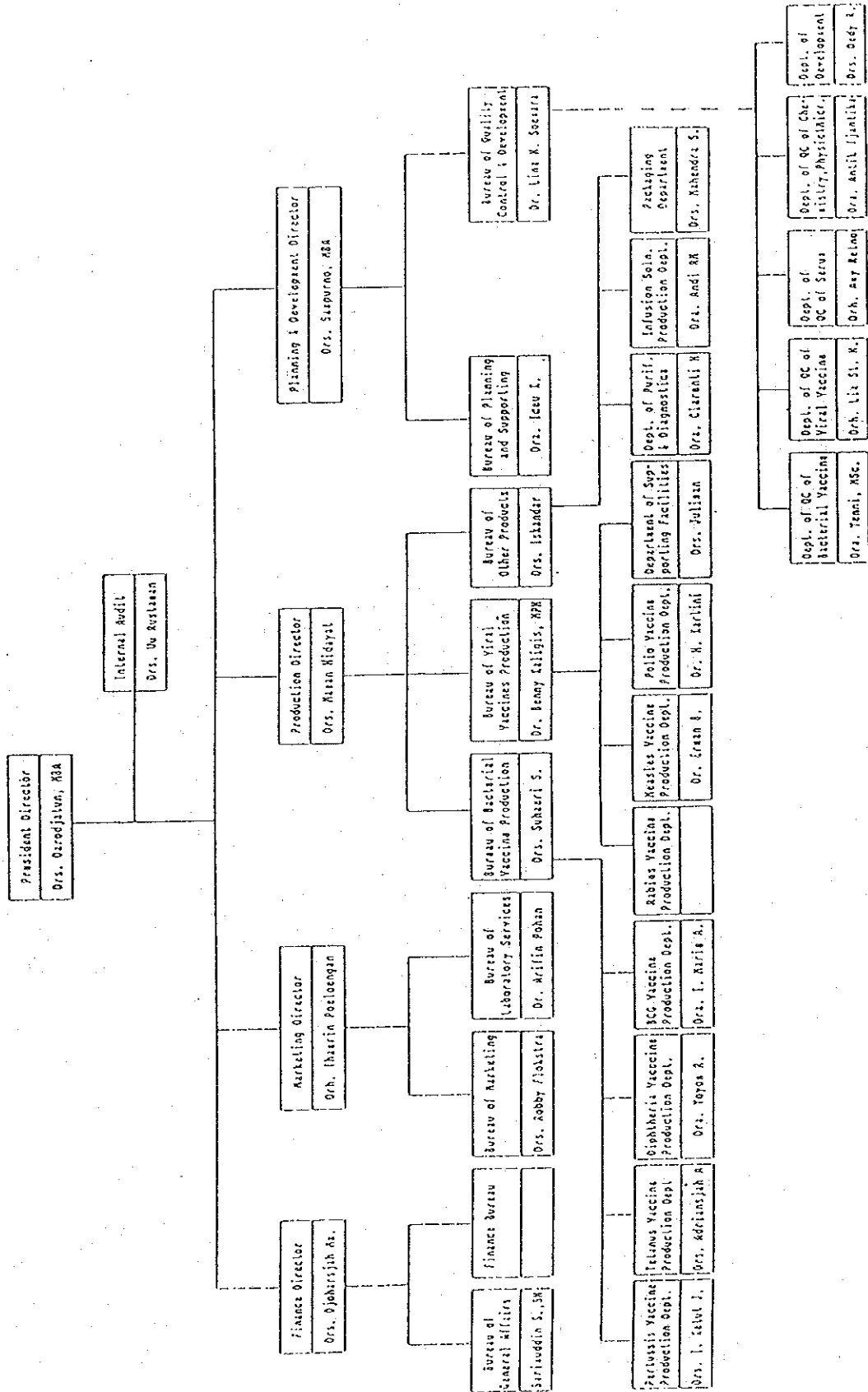
It is considered, however, that technology for quality control should be further transferred for its sustainability of the production and distribution.

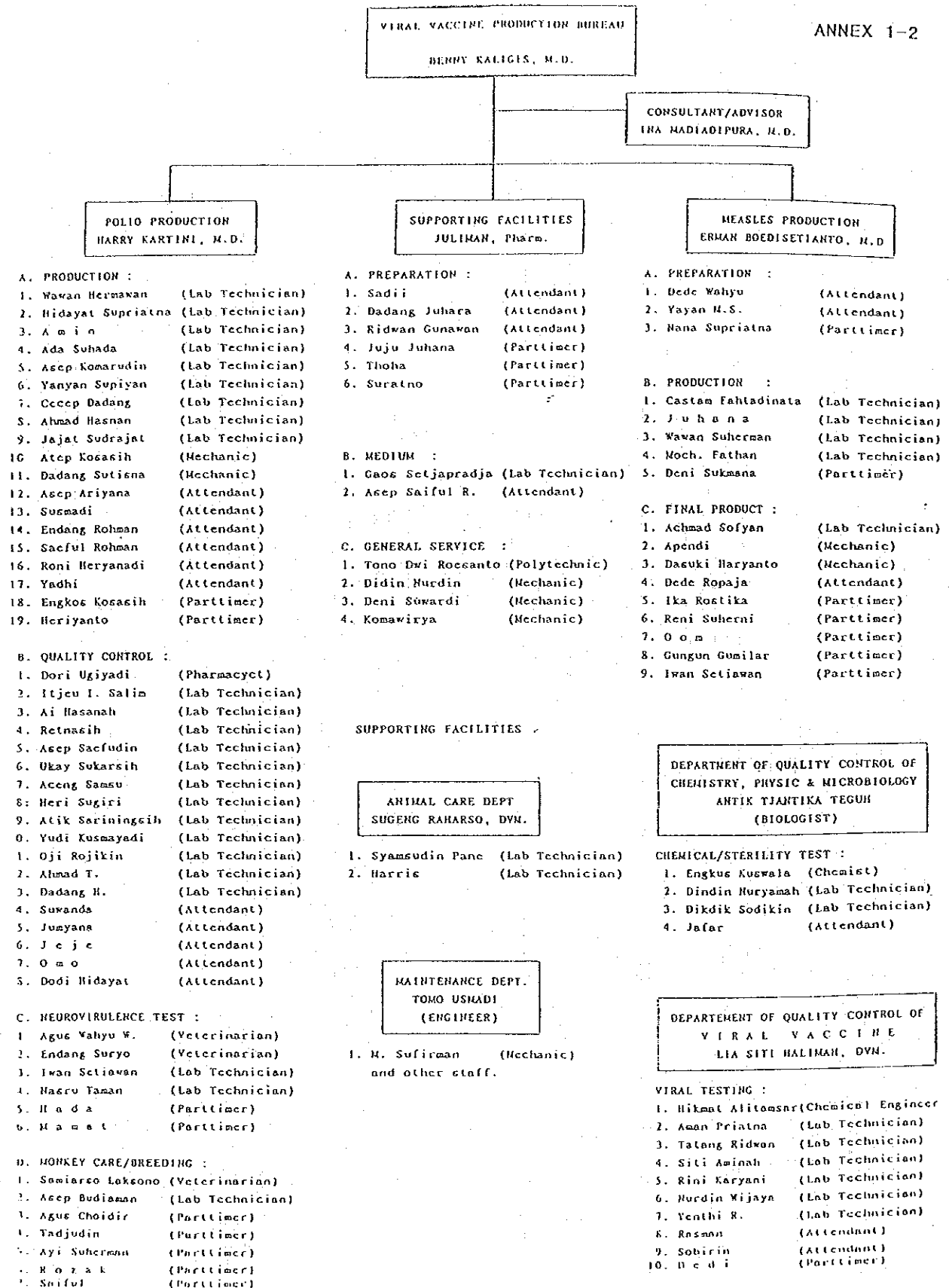
3. Maintenance of major equipment and machinery.

As the cooperation period passes by, on the other hand the frequency required for maintenance of major equipment and machinery is increased.

Therefore the establishment of long term view on the maintenance in terms of the expertise and its budgetary allocation should seriously be taken into consideration.

BIO FARMA ORGANIZATION





COUNTERPART TRAINING IN JAPAN

No.	NAME	DATE	INSTITUTE
1.	Dr. INA MADIADIPURA	89.03.14 - 89.12.19	J P R I
2.	Dr. ERMAN BOEDISETIANTO	89.03.23 - 90.03.20	S I K K E N
3.	Mrs. DINDIN NURYAMAH	89.09.10 - 89.12.18	B I K K E N
4.	Dr. H. KARTINY S. ISKANDAR	89.11.20 - 90.11.19	J P R I
5.	Drh. SUGENG RAHARSO	89.11.20 - 90.11.19	J P R I
6.	Mrs. ITJEU IIM SALIM	90.01.12 - 90.07.11	S I K K E N
7.	Drs. SUHAERI SUPAMIHARDJA	90.03.29 - 90.09.28	S I K K E N
8.	Mr. MOCHAMAD SUFIRMAN	90.03.29 - 90.12.20	S I K K E N
9.	Drs. AGUS WAHYU WIDAYANTO	90.10.04 - 91.10.02	J P R I
10.	Mr. GAOS SETJAPADJA	90.10.08 - 91.01.20	S I K K E N
11.	Mr. CASTAM FAHTADINATA	90.10.08 - 91.03.30	S I K K E N
12.	Drh. LIA SITI HALIMAH	90.10.08 - 91.03.30	S I K K E N
13.	Dra. ANTIK TJANTIKA TEGUH	90.10.08 - 91.03.03	S I K K E N
14.	Mr. WAWAN HERNAWAN	91.05.07 - 91.12.15	J P R I
15.	Drs. MAMAN HIDAYAT	91.07.09 - 91.12.04	S I K K E N
16.	Mrs. RINI KARYANI	91.09.13 - 91.12.27	S I K K E N
17.	Dr. BENYAMIN KALIGIS	return 91.12.20 92.01.07 - 92.03.29	S I K K E N
18.	Drh. SAMIARSO LAKSONO	92.02.18 - 92.09.03	J P R I
19.	Mr. OJI ROJIKIN	92.06.08 - 92.10.17	J P R I
20.	Drs. DORI UGIYADI	92.08.24 - 92.12.25	J P R I
21.	Mr. TONO DWI ROESANTO	92.07.01 - 93.01.19	S I K K E N
22.	Mr. DIDIN NURDIN	92.07.01 - 93.01.19	J P R I
23.	Mr. HIDAYAT SUPRIATNA	93.01.25 - 93.06.01	S I K K E N
24.	Ms. UKAY SUKARSIH	93.05.01 - 93.09.31	J P R I
25.	Drh. LIA SITI HALIMAH	93.04.06 - 93.10.03	J P R I
26.	Mrs. AI HASANAH	93.09.07 - 94.01.15	S I K K E N
27.	Drs. JULIMAN	93.09.07 - 93.12.18	J P R I
28.	Mrs. DINDIN NURYAMAH	93.09.07 - 93.12.18	S I K K E N
29.	Mr. CECEP DADANG	93.11.23 - 94.03.31	J P R I
30.	Dr. ERMAN BOEDISETIANTO	94.04.12 - 94.06.18	S I K K E N
31.	Mr. YUDI KUSUMAYADI	94.04.17 - 94.08.27	J P R I
32.	Dra. ANTIK TJANTIKA TEGUH	94.06.17 - 94.09.16	B I K K E N

MEASLES VACCINE TECHNOLOGY TRANSFER	10 persons
POLIO VACCINE TECHNOLOGY TRANSFER	22 persons
OTHERS	10 persons
TOTAL	42 persons

EXPERTS DISPATCHED

MEASLES VACCINE (10 persons)

As of June 1994

NAME	PERIOD OF ASSIGNMENT	DAY/MONTH	ASSIGNMENT
1. MR. KATSUMASA MIYATAKE	1989.09.05-1992.09.04	3 YEARS	- BASIC TECHNOLOGY OF PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF MEASLES VACCINE. - STANDARD GUIDELINE BOOK MAKING.
2. MR. SHIGEYOSHI TAKAHASHI	1990.12.05-1990.12.24	19 DAYS	- SPF CHICKEN ISOLATOR SETTING.
3. MR. KUNIAKI KOYAMA	1991.01.22-1991.02.18	1 MONTH	- FIELD TRIAL OF MEASLES VACCINE.
4. MR. SHINICHI MIYAKE	1991.06.04-1991.09.03 1991.11.06-1992.02.05	3 MONTHS 3 MONTHS	- MEASLES VACCINE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL. - MEASLES VACCINE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL.
5. MR. HISASHI OKADA	1991.08.20-1991.09.17	1 MONTH	- FILLING, DRY FREEZING.
6. MR. KUNIAKI KOYAMA	1992.03.10-1992.04.09	1 MONTH	- FIELD TRIAL OF MEASLES VACCINE.
7. MR. SINICHI MIYAKE	1992.04.28-1992.07.27	3 MONTHS	- QUALITY CONTROL IN GENERAL.
8. MR. HISASHI OKADA	1992.07.14-1992.09.13	2 MONTHS	- FILLING, DRY FREEZING, PACKAGING.
9. MR. TADASHI ANDO	1992.08.11-1992.11.10	3 MONTHS	- SPF CHICKEN EGG, PREPARATION OF MATERIAL FOR QUALITY CONTROL.
10. DR. TAKEO KONDOE	1993.05.17-1993.05.27	10 DAYS	- MEASLES VACCINE IN GENERAL. (MEMBER OF EXPERT TEAM)

EXPERTS DISPATCHED

As of June 1994

POLIO VACCINE (22 persons)

	NAME	PERIOD OF ASSIGNMENT	DAY/MONTH	ASSIGNMENT
1.	DR. YUTAKA DOI	1990.01.11-1990.02.05	1 MONTH	- POLIO VACCINE PRODUCTION IN GENERAL.
2.	MR. YOSHIO TANO	1990.05.10-1990.08.09	3 MONTHS	- QUALITY CONTROL, IMMUNIZED SERUM.
3.	MR. HIROSHI YARIMIZU	1990.09.27-1991.12.26	3 MONTHS	- PRODUCTION, QUALITY CONTROL.
4.	MR. HITOSHI HORIE	1991.01.28-1991.05.19	4 MONTHS	- QUALITY CONTROL, ANTISERUM.
5.	MR. TOSHIO KARASAWA	1991.04.25-1991.09.28	6 MONTHS	- MAKING PRODUCTION PROTOCOL.
6.	DR. SHINOBU ABE	1991.09.24-1991.12.23	3 MONTHS	- NVT, FOAMY VIRUS FREE ANTIBODY CHECK.
7.	MR. HIROSHI YAMAMOTO	1991.11.18-1991.11.30 1992.01.06-1992.06.05	12 DAYS 5 MONTHS	- POLIO VACCINE PRODUCTION MANAGEMENT. - TISSUE CULTURE, VIRUS CULTURE.
8.	DR. YUTAKA DOI	1992.04.01-1992.04.29	1 MONTH	- POLIO VACCINE PRODUCTION MANAGEMENT.
9.	MR. ISAMU TAKEUCHI	1992.04.01-1992.06.30	3 MONTHS	- ADJUSTMENT OF EQUIPMENTS.
10.	MR. HIDEAKI OHYAMA	1992.04.01-1992.07.31	4 MONTHS	- PREPARATION OF MEDIA.
11.	MR. HIROSHI YARIMIZU	1992.05.27-1992.12.26	7 MONTHS	- POLIO VACCINE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL.
12.	MR. KEISHI SATOH	1992.09.12-1993.01.30	5 MONTHS	- TISSUE CULTURE, VIRUS CULTURE, PREPARATION OF MONOVALENT BULK.
13.	DR. SHINOBU ABE	1992.08.23-1992.10.24	2 MONTHS	- NVT, QUALITY CONTROL.
14.	MR. HITOSHI HORIE	1993.01.21-1993.04.20	3 MONTHS	- QUALITY CONTROL, REFINEMENT OF VIRUS, PREPARATION OF ANTISERUM.
15.	DR. YOSHIHIRO OHTA	1993.04.08-1993.07.09	3 MONTHS	- PREPARATION OF ANTIGEN (SIV, FOAMY AS AS).
16.	DR. YUTAKA DOI	1993.05.13-1993.05.27	14 DAYS	- POLIO VACCINE IN GENERAL (MEMBER OF EXPERT TEAM).
17.	DR. SHINOBU ABE	1993.05.13-1993.05.27	14 DAYS	- POLIO VACCINE IN GENERAL (MEMBER OF EXPERT TEAM).
18.	MR. KEISHI SATOH	1993.07.01-1993.05.27	3 MONTHS	- PREPARATION OF MONOVALENT, FINAL BULK, FILLING.
19.	MR. HIROSHI YAMAMOTO	1993.07.29-1993.12.24	5 MONTHS	- PREPARATION OF MONOVALENT, FINAL BULK, FILLING, SEED VIRUS CONTROL.

Continued...

EXPERTS DISPATCHED

POLIO VACCINE (22 persons)

As of June 1994

NAME	PERIOD OF ASSIGNMENT	DAY/MONTH	ASSIGNMENT
20. DR. SHINOBU ABE	1994.01.13-1994.04.28	4 MONTHS	- QUALITY CONTROL IN GENERAL, NVT, BREEDING OF CYNOMOLGUS MONKEY.
21. MR. YOSHIO TANO	1994.03.17-1994.06.17	3 MONTHS	- QUALITY CONTROL IN GENERAL.
22. MR. HITOSHI HORIE	1994.06.30-1994.08.31	2 MONTHS	- QUALITY CONTROL IN GENERAL.

2

EXPERTS DISPATCHED

OTHERS (10 persons)

as of June 1994

NAME	PERIOD OF ASSIGNMENT	DAY/MONTH	ASSIGNMENT
1. MR. YOSHIYUKI TAKAHASHI	1990.01.24-1990.02.04	1 MONTH	- TECHNICAL COOPERATION.
2. MR. KOICHI NOGUCHI	1990.01.24-1990.02.04	1 MONTH	- SURVEY OF EQUIPMENT.
3. MRS. TERUMI SHIMAMOTO	1990.04.25-1991.05.14	1 YEAR	- SURVEY OF EQUIPMENT.
4. MS. FUMIO CHO	1990.03.15-1993.03.14	3 YEARS	- COORDINATOR.
5. MR. TOSHIHIKO HASEGAWA	1991.04.25-1992.05.15	20 DAYS	- RESEARCH WORK OF MONKEY BREEDING.
6. MR. TOSHIMICHI AOKI	1991.04.26-1991.05.02	1 YEAR	- TECHNICAL COOPERATION.
7. MR. HIDEO OHATA	1991.04.26-1991.05.02	1 YEAR	- TECHNICAL COOPERATION.
8. MR. TONOAKI MASHIKO	1992.05.07-1994.08.31	2 YEARS, 3 MONTHS	- TEAM LEADER.
9. MR. TAKASHI IWAMOTO	1991.05.28-1991.06.08	1 MONTH	- TECHNICAL COOPERATION.
	1993.01.12-1993.03.11	2 MONTHS	- EQUIPMENTS MAINTENANCE.
	1993.06.09-1993.08.31	1 YEAR, 6 MONTHS	- EQUIPMENTS MAINTENANCE.
MR. MITSUHIRO ANDO	1993.02.25-1994.08.31	1 YEAR, 6 MONTHS	- COORDINATOR

3

ANNEX 4

TECHNICAL COOPERATION EQUIPMENT (1500,000 {.....}) Sent from Japan

PAGE 3 J

Date : 18-05-94

NO.	DESCRIPTION	CODE	SPECIFICATION	CO-JICA	CD-810	CD-JPXL	P	M	QC	GA/TC	DATE-ARRIVE	ROOM-NO.	PRICE(Y)	QUANTITY	MANUFACTURE
28	Anti-Poliiovirus Rabbit Serum	A-54	Type-I	ANNUAL	-	-	P	-	-	TC	02-04-91	-	1,000,000	120x1	-
29	Rotor	A-726	RRSS2	ANNUAL	-	-	-	-	-	TC	31-03-91	-	1,000,000	1	HITACHI
30	CO2 Incubator 170L Heating System, Water Jacket Optional accessories: Stand for exclusive use, CO2 Gas Pressure Regulator CO2 Gas Bypass with Stand	A-303	KCO-175	ANNUAL	-	-	-	-	-	QC TC	02-06-91	0-125	1,030,000	1	SANYO
31	Density Gradient Fractionator	A-562	UGF-U	ANNUAL	-	-	-	-	-	TC	01-01-93	-	1,076,300	1	HITACHI
32	Electric Auto Dispenser for 220V.AC	A-169	FH-1000 QS	ANNUAL	-	-	P	-	-	TC	31-03-92	P220 P221	1,164,240	2	HIRASAMA
33	Angle Rotor	A-538	RP55T	ANNUAL	-	-	-	-	-	QC TC	07-03-91	0-138	1,350,000	1	HITACHI
34	Calf Serum (Polio Inhibiter) 500ml/80Pcs/set	A-742	-	ANNUAL	-	-	P	-	-	TC	30-07-93	-	1,452,000	-	-
35	Ultrasonic Generator	A-216	DP-1200	ANNUAL	-	-	-	-	-	TC	15-08-91	0-150	1,470,000	1	KIYONSEIKI-KAISHA
36	High Speed Refrigerated Centrifuge	A-549	RS-18-IV	ANNUAL	-	-	-	-	-	QC TC	07-03-91	0-138	1,480,000	1	TOKY
37	Angle Rotor	A-539	RP45T	ANNUAL	-	-	-	-	-	QC TC	07-03-91	0-138	1,560,000	1	HITACHI
38	Swinging Bucket Rotor	A-541	SRP28SA	ANNUAL	-	-	-	-	-	QC TC	07-03-91	0-138	1,750,000	1	HITACHI
39	Frozen Green Monkey Cell	A-740	-	ANNUAL	-	-	P	-	-	TC	30-07-93	-	1,800,000	40asp.	-

TECHNICAL COOPERATION EQUIPMENT (¥ 500,000 <)

PAGE 4

Date : 18-05-94

NO.	DESCRIPTION	CODE	SPECIFICATION	CD	JICA	CD	BIG	CD	JPRI	P	M	OC	GA/TC	DATE-ARRIVE	ROOM-NO.	PRICE(¥)	QUANTITY	MANUFACTURE
40	Multi-Droo Dispenser	A-522	78-512-00	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	P - OC TC	07-03-91	Q-155	1,840,000	1	SAIN (MOH SEIYAKU)
41	Super Low Deep Freezer	A-210	MDF-492-T	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	P - - TC	28-02-92	P-203	1,645,000	3	SANYO
42	Histo-Pathology System	A-953	-	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	P - OC TC	02-04-92	Q-133	1,871,930	2	TISSUE-TEK
43	Osmo-Meter, Osmotron-20	A-328	-	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	M OC TC	02-06-91	Q-130	1,910,000	1	ORION
44	Deep Freezer J60L	A-351	MDF-492AT	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	- - - TC	02-06-91	P-213	1,980,000	2	SANYO
45	Ultra Low Temperature Freezer	A-565	MDF-492AT	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	- - - TC	02-06-91	Q-138	2,070,000	2	SANYO
46	Frozen Simian Virus Free Green Monkey Kidney Cell	A-65	-	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	P - - TC	02-04-92	Q-138	2,250,000	60x1	
47	Deep Freezer (-80°C)	A-285	MDF-792AT	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	- M - TC	02-06-91	P-125	2,530,000	3	SANYO
48	Reflected Light Fluorescence Microscope	A-605	BBS-RFC-21SP	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	- - OC TC	07-03-91	Q-102	2,720,000	1	OLYMPUS
49	Large Volume Refrigerated Centrifuge	A-558	CR783	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	- M - TC	07-03-91	P-133	3,090,000	2	HITACHI
50	Refrigerated Centrifuge	A-166	CR783	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	- - OC TC	31-03-92	P-219	3,200,000	1	HITACHI
51	Deep Freezer	A-32	MDF-492AT	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	- - - TC	02-06-91	-	3,960,000	2	SANYO
52	Pooling Tank	A-53	150L	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	- - - TC	31-03-92	-	4,150,000	1	SAKURA TEXCO
53	Anti-Poliiovirus Rabbit Serum	A-61	Type-1	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	P - - TC	02-04-92	-	5,000,000	600ml	

TECHNICAL COOPERATION EQUIPMENT (7 500,000 (.....)

PAGE 13

Date : 18-05-94

NO.	DESCRIPTION	CODE	SPECIFICATION	CD	JICA	CD	BIG	CD	JPRI	P	M	QC	GA/TC	DATE-ARRIVE	ROOM-NO.	PRICE(Y)	QUANTITY	MANUFACTURE
54	Monovalent Poliomyelitis Vaccine Sabin Type-3	A-741	-	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	-	TC	30-07-93	-	5,000,000	-	-
55	Preparative Ultra Centrifuge	A-537	SCPT0H2	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	-	QC	TC	07-03-91	0-136	8,460,000	1	HITACHI
56	Measles Vaccine Seed Virus Tanabe Strain 9cam-701	A-641	-	ANNUAL	-	-	-	-	-	-	M	-	TC	26-04-91	-	33,500,000	2	BIKEM

TECHNICAL COOPERATION EQUIPMENT (RP. 10,000,000 < ---) *Locally Procured*

Page 1
Date : 18-05-94

NO.	DESCRIPTION	CODE	SPECIFICATION	CO. JICA	CO. BTO	CD. JPRI	P	M	DC	GA/TC	DATE-ARRIVE	ROOM-NO.	PRICE(RP)	QUANTITY	MANUFACTURE
1	Copy Machine with ADF and Sorter 20bin	8L-25	MP-2020	LOCAL	-	-	-	-	-	TC	27-04-93	P-110	12,552,500	1	CANON/C.M.S.I.
2	Automatic Electric Autoclave (Hisasaka)	C-15	HL-36 AE	LOCAL	-	-	-	-	-	TC	01-03-92	-	13,716,000	1	PT. INSTRULAR
3	Electric Printer for Electronic Balance	C-36	EP-50	LOCAL	-	-	-	-	-	TC	01-03-92	-	14,000,000	1	PT. INSTRULAR
4	Daihatsu Taft Milline	C-61	GTU(4x4)	LOCAL	-	-	-	-	-	TC	17-06-92	-	41,750,000	1	PT. ALTAMIRA

EXPENSES SPENT BY BIO FARMA FOR POLIO / MEASLES PROJECT

	Y E A R						Total (Rp)
	1989 (Rp)	1990 (Rp)	1991 (Rp)	1992 (Rp)	1993 (Rp)	1994 (Up to Apr)	
1 Personnel	-	100,875,946.00	158,285,858.00	340,550,605.00	438,055,320.00	151,535,488.00	1,189,314,227.00
2 S o l a r	-	-	308,227,000.00	506,976,000.00	548,120,000.00	194,668,800.00	1,557,991,800.00
3 Counter Budget for : Raw Material / Supporting Material / Media etc	27,538,500.00	319,117,115.00	743,737,365.00	899,417,985.00	1,123,094,798.00	133,314,337.00	3,246,220,100.00
4 Out of Counter Budget : - Raw Material / Supplies - Overhead	-	42,667,781.00	39,769,203.00	77,656,424.00	541,984,033.00	129,648,103.00	831,765,544.00
5 Field Trial	-	142,878,486.00	343,761,011.00	539,912,380.00	989,679,286.00	256,285,744.00	2,272,516,907.00
	27,538,500.00	605,539,338.00	1,593,781,447.00	2,519,553,394.00	3,753,525,437.00	865,452,472.00	9,365,400,578.00

INPUT BY JICA FOR THE LOCAL EXPENSES

Items of Expenses	FISCAL YEAR		
	1989	1990	1991
			1992
1. Administration Expenses	Yen 2,059,847	Yen 3,500,000	Yen 4,443,378
2. Equipments Provided from Japan	Yen 887,465	Yen 222,139,792	Yen 40,320,425
3. Equipments Carried by Experts	Yen 2,194,339	Yen 20,788,500	Yen 20,716,150
Total	Yen 5,151,551	Yen 246,528,292	Yen 211,340,228
			Yen 66,131,615
			Yen 105,242,992
			Yen 633,394,778

ACCOMPLISHMENT OF TECHNICAL COOPERATION OF MEASLES VACCINE

This technical cooperation was related to Grant Aid Project for the construction of measles and polio vaccines manufacturing, quality control and animal house facilities. The facilities should be able to accommodate for producing 7,500,000 doses of measles vaccine.

The Indicator Plan for Evaluation (measles vaccine)

1. General Objective
 - 1) Basic Technology Transfer
 - (1) Sterile technique
 - (2) Cell and virus culture
 - (3) Virus Titration
 - (4) Sterility test
 - (5) Washing and preparation of equipment
 - (6) Media preparation
 - (7) SPF (Specific Pathogen Free) chicken flock breeding
 - (8) GMP (Good Manufacturing Practice) basic knowledge
 - 2) Pilot Production
 - (1) Bulk production
 - (2) Final production
 - (3) Quality control test
 - (4) Field trial
 - 3) Routine Production
 - (1) SPF chicken egg production
 - (2) SPF chicken flock monitoring
 - (3) Bulk production
 - (4) Final production
 - (5) Quality control test
 - (6) Washing and preparation of equipment
 - (7) Media Preparation
 - (8) GMP preparation

17 *APK* *SM S. Y*

2. Project Activity

1) Preparation of SOP (Standard Operating Procedure) and Work Sheet for Production and Quality Control

(1) Basic knowledge

(2) SOP and work sheet

1. SPF chicken egg production

2. Bulk production

3. Final production (filling, freeze drying, capping, inspection, labeling, and packaging).

4. Washing and preparation of equipment

5. Media preparation

6. SPF chicken flock monitoring

7. Quality control test

The SOP's and working sheet had been prepared and used for the activity of measles vaccine production and quality control, some time it was revised and adjusted according to a new development and requirement.

2) Transfer of Basic Technology for Production and Quality Control

September 1989 - December 1991, training and transfer of basic technology of measles vaccine production and quality control had been conducted such as preparation of primary cell culture from SPF chicken eggs (purchased from Vaksindo, Veterinary Vaccine Production), preparation of virus culture, potency and sterility tests. This transfer of basic technology was conducted either at the project sites by experts and at Biken Kanonji, in general consist of :

(1) Sterile technique

(2) Cell and virus culture

(3) Virus titration

(4) Sterility test

(5) Washing and preparation of equipment

(6) Media preparation

3) Field trial of CAM-70 Measles Vaccine Produced from Japan for Acceptance in The Republic of Indonesia

Since 1983, the Schwarz strain had been routinely used for the Expanded Programme of Immunization in Indonesia. This strain produces seroconversion rate of 90% or greater (antibody titration methods were HI and NT), in children older than 8 -9 months of age. So, it was necessary to conduct a field trial of CAM-70 made in Japan.

This trial was done in 1991 to confirm the effectiveness and safety of CAM-70. Conclusion of this trial is that the positive seroconversion rate with Biken CAM-70 in the 6 to 8 months old was 88 % while the overall rate in the 6 to 11 months old was 91.59 % and no significant adverse reaction had developed with the administration either with the

[Handwritten signature]

Biken CAM-70 vaccine in infants aged 6 to 8 months or in the 9 to 11 months age group. Also the vaccine stimulated sufficient antibody levels response in the 6 to 11 months groups.

The CAM-70 measles vaccine had proved the :

- (1) Efficacy
- (2) Safety
- (3) Antibody titration method

4) Egg Production and Flock Monitoring of SPF Chicken

For training purposes, temporarily Bio Farma used domestic SPF chicken eggs which only meets the requirement of veterinary vaccine. And since the SPF chicken facility was in the phase II of Project, it was decided to prepare a temporary SPF chicken facilities which the budget were shared by Bio Farma and JICA.

With the guidance of experts, the vinyl isolator could be installed, and with the availability of SPF chicken from Japan, the eggs could be bred and later on generated etc. in an isolated vinyl isolator.

Counterpart from Bio Farma also had been trained in Japan to study SPF chicken production and monitoring the specific pathogenic free of the flocks. Until now the results of SPF monitoring is satisfactory.

5) Production and Quality Control of Pilot Product

Between June - December 1991, using SPF chicken eggs from Japan, single harvest and bulk material were be able to be prepared. It consisted of three batches with a total volume of 10 liters. From this bulk, two batches of freeze dried final product could be made (2,000 vials). One of these two batches was used in field clinical trial carried out in 1992. All of the pilot production of single harvest, bulk preparation and final product passed quality control tests performed by both Bio Farma and Biken.

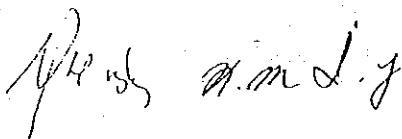
- (1) Bulk production
- (2) Final production
- (3) Quality control test

6) Field Trial of Pilot Product

Field trial of CAM-70 Bio Farma measles vaccine in Sukabumi, West Java, Indonesia was conducted in 1992. A total of 964 paired sera of infants were analyzed. The objective of the trial is to assess the characteristics of the newly CAM-70 measles vaccine produced in Bio Farma in infants aged 9 to 11 months in Indonesia.

Conclusion of the trial :

1. The seroconversion rate among infants aged 9 to 11 months vaccinated by CAM-70 was as high as the standard measles vaccine of the Indonesian EPI : the Schwarz strain vaccine.
2. The GMT's among infants aged 9 to 11 months old, after vaccinated with CAM-70 vaccine was satisfactory, although lower compared with the values due to the Schwarz.
3. No serious adverse reaction observed among infants aged 9 to 11 months vaccinated with CAM-70.



7) On The Job Technology Transfer for Routine Production

(1) SPF chicken egg production

SPF chicken breeding had been started on March 1991 and working seed viruses (MWS-1A) had been prepared and tested in 1992. Since then, we are able to prepare bulk material & final product of measles vaccine which had been used for field trial of CAM-70 made in Bio Farma.

Table 1. Percentage of embryonated eggs.

Type of chicken	Year (%)		
	1992	1993	1994 (up to April)
SPF	60	76	86
SPF c/o	53	74	90

Currently, measles facility be able to prepare for :

1. Production of more than 100 SPF chicken eggs and SPF c/o type chicken eggs weekly.
2. Routine SPF chicken monitoring (quality control test).
3. Weekly preparation of measles single harvest made from 100 SPF eggs.

(2) Bulk production

Using \pm 100 SPF eggs weekly, the production of bulk material could be increased gradually :

1991	:	3 batches of bulk (total volume : 10.0 l)
1992	:	21 batches of bulk (total volume : 240.0 l)
1993	:	13 batches of bulk (total volume : 454.0 l)
1994	:	8 batches of bulk (total volume : 408.0 l)

(3) Final production (filling, freeze drying, capping, inspection, labeling, and packaging)

Production of final product (one vial consist of 10 doses)

1991	:	2 batches of vaccine (total number : 2,000 vials)
1992	:	13 batches of vaccine (total number : 360,700 vials)
1993	:	29 batches of vaccine (total number : 861,000 vials)
1994 (up to May)	:	16 batches of vaccine (total number : 530,000 vials)

(4) Washing & Preparation of Equipment

Using official SOP, washing and preparation of equipment are consistently performed which give satisfactorily result in the single harvest, bulk and final production.

[Handwritten signature]

- (5) Media preparation
Media for measles vaccine production, such as MEM, PBS (-), 20 % lactose, 5 % gelatine etc. had been prepared in good condition and quality.
- (6) SPF chicken flock monitoring
Technology transfer of SPF chicken flock monitoring had been established.
- (7) Quality control test
On the job technology transfer of quality control test for measles vaccine routine production had been established.
- (8) GMP preparation
GMP had been implemented in transfer technology for measles vaccine routine production.

8) Production and Quality Control of Working Seed Lot

Bio Farma recieved from JICA 2,000 ml original virus sced lot 105.

Strain : CAM-70

Passage history: MK₃HK₈CAM₉₀HK₂CAM₄CAM₃₅CEF₁₂

Seed virus lot : FMS-10 (= lot 105-2)

From this seed virus, it had been prepared 18 l of MWS-1A ready for the production and for the seed lot system. All quality control test required for this working seed passed the test. The neurovirulence test of original seed had been performed by The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University.

9) Preparation of Materials for SPF Flock Monitoring and Quality Control

- (1) For SPF chicken flock monitoring had been established.
- (2) For quality control test also had been established

10) Product Release

On February 18, 1993, the Director General of Food and Drug, based on all data available gave registration number for CAM-70 measles vaccine.

Young Lee

Shirait

H. Miyazaki Tawajshida

W. H. M. J. J.

ACCOMPLISHMENT OF TECHNICAL COOPERATION OF POLIO VACCINE

Success of production for the consecutive 11 monovalent bulks consisting 6 bulks for type 1, 2 bulks for type 2 and 3 bulks for type 3, and also success of 4 lots of TOPV in Bio Farma indicate that the comprehensive technology for OPV production has been transferred from JPRI to Bio Farma. This time the evaluation team from Japan discussed with staff of Bio Farma more precisely and confirmed the comprehensive attainment of the technology in percentage for the main production and QC processes and made some comments to each of the process.

1. Adaptation of software for GMP (attainment as of June 1994 : 85 %)
 - 1) Manufacturing and QC software are already established.
 - 2) Following points shall be strengthened in QC lab.
 - (1) Tests results should be analyzed by the chief of the testing squad soon after the test.
 - (2) It has to make sure who is bearing responsibility to the interpretation of the test results and feedback to the testing lab.
 - 3) Control validation system for the laboratory equipments and facilities.
2. Personnel (90 %)

It looks enough work force are employed. Through continuous routine works their ability will be improved and it would be no need to increase the number of the work force although production capacity shall be expanded.

157 1/11 3

3. Establishment of breeding system of clean cynomolgus monkeys for polio vaccine production (85 %)
 - 1) Monkey breeding system is already established.
 - 2) Screening tests for the antibodies against SIV, SV40, and foamy viruses are also carried by themselves. Although SIV and foamy antigen preparation techniques are already transferred these antigens are not prepared themselves presently.
 - 3) It has to take care for unexpected trouble such as paramyxovirus infection in a monkey room.
4. Establishment of breeding system of clean green monkeys for the adventitious virus test (30 %)
 - 1) Adult wild caught green monkeys will be arrived on June 23, 1994. After 6 week quarantine period mating may be started in August 1994. The first baby is expected in early 1995.
 - 2) Until Bio Farma can prepare the clean green monkey kidney cell banks from the babies bred in captivity, the cells will be available from JPRI through support of JICA.
5. Basic technology for polio vaccine production (90 %)
 - 1) Basic technology for the production has been accomplished.
 - 2) Bio Farma has enough amount seed viruses. If the viruses are controlled very well Bio Farma can produce OPV in full scale more than 10 years. It is no need to prepare new seed viruses at this moment.
6. Basic technology for QC (85 %)
 - 1) All testing techniques and procedures had been transferred.
 - 2) Preparation of antipoliiovirus rabbit sera has been practiced from the beginning of this project. But still now it may say not enough. The reason seems the works take long period from preparation of immune antigens to standardization of antisera. By the pressure of routine QC works it may be difficult to take a time off periodically from their busy work. To overcome this difficulty it need to make task force team and give them a time to prepare the antisera.

- 3) In rct-marker test sometimes the virulent type 3 virus did not show its virulent character at 40°C. But this trouble will be dissolved soon by re-preparation of the virus in Bio Farma.
- 4) Interpretation and analysis of the rct-marker test are principal to succeed safe vaccine production. The analysis of test results should not make only on the protocol. It is recommended that a person who has many experience has to join at the final reading.
- 5) Preparation of clean cynomolgus monkey kidney cell banks to be used for adventitious virus test, has to make first priority in QC lab.
- 6) SIV antigen will be supplied from JPRI through JICA.
- 7) Foamy virus antigens shall be prepared in Bio Farma near future.
- 8) From the testing production, two hemadsorption positive cases in 25 % cell control had been observed. In such case the positive cell should be confirmed by a person who has experience. If true positive the result should be informed to monkey quarter and special care shall be taken to the room from which the HAd positive monkey delivered.
- 9) For the neurovirulence test, accumulation of lesion scores for the WHO reference viruses and Bio Farma's reference viruses means indication of the well established lab.

7. Procurement of indispensable materials (80 %)

- 1) Infrastructure to procure domestic large glass bottles and cell culture bottles shall be established.
- 2) Calf serum for the cell culture shall be purchased from the well established foreign makers to prevent trouble from unexpected contaminants.

157 APH 2

JICA