

# 化血研五十年史

# 化血研五十年史

財團法人 化學及血清療法研究所

## はじめに

---

(財) 化学及血清療法研究所は、多くの従業員の参加を得て平成7年12月に創立50周年の記念祝賀会を開催した。

半世紀にわたるその歴史はもちろん曲折の多い苦難に満ちたものであったが、今日医薬品業界の中で確固たる地位を築くことができた。それは監督官庁をはじめとする関係者の方々のご指導ご支援、そして先人の絶えざる努力によるものであり、しっかりと受け継いでゆかねばならない。この祝賀会で前理事長野中實男は「創業時の精神に立ち返り新しい半世紀をきり拓いていこう」と語りかけた。その来るべき半世紀のためにも、来しかたの記録をここにまとめることとした。ワクチンに始まった草創期から血液銀行業務が加わった昭和30年代までは、将に事業確立に懸命な時代であった。昭和40年代に清水研究所への展開を機してワクチン事業を固め、昭和50年代に至って血漿分画事業で、飛躍的な躍進をし今日の骨格ができあがった。

昭和60年からのこの身近な10年も今回まとめてみると、変遷の激しい年代であったことが分かる。

厚生行政や世論の動向により血漿分画製剤事業も人体用ワクチン事業も大きな変革を強いられた。動物用ワクチン事業も同様に厳しい改革の荒波を受けている。幸いそれまでに蓄積した製造技術をはじめとする研鑽の成果が評価され、三者ともに国内メーカーの中心的地位を占めることができている。

研究開発の分野では、昭和50年代にいち早く取り組んだ遺伝子組換えの技術が、世界のトップクラスに伍して遺伝子組換えB型肝炎ワクチンとして花開き、血液製剤分野では大型製品組織接着製剤ボルヒールを上市する事ができた。これらの新製品が長期低迷を強いられた業績を反転へと結びつけていったのである。しかし技術革新のテンポはいっそう速く、一寸の懈怠も許されない状況が続いている。

一方GCP、GMP、GPMSPなどの製薬企業への規制は一段と厳しいものとなり、それらへ対応し技術水準を高める努力も必死に続けてきた。

この間当所発展の礎を造った京町研究所が閉鎖されたことは、歴史の変遷を感じさせる出来事であった。また創業の時代を知る先人が後進に道をゆずり、今や将来新しい世紀に向けて新しい陣容の化血研がその歴史をスタートさせている。

その歩みがこれまでに負けない力強いものになるためにも、ここにまとめた化血研50年の歴史が活用されることを祈念する。

理事長・所長 酒匂光郎

# 目 次

はじめに .....	1
<b>序 章「実研から化血研創設へ」1926(大正15)年～1945(昭和20)年</b>	
1. 財団法人実験医学研究所からの萌芽 .....	10
2. 財団法人化学及血清療法研究所設立 .....	11
3. 化血研歴代所長プロフィール .....	14
<b>第Ⅰ章「化血研40年の歩み」1945(昭和20)年～1985(昭和60)年</b>	
1. 化血研始動——理想と現実のはざまから .....	19
2. 京都ジフテリア禍事件——事業領域拡大の転機へ .....	21
3. 化血研を築いた3つの事業展開 .....	22
(1)人体用ワクチンの発展	
□痘瘡ワクチンと草創期	
□ポリオワクチン	
□インフルエンザと日本脳炎ワクチン	
□DPTとその後のワクチン	
(2)動物用ワクチンへの進出	
□鶏用製剤	
□特殊病原体不在鶏の開発	
□豚用製剤	
□牛用製剤	
(3)血液銀行と血漿分画製剤	
□血液銀行の開設から閉鎖まで	
□血漿分画製剤への転進	
□ベニロンとS棟建設	
□凝固因子製剤の加熱処理	
4. バイオテクノロジーの大躍進の拠点・菊池研究所設立 .....	48
<b>第Ⅱ章「この10年間の歩み」1986(昭和61)年～1995(平成7)年</b>	
1. 全所業績の動向 .....	55
(1)長期低迷の時代	
(2)危機突破から反転へ	
2. 血漿分画製剤の動向 .....	57
(1)血液行政の大きな流れ	
(2)ボルヒール主力製品へ	
3. 人体用ワクチンの動向 .....	59
(1)B型肝炎ワクチンの登場	
(2)海外交流・提携の活発化	
4. 動物用ワクチンの動向 .....	61
(1)オイルアジュvantの誕生	
(2)豚用ワクチンの開発つづく	
(3)外資参入の厳しい局面へ	
5. 試薬、その他の動向 .....	65
6. 研究開発の動向 .....	65
7. 販売および管理体制の確立 .....	66
8. 管理部門の総合対策 .....	67

9. 研究・生産の新拠点づくりのための建築	67
10. 創立50周年記念事業	68

### **第III章「血漿分画製剤のこの10年」**

1. 当所における血漿分画製剤の変遷	71
(1)アルコール分画の変化	
(2)献血由来血漿製剤への血液事業の転換	
2. 血友病製剤の開発	75
(1)血友病A製剤の開発	
□加熱製剤開発の背景	
□昭和60年における加熱第VIII因子製剤の展開	
□HIV裁判	
□高純度第VIII因子製剤の開発	
□フォンビルブランド病への適応拡大	
(2)血友病B製剤の開発	
□加熱第IX因子製剤の開発	
□ノバクトMの開発	
□ウイルス除去膜の導入	
(3)血友病インヒビターバイパス製剤の開発	
3. 凝固関連製剤の開発	83
(1)フィブリン糊開発の経緯	
(2)フィブリン糊の臨床治験	
(3)ボルヒールの製造承認と溶解性の特徴	
(4)ボルヒールとスプレー器具の開発	
(5)トロンビンの止血剤としての応用	
4. アルブミン製剤の展開	87
(1)アルブミン製剤の市場動向	
(2)アルブミン製剤の改良のポイント	
5. ベニロンの改良	88
(1)ベニロンを取り巻く状況	
(2)ベニロンの川崎病への適応拡大	
(3)ベニロン・室温保存製剤とBMMの導入	
(4)ベニロン適応症の拡大・ギランバレー症候群	
6. 抗凝固剤の開発	92
(1)プロテインCの研究開発	
□抗凝固製剤開発の契機	
□当所におけるプロテインCへの取り組み	
□人血漿由来活性化プロテインCのDIC臨床治験	
(2)抗凝固剤アンチトロンビンIIIの導入	
□導入に至る状況	
□アンスロビンP承継	
7. 組換え血漿タンパク質の開発	97
(1)組換え第VIII因子製剤の開発	
(2)組換え活性化プロテインCの開発にむけて	
(3)新たな血漿タンパク質製剤の開発を目指して	

8. 製造棟増改築 .....	101
(1)献血原料血漿由来分画製剤への転換とS棟増改築	
(2)プラントの更新	

#### **第IV章 「人体用ワクチンのこの10年」**

1. 人体用ワクチンを取り巻く環境の変化 .....	107
(1)安全性をめぐる問題	
(2)有効性をめぐる問題	
(3)予防接種法の改正	
(4)人体用製剤への影響	
2. 製品にみるこの10年 .....	113
(1)DPTワクチン	
(2)インフルエンザワクチン	
(3)日本脳炎ワクチン	
(4)B型およびA型肝炎ワクチン	
3. 将来への展望 .....	122
(1)海外のワクチンの状況	
(2)当所の国際協力	
(3)国内のワクチンの状況	
(4)メルク社MMR-IIの導入	
(5)今後のワクチンの方向	

#### **第V章 「動物用ワクチンのこの10年」**

1. 動物用ワクチンをめぐる諸問題 .....	131
(1)畜産経営環境の変化	
(2)畜産物の輸入自由化	
(3)家畜飼養頭羽数の動向	
(4)動物用ワクチンをめぐる問題	
□家畜疾病構造の変化	
□動生剤の輸入	
□動生剤の規制および緩和	
2. 製品にみるこの10年 .....	139
(1)鶏用製剤	
□EDS-76不活化ワクチン	
□ILT凍結生ワクチン	
□トリレオ不活化ワクチン	
□オイルバックス NB <sub>2</sub> AC、NB <sub>2</sub> G、NB <sub>2</sub> 、Mg、EDS-76	
□IBD・REO混合不活化ワクチン	
□マレック病生ワクチン	
□IB TM-86不活化ワクチンおよびIB TM生ワクチン	
(2)豚用製剤	
□AR生ワクチン	
□豚オーエスキーブリッジワクチン	
□豚大腸菌コンポーネントワクチン	
□日本脳炎・豚パルボ混合生ワクチン	
□豚コレラ・豚丹毒混合生ワクチン	

□豚バスツレラトキソイド	
(3)牛用製剤	
□IBR・BVD・PI3 3種混合生ワクチン	
□牛アデノ生ワクチン	
□チュウザン病不活化ワクチン	
□牛異常産AK・KB・AN混合不活化ワクチン	
(4)その他の製剤・診断液	
□イムノスペック	
□DHP混合ワクチン	
□ビブリオ病不活化ワクチン	
□診断液	
3. 病性鑑定 .....	150
4. 製造関連施設の整備 .....	151
(1)製造棟の新設	
(2)SPF豚舎	
5. 将来への展望 .....	152
(1)動物用ワクチンの方向	
(2)当所の取り組み	

## **第VI章「臨床検査試薬のこの10年」**

1. 臨床検査試薬の市場動向 .....	157
2. 試薬開発の変遷 .....	158
3. 組織の変遷 .....	160
4. 地域医療に貢献する臨床検査業務 .....	160

## **第VII章「研究開発のこの10年」**

1. 医薬品開発新時代の到来 .....	165
(1)バイオテクノロジーの開幕	
(2)菊池研究所の始動	
(3)大量培養・精製技術の確立	
2. 研究開発の新たな展開 .....	169
(1)革新技術の進展	
(2)肝炎の撲滅を目指して	
□A型肝炎ワクチンの成功	
□C型肝炎ウイルスの追求	
(3)肝炎の診断薬への応用	
□第2世代HCV診断薬の開発	
□E型肝炎の研究	
(4)AIDSへの挑戦	
□モノクローナル抗体の進歩	
□さらに進歩した改変抗体に成功	
□HIVワクチンの開発	
(5)動物用ワクチンの開発	
3. 研究開発の新しい展望 .....	182
(1)バイオ医薬品と特許	
(2)開発の方向性	

- (3)アンチセンス医薬品
- (4)相同遺伝子組換えの応用
- (5)スーパー抗原によるリウマチの治療

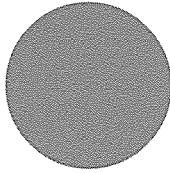
## **第VIII章 「それぞれの部門にみるこの10年」**

1. 営業部門 .....	191
(1)市場の変化と当所の対応	
□血漿分画製剤	
□人体用ワクチン	
□動物用ワクチン	
(2)流通近代化への対応	
□さまざまな独禁法ガイドライン対策	
□化血研医療用医薬品プロモーションコードの制定	
□MR資格制度の導入へ向けて	
2. 生産管理部門 .....	196
(1)菊池研究所の充実	
(2)本所第3期工事進む	
(3)配送センター新築工事	
(4)S棟増改築工事	
(5)化血研の実績を示す製造承認の歩み	
(6)公害防止	
3. 品質管理部門 .....	200
4. 病理部門とQAU .....	202
5. 薬事部門 .....	204
6. 臨床開発部門 .....	205
7. 管理部門 .....	207
(1)2つめの厚生会館「こもれび」誕生	
(2)グラウンドの完成	
(3)鳥ヶ浦駐車場の完成	
(4)新しい功績表彰制度による表彰開始	
(5)育児休業制度の導入	
(6)介護休業制度の新設	
(7)完全週休2日制を実現	
(8)新しい成果配分制度	
(9)コンピュータシステムの本格展開	
8. 医学の向上をめざした対外事業 .....	212
(1)歴史ある家畜衛生講習会	
(2)阿蘇シンポジウム	
(3)世界に広がる技術交流の輪	

## **年表「化血研50年の歩み」**

あとがき .....	227
------------	-----

序章  
「実研から化血研創設へ」  
1926（大正15）年～1945（昭和20）年





1798年、ジェンナーの画期的な発明である牛痘接種法が発表され、医学史上に初めてワクチンの概念が生まれた。これがその後の微生物学、免疫学の発展とワクチン・抗毒素の出発点となったことは、よく知られている。その90年後、パストール（1822～95）によって、醸酵現象、液体培地による培養、滅菌法が生まれ、併せて予防接種法が確立されて、家禽コレラワクチン、炭疽ワクチン、狂犬病ワクチンが発明された。この間に、コッホ（1843～1910）が固体培地による純培養法を確立し、炭疽菌、結核菌、コレラ菌などを発見、これらの菌を使ってワクチンやトキソイドが作出された。

一方、1884年にシャンペランの細菌濾過器により、細菌毒素、抗毒素、ウイルス等が見出され、1890年には北里、ベーリングによる破傷風およびジフテリアの抗毒素療法が報告された。1921年にはカルメット等によりBCG、1923年にはラモンによりジフテリアトキソイドが発表され、予防接種は飛躍的な進歩を見たのである。

わが国においても、いちはやくこの新しい医学の研究開発の示唆と恩恵を受け、ワクチン等の細菌製剤の事業分野は、着実に成長していった。明治3年、政府種痘館（局）設立。明治25年、大日本私立衛生会伝染病研究所設立（後、内務省所管）。明治27年、日本初のジフテリア抗毒素（羊）製造、人体に使用。明治29年、血清薬院設立、痘苗・治療血清製造。大正7年、社団法人北里研究所設立。

この動向のなかで、熊本医科大学を母体とし、予防治療法の研究と公衆衛生の進歩を目的とする研究所の設立が熱心に進められたのである。



熊本城域にあった日本所（京町研究所）

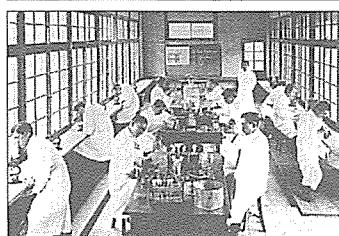
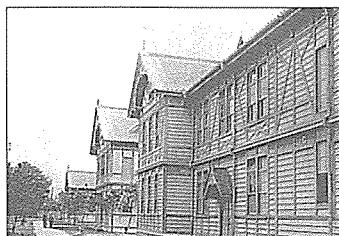
## 1.財団法人実験医学研究所からの萌芽

財団法人実験医学研究所（以下、実研）の設立は、大正15年11月30日、文部省によって認可され、その第1歩を踏み出した。この実研という樹から、後の化血研が枝分かれし、さし木し、さらに新しい大樹へ発展したのであり、実研の設立に触れるることは、熊本医科大学を中心とする地元医学会の有志達との、並々ならぬ情熱の伝統に触ることになる。

肥後の医学は、藩主・細川重賢公の興した時習館の医学寮1756年に始まる。わが国最古の医学教育機関といわれる再春館がそれである。明治4年の廃藩置県により官立へ。明治37年に私立熊本医学専門学校、大正11年に県立熊本医科大学となり、その後の学制改革で今日の国立熊本大学医学部へと発展した。山崎正董博士は、私立熊本医学専門学校的教授から愛知県立医学専門学校長に転出していたが、熊本県医学会有志の懇請も辞しがたく、大正15年3月、県立となっていた熊本医科大学の学長に就任した。“熊本医科大学の基礎確立”と“熊本県医事衛生の発展”という山崎博士の壮大な構想のなかに「実研」の設立があった。

設立主旨には“発展する医学の成果を直ちに社会に応用して医事衛生の発展を期す”と高い志が掲げられてあった。15年、実研は認可され、山崎所長のもと、実際面での指導を担ったのが、熊本医科大学細菌衛生学教授の太田原豊一であった。

熊本医科大学



同大学実験風景



米屋町鍵屋（昭和21年）化血研発祥の地の建物

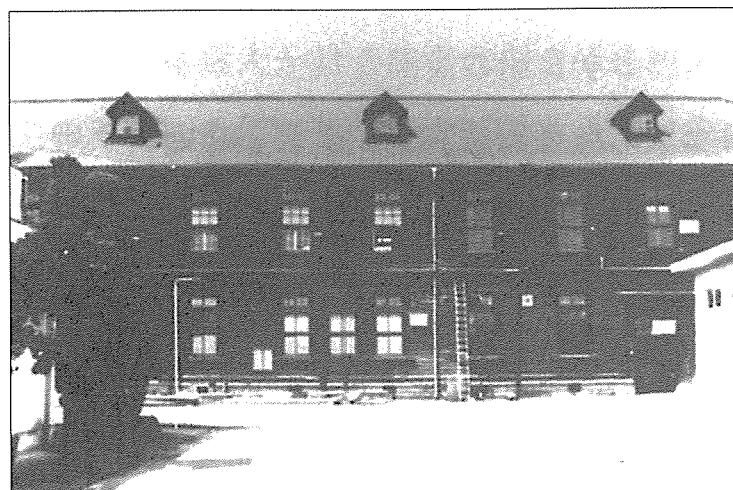
当初、医学的専門家の指導のもと、製品開発や製造については順調であり、厳しい局面をたびたび迎えた販売面も、県薬剤師会や有志の強い支援が得られるようになった。昭和4年には、念願の熊本医科大学の官立移管もあり、7年、基礎確立は成了として山崎は実研の所長を辞任し、谷口弥三郎（後の参議院議員、日本医師会会長）へ引き継がれ、終戦時に至るのである。

昭和20年、第2次世界大戦はここ熊本にあっても、すさまじい惨禍を残して終焉した。7月1日夜の熊本大空襲はすべてを焼きつくし灰塵と帰した。

実研は、建物、設備、機材の一切を失ない、8月の終戦を迎えた。まっさきに襲ってきたのが、衛生体系や医療施設の荒廃による激しい伝染病の発生であった。この実態を最も憂慮し、医療専門家としての責任を感じ、実研の再建を急いだのが、伝染病研究の指導者であり実研での20年の実績をもつ太田原である。

## 2. 財団法人化学及血清療法研究所設立

しかし、再建は遅々として進まなかっただし、目前の窮状を黙視することもできなかった。期するところあって太田原は実研を去り、別個に新しい財團を創設することを決意したのである。そのとき、太田原が決めていた新財團の名前こそ「化学及血清療法研究所」であった。命名の由



米屋町から移転した熊本城内の化血研



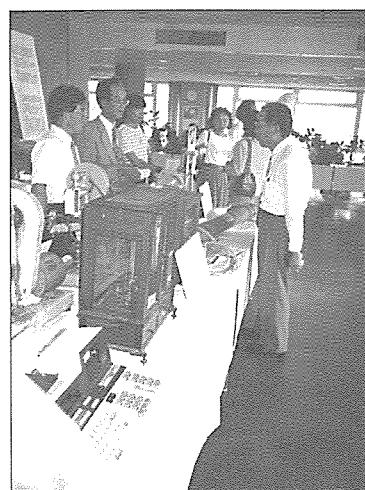
熊本城

来に、細菌学研究の将来を見据えた太田原の深い洞察力がうかがえる。“血清療法”という言葉は、ジフテリアや破傷風の抗毒素による治療以来、すでに定着していた。“化学”とは、化学製剤によって病原体を殺滅し、伝染病を治癒させる化学療法をいう。すでに色素療法、砒素療法が知られ、さらには抗生物質療法へと続く研究の流れを透視した命名といえる。

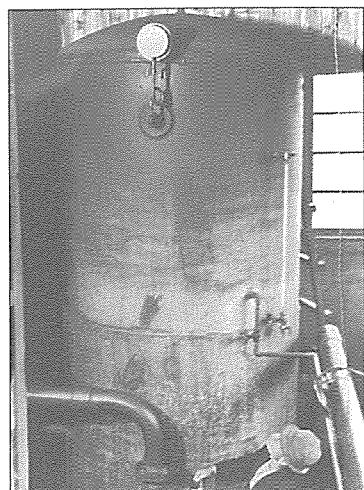
ときに財団法人化血研の設立を聞いて参画したのが、太田原の片腕となって活躍する六反田藤吉、西濱次雄ら、わずか10名であった。

ただちに設立許可申請が行なわれた。事務所は太田原の自宅(熊本市大江町大江641番地)。資産は10万円とそれに相当する機械器具馬匹等の現物であった。そのころ財団法人結核予防協会の、BCGワクチン普及のための南九州4県の製造配給所が、熊本に置かれることになった。その嘱託でもあった太田原は、西濱を専任にし、米屋町にあった熊本県薬剤師会の事務所の階下に「BCGワクチン製造配給所」を仮設をした。たまたまBCGワクチンの業務がほとんどなかったことから、ここに「化血研」を併設して製造にとりかかった。

熊本市米屋町2丁目1番地。ここが財団法人化学及血清療法研究所の発祥の地となった。創立時の化血研の実態は、今日の化血研からは想像もできないものであった。終戦直後の混乱と物資欠乏のなかでのスタートは、体力も強要され、努力と工夫を重ねても、明日をも知れない不安にさいなまれる毎日であった。ドラム缶に薪で湯をわかし消毒器としたり、空き壇を集め、洗浄、再生した容器を使い、手づ



歴史的記念品展示（平成7年）



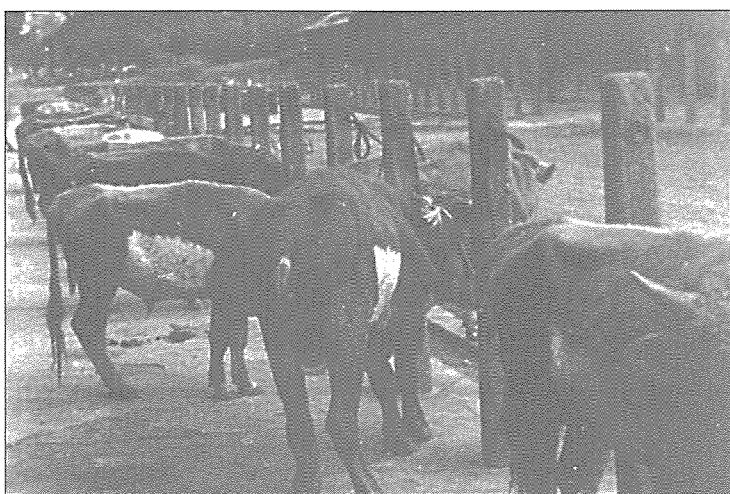
ボイラ（昭和20年代）

くりの実験台に向かい、文字どおり体を張って作業に没頭する日々であった。

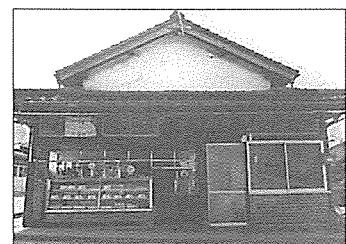
昭和20年12月5日付で平井章・熊本県知事に提出した許可申請は、同月26日、ついに「財団法人化学及血清療法研究所」として認可された。

これより先、六反田は阿蘇郡高森町の中川吉次氏の厩舎で、痘苗の植え付けを行なった。5日後に粗苗を採取し、さらに年末までに1回接種採苗した。

設立が許可されたのとほとんど同時であり、これが、化血研製品の第1号となった。



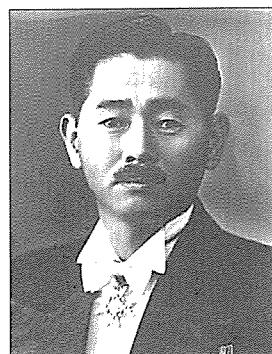
京町研究所 牛の繋留（20年代）



中川吉次郎氏の本店

### 3.化血研歴代所長プロフィール

化血研初代所長 太田原豊一（昭和20年12月～昭和23年3月）



熊本医学界の重鎮。その豊かな学識と俊才をもって、財団法人化血研の生みの親となり、戦後の混乱のなか、新しい予防と治療のあり方を身をもって示した。雄途むなしく他界したが、その遺志を継いだ門下生達が、新生化血研の今日を築き上げた。

1889（明治22）年 岡山県津山市東新町生まれ

1914（大正3）年 私立熊本医学専門学校卒業

1922（大正11）年 医学博士の学位を授与さる

1924（大正13）年 医学研究のため欧米各国へ出張

1929（昭和4）年 熊本医科大学教授に就任、後に学長となる

1945（昭和20）年 財団法人化学及血清療法研究所創設、所長に就任

化血研第2代所長 山崎正董（昭和23年4月～昭和23年12月）



熊本医科大学の官立移管を実現、また実研設立の功労者。学長辞任後であったが、戦後の化血研存亡の危機にあたり、熊本医学界の強い熱望にも辞しがたく、第2代所長に就任。事業分野の拡大、実研との合同などに指導的な手腕を発揮し、化血研の進む方向を定めた。

1872（明治5）年 高知県高岡郡佐川町生まれ

1900（明治33）年 東京帝国大学医科大学卒業

1913（大正2）年 医学博士の学位を授与さる

1932（昭和7）年 熊本医科大学名誉教授

1948（昭和23）年 財団法人化学及血清療法研究所所長に就任

1962（昭和37）年 熊本県教育委員会より熊本県近代文化功労者として顕彰さる

### 化血研第3代所長 小山信説（昭和23年12月～昭和31年7月）



温厚実篤な人格と卓越した見識により、1947（昭和22年）に新制熊本県医師会会長に当選。1945（昭和20）年12月、化血研創立に際し当初より理事に就任。1948（昭和23）年から1956（昭和31）年7月まで第3代所長となり、揺籃期の困難な経営にあたって、化血研繁栄の基盤を築いた。

1889（明治22）年 熊本県球磨郡四浦村生まれ

1911（明治44）年 私立熊本医学専門学校卒業

1926（大正15）年 財團法人実験医学研究所理事に就任

1932（昭和7）年 医学博士の学位を授与さる

1945（昭和20）年 財團法人化学及血清療法研究所理事に就任

1947（昭和22）年 新制熊本県医師会会长に当選

1948（昭和23）年 財團法人化学及血清療法研究所所長に就任

### 化血研第4代所長 竹屋男綱（昭和31年8月～昭和45年8月）



熊本大学体質医学研究所所長としてその育成に尽力。定年退官後、周囲からの懇請により化血研の第4代所長に就任した。全所員の敬慕を集め、研究と生産の基礎を確立、化血研の掲げる予防医学の進歩発展に力を注いだ。

1890（明治23）年 山口県防府市大字鈴尾生まれ

1914（大正3）年 私立熊本医学専門学校卒業

1922（大正11）年 医学博士の学位を授与さる

1924（大正13）年 熊本医科大学教授

1952（昭和27）年 財團法人化学及血清療法研究所理事に就任

1956（昭和31）年 財團法人化学及血清療法研究所所長に就任

1968（昭和43）年 学校法人銀杏学園理事長に就任

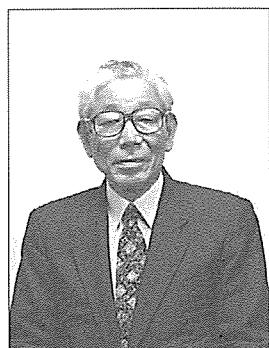
### 化血研第5代所長 六反田藤吉（昭和45年9月～昭和59年3月）



熊本大学学長を辞任後、1970（昭和45）年、化血研第5代所長に就任。海外への視野も広く、新しいバイオテクノロジーの研究を推進。現在の化血研の基盤を確固たるものにした。一方、医療技術者の養成に力を注ぎ、また医療法人の運営にも寄与。この広範囲な活動で、熊本の医学発展に大きく貢献した。

- 1907（明治40）年 鹿児島県川辺郡野崎町生まれ  
1931（昭和6）年 熊本医科大学卒業  
1936（昭和11）年 医学博士の学位を授与  
1947（昭和22）年 熊本医科大学教授  
1969（昭和44）年 熊本大学学長に就任  
1970（昭和45）年 財団法人化学及血清療法研究所理事長・所長に就任  
1985（昭和60）年 第38回熊本県近代文化功労者顕彰

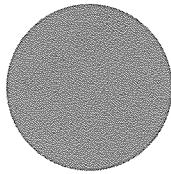
### 化血研第6代所長 野中實男（昭和59年3月～平成8年2月）



化血研初の生え抜きの所長として、1984（昭和59）年3月就任。六反田前所長の意志を継ぎ、バイオテクノロジー分野に大きく貢献し、日本の遺伝子組換えワクチンの道を拓いた。また、極めて細やかな経営と外部への対応に力を注いだ。

- 1924（大正15）年 鹿児島県川辺郡野崎町生まれ  
1949（昭和24）年 熊本医科大学付属医学専門部卒業  
1958（昭和33）年 財団法人化学及血清療法研究所入所  
1959（昭和34）年 医学博士の学位を授与する  
1968（昭和43）年 学校法人銀杏学園理事に就任  
1974（昭和49）年 財団法人化学及血清療法研究所理事に就任  
1984（昭和59）年 財団法人化学及血清療法研究所理事長・所長に就任  
1991（平成3）年 学校法人銀杏学園短期大学学長に就任

第1章  
「化血研40年の歩み」  
1945（昭和20）年～1985（昭和60）年





## 1. 化血研始動——理想と現実のはざまから

昭和20年、戦後の混乱のなか、財団法人化学及血清療法研究所はスタートした。発足の翌年、GHQの防疫担当軍医の訪問を受けた。7,500万人分の痘瘡ワクチンをはじめ、ジフテリア血清、破傷風血清などの製造命令を受け、ただちに医薬品製造の許可申請を行ない、同年6月8日厚生大臣の認可を得た。防疫に関しGHQは、太田原体制の全面支持を打ち出す一方、建物や研究、製造の設備のあまりの貧弱さを見かね移転を指示した。21年3月には熊本城内の輜重隊跡地に新しい機材・資材を集めて、陣容を整えることができた。

あわただしい始動の間にも、人材が次々に結集しはじめたのも幸いであった。わずか10人で始まった化血研であったが、熊本医科大学微生物学教室や財団法人実験医学研究所で育った太田原門下がぞくぞくと軍隊や外地から引き上げてきた。専門の研究者や熟練した技術者が、期せずして化血研に集結することになった。

昭和21年、GHQは腸チフス、パラチフスワクチンの製造を米国系菌株のみの使用に限定した。翌22年の夏、腸チフスの流行を懸念した熊本県は、そのとき米国系菌株の検定完了品がなかったため、熊本駐留の米軍医の許可をもらって、日本系菌株での検定終了品の出荷を強く指示してきた。このような経緯の出荷であったにもかかわらず、米軍は10月末になりこれを命令違反と断定、太田原の追放と化血研の閉所を要求してきたのである。思いもよらない災難であった。

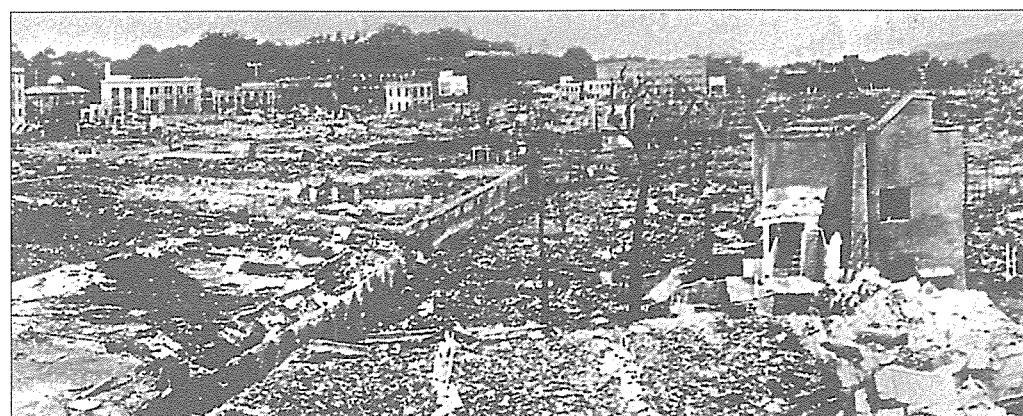
事態の打開を図るため懸命の努力が続けられたが、ついに厚生省の厳しい調査団の査察を受けることとなった。当所に落度や他意がまつ

### ● G H Q (General Headquarters) :

第2次世界大戦直後から日本は米軍および国連軍の軍政下に置かれた日本占領中の総司令部の略称で、すべての行政がマッカーサー元帥に代表される G H Q の管理下に置かれた。医療・医薬分野も例外でなく、

- 熊本城内の輜重隊跡地の斡旋
- 米国系株の使用・未使用の理由のない指示
- 朝鮮向け発疹チフスワクチンの大量発注
- 動物用製剤への進出許可

など、化血研の業務も大きな影響を受けた。G H Q は昭和27年4月に廃止された。



熊本市街焼跡（昭和20年）【熊本日日新聞社提供】

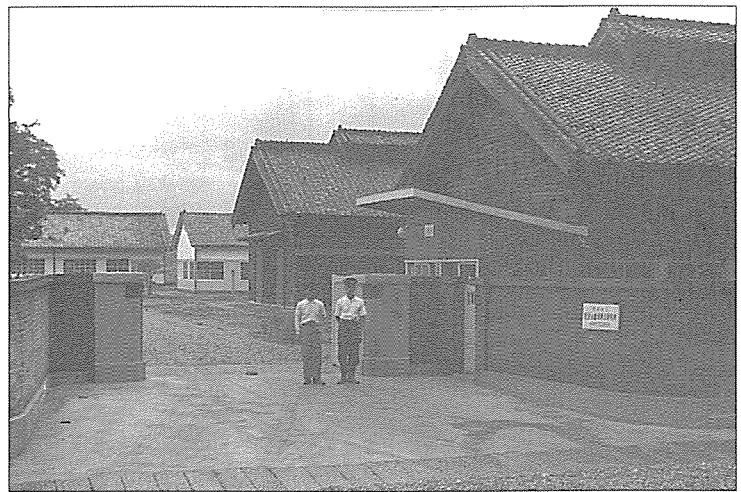
たくないことを、誠心誠意説明し、厚生省も理解を示すに至ったが、解決の3条件は予想以上に厳しかった。

①太田原は化血研から身を引くこと、②組織改革を行ない、実研および熊本県製薬研究所と合同すること、③“化血研”を改称すること。

発足したばかりの化血研は、混乱した。太田原が引いたあと所長選任が最大の問題であった。議論百出のなかで、六反田、小栗、蟻田は意を決した。この難局を乗り切る統率力と学識を要する所長には、実研初代所長の山崎正董の出馬を要請するしかないと決意したのである。かたくなに辞退する山崎に、再三再四の懇願が繰り返され、ついに山崎の受け入れるところとなった。

新生化血研の再出発が実現した。合同を機に、理事機関と運営機関を分離し、部課制を設け、責任体制を明確にし、また研究と製造を渾然一体として適材適所の配置を行ない、製造の厳しさを知って研究し、研究の大切さを知って製造する体制の確立を図った。

この間、多大の心痛過労を余儀なくされ、初代所長・太田原の他界という悲運にみまわれた。しかし、名称変更は、当局の好意により回避でき、彼が願い続けた“化血研”的名称維持は守ることができた。昭和23年5月15日、新生化血研発足の式典は、米軍政官、知事、市長、熊本医科大学長ほか多数の来賓を迎え、所員130人も参加し行なわれた。化血研は、最初の難局をこうして乗り越えたのである。



京町研究所 門および建物（昭和21年）

## 2. 京都ジフテリア禍事件——事業領域拡大の転機へ

禍福はあざなえる縄のごとし、と言う。大小の試練を乗り越えて経営基盤固めの緒についたばかりの化血研にとって、いや日本のワクチン事業にとって死活問題ともいえる重大な事故が発生したのは、昭和23年11月8日の朝であった。

京都東山保健所に身体の異常を訴える患児が早朝からつめかけた。11月13日、1人の女児が腎臓炎、無尿症で死亡。最初の犠牲者が出了。調査の結果、ジフテリアトキソイドの被接種者であることが判明。7,641人接種のうち606人に異常な副作用が発現、うち68人が死亡という惨事となった。政府はただちに徹底調査を行なうとともに、12月24日、すべての予防接種法による製剤の使用禁止を命じ、製品の製造、移動、販売も禁止された。

戦後いちはやくGHQの高い評価を得て、ワクチンの製造を主力として進めていた化血研にとって、この事件は大きな経営危機をもたらした。ついには厚生省要請の発疹チフスワクチンの買い上げ予定金を担保にして借り入れし、急場を凌ぐところまで追い詰められた。幸い翌24年5月、製造再許可が下り危機を脱したが、この経験をもとに、長期経営安定のために、事業分野の拡大が不可欠であることを認識したのである。事業再開を許可されたのは8品目のワクチンであったが、六反田をはじめとする経営陣は、人体用生物学的製剤の他に、人畜共通伝染病の動物用ワクチンへの進出を決断した。さらに血液銀行への展開も、このとき決断された。

この人畜共通伝染病ワクチンの製造をGHQに打診した六反田（当時研究部長）に対し、GHQ担当官は狂犬病の予防だけでなく他の動物用ワクチンも製造することを条件とした。

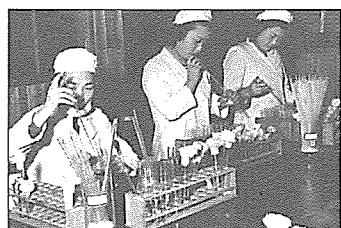
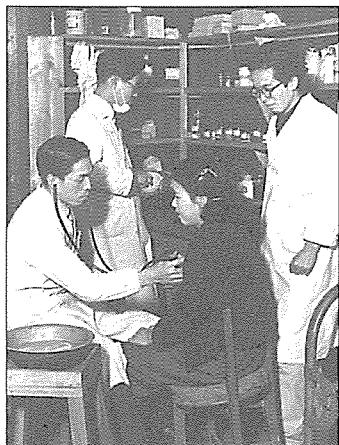
化血研の動物用ワクチンは、このときを境に本格化していくのである。この動物用ワクチンは後に、化血研の製品売り上げの60%以上を占めたこともあり、経営を支える重要な柱となつた。

またその後に生まれた血液銀行も九州各県の輸血療法に貢献し、それを受けて展開された血漿分画製剤は今日の化血研の主力製品となつてゐる。

### ●京都ジフテリア禍事件の調査報告：

戦後日本で最初に発生した予防接種の事故であり、化血研の製品ではなかったが当所も大きなダメージを受けた。この事件は、後に国立予防研究所の綿密な調査が行なわれ、その詳細な報告が発刊された。昭和23年11月8日の朝、京都東山保健所に集まつた患児達は、11月4、5日のトキソイドの被接種者であり、このトキソイドは財団法人大阪日赤薬学研究会の製造したものと判明した。

診察室（昭和23年）



初期の臨床検査（昭和21年）

### 3. 化血研を築いた3つの事業展開

#### (1) 人体用ワクチンの発展

##### □痘瘡ワクチンと草創期

米屋町の薬品会社の倉庫の一角で孤々の声を上げた当所が、最初に手がけた製品が痘瘡ワクチンであった。GHQの要請に応え、物資が窮乏するなか、10名足らずの職員で大量の痘苗の製造が夜を徹して行なわれた。

昭和24年天然痘の抗体が低下しているということで、痘苗1,500万人分の生産指令を受けた。これが第2期の大量生産であり、痘瘡ワクチンは草創期を支えたワクチンであったと言えよう。痘瘡ワクチンは、仔牛の腹部皮膚に種苗を植え付け、数日後ウイルスを多量に含む上皮組織を搔き取り、それを乳液とした、きわめて粗製の生ウイルスワクチンであった。やがて、家兎を用いた発痘試験（力価試験）や、夾雜細菌数及び破傷風の否定試験が設けられた。解放状態下の牛を使って粗苗を製造するため、夾雜細菌数の規定（500個/ml）は非常に厳しく、種苗の接種・牛の繋留・搔き取り時の消毒をより厳重に行なうより方法がなかった。殺菌効果のあるブリリアントグリーンの添加や、来日したボーザマン博士の指導を受けたミシガン式自動水洗牛舎の採用など、工夫が重ねられていった。その後、痘苗中の生菌数も規定され、大腸菌・溶連菌・ブドウ球菌・炭疽菌などの否定試験が検定基準のなかに追加さ

痘苗磨碎（昭和24年）



痘苗充填（昭和24年）



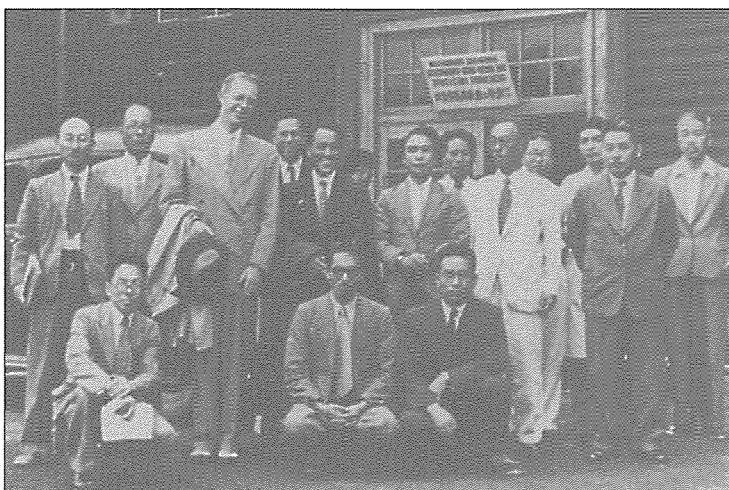
腸バラチフス、百日せき、痘瘡ワクチン等の製品（昭和28年）

れることとなった。

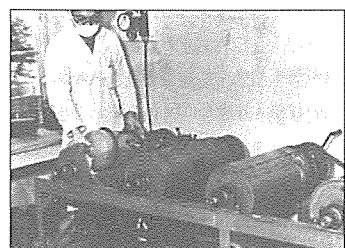
42年、WHOによる天然痘根絶計画が本格的に開始され、当所も乾燥痘苗を製造し協力した。製品は、国家が買い上げた。人間の英知と関係者の努力が実り、天然痘は地球上から根絶され、55年5月、WHOは正式に根絶宣言を出した。

終戦直後に大きな流行をした発疹チフスは、殺虫剤(DDT)による媒介シラミの駆除と、発疹チフスワクチンの効果により、急速に終息した。このワクチンの開発は、パリスキーによるリケッチャが発育鶏卵の卵黄嚢内で増殖することの発見、クレーギーのエーテル処理によるワクチンの精製法の発見がもとになっており、コックス・クレーギー型ワクチンと称された。また生産については、グッドパスチュアーラが開発した「孵化鶏卵培養法」が初めて大量かつ実用的に導入され、その後のウイルスワクチンの製造技術の発展にきわめて強い影響を与えた。すなわちこのとき培われた「孵化鶏卵培養法」が、不活化ニューカッスル病ワクチン、インフルエンザワクチン等の製造技術として引き継がれていったのである。

25年、朝鮮戦争が勃発し、「朝鮮向け発疹チフスワクチンの期限付き大量納入」の要請があり、当所にも2,400ℓの生産が割り当てられた。人を集め八方手を尽くして種卵入手し、生産に突入した。米軍の戦況不利の情報に生産調整をしたメーカーも出てきたが、当所は情報不足もあって強行生産を続け、100%合格となった。戦局は持ち直し、当所は予想以上の収入を得ることができて、この年(26年)初めて売り上げ高



ボーズマン博士の来所（昭和25年6月）



発疹チフスワクチンエーテル処理ローリングマシン  
(昭和20年代)

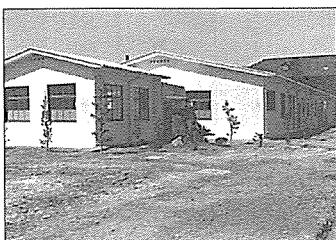
1億円を超えることができた。

その後20年代後半、人体用ワクチンは低迷し、ポリオワクチンが出来るまでの間には、動物用ワクチンに売り上げが越されることもあった。

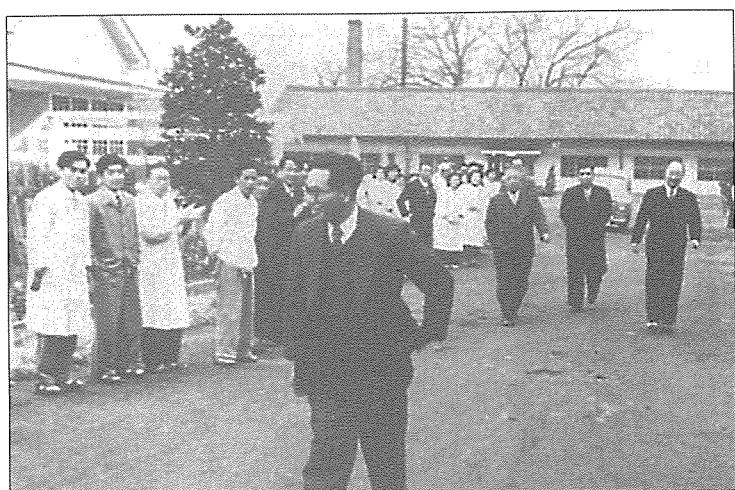
#### □ポリオワクチン

我が国における小児麻痺患者は、昭和20年代および30年代前半には、2,000人から3,000人に及び、特に35年には5,600人にも達している。小児麻痺はポリオウイルスによって脊髄前角の神経細胞が破壊され、手足の運動が効かなくなったり、脳や延髄にウイルスが侵入して死亡したりするもので、一命を取り留めても重篤な後遺症を伴う恐るべき感染症である。米国では、この患者であったルーズベルト大統領が提唱して、小児麻痺財団が設立され、多額の資金をポリオの研究に投じていた。昭和28年、その米国で細菌学者ソークの創製した不活化ワクチンについて、20万人に及ぶ大規模な野外応用試験が実施された。そして細菌学者フランシスがこの成果をまとめ、30年、学会で発表してその有用性が認められ、「ソークワクチン」の名称で実用化されるようになった。

折しも、当時熊本大学医学部微生物学教授・六反田藤吉（当所理事兼任）は、28年12月から1年有余にわたりカリフォルニア大学ロスアンゼルス校に留学し、微生物学の研究に携わっていた。そこで千載一遇の好機として、ソークワクチンの大規模野外応用試験を目の当たりにし、ポリオワクチンに関する製法・効果・検定などについて調査する



ポリオ製造棟（昭和34年）



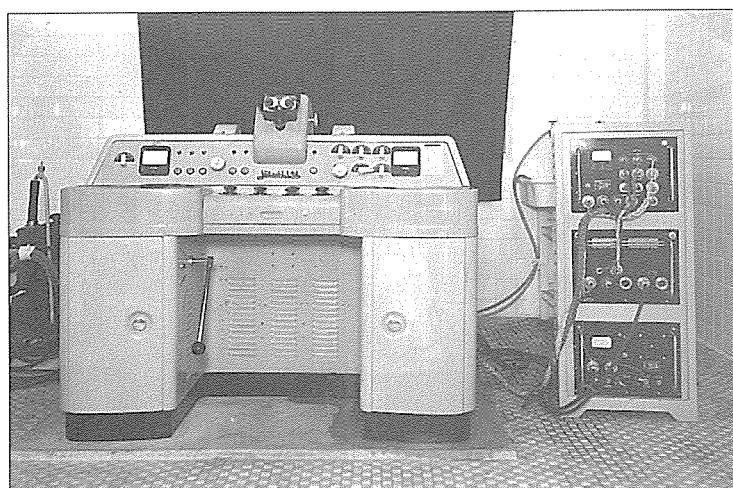
六反田藤吉教授渡米（昭和28年12月）

ことができた。

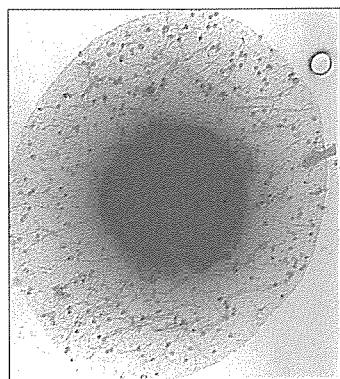
国内では厚生省が小児麻痺患者の蔓延を憂慮して、30年代に入るとソクワクチンの国産化を推進することとなり、当所も含めて5社がこれに参画することとなった。33年、当所は国立予防衛生研究所での共同研究と試験製造に前所長・野中實男と山元通孝が参加し、翌34年、ポリオ課が新設され製造へと歩を進めていった。35年から36年にかけて5ロット（37年に追加1ロット）が生産され、当時猛威を振るっていたポリオの抑制に貢献した。各メーカーのソクワクチン製造はようやく軌道に乗り、その成果を發揮しつつあったが、36年になると、前年より患者数は半減したもの、2,400人にも及ぶ流行の多発があった。時の厚生大臣はそのときまでに検討されてきた生ワクチンの有効性を評価し、ソクワクチンに代わって生ワクチンの投与に切りえることを決断、国産化されていなかったため輸入品による供給が開始された。

37年、メーカー6社が協力して生ワクチン製造にあたることになり、株式会社日本生ポリオワクチン研究所を設立した。このことに伴い、不活化ワクチンは生産中止のやむなきに至った。

ポリオワクチンの製造は、30年代の当所の発展に経済的な貢献をするとともに、無菌空調を取り入れ、病毒非病毒部門を峻別した製造施設はその後のワクチン製造施設や技術を向上させるもととなった。一方このとき取り入れられた組織培養技術は、急速に他のワクチンに普及し、人体用のみならず動物用ワクチンにも広げられていった。



電子顕微鏡（昭和28年） 化血研第1号電子顕微鏡



第1号で撮ったインフルエンザウイルス（昭和30年）

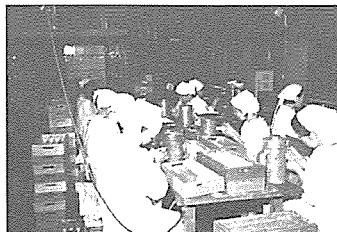
## □インフルエンザと日本脳炎ワクチン

ポリオワクチンに代わって、昭和40年代の当所の売り上げ高を支えたのはインフルエンザワクチンと日本脳炎ワクチンであった。

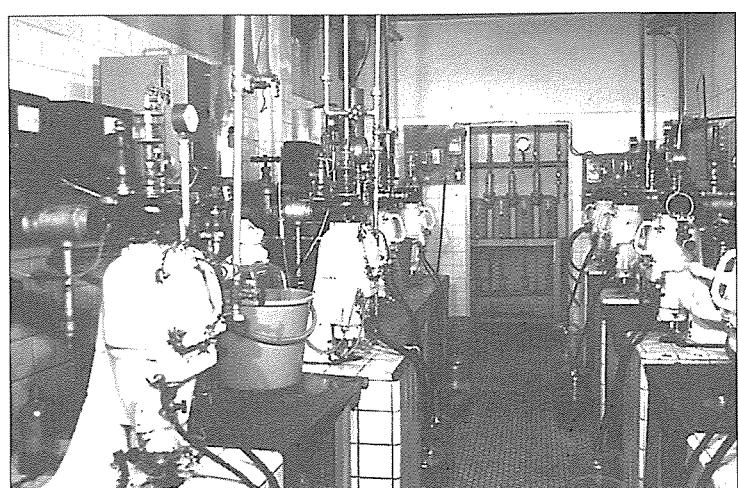
わが国でインフルエンザワクチンの製造が始まったのは、イタリア風邪の流行に際してGHQの勧告があったことが契機となった。しかし、26年の初検定ではわずかに7ℓが合格したに過ぎない。当所が本ワクチンの製造承認を取得したのは27年である。しかしそのころのウィルス精製法は、鶏赤血球を用いたウイルス吸着遊離法で、年間5ℓ程度の生産がやっとのことであった。32年のアジア風邪の大流行を迎える頃になると、米国でスタンレー等によりウイルス精製濃縮用にシャープレス超高速遠心分離機が開発された。当所も33年に155万円で1台購入したが、虎の子のこの遠心分離機は24時間実稼働体制で製造に貢献し、1ロットが40～100ℓにまで増加した。

アジア風邪流行後の疫学調査などにより、流行が幼稚園、小・中学校児童生徒に始まり、そこで増幅されて、家族内流行・地域の大流行に至ることが明らかにされた。そこでウイルスの増幅源である児童生徒に集団的に免疫を与え、流行の拡大を防ぐ目的で、37年にインフルエンザ特別対策が打ち出された。国庫補助という形で、流行期の前に児童生徒に集団予防接種が行なわれるようになったのである。この結果、全国の生産量は前年の3,000ℓから、特別対策の37年以降は20,000ℓを越すまでに急増した。当所でも生産性の向上のためシャープレス遠心分離機を次々と増設し、孵化鶏卵の外部購入への切り替え・接種の自動化・

検卵



インフルエンザワクチンの製造風景



シャープレス超遠心分離機（昭和39年）

採液の自動化などの工程の改善を懸命に推進していった。

一方当所は、熊大医学部をはじめとする関係機関と協力して、流行株やワクチン株に関する疫学的調査にも積極的に参画した。その証左として、その年代のワクチンの製造株や流行株名に熊本県の地名を冠したもののが数多く残されている。

やがて副作用の少ないワクチンの開発が希望されるようになり、福見秀雄博士を会長とする「アジュバントワクチン研究会」が中心となって、現在のインフルエンザHAワクチンを完成させたのである。このワクチンの改善を支えたものは次の2つの技術であった。イーライ・リリー社が開発したゾーナル遠心分離機(ショ糖密度勾配法)によりウイルス以外の夾雑物を取り除く方法と、ウイルス粒子そのものの成分中にある副作用物質を除去するためウイルス粒子をエーテルで分解して、有効成分だけを残す方法(エーテル処理法)である。当所は47年、このエーテル処理法によるインフルエンザHAワクチンの製造承認を取得した。ゾーナル遠心分離機の導入(44、45年購入)に伴い、アジア風邪以来10数年にわたり昼夜兼行で働いてくれたシャープレス遠心分離機(13台に達していた)はしだいに台数が減り、UF膜の導入により、全台撤去された。

インフルエンザワクチンは、このように波乱に富んだ歴史を歩んできたが、40年代の当所の経営を終始中心になって支えてきたのである。

日本脳炎は、およそ30年前までは患者数が毎年1,000人以上にのぼり、しかも死亡率や後遺症の確率の高い病気として恐れられていた。その予防は、媒介蚊のコガタアカイエカの防除・增幅動物である豚の予防対策・人の予防から成り立っているが、技術的な制約からもっぱら人に対する予防接種が採られている。わが国では昭和29年、初めて人に対するワクチン接種が実施され、当所もこの年に製造承認を取得している。

このワクチンは、29年の製造承認取得以来、約40年が経過しているが、30年代の課題は厚生省の基準改正に合わせて、その精製度を上げるために全力投球することであった。

ウイルスを増殖する方法には、日本脳炎のように動物に接種する方法・インフルエンザのような孵化鶏卵培養法・風疹のような組織培養法がある。日本脳炎ワクチンは第1の方法、つまりマウスの脳内にウイ

#### ●ゾーナル遠心分離法：

沈降速度の違いによって試料を分離する方法の1つ。緩衝液としてあらかじめ濃度勾配をつけたショ糖を用いる。これを満たした容器の上端に試料溶液を入れ遠心すると、各成分がそれぞれの沈降速度の違いによって帯状に分離しながら沈降していく。



ゾーナル遠心機によるウイルス精製  
(昭和44年10月設置)

ルスを接種して増殖させ、その脳を取り出して磨碎・ウイルス採取・精製・不活化という工程によって作られる。そしてマウス脳由来の蛋白が残存して副反応を起こす危険があることから、その対策として精製度を向上させる努力が必死に払われてきたのである。

その内容は、最初の「総固形成分  $1\text{ml}$  当たり  $20\text{mg}$  以下」が、昭和32年には「総窒素量は  $1\text{ml}$  当たり  $0.4\text{mg}$  以下」になり、現在は「総窒素量は  $1\text{ml}$  当たり  $0.01\text{mg}$  以下」となったことに現れており、その他の改善は表に示すとおりである。

そして40年代になると、その有効性の向上が最大のテーマとなってきたが、精製度を高めることと有効性向上が二律背反する面があり、容易ではなかった。48年の、力価を2倍にする改善はその成果である。

日本脳炎ワクチンも40年代に入ってから売り上げ金額が大きくなり、インフルエンザワクチンに次ぐ売り上げを長期間維持した。

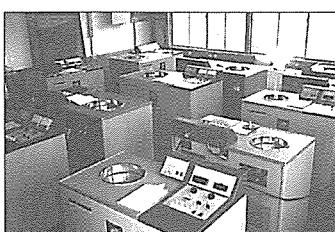
#### □ DPTとその後のワクチン

昭和50年代で特筆すべきことは、新3混と称される沈降精製百日せき・ジフテリア・破傷風混合ワクチン（略称DPT）が完成したことと、生ワクチンである風疹・ムンプスワクチンを開発したことである。

DPTワクチンの歴史は古く、構成する単味ワクチンは24年にジフテリアトキソイド・百日せきワクチン、26年には破傷風トキソイドの製造承認を取得しており、34年には百日せき・ジフテリア混合ワクチンの製造承認を取得している。そして3種混合ワクチンである、百日せ

#### 日本脳炎ワクチン改良の歴史

年 月	主な改良点
昭和29・7	最初の日本脳炎ワクチン基準公布。感染マウス5%脳乳剤の遠心上清。総固形分を $20\text{mg}/\text{ml}$ 以下に制限
32・4	2%乳剤とする。 総窒素量を $0.4\text{mg}/\text{ml}$ 以下に制限
37・3	脳乳剤を硫酸プロタミンおよび酸性白土または炭末処理で不純物を除去。 総窒素量を $0.2\text{mg}/\text{ml}$ 以下に制限
40・9	脳乳剤をアルコール、プロタミンまたは超遠心により精製。 タンパク窒素量を $0.02\text{mg}/\text{ml}$ 以下に制限
46・7	タンパク窒素量をさらに $0.01\text{mg}/\text{ml}$ 以下に制限
48	力価を2倍にする。



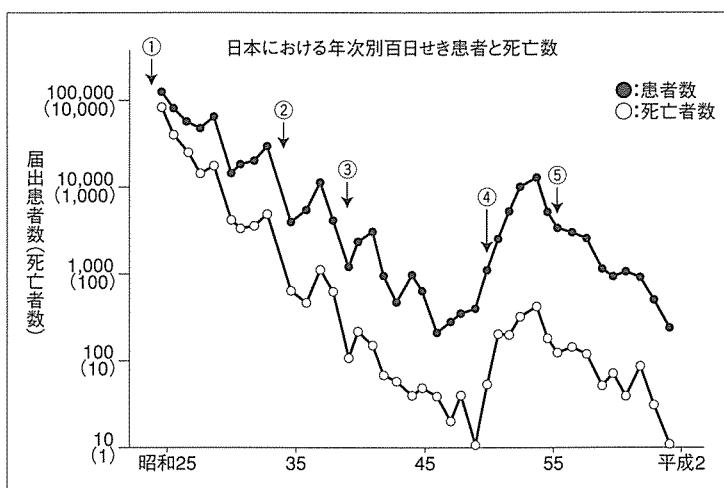
日本脳炎ワクチン精製用超遠心機（昭和41年）

き・ジフテリア・破傷風混合ワクチンの製造承認取得は39年のことであった。

しかしこのDPTワクチンのなかの百日せきワクチンは、菌そのものを含有する全菌体ワクチンであったため、接種後の副反応が数多く報告されていた。それらは発赤・腫脹・硬結などの局所反応、発熱・嘔吐・下痢などの全身反応、そして場合によっては脳症やショックなどを引き起こすというものであった。

ただわが国での重篤な副反応の報告例は少なかったが、昭和49年12月と50年1月に、DPTワクチン接種による幼児の死亡事故が発生した。そこで厚生省は50年2月、DPTワクチンの予防接種の中止命令を出すに至った。しかしこの処置にともなって百日せき患者が漸増傾向を示し、予防接種再開の後も接種率が10%近くまで低下したため、53年には13,000名の百日せき患者が発生し、死者も30～40名に達した。このような状況を背景に、それまでに改良の研究が続けられていた新3混試作ワクチンの臨床試験が、51年から55年にかけて全国的な規模で実施された。この臨床試験の結果は、有効性は従来ワクチンと同程度であり、しかも発熱などの副反応がほとんど見られないというものであった。このようにして世界に先駆けた新3混ワクチン「沈降精製百日せき・ジフテリア・破傷風混合ワクチン」が完成した。当所は56年3月、製造承認を取得した。

新3混ワクチンでは、全菌体の百日せき菌ではなく、その外毒素と赤血球凝集素である感染防御抗原物質を不活化してワクチンとするため、



無細胞ワクチン(アセルラーウクチン)と言われ、また水酸化アルミニウムゲルに吸着させた沈降ワクチンの形を取った。

発熱反応などを激減させた本ワクチンの登場により、接種率もやがて回復し、憂慮された百日せき患者の増大も急速に収まつていった。

わが国で風疹予防の重要性が考えられはじめたのは、昭和38年から39年にかけての米国における大流行、39年から40年にかけての沖縄での大流行と、それによる多数の先天性風しん症候群患児の出生以降のことである。

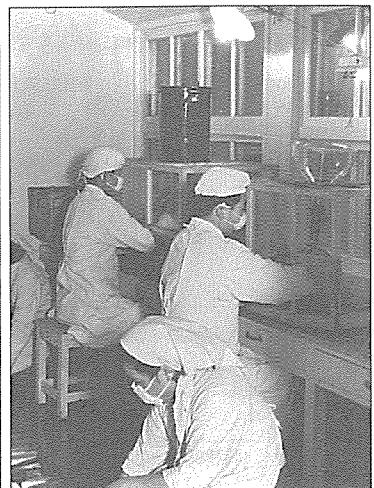
45年に風疹ワクチンの開発を推進するために、風疹ワクチン研究会(会長・宍戸亮博士)が設立され、各社はこれに参画して開発に入った。外国ではすでにこの生ワクチンが開発されていたが、ワクチン接種者からワクチンウイルスが排泄されることや、催奇形性などの問題があり、比較的奇形発生の少ない国内の流行株を用いて開発を行なうことになったのである。

当所は熊本市で発生した風疹患児より分離した“松葉株”を原株とし、ウイルス弱毒化のための継代培養を繰り返して、試作ワクチンを完成させ、46年までに小規模の野外試験を行なった。

その後、風疹ワクチン研究会に各社が試作ワクチンを持ち寄り、46年から49年にかけて野外試験が実施された。当所の松葉株ワクチンは抗体陽転率99%で、副反応もなく、良好なワクチンであることが報告された。しかし50年に至って厚生省が初めて示した製造基準に組み入



百日せき菌植付け（昭和20年代）

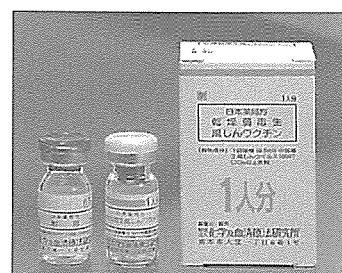


百日せき菌用の培地分注（昭和20年代）

れられたマーカー試験に抵触し、ワクチン株として使用することが保留されてしまった。そこでこのマーカー試験をクリアする試作ワクチンを再度作成し、53年の野外試験の後、55年に製造承認を取得した。

弱毒生おたふく風邪ワクチンについても、昭和47年にムンプスワクチン研究会が設立され、開発がスタートした。45年、熊本市のムンプス患児から得られたワクチン候補の2株を選び、試作生ワクチンが開発されていった。抗体産生力を高めるため十分な基礎試験をくり返し、大規模野外試験は57年から59年となったが、陽転率・副反応ともに良好な成績が得られ、60年5月、製造承認に至った。

昭和50年代ではこれらのワクチンの他に、B型肝炎ワクチンの開発が始まっているが、この事については研究開発の説明のなかで記述している。



## (2) 動物用ワクチンへの進出

わが国における動物用生物学的製剤の研究は早く、明治24年、農商務省の獣疫研究室の設置から始まる。

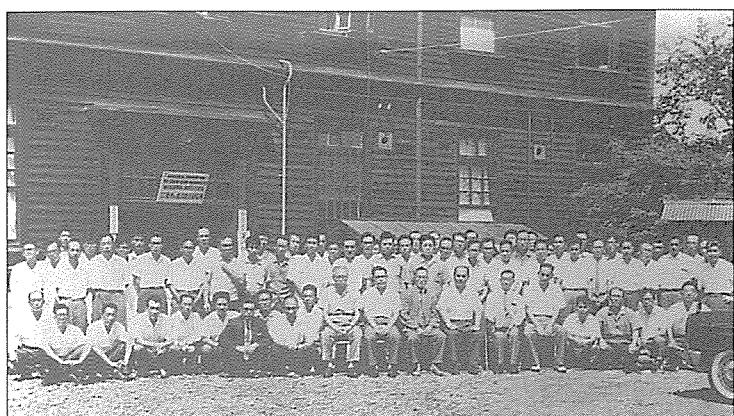
明治32年、ツペルクリンの製造に成功し、炭疽血清・気腫疽血清・炭疽ワクチン・家禽コレラ血清・豚コレラ血清・気腫疽ワクチンなどが開発された。

この獣疫研究室は大正10年には独立した機関となり、第2次大戦後に家畜衛生試験場と改称された。この機関は明治、大正、昭和の時代を通じ、わが国の動物用生物学的製剤の研究開発の中心となり、製造を行ないながら業界を指導してきている。

化血研の動物用ワクチンへの進出は、京都ジフテリア禍事件を教訓として、人体用ワクチンに次ぐ2つめの柱を築こうとしたことに端を発する。当時業界を指導していたGHQの担当官の了解をとりつけ、人獸共通伝染病である狂犬病ワクチンから研究製造が進められていった。

このワクチンの製造承認の申請は昭和24年12月になされ、翌年11月承認となっている。それに引き続いて破傷風予防液、日本脳炎ワクチンが26年にかけて承認されている。

このようにしてスタートした動物用ワクチンは、鶏用・豚用・牛用へと広げられていき、早くも昭和28年には、人体用製剤の低迷もあって、売り上げの66%を占めるまでになり、多角化の効果を現すことになった。



家畜衛生講習会の記念写真（京町研究所にて）

## □鶏用製剤

昭和20年代から30年代にかけては、庭先養鶏の段階で、数10羽から数100羽が飼育される程度であった。40年代になると欧米式の養鶏形態が導入され、規模拡大が積極的に行なわれるようになった。飼育羽数の増加につれて、これまでにあまり起らなかった病気が発生するようになり、40～42年にかけてはニューカッスル病の大流行があった。

当所の鶏用ワクチンの開発は、27年の鶏痘ワクチンの製造承認取得がその第1号である。その後も新しいワクチン開発の意気込みは高く、ほとんどの鶏用製剤で他社に先駆けて成功してきている。

### 鶏痘ワクチン

草創期の柱となったワクチンで、最初は鶏皮膚乳剤であったが、やがて発育鶏卵漿尿膜での増殖に成功した。また凍結乾燥技術の応用を試み、優れた成績を得、特許を出願した。動物用ワクチンの最初の凍結乾燥製剤となり、当所が取得した特許第1号となった。

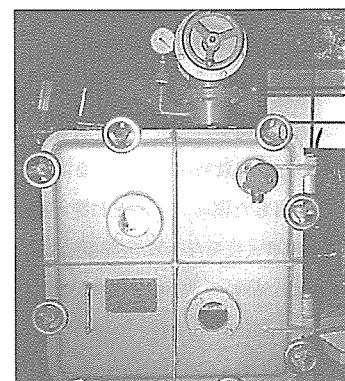
40年代に至り飼養羽数が増加してくると、それまでの塗擦法での接種は不向きとなり、穿刺用ワクチンが求められるようになったため44年これを開発した。

### ニューカッスル病ワクチン

ニューカッスル病は以前から発生していたが、散発的なものであった。当所では鶏を死亡させる病気として本病を重視し、27年に不活化ワクチン（静注用）の製造承認を取得した。しかし静注用は接種が難しく多数の鶏への接種には適していないため、筋肉内注射用ワクチンの開発を目指した。アルミニウムゲルを加えた破傷風沈降トキソイドなどからヒントを得て、明礬を加えた本ワクチンに成功した。

39年末からアジア型のニューカッスル病が発生して全国的に大流行し、41年には発生羽数が約200万羽に達した。所を挙げての全力生産が続いたが品不足は治まらず、製造中のワクチンの納入先が決まっていたりした。

不活化ワクチンでは限界があることから、大量に生産できる生ワクチンの開発に家畜衛生試験場とメーカー5社が取り組み、42年11月、製造承認を取得した。この生ワクチンの本格生産によって本病の大流行は終息していった。



凍結乾燥機三菱P-4型（昭和28年）

## マレック病ワクチン

マレック病は昭和38～39年頃から問題となつたが、本病はひなでは育成率の低下を起こし、中雛以上になると癌を発生させて死亡させる被害の大きい病気である。米国のメルク社のHVTワクチンを大日本製薬経由で導入することとなり、それまでにない大規模な野外試験を実施して、47年に製造承認取得に至つた。

このワクチンは、アヒルの胚細胞を用いており、鶏白血病ウイルス迷入のない大変ユニークで安全性の高いワクチンと評価され、50%以上のシェアを維持していた。

その後他社のワクチンも、SPF家禽由来の材料を使うように規制が変わり、白血病ウイルスフリーの利点は失なわれ、競合激化からシェアは低下していった。

### ● IBD（伝染性ファブリキウス囊病）：

通称ガンボロ病。日本では昭和40年に初発。鶏の免疫中枢リンパ系組織であるファブリキウス囊（F囊）が侵される疾患で、免疫抑制が引き起こされ鶏の育成に大きな影響を与える。

IBDウイルスは従来致死性はなかったが、2年欧州から高度病原性株が侵入し、瞬く間に全国に拡大、猛威をふるった。当所のIBD生ワクチンの生産量はそれまでの約5倍にまで達した。

## 伝染性ファブリキウス囊病生ワクチン

伝染性ファブリキウス囊病は、比較的新しく見出された病気であり、当初はあまり重視されなかつた。しかし免疫学の進展とともに、このウイルスがファブリキウス囊を傷害し、その後免疫抑制を起こすことが明らかにされ、最も重視される病気の一つとなつた。生ワクチンの開発にあたつては、ワクチン株の選定に大変苦労をし、弱毒化と免疫原性的維持をどうするかで苦心をしたが、60年5月、製造承認を取得した。

そして平成3年頃からの全国的な流行の際、大きな貢献をすることになった。



IBD 感染鶏

## 混合ワクチン

この間に鶏伝染性喉頭気管炎ワクチン、鶏伝染性気管支炎ワクチン、伝染性コリーザワクチンなども開発された。

昭和40年代になって養鶏の大型化が進むと、省力化のため混合ワクチンの開発が求められるようになった。そこでニューカッスル病・鶏伝染性気管支炎混合不活化ワクチン、同生ワクチンを開発して47年、49年にそれぞれ製造承認を取得した。特に生ワクチンのほうでは、ウイルス間に干渉現象が起こるため、ウイルスの培養方法・混合割合・干渉現象の解析などに多大の時間を割かねばならなかった。

さらにニューカッスル病・鶏伝染性コリーザ混合ワクチンを開発したが、副作用が問題となり、精製方法に改良を加えて53年に承認取得に至った。

## □特殊病原体不在鶏の開発

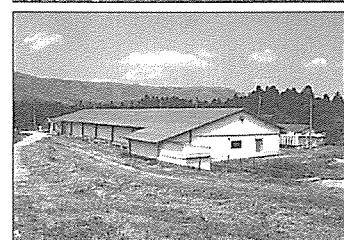
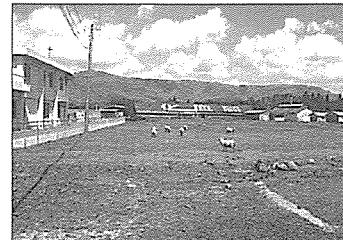
鶏用製剤の製造原料、検定および研究用として特殊病原体不在(SPF) 鶏群由来の発育卵の要望が高まった。そこで介卵伝達を特徴とする鶏白血病ウイルス不在鶏群を作出し、次いで20種にものぼる鶏病病原体についてフリーとした。

昭和46年には地方競馬全国協会の基金を得て、第1号棟を建設し、2～4号棟を増築し、SPF卵の供給に努めた。



阿蘇支所（昭和37年）

現在の阿蘇支所



SPFニワトリ舎（阿蘇支所）

## □豚用製剤

第2次大戦後の日本の食生活の変化に伴なって、養豚業界の飼養頭数は増加の一途を辿ってきた。やがて規模拡大が図られるようになり、飼養頭数が増加し続ける一方で、飼養戸数は減少していった。このようななか、省力化・合理化で生産性の向上が進められたが、衛生対策はなおざりにされ、豚の飼育環境悪化につながった。

このため、これまで少頭数飼育時には問題とならなかった各種の疾病が多発し、生産性を阻害する各種の慢性病も問題とされ、対応するワクチンの開発が求められるようになった。これらワクチンの開発は、家畜衛生試験場が中心となり、メーカーがこれに協力して推進されていった。

当所における最初の豚用ワクチンは豚コレラワクチンで、昭和27年3月に製造承認されている。その後、豚丹毒ワクチン、伝染性胃腸炎ワクチン、豚パルボ不活化ワクチンなどが開発されてきた。

### 豚コレラワクチン

豚コレラワクチンの研究は昭和26年に始まる。最初に開発されたのはクリスタルバイオレット不活化ワクチンで、家畜衛生試験場で技術を習得し、27年に製造承認を取得して製造を開始した。感染豚の血液をクリスタルバイオレット存在下37℃で不活化して製造されるが、原材料豚には、感染歴がなくワクチン接種歴のないものが選ばれた。そのために交通の不便な指定地域の周りに免疫地帯を設けて清浄豚を確保



豚コレラワクチンの分注（昭和20年代）



豚コレラワクチンのラベル貼り（昭和20年代）

したが、大変な努力を要した。

しかしワクチンの使用量が増大すると、生ワクチンへの転換が必要になり、家畜衛生試験場で作出したGP系E<sup>-</sup>株を用いた生ワクチンが開発され、44年に製造承認となった。またこのワクチンでシードロットシステムが初めて採用され、生産の安定と株の変異の可能性の回避が図られた。

### 豚丹毒ワクチン

このワクチンは、家畜衛生試験場で作出されたアクリフラビン耐性株を用いた生ワクチンで、将来飼育頭数が増加した場合に問題になる病気であるとの考え方から、昭和38年に製造承認取得したものである。40年代になると豚の頭数が急激に増加し、予想どおりこのワクチンの需要は高まり、豚用製剤では最も多量に生産されるようになった。

その後シード統一の共同研究をメーカー各社で行ない、50年に承認を得ている。

### 日本脳炎ワクチン

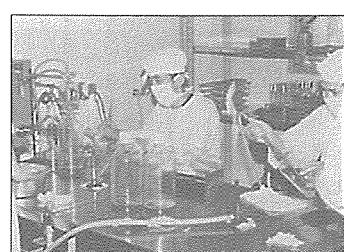
日本脳炎は人畜共通伝染病で、馬および豚にも感染する。

最初のワクチンは馬の予防を目的として、昭和26年に流行性脳炎(日本脳炎)予防液の製造承認を取得した。そのころ豚では通常は臨床的な異常を示さないが、妊娠豚が感染すると死流産を起こすことが判明した。それに伴って接種対象は馬から豚に移行していった。生ワクチンについては、家畜衛生試験場よりS<sup>-</sup>株の分与を受け開発を行ない、46年に製造承認を取得した。

### 豚伝染性胃腸炎ワクチン

豚伝染性胃腸炎は昭和31年から流行した。原因ウイルスの分離に成功し、浮羽株と名付けて生ワクチンの開発を行なった。このワクチンは他のワクチンとは異なり、妊娠豚を免疫し、その免疫抗体を乳汁を介して子豚に与えるもので、当時としては画期的なワクチンであった。

乳汁免疫を指向したこのワクチンは、46年に申請したが、免疫方法に対する理解が十分に得られず、種々の補足データを要求され、それらのデータ収集に時間を要したが、47年11月製造承認された。当所独自開発のワクチンとして高い評価を得て、今日に至っている。



日脳ウイルス採液（昭和55年）

### 豚パルボワクチン

昭和45年、わが国で初めて豚の死流産胎児より豚パルボウイルスが分離された。その後このウイルスは広く蔓延していること、豚の死流産の第2の原因病原体であることが解明された。不活化ワクチンの開発は、家畜衛生試験場を中心に共同研究の形で進められ、51年に製造承認された。さらに製造株、培養細胞の見直しを行ない、57年に承認されている。生ワクチンも途中から検討され、62年に製造承認となった。

### 特殊病原体不在豚の開発

豚病の実験やワクチンの製造には市販豚が用いられていたが、安心して使用できる SPF (specific pathogen free) 豚が求められるようになった。そこで家畜衛生試験場より、子宮摘出初乳非投与の方法によるHPCD (hysterectomy produced colostrum deprived) 豚の作出技術を導入した。施設を完備して、51年より本格的にHPCD豚の作出が可能になった。54年、阿蘇支所にHPCD豚育成豚舎が完成し、SPF豚の生産に着手した。

### □牛用製剤

国内の牛の飼養状況は、戦後の1戸1～2頭飼育から始まって徐々に増加していくが、昭和30年代の後半から乳・肉用牛とも本格的な多頭飼育に移行していく。規模拡大による衛生環境の悪化と、肥育牛特に見られる広範囲にわたる長期輸送のストレスなどから、それまであまり問題にならなかった各種疾病の発生が増加してきた。

一方、海外伝染病と考えられていた牛伝染性鼻気管炎なども国内に存在していることが分かり、かつ飼育形態の変化から広く発生するようになった。

牛用ワクチンについても豚用と同様に、家畜衛生試験場が中心となって研究を行ない、メーカーが野外試験を行なって製品化された。当初は細菌性ワクチンが開発され、昭和37年以降はウイルス性ワクチンの開発も進められていった。

### 気腫疽および炭疽ワクチン

昭和30年代の始めに気腫疽および炭疽ワクチンの製造承認を取得し、当所の牛用ワクチンがスタートした。

ノトバイオート豚の生産（昭和50年代）



炭疽ワクチン集菌（昭和58年）

気腫疽ワクチンは家畜衛生試験場で製造されていたが、当所はそれを受け継ぎ、明礬を添加した改良ワクチンを30年に製造承認された。しかし副反応があり、もとの方式に戻したワクチンで、翌年承認の取り直しを行ない、今日に至っている。

炭疽ワクチンも家畜衛生試験場の製造方式を受け継ぎ、34年に製造承認を取得している。その後ワクチンの性状の安定化を求めて共同研究を行ない、副作用がほとんど出ない無莢膜弱毒炭疽菌34F2株を用いたワクチンを開発し、54年に承認を受けた。

#### イバラキ病および牛流行熱ワクチン

昭和24～26年、インフルエンザに類似した牛の呼吸器病が毎年大流行し、約70万頭が感染し、約1万頭が死亡した。この疾病は「牛の流行性感冒」と呼び法定伝染病に指定された。

その後この疾病は、牛流行熱ウイルスおよびイバラキ病ウイルスに起因することが解明された。ワクチン化が進められ、37年に乾燥牛流行性感冒予防液(47年にイバラキ病予防液と改称)、47年に牛流行熱組織培養不活化予防液、そして49年には牛流行熱生ウイルス予防液の製造承認を取得した。イバラキ病予防液は、当所にとっての最初の牛用ウイルス製剤となった。

#### 牛伝染性鼻氣管炎ワクチン

牛伝染性鼻氣管炎は、昭和39年および44年に当所が最初に疫学的報告とウイルス分離を行なった。45年、東北地区に導入された輸入牛で発生し、大型飼育に移りつつあった養牛界の中心地であったため発生が続発した。緊急の対応として、米国から3種混合生ワクチンが輸入されたが、家畜衛生試験場を中心に国産ワクチンの開発が進められた。そして49年、製造承認に至った。本ワクチンは牛用製剤のなかで最も広く最も大量に用いられているワクチンである。

#### アカバネ病ワクチン

昭和47年、南九州を中心牛の流産および死産が多発し、その後関節弯曲や大脳欠損症を伴う異常産が認められるようになった。調査の結果、この異常分娩は九州から東北地区の一部にまでも及ぶ広い地域で発生しており、49年までの間に4万頭の被害が出ていることが分

かった。

原因ウイルスはアルボウイルスの一種であるアカバネウイルスであることを解明し、ワクチン化が進められ、不活化ワクチンは54年、生ワクチンは56年に製造承認を得て予防に当たることとなった。

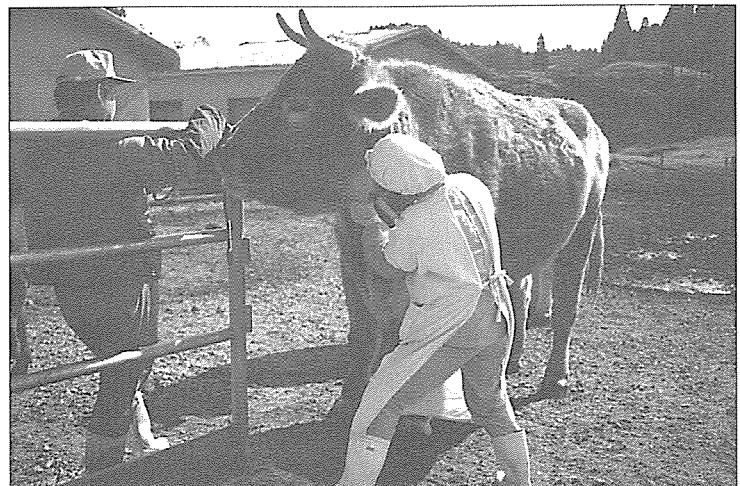
#### その他の牛用ワクチン

多頭飼育が進み、特に肥育牛では輸送に伴うストレスなどから、消化器病や呼吸器病に罹患して死亡する牛が多発し、経済的な問題となってきた。

これらの原因ウイルスとしては牛伝染性鼻氣管炎、牛ウイルス性下痢・粘膜病、パラインフルエンザ3型ウイルスが多数を占めていることが判明していた。

牛ウイルス性下痢・粘膜病は最初異常出産の起因ウイルスとされ、その後関連性は薄いとされたが、異常出産予防の総合対策としてワクチン化がはかられ、48年に製造承認された。

パラインフルエンザ3型は輸送病の主な原因ウイルスで、55年にワクチンが製造承認された。



牛の採血（阿蘇支所）

### (3) 血液銀行と血漿分画製剤

#### □血液銀行の開設から閉鎖まで

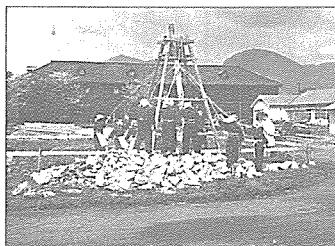
戦後の混乱期もしだいに治まり、朝鮮戦争特需を契機に各方面で復興が進み始めた昭和25、6年頃、それまで「枕元輸血」と呼ばれた輸血の斡旋業しかなかったわが国に、GHQの要請もあって血液銀行開設の機運が起こった。京都ジフテリア禍事件の影響で操業中止という苦い経験から、事業の多角化を目指す経営陣は、先の動物用製剤分野への進出に続いて、血液銀行業務にも着手した。その後この2つの新事業は、人体用製剤と併せて事業分野の3本柱となったのである。

全国各地に血液銀行の開設を検討していた厚生省は、ワクチンの実績や臨床検査の技術をもつ当所を「九州に設置する第1号血液銀行は化血研以外にない」と高く評価していた。これを受けて当所は血液銀行開設の方針を決め、28年11月、九州初の血液銀行を開設した。

当初は病院からの需要も微々たるもので、九州各地の病院に輸血用血液の啓蒙に回り、新事業の推進に当たらねばならなかつた。しかし戦後復興の最中にあって、医療水準の向上も早く、輸血用血液は急速に普及していく。

熊本血液銀行を軌道に乗せると、30年には福岡血液銀行を開設、続いて長崎・鹿児島両県の要請に応え、36年に長崎血液銀行、39年には鹿児島血液銀行を開設した。

当時は献血者と有償供血者の採血を時間帯をずらして行なっており、



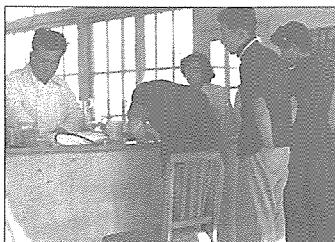
熊本血液銀行建設の基礎打ち



熊本血液銀行（昭和28年）



血液銀行での採血（熊本血液銀行）



受け付け採血（熊本血液銀行）

需要に応えるため日曜祭日も採血を行なっていたが、所員は強い使命感をもって献身的に業務にあたっていた。このように各地の血液銀行は地域の医療に大きな貢献をし、事業面でもきわめて順調に運営されていた。

#### ●血液事業に関する閣議決定：

昭和28年7月、本所に熊本血液銀行棟を設立。同年11月、試験的採血業務を開始。29年2月には国の許可を得て血液銀行業務を本格開始した。需要の急増に供給が追いつかなくなり、福岡血液銀行、長崎血液銀行、鹿児島血液銀行と開設したが、昭和39年、突然「血液銀行事業は日赤が行なう」との閣議決定が行なわれた。この間、献血の啓蒙、血液保険制度等の導入などの努力を続けた。

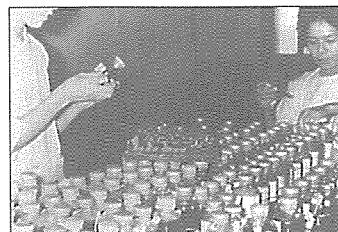
しかし、昭和39年8月「輸血用血液は献血で貰い、日本赤十字社または地方公共団体が献血の受け入れを行なう」とする閣議決定がなされ、10余年にわたる血液銀行業務は撤退を余儀なくされることとなった。この閣議決定は、30年代後半からの売血に対する批判を背景にしているが、供血者の健康に意を用い、医療の要求を充たすことに懸命であった当所にとっては、まさに青天の霹靂のような出来事であった。しかし各地の日赤血液センターが業務を開始するにあたって、当所は積極的にこれに協力し、技術的支援や建物の貸与を行なった。このようにして42年3月、血液銀行業務は幕を閉じた。

そして血液銀行撤退に際して「日本赤十字血液センターの廃業(有効期限切れ血液)の分与を受ける」こととなり、この事が血漿分画製剤の開発へつながっていった。

#### □血漿分画製剤への転進

血液銀行を開設した当時から、化血研は血漿分画製剤の開発構想をもっていたが、不十分な体制のなかで開発は中座していた。昭和40年から技術開発を再開し、翌年にかけて人免疫グロブリンおよび人血清アルブミンの製造承認を取得した。しかし設備も技術も十分ではなく、

臨床検査（昭和20年代）



保存血液のラベルはり（昭和30年代）



鹿児島血液銀行（昭和39年）

日赤の転用血の品質問題や、原料から混入するパイロゲン対策に悪戦苦闘して、本格生産にまでは至らなかった。そして48年、京町研究所から清水研究所に製造施設を移し、品質確保やパイロゲン除去など徹底した技術改善を行ない、生産を軌道に乗せていった。その結果、翌昭和49年、2億9千万円の売り上げを達成し、はじめて分画製剤は黒字を記録することができた。

昭和40年代の血漿分画製剤の市場は、200億円にも満たない小さなもので、グロブリンでは筋注用人免疫グロブリンが「はしか」の予防や治療に使われている程度であった。45年になって、西ドイツのベーリングベルケ社のペプシン処理人免疫グロブリン(静注用)が市場導入されたが、この製剤が市場を拡大してゆき、50年前後には大きな市場が出来ていた。当所も47年から静注用グロブリンの開発に着手し、50年11月、乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン(商品名:静注グロブリン)の製造承認を得るに至った。生産は同年設立された血液製剤プロジェクトチームがこれにあたり、順調に推移した。日本製薬株式会社のグロベニンに1カ月遅れて、国内2番目の絶妙のタイミングでの上市となり、販売実績は予想を大幅に上回るものとなった。

そしてこの時期からアルブミンの市場も急ピッチで拡大していった。そのため、これまで蓄えられていた日赤からの転用血から作られるグロブリン・アルブミンは不十分な販売体制のなかでも容易に消化されていった。52年度の生産量は、静注用グロブリン2,700ℓ・ヒト血清アルブミン1,900ℓで、販売シェア約10%を得るまでになっていた。ここにいたって日赤からの転用血は底をつき、米国からの原料輸入が開始された。

51年、社団法人血液製剤協会(以下血協)において、血友病に対する新しい血液凝固第VIII因子製剤についての会合が開かれた。従来のクリオタイプに代わって、新たに海外で開発された精製濃縮度の高い新製剤の導入にあたり、国内メーカーも共同開発、共同申請したいということであった。当所は自家採血を行なっていなかったので、クリオ製剤を持っていなかったが、プール血漿を原料とするこの高度精製濃縮製剤なら、新鮮凍結血漿入手すれば製造が可能なので、すぐに共同開発メンバーとなり試作に着手した。新製品開発から治験まで、わずか5~6名のスタッフで懸命な努力をし、製造承認申請に漕ぎ着けた。そして53年8月、共同開発6社の一員として同時に製造承認を得ることができ

#### ●ペプシン処理ヒト免疫グロブリン：

グロブリンは精製するとそのままでは部分的に重合した凝集体を多量に含んでいるため静注できない。そこで、静注用製剤として凝集体を除去するために、ペプシンで処理しグロブリンの特定部分(Fc部分)を切断したもの。

#### ●クリオ(クリオプレシビテート)：

新鮮凍結血漿を冷融解し遠心分離して得られる沈殿。凝固第VIII因子を多く含んでいる。

た。しかし原料血漿の輸入の遅れなどから、当初の発売が思うにまかせず、その後のシェアは6%前後で推移した。

#### □ベニロンとS棟建設

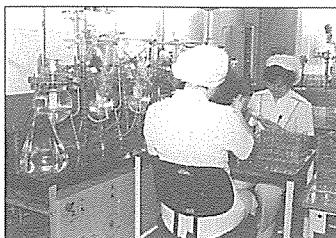
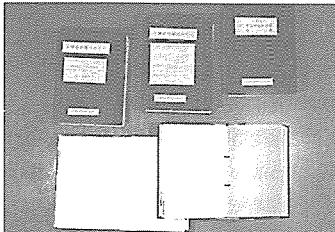
##### ●スルホ化人免疫グロブリン：

グロブリンは精製するとそのままでは部分的に重合した凝集体を多量に含んでいるため、これを除去するためにペプシン処理、スルホ化、アルキル化などが行なわれている。ペプシンなどによる酵素処理ではFc部分が失なわれているが、スルホ化処理剤はこの部分が保持されている天然型グロブリン剤である。

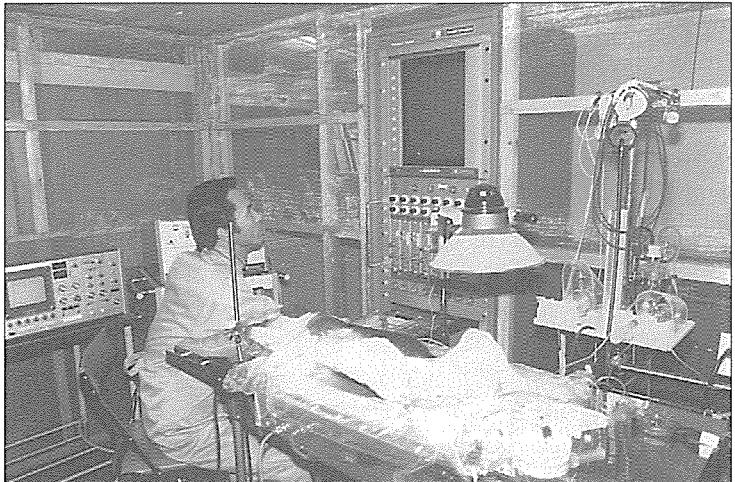
帝人株式会社はスルホ化人免疫グロブリンを創製し、その製剤化のパートナーとして当所があたることとなって、昭和49年10月、共同開発契約が締結された。さっそく帝人の富部氏以下数名の研究員と当所の研究員による混成チームが、精力的に開発に取り組み、翌年には世界に先駆けて、スルホ化処理による完全分子型の静注用人免疫グロブリン製剤（商品名：ベニロン）の製品化に成功した。51年5月から臨床試験に入り、54年5月に製造承認を取得するにいたった。量産化の検討でも試行が繰り返され苦労したが、53年から製造部門に移ると、折良く新設されたプラントが順調に稼働し、大量生産に威力を發揮した。55年2月、薬価収載となりいよいよ発売されることとなったが、世界初の完全分子型静注用人免疫グロブリンとして注目を集め急速に浸透していった。

52年半ばになると、ベニロンの治験の成功がほぼ見通せるようになり、当時静注グロブリンもきわめて順調に伸びていたため、分画設備の新設に思い切った投資を行なうことが経営陣によって決断された。当所にとって初めての本格的な医薬品の生産設備であったため、基本構想・詳細プラント設計をまとめるには難渋を強いられたが、関係者の経験を結集させ、難しかったアルコール分画も含めて、何とか独自設計で切り抜けていった。S棟と称したこの新製造棟は、総工費60億円をか

ベニロン製造承認申請書



ベニロンの研究、実験（昭和49年）



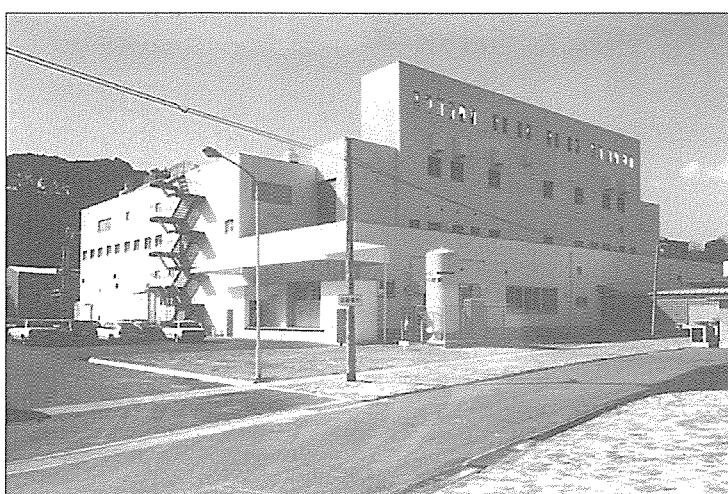
ベニロンの薬理試験（昭和49年）

けて56年8月に竣工した。関係者がうまく稼働するか固唾をのんで見守るなか、半自動化された、当時としては最新鋭のこの設備は予想以上に順調な稼働をし、急増するグロブリンやアルブミンの需要に応えていくことができた。

ここで血漿分画製剤の売り上げへの貢献を整理してみることにする。40年代の全所売り上げは、ワクチンを中心に20億円台で漸増していく、49年に至って初めて31億円となり30億円台に達した。51年になると静注グロブリンの売り上げ貢献があつて41億円、52年にはアルブミンの伸長も加わって70億円となり、54年には95億円にまで達していた。そこでベニロンが販売に加わったのであるが、期待どおりに順調な売り上げが達成され、55年の全所売り上げは157億円にまで急上した。57年の220億円をピークに、その後は薬価引き下げ・使用量抑制の影響で下降局面へと入っていったが、今日に至るまでベニロンは経営の柱であり続けてきた。このように血漿分画製剤、特にベニロンが当所の経営に果たした役割は大きく、血液銀行に始まる長い歴史が50年代にいたって一挙に開花し、化血研の新しい時代を拓いていったと言うことができよう。

#### □凝固因子製剤の加熱処理

昭和50年代後半でもう1つ特筆すべきことは、血液凝固第VIII因子の加熱技術を開発したことである。当所は前述のとおり54年より乾燥濃縮抗血友病人グロブリン(商品名:コンファクト8)の供給を開始し



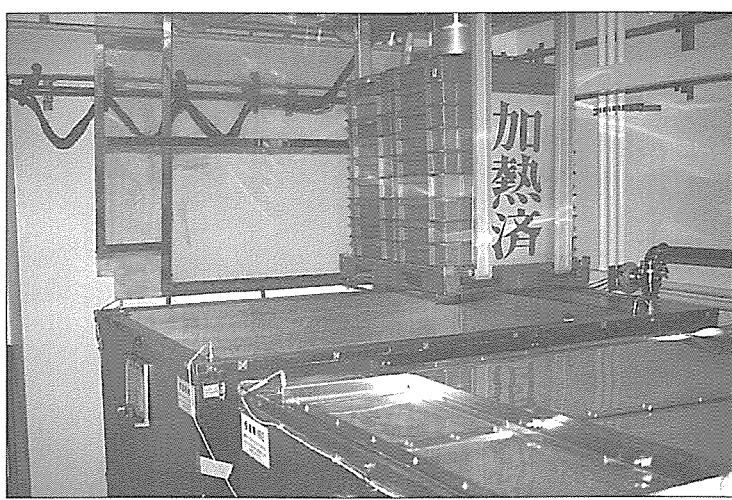
S棟

ていた。発売直後から技術的解決の必要性を痛感させられていたのが、肝炎ウイルス感染の問題であった。B型肝炎ウイルスは供血者のスクリーニングで汚染血液が排除されていたが、正体が分かっていなかった非A非B型肝炎ウイルスはその混入が否定できず、頻回輸注を繰り返す血友病患者に対し、ウイルスを伝播させる危険性を有していた。

一方、アルブミン製剤は熱安定性が高いため加熱処理を施すことにより、これらウイルスの感染がないことが疫学的に実証されていた。この事を応用しようとしたが、凝固因子蛋白が熱に弱いため、凝固活性を保持したままで混入ウイルスのみを不活化するということは容易なことではなかった。

その解決は困難を極めたが、身近な凍結乾燥技術がその糸口となつた。凍結乾燥は弱毒生ワクチンの製造などで、ウイルスの安定化のために行なうものであるが、凝固因子を安定させウイルスを不活化するためにこれを用いたのである。

このような凍結乾燥法の活用は、まさに180度の発想の転換が必要であり、なかなか着想しえないことであった。血液凝固第VIII因子は、凍結乾燥されることによって液状のときに較べて飛躍的に熱安定性が増すことを発見し、混入させたウイルスを不活化させる温度条件を繰り返し検討した。その際、肝炎ウイルスよりも熱安定性の強い豚パルボウイルスがコントロールとして用いられ、アルブミンの加熱条件を参考値とした。



加熱処理装置

これらの結果から、第VIII因子の65℃・96時間の乾燥加熱条件が見いだされ、その後この温度条件が臨床的にも有効であることが実証されると、第IX因子をはじめその後開発された製品に応用されていった。

このようにして開発された加熱処理血液凝固第VIII因子製剤は、昭和58年11月より第I相臨床試験を開始し、また翌年1月より第II相臨床試験が実施され、60年5月には製造承認の申請に至った。AIDSなど諸般の事情を考慮して、厚生省は優先審査を行ない、同年7月に製造承認が得られた（商品名：コンファクトF）。

翌月より発売となったこの加熱製剤は、森下製薬株式会社に代わって藤沢薬品工業株式会社が販売にあたることとなり、シェアも拡大して20%前後で推移するようになった。

血友病Bに対する濃縮第IX因子製剤についても、第VIII因子製剤と同様の加熱を施した製剤を開発し、60年10月製造承認申請、61年2月承認となった。

血液銀行に次いで血漿分画製剤の開発が始まり、細々と筋注用人免疫グロブリンとアルブミンを市場に送り出しあじめたのは42年当時で、その売り上げは1千万円にも満たないものであった。それが60年には100億円を超えるまでになり、ベニロンや加熱凝固因子製剤を加えて、本格的な血漿分画製剤メーカーの一員となることができたのである。

#### 4. バイオテクノロジーの大躍進の拠点・菊池研究所設立

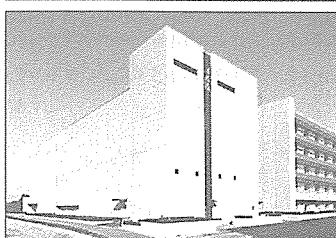
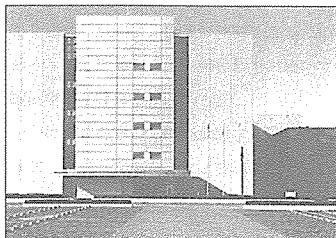
当所の創設期においては研究即製造・製造即研究が実態で、既存の技術を駆使して生産を安定軌道に乗せていくことに精力が払われていた。昭和22年の組織図にすでに研究部の記載があり、リケッチャ課・ペニシリン課で構成されている。ペニシリン課の存在からは、所名にある化学療法に対する当時の経営陣の意気込みを感じ取ることができる。またこのころは熊本医科大学微生物学教室との密接な交流が行なわれていた。

その後も、製造部門・研究部門が渾然一体となって製品開発が続けられたが、46年組織の大幅改革に際して研究部門の独立が実施された。

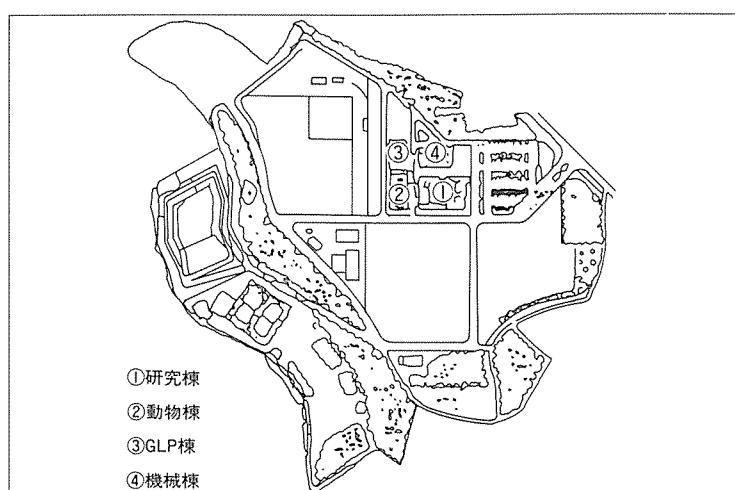
業績停滞を克服するためには、研究開発力の強化が第一であること、従来の製剤分野に限らず幅広い分野の新製品開発が必要であることが説かれた。組織の専門化と機能の分離に関しては、製造部門は製品の改善改良を、研究部門は新製品の研究開発を担当するものとして、前者が在来線、後者が新幹線にたとえられた。

この研究開発部の最初の成果は、50年7月の静注グロブリンの製造承認として表れた。量産化にも成功して、血漿分画製剤飛躍の先駆けとなった。この静注グロブリンの開発が一段落したころ、帝人よりスルホ化グロブリンの共同開発の提案を受け、49年10月に契約が締結されて

菊池研究所 研究棟東側正面



菊池研究所 動物棟西側面その左はGLP棟



本格的な開発に入った。

研究開発部の3分の1の人員が4年間にわたって総力を挙げて取り組み、54年5月、スルホ化人免疫グロブリン「ベニロン」の製造承認取得に至った。本格的な新薬開発をここで初めて経験したのであるが、この完全分子型静注用人免疫グロブリンは、世界に先駆ける画期的な製剤であり、その後の当所の業績を飛躍的に発展させることとなった。

こうした着実な研究開発の手応えのなかで55年、新製品開発委員会に、①遺伝子操作研究、②細胞操作研究、③リポゾーム研究、④ヘルペスウイルス研究の4テーマが次の研究課題として提案された。

特に遺伝子組換え技術や細胞融合技術は、国内外でようやく始動し始めたものであり、新しい技術革新を予見したいちはやい取り組みであった。そしてこの決定が、次に述べる遺伝子組換えB型肝炎ワクチンの成功へと結びついていった。

B型肝炎は国内にもキャリアが250～300万人もいて、国民病とも言われていた。当所は血液製剤を手がけていたこともあり、オーストラリア抗原と称された頃からこの研究に関心を持ち、46年頃から抗原検出試薬の開発に着手していた。併せてワクチン開発にも着目し、東北大学への国内留学を行ない、51年肝炎研究チームを組織した。

一方、国家規模で進められていた「肝炎ワクチン開発研究」の「B型肝炎ワクチン開発協議会」に参加し、53年、ここに本格的な肝炎ワクチンの開発がスタートした。



遺伝子組換え作業

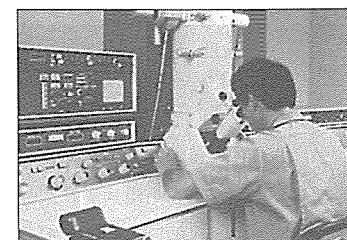
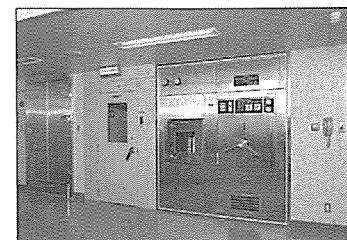
●リポゾーム：

脂質人工膜の一種。マイクロカプセルとしてDNAの細胞内への注入や、薬剤、ホルモンなどの担体として広範囲に利用できる。

●キャリア：

感染症の病原体（ウイルスや細菌）を体内に持続的に持ち続けていること。その状態が無症候性であることをヘルシーキャリアという。

P3 レベル施設



電子顕微鏡観察

HBウイルスは組織培養で増殖させることができず、キャリア血漿中のHBs抗原を精製して用いるほかはなかった。「HBs抗原の精製に関する検討」を担当した当所は、その過程で「イオン交換カラムクロマトグラフィー法によるHBs抗原の精製技術」を確立した。剤型を凍結乾燥ワクチンから液状沈降ワクチンに変更する苦労を強いられたりしたが、臨床試験へと漕ぎ着けることができた。

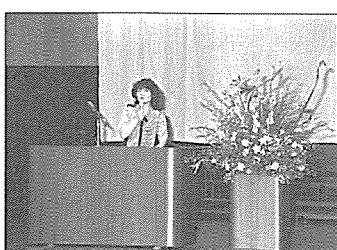
このHBワクチンの臨床試験は、85～98%の抗体陽転率を記録した。また母子感染予防試験では、HBワクチンと抗HBs人免疫グロブリンとの併用により、それまで90～100%がキャリアになっていた新生児感染を、2～9%にまで抑制できるという画期的な成績が得られた。

昭和61年、このHBワクチンは製造承認された。またHBワクチンの母子感染予防用の申請としては、日本での第1号であった。

モノクローナル抗体の研究にも取り組み、臨床試薬への応用がターゲットとなった。そして癌の診断および治療の分野への応用として、ヒト型抗癌モノクローナル抗体の研究が57年に開始された。これは帝人および米国ベンチャー企業との共同研究であったが、残念ながら商品化にまでは至らなかった。

しかしここで蓄積されたモノクローナル抗体の技術は、遺伝子組換え技術とともに、その後の研究開発を支える中心技術となり、また血漿分画製剤などの精製技術として、生産の面でも広く応用されていくこととなった。

- ヒト型抗癌モノクローナル抗体：  
癌患者のリンパ球とマウスマイエローマ細胞を融合させるヘテロハイブリドーマ法によってヒト型モノクローナル抗体を作製した。



記念講演中の今井道子氏



化血研40周年記念（昭和60年）

菊池研究所の建設は56年の用地選定から開始された。最適候補地として菊池郡旭志村川辺を選び、翌々年2月には用地取得を完了した。59年8月建設工事に着工、41億円を投資して翌年11月、竣工式を挙行することとなった。研究開発棟に併せて実験動物棟、GLP棟等を備えた延べ床面積14,600m<sup>2</sup>の最新鋭研究施設がここに完成した。この年は化血研の創立40周年に当たっており、記念祝賀会の全出席者に披露をさせていただいた。

菊池研究所の特徴は、省力化・フレキシビリティ・省エネルギー・安全性・機能保全をテーマに、時間をかけた検討結果が織り込まれていることである。熱源の集約化やエネルギー損失を最小限にする建物の配置、遺伝子組換え等の研究を安全に行なうためのP2・P3実験室・RI施設の完備や改築に備えたレイアウト構想などがその例として挙げられる。また折しも熊本県のテクノポリス構想が展開されているときであり、その構想の一翼を担うバイオテクノロジーの拠点として旭志村一帯が指定され「バイオの森」と呼称されることとなった。

菊池研究所はバイオテクノロジー研究の中心的役割を担う研究所として「バイオの森」の象徴的存在となった。







## 1.全所業績の動向

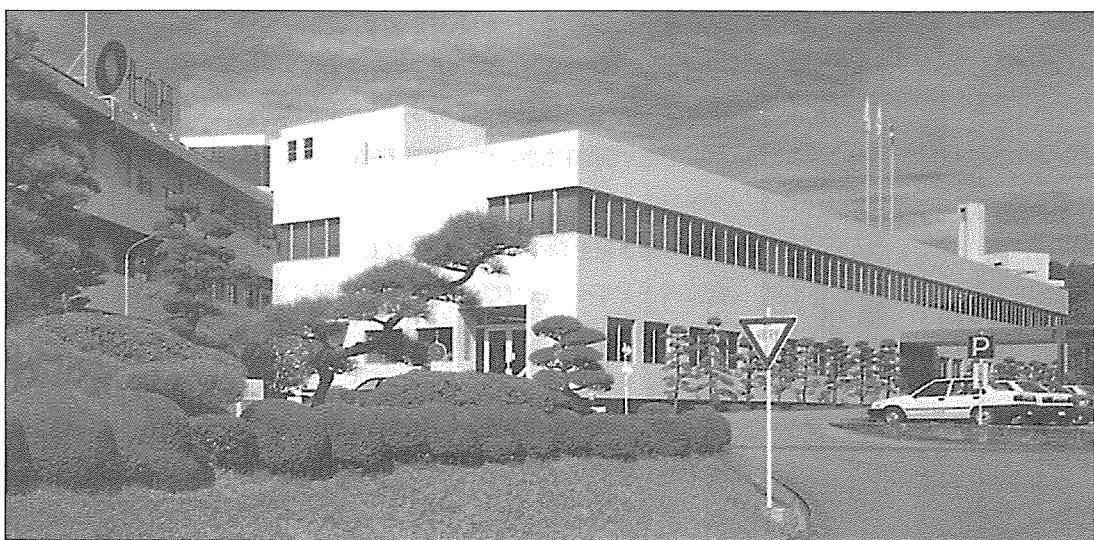
化血研は昭和60年、菊池研究所を竣工させ、創立40周年記念を済ませて50年代がスタートした。

その前年の59年3月に前理事長六反田藤吉博士の後任として第6代理事長に就任した野中實男所長のもと、当所は血液行政の変革・京町研究所の閉鎖・売上の長期低迷と反転・HIV訴訟…等々の大きな変動を乗り越え今日に至った。

この10年間は、円高不況からバブル期へ、バブルの崩壊から長期不況へと日本の経済が変動する中で、我々も業績の低迷を強いられた前半期と、新製品の相次ぐ上市により回復へと向かった後半期とに分けることが出来る。

### (1) 長期低迷の時代

昭和57年ベニロン・アルブミンを筆頭に血漿分画製剤の大きな貢献により217億円の最高売上を達成した。しかし昭和60年代にはいると血漿分画製剤は使用抑制・薬価改定の影響をまともに受け、売上が平成2年まで低下を続けていった。一方、人体用ワクチンについてもインフルエンザワクチンを中心に、集団接種に反対する市民運動の高まりの影響を受け接種率が大幅に低下し、低迷を強いられた。動物用ワクチ



本所事務棟

ンと試薬はほぼ横ばいで推移した。

平成2～3年の売上は152～154億円であるが昭和57年のピーク時から比べると約10年間に渡り30%もの売り上げダウンを強いられる苦しい時代であったということが出来よう。しかし、その間に多くの努力が積み上げられ、次の反転上昇へと繋がっていった。

血漿分画製剤では、加熱第VIII因子・第IX因子製剤、ベニロンの川崎病への適用とボルヒールの研究開発があげられる。まず凝固因子製剤の完全国内自給を目指す血液行政において、化血研は日赤と並ぶそれら製剤の供給責任メーカーに位置づけられた。そして、反転の柱となつたボルヒールの開発はこの間に進められたものであった。

人体用ワクチンではビームゲンの発売（昭和63年）があり、それは売上面での貢献だけでなく当所の技術の評価を高め、その後の共同開発の活性化へと繋がつていった。動物ワクチンでは鶏用オイルアジュバントワクチンの開発が、他社に先行してこの間に進められ、次の拡大への柱を築くこととなった。

## (2) 危機突破から反転へ

平成2年売上は152億円と営業利益ベースでは1億円を切る迄に至つた。この様な事態を予測して平成元年3月より危機突破委員会（委員長山田昭副所長）がスタートし、平成3年3月の解散までの間精力的に採算確保のための施策を中心に検討が重ねられ、実施に移されていった。その主要なものは、1,000人体制と称しての人員増の抑制、予算管理を通しての経費の節約、組織の統廃合による合理化であった。それまで業績の低迷の中でも漸増傾向にあった当所の人員は、新人・パートタイマーの採用抑制によって改善され、機器購入・学会参加・旅費交通費・交際費等の予算管理の徹底で採算向上へと向かつていった。

その後、売上は平成4年度170億円から平成8年度同231億円へと反転に向かつていったが、その主要な要因は次の通り新製品の貢献によるものであった。血漿分画製剤では、平成3年より発売を開始したボルヒール、そしてヘキストジャパン株式会社向けのアンチトロビンIII(ATIII)、人体用ワクチンではビームゲン、とそれに次ぐA型肝炎ワクチン・エイムゲン、動物ワクチンでは鶏用オイルアジュバントワクチン・オイルバックスである。

これら新製品の売上は合計70億円を越えるもので、新製品開発無くしては企業の発展を期し得ないことを如実に経験させられる結果となつた。

## 2. 血漿分画製剤の動向

### (1) 血液行政の大きな流れ

日本における血漿分画製剤の使用は昭和50年代に本格化し、昭和60年にいたってその量はアルブミンの原料血漿換算で384万ℓにもなり問題化されるようになった。この時期、当所についてもアルブミン・静注グロブリン、そして昭和55年発売のベニロンを中心に売上が急増し、昭和57年には全所売上はそれまでの最高の220億円に達した。

60年代に入ると血漿分画製剤の使用抑制・国内自給化に向けた血液行政が展開され、それへの対応を迫られることになった。

昭和60年8月及び61年7月「血液事業検討委員会」より中間報告が出され、血液事業をめぐる問題点と今後の指針が示された。

その中で当時、特に分画メーカーに影響を与えたのは次の二点だった。  
①適正使用を推進し原料血漿換算200万ℓを需給目標とし、そのうち100万ℓの国内自給化を図る、 ②血漿分画製剤は民間企業の製造能力を一時的に活用する。

大きなインパクトとなって先ず影響がでたのは使用抑制であった。アルブミンの使用量は最盛時原料血漿換算で384万ℓ(60年)であったものが265万ℓ(62年)に下がり、世界的な需給緩和基調と折からの円高が重なり、実勢価格も大幅に低下していった。さらに隔年の薬価改定が続けられ、当所の血漿分画製剤の売上は長期にわたって漸減を強いられたわけである。

血漿分画製剤の献血による国内自給への具体的な動きは、62年3月より製造依頼という形でスタートした。初めは成分採血の普及も充分ではなく原料血漿として供給された量は3,000ℓ(62年)、21,000ℓ(63年)であった。

国内自給を大きく前進させたものは63年10月・12月の衆・参両院の社会労働委員会での国会決議であった。それは凝固因子製剤の献血による完全自給と血液製剤の国内自給促進のための体制整備を行うよう

求めたもので、これを受けて日赤を中心とする凝固因子製剤の完全自給化へ向けた準備が進められていった。

日赤は血液凝固第VIII因子製剤の製造技術を米国から導入し、平成3年その製造施設を完成させ、翌年3月より国内自給に向けての供給を開始した。

この間に、成分採血の普及も強力に推進され4年には原料血漿が66万ℓに達した。外資系メーカーはこの様な情勢を受けて凝固因子製剤分野から撤退したが、国内メーカーでは当所が日赤に次ぐ供給元として位置づけられることとなっていました。そのことに大きく貢献したのは、世界に先駆けて第IX因子のモノクローナル抗体による高度精製技術を完成させていたことと、第VIII因子製剤についてもフォンビルブラント病への適応ができ収率の高い製造技術を維持していたことであった。

当所の原料血漿も献血による新鮮凍結血漿が供給されることになったため、それまでの原料血漿輸入は平成3年で終了し、高力価グロブリン用原料を例外として、実質的に献血原料に切り替わったのである。

この様に献血による国内自給化の動きは凝固因子を中心として短期間に大きな変化をもたらしたが、当所はその高い分画技術が評価され日赤とともに凝固因子の供給責任者となり献血原料の供給を受ける事となった。この事がベースとなって、平成4年以降の反転へと向かっていくことが出来たのである。

売上増に貢献したのは、先ず第IX因子製剤であり、次いで新製品ボルヒール、ヘキストジャパン株式会社向けアンチトロンビンIIIであった。アルブミンの需給もタイトになり、ベニロンの献血由来への切り換えも順次進んでいった。

## (2) ボルヒール主力製品へ

組織接着剤ボルヒールは、外科手術という当所にとって新分野を相手にするものであったが、要望に合わせた製品の改良やスプレーなどの器材の開発に全力を挙げ、発売4年目にして35%のシェアを取得するまでに至った。アンチトロンビンIIIは献血原料による製剤を求めるヘキストジャパン株式会社と当所の要求がマッチして実現したものであるが、要求品質を充たし早期の供給を開始したことに対して高い評

価が与えられた。分画製剤製造棟も拡充が必要となり、平成6年34億円を投じて改修と設備の補充が行われ、分画能力は30万ℓまで拡大して装いを新たにした。

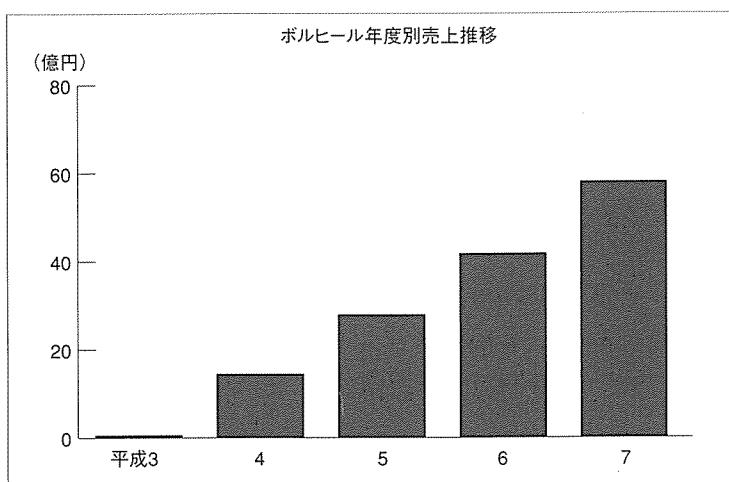
この様にして3年分画製剤売上77億円は平成7年142億円となり全所の売上反転を実現させることとなったのである。

### 3. 人体用ワクチンの動向

人体用ワクチンはほぼ年間売上20億円で推移してきたが、その中心をなすインフルエンザワクチンと日本脳炎ワクチンは漸減傾向で終始した。特にインフルエンザワクチンは昭和60年代は予防接種に反対する市民運動の影響を受け接種率が大幅に低下し、平成5年予防接種法の改定で対象から外されることとなって最悪の状態となっている。(売上：昭和60年10億円、平成2年5億円、平成7年1億円) 日本脳炎ワクチンも同様であったが、流行の減少と接種が毎年から隔年ないし3年に1回へと変更されていったことの影響が大きかった。

#### (1) B型肝炎ワクチンの登場

この厳しい状況の中で貢献したのがB型肝炎ワクチンであった。血液由来の同ワクチンは昭和62年3月に発売開始となったが、同年8月三重大学付属病院で劇症肝炎が発生したのを契機に、1年余にわたって



マスメディアが大々的に取り上げる一種のパニック状態に陥った。これに伴ってワクチン需要は急増し、供給が間に合わない状態となった。翌年6月遺伝子組換えワクチン「ビームゲン」が発売となり、藤沢薬品工業株式会社が当所のワクチンを最初に扱うことになった。共同で実施した販売施策が功を奏し、競合するメルク社のワクチンを抑えて常にトップシェアを維持し続けていることは特筆すべき事であろう。昭和63年には、ビームゲンの売上貢献から売り上げ30億円となり人体ワクチンの年間売上最高を記録した。A型肝炎ワクチン(商品名:エイムゲン)は平成7年6月の発売で、事前の準備が奏功して同様に70%という高いシェアを達成している。しかし同ワクチン接種への意識の高まりがまだ充分でなく業績に貢献するまでには至っていない。

予防接種法の改正で勧奨接種となり、集団接種が実質的に崩壊して個別接種に移行した事とインフルエンザワクチンが対象からはずれたことに伴って、6年のマーケットは大幅に縮小し当所の売上も15億円にまで減少した。将来の拡大が見込めない状況の中で第1製造部は人員の縮小を図るとともに、作業量確保の観点から動物ワクチンの卵製剤の原液作りを取り込みその対策としたりもした。7年になると風疹ワクチンの接種対象の拡大が実施されて売上が3倍に急増し、一方、個別接種に伴う小容量化で単価アップが実施されたことから悲観的見方しかできなかった売上に回復が見込ることとなってきた。

7年12月DPTワクチンの異物混入で回収を実施するという残念な事態が発生した。原因の解明と対策の実施のためプロジェクトチームが結成され、懸命な努力がなされて終息へと向かった。

## (2) 海外交流・提携の活発化

輸出・海外企業との提携での主要な出来事は次の通りである。輸出では韓国向けのインフルエンザワクチンが継続しており平成6年にはまむし血清の大量輸出も行われた。ビームゲンの発売とともにスイスのスイスシーラムへの供給が始まり、製造の柱となっている。また台湾ではDPTの治験が5年に亘って続けられ、アセルラーワクチンが承認されるに至ったが当所の出荷能力の関係から実績を上げるまでには至っていない。その他タイ・マレーシア等への実績もあるが金額的には大きなものではない。円高の中で採算確保が非常に難しく今後とも

輸出は厳しい状況が続くものと思われる。

5年12月メルクとのMMR-II導入の提携は画期的なものであった。後期第II相試験が終了した段階であり、国産のMMRワクチンの接種が中断している中その成績が注目されている。シンガポールのサイテックメディカルとDPT・HB混合ワクチンのプロジェクトが進行している。当所からはDPTワクチン原液を供給し同社の組換えHBワクチンと混合して東南アジアを中心に大量供給すべく現在治験が進行しているものである。

また7年10月中国蘭州の生物製剤研究所に対する風疹ワクチンの技術導出が実施され国際貢献を果たすことができた。

#### 4.動物用ワクチンの動向

この10年の前半期は横這いで推移し、ほぼ20億円の売上であった。鶏用ワクチンが中心をなしていたがブロイラーの供給基地である鹿児島・宮崎での売上がその柱となりIB, IBDおよびILTが戦略ワクチンであった。

平成2年食鳥検査制度が実施に移されることになり、業界はその経済的負担とともに対応に腐心したが、当所に対しても有識者の派遣や検査体制整備への協力要請などがなせられた。

平成2年4月発売の凍結ILTワクチンは感染細胞を用いた新しい発想のワクチンで、その有効性・安全性が高く評価された。流行の鎮静化で、その後売上は減少したが海外からも情報の引き合いが多数寄せられている。

豚・牛・犬用ワクチンは各県の衛生指導協会や獣医師会を経由する官需型の需要で、漸減傾向ではあったが安定した推移を辿った。そんな中で豚のAR生ワクチンが昭和62年12月に発売された。呼吸器病の主要な疾病にたいするワクチンとして期待を集め、発売後半年間は需要に追いつかない状況が続いた。しかしその有効性が充分でないケースが多発し、クレームとなって現れその対応に大変な苦労をすることになった。クレーム対応の中からワクチンが防御するボルデテラ菌のほかに、パストレラ菌がAR症状を起こす原因菌として重要な影響を与えていることを解明したが充分な対策を講じる迄には至らなかった。

動物用ワクチン売上の30億円台への飛躍はガンボロ病の流行に伴う



IBDワクチンの売上増が契機となった。平成2年頃から従来型にない強毒株の流行が始まり当所ワクチンがこれをカバーし得たことから需要が急増し、3年から5年にかけては年間平均25万本（2億5千万ドース）に達し、従来の売上2億円が7～8億円に達した。

IBDが全国的な流行を示したのに対して、関東を中心とする一部地域に限定されるものではあったがEDSの流行も採卵業界に甚大な被害をもたらした。供給メーカーが当所のみでありその有効性が非常に高かったことから、平成6年から需給が逼迫した。

#### (1) オイルアジュバントの誕生

鶏用オイルアジュバントワクチンの開発は平成元年11月から開始され、他社に先駆けて平成5年10月発売にこぎ着けた。4種混合・5種混合で高い抗体価を可能にした「オイルバックスNB<sub>2</sub>G・NB<sub>2</sub>AC」は、発売前から獣医学会を始め業界の評価を得、製造もG棟建設に合わせて新鋭設備を備え万全の準備がなされた。最初の1年は鶏卵市況低迷や高価格が影響して期待量には達しなかったものの、2年目以降は評価の浸透も進み年間3万本（3千万ドース）・売上10億円を達成するに至っている。

このワクチンは産卵鶏及び種鶏を対象とするもので、主要マーケットが関東・関西の複数県でこれまでに実績の低い地域であったため（株）化血研東京支店・大阪支店がとくに工夫を凝らし努力を重ねた。競合他社も8年にいたって本格的にオイルアジュバントワクチンを市場導入してきた。この事を予測して5年11月より単味ないし2種混合ワクチンの開発を進めてき、承認待ちの状態である。この中には他社に遅れていたマイコプラズマワクチンも含まれており、競合が進んでも現状売上を確保することが期待されている。

鶏用ワクチンの新製品としてサルモネラ生ワクチンの技術導入を現在進めている。これは卵による食中毒を防御しようとするもので、衛生管理の向上に寄与する新しい観点からのワクチンであり、業界からの期待も大きい。

この様に鶏用ワクチンの開発においては、他に先んじて業界の要請に応え続けており、そのことが動物ワクチンの業績向上へと繋がっていった。



## (2) 豚用ワクチンの開発つづく

豚用ワクチンについてはAR生ワクチンに次いで、大腸菌ワクチンとオーエスキーウクチンを米国ダイヤモンド社及びアップジョン社より導入した。一方AR予防のための不活化ワクチンの開発を続けており、平成8年3月パスツレラワクチンの発売に至った。現在ボルデテラとの混合ワクチンの野外試験中であり、不活化精製毒素を抗原とする新しいタイプのワクチンとして期待される。そのほか呼吸器病のSEPを防御するマイコプラズマワクチン、繁殖障害等を予防するPRRSワクチンの導入準備を進めており、オイルアジュバントの開発も進行している。牛用のワクチンとしては唯一ピロプラズマワクチンの開発を家衛試との共同研究で進めており、これから申請の段階である。

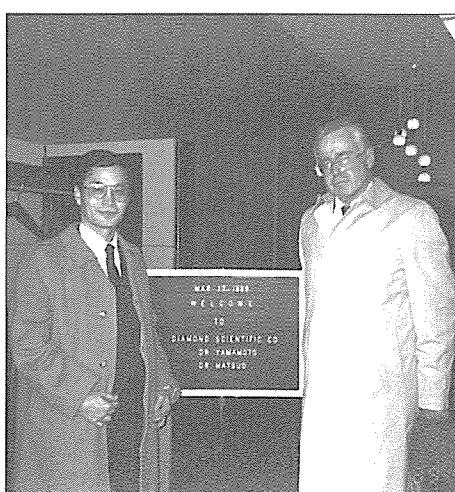
大動物用のワクチンは家衛試の指導に多くを依存してきたが、ここへ来て豚用において独自開発・導入が活発化しており、鶏用ワクチンに次いでこれからの貢献が期待されている。

## (3) 外資参入の厳しい局面へ

ここ数年、外資の国内動物用ワクチン分野への参入が活発化してきた。農水省も食肉輸入自由化に対抗できる国内畜産業の育成のため、ワクチンを含めた生産資材の価格ダウンに意を用いており、外資メーカー参入支持・規制緩和の方向にある。円高を背景に価格攻勢をかけ

### ●豚繁殖呼吸障害症候群（PRRS）：

1987年米国で初めて報告され、原因ウイルスが91年にオランダで分離された。日本では平成5年に発見された。主な症状は異常産、食欲不振、腹式呼吸を伴なう異常呼吸、発熱などで、いったん感染するとパスツレラ、マイコプラズマ、サルモネラ、クラミジアなどによる2次感染を起こし症状が悪化、肺炎を併発することも多い。



ダイヤモンド社（昭和62年）



てくることが当然予想されることから、縮小化するマーケットをめぐって競合が激化して行こうとしており、これからの動物ワクチン事業は厳しい局面が予想されている。海外に関して特筆すべき事は中国との合弁事業がスターとしたことであろう。

平成5年から黒竜江省生物製剤一廠と（株）化血研との間で進められ、鶏用ワクチン8億ドースを生産するこのプロジェクトは海外協力の記念すべき事業となろうとしている。

工場設備の面では京町研究所の閉鎖に伴うG棟建設が大きな出来事であった。工事は平成4年に始まり30億円を投じて翌5年1月に竣工、GMPをハード面を考慮した最新の設備は、その後の業績拡大を充分に支えることとなった。

## 5. 試薬、その他の動向

試薬の国内市場はこの十年間に急拡大し、数百億円から二千億円にまで至っている。当所でも試薬を、ワクチン・分画製剤に次ぐ事業に育てるための努力が続けられてきた。

人工担体の開発は熊本大学工学部との共同開発で昭和63年に完成し、HB診断試薬を初めとして凝集試薬が装いを新たにした。旧来の血球固定に比し非特異反応の減少・凝集像の改善・テスト時間の短縮を可能にし売上を5億円台から10億円に近づけるのに貢献した。次の大きな努力はHC試薬の開発であった。カイロンに次ぐHCの研究成果は「KCL」、「JCC2」として平成4年、翌5年に上市を可能にしたが、市場がRIAへ移行したり競合品の参入により期待した成果を上げることが出来なかつた。合わせてEIAによる高精度自動化試薬の開発を共同開発でトライしたが途中中断のやむなきに至っている。業界は自動化が急速に進展し価格も低迷しており平成7年には売上が8億円を下回るまでに至った。この様に試薬の事業化は難しく、現在も新しい模索を続けており、当所の固有技術である凝固系の試薬開発等を新ターゲットとして努力が続けられている。

ATL(成人T細胞白血病)の治療薬コホリンが6年4月に製造承認を得た。ヤマサ醤油との共同開発でオーファンドラッグ指定を受けたこの抗悪性腫瘍剤は、当所にとっては初めての化学療法剤である。

## 6. 研究開発の動向

昭和50年代半ばから遺伝子組み換えによるB型肝炎ワクチンの開発に取り組み、63年世界でも3番目に上市をするという偉業を達成した。

その間に蓄積した遺伝子工学の技術を駆使して次のターゲットとして取り組んだものはC型肝炎の研究であった。HC遺伝子の解読は僅かの差でカイロンに遅れをとったがその研究成果はHC診断試薬として日の目をみることとなった。

その延長線にある研究はアンチセンス技術によるC型肝炎治療薬の開発で、米国アイシス社・持田製薬株式会社と3年間に亘る共同開発に取り組んだ。また動物用ワクチンへの応用としてマレックベクターワクチンの研究が進められており最先端のワクチンとして期待を集めている。

いる。

一方蓄積したモノクローナル抗体の技術はキメラ抗体から人型化抗体へと展開され人型化HIVモノクローナル抗体として前臨床の段階にある(並行して開発を進めたネコキメラ抗体は製造承認申請中)。また、このモノクローナル抗体の技術は多くの部門で応用され、特に血漿分画製剤では研究開発だけでなく生産の場面でも重要な役割を果たしている。

ビームゲンの製造を契機として蓄積された大量培養高度精製の技術は、試作製造部門に集約され新展開を見せた。途中で中止したが胎盤由来の抗凝固タンパク質(CPB)に先ず取り組み、次に藤沢薬品工業株式会社より導入したtPAが現在後期第II相試験に進んでおり、HIVモノクローナル抗体を始め複数のテーマを開発中である。

この様に蓄積してきた固有技術が深まりを増し、相互に関連を持ちながら進展してきたわけであるが、免疫に関連するテーマとしてはスーパー抗原の研究とHBコア粒子へHIV中和抗原を融合させたHIVワクチンの研究があげられる。前者は最新の免疫学の知見を基に保有技術を活用しながらアプローチを進めるものであり、後者はHBワクチンの研究で得られた成果を基に細胞性免疫の面からエイズの治療と予防に迫ろうとしているのである。

ビームゲンに次いで上市を達成した主要製品はA型肝炎ワクチン(商品名:エイムゲン)、ATL治療薬(商品名:コホリン)、C型肝炎試薬(商品名:KCL、およびJCC2)、豚用オーエスキーワクチン、同大腸菌ワクチン、アユのビブリオ病ワクチン等であった。

## 7.販売および管理体制の確立

医療・医薬品の環境がこの10年ほど激変した時代はなかったといえる。化血研は、主力製品の衰退に対し、新製品の開発、上市、更なる業容拡大で挑戦する以外になかった。

人体用ワクチン、動物用ワクチンとも、今後の市場動向は予断を許さない厳しさである。そんな中で販売強化のため株式会社3社の統合が図られ、(株)化血研として一体化した。更に特記すべきことは、「ボルヒール」の上市である。独自の提案型プロモーション活動で、医療現場での高い評価を獲得、大きな販売効果を上げることが出来た。

一方、医薬品の流通・取引に大変革をもたらした独占禁止法のガイドラインの発表をはじめ、プロモーションコードの制定、MR資格制度の導入など次々に厳しい局面を迎えている。

特に、品質管理体制は厳格をきわめ、GMP基準の強化、新規施行のバリデーション対応など、積極的に取組んできた。GPMSP基準については、化血研はその重要性を早くから認識して、市販後調査を実施、信頼性の確保に全力をあげてきた。

GCP基準に対しては、菊池研での多くの新薬臨床開発の中で、エイムゲン、コホリンなどの臨床試験においてGCP査察をクリアした。これからも高品質を確保するための、種々の基準強化やガイドラインが発表されることが考えられるが、化血研はそれらに適切に対応できる体制を確立しなければならない。

## 8. 管理部門の総合対策

化血研の労働環境の充実を最優先テーマとする管理部門のこの10年は、めまぐるしいものであった。

「ふれあい」に続く厚生会館「こもれび」を菊池研に建設。臨床検査センター北側の新グランドの完成。慢性的な駐車場不足を解消した鳥ヶ浦駐車場の完成。

さらに、新しい功績表彰制度の発表や、育児休業制度の導入、介護休業制度の新設、完全週休2日制の実現など、豊かさとゆとりを全所員でわかちあえる施策を着実に進めてきたことは、注目に値する。

管理部門の10年は、文字通り総合管理を推進し、化血研の基盤を支えるものであった。

## 9. 研究・生産の新拠点づくりのための建築

この10年間の主な新建築は次のとおりである。

昭和62年3月、大型新製品ビームゲンの製造棟「YB棟」の完成。  
平成2年7月、YB棟に隣接して新薬開発のための「試作製造棟」の竣工。  
平成2年、京町研究所閉鎖に伴い「本所第III期工事」スタート。  
平成3年には「第3動物棟(牛舎)」を建設。  
平成3年6月「本所事務棟別棟」を建設。

平成5年1月、本所に「ワクチン製造棟（G棟）」完成。

平成6年10月、国の血液事業に対応するため「S棟」の増築工事を完了。

すべて化血研のさらなる研究・生産の発展を見据えた建築計画に基づき建設されたものである。これからの中点が有機的に総合機能を發揮し、そこから生まれる新しい成果が期待される。

## 10.創立50周年記念事業

平成7年12月26日、化血研は半世紀の歩みを刻む歴史的な日を迎えた。これを記念して同月28日、創立50周年記念の式典をあげた。顧みれば、昭和20年以来、日本の予防医学と保健衛生の向上をめざして数々の研究成果をあげ、数度の経営危機を乗り越えて来た波瀾の歴史であった。

式典に先立ち11月4日、化血研と熊日新聞共催により、脚本家・内館牧子さんを招聘、「好奇心・個性的に生きたいあなたへのメッセージ」と題して創立50周年講演が県立劇場で市民公開され、盛況であった。



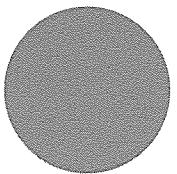
化血研50周年講演会案内



記念講演中の内館牧子氏



第Ⅲ章  
「血漿分画製剤のこの10年」





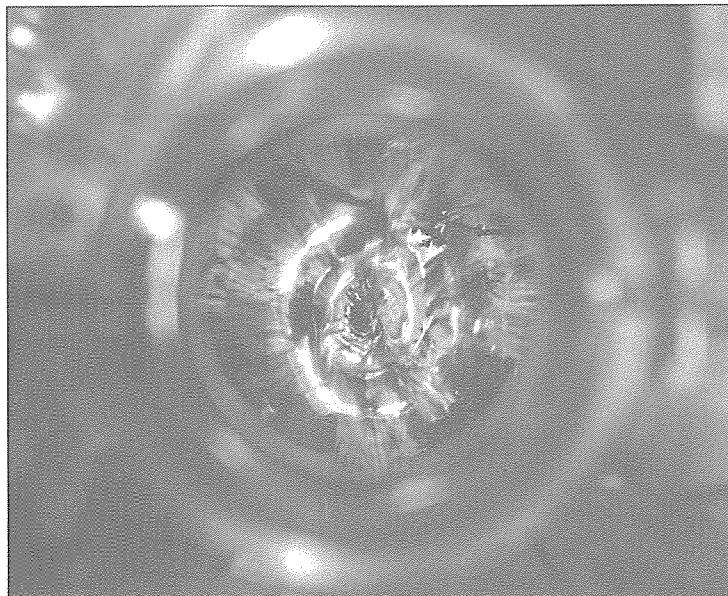
## 1.当所における血漿分画製造の変遷

### (1) アルコール分画の変化

昭和56年4月、S棟が完成し、血漿分画製剤の製造は、本館地下製造室よりS棟へ移行した。ベニロン及びアルブミンの製造が分画の中心であった昭和56年～昭和58年、原料は外国メーカーにより分画されたISG（免疫血清グロブリン）パウダー、NSA（正常血清アルブミン）パウダー、及びその中間原料としてのII+IIIペーストであった。このころが、ベニロンの発売によって当所が最高の売り上げを確保していた頃であった。つまり、アルコール分画の主体はそれほど工数を必要としないM-9工程（II+IIIペースト処理）であった。

一方昭和58年頃より、世界的にアルブミン製剤の需要が高まったため、NSAパウダーが急騰し、入手困難となった。そこで、当所としては原料を価格の比較的安定していたプラズマ（血漿）へと変換していく。そして原料がプラズマとなった段階で、その中に含まれる各種有効成分の利用そしてその事によるコスト・シェアリングによる原価低減を目的として、クリオの抽出、PPSB（第IX因子複合体）の回収という工程の導入を図ったため、アルブミンを分画するコーンのM-6工程を自前で実施する必要性が生じ、アルコール分画への投入工数が急増した。

- コーンの分画法（冷エタノール分画法）：エタノールの濃度、温度、pH、イオン強度、タンパク質濃度を種々変えることで、血漿タンパク質を分離する方法。第I～V分画に分離され、第V分画からアルブミンが分離される。

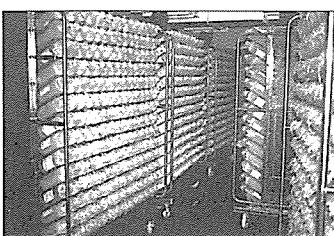


アルコール分画最終工程にあるプラズマ

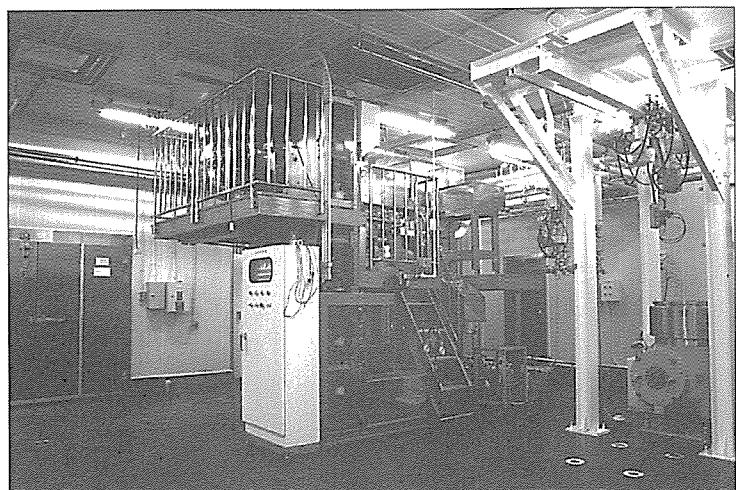
こうしてプラズマ処理量は、昭和56年度約7万ℓで推移していたものが、昭和59年度16万ℓ、昭和60年度28万ℓと急増した。これには、変則2交代制で対応していった。生産が次第に安定化していく中で、最も工数を要し、変則2交代制を余儀無くしていた遠心工程の自動化に取り組んだ。血漿分画に使用しているシャープレス遠心機は、その構造から遠心終了時には、作業員が必ず立ち会う必要があった。分画プラントを効率的に使おうとすると、1日2回の遠心工程が必須だった。すると2回目の遠心終了は、必ず夜間にならざるを得なかった。

このような状況を打破したのが、当時の担当者が開発した遠心工程の自動終了法であった。この技術は、無人で、しかも安全に遠心操作が自動的に終了するという画期的な技術であり、これにより変則2交代制は解消された。

一方、プラズマ処理量の増加に伴って、有効成分が多く抽出されるようになった。その重点は、第VIII因子製剤の原料であるクリオプレシピテートの抽出であった。プラズマの冷融解条件、融解棚、プールのための機械の開発と問題は山積みであった。このような技術の開発は、昭和57年頃から開始していたが、プラズマ処理量が急増した昭和59年には本格的になり、融解室の改造、融解棚の製作、ボトル・カッティングマシン試作機の製作と急進展した。昭和61年に導入された自動ボトルカッティングマシンの完成で、クリオの抽出技術は完成し、クリオの收率、品質はともに高度なものとなり、以後開発された加熱第VIII因子製



融解棚



自動ボトルカッティングマシン(昭和60年代)

剤の成功の基礎となった。

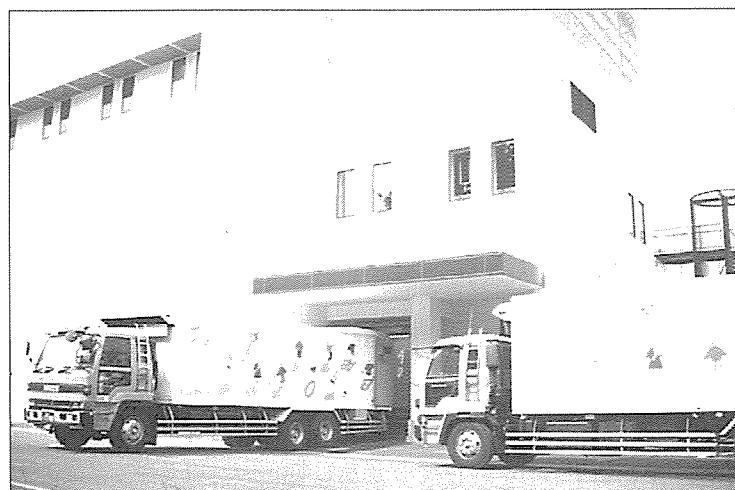
## (2) 献血由来血漿製剤への血液事業の転換

一方、日本に於ける分画製剤の原料血漿使用量が、昭和59年には約345万ℓ（ピークは翌年の384万ℓ）に至るに及び、分画製剤のあり方を根本的に見直す声があがった。即ち本件に関して国の政策づくりの検討会が設けられ、その結果、昭和60年8月血液事業検討委員会は中間報告として以下の諸点を提言した。

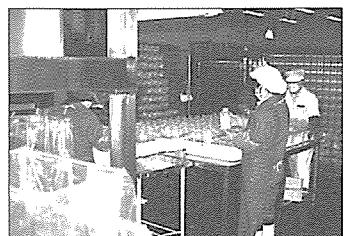
1) 原料血漿換算で200万ℓを目標とし、その内100万ℓを献血で確保し、それによって凝固製剤をもまかなう、2) 血液製剤の臨床での使用の適正化（使用抑制）、3) 400mℓ採血、成分採血法の導入、4) 血漿分画製剤確保のため、日赤に中心的な役割を期待しつつ、民間製薬会社の製造能力を一時活用する。

この中間報告を受け、アルブミン、グロブリンの臨床での適用が厳格化され、アルブミン使用量は昭和60年の384万ℓから、昭和62年には265万ℓにまで減少し、以降微増し、280万ℓ位の水準で推移している。又昭和61年から400mℓ献血と成分献血が始まり、献血は量的にも順調に伸びていった。

昭和60年前後の状況としては、日赤が昭和58年北海道千歳に血漿分画センターを建設し、期限切れ血漿からアルブミン、免疫グロブリンの



血漿の搬入



血漿のチェック

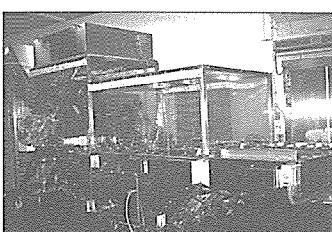
製造を始めていた。又、民間製薬会社の製造能力を活用するという観点から、昭和62年3月、新鮮凍結血漿を含む分画原料血漿が日赤より、こうした民間に渡され、献血血漿を民間企業で分画し、製品化した上で、日赤に返すという依頼製造が始まった。依頼製造を受けた製品はアルブミン、静注グロブリン、第VIII因子、第IX因子複合体製剤であった。これは約2年間継続した。当所は昭和62年3,000ℓ、63年2万1,000ℓの依頼製造を行った。

製造技術的には、従来取り扱っていたボトルとは形態の異なるバッグであること、及び内容量が少ないことで、新たな解袋機の開発が必要であった。この依頼製造方式では、販売がほとんど伸びず、本システムは次第に停滞し始めたようになってしまった。こうした状況を踏まえ、平成元年9月新血液事業推進検討委員会第一次報告が出された。この報告は、昭和60年の中間報告の内容をより現実的にとらえ直した点に特徴があった。すなわち、

- 1) 血液製剤の完全な国内自給化を目指すが、緊急性の高い血液凝固因子製剤の自給を第一の目標とし、引き続きアルブミン製剤や免疫グロブリン製剤等の自給に向けて段階的、計画的な推進を図る。
- 2) すべての血液製剤の医療需要を医療機関との緊密な連携のもとに的確に把握し、それに応じた製剤化及び供給を行う。
- 3) 公的な管理、統制の一方で、競争条件下での創意・工夫の必要性故に、民間企業の能力をも積極的に活用する。
- 4) 凝固製剤は平成3年の完全自給化を目指す。各製品あたり2~3種類の製剤を用意し、日赤中心に供給し、需要把握の製剤管理機構をもうける。
- 5) アルブミン、グロブリン製剤は輸入品と国内献血品とが暫くの間並存となるが、徐々に後者の割合を伸ばしていく。現在の民間企業の製造依頼の形態を供給依頼も含めたものに改める。

この答申にもとづき国内自給を目的として進められたシステムを見直す作業が行われ、平成元年10月以降の原料から、依頼製造販売の契約へと改訂された。すなわち、献血血漿を民間メーカーが購入し、製造、供給までを責任を持って行う業務のあり方へと変換していく。

本契約は、厚生省、日赤、血協三者間の基本合意事項として平成2年3月7日締結された。この後、日本赤十字社による凝固因子製剤の製造が始まり、国内自給化への動きが加速していった。



献血原料のバッグカッティングマシン

## 2. 血友病製剤の開発

### (1) 血友病A製剤の開発

#### □ 加熱製剤開発の背景

昭和60年7月に加熱凝固第VIII因子製剤（商品名：コンファクトF）、翌昭和61年2月に加熱凝固第IX因子製剤（商品名：ノバクトF）がそれぞれ製造承認された。

昭和58年春、AIDSが血液を介して伝播するのではないかとの懸念が報道され、厚生省もAIDS研究班を設置し、同研究班は、同年7月日本にAIDS症例なしと結論づけ、公表した。濃縮製剤は肝炎ウイルスを伝播する危険性のある事が以前から指摘されていたため、その対策として加熱処理を施すことを研究課題とし、その技術的困難性を克服する努力を続けていたが、血液によってAIDS感染するのではないかとの心配から、当所としては乾燥加熱製剤の完成を急いだ。

昭和58年11月、熊本大学医学部第二内科・高月清教授のもと所内ボランティアを募って加熱第VIII因子製剤（治験名：CP-8）の第I相試験を実施し、引き続き昭和59年に入ると第II相試験が始まり、昭和59年5月には安部英教授を班長にCP-8治験研究会が開かれた。他の4社もこの頃から第II相試験を実施していたが、アメリカのギャロ博士によりAIDSの原因ウイルスが発見されたという報告がなされる中、治験はその年いっぱいまで継続された。

治験に於ける本製剤の着目点は、加熱製剤がそれまでの非加熱製剤に比べ、同程度に止血に有効か、かつウイルス不活化に効果があるか、タンパク質の加熱変性による副作用の恐れはないか、などを調べる事であった。当所が開発した治験品（CP-8）は、65°C・96時間の乾燥加熱を施した製剤であり、その加熱条件の妥当性は、その後の臨床応用を通して立証されていった。

#### □ 昭和60年に於ける加熱第VIII因子製剤の展開

昭和60年に入ると、申請のための臨床成績の収集とまとめの作業に入った。同年3月安部教授が新聞紙上で血友病AIDS患者の存在を認め、発表を行い、ほぼ同時に厚生省が日本初のAIDS患者を公式発表した事で動搖が起こり、当所は非加熱製剤の新たな出荷を抑制した。4月に

#### ● 血友病：

先天的に血液凝固因子である第VIII因子または第IX因子の量的質的異常により出血をもたらす伴性劣性遺伝疾患。第VIII因子欠乏を血友病A、第IX因子欠乏を血友病Bという。血友病の歴史は古く、古代エジプト時代からその存在が推測され、2世紀にはユダヤ教典に記載されている。1952年に初めて血友病Bが報告され、両者が区別されるようになった。発生頻度は、世界的に血友病Aは男子1万人に1人、血友病Bはその約1/5であると言われている。



は京都のウイルス学会で、日本の血友病患者の約3割近くがAIDS抗体陽性と発表された。しかし抗体陽転が過去に於ける感染を示すのは明らかとしても、感染者は既に回復の状態にあるのか、発病するのか等、この時点ではその意味も不明であった。ただAIDSがウイルス感染症であることははっきりした。CP-8の製造承認申請書は、5月に厚生省に提出され、優先審査という当局の異例の措置により、僅か2ヵ月後の7月に正式に承認された。この承認を受け、加熱製剤の製造を進め、翌8月19日から藤沢薬品工業株式会社を通し、コンファクトFの商品名で全国発売された（九州地域は化血研の直販）。本加熱製剤により、AIDSの原因ウイルスHIVはもとより、肝炎ウイルスの伝播のないことが、その後の臨床使用で証明されている。

#### □HIV裁判

平成元年5月、大阪地裁に2人の血友病B患者が国とミドリ十字、バクスターにHIV感染を理由とする損害賠償の提訴を行い、民事訴訟が開始された。当所が関係するのは血友病A患者で、大阪地裁では平成元年7月の第二次提訴から、東京地裁では同年10月の第一次提訴からであった。その他バイエル薬品、日本臓器が提訴され、合計6被告となった。当所としては、本件関連の資料を収集する一方で、大阪の網田・廣川・土居法律事務所に本件を依頼した。所内には血液製造部門に訴訟担当者をおいた。

本件の主な争点は、因果関係、感染時期、予見可能性、結果回避可能性であった。これらの各争点について、準備書面の応酬があり、その後当時の関係者及び専門家の証人尋問が実施され、平成7年3月末に東京地裁で審理が終了した（大阪地裁は同年7月結審）。結審後、両地方裁判所で和解に向けての協議がなされた。和解協議の中で、裁判所は「和解勧告に当たっての所見」を示し、予見可能性の時期につき、昭和58年の一時期を予見可能性の時期とし、両当事者に対し強く和解を勧告した。当所は、予見可能な時期以前に感染した患者をも含めて全員救済をすべきであるという裁判所の勧告内容を尊重し、早期に未提訴患者を含めた患者の救済をするためには和解が最も望ましいという判断から、和解協議に積極的に参加した。平成7年10月、裁判所から和解の具体的な内容が示された。

## □高純度第VIII因子製剤の開発

加熱製剤コンファクトFの上市後も課題は山積していた。加熱処理で低下した収率を向上させること、フィブリノーゲン含量を減らす純度の向上、抗A抗B抗体価の低減などであった。

加熱製剤についても、海外の臨床試験のなかで、肝炎対策の不十分な事例が報告されていた。当所の乾燥加熱条件65℃・96時間は、その後の疫学調査でも安全であることが証明されたが、更なるウイルス除去対策が検討された。

また昭和63年になると、モノクローナル抗体精製で純度を高めた第VIII因子製剤がシェアを高めていった。

この様に、より安全性の高い製剤、高純度製剤へと市場は移行していった。当所も62年後半よりコンファクトFの高純度化に乗り出した。コンファクトFは、通常の製造過程では喪失されてしまう「ファンビルブランド因子」を含む製剤で、日本では当所以外には外資系一社の製剤のみが持っている特徴であった。この特徴を残しながら、製品の高純度化をはかる事は技術的に困難な課題であったが、イオン交換クロマトグラフィー精製の検討を重ね、加えて安定剤等改良を行い、平成元年5月には安定性試験を開始するまでに至った。

この高純度精製の実現により、ファンビルブランド活性を維持しながらフィブリノーゲン等の夾雑タンパク質を除き、比活性を約20倍向上させることに成功し、併せて抗A抗B抗体の低減・透明度の向上等を実現させることができた。

ウイルス除去対策についても、他社に先駆けてこの製剤からBMMを採用し、高純度化とBMMの適用を併せ、平成2年3月厚生省に一部変更の申請をした。この申請は時宜を得たものであり、同年9月に早期承認がなされた。

折しも日赤を中心とする凝固因子の国内自給化が進められていたが、この承認を契機にして、日赤と共に当所が日本における第VIII因子・第IX因子製剤の供給責任を果たすこととなったのである。

## □ファンビルブランド病への適応拡大

昭和59年、奈良県立医科大学吉岡助教授は、その当時治験中であった五社の加熱品と非加熱品の品質比較試験を行い、当所を含む二社の製品がインターメディエイト・マルチマーを含んでおり、ファンビル

### ●ファンビルブランド因子：

血液中に第VIII因子と結合し複合体（マルチマー）を形成することによって第VIII因子活性を安定化している。また、ファンビルブランド因子の質的量的異常により出血症状を来す（ファンビルブランド病）。

### ●BMM：

多孔性再生セルロース中空糸膜（ベンベルグ）。平均孔径15nm～35nm、150層から成る網目構造をしている。ウイルスのような大きな粒子は網目に捕捉されるが、タンパク分子はこの網目を通り抜け、粒子径に基づいて分離される。

●フォンビルブランド病：

フォンビルブランド因子の質的量的異常に  
よって起こる遺伝性の出血性疾患で、1926  
年にスウェーデンで発見された。男女に関  
係なく発症し、症状は偶発的な鼻出血や歯  
肉出血で軽症である。国内における確定患  
者数は1991年度集計で735人である。

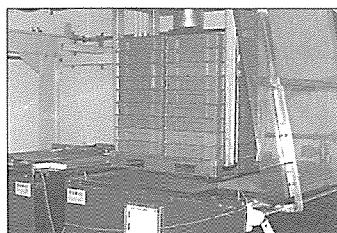
ブランド病患者の効果的な止血が期待されると発表した（第4回国際  
血友病治療学研究会、1984年発表）。

フォンビルブランド病は男女ともに生じる遺伝性の出血性疾患であ  
り、それまで治療は血漿によるかクリオプレシピテートによるしかな  
かった。フォンビルブランド因子は第VIII因子と複合体として存在す  
るものであるが、従来はクリオプレシピテートから更に精製して濃縮  
製剤にすると、そのマルチマー構造がこわれ、止血効果を発揮しない事  
が確かめられていたから、この発表は今までの認識にはない新しいこ  
とであった。

当所のコンファクトFについて、浜の町病院でフォンビルブランド病  
女性患者の抜歯に投与し、予期したとおりの止血効果がえられていた  
(Progress in Medicine 1986年5月)。しかし一般にフォンビルブランド病  
は、出血頻度も年に1回程度で、鼻粘膜出血のような比較的軽症の血友  
病類縁疾患であり、慣行として濃縮製剤もこの病気の治療に適応され  
ていたこともあって、当所のコンファクトFについては本格的な適応拡  
大の治験にまでは至っていなかった。

しかし、その後純度を向上した改良コンファクトFが一変承認され、  
この製剤が日赤のクロスエイトMと共に、献血由來の第VIII因子の一  
元供給製剤となつたため、本疾患の適応を取得し、国内自給を一層推進  
することが必要となってきた。

コンファクトFのフォンビルブランド病適応追加のための臨床治験



加熱処理装置

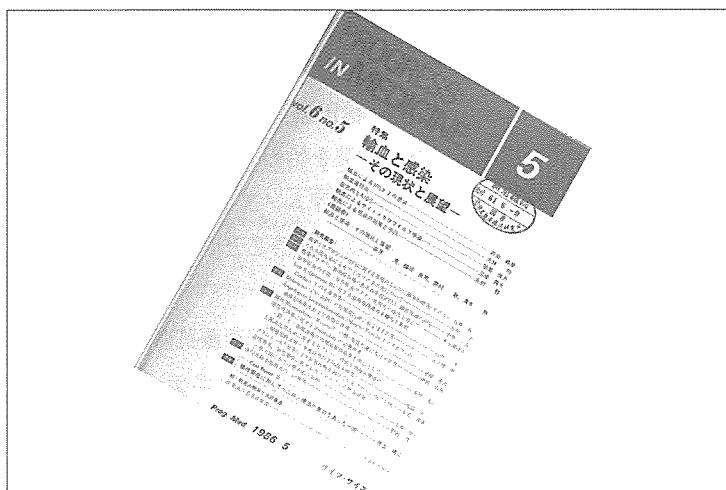


イオン交換クロマトグラフィーによる精製工程

は、平成3年7月25日EP-8臨床試験研究会（治験総括医師、斎藤英彦名古屋大学医学部第一内科教授）が発足し、全国23施設が参加して開始された。

この疾患は出血症状が比較的軽いケースが多く、年に何回も出血する訳でもないため、症例を集めるのが困難であったが、臨床医師・当所学術担当者の努力が実って、次のような成績が得られた。血中半減期15～26時間・生体内回収率ほぼ100%、さらに14症例での長期多回投与でも有効率98.4%というものであった。また、本剤に起因すると思われる副作用はなんら認められなかった。本剤のファンビルブランド病に対する補充療法剤としての有効性が裏付けられたため、これらのデータをまとめ、平成4年12月承認申請を行い、平成5年8月コンファクトFのファンビルブランド病適応が承認された。

コンファクトFのファンビルブランド病適応によって、平成7年には献血由来への一元化はインヒビター製剤を残すのみとなった。コンファクトFのファンビルブランド病適応は、平成5年から上市されたバイエル社の組換え第VIII因子製剤がシェアを伸ばす中にあって、組換え製剤にない特性として威力を發揮した。



(Progress in Medicine 1986年5月)

●第Ⅱ因子：

=プロトロンビン

トロンビンの前駆体。活性化第V因子、リン脂質、カルシウムイオン存在下、活性化第X因子によってトロンビンが生成される。

●第VII因子：

凝固反応の開始に重要な因子。組織因子と複合体を形成した活性化第VII因子は、第IX、第X因子を活性化し、内因系、外因系の両方からトロンビン生成に関与する。

●第X因子：

活性化第X因子は、プロトロンビンをトロンビンに活性化する酵素。Stuart Prower factorともいう。

## (2) 血友病B製剤の開発

### □加熱第IX因子製剤の開発

血友病Bに対する補充療法には第IX因子複合体製剤が使用されていた。この製剤は血液凝固第II、VII、IX、X因子その他を含んだ複合体製剤で、その一部の因子が活性化したりして、大量輸注時の凝固異常亢進や、肝炎ウイルスの伝播の危険性などの問題を抱えていた。

当所は血友病B製剤をもっていなかったが、加熱第VIII因子製剤の開発に機を合わせ、昭和58年から従来の複合体製剤の精製度を高めて第IX因子の単味製剤とし、これに加熱処理を施す研究を進めていた。その結果、第IX因子だけの単味製剤までには至らなかったが、第II・第VII因子等をほとんど抑えた第IX因子リッチ製剤にこぎつけた。

そしてこれをベースに、加熱第VIII因子製剤と同じ65℃・96時間の乾燥加熱をほどこした製剤を作りあげる事が出来た。臨床試験はAIDS問題を背景に、昭和60年8月より短期間に実施され、翌年61年2月に承認、翌3月よりノバクトFの名称で発売を始めた。

しかし、血友病B製剤は当所にとって新規参入であったため、数年間6%前後の低い市場占有率であった。

### □ノバクトMの開発

従来の第IX因子複合体製剤に比べて精製度を高めたノバクトFは、手術時の大量投与においても血栓形成の危惧が少なかったことから、その安全性が徐々に評価されていった。

しかし、当製剤はまだ無視できない程度の夾雜タンパク質を含んでいたため、更に安全な高純度製剤の実現に向けて研究を重ねていった。

昭和60年頃より、自治医科大学・松田道生教授と共に、第IX因子を認識するモノクローナル抗体の作製を始め、昭和62年より、この抗第IX因子モノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティー・クロマトグラフィーをノバクトF工程中に組み込むことで、第IX因子を特異的かつ高純度に精製する事に成功した。

そして、昭和63年末より、名古屋大学医学部斎藤英彦教授を総括医師として、本製剤の治療を開始した。イムノアフィニティー・クロマトグラフィーを用い、高純度に精製した第IX因子製剤の治療は、当時米国に於いて1社が臨床試験を行っているのみで、当所の本製剤の開発

は世界に先駆けて行われたものであった。

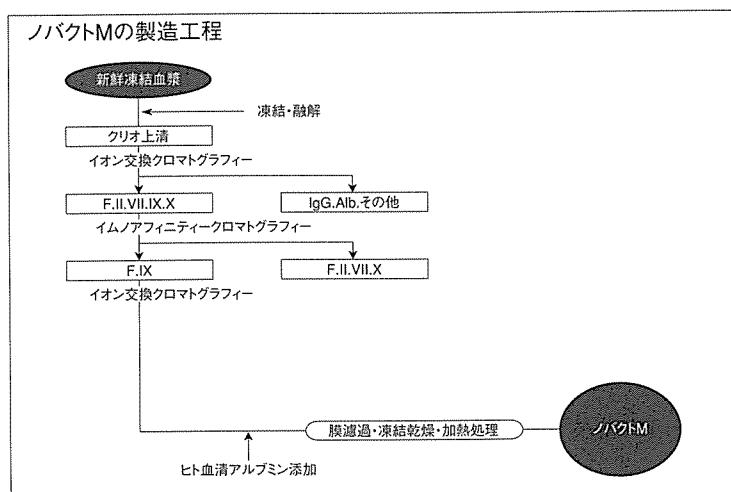
臨床成績は、血中半減期24時間、回収率84%、止血効果ほぼ100%、と極めて良好で、副作用はほとんど認められなかった。

本製品は、平成3年10月に製造承認を受け、平成4年4月よりノバクトMの製品名で発売したが、発売後急速に市場占有率は上昇し、血友病B患者に使用される量のほぼ45%を占めるまでに拡大した。

献血による凝固因子製剤の国内自給化の中で、ノバクトMの開発とコンファクトFの高純度化は大きな貢献をしたが、当所にとっても、その生産のために供給される新鮮凍結血漿から、その後の多くの新製品を開発していくことが出来たのである。

#### □ウイルス除去膜の導入

BMM (Bemberg Microporous Membrane) は平均孔径35nmや15nmのウイルス除去膜である。当所ではBMMのウイルス除去能、および製剤の主成分となる有用な血漿タンパク質の透過性等を検討した結果、世界で初めて、凝固因子製剤の製造工程にBMMを導入することに成功した。そして、改良コンファクトFとノバクトMは、BMMでの濾過によるウイルス除去効果と65°C・96時間乾燥加熱処理によるウイルス不活化効果とを組合せることにより、これまでよりも更に安全性の高い製剤となった。コンファクトFは平成2年3月、本方法による製造方法の一部変更申請を行い、半年後の平成2年9月には承認され、ウイルス



除去膜を導入した世界で最初の製剤となった。又、ノバクトMは製造承認申請時より既にBMM工程が導入された。

現在ではほとんどの当所血漿分画製剤の製造工程へのBMMの導入が図られている。

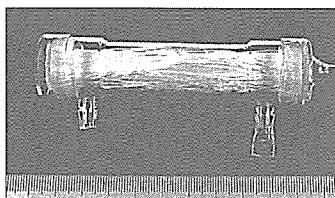
### (3) 血友病インヒビターバイパス製剤の開発

#### ●血友病インヒビター：

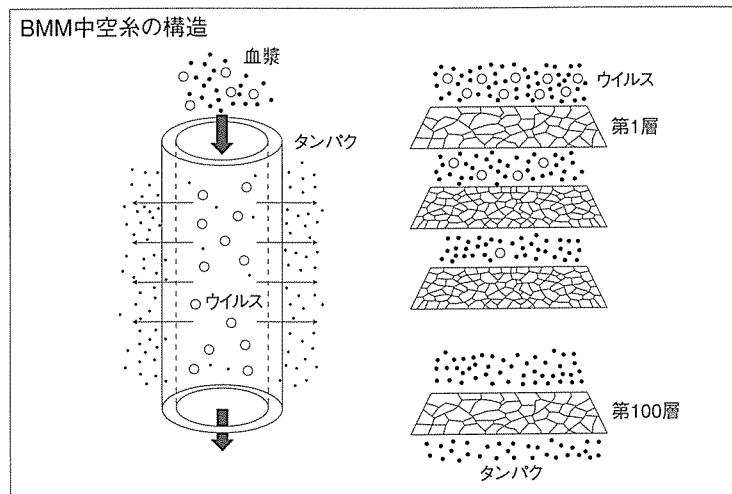
血友病A、Bの患者が第VIII因子製剤や第IX因子製剤の輸注を受けるうちに、これら因子に対する抗体を生じること。その後、凝固因子製剤の投与を受けても中和反応が生じ止血効果が無くなる。発生頻度は、日本での調査では血友病Aで5～10%、血友病Bで2～4%程度とされている。

血友病向け凝固因子製剤のうち、血友病インヒビター製剤はいずれの国内メーカーからも供給出来ず、依然として海外からの輸入に依存している状況だった。このような環境下、国内メーカーがインヒビター製剤を新しい形で早急に開発し、これを献血によって製造し、患者に供給する事が凝固因子製剤の献血による供給一元化の面から是非とも必要と考えられた。

血友病インヒビター患者の止血管理には、APCC(活性化プロトロンビン複合体製剤)やPCC(プロトロンビン複合体製剤)などのバイパス製剤が上市されていたが、これらの製剤は有効性と安全性の面で改善が望まれていた。APCCやPCCは、活性型あるいは非活性型の第II、VII、IX、X因子の他多くの夾雜タンパク質を含んでおり、何がバイパス活性の本体であるのかが明確でなかった。しかしそ後の研究から、活性化第VII因子(F VIIa)がバイパス活性の本体であることを示唆するデータが示され、実際単離精製されたF VIIaをインヒビター患者に投与し、



BMM モジュール



著効を示したことがワシントン大学のキーソーらにより報告された。そこで、当所としてはF VIIaをインヒビター治療のターゲットに絞り、F VIIの単離を可能にするための抗F VIIモノクローナル抗体の作製や、非活性型のF VIIをF VIIaに変換する技術の確立を行い、F VIIa製剤開発の条件を整備させた。

以上のような状況のもと、当所でのF VIIa製剤（開発記号：MC-7）の開発が本格化したのは平成元年4月のことであった。そして平成3年には本製剤の前臨床試験を終了し、平成7年3月に臨床試験を完了した。

### 3. 凝固関連製剤の開発

#### (1) フィブリン糊開発の経緯

血漿分画製剤としてはユニークな製剤であるフィブリン糊の開発は、昭和59年1月より始まったが、まず、フィブリノーゲン、トロンビン、続いて第XIII因子の純化精製の研究を開始した。

当所のフィブリン糊の開発にあたって、解決せねばならない技術的な課題は以下の如きものだった。(1)構成するタンパク質成分がAIDSや肝炎等の感染リスクがない、(2)高濃度フィブリノーゲンの溶解が早い、(3)接着性が大である、(4)接着した糊が速やかに固まる、(5)患部に形成されたフィブリン・ゲルが安定である（プラスミン等の分解をうけにくく）。

最初の(1)は、他社の非加熱のフィブリン糊製剤に対する差別化の眼目として、コンファクトFの乾燥加熱技術を生かした。最終的には、フィブリノーゲン（第XIII因子を含む）の場合65°C・144時間、トロンビン65°C・96時間の乾燥加熱を施す事に決定した。

最大の技術的な難関は、溶解性の良いフィブリノーゲン液の作成であった。フィブリノーゲンは溶解性が悪い。これが製剤化に於ける大きなネックであった。将来この溶解性の問題が市場において大きな鍵になると予測し、最終剤型として減圧を含めてこの問題点の解決に多大な時間を割いた。

フィブリン糊製剤の各成分は、フィブリノーゲン、第XIII因子がコンファクトFの副産物画分から、トロンビンは第IX因子画分（PPSB）からの分離精製法を確立し、その後、フィブリン糊の接着能が最高に高ま

#### ●フィブリン（線維素）：

血栓の本体。フィブリノーゲンにトロンビンが作用して生じるが、できたフィブリンは生理的条件下で速やかに重合し、さらに活性化第XIII因子によって架橋をうけ、強力なフィブリン凝塊（クロット）を形成する。こうして損傷血管部位の止血（二次止血栓形成）が完了する。

#### ●フィブリノーゲン：

血液凝固反応最終段階の凝固因子。トロンビンによって限定加水分解されフィブリンとなる。

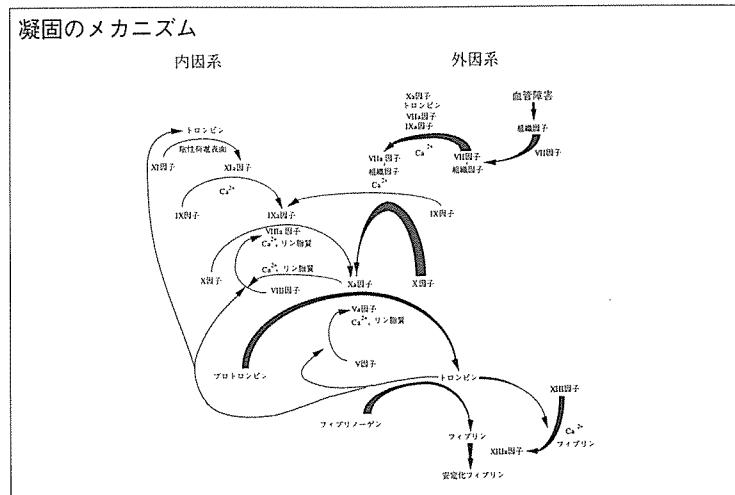
#### ●第XIII因子：

=フィブリン安定化因子  
カルシウムイオン存在下、トロンビンによって活性化し、活性化第XIII因子はフィブリンを架橋結合する。欠乏症では出血傾向は弱く、創傷治癒の遅延が著明。

るフィブリノーゲンの濃度やその他の成分の至適活性を決め、キット化に成功し、安定性、安全性、薬効・薬理試験と、医薬品開発の手順に従い、開発を進めた。

## (2) フィブリン糊の臨床治験

当所にとって外科領域は全く初めての経験で、多少冒険であった。そうした事情もあり、東京慈恵会医科大学第二外科・長尾房大教授に、当所のフィブリン糊製剤の治験を全面的にお願いした。昭和62年8月HG-4（当所フィブリン糊の治験名）の臨床研究会を組織し、本格的に臨床試験がスタートした。第II相試験においては、消化器外科領域を中心に30箇所の部位に使用され、100%の有効率を得た。第III相試験は第II相試験の成績を踏まえ、消化器・一般外科、心臓・血管外科、肺外科、脳外科、微小血管外科、産婦人科各領域に拡大して行われた。いずれの領域においても、生体組織接着剤としてのHG-4の臨床的な有効性と安全性が示唆された。外科手術の危篤性に鑑み、比較対象なしのオープンスタディで実施され、全国の50施設に於いて、1年8ヵ月をかけ第II、III相が完了した。第III相の臨床成績は、肺外科領域で70%の有効性が得られた以外は、その他のいずれの外科領域に於いても、ほとんど100%の有効性が得られた。このように良好な成績が得られ、平成元年9月厚生省に製造申請した。



外因系凝固は血管損傷により露呈した組織因子が血液と接触することにより作動し（太線で示す）、一方内因系凝固はトロンビンがXI因子を活性化する事により作動する（細線で示す）。

ボルヒールは、出血量の低減、手術時間の短縮など手術成績の向上や患者への負担軽減が期待され、新たな医療技術の進歩に貢献するものと考えられたが、一方、当所にとっても外科領域における初めての製剤であることから、この領域の開拓にとって重要な製剤であると期待された。

### (3) ボルヒールの製造承認と溶解性の特徴

平成元年9月に承認申請後、厚生省からのヒアリング対応も悉無く進み、平成3年3月4日付で製造承認が得られた。この間当所は、先発他社が特許庁にて審査中のフィブリノーゲンに関する特許に対し、異議申立てを行っていたが、平成3年8月に拒絶査定が下された。この結果を受け、急遽平成3年11月28日に、当所のフィブリノーゲン製剤の販売が開始されることになった。昭和63年より競合二社は既に販売を開始していたが、平成2年度フィブリノーゲン市場は、薬価ベースで80億円にも達していた。

ボルヒールの差別化のポイントは、(1)創傷治癒に関与する成分である第XIII因子含量を高く設定したこと、(2)トロンビンにヒト血漿由来を使用していること(先発二社製品はウシ由来)、さらに(3)調製器をトレイにセットして調製操作の簡便化を図ったことであった。しかし、発売後時間がたつにつれ、意外な点が評価されていることが営業部の調べでわかった。それは、“フィブリノーゲン溶解時に生じる泡が消えやすい”ということであった。これは、製剤がバイアルに減圧下で充填されているためのものであったが、先発2社製剤の持たない特徴であったため、手術現場における調製時間短縮、有効使用量の増加というメリットを生じ、歓迎された。

一方、フィブリノーゲン製剤のフィブリノーゲン成分の品質の安定化に相当の努力を費やした。すなわち初期の頃は、溶解時間が10分前後で変動していた。溶解性は利便性の面からこの製剤の生命線ともいえるものであったために、製造担当者および開発担当者は直ちに大同団結してこの問題の解決にあたった。試行錯誤の検討の結果、溶解時間は次第に変動が少くなり、約3分で溶解し得るまでに改善された。これは研究を開始したころに比べ、1/20に溶解時間が短縮されたことになり、ボルヒールの溶解時間の速さと泡切れの良さは、先発2社の追随を許

さない販売上の優れた特徴となった。

#### (4) ボルヒールとスプレー器具の開発

ボルヒールが市場に浸透するにつれ、医療現場からの要望が多数挙げられるようになった。特に噴霧器具の提供の要望は強いものがあり至急検討を開始した。しかし、これに関してはメーカーから多くの特許や実用新案が出されており、これらに抵触しない噴霧器具の開発は決して容易ではなかった。生産技術課と協力して医療器具メーカーと交渉しながら開発は進められ、試作品が出来てはテストを行い、改良するという作業が何回も繰り返された。市場の噴霧器具について徹底的に研究を行い、既存品を上回る性能、取り扱い易いスプレー器具を生み出すよう努力した。結果として、従来の塗布器具の欠点を克服したものが開発され、平成5年1月に製造承認を取得することができた。その後、胸腔鏡下の手術用にも使用できるように工夫された器具も開発された。これらは、ボルヒールを適用する際に便利であるばかりでなく、その薬効が十分に発揮されるためにも不可欠であることが医療現場とのやりとりの中から明らかとなっている。

ボルヒールは上市後順調に売上げを伸ばし、平成6年度売上高は、約42億円に達している。このような順調な売上げの上昇は、市場が拡大している（平成6年度約171億円）ことも背景にあるが、医療現場の



ボルヒールスプレー器具

ニーズに対応した製剤改良と関連補助器具の開発と販売努力によるものと考えられる。

#### (5) トロンビンの止血剤としての応用

トロンビンの製剤化研究は、フィブリン糊製剤開発の一貫として行われた。

精製方法上からは、第IX因子リッチ第IX因子複合体(ノバクトF)製造時に生じる未利用画分から種々の物理化学的分離法によって、まずプロトロンビンを精製した。しかし後に、プロトロンビンを活性型第X因子でトロンビンにし、これを回収し、凍結乾燥後加熱処理する工程を組みあげた。

昭和63年10月に厚生省への製造承認申請を行った。そして平成2年6月7日、製造承認が得られた。

トロンビン“化血研”は、(1) 高度に精製された夾雜タンパク質の少ない、人血漿由来のトロンビンであるため異種タンパク質からくる副反応が少ない、特にウシ由来トロンビンと比し、同種タンパク質であるため、免疫原性の問題を惹起しない、(2) 65°C 96時間のウイルス不活化処理を施しており、AIDSや肝炎に対する安全性が高い等の特徴があった。

本製剤は平成3年2月発売したが、全国展開できるほど十分な製造量がなかつたため、九州地区に販売を限定せざるを得なかつた。

### 4. アルブミン製剤の展開

#### (1) アルブミン製剤の市場動向

昭和60年8月血液事業検討委員会の中間報告によりアルブミンの使用抑制が打ち出された。この答申にもとづき各医療施設でアルブミンの使用抑制が実施された結果、昭和60年原料血漿換算で384万ℓであったアルブミンの使用量が、昭和62年には265万ℓへと著減した。これは量的な面からの減少にとどまらず、価格面での下落ももたらした。日本が原料血漿換算で約100万ℓものアルブミンの使用を押さえた結果、アルブミンがだぶつき、国内外のアルブミンの供給先が猛烈な価格競

- アルブミン製剤の使用基準：  
急性の低タンパク血症、または管理困難な慢性の低タンパク血症に対し、アルブミンを補充することによって病態の一時的改善を目的に使用する。対象は、主に出血性ショック、外傷性ショック、熱傷、低アルブミン血症を伴う成人呼吸窮迫症候群、肝硬変、ネフローゼ、悪性腫瘍など。

争を展開し始めたためである。そもそも昭和58年以降、隔年毎の薬価切下げで当所は減収基調で推移してきたところ、アルブミンの売上高が昭和59年の58億円から、同62年には20億円へと約1/3へも下落した事は、如何に政府の施策の影響が大きかったかを物語ると共に、経営的に重大な衝撃を与える結果を招いた。

## (2) アルブミン製剤改良のポイント

アルブミン製剤は臨床使用の観点から、有効性・品質・安全性・利便性をほとんど充足させる完成度の高い血液製剤であると言える。液状で96%以上の純度を保ち、安定性は高く、過去半世紀の臨床使用に照らして、補充療法剤として不可欠であり、しかも肝炎ウイルス感染の憂いもない。従って、この製品の改良を実施する等という事は考えにくかった。

アルブミンについては、収率を含むコスト面の改善もほとんどやり尽くしていた。問題は原料（特にアルブミン・パウダー）が製品の費用に占める割合が高い事で、省力化・省人化・機械化等々、合理化につながる企業努力も振り向ける先がない有様であった。それ故昭和60年代のコンファクトFの上市以降は、中間原料からの製造を極力止め、血漿を出発原料とした製造法へ移行することによるコスト分散に重点を置いたのである。そしてアルコール分画工程の調整により、収率も向上し、付隨的に純度の向上もみられた。

更にこの時期、医療機関からは従来の5%、20%アルブミンに加え、25%50mlのアルブミン（製造承認は以前から持っていた）に対する要求が強く、当所はこのタイプのアルブミン製剤の供給を始めた。しかし、これらの努力にも拘らず、昭和63年以降アルブミンの売上は現状維持であった。

## 5.ベニロンの改良

### (1) ベニロンを取り巻く状況

#### ●特発性血小板減少性紫斑病(ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura) :

赤血球、白血球系、凝固系には異常がなく、血小板のみ減少し、紫斑を主とする出血傾向を来す。血小板抗体によって発症する自己免疫性疾患のひとつと考えられている。

昭和60年4月、ITP（特発性血小板減少性紫斑病）に対するベニロンの効能が追加された。他社を含む三剤同時承認であった。ベニロンは昭

和54年の発売以来当所の主力商品であって、その承認時の適用は、①無又は低ガンマグロブリン血症、②重症感染症における抗生物質との併用であった。ベニロンに対してITPの追加適用が認められた事で、本製剤の有用性が増し、臨床の場での価値が高まった。

## (2) ベニロンの川崎病への適応拡大

一方、昭和58年ごろ、小倉記念病院副院長・古庄巻史医師らは、免疫グロブリンの大量療法がITPに有効であるということにヒントを得て、川崎病へのベニロン投与を試みたところ、臨床症状の改善ならびに冠動脈後遺症に対して有効であることを見出し、川崎病に対する免疫グロブリン療法の門を開いた。

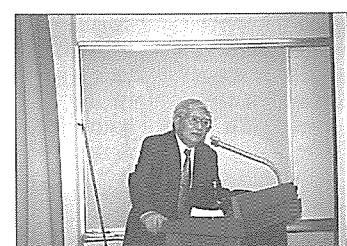
川崎病は、昭和42年に日赤医療センター小児科・川崎富作医師によって初めて報告された急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群であり、その後本疾患は日本のみならず全世界でその存在が認められることになった。川崎病の原因については種々の研究報告がなされてはいるが、いずれも定説とはなっていない。

川崎病の治療としては、最初のころは抗生物質の投与が行われていたが、各種抗生物質が無効であることがわかると、次にはステロイド剤が投与された。ステロイド剤は各種臨床症状の改善には有効に見えたが、冠動脈障害発生率が高くなることが明らかとなり、冠動脈瘤内の血栓性閉塞を助長するのではないかと考えられた。川崎病の治療で最も重要なことは冠動脈障害の発生をいかに防ぐかであり、突然死あるいは悪化を防ぐことが肝要であるといわれている。そこで抗凝血剤としてアスピリンが用いられるようになった。昭和58年、川崎病研究班は川崎病の治療および管理基準を発表し、急性期の治療と管理にアスピリンおよびフラルビプロフェンと断層心エコー検査を勧めている。

その頃、当所と帝人株式会社は、川崎病に対するベニロンの有用性を明らかにするために臨床試験を開始していた。昭和57年から58年にかけて順天堂大学小児科・加藤英夫教授を中心に行った試験結果により、ベニロン投与が川崎病に有効であるという結果を得ていたが、それに引き続いて、昭和58年より前述の古庄医師や国立循環器病センター小児科部長・神谷哲郎医師を中心として、アスピリン療法と比較した有効性確認試験を行い、ベニロン投与が従来の治療法より優れているこ

### ●川崎病：

主に4歳以下の乳幼児に発症する。病理学的には血管炎が主体で、発熱、手足の浮腫、紅斑、発疹、眼球結膜の充血、リンパ節腫脹などが特徴的な症状。悪化すると心臓に動脈瘤ができ心筋梗塞を併発する。全国で毎年5,000人が発病するといわれている。



川崎先生

とが立証された。その後、用法用量確認試験、拡大臨床試験を経て、ベニロンの川崎病に対する高い有用性が確認され、平成2年9月川崎病の適応追加がなされた。各種グロブリン製剤のうち、川崎病に対する適応が認可されたのはベニロンが初めてである。既に当所が市販している製剤に対しても常に次の展開を考えて、医療現場により良く役立つよう前向きに捉えていこうとする気持ちと努力が、適応の拡大となつて実現してきたものといえよう。このようにベニロンは、治療の困難な川崎病に有効な治療法としての先駆けとなった。今日でも川崎病に対する免疫グロブリン療法に関して種々の検討や報告がなされているが、ベニロンがその発端となったといつても過言ではなかろう。

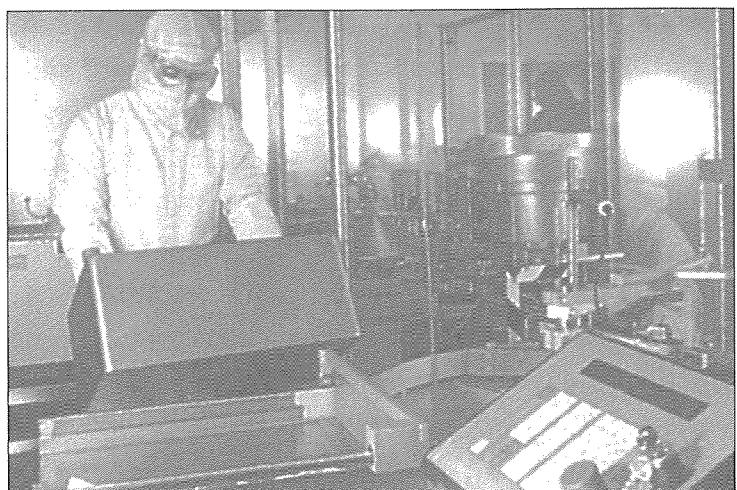
### (3) ベニロン・室温保存製剤とBMMの導入

平成元年よりベニロンの製剤改良として、溶解性の向上、室温保存の可能な製剤を目指して検討を行った。それまでの製品の保存条件10℃以下を室温保存に切り換えるべく実施した37℃に於ける保存安定性試験も良好で、溶解速度も従来の約半分の4～5分まで短縮し、比較的容易に室温保存可能なベニロンの基本が出来あがつた。

そして、もうひとつの改良点は、BMMの導入によるウイルス除去工程を取り入れたことであった。既に凝固因子製剤の製造工程中にはBMMを導入しており、当所には使用実績があったが、これをグロブリ



小分製品最終検査



分注室

ン製剤にも適用しようというものであった。従来、長年の臨床上の実績からも、グロブリン製剤はウイルス感染に対して安全な製剤であるといわれてきたが、当所ではグロブリン製剤についてもより安全な製剤であることを目指した。ベニロンは、製造の一工程としてスルホ化処理を行うが、その化学処理工事がウイルス不活化にも作用することは既に確認済のことであった。今回は、そのウイルス不活化効果に更にBMM濾過工程によるウイルス除去効果を加えて、より安全性を高めたものである。

従って、ベニロンのウイルス不活化への対応としては、既知ウイルスのスクリーニング (HBV、HCV、HIV、HTLV-I)、アルコール分画、免疫抗体それ自身の効果、スルホ化処理、BMMによって、著しく安全性が高まる事になった。

ベニロンの室温保存 (30°C以下、2年間) とBMM導入については平成4年8月製造承認事項の一部変更を申請し、同5年12月承認を受けた。

折しも、平成5年末から翌年初めにかけて、欧米ではある特定の静注グロブリン製剤投与によるHCV感染が発生した。それを契機にして、グロブリン製剤のウイルス感染に対する安全性が問題となり、グロブリン製剤にもウイルス対策の検討が迫られる状況となった。ベニロンは既にそれより早く、上記の様に複数のウイルス対策が取り入れられていた事や臨床使用実績から問題なしと判断された。

一方、静注用グロブリン製剤の市場は、平成3年液状加熱をした液状剤型のグロブリン製剤が市場占有率を伸ばした。ベニロンはこの間3%程度市場の販売実績を落としたが、室温保存品の導入で巻き返しを図った。

#### (4) ベニロン適応症の拡大・ギランバレー症候群

ベニロンの如き発売以来15年以上経た製剤が、現状維持以上を図るには、前述の如き製品改良または新規疾患適応症を見い出すしかない。過当競争を招かず、しかも医療に貢献する方法として、もし新規適応症が見つかれば、これは社会経済の上からも望ましい。そういう種々の観点から、ベニロンの適応については、前記第(2)項で述べたように、ITPに統いて川崎病への適応追加を取得したものである。しかし、ベニ

- HTLV (human T cell leukemia virus) :  
=ヒト成人T細胞白血病ウイルス  
I型 (HTLV-I) は成人T細胞白血病 (ATL)  
の原因ウイルス。HIVと同様ヒトレトロウ  
イルスに属する。1977年、高月教授により  
ATLが発見され、1980年米国のギャロ博士  
がウイルスを分離した。

- ギランバレー症候群 (Guillain-Barre syndrome) :  
末梢神経、脊髄後根などに浮腫、充血、軸索破壊などのみられる疾患で、原因は不明。  
下肢、背部の疼痛、知覚異常に始まり、  
両側性の末梢性顔面神経麻痺が特徴的。予  
後は比較的良好である。

ロンの適応拡大の可能性はこれだけにとどまることなく、今後も難病といわれるような原因不明の症例の中に、ベニロンがその治療効果を発揮できるものもあると考えられる。現在は、ギランバレー症候群への治療効果を検討しているところである。

## 6.抗凝固剤の開発

### (1) プロテインCの研究開発

#### ●プロテインC：

肝臓で合成されるビタミンK依存性抗凝固タンパク質。その活性型(APC)は活性化凝固第V・第VIII因子を分解するとともに、線溶系においても組織プラスミノーゲン活性化酵素のインヒビター(PAI)を不活化し、血栓溶解反応を促進する、重要な凝固抑制および線溶促進因子。

#### ●アンチトロンビンIII：

トロンビン、活性化第Xaの阻害因子。血管内皮細胞表面のヘパリン様物質と結合して効果的な凝固阻害反応を示す。

#### □抗凝固製剤開発の契機

当所血液製剤部門は、それまでの静注用グロブリン製剤(ベニロン)の開発が一段落した事をうけ、昭和57、58年頃より、凝固・抗凝固の分野に開発力を傾注していく。その中の一つとして、抗凝固物質アンチトロンビンIII(ATIII)の開発がある。

しかし、ATIIIの製剤化は仲々進まなかった。しかも一方ではATIII精製法に於ける特許面での課題があり、他方では当時加熱製剤やフィブリリン糊製剤開発に主力を割かれた事など、企業としての人材の配分に限りがあったためである。そこで、当所に於けるATIIIの開発方針を再考し、ATIIIに代わる何か別の抗凝固性タンパク質を模索する事に方向転換したのである。

昭和61年に第IX因子リッチ加熱第IX因子複合体製剤「ノバクトF」を上市した段階で、ATIIIに代わる抗凝固薬として、プロテインC(PC)の製剤化を決定した。その理由は、この第IX因子製剤の精製過程に於ける未使用画分の一つに抗凝固性タンパク質PCがあったからである。本製剤の製造には通常新鮮凍結血漿を融解し、相当量の第VIII因子を含むクリオプレシピテートを沈澱として除去した上清を陰イオン交換クロマトグラフィーで吸着し、第IX因子複合体製剤を作るが、各因子の単離が容易ではなかったのである。しかし、科学技術分野面でのタンパク質分離・精製法の進歩とあいまって当所血液部門の精製技術力が充実するにつれ、これら因子の単離精製が可能になってきた。いずれにしろ昭和61年の第IX因子リッチ複合体製剤ノバクトFの上市後も、第IX因子の単味製剤化を研究する過程で、これら凝固因子・凝固阻止因子の単離にも次々に成功していったのである。

一方、昭和60年代初め、PCに関し次の二点が明らかになっていた。

1) PCの生理作用が活性化凝固第V、第VIII因子を不活化し、凝固反応を阻害する事。このPCの作用は結果的にFVIIIa、FVa以下の凝固メカニズムが停止することを意味するから、ATIIIがトロンビンを阻害するのと同様の効果がPCによって得られると考えられた。2) PCはPAIと結合し、結果的に血栓溶解反応を進める事も学問的に解明されつつあった。

#### □当所におけるプロテインCへの取り組み

PPSB画分中の各因子の純化精製を図っていく過程で、モノクローナル抗体によるイムノアフィニティクロマトグラフィーを導入した事により、一気にPCの高度精製が可能となり、純度・品質・収率が飛躍的に伸びた。更に、これをトロンビンで活性化した、活性化プロテインC(APC)も調製可能となった。同年、物理化学的性質に関する試験を開始し、毒性試験、薬効・薬理試験を実施していった。

昭和62年、薬効試験の一貫として実施したプロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)に於いて、家兎へのAPCの投与によりそれらの時間の延長を見、APCの抗凝固作用が確認された。そして、組織因子(TF)を投与して作った兎のDICモデルに、PCを与えたところ、明らかに症状の改善が見られ、PCのDIC治療剤としての可能性が大きく高まった。

しかし、この時点でも対象として考えていたDICや血栓症患者の治療にPCが良いか、APCが良いか最終的な決定はまだできていなかった。そして、昭和62年末には既に臨床試験に進める段階にまで至っていた。

この時期、帝人株式会社との共同開発の話が正式に纏まり、臨床試験の段階から共同で開発を進めていくことが本決まりとなった。昭和63年2月に、健康成人男子ボランティアによる第I相試験を開始した。PCおよびAPCのどちらも、製剤化したものは、国内はもとより海外においてもまだ存在しておらず、ましてや人に投与することは、この時が世界で最初のことであった。第I相試験の実施は、熊本大学医学部第二内科・高月清教授にお願いした。試験は両製剤を並行して行なったが、それぞれ低用量から始めて、安全性を確認しながら順次投与量を増量していく。特にAPCは、活性化したもの投与することになるので慎重を期した。第I相試験は最終的には10月までかかったが、両製剤とも

● PAI (プラスミノゲンアクチベータインヒビター)：  
血漿中および血小板に存在し、血管内皮細胞などで産生される。t-PA (組織型プラスミノゲンアクチベータ) の活性を阻害し、線溶系を抑制する。

● DIC (disseminated intravascular coagulation、播種性血管内凝固症候群)：  
悪性腫瘍、白血病などの基礎疾患を背景に、凝固系の活性化によって全身性に微小血栓が多発、臓器障害を来たすとともに、その結果として各種凝固因子や血小板が消費され減少し、また、線溶系が亢進され、顕著な出血傾向を来す。

安全性が確認できたので、平成元年より早期第II相試験に移行することとなり、PCとAPCのどちらで今後進めていくか決めるべき時がきた。化血研と帝人株式会社の担当者らは、全国を駆け回り臨床の先生方の意見を求めていった。結果的には、今後の臨床試験はまずDICを対象として、APCで進めていくことになった。そして、治験総括医師として内科領域は東京医科歯科大学医学部第一内科・青木延雄教授に、また産科領域は秋田大学医学部産科婦人科・眞木正博教授にお願いして、早期第II相試験が始まっていった。

#### □人血漿由来活性化プロテインCのDIC臨床治験

平成元年に、DICを対象としてAPCの早期第II相試験が開始された。DICは血管内に広汎に血液凝固が生じ、その結果凝固因子や血小板が消費され、出血傾向が生起し、かつ微小血栓による各種臓器の循環障害が起こる症候群である。この発生の原因としては、各種の凝固促進物質があげられる。これらは悪性腫瘍、感染症、白血病、肝疾患、手術・外傷、産科的疾患から派生する事が多く、従ってDICは、内科、外科、産科に多く見られる疾患である。

まず平成元年6月に内科の早期第II相臨床試験が開始され、続いて同年10月産科も早期第II相臨床試験に入った。世界でAPCを使った最初の臨床試験だったので、健康成人で安全性は確認されたとはいいうものの、今度は実際の患者への投与となると、始めのうちは大変慎重にかまえて、なかなか症例確保が進まなかった。しかし、実際に投与してみると従来の治療に比べて安全性が高く、安心して治療できるということがわかり、症例数も次第に増していく。

内科の早期第II相試験は平成3年3月終了したが、DIC治療の成績として優秀な成績が出た。産科は平成5年3月に臨床が終了した。常位胎盤早期剥離、DIC型産期出血、羊水塞栓症、子癇の基礎疾患をもつ患者で顕著に有用な成績を示した。

内科は引き続いて平成3年11月より後期第II相試験（用量設定試験）に入っていたが、高い有用性と軽微な副作用という成績で平成5年3月に終了した。内科については、平成5年12月より第III相の臨床治験が既にスタートした。外科領域に於けるDICも平成4年1月より第III相の臨床試験が開始され、平成7年9月終了した。

APCは血漿分画製剤であるが、通常人の罹患するDIC治療に対する

世界で初めての適用であり、他の医薬と同様に長期の臨床開発の道程を辿っている。

一方、DICの臨床試験を行っている際に、PC欠乏患者を抱える医師から治療のため、APCの治験薬を分与して欲しいとの申し出が何例かあった。これにはその都度対応したが、PC欠乏症に対しても必要な製剤であり、この領域にも使用できるようにしてもらいたいとの強い要望が臨床の現場から出てきたので、PC欠乏症を対象とした臨床試験も平成5年4月より開始した。このため、APC製剤のオーファンドラッゲとしての指定を受けた。

## (2) 抗凝固剤アンチトロンビンIIIの導入

### □導入に至る状況

平成に入り、献血による分画製剤の供給一元化の動きが加速した。特に緊急の課題であった凝固製剤については、献血原料が平成2年22万ℓ、同3年51万ℓ採漿され、ほぼ自給化が達成された。

これらの原料は日赤と化血研、他二社が分画し、血友病患者へ製剤として供給する一方、その他の製剤も血漿の有効利用の観点から、輸入血にかえ献血血漿への転換が求められたのは当然の成り行きであった。このような血液行政の流れの中で、輸入血友病凝固因子製剤は日本市場から撤退を余儀なくされていった。分画製剤の自国内の献血による供給の流れは日本だけに止まるものではなく、欧州に於いても同様の政策が施行されていた。凝固因子製剤のみならず、グロブリン、ひいてはアルブミンも含めた全血漿分画製剤の国内自給という世界の大きな潮流の中で、欧米分画企業も方向転換を求められていた。これを象徴するかの如く、当所に対して、外資系企業による製造技術移転による献血血漿の利用の話が幾つか持ちこまれた。平成3年11月のヘキストジャパン株式会社からのアンチトロンビンIII(商品名:アンスロビンP)技術移転の話もその一つであった。

### □アンスロビンP承継

ATIII製剤が国内献血から作られて、日本の医療に役立つ事は、国の血液製剤の献血化という基本方針に沿えるという大きな意義があった。また、ATIII製剤は主に「ATIII低下を伴う汎発性血管内凝固症候群

### ●プロテインC欠乏症：

先天性の常染色体性遺伝疾患で、プロテインCの血中濃度が低いために血栓が起きやすい病気。患者の多くは、思春期後半から青年期に静脈血栓症を繰り返し発症。発症頻度は加齢に伴い増加する。

(DIC)」に適用され、ヘキストジャパン株式会社と国内メーカー社がほとんど日本市場を二分しており、その規模は約150億円であった。従つて、もしこの商品の依託製造を受け入れるとなれば、将来的にそれによる献血由来ATIII製剤の当所の売上げ高に与えるインパクトも大きいものになると考えられた。このような状況下、当所は平成4年7月ヘキストジャパン株式会社とATIIIの依託製造に関する基本覚え書きを締結し、ATIII製造の技術面での種々のノウハウ、留意点のやりとりを行いつつ、平成5年4月には基本契約を交わした。

尚、アンスロビンPはヘキストジャパン株式会社がドイツの親会社ベーリングヴェルケ社から輸入販売していたため、本件についてはこの三者が関係することになった。つまり本件についてヘキストジャパン株式会社から製造ライセンスを承継し、ベーリングヴェルケ社から技術導入をはかるというものであった。

すでに平成5年1月には製造プラントの設計を開始し、同年7月には製造技術取得のため第三製造部技術者2名をドイツ、ベーリングヴェルケ社へ派遣し、1ヵ月弱の技術研修を行なった。製造プラントの設計、施工及び立ち上げに関しては、当所の蓄積された生産技術力の高さも手伝って計画期間内に順調に完了した。ヘキストジャパン株式会社からの製造ライセンスの承継については、当所とヘキストジャパン株式会社との親密なコンタクトと熱意により予定通り手続きが進められた。そして8月には厚生省に対し承継手続きが終了し、9月から第I期製造



ベーリングヴェルケ社における技術研修

プラントであるBEプラントで試作製造を開始した。同年12月には製造ライセンスがおりて、本格的な製造がスタートした。製造に関してはベーリングヴェルケ社での技術研修に加えて、自社開発過程での技術的な蓄積も寄与し、試作製造の段階から大きなトラブルもなく進んだ。担当者の努力もあり、満足できる品質のものが製造できるレベルに達するまでには、そう多くの時間を必要としなかった。翌平成6年1月には待望の第1ロットの検定提出に漕ぎ着けた。同年2月に第1ロットが国家検定合格し、6月にヘキストジャパン株式会社から、当所で依託製造されたATIII製剤「献血由来アンスロビンP」が全国発売となった。そして、ライセンス承継から8ヵ月という限られた期間で平成6年分の製造ノルマが達成された。また、製品の検定・発売の面でも事は順調に推移した。その後、平成6年10月には血漿分画製造棟(S棟)の中に製造プラントが完成し、同年11月には本稼働したため、BEプラントでの製造は同年7月まででその役目を終えることになった。このプラントはその後も順調に稼働し、平成7年には年間10万本(500単位の製品)の製造を達成する見込みとなっている。

このようにヘキストジャパン株式会社からアンスロビンPの技術導入の話しが持ち上がって以来二年という短期間で、本件は当初の計画通り、ライセンスの承継とプラントの稼働が達成された。アンスロビンPの技術導入は当所の売上げ面への寄与と同時に、当所にとって技術導入の一つのモデルケースとしても位置づけられるものとなった。

## 7.組換え血漿タンパク質の開発

### (1) 組換え第VIII因子製剤の開発

一時代前には夢物語とも思われた遺伝子工学が、1970年代末には実用化の域に達していた。それでも1980年代初め第VIII因子タンパク質を遺伝子操作で作っていく事は無謀な試みの如く思われた。何故なら血漿第VIII因子は不安定で分子量33万の大きなタンパク質である事が知られていたためである。

にもかかわらず、第VIII因子が遺伝子工学で作られるべき理由があった。まず第一にこのタンパク質の血漿中濃度が $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ と極微量であり、しかも不安定なため血漿からの精製が困難で、量的に不足している

面があげられた。そして第二には既に確かな需要があり（当時日本での第VIII因子製剤の市場規模約100億円）、採算ベースに乗る可能性が高い事であった。第三には、人血漿を介するウイルス感染を完全に避けられるという側面も考えられた。そして第四には、この開発を推進しなければ競争に破れ、既存の血漿由来第VIII因子製剤の市場を喪失する憂いがあった点も大きい。

1980年代初期、こうした背景のもと、特にアメリカのベンチャー企業を中心に、第VIII因子を遺伝子工学によって創出する研究が始まった。化血研も、血漿由来の第VIII因子製剤を製造していた経緯から、遺伝子組換え技術を利用した第VIII因子の開発に関心を持ち、ベンチャー企業と組み、昭和57年より帝人株式会社と共同で研究を開始した。

しかし、その後の一連の研究過程の中で、第VIII因子の発現効率や産生物質の性状の問題、特許の問題、等が大きな障壁として立ちはだかり、完全に解消される情況に至らなかった。加うるに、平成4年には日本でも最初の組換え第VIII因子製剤の輸入承認がなされていく中で、当所がこれ以上組換え第VIII因子製剤の開発を進めていく意義は少ないと考え、その開発を断念した。しかし、ここで培ってきた技術は他の組換え製剤の開発（後述のプロテインC等）へと引き継がれ、生かされていくことになった。

## (2) 組換え活性化プロテインCの開発にむけて

PCは血漿濃度 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ と凝固関連タンパク質の中でもその存在量が相当低い部類の微量成分に入る。しかし、反面、今まで見たようにその有用性は極めて高い事が予想されている。つまり血漿だけからのPC製剤の供給では充分市場のニーズを賄いきれない可能性が高いと考えられた。又分子量的にもPCは、FVIIIの約1/5の6万ダルトン強である。PCを人血漿からではなく人工的に作ることは現代の技術水準で十分達成可能である。こういう条件を視野に入れると、遺伝子組換えによるPCの開発は不可避と判断された。こうした点を踏まえ、当所の血漿由来PC製剤で培って蓄積してきた前臨床、臨床のデーターをベースに帝人と一緒に米国企業と組み、組換えPCの開発にのり出すことになった。相手は世界有数の米国製薬企業であったが、当所の本製剤での実績

を背景にして、平成7年3月共同開発の調印に至った。第三製造部も含め当所試作研究室、帝人の間で、この組換えAPC製剤によるDIC以外の適用分野の探究を実施している段階である。

### (3) 新たな血漿タンパク質製剤 (TFPI) の開発を目指して

以上述べてきたように、化血研はこの10年の間にも、血漿分画製剤に関して新たな製剤の開発、既存品の品質向上、新たな適応の拡大など、様々な事業展開をして社会に貢献してきた。そして、今はまた次の10年に向けた新たな血漿タンパク質製剤の開発を目指して、着々と努力を重ねている。

そのひとつとして、外因系凝固反応の検討がある。生体組織内に凝固促進物質が存在し、血管の破綻によりこの物質が血液に触れ、凝固が起ることは古くから知られていた。この組織由来の凝固促進物質は組織因子と呼ばれ、血液凝固反応の“引き金物質”と考えられている。組織因子は微量しか存在しないため、長い間、単離・精製することができなかつたが、昭和60年、Brozeらが胎盤から組織因子の抽出・精製に成功し、また同62年には組織因子の全塩基配列が決定され、組織因子に関する研究が、特に米国において大きく進展していった。当所も、日本の中ではいち早く組織因子の検討を開始し、自らの研究は勿論のこと、他施設に対しても、精製した組織因子やそのモノクローナル抗体など

#### ●組織因子 (tissue factor) :

血管の周囲組織で產生され、凝固第VII因子およびカルシウムと結合し第VII因子を活性化させ、TF-VIIa複合体を形成する。この複合体はIXおよびX因子を活性化させ、その結果、血液凝固カスケードは亢進し、トロンビン产生が増加する。

第18回日本血栓止血学会

Medical Tribune

1996年1月号

# 第18回日本血栓止血学会

～血友病の保因者診断～

## 遺伝子多型の解析で80%以上可能に

名古屋大学第一内科の小林哲人氏らは、先ごろ、福岡市で開催された第18回日本血栓止血学会(会長:堀切義典・九州大学医学部教授)で、日本人において血友病因子遺伝子座標をみるとその近くで見出されたりつのDNA polymorphism(多型)の割合により、日本人の血友病遺伝子の80%以上で保因者診断が可能になるとことを明らかにした。

ごく少部分の体内で遺伝子

血友病は、生きる血凝固因子の種類によって、血友病A(因子Ⅷ)か血友病B(因子Ⅸ)かによって、その性質によって区別される。このうち、クリマニッシュと呼ばれる因子Ⅷ血友病は、第IX番染色体の欠損型と正常型とがあるタイプである。血友病Aの遺伝子は、第IX番染色体上のクロノス遺伝子であり、常にX染色体上に位置する。しかし、性別による遺伝子の有無によって、女性は必ずX染色体上に有る一方で、男性は必ずX染色体上にない。そのため、女性は常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られるが、男性は常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られる。しかし、血友病Aは常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られるが、男性は常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られる。

そのため、血友病Aは性別による遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られるが、男性は常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られる。しかし、血友病Aは常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られるが、男性は常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られる。

そのため、血友病Aは常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られるが、男性は常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られる。しかし、血友病Aは常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られるが、男性は常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られる。

そのため、血友病Aは常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られるが、男性は常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られる。しかし、血友病Aは常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られるが、男性は常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られる。

そのため、血友病Aは常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られるが、男性は常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られる。しかし、血友病Aは常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られるが、男性は常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られる。

そのため、血友病Aは常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られるが、男性は常にX染色体上有る限り遺伝子検査の結果が常に正確な結果を得られる。

小林哲人氏

た家庭はFIX192座標で家系(27.3%)、FIX193座標で家系(40.9%)、

FIN101座標で家系(30.5%)だった

が、これら3者を組み合せた場合

では18家系(81.8%)になると。

さらに、DXN9593のサブゲノム

を用いると19家系(86.4%)で診断可能になった。

小林氏らの方法は、ごく少部分の遺

が用いられながらも高い診断率を実現するとい

う。また日本では海外のアレルギー

医師は利用できるようだとい

## ～血管壁損傷ラットの血栓形成～

### TPFIの局所少量投与で抑制

血管壁損傷による血栓はtissue factor pathway inhibitor(TPFI)の少用量局所投与によって強く抑制できることが、財團法人化学会及清涼法研究所白斎研究室の羽田裕氏らによると動物試験の結果から示唆された。

2 µg/mlで有効

血管壁損傷の部位を作らせる強度の血管壁の損傷が生じたときは、しばしば血栓が発生する。これでは、血管の壁が強度に損傷されると血栓が容易に発生する。そこで、日本人の血管で特徴的である強度の血管壁損傷が生じるときに、どのような強度のTPFIが効果的か検討してみたところ、TPFIの濃度によって活性化されると同時に血栓が止まるのが原因である。

TPFIの濃度が低い場合は、血栓によって血管が狭窄され、血栓が止まらないままとなることがある。この状態が強度の血管壁損傷に対して有効なTPFIの濃度である。

TPFIの濃度が高くなると、血栓が止まらなくなる。これは、血栓が止まらなくなると同時に血栓が溶けてしまうからである。この状態が強度の血管壁損傷に対して有効なTPFIの濃度である。

TPFIの濃度が中程度の場合は、血栓が止まらなくなると同時に血栓が溶けてしまうからである。この状態が強度の血管壁損傷に対して有効なTPFIの濃度である。

TPFIの濃度が高くなると、血栓が止まらなくなる。これは、血栓が止まらなくなると同時に血栓が溶けてしまうからである。この状態が強度の血管壁損傷に対して有効なTPFIの濃度である。

羽田裕氏

東京大学医学部外科学講師

の研究用材料を提供することにより、組織因子に関する研究の進展に貢献していった。そして、従来より非常に困難といわれていた血漿中の組織因子を測定できる系も確立しつつあり、今後の組織因子の研究の進展に更に大きく寄与できるものと思われる。

#### ● TFPI (tissue factor pathway inhibitor) :

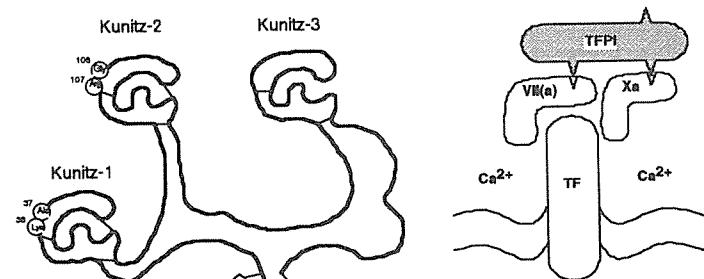
TFによって開始される外因系凝固の開始反応を特異的に阻害する因子。活性化X因子と結合しTFPI-Xa複合体を形成する。この結果、第X因子は活性を失う。さらに、この複合体はTF-VIIa複合体と結合しこれらを不活化し、外因系凝固の開始反応を阻害する。

TFPI欠乏ウサギでは、少量のTF投与でDICを生じる。また、TFPIはリボタンパクとの親和性が強く、HDLの減少とTFPI減少が連動し、動脈硬化の進展と血栓形成に関与している可能性も示唆されている。

一方、当所は、この組織因子を阻害する物質TFPIの研究も手がけている。TFPIも比較的新しく、62年に発見された血漿タンパク質である。その構造や機能については、やはりBrozeらの研究によって明らかにされてきたが、新しく発見された血漿タンパク質であるだけにTFPIの生理的意義、病理的意義についてはまだ不明の点も多く、今後の解明が期待されている。当所も循環器病センター研究所・加藤久雄部長と協力して研究を進め、世界の研究レベルに遜色ない成果を上げて、学会や論文投稿により報告してきた。そして、日本の他の研究施設とも広く協力しあいながら、TFPIの物質面での解明、生体での働き、薬効評価等の研究に邁進している。

これらの血漿タンパク質以外に関しても、当所は貴重な限りある資源である血漿を有効に利用し、医療現場に役立てていくために、血漿タンパク質成分の研究開発にたゆまない努力を日夜続けている。一方、最近の技術の進展は目まぐるしいものがあり、また一つの研究開発プロジェクトの規模も以前に比べると格段に大きなものとなってきた。化血研はこれらの状況に対応していくべく、国内および国外に研修生を派遣し、科学的知識や技術の修得に努めるとともに、研究レベルの更な

TFPIの構造と阻害機構



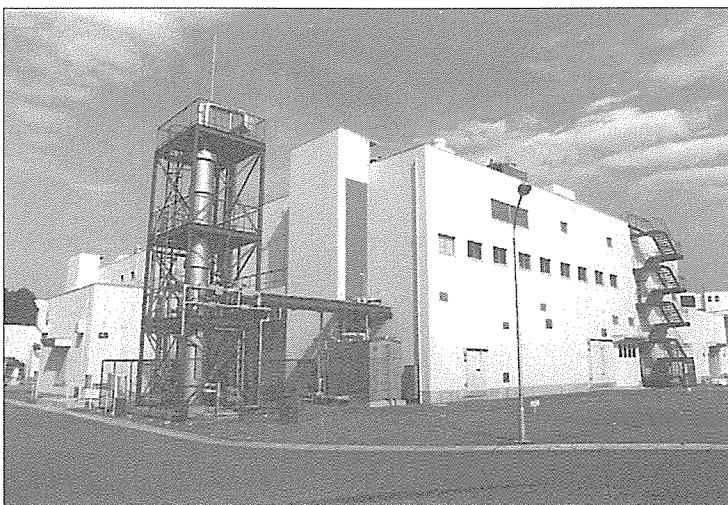
左図はTFPIの構造を示し、右図は阻害機構を示す。

る向上をはかり、世界の研究機関とのネットワーク作りにも充実しようとしている。こうした地道な活動が、大きな成果となって結実することが期待される。

## 8. 製造棟増改築

### (1) 献血原料血漿由来分画製剤への転換とS棟増改築

平成2年、国の血漿分画製剤の自給化プログラムが名実共に本格的な軌道に乗る中で、行政側からの強い要望にもとづき、コンファクトFやノバクトMを始めとした当所血漿分画製剤の献血化が本格化した。凝固因子製剤の自給化目標として50～60万ℓの新鮮凍結血漿が採取されれば、日本の血友病製剤は賄える。当時の当所の第VIII因子の市場占有率と収率からすると、15～17万ℓの新鮮凍結血漿があれば、それで当所のコンファクトの需要を満たすには充分であった。しかしながら、長期的観点に立ち、日本の分画製剤の献血による供給一元化を考えると、分画能力の増強が将来的に必要になると判断された。即ち、これは昭和60年8月の血液事業検討委員会中間報告で明示的に勧告された如く、日本の血漿分画製剤の使用量をアルブミンの需要量を参考に原料血漿換算で、とりあえず目標値200万ℓとして設定、当面その50%にあたる100万ℓを献血で確保する、という将来構想に依拠するものであった。100万ℓというのは丁度日本のグロブリン製剤をほとんどすべて満たすに必



S棟増築



S棟増築内部

要な血漿量であった。化血研血漿分画部門の位置づけとして、その1/3を担当できる能力、従って約33万ℓの血漿分画能力が必要となる。

当所としては、国の血漿分画製剤の献血事業に全面的に協力し、国民の負託に答える意味もあり、次の諸点を目的にS棟の増改築を計画した。即ち、①ATIIIの製造設備、②血漿30万ℓへの分画能力の増強、③GMPガイドラインに沿った改善、レイアウトの見直し、④新規分画製剤(ATIII、APC他)の分注凍乾能力の確保、であった。

具体的には、平成3年から4年前半にかけて基本設計を練り上げ、翌5年初めまでに具体的でかつ詳細な内容の検討を終わった。同年6月建築工事が着工され、翌平成6年の4月末にはこれが完了した。本増改築工事は、既存の設備で計画量の生産を行いながらの並行工事であった。すなわち、新旧施設、設備の結合のための2ヵ月間の工事期間を、通常実施している8月のメンテナンス期間を含めて確保するために、年度開始早々より非常に詰めた生産スケジュールで対応した。

プラントの設計に至っては、生産技術課の協力のもと担当者を含めた当所職員で実施した。詳細の施工図面に入ると仕様の確認等細かい地道なチェックの連続であった。プラント工事に平行して、GMPにしたがって据え付け時の適格性の確認、キャリブレーションそして試運転を夏休み返上で実施し、分画班においては9月の製造開始にあわせるべく必死の対応であった。

ATIII設備では、暫定的に製造していたBEプラントでの方法をベースに自動化を進めたために、試行錯誤の試運転を繰り返し10月からの実液使用に臨んだ。第1回目は慎重に慎重を重ねて取り組んだにもかかわらず、予想外の現象に遭遇し、データ取りのためのバッチとなってしまった。第2回目では問題点を解消し、目標とした品質と収率が得られ、プラントの稼働に確信を得た。

## (2) プラントの更新

昭和56年4月に稼働を開始したベニロン生産プラント用の制御用コンピューターのディスプレイが、導入から10年を過ぎ、輸入品ということもあって交換部品が手に入りにくい状況となった。

一方、竣工当時はかなり余裕のあった2階冷房室内も、製品種が増え、従って追加してきた製造設備で手狭となっていました。そこに、

新製品としてさらに、APCとMC-7のクロマト設備を設置することとなってきた。その設備の設置スペースも併せて確保する必要にせまられた。

このような状況を解決すべく、Gプラントの更新を計画したのは平成7年7月のことであった。①ベニロンプラントの更新、②アルブミンプラントの自動化・更新、③新製品設備スペースの確保、を工事目的とした。

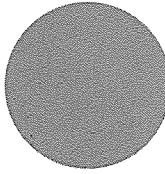


中央自動制御室





第Ⅳ章  
「人体用ワクチンのこの10年」



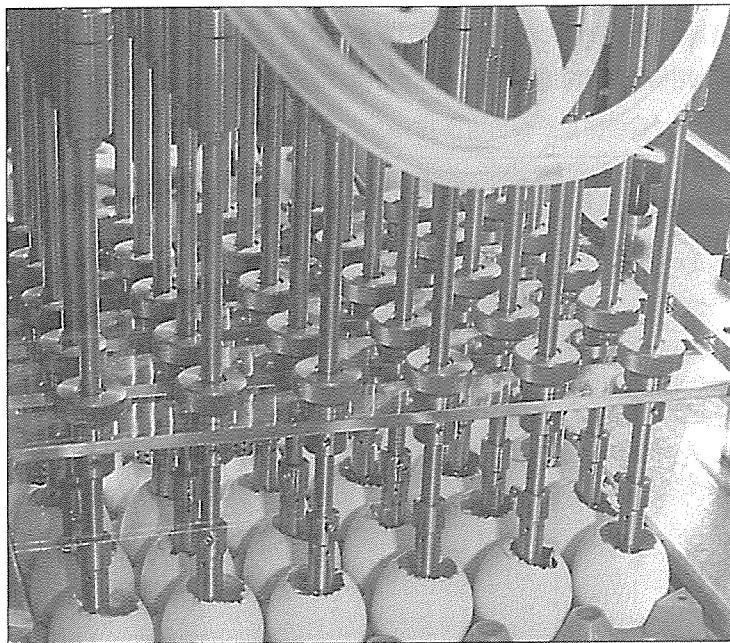


## 1. 人体用ワクチンを取り巻く環境の変化

人体用ワクチンの近年は、ワクチンに対する世論の波とワクチン行政の変化に激しくもまれた、苦難の時代であった。インフルエンザワクチンの集団接種の反対運動が10年ほど前から起り、予防接種率が激減した。一連の予防接種禍集団訴訟では、平成4年に最大規模の東京訴訟における国の敗訴がきっかけとなり、予防接種法の全面改正となつた。これは、ワクチンメーカーにとって大きな出来事で、個別接種対策のための製造部門の転換などの対応を迫られることとなった。さらに、出生率の低下などによるワクチン市場の縮小が追い打ちをかけ、人体用ワクチンを取り巻く厳しい環境は続いている。

### (1) 安全性をめぐる問題

わが国における感染症の歴史の中で、ワクチンおよびこれを実施してきた行政の果たした役割は大きい。痘瘡ワクチンによる天然痘の撲滅、ポリオワクチンによる小児麻痺の激減など、枚挙に暇がない。わが国のワクチン行政は、昭和23年に始まった。戦後の劣悪な衛生状態下、国は伝染病の拡大を防ぐために予防接種法を制定した。それは、疾



自動採液機

病の蔓延から社会を守るという社会防衛、集団防衛の観点から、予防接種を受けない者に対しては罰則規定まで設ける厳しいものであった。その後、予防接種に対する官民の熱心な取り組みと国民の衛生状態の改善およびワクチンの効果によって、戦後50年を経た今日、伝染病の多くは制圧された。しかし、その一方で、ワクチンの副作用による健康被害に関心が向けられていった。

昭和45年、種痘による副反応が社会問題となり、初めて国と市などを相手取った訴訟が起きた。これをきっかけに、同年7月、国は医療費や一時金を支給する救済措置を制定した。しかし、その後、各地で被害者が団結して行政と医師に損害賠償を求める集団訴訟へと発展し、48年6月の東京集団訴訟をはじめとして名古屋、大阪、福岡へと広がっていった。

このような社会情勢のなか、51年予防接種法が改正されたが、37年から行なわれてきた学童の集団接種もこのときに義務化された。その2年後、行政にとって重大な事態が発生した。53年3月、予防接種禍訴訟で国が初めて敗訴し、3種混合ワクチンによる幼児死亡事故で国などに賠償命令が下りたのである。この判決は、その後の訴訟に大きな影響を与えることになった。名古屋、大阪、福岡各地の集団訴訟において、1審で原告の主張が認められた。さらに、平成3年、種痘禍に関する最高裁の判決に続き、4年12月集団訴訟では、最大規模の東京訴訟において国側敗訴の判決が下りると、国は上告を断念し、原告勝訴が確定した。国側敗訴の判決理由は、国は法律で予防接種を強制していたが、国

#### ●小樽種痘禍訴訟：

昭和43年4月、生後6カ月の乳児が種痘を受け9日後より高熱が続き、両足が麻痺。種痘の後遺症による脊髄炎型脳炎と診断された。その後、知能障害をきたしたため、45年4月、国、小樽市および医師を相手取り提訴した。



ワクチン起訴の記事（平成4年12月）

民に予防接種の必要性やリスクに関する情報を与えていなかったばかりでなく、医師にも副反応に関する情報を周知させていなかった、したがって、医師は十分な予診を行なわずに禁忌該当者に接種したために、重い副反応が発生した、というものである。

## (2) 有効性をめぐる問題

予防接種による副作用への関心が高まる一方で、有効性についても疑問が投げかけられるようになり、昭和55年頃からインフルエンザワクチンの流行抑制効果をめぐって、さまざまな論議が起きた。学童の集団接種を中止しても支障はないと報告した、いわゆる前橋リポートも一石を投じ、一部の学校現場では接種時期になるとワクチン接種に対する非協力、校門前で接種反対のチラシを配るなどの反対キャンペーンが繰り広げられ、市民運動にまで発展していった。さらに、マスコミの報道も加わり、社会的批判形成に拍車をかけ、集団接種を取り止める市町村が相次いだ。

こうした世論を受け、厚生省はインフルエンザ流行防止に関する研究班を組織して検討を行なった。その結果、「この10年間の流行程度なら学童への画一的な接種の必要性は低い」との結論が出され、62年に厚生省は強制でなく保護者の同意による集団接種に変更する方針を発表した。その結果、同年の予防接種率は前年の3分の2程度に一気に低下し、その後も減少して平成2年にはおよそ20%にまで激減した。もはや、集団接種によるインフルエンザの流行阻止という当初の狙いは、成り立くなってしまったのである。しかし、高齢者、呼吸器疾患患者など、インフルエンザのハイリスクグループや医療関係者などには、ワクチン接種が唯一の予防策と考えられており、その有用性が変わるものではない。インフルエンザは変異を起こしやすいことから、実際に流行するウイルスの型を予測してワクチンが製造されている。その予測は国立予防衛生研究所(予研)が、常時国内外の流行を調査して行ない、厚生省が製造用株を決定している。しかし、ウイルスの変異が激しいため、その年に流行するウイルスとワクチン株の抗原性が同じではないこともあります、ときには予防効果が期待ほど上がらないこともあるが、予測がほぼ一致したときの感染、発病防止などの有効性の報告は多い。例えば、血中抗体が128倍のHI抗体価があれば、感染率は有意に低い。

### ●前橋リポート：

昭和54年、前橋市では接種でひきつけを起こす事故があり集団接種を中止。その後、市医師会を中心に研究班は調査研究を行なった。その結果、学童の集団接種を中止しても集団接種を実施している隣接市と較べて学校内での感染、発病の危険が増えることはなく、地域内の流行も変わらないと報告した。

### ●HI抗体(HI; hemagglutination inhibition-赤血球凝集抑制)：

インフルエンザその他のウイルスはニワトリの赤血球を凝集させる。そのウイルスに感染すると、血液中にこの凝集を阻害する抗体が産生される。つまり、血中HI抗体価が高いほど発病率は低下する。

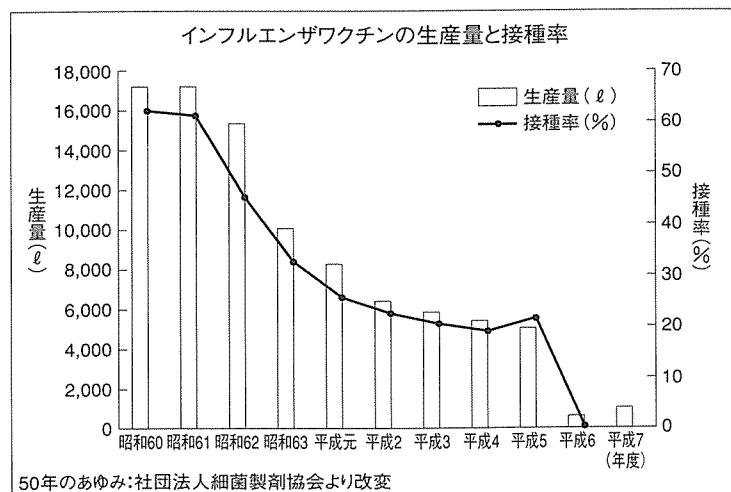
くなり、仮に感染してもその症状はきわめて軽いとされている。

### (3) 予防接種法の改正

予防接種訴訟における国側敗訴、予防接種率の低下などをきっかけとして、ついに予防接種法が全面改正されることになった。平成6年10月のことである。

国が強制的に行なう義務接種ではなく、十分な説明を行って接種を勧める勧奨接種となり、集団接種ではなく日頃の子供の状態をよく知っている、かかりつけの医師による十分な予診後の接種を推進する個別接種が基本となった。対象疾病としては、インフルエンザ、痘瘡、ワイル、コレラが削除され、新たに破傷風が追加された。したがって、対象はジフテリア、百日せき、ポリオ、麻疹、風疹、日本脳炎、破傷風、結核（結核予防法）の8種類となった。また、予防接種による健康被害に対する救済制度が充実された。

判決の焦点にもなった禁忌者への接種については、医師が十分予診を行ない、予防接種を行なってはならない者を的確に識別、除外するための予診の充実を図る。禁忌という表現をやめ、本来の禁忌に該当するものは、予防接種を行なってはならない者（接種不適者）と、接種にあたっては注意を要する者（接種注意者）に分けられた。

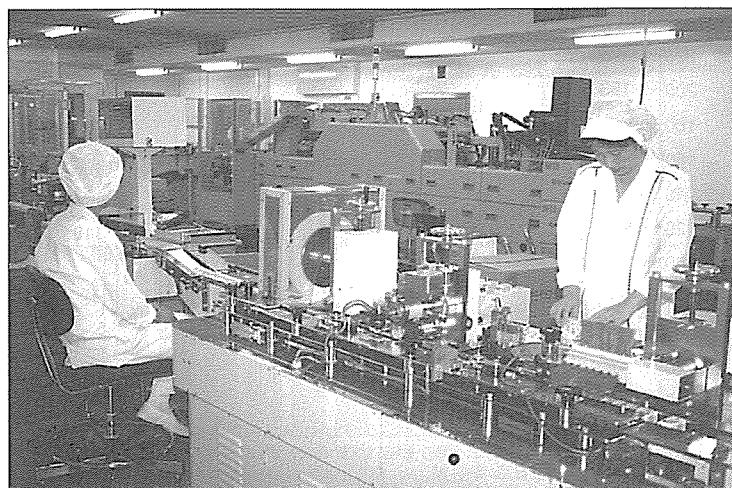


#### (4) 人体用製剤への影響

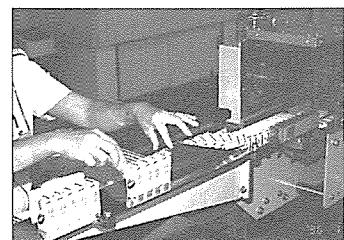
予防接種法の改正は、ワクチンメーカーにとって大きな転機となつた。インフルエンザ、DPTワクチンのように、これまで集団接種向けに10mlの製品を供給していたものを、個別接種で用いやすくするため、1mlの小容量かつ小包装製品に切り替える必要が生じてきた。それは、分注、検瓶、包装などの工程がそれぞれ10倍に増加することを意味し、設備の増強と人員の増加を強いられた。しかも、ワクチンは季節性があるため、その時期に間に合わせなければならず、生産スケジュールの調整にも苦労を重ねなければならなかつた。

予防接種法改正の売り上げ面への影響は、インフルエンザワクチンの売り上げ激減と、小包装に伴う単価アップによる売り上げ増の形で現れた。また、風疹ワクチンの市場の拡大をもたらした。接種対象がこれまでの中学生女子から幼児男女に変更され、経過措置として小学1年生男女および中学生男女も対象になったため、計算上は従来の6倍の市場規模になった。

影響はそれだけではない。最も深刻な事態はワクチン市場の縮小であった。昭和62年には250億円以上あった市場が、平成6年の改正予防接種法施行以後は150億円程度にまで低下した。その要因としては法改正に伴う直接的なもののに他に、接種対象人口の減少が挙げられる。さらに、伝染病発生減少に伴う危機感の希薄化も、予防接種率の低下に拍車



小容量包装機



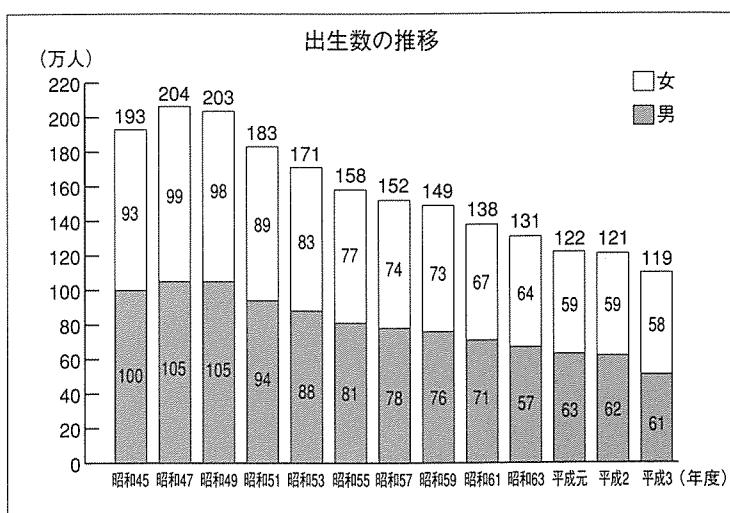
小容量包装作業

をかけていると思われる。

● PL法 (product liability) :

製造物の欠陥で財産や身体に被害を受けた場合、過失の有無にかかわらず製造者の賠償責任を問うことができる制度。日本では平成7年7月1日から施行された。その時点で科学的知見をもってしても欠陥を認識できなかった場合と、製造物が他の部品または原材料に使われた場合を除き、製造者は製品に対しすべての責任を負うことが義務づけられた。適用範囲は広く、消費者の安全を守る基本法である。

ワクチンをめぐって環境が大きく変化する一方、平成7年、PL法が導入され、製品に対する社会の目はこれまで以上に厳しくなった。当所では、同年12月、異物混入によるDPTワクチンの回収という残念な事態が発生した。このことへの対策は、全所的な異物混入対策のみならず、GMP体制を見直す機会にもなっていった。また、医薬品製造に関する法的規制が強化されたことも、当所に大きな影響を及ぼしている。



## 2. 製品にみるこの10年

ワクチンを取り巻く環境が変化するなか、当所は長年の蓄積された技術を結集し、画期的なワクチンの開発に成功してきた。国内初の組換えB型肝炎ワクチン、継代細胞を用いたA型肝炎ワクチンが新しく開発され、現行ワクチンの改良として高純度コンポーネントDPTワクチンが完成した。その他、上市にまでは至らなかったもののインフルエンザワクチンの改良研究を精力的に行い、ワクチン製造法の改善でも大きな成果を上げた。

### (1) DPTワクチン

無菌体（アセルラー）百日咳ワクチンの成功によって、昭和56年に誕生した沈降精製DPTワクチンは、副反応も少なく良好なワクチンとしての高い評価を得た。しかし、その一方では、純度あるいは毒性復帰の点で製造上改良すべき課題が残されていた。当所は、さらに安全でかつ有効なワクチンを目指し、改良研究に取り組んだ。

まず、百日咳ワクチン製造法の改良に着手した。きっかけは、帝人株式会社の今泉らがメチル化 $\beta$ -シクロデキストリン添加培地を用いると百日咳菌の増殖が促進されることを発見したことによる。58年、帝人と百日咳菌培養法の共同研究を開始し、百日咳毒素(PT)と線維状赤

#### ●百日咳：

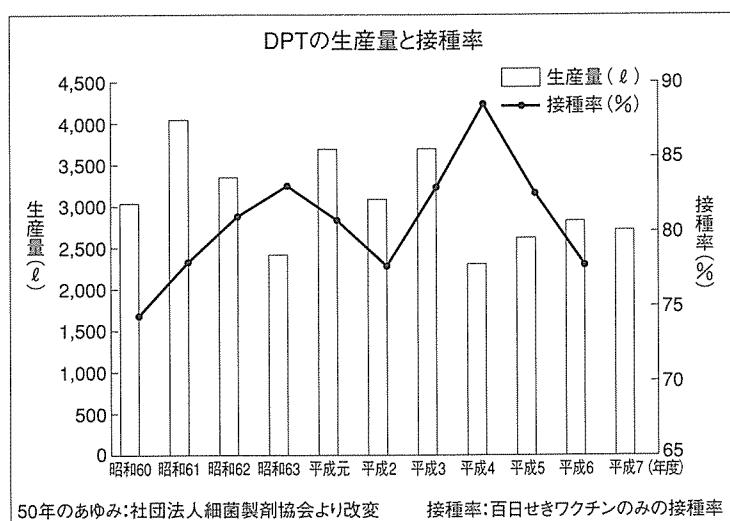
百日咳菌の気道感染によって起こる小児の急性呼吸器系伝染病で、届出伝染病。その名が示すとおり、100日間（長期間の意味）も続く特有のせきを伴う。

#### ●百日咳毒素(PT; pertussis toxin)：

百日咳菌の主要な病原因子であると同時に最も重要な防御抗原。PTを産生しない菌は病原性がなく、この菌に感染しても発症しない。

#### ●線維状赤血球凝集素(FHA; filamentous hemagglutinin)：

菌増殖中に菌体表面および周囲に分泌されるタンパク質。感染時、菌の気道上皮細胞への吸着に必須の役割を担っていると考えられている。



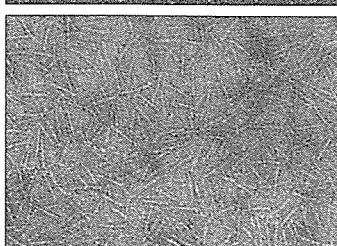
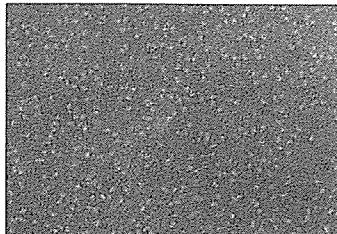
血球凝集素（FHA）の產生を、従来の静置培養法に比し10倍以上も高めることに成功した。さらに、ファーメンター培養法も確立した。一方、精製法の研究を独自に進め、PTとFHAをそれぞれ単独に、しかも高純度に精製するアフィニティクロマトグラフィーの開発に成功し、純度99%以上の防御抗原を得ることができるようになった。また、無毒化工程では、アミノ酸等の存在下でホルマリン処理することにより、毒性復帰を示さず力価の高いトキソイドの生成に成功した。

こうして、高純度で毒性復帰のないPTとFHAを一定の比率で混合する、改良ワクチンの製造方法を確立した。世界に先駆けたこれらの技術は、特許取得によって世界的な優位性を確保することとなった。この方法は、平成元年に製造法の一部変更の承認を取得した。

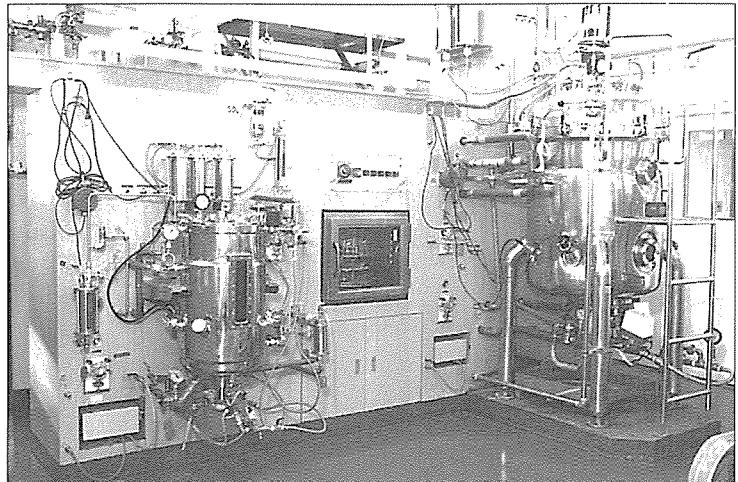
これらの成功は、多くの技術が結集されてもたらされたものである。帝人との共同開発の他に、PTの精製法はアポセルロプラスミンがPTと特異的に結合することを利用したもので、これには血液製剤の技術と情報が生かされた。また、FHAの精製法では、B型肝炎ワクチン製造用に開発されたCSレジンを応用することができた。丹念に、粘り強く、多くの物質を検討した成果が、精製法の確立につながったのである。このように、改良百日咳ワクチンの完成は、血液製剤、研究開発などのノウハウが凝集した、まさに化血研全体での成功といえる。

続いてジフテリアおよび破傷風トキソイドの製法改良に着手したが、ここでは百日咳ワクチンの経験が生かされた。ジフテリアトキソイ

百日咳毒素



纖維状赤血球凝集素



ファーメンター培養装置

ド、破傷風トキソイドのいずれも、ファーメンター培養法を確立し、また、トキソイド化前に培養上清から硫安分画およびイオンクロマトグラフィーにより毒素を精製する方法を確立した。従来法に比べて回収率は5倍に向上し、純度もほぼ100%を達成することができた。精製した毒素を用いることで、無毒化条件のコントロールが容易になり、高力価のトキソイドを得ることに成功した。ジフテリアおよび破傷風トキソイドの製造法の改良については、平成3年7月に製造法の一部変更の承認を取得し、翌年1月にこれらの原液を使用したDPTワクチンとしての承認を取得した。

10年間にわたる改良検討の結果、ここに世界に先駆けて、夾雜物のきわめて少ない「高純度コンポーネントDPTワクチン」が完成したのである。

## (2) インフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンの最大の課題は、その有効性を高めることであると言えよう。効果が低い原因としては、抗原変異の問題だけではなく、現行ワクチンが注射後の血中抗体産生による予防効果にとどまっていることにも起因していると考えられる。インフルエンザウイルスに対する生体防御反応は、感染局所での分泌型IgA抗体による感染阻止、血中抗体によるウイルスの増殖抑制、細胞性免疫による早期治癒な

### ●ジフテリア：

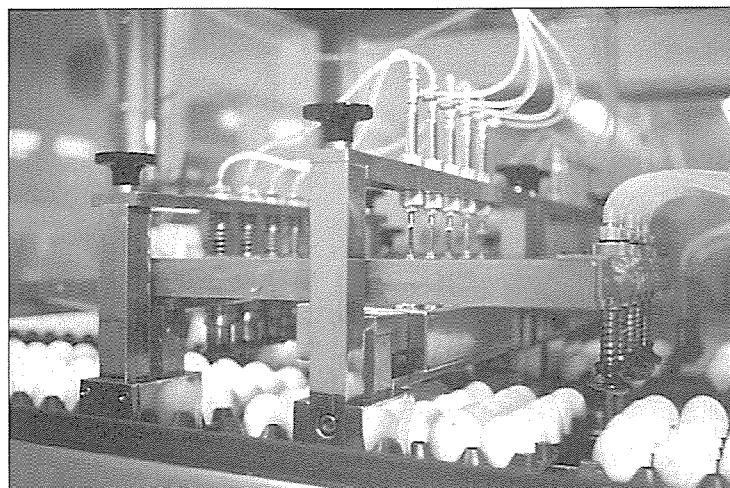
ジフテリア菌の感染によって起こる急性呼吸器系疾患で、法定伝染病。偽膜性炎症と産生毒素による全身性の中毒症状を起こす。

### ●破傷風：

破傷風菌の感染によって起こる毒素性疾患で、届出伝染病。破傷風菌は、1885年に発見され、常在菌として土壤中に広く分布している。破傷風毒素はボツリヌス毒素と並んで最も致死活性が高い。症状は、末梢および中枢の神経障害。

### ●インフルエンザウイルス：

インフルエンザ研究の歴史は、1918年に始まったスペイン風邪時代に遡る。1933年、インフルエンザウイルスが発見された。現在、A、B、Cの3つの型に分類されている。



接种機

どが考えられ、より効果の高いワクチンを目指すためには、上気道粘膜局所でのIgA抗体産生や細胞性免疫を高める必要がある。

こうしたことから、当所はより効果の高いワクチンを目指して、さまざまな研究を続けてきた。1つは、強いアジュバント効果を有するムラミルジペプチド(MDP)の誘導体であるB30-MDPの応用で、抗原の免疫原性を高めることを狙った。昭和59年、予研を介し第一製薬株式会社と共同研究を開始し、B30-MDPによる人工膜の表面に、インフルエンザの感染防御抗原であるヘマグルチニン(HA)およびノイラミニダーゼ(NA)を埋め込み、本物のインフルエンザウイルスそっくりの構造をもつ、粒子状のビロソームワクチンの合成に成功した。高い血中抗体の産生に加えて、細胞性免疫の誘導が確認されたが、臨床試験において接種局所に強い発赤、腫脹などの副反応が見られたため、残念ながら中止に至った。

インフルエンザウイルスの増殖の場である上気道粘膜局所での抗体産生には、経鼻接種が有効で副反応の減弱も期待できる。この試みは古く、わが国でも昭和43年から多くの研究がなされているが、現在までのところ製品化には至っていない。当所では、医薬品の基剤であるカルボキシビニールポリマー(CVP)が粘性を有することを利用して、ワクチン開発を試みた。通常の液状ワクチンより粘度を上げて、鼻粘膜への定着率を高めようとするものである。平成元年、藤沢薬品工業株式会社および東興薬品工業株式会社と共同研究を開始した。動物実験では血

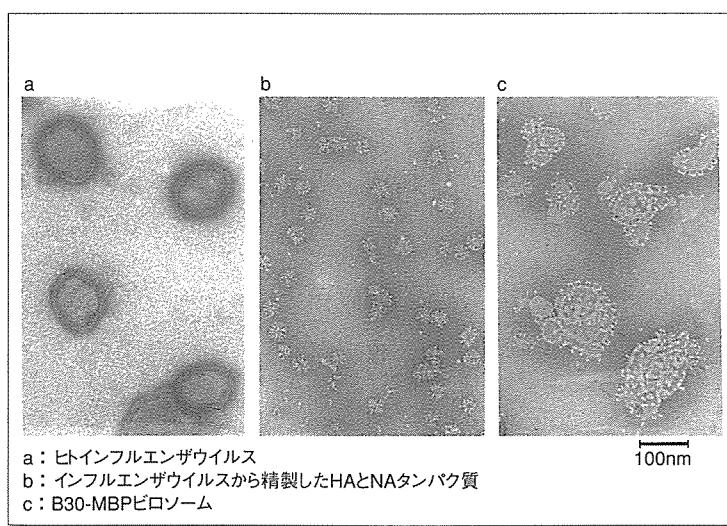
#### インフルエンザワクチンの製造株と流行型の変遷

年次	決定	A型		B型		ウイルス含量	流行型(株)
		ウイルス含量		ウイルス含量			
昭和61年5月	昭和61年5月	A/バンコク/10/83(H1N1) A/山形/120/86(H1N1) A/福岡/C29/85(H3N2)	200C.C.A/ml相当量 150C.C.A/ml相当量 200C.C.A/ml相当量	B/茨城/2/85	150C.C.A/ml相当量	700C.C.A/ml相当量	A(H1N1)
62.7	62.7	A/山形/120/86(H1N1) A/福岡/C29/85(H3N2)	200C.C.A/ml相当量 250C.C.A/ml相当量	B/茨城/2/85 B/長崎/1/87	150C.C.A/ml相当量 100C.C.A/ml相当量	700C.C.A/ml相当量	A(H3N2).B
63	63.6	A/山形/120/86(H1N1) A/福岡/C29/85(H3N2) A/四川/2/87(H3N2)	200C.C.A/ml相当量 200C.C.A/ml相当量 200C.C.A/ml相当量	B/長崎/1/87	100C.C.A/ml相当量	700C.C.A/ml相当量	A(H3N2).B A(H1N1)
平成元年	元.6	A/山形/120/86(H1N1) A/四川/2/87(H3N2)	200C.C.A/ml相当量 200C.C.A/ml相当量	B/山形/16/88 B/愛知/5/88	100C.C.A/ml相当量 200C.C.A/ml相当量	700C.C.A/ml相当量	A(H3N2).B
2	2.6	A/山形/32/89(H1N1) A/貴州/54/89(H3N2)	250C.C.A/ml相当量 150C.C.A/ml相当量	B/香港/22/89 B/愛知/5/88	150C.C.A/ml相当量 150C.C.A/ml相当量	700C.C.A/ml相当量	A(H3N2).B A(H1N1)
3	3.6	A/山形/32/89(H1N1) A/北京/352/89(H3N2)	300C.C.A/ml相当量 250C.C.A/ml相当量	B/バンコク/163/90	250C.C.A/ml相当量	800C.C.A/ml相当量	A(H3N2).B A(H1N1)
4	4.6	A/山形/32/89(H1N1) A/北京/352/89(H3N2)	200C.C.A/ml相当量 350C.C.A/ml相当量	B/バンコク/163/90	250C.C.A/ml相当量	800C.C.A/ml相当量	A(H3N2).B
5	5.6	A/山形/32/89(H1N1) A/北九州/159/93(H3N2)	250C.C.A/ml相当量 300C.C.A/ml相当量	B/バンコク/163/90	250C.C.A/ml相当量	800C.C.A/ml相当量	A(H3N2).B
6	6.6	A/山形/32/89(H1N1) A/北九州/159/93(H3N2)	200C.C.A/ml相当量 350C.C.A/ml相当量	B/三重/1/93	250C.C.A/ml相当量	800C.C.A/ml相当量	A(H3N2).B A(H1N1)

中抗体はもちろん、局所のIgA抗体の多量の產生が確認され、感染実験でも強い感染阻止効果が確認された。しかし、臨床試験では、高い安全性は確認されたものの、免疫応答は期待される水準に達しなかつたため、開発を断念した。

予防効果を最大に高めるのは、自然感染に最も近い形で免疫を賦与することであり、そのためには生ワクチンが望ましい。この期待に応えるものとして、ミシガン大学のマサブ教授が開発した、低温馴化生ワクチン株が注目された。それは、25℃ではよく増殖するが、37あるいは39℃以上の高温では増殖能がなくなるウイルスである。昭和61年、厚生省研究班が組織され、ミシガン大学との共同研究が始まった。そのなかで、研究班より当所に試作ワクチン製造の依頼があり、研究に参加することになった。当所の高い技術とこれまでの実績が評価されたことによるものである。基礎研究を経て、平成2年から臨床試験を開始した。安全性ならびに局所IgA抗体と血中抗体の產生が確認され、多くの期待を集めたが、その後の臨床試験で、従来のインフルエンザワクチンと有効性が同等であったことから、残念ながら製品化を断念せざるを得なかった。このワクチンは、米国でも同じく開発が進められており、成功を期待したい。

このように、インフルエンザワクチンの開発は困難を極めており、その研究開発は岐路に立たされている。しかし、インフルエンザに対する特効薬がほかにない現在では、幼児、高齢者、慢性呼吸器病患者などハ



ヒトイフルエンザの電子顕微鏡写真

イリスクグループにとって必要なワクチンであり、今後も感染予防に重要な役割を果たすことから、この研究開発は引き続き重要な課題なのである。

#### ●日本脳炎：

日本ではコガタアカイエカが媒介する日本脳炎ウイルスによって起こる、発熱、脳炎を主症状とする重篤な疾患。日本では昭和41年までは毎年1,000名以上の患者が発生していたが、その後急激に激減し昭和47年以降は2桁以下である。一方、昭和45年代以降、東南アジアを中心に、特に中国、インドでしばしば大流行している。

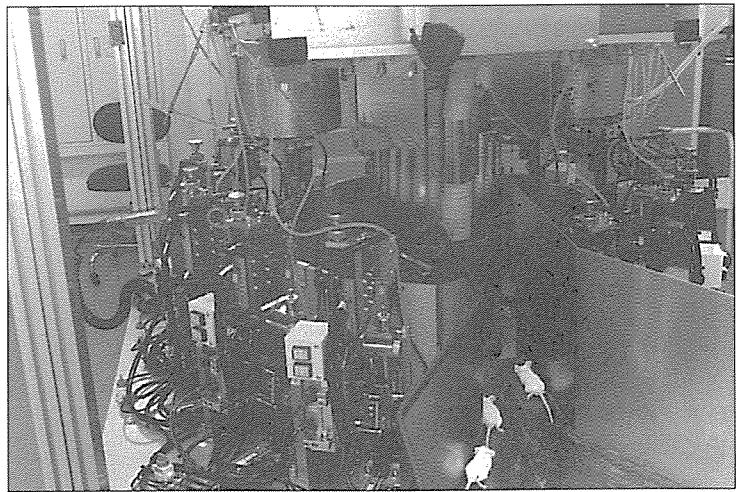
### (3) 日本脳炎ワクチン

日本脳炎ワクチンは、3～5週齢のマウスの脳内にウイルスを接種し増殖させた後に脳を摘出、ウイルスを精製し不活化することによって作られる。昭和29年、日本脳炎ワクチンの製造を開始して以来、この接種および採脳作業は1匹1匹手作業で行なってきた。また製造の効率化のため、日本脳炎ワクチンは63年より、インフルエンザワクチンの製造閑期である9月以降の半年に集中して製造しなければならなくなった。それは、原材料であるマウスの1日当りの処理量が倍になることを意味し、手作業で行なっていた原材料工程の機械化、自動化が切迫した重要課題となった。採脳はマウスを死亡させた後の処理であるため、機械化は比較的容易であると考えられた。しかしながら、接種は生きたマウスを捕まえ、固定し、一定量のウイルスを定めた場所に接種しなければならず、この機械化は昔なら想像もつかないことで、まるで夢のようなテーマであった。

まず、採脳機の開発から着手した。平成元年7月、生産技術課の協力を得て、共同開発を開始した。さほど苦労せずに進捗し、わずか1年足

#### ●接種機（写真）：

特徴は連続的に投入されたマウスを固定、接種、収納するという一連の動作を自動的に行なう。

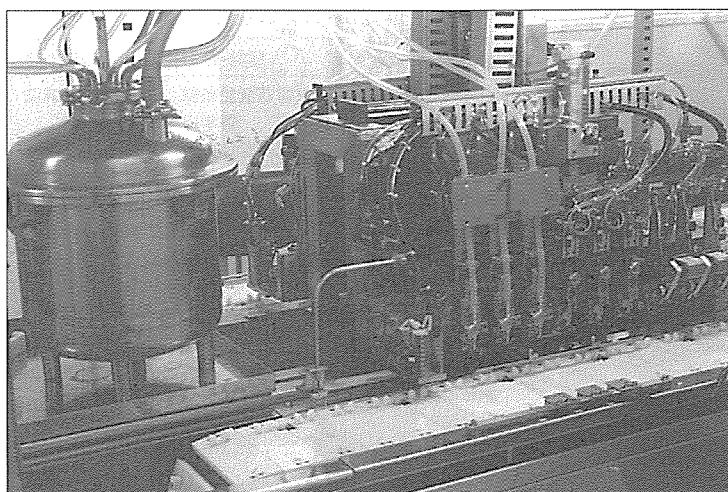


接種機

らずで完成、実稼働の運びとなった。導入後改善を加えながら、1年後には人手作業を上回る収量を得るまでに成長した。

さて、問題は接種機の開発であり、2年10月より開始したが、採脳機よりはるかに難易度は高かった。マウスを捕まえ、固定することが最大の難問であった。電気ショックで動きを止める・睡眠薬で眠らせるなどのアイデアを出し合い、温風を嫌う・触られるのを嫌うなどのマウスの習性を利用しようと、日々観察したりもした。このような基礎的検討に約1年を要し、基本設計ができあがつた。これらの情報をもとに、3年12月開発に移り、その後なお2年3ヶ月を費やし、平成6年3月、ようやく当所オリジナルの接種機が完成した。これはまさに英知の集大成であり、製造工程を自分達で改良し、何とか良い環境を作りたいという職員の熱意と努力の賜物であった。これらの接種機および採脳機の開発は、当所の功労表彰を受けた。

一方、日本脳炎ワクチンには中山株が使われてきたが、国内の流行ウイルスにこれと異なるものが散見されるようになった。また、日本脳炎は日本のみならず、東南アジアをはじめとする多くの国々で流行している感染症で、それらの国々でも高い効果が得られるような、より抗原域の広いワクチン株の使用が望まれるようになった。予研を中心として社団法人細菌製剤協会（以下細協）各社が検討を重ねた結果、北京株が最も適当なウイルスであることが分かったため、昭和62年から北京株ワクチンを使用するようになった。このころ、ウイルスの精製技術が



マウス自動採脳機

●採脳機（写真）：

1匹ずつセットされたマウスを運搬するコンベアユニットと、運ばれてきたマウスの頭皮をカッターで切り、採脳針を用いて脳を吸引する採脳ユニットに分かれている。

向上し、同じタンパク質濃度のワクチン中に2倍のウイルスを含有させることができるようになったことから、ワクチン濃度を従来の2倍、接種量を従来の半量(0.5ml)にしたワクチン剤型にすることができた。

#### (4) B型およびA型肝炎ワクチン

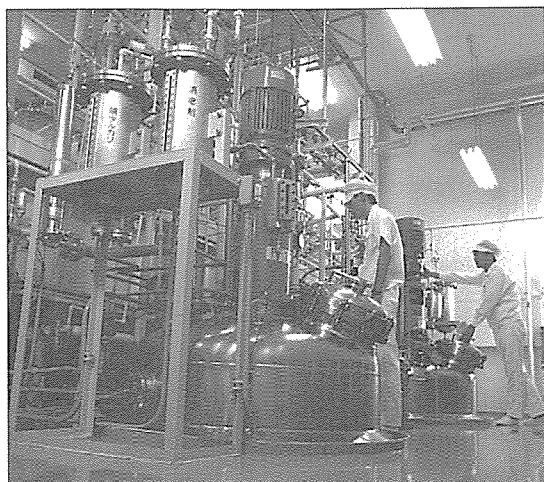
##### ●B型肝炎：

B型肝炎ウイルス(HBV)の非経口感染によって起こる。日本では、献血者のスクリーニングによって輸血後B型肝炎が制圧され、母子感染予防対策事業によってキャリアの発生も激減したが、現在でも全国のHBVキャリア総数は100万人以上といわれる。

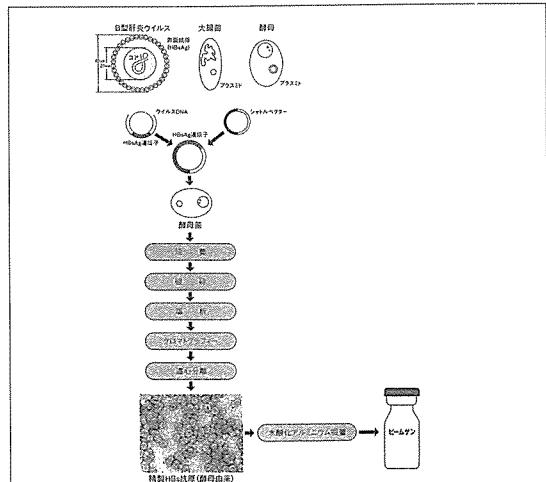
研究開発部において開発が進められてきた組換えB型肝炎ワクチンは、昭和60年に完成した。臨床試験を経て、63年3月、製造承認を取得し、同年7月より「ビームゲン」の商品名で販売を開始し、同年9月、製造を第1製造部第1課(当時)が研究開発部試作研究課から引き継いだ。

ビームゲン発売の1年前、三重大学において医師、看護婦ら3人がB型肝炎ウイルスに感染して劇症肝炎を発症し、うち2人が死亡するという事故が発生した。それを機に医療従事者の意識が高まったばかりではなく、警察や消防においても需要が増し、B型肝炎ワクチンの市場は、それまでの5~10倍にまで拡大した。ビームゲンにとっても初年度に10億円を越える売り上げをもたらす結果となった。生産量は、製造開始以来輸出を含めて、年平均35~45万本で推移し、現在に至っている。

認可取得後に行なった承認の一部変更としては、有効期間の延長(1.5年→2年)、効能追加(母子感染の予防、汚染事故後の発症予防)、含有



遺伝子組換えB型肝炎ワクチンの培養装置(2,000ℓ)



遺伝子組換えB型肝炎ワクチン「ビームゲン」の製造工程

チメロサールの減量(0.01%→0.001%)などがある。特に液状ワクチンの保存剤であるチメロサールは、アレルギー反応への関与の可能性が指摘されており、行政からも削除を指導されていた。

一方、予研の指導のもと、デンカ生研株式会社、千葉県血清研究所と共同開発を続けていたA型肝炎ワクチンは、昭和63年に完成し、臨床試験を経て、平成6年10月、製造承認を取得した。ただちに製造を開始し、33,865本を第1ロットとして翌年3月に出検、7月から「エイムゲン」の商品名で、九州地区は株式会社化血研が販売し、それ以外の地域の販売は藤沢薬品に委託した。エイムゲンは継代細胞を用いて培養するので、異種タンパク質の混入を避けるために精製工程は、ポリエチレン glycol (PEG) 处理、分別遠心、クロロホルム処理、酵素処理、有機溶媒処理およびゲルfiltration と、非常に多種の工程で構成されているのが特徴である。

A型肝炎は、B・C型肝炎に比べれば回復が早く、慢性肝炎に移行することはない。また、日本ではあまり見られないため、ワクチンの必要性の認識が低いのが現状であるが、東南アジアなどでは広く蔓延し、熱帯地域では住民のほぼ100%が感染しているといわれており、海外勤務者や旅行者には必要なワクチンである。昭和63年には上海や香港で大流行し、40万人以上が感染したことがある。A型肝炎への認識が高まれば、市場はさらに拡大すると思われる。

#### ● A型肝炎：

A型肝炎ウイルス(HAV)の経口感染によって発生。急性肝炎が主症状で、稀に劇症化する。日本では冬季に発生が多い。また、50歳未満では抗体保有者がきわめて少なく、海外渡航などによる感染患者の増加が懸念される。

日本における主なA型肝炎の流行・集団発生例

発生年	発生場所・施設	患者数	感染経路その他
昭和51 52	青森県 精薄児童収容施設 佐賀県 小学校	41 486	井戸水と連鎖伝播 井戸水
52-53	大分県 孤児収容施設	28	風呂水と連鎖伝播
53	大垣市 中学校	106	不明
53-54	福岡県筑後地方	120	貝類の摂取と家族内感染
54	登別市登別温泉町	60	簡易水道
54-55	徳島県南部	49	不明
55	岡山市東南部	23	不明
57	熊本県本渡市	225	生カキの摂取
58	山口県全域	95	生カキ・生ウニの摂取と家族内感染など
58	青森県全域	632	生カキの摂取と家族内感染
63	山形県 精神薄弱者施設	58	連鎖伝播
平成1-2 1-2	熊本市周辺 兵庫県加古川流域	234 215	連鎖伝播 連鎖伝播
7	埼玉県岩槻市	71	レストランでの飲食

### 3. 将来への展望

痘瘡は昭和55年に世界的に根絶され、日本ではポリオの野性株が駆逐されたといわれている。このように、ワクチンの普及と公衆衛生の向上によって感染症は激減したが、病原体そのものが消滅したわけではない。感染症の脅威が無くならない限り、ワクチンによる病原微生物の防御はこれからも重要な課題であり続けるだろう。また、発展途上諸国へのワクチン援助が課題として残されており、海外他社との交流も新しくスタートしている。

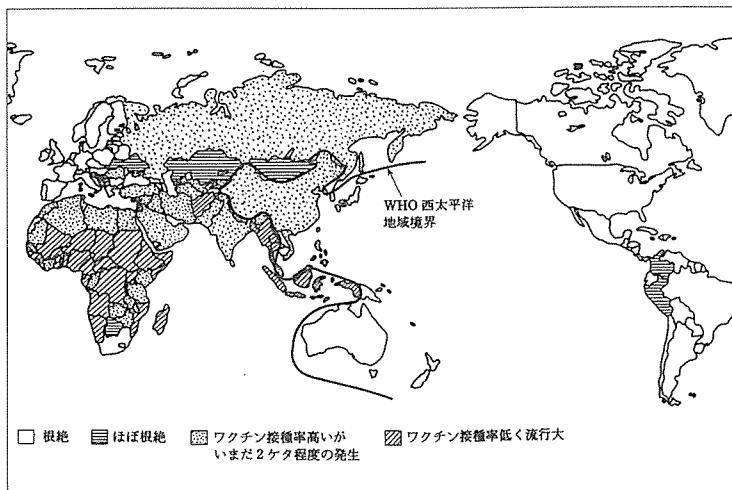
#### (1) 海外のワクチンの状況

昭和62年、ワクチンによって予防可能なポリオ、麻疹、ジフテリア、百日咳、破傷風、結核の6つの感染症を対象として、予防接種拡大計画（EPI；Expanded Programme on Immunization）がWHOで決議された。最初の目標は、平成2年までに世界のすべての子供が上記ワクチンを受けることができるようになることであった。この計画は着々と成果をあげ、平成3年に全世界の接種率は約80%に達した。次の目標としてポリオ根絶計画、新生児破傷風“ゼロ”作戦、麻疹制圧作戦などが掲げられ、推進されている。

ポリオ世界流行図

●世界ポリオ根絶計画：

1988年、ジュネーブWHO総会において決議された。2000年までにポリオを根絶することが目標。



(国立予防衛生研究所学友会編、ワクチンハンドブック、丸善株式会社、東京、1994、PP33より)

しかし、いまだ世界中の14歳以下の子供たちが、年間500万人以上も感染症で命を失なっており、その大半はワクチンを接種しておけば助かるはずの子供たちである。これらの子どもたちを感染症から守るために、平成2年、ニューヨークで開催された子供サミットにおいて世界子供ワクチン構想(CVI:Children's Vaccine Initiative)の実行が決議され、平成4年から開始された。世界中のすべての子供に対するワクチン接種の推進と、さらにより効率的に接種できるような種々の新しいワクチンの開発を推進しようとするものである。

今、ワクチンに求められていることは、注射によらない経口投与などの新しい接種ルート、有効性を確保するために数回接種しなければならないものが1回で済むようなアジュバント、さらに各種抗原をまとめた混合ワクチン、そして、コールドチェーンが発達していない地域では特に重要な耐熱性ワクチンなどの開発である。CVIが「究極の子供ワクチン」として提示したものは、1回の投与で複数の感染症を予防でき、安全で耐熱性があり、経口投与可能な安価なワクチンというものであった。今後、ワクチンの開発はこのターゲットに向けて、世界的に進められていくものと思われる。

## (2) 当所の国際協力

狂犬病は日本ではすでに駆逐されているが、海外勤務者などの特別な需要および海外向けに、ワクチン製造が続けられている。当所はわが国で唯一狂犬病ワクチンを製造しているが、その有効性をデータにより裏付けるため、このワクチンを用いた抗体産生および狂犬による咬傷事故後の発病予防に関する野外試験を、インドおよびタイで行なった。いずれの試験でも安全性と有効性が再確認され、特にタイの試験では、コストを抑えるために5分の1あるいは10分の1の量を皮内に接種する方法でも、十分な抗体が産生されることが確認された。

コールドチェーンが完備されていない発展途上国においては、耐熱性ワクチンの開発が急務である。当所は、厚生省の国際協力事業の一環として組織された、耐熱性DPTワクチン開発の研究班に参加した。細協6社による共同開発体制で開始し、基礎研究に時間を要したもの、当所を含めた2社が幸いにも臨床試験を行なうまでに至った。当所は、インドネシアで1,600人規模の臨床試験を行ない、現在最終成績をまと

### ●子供ワクチン構想(CVI)：

WHO、UNICEF、国連開発計画部、世界銀行、ロックフェラー財団の5機関が共同責任となり、事務局はWHOジュネーブに置かれている。1991年12月に総会が開催され、上記5機関に加え関係政府、NGO、研究機関の代表者らによって実施方法が決定された。



めている段階である。ただし、このワクチンは日本国内で使用されるものではないため、技術提携等による貢献になるものと思われる。

●耐熱性DPTワクチン：  
40℃で3ヵ月以上品質の劣化のないことを目標とした。

DPTワクチンで成功したノウハウを生かし、耐熱性B型肝炎ワクチンの研究開発も行なった。安定剤として、L-グルタミン酸ナトリウムおよびゼラチン加水分解物を用いた凍結乾燥B型肝炎ワクチンの試作品は、40℃・6ヵ月の安定性が確認され、技術的には製品化が可能である。

一方、技術支援としては、風疹ワクチンの中国への技術導出がある。平成6年、中国蘭州の生物制品研究所から当所に対して、風疹ワクチンシードの分与および製造法の技術指導に関する要請があった。7年に契約を締結し、シードの引き渡しと製造方法の指導も終了、順調な立ち上げがなされている。

また、DPTワクチンは子供用ワクチンの中心的存在である。現在、韓国へは百日せきワクチンの原液を、台湾へはDPTワクチンを輸出している。その他、サイテック社へのバルク供給の計画が進行中である。平成2年2月、シンガポールのサイテック社より、細協を経由して、各社に百日せきワクチンに関する業務提携の申し入れがあった。彼等の構想は、東南アジアを中心とした市場に、DPT/HB混合ワクチンを販売するために、DPTバルクを確保したいというものであった。市場性は1億ドース以上もあるとのことで、想像を絶する膨大なバルク量の提示に驚嘆した。それだけの量の供給には新たな設備投資を伴うため判断に



海外における技術指導員

#### 耐熱性DPTワクチン接種前後の百日せき抗体価

DPTワクチン	検体数	百日せき抗体価(GMT) #			
		抗PT価(EU/ml)		抗FHA価(EU/ml)	
		接種前	接種後	接種前	接種後
DaPT-HS	53	2.5 (1.8-3.5)	81 (67-98)	4.1 (3.0-5.8)	10 (6.9-14)
DwPT	60	2.7 (2.0-3.7)	47 (31-70) **	5.1 (3.5-7.3)	10 (6.7-16) **
DaPT-Liq	52	4.4 (2.8-6.9)	99 (83-118) *	6.7 (4.7-9.4)	64 (47-85) **
DaPT-Lyop	67	3.1 (2.2-4.4)	70 (60-83)	6.7 (5.0-9.1)	16 (13-21)

#( )は95%信頼区間。

\*P<0.05, \*\*P<0.01, t検定(全群間の同時比較)。

躊躇したが、DPT/HBの混合ワクチンは世界的時流に乗ったものであることを考慮し、前向きに検討することで情報交換を開始した。6年11月、DPTバルクおよびDPTワクチン輸出に関する契約を締結し、現在はベトナムで臨床試験を行なっている。

### (3) 国内のワクチンの状況

国内のワクチン業界における研究の優先課題は、現行ワクチンの改良であろう。麻疹ワクチンは国際的にも発熱率が低く、抗体陽転率も遙かがないとされているが、最近、ウイルスの抗原変異傾向が定着し、終生免疫と言っていたにもかかわらず、ワクチン接種者で後年麻疹ウイルスへの感染・発症の事例が報告されるなど、問題点が指摘されており、また、脳炎・脳症などの副反応の恐れのないワクチンの開発がいっそう望まれている。現在のワクチンは、およそ40年前に流行したウイルスから開発されたものであり、もともと強毒株を弱毒化したものであるため、弱毒性には限界があると思われる。したがって、より新しい流行株のなかから、しかも毒性がきわめて低いウイルスを用いたワクチン開発が有意義と考えられる。当所も、予研と共同でNK-3というウイルスを用いたワクチンの検討を開始した。

またポリオワクチンについては、安全性の向上の観点から不活化ワクチンの検討が開始され、日本脳炎についてもマウス脳を使用しない細胞培養などによるワクチンの開発が望まれている。ゼラチンなどの安定剤やチメロサールの含有についても、副反応の低減の観点から改良が迫られており、当所もその対応を推進中である。

一方、わが国ではインフルエンザワクチンへの関心は薄く、メーカーも研究開発に十分な投資を行なっているとは言えない。ところが、インフルエンザウイルスが大変異を起こし、世界中で大流行が発生する可能性が心配されており、平成7年12月、米国ベセスダに世界中の研究者が集まって、新型登場についての真剣な討議が行なわれた。インフルエンザウイルスは非常に変異が激しく、抗原タンパク質のアミノ酸配列が大きく変化して新型になる大変異と、少しずつ変化する小変異を繰り返す。大流行で多くの死者をもたらしたスペイン風邪やアジア風邪は、この大変異によるものである。バイオテクノロジーの発達によって、遺伝子レベルの解析が可能になり、現在のインフルエンザウイルス

#### ● H2N2型：

1957～67年に世界で流行したアジア風邪のウイルス型。

通常、ウイルス抗原型をH(HA)とN(NA)で示し、現在までのところHAの亜型は14、NAは9に分類されているが、トリにはそのすべてが存在していることが明らかとなつており、インフルエンザのルーツはトリの世界にあるのではないかともいわれている。

は小変異の限界にきていることが明らかになった。過去のアジア風邪以来の新型は中国に端を発していることから、今アンテナは中国に向かっている。中国では、稀ではあるが、ブタのなかにトリのH2N2型に対する抗体陽性例が確認されており、新型として登場するのはH2N2型であろうとの予測もある。もし、この型のウイルスが登場したら、昭和43年以降に生まれた人は抗体を持っておらず、悲惨な結果が予測される。

米国では大きな予算を計上して、新型ウイルス対策の具体的な検討が開始された。日本でも、厚生省および予研が中心になってワクチンの製造および供給に関する検討が開始された。

#### (4) メルク社MMR-IIの導入

日本における麻疹(はしか)・おたふく風邪・風疹3種混合生ワクチン(MMR)は、昭和49年より基礎研究が開始され、平成元年、厚生省のワクチンの改良に関する研究班の提言により、メーカー3社が各々開発したワクチン原液の1つずつ(麻疹：北研、おたふく風邪：阪大、風疹：武田)を混合した統一株ワクチンとして使用が開始された。ところが、導入直後からおたふく風邪ワクチンが原因とみられる無菌性髄膜炎の副作用が多発した。厚生省の調査で、その発生頻度は約1,200人に1人と高率であることが判明したため、より安全なMMRワクチンへの

インフルエンザ流行の歴史

年	1890	1900	1910	1920	1930	1940	1950	1960	1970	1980	1990	2000
亜型												
Hsw1N1				スペイン風邪	□				ブタインフルエンザ事件	□		
H1N1						旧H1型風邪	□			ソ連風邪	□	
H1N1							イタリア風邪	□				
H2N2		□	旧アジア風邪				アジア風邪	□		新H2型風邪	□	
H3N2			□	旧香港風邪				香港風邪	□			

\*血清学的調査によると、この頃にアジア型あるいは香港型と近縁のウイルスの流行があったことが推定されている。

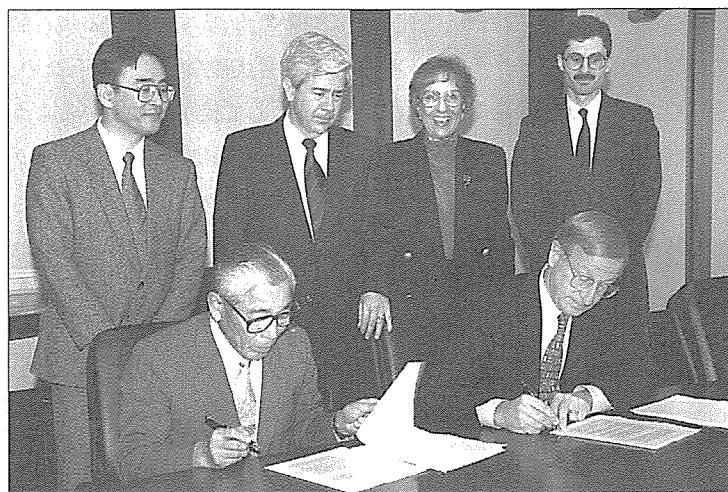
(福見秀雄:Influenza・インフルエンザ、p68-75、新宿書房、東京、1979より引用改変)

切り換えを目的に、平成3年6月、統一株ではなく、メーカー独自株の組み合わせによる自社株MMRワクチンの使用が認められた。しかし、依然として無菌性髄膜炎の発生頻度は変わらなかったため、厚生省はMMRワクチン接種の中断を決定した。5年3月のことであった。

折しも、4年10月、当所は米国メルク社からの訪問を受けていた。日本における、ワクチンの共同開発および販売提携の可能性に関する意見交換が目的であった。当所は、57年に風疹ワクチン、61年におたふく風邪ワクチンの開発に成功していたものの、麻疹の弱毒生ワクチンでは出遅れ、自社株の開発を続けたが、先行他社製品を超える有効性および安全性を得るには時間がかかるため、事実上開発を断念し、MMRワクチンの独自開発は行なっていなかった。

MMRワクチンは、1回の接種で小児の代表的な3種のウイルス性疾患を予防できるものであり、その利便性は高い。国内での使用は中止されているが、先進各国では使用され、公衆衛生上大きな役割を果たしている。市場の要望も高く、より安全なMMRワクチンの開発が望まれていた。

一方、メルク社のMMR-IIは、世界35カ国で1億人以上に使用され、安全性および効果とも優れていることが認められたワクチンであった。MMR-IIに対抗するワクチンとして、おたふく風邪ワクチンの占部株、麻疹ワクチンのザグレブ株などがあったが、時間とともに世界の市場から撤退の方向にある。このような状況に鑑み、当所はメルク社の



メルク社との調印（平成5年）

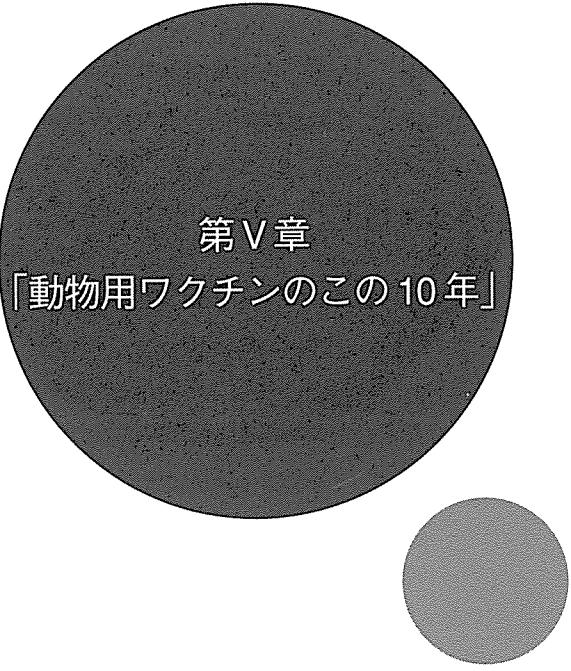
MMR-IIの導入を決意、積極的に働きかけた。そして、平成5年12月、メルク社とMMR-IIを含めた各種ワクチンの日本における開発・販売に関する契約提携に至った。6年、MMR-IIの臨床試験を開始し、翌年6月に前期第II相試験を終了した。抗体産生は、3種のウイルスとも満足できるものであったが、麻疹ワクチンウイルスによると思われる発熱の出現率が高い傾向にあった。しかし、これも許容される範囲内であるとの判断で、後期第II相試験に移行している。計画では、12年に販売予定である。

#### (5) 今後のワクチンの方向

日本のワクチン業界の低迷状態を打破しようと、平成7年、厚生省では「ワクチン総合施策検討委員会」を設置し、ワクチン開発のあり方・国内の製造供給戦略・国際協力の方策についての検討が行なわれている。問題の背景としては、ワクチン需要が減少したにもかかわらず供給メーカー数が以前のままであるため、弱体化せざるを得ない状況や、内外価格差が大きく、国際協力でも理念に実際がついてゆけない深刻な状況などがある。また医薬品の承認基準の統一に向けたICH協議に見られるように国際的な流動化が進められており、海外企業に比し資本力で劣る国内メーカーは、厳しい対応を迫られる結果となっている。

しかし、このような状況にあっても、ワクチンによる公衆衛生の向上に貢献する使命を忘れてはならない。そのためには、タンク培養化、プラント化のような最新の培養・精製技術を駆使したコストダウン戦略が求められることになろう。研究開発についても、まず直面する現行製品の改良を実現し、ワクチンへの信頼をつなぎ止めなければならない。そして、次に求められるものは、CVIの要望として提示されているような、利便性の高い安価なワクチンであり、ハードルは高い。欧米のワクチン開発では、遺伝子組換え生ワクチンやDNAワクチンなども検討されており、時代の流れに遅れをとらないよう、努力を続けていかなければならない。

- ICH（日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議）：  
各国の規制の違いによる医薬品承認基準の統一化を図るのが目的。臨床データを相互に受け入れ、承認審査資料を統一することにより審査を迅速化しようというもので、安全性、有効性および品質に関して統一が図られる。日本、米国、ヨーロッパ三極の行政および製薬企業団体が共同で検討を進めており、1991年に第1回会議が開催された。



第V章  
「動物用ワクチンのこの10年」



## 1.動物用ワクチンをめぐる諸問題

動物用生物学的製剤（動生剤）を取り巻く環境は、10年前に比較しきわめて厳しくなってきた。その中でも、畜産経営環境の悪化、生産物輸入量の増加およびそれに伴う家畜飼養頭羽数の漸減傾向が問題である。ことに家畜飼養頭羽数の減少傾向は、動生剤業界にとり、将来を占う死活問題である。

### (1) 畜産経営環境の変化

わが国では家畜用の飼料原料、ことに穀物類の生産は行なわれておらず、海外に依存している。最近では牧乾草製品まで輸入されるようになってきた。これらの飼料原料の価格は、輸入その他の経費により、わが国では生産国で使用されるよりもかなり割高になっている。この意味では世界一高い飼料代と人件費を使用して、家畜を畜産物に加工していることになる。このことが、わが国で生産される畜産物を高いものにしている理由もある。しかし、これまで国外からの畜産物輸入量に制限を加え、国内産業の保護政策が行なわれてきたため、価格がある程度高価であっても国内では認知され、畜産業も成立してきた。しかし、貿易自由化により安い生産物を求める消費者の声が高く、そのために輸入量も増えてきた。



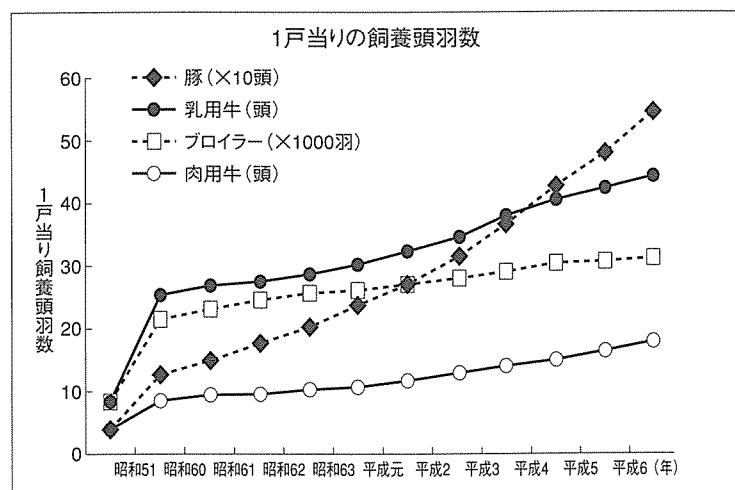
オイルアジュバント製造タンク

一方、畜産物の消費はここ数年、若干ずつではあるが増えている。しかし、家畜飼養頭羽数の増加にまではつながっていない。さらに、低価格で供給される輸入畜産物のため、国内生産物の価格は低迷しつつある。このようなことから、畜産業の経営はスケールメリットを求める方向に進んできた。

経営が成り立たないために、小規模に行なわれてきた畜産経営者は業を放棄しつつある。一方、資本を有する者あるいは企業による畜産業は経営をより拡大してきた。しかし、大型化してスケールメリットを追求する経営も、海外からの畜産物の量が増えるに従い、しだいにその柔軟性を失いつつある。

さて、飼養頭羽数を増やす大規模畜産では、家畜の排泄する糞尿による環境汚染が大きな問題となってきた。この処理に要する経費の増大は、経営に悪影響を与えている。また、このような大規模な家畜の飼養は、新しい疾病の形態を生み出した。これまでに急性伝染病は制圧され、その被害は少なくなってきたが、大規模化したことにより、これまであまり表面化していなかった慢性の病気、複合感染病あるいはストレスの影響で抵抗力を弱められたために起こる日和見感染病などが増えてきている。このような病気に対する予防対策はいまだ十分とはいえない、また機序すら解明されていないものもある。これらの病気による経済的な損失が目立つようになってきた。

また、生産資材と考えられている各種の薬剤、使用器具機材なども、海外に比較すると高価である。このこともまた畜産生産物の価格を押



資料：農林水産省統計情報部「畜産統計」、「家畜の飼養動向」、「乳用牛の飼養動向」、「牛乳乳製品統計」、「農業調査」、「農業センサス」、「農業動態調査」

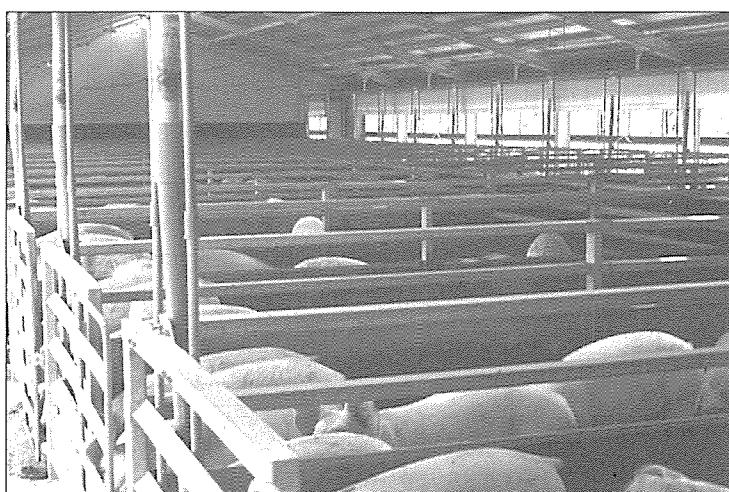
し上げている原因の1つともなっている。

最近、国内では畜産物生産の諸経費が高いため、海外ことに発展途上国で生産し、これをわが国に供給しようとする努力が行なわれつつある。わが国で生産される畜産物の品質はきわめて良質で、これらを生産する技術力もきわめて高い。現地の安い原材料、人件費を有効に活用し、これまでの飼養技術力を駆使し、良質で価格の安い生産物を供給しようとするものである。大手商社を中心に、海外に生産拠点が構築されつつある。

## (2) 畜産物の輸入自由化

わが国は、平成3年牛肉の自由化および平成6年ガット・ウルグアイラウンドの農業合意により、乳製品および牛肉関税率の引き下げを実施した。このように畜産物の輸入自由化が進みつつあるため、毎年のようにその量も増加している。主要な畜産物である牛肉の輸入量の動向をみると、牛肉ではわが国全体の消費量の50%を越え、7年度は61%にまで達した。また、豚肉は37%、鶏肉は29%も輸入されるようになった。これらの輸入量は、今後とも増加傾向にあると思われる。このことがわが国の家畜飼養頭羽数の増加に歯止めをかけている。

輸入品の品質に関しては、当初は医薬品、農薬あるいは殺虫剤などを含む飼料を与えたものや、抗生素、ホルモン剤などの肥育剤の与えられた生産物もときには見い出されたが、最近ではわが国各種の規制に



豚の大規模飼育



鶏の多数羽飼育

### ●屠畜場法：

昭和28年制定。大中動物（牛、馬、豚など）は都道府県の検査を受けなければならぬ。

### ●食鳥検査：

「食鳥処理の事業の規制および食鳥検査に関する法律」

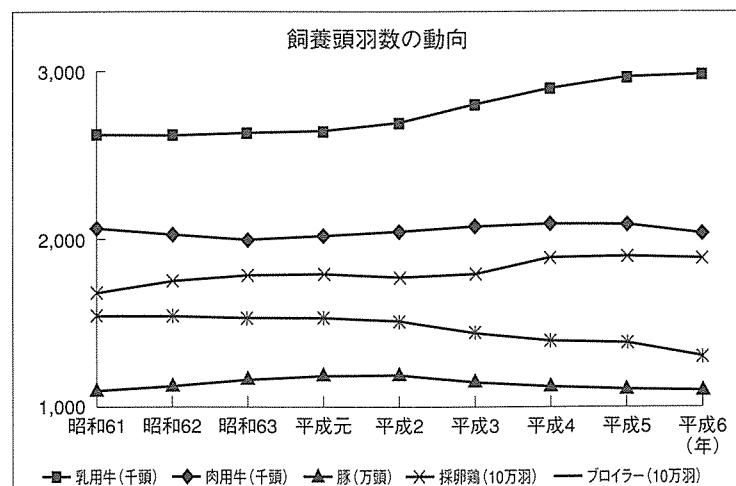
平成2年6月制定、4年4月1日施行。従来処理業者の自主検査だったものを改め、都道府県による検査を義務化。検査員が生体、脱羽後、内臓摘出後の3段階で病気に侵されていないかどうかを調べる。検査を受けなければ流通できない。

十分に合格するようなものが輸入されるようになった。また、日本人の嗜好に合うような生産物が積極的に作られつつある。輸入畜産物から生産現場が見えないとし、検査を厳重にすることが希望された時期もあったが、今ではごく一部の例外を除き、良品質のものが輸入されるようになった。

わが国では、大中動物肉の検査は法的に義務づけられ、屠畜場で行なわれてきたが、家禽肉については検査する制度が確立されていなかった。輸入品の品質を評価しながら、国内生産物に対する検査制度が確立されていないのは問題であるとし、平成4年4月、食鳥検査法が施行された。これによって、海外生産品の品質検査ができるようになったが、一方では国内で生産される食鳥肉の品質をも高める結果となった。これまで自主検査されていたものが、公的検査員によって、より厳正に検査されることになった。法の施行後、食鳥処理場では、1～2%のものが規格に合致しないため廃棄されている。

### (3) 家畜飼養頭羽数の動向

家畜の飼養頭羽数を見ると、飼養戸数は減少してきたが、飼養頭羽数は横ばいか減少傾向を示している。また、1戸当たりの飼養頭羽数は増加し、その結果、環境汚染の問題も大きくなりつつある。さらに、これまで畜産を支えてきた小規模経営者の子弟は、資本蓄積も少なく、畜産物価格の低迷などから、魅力ある仕事ではないとして、業の後継を拒



資料：農林水産省統計情報部「畜産統計」、「家畜の飼養動向」、「乳用牛の飼養動向」、「牛乳乳製品統計」、「農業調査」、「農業センサス」、「農業動態調査」

み、畜産業を放棄しつつあり、問題となっている。このようななかで、大規模化した農家あるいは大企業が、積極的に頭数を増やしたため、わが国の総飼養頭羽数は漸減程度に止まった。

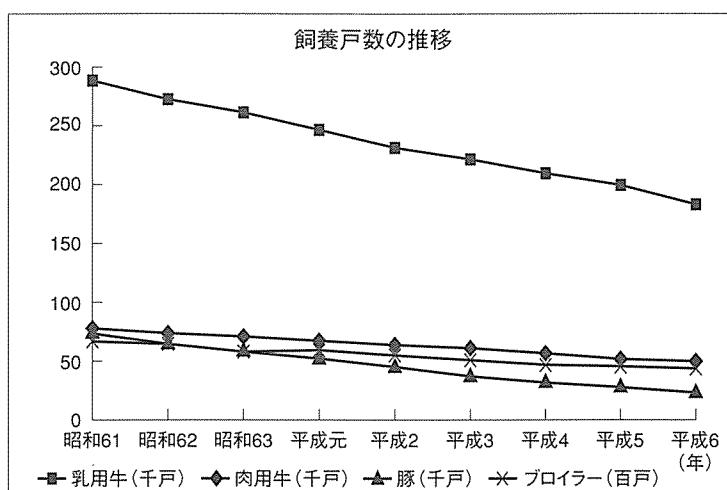
さて、家畜飼養頭羽数の動向をみると、10年前に比べ乳牛、豚および肉用鶏では漸減しているが、肉牛および採卵鶏では微増している。畜産生産物の輸入量増大は、消費量が若干増加しても飼養頭羽数の増数までには結び付かず、今後もこの傾向は続くものと考えられる。一方、最近の将来予測統計などでは、発展途上国における生活水準の向上による畜産物消費量の拡大、物価および生産費の上昇などから、家畜飼養頭羽数は平成22年においても平成7年程度には維持されると推定されている。しかし、そのための環境には厳しいものがあろう。

#### (4) 動物用ワクチンをめぐる問題

家畜は経済動物であり、所有者の私的財産である。しかし、家畜伝染病の予防あるいは人の食糧となるために、法的規制を受けて病気予防あるいは汚染防止が行なわれてきた。動生剤は病気予防の手段として、重要な役割を果たしている。

動生剤は経済的価値を有する動物に使用するもので、安価、安全性および有効性が高く、かつ使いやすいものが期待されている。

製剤を安価に生産するためには、これまで以上に生産方式の簡素化、大量生産方式、さらに生産コストの安価な発展途上国での生産を考え



資料：農林水産省統計情報部「畜産統計」、「家畜の飼養動向」、「乳用牛の飼養動向」、「牛乳乳製品統計」、「農業調査」、「農業センサス」、「農業動態調査」

なければならない。先進国の多国籍企業はこれらの点を配慮し、すでに実行している。企業資本が大きくなないとこれらのが実行不可能であるため、動生剤分野も企業の合併あるいは買収が欧米では常に進行なわれている。企業の拡大は、市場占有率を高めたり、新しい製剤の開発も積極的に行なうことができるなど、期待できる種々のメリットがある。

日本の動生剤企業は資本が少ないので、主に国内市場を活躍の場としてきたが、市場が小さいため経済的自立も難しかった。もっぱら国の行政、開発機関の手厚い保護、指導のもとに存在し経済活動を行なってきた。動生剤は非自由化品目ではあるが、貿易自由化の流れのなかでは、いざれは自由化品目になるであろう。その場合には国の保護から独立し、海外の巨大メーカーと品質、安全性および有効性ならびに価格について競争しなければならない。

動生剤企業は、これまで多種類の製剤を開発し、また単味製剤の安全性および有効性を損なわず、ユーザーの希望する各種混合製剤を積極的に開発、供給してきた。今後とも希望は多種多様となり、これに迅速に応えてゆかねばならない。

動生剤をめぐる環境は、急性伝染病が制圧され、それに伴う病気も少なくなったため、きわめて厳しいものがある。畜産経営の悪化のため、急性伝染病に対する動生剤の使用さえも止める傾向が続いている。なかには豚コレラのように、わが国から撲滅する計画の立案されているものもある。豚コレラワクチンの不使用に伴う市場喪失が動生剤企業に与える経済的な影響は、きわめて大きい。これに加えて、前述の生産物輸入増大の影響による、家畜飼養頭羽数の伸び悩みがある。また一方では、動生剤そのものの輸入による、国内動生剤市場の競争激化、さらに法的規制緩和と新たに加えられた規制などの問題がある。ここではそのいくつかを述べる。

#### □家畜疾病構造の変化

急性致死性伝染病が激減し、ときに発生しても防疫が徹底しているために、罹患する数は少ない。それはこれまでの病気に対する予防対策の成果であり、かつ飼養管理環境の整備などによるところが大きい。病気発生の危険性が少なくなると、生産コストを減少させるために、動生剤の使用を減すことも多くなってきた。

さて、最近のように交通機関が発達し、生産物のみならず生きた動物が世界中を交流する時代にあっては、地球上で発生した病気は、新旧を問わざいつかはわが国に侵入し定着する。新しい病気は畜産業の発達している国で見い出されることが多く、日本が病気の侵襲を受けたときには、すでに防疫あるいは予防に関する研究はほとんど済んでしまった後になる。このとき動生剤の開発に努力しても、すでに海外で製剤化、権利化されていることが多い。そのため、製造技術あるいは製品を導入する以外に、新しい製剤を作る機会が得られない。技術導入に際し、特許料などの支払いを生じ、生産原価が高くなる。このようなことから、製品の開発供給にはこれまで以上にコストが必要となった。

#### □動生剤の輸入

前述のウルグアイラウンド合意の自由化品目のなかに、動生剤は含まれていない。しかし、わが国の動生剤市場を閉鎖的とする、欧米諸国からの圧力および内外価格差解消の要請から、諸規制緩和策がとられつつある。動生剤の価格は、国内の物価ならびに人件費などが高価格のため、諸外国と比較すると高くなっている。また、国内の動物飼養頭羽数も少なく、市場規模も小さい。このため、ある程度の価格高はやむを得ないとして、これまで容認されてきたところがあった。しかし、貿易自由化のもとに内外価格差をみると、数倍から十数倍の差があることが明らかとなった。このことから、動生剤の低価格供給について強い要望が出された。一方、多国籍企業は、高価格な動生剤市場であるわが国への進出に意欲的となり、製造あるいは輸入販売についての承認を取りつつある。このような企業では、物価や人件費の安い发展途上国で大量に製造したものを供給するため、わが国に比較し生産コストはきわめて安価である。低価格による動生剤市場の縮小が進みつつある。

#### □動生剤の規制および緩和

動生剤の製造（輸入）は国の承認許可を受けなければならない。動生剤に関する法規制として、昭和23年の国家検定の開始、47年に動生剤基準の制定、55年に承認申請添付資料の明示、再審査制度の導入、60年に検定項目の削除、62年動生剤基準の改定、63年GLPの導入、平成3年GMPの導入、4年検定項目の削減、再評価の開始、5年一物多名称の導入、6年委受託製造の導入、同時検定の開始、7年各種規制の緩和、

などが行なわれてきた。

動生剤についての規制緩和を具体的にみると、検査方法の改良、開発が積極的に行なわれ、医薬品の承認手続（事務処理期間の短縮、添付必要資料の一部省略、外国での試験成績の受け入れ）、製剤製造に関する規制（製造専用原液の承認、溶解用液の添付義務廃止、製造委受託の範囲拡大、輸入割当対象品目の縮小と対象量の拡大、取扱数量を四半期から1年に改定）、検定の簡素化などが行なわれてきた。

また一方では、平成7年から製造物責任法（PL法）が発効した。これまで動生剤は国家検定品であり、第三者により最低限度の品質保証が与えられている製剤とも考えられてきたが、今後は各企業がこれまでよりも広い範囲で責任を持たねばならないことになった。動生剤は動物に対する安全性および有効性に責任を持つとともに、製剤を取り扱う者の失宣に対してもある程度責任を負わされる。このため、製剤の使用失宣への対策を整備しなければならない。さらに動生剤そのもの、あるいは周辺の情報をも収集、検討し、積極的に情報開示する努力が求められる。

以上のような外的環境から、動生剤の製造技術のさらなる高度化および製剤の高品質化を達成すると共に、より安価な製剤が要求されることになる。当所ではこれら各種の条件を乗り越えて、主に家畜に対する製剤を中心に、次々と新製剤を開発上市し、業界に貢献してきた。

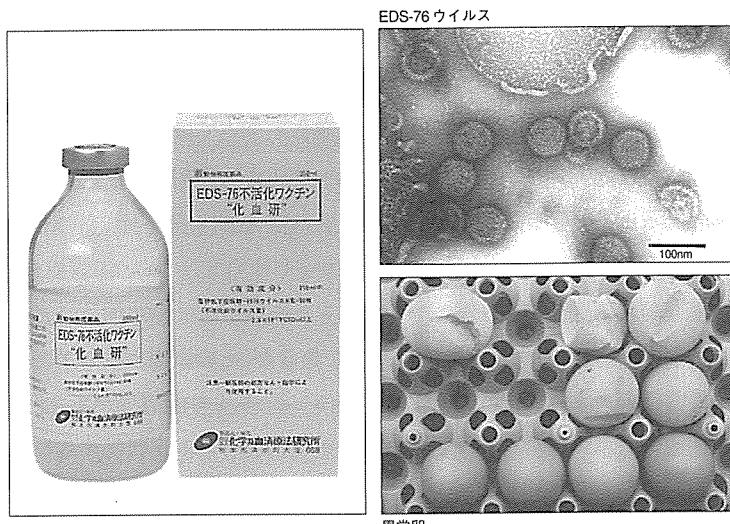
## 2. 製品にみるこの10年

当所では畜産あるいは医薬品業界の変化に迅速に対応しながら、法を遵守し、新製品の開発、製剤の供給を行なってきた。昭和61～平成7年にわたる10年間に鶏製剤12種類、豚製剤6種類、牛製剤4種類およびその他1種類の、合計23種類の新しい製剤を開発上市した。その他、診断液が8種類製造承認を受けている。

### (1) 鶏用製剤

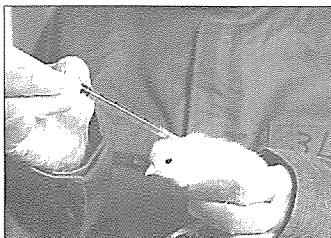
#### □ EDS-76不活化ワクチン

産卵低下症候群-1976 (EDS-76) は、産卵低下および卵殻の質の低下を特徴とする病気で、わが国では昭和53～54年にかけてブロイラー種鶏に発生した。その後、数年間発生報告はなかったが、59年になって採卵鶏での発生が確認され、この時点の疫学調査で、感染が拡大していることも分かった。当所では発病鶏群からウイルスの分離に成功し、直ちにワクチンの開発に着手したが、数年間発生がなかったため、開発を一時中断していた。しかし、本病が再発したことから再度開発に踏み切った。分離したEDS-76ウイルスKE-80株を発育アヒル卵で増殖させ、ホルマリンで不活化し、水酸化アルミニウムゲルを添加した不活化ワクチンを作製した。安全性および有効性が確認されたので、製造承認申請を行ない、日本で初めて61年9月に承認を得た。



● EDS-76 (産卵低下症候群)：  
卵殻の退色、奇形、産卵率低下などを特徴とする鶏病。アデノウイルス(EDS-76ウイルス)が原因。

ILT凍結生ワクチンを皮下接種

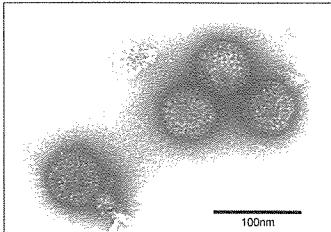


従来のILTワクチンを点眼接種

#### ●トリレオ：

トリレオウイルス(ARV)の感染によって発症するウイルス性腱鞘炎(関節炎)。ブロイラーのひなに発生し、病状が発展すると腱断裂を招き、青脚へつながる。

トリレオウイルス



トリレオウイルス感染による脚弱ひな(20日齢)

EDS-76は現在かなり流行が拡がってきたため、ワクチンは大量に使用されるようになった。ワクチンは所期の成果を上げ、評価されている。一方、製造量が多くなり、国内産アヒル卵の入手が困難なため、海外から輸入したもの用いている。

なお、EDS-76ワクチンは、当所の鶏病製剤のオイルアジュバントワクチン化のシリーズの1つとして、オイルバックス EDS-76として、製造承認申請を行なっている。

#### □ILT凍結生ワクチン

鶏伝染性喉頭気管炎 (ILT) は、ヘルペスウイルス感染による高い死率を伴う呼吸器病の1つである。発病中産卵率低下が著しい。本病に対するワクチンが要望されたため、生ワクチンの研究を行なった。鶏腎細胞継代を進めて、弱毒したNS-175株ワクチンを開発し、日本で初めて昭和44年7月に製造承認を得た。その後、より安全性を高めるために、NS-175株を鶏胚細胞に継代し、CE株ワクチンを開発した。このワクチンは51年4月に承認を得た。

ILTはしだいに日本全国に発生するようになり、その発生も多くはブロイラーによって占められた。CE株ワクチンは接種日齢が14日齢以上のものに点眼、点鼻接種するもので、ブロイラーへ使用することに不便さがあった。このことから、初生ひなから接種できる省力的なワクチンが要望された。そこでマレック病凍結生ワクチンを参考に、現在製造承認を受けているCE株を鶏胚細胞に増殖させ、感染した細胞を収集してワクチンを作製した。安全性および有効性が確認されたので製造承認申請を行ない、平成元年7月に承認を得た。ILTの細胞隨伴性ワクチンとしては、世界唯一のワクチンである。本ワクチンは、ふ化場でマレック病生ワクチンと一緒に接種すると、ブロイラーでは出荷日まで免疫を与えられる。このようなことから、ユーザーから使用しやすいワクチンであるとの高い評価を受けている。

#### □トリレオ不活化ワクチン

鶏の脚弱の1つにウイルス性腱鞘炎があるが、その原因ウイルスとして最も重要なトリレオウイルス (ARV) には、多くの血清型があり、強い病原性を示す株も存在する。このようなことから本病に対するワクチンの開発が要望された。

当所は、野外発病鶏から分離した強毒ウイルス58-132株を、クローニングしながら鶏胚で継代し、ワクチン株58-132E50を作出した。この株を鶏胚細胞で増殖させ、ホルマリンで不活化し、水酸化アルミニウムゲルを添加したワクチンを作製した。安全性および有効性が得られたので製造承認を申請し、日本で初めて平成元年12月に承認を取得した。

本ワクチンは種鶏に接種し、產生された免疫を移行抗体としてひなに与え、発病を予防するものである。疫学調査をもとに、日本に適した株が選ばれている。現在では種鶏に必須のワクチンとして評価されている。

#### □オイルバックス NB<sub>2</sub>AC、NB<sub>2</sub>G、NB<sub>2</sub>、Mg、EDS-76

これまで鶏用の不活化ワクチンは、アジュバントとしてアルミニウムゲルを加えたものが開発され、長い間使用してきた。しかし、このワクチンは免疫期間が短いため、数カ月ごとに再接種しなければならない。このことから、多数羽飼育に対応できる省力的な、免疫期間の長い、かつ多種類を混合したワクチンの開発が要望された。

これまでオイルをワクチンのアジュバントとして使用するためには、いくつかの困難があったが、共同研究した日本油脂株式会社の協力のもとに、高いアジュバント活性を有した粘度の低いものを得ることができた。そこで、このオイルアジュバントを用いたワクチンの開発を、シリーズとして行なった。

抗原としてニューカッスル病 (ND 石井株)、鶏伝染性気管支炎 (IB 練馬およびTM-86株)、伝染性コリーザ (IC A型菌221株およびC型菌53-47株) および伝染性ファブリキウス囊病 (IBD K株) を準備し、当初NB<sub>2</sub>ACおよびNB<sub>2</sub>Gの2種類の混合ワクチンについて検討を行なった。安全性および有効性が確認されたので製造承認申請を行ない、混合オイルワクチンとしては、日本で初めて平成5年3月に承認された。

その後、引き続きNB<sub>2</sub>、Mg (マイコプラズマ・ガリセプチカム Mg63-523株)、EDS-76 およびトリレオについても検討を行なった。

これらの単味および混合オイルワクチンは、各養鶏場における病原体汚染状況によって、使い分けられるよう考えられている。当初開発したNB<sub>2</sub>ACおよびNB<sub>2</sub>Gは多くの養鶏場で使用され、高い免疫効果と長期間の免疫持続、省力化に貢献するとし、高い評価が得られている。

#### ●オイルアジュバント：

オイルアジュバントは油として軽質流動パラフィン、界面活性剤としてセスキオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80を組み合わせている。高いアジュバント活性が認められ、乳化の条件によって粘度の低いものが得られる。

#### ●オイルバックス NB<sub>2</sub>AC：

オイルアジュバントに ND、IB2 株(練馬、TM-86) および IC (A、C型) の5種類の抗原を加えた採卵鶏用の混合不活化ワクチン

#### ●オイルバックス NB<sub>2</sub>G：

IC の代わりに IBD 抗原を加えた種鶏用の混合不活化ワクチン

#### ●マイコプラズマ・ガリセプチカム：

代表的な呼吸器性マイコプラズマ病の原因病原体で、鶏の発育不良や産卵低下を引き起す。

#### □ IBD・REO混合不活化ワクチン

IBD生ワクチンおよびトリレオ不活化ワクチンについては、すでに昭和60年5月および平成2年12月に製造承認が得られている。省力化を目的に2種混合不活化ワクチンの開発が要望された。IBDウイルスは、生ワクチンのK株およびトリレオワクチン株には不活化ワクチンに用いる58-132E50株をそれぞれ鶏胚細胞で培養し、これをホルマリンで不活化し、水酸化アルミニウムゲルを添加したワクチンを作製した。安全性および有効性が確認されたので、製造承認申請を行ない、平成5年3月に承認を得た。

#### □ マレック病生ワクチン

マレック病(MD)はひなの育成率低下および中雛以上の鶏に腫瘍を起こす。MDワクチンは強毒のウイルスを弱毒化したもの(I型)、自然界の弱毒ウイルスを利用するもの(II型)、さらに共通抗原を有する七面鳥ヘルペスウイルス(HVT)を用いるもの(III型)の3種のワクチンが開発実用化されている。

当所のマレック病ワクチンは、すでに米国メルク社の開発したDEPTAVAC-HVTのFC126株ワクチンの技術を導入し、昭和47年6月に日本で初めて製造承認を得ていた。このワクチンは、アヒル胚細胞を用いることで、鶏白血病ウイルスの迷入を阻止できることから、安全性が高いことが特徴で、発売数年で市場の50%以上を確保した。しかし、その後MDワクチン事故が発生し、製造用材料にSPF卵が使用されるようになると、本ワクチンの白血病ウイルス不在は特徴とならなくなつた。また、ワクチン株はアヒル胚細胞での増殖性が悪いため、生産原価も高く、価格対応に追いつかなくなつた。

このようなことから、当所で分離し、すでにマレック病乾燥生ワクチン“化血研”で使用していたHVT-YT7株を種株とし、特定病原体不在(SPF)鶏の胚細胞で増殖させる生ワクチンに変更した。このワクチンはマレック病生ワクチン“化血研”として、平成元年4月に承認された。

一方、野外では強毒型のMDウイルスの出現があり、HVTワクチン単味では効果も低く、ワクチンブレークも起り得るとして問題となってきた。ワクチンブレークは種々の要因がからんではいるが、I~III型の単味のワクチンよりも、それらの2~3価を混合したワクチンのほうがより効果を期待できることが報告されるようになった。

IBDウイルス感染によるファブリキウス囊の出血症変

このようなことから、当所ではオランダからI型のCVI-988株クローンCを導入し、これをワクチン株とする研究を行なった。5年8月にマレック病I型ワクチン“化血研”として承認を取得した。

#### □IB TM-86不活化ワクチンおよびIB TM生ワクチン

伝染性気管支炎（IB）は全国的に侵潤し、ウイルスの型も多いため、多数のワクチンが開発応用されている。当所においてもすでにIBウイルス練馬株による生ワクチンが、日本で初めて昭和45年6月に製造承認を得ている。

60年頃から全国的にIB腎炎型が流行し、従来用いられていたIBワクチンは効果を発揮できなかった。流行株を分離したところ、従来の株と血清学的に異なることが分かった。そこで、分離株で新しいIBワクチンの開発が要望された。

分離したIBウイルスTM-86EC株を鶏胚細胞で増殖させ、これをホルマリンで不活化し、リン酸アルミニウムゲルを加え、ワクチンが作製された。安全性および有効性が確認されたので、製造承認申請を行ない、平成4年2月に承認を得た。

さらにTM-86EC株を鶏胚に継代し、弱毒のTM-86W株が作出された。この株を鶏胚で増殖させたものについても安全性および有効性が確認され、7年2月承認が得られた。

流行株から分離した株をいち早く製剤化したため、野外の状況に対応した免疫効果が得られるとして高く評価されている。

#### (2) 豚用製剤

##### □AR生ワクチン

豚の呼吸器病のなかで、萎縮性鼻炎（AR）はきわめて発生率が高く経済的損失も大きい。不活化ワクチンが開発実用化されたが、抗生素とともに用いるほうが好ましいとされ、その効果も必ずしも十分とは言い難かった。そこで、より効果の期待できる生ワクチンの開発が要望され、当所は科学飼料研究所と共同研究を行なった。生ワクチン株の候補として、農水省家畜衛生試験場・清水健博士の開発したts-S34株を用い、温度感受性および尿素分解能陰性のマーカーを持つ生ワクチンの開発に至った。そして、日本で初めて昭和62年4月、承認された。

##### ●伝染性気管支炎（IB）：

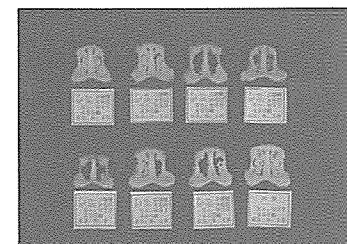
鶏に呼吸器病、腎炎、産卵率低下、異常卵の产出を起こす疾患。IBウイルスは抗原変異を起こしやすいのが特徴。多くの血清型があり、マサチュー・セツツ（M）型、コネチカット（C）型がよく知られている。当所もM型である練馬株の生および不活化ワクチンを製造していた。IB腎炎型は、激しい下痢、産卵低下、腎炎を起こし、ときには死に至る。

##### ●AR（豚萎縮性鼻炎）：

豚の重要な呼吸器病の一つで、発育遅延、飼料効率の低下を招き、豚の出荷成績が大きく低下する。原因菌としてはボルデテラ・プロンキセプチカ（Bb）菌が知られているが、近年バストレラ・マルシタ菌の関与も報告されている。



AR発症豚



萎縮性鼻炎を起こした鼻の組織

本ワクチンは鼻腔内接種であったことから、ワクチンの開発と同時に富士平工業株式会社と共同で鼻腔内連続注射器“シュンター”も開発し、販売している。

本ワクチンの応用によりAR発生の激減した農場が認められたが、一方では効果の現れない農場もあった。それは、パストレラ・マルチシダがARの原因であることが分かり、後にパストレラトキソイド開発のきっかけとなった。

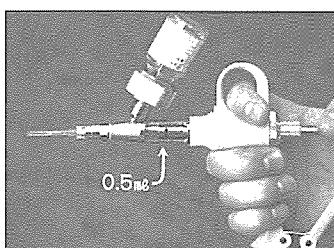
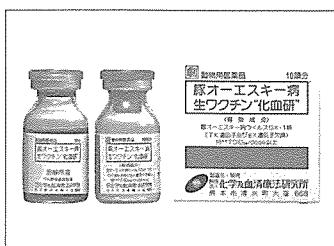
#### □豚オーエスキ一病生ワクチン

わが国でオーエスキ一病(AD)は昭和56年に初発したが、その後各地に広く伝播し、定着した。当初、摘発淘汰による防疫が行なわれたが、終息の傾向を認めず、被害も拡大してきた。そのためワクチンの導入使用が要望された。本病の病原ウイルスはヘルペス群ウイルスであるため、不活化ワクチンでは免疫効果を期待できず、生ワクチンの使用が考えられた。緊急事態であるとし、海外ですでに開発された生ワクチンの導入が農水省から指導された。

ADの生ワクチン株には、野外株と鑑別するためのマーカーが必要であった。ワクチン株はいずれもウイルスを構成するタンパクの一部を欠損させてマーカーとしている。感染防御に関する糖タンパクgI、gIIIあるいはgP63を欠損させたものでは、免疫成立に若干問題があると考えられた。そこで、神経病原性および株増殖に関連するチミジンキナーゼおよび分泌性糖タンパクgX遺伝子を欠損させた、米国アップ

#### ●豚オーエスキ一病(AD) :

豚ヘルペスウイルス1型が原因。幼若豚では神経症状を示し急激に衰弱死亡、妊娠豚では流産、死産が多く、被害が大きい。感染後は持続感染に移行することから、いったん汚染された農場では清浄化がきわめて困難とされている。



連続注射器シュンター



AR生ワクチンの鼻腔内ワクチネーション

ジョン社開発のADウイルスgX-1株によるワクチンが導入対象となつた。安全性および有効性を確認し、製造承認申請が行なわれ、平成元年3月に承認された。

なお、生ワクチン株と野外株を鑑別診断するためのADgXELISAキットも同時に承認が得られた。

当所の導入したAD生ワクチンは、農水省がワクチンの使用を1県1製剤に限定したため、承認後、長い間使用する機会を与えられなかつた。しかし、6年になって、静岡県での発生に際し初めて応用され、所期の成果が得られた。

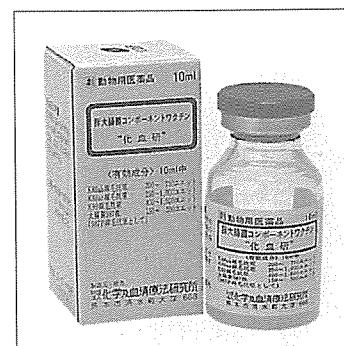
#### □豚大腸菌コンポーネントワクチン

豚の大腸菌症には、生後数日以内におこる早発性大腸菌症および1～3週目頃に出現する遅発性大腸菌症がある。本ワクチンは早発性大腸菌症の予防を目的に開発されたもので、母豚を免疫し、初乳を介して子豚に免疫を与えるものである。大腸菌が病原性を發揮するためには腸管内で定着することが必要である。この定着因子であるK88(ab,ac)、K99および987Pの大腸菌の線毛、さらに一部987Pの菌体成分を含めたワクチンが、米国ダイヤmond・サイエンティフィック社で開発された。当所では、わが国においても早発性大腸菌症が発生し被害の多いことから、この大腸菌ワクチンの導入を計画した。このワクチンの製造技術を導入し各種の試験を行ない、また安全性および有効性を検討した。期待する成績が得られたので製造承認申請を行ない、平成元年8月に承認を得た。本ワクチンの使用量は年とともに増加し、その評価も高くなりつつある。

#### □日本脳炎・豚パルボ混合生ワクチン

日本脳炎（JE）および豚パルボウイルス感染症（PP）は、豚の流産、死産などの異常産を起こし、経済的に被害の大きな病気である。JEについてはJEウイルスS<sup>-</sup>株、またPPについては弱毒ウイルスHT/SK株による各単味ワクチンが、昭和46年12月および62年12月にすでに製造承認が得られている。

両ワクチンは使用目的も接種時期も同じであるため混合化が要望され、当所は京都微生物化学研究所と、JE・PP混合生ワクチン開発の共同研究を行なった。当所の有しているJEウイルスS<sup>-</sup>株は弱毒化が進み



すぎでいて、所期の効果を上げ難かったため、京都微生物化学研究所の保有するm株をJEのワクチン株とした。またPPウイルスは単味のワクチン株を使用することにした。両ワクチン株を混合したものは、相互に干渉せず、単味ワクチンと同程度の安全性および有効性が得られた。平成2年5月、製造承認を得た。本ワクチンは豚の死流産予防に効果を上げている。

#### □豚コレラ・豚丹毒混合生ワクチン

豚の感染症として、豚コレラおよび豚丹毒は重要な位置を占める。特に豚コレラは法定伝染病の1つである。このため、豚コレラについては、モルモット腎組織培養馴化豚コレラ弱毒ウイルスGPE<sup>-</sup>株、豚丹毒については、アクリフラビン耐性の弱毒小金井65-0.15株によって、それぞれ単味ワクチンが開発されている。当所においても、すでに昭和44年3月および50年8月にそれぞれ製造承認が得られている。

両ワクチンは接種時期が移行抗体の保有の状況により多少異なるが、省力化のために混合ワクチンとすることが期待された。そこで動生協会内の両ワクチンを製造しているメーカー8社が集まり、共同開発することになった。

ワクチンの混合化は、豚コレラウイルスの組織培養時の抗生素の種類を換え、カナマイシンを使用し、また豚丹毒菌の培養後、菌体を沈澱させツイーン80を除去することによって、混合ができるようになった。安全性および有効性について検討したところ、単味ワクチンと同等の

#### 豚の法定・届出伝染病の発生状況

	昭和63	平成元	平成2	平成3	平成4	平成5	平成6	平成7
豚コレラ	0	31	0	179	5	0	0	0
豚丹毒	1,483	1,948	1,658	993	1,776	1,782	2,087	2,380
オーエスキ一病	9,491	1,575	1,511	639	354	51	91	545

※豚コレラ、豚丹毒：法定伝染病

資料は農林水産省畜産局調べ

オーエスキ一病：届出伝染病

#### 豚のその他の主な伝染病の発生状況

	昭和61	昭和62	昭和63	平成元	平成2	平成3	平成4	平成5	平成6	平成7
大腸菌症	3,060	2,643	7,288	4,069	1,363	2,283	2,009	3,504	4,326	2,615
萎縮性鼻炎	1,291	524	2,873	347	1,004	221	439	1,803	782	445
パストレラ	399	524	489	239	631	1,515	614	815	742	506

資料は家畜衛生週報より

成績が得られたので、製造承認申請を行ない、平成4年11月に承認を得た。

#### □豚パストレラトキソイド

豚の萎縮性鼻炎(AR)はわが国の豚の間に広く存在しているが、その起因菌としては、これまでボルデテラ・ブロンキセプチカ(B.b)のみが考えられてきた。しかし、重症なARの病変からはB.bと同時にパストレラ・マルトリダ(P.m)も分離されるとの報告があった。当所でもAR生および不活化ワクチンの効果が得られない例を検討したところ、P.mが多数分離され、ARを完全に予防するためには、P.mに対する免疫を与える必要のあることが分かった。AR重症例から分離されたP.mの產生する毒素は、モルモットに対する皮膚壊死、マウス脾萎縮および致死ならびに豚の鼻甲介骨萎縮の性質を有していた。またP.mのみの感染試験においても、ARを再現することができた。このようなことから、P.m毒素を精製し、ホルマリンで不活化したトキソイドワクチンを開発した。安全性および有効性が確認されたので、製造承認申請を行ない、日本で初めて平成7年7月に承認を得た。

### (3) 牛用製剤

#### □IBR・BVD・PI3 3種混合生ワクチン

わが国で牛に発生する病気のうち、ウイルスを原因とするものに牛伝染性鼻氣管炎(IBR)、牛伝染性下痢粘膜病(BVD)およびパラインフルエンザ3型感染症(PI3)がある。これらを予防するために、それぞれ単味のワクチンが実用化されているが、ワクチンを単独に使用すると何度も牛に接種しなければならず、多大の労力を必要とする。そこで、これらを混合した3種混合ワクチンの開発が要望された。

IBRウイルスは豚精巣細胞培養弱毒のNo.758-43株、BVDウイルスは豚精巣細胞継代培養弱毒のNo.12-43株、PI3ウイルスは鶏胚細胞培養弱毒のBN-CE株の、それぞれの細胞で培養したものと適量ずつ混合したものである。これらの株を混合しても、仔牛、妊娠牛および泌乳牛に対し、それぞれの単味ワクチンと同様に、安全かつ有効であることが確認された。本ワクチンは昭和60年10月に製造承認を取得し、現在では牛用製剤の中で最も大量に使用されている。

## □牛アデノ生ワクチン

発熱、呼吸器および消化器症状を伴う牛アデノウイルス感染症は、急性の伝染病で、ときに仔牛虚弱の原因にもなる。牛アデノウイルスとしては9型あるが、わが国では7型ウイルスが強い病原性を示している。農水省家畜衛生試験場は、牛アデノウイルス7型の袋井株を30℃でいくつかの細胞で継代し、弱毒TS-GT株を作出した。動物用生物学的製剤協会(動生協会)の3社はこの株の実用化試験を行ない、安全性および有効性を確認した。昭和61年に製造承認を取得した。

## □チュウザン病不活化ワクチン

### ●チュウザン病：

盲目、神経症状、哺乳異常などを示す牛の異常産。原因是まったく新しいオルビ群ウイルスで、分離された地名にちなんでチュウザンウイルスと名付けられたが、今日ではカスバウイルスに分類される。

南九州において昭和60～61年にかけて異常産が多発し、この病気はチュウザン病と命名された。経済的損失が大きいため、ワクチンの開発が期待された。農水省では、牛の異常産予防ワクチン緊急対策事業を企画し、動生協会7社がこれを受け共同研究を行なった。

その結果、カスバウイルスK-47株をBHK-21(C-13)細胞で培養したものをホルマリンで不活化、リン酸アルミニウムゲルを添加したワクチンの完成に至った。安全性および有効性を確認した後、製造承認を申請し、平成2年10月に承認を得た。本ワクチンの使用によって、カスバウイルスに起因する異常産は発生しなくなった。

## □牛異常産AK・KB・AN混合不活化ワクチン

牛異常産の原因病原ウイルスとして、アカバネ(AK)およびカスバ(KB)ウイルスが特定されている。その後、アイノ(AN)ウイルスも牛の異常産に関係していることが明らかとなった。アカバネ病生ワクチンは昭和56年4月に、チュウザン病不活化ワクチンは平成2年10月に、それぞれ製造承認を得ている。これらの2種のワクチンは接種時期が同じであることから、混合が望ましいとされ、さらに新たにANへの対策も加えてほしいとの要望があった。そこで、動生協会3社による共同研究を開始した。

AKウイルスOBE-1株、KBウイルスK-47株およびANウイルスJaNAr28株を、それぞれ適当な培養細胞を用いて増殖させ、ホルマリン不活化後、リン酸アルミニウムゲルを添加し、ワクチン化を行なった。安全性および有効性が確認されたので製造承認を申請し、平成4年3月に承認された。



チュウザン病発症牛

#### (4) その他の製剤・診断液

##### □イムノスペック

母馬の初乳中の抗体が少ないか、何らかの原因で初乳の与えられない場合、あるいは哺乳の十分でないときに起こる、血中免疫グロブリン量の減少は、子馬の発育に影響を与える子馬病あるいは虚弱体質となる。当所はこの治療用として馬血漿から精製し、完全分子型のガンマグロブリン製剤を開発し、平成元年8月に製造承認を取得した。

##### □DHP混合ワクチン

犬ジステンバー (D)、犬伝染性肝炎 (H) および犬パルボウイルス感染症 (P) の3種混合不活化ワクチンを開発し、2年10月に承認を得た。

##### □ビブリオ病不活化ワクチン

アユのビブリオ病は、発生するとその被害の大きいことで知られている。ビブリオ・アンゲイラムA型 (PT-47株) を培養し、不活化した菌液ワクチンで、浸漬法により接種が行なわれる。昭和60年1月に製造承認が得られた。

##### ●ビブリオ病：

養殖アユの病気で、*V.anguillarum*の感染によって発症する。皮膚の発赤、腫脹、潰瘍を伴ない、死に至る。伝播力の強い疾病として養殖業者に最も恐れられている疾病のひとつ。

##### □診断液

診断液としてアカバネウイルス HA 抗原、イバラキウイルス HA 抗原、牛アデノ7型 HA 抗原、牛パラインフルエンザ3型ウイルス HA 抗原、鳥型ツペルクリン、イバラキ牛抗体EIAキット、PI-3牛抗体EIAキット、BVDV牛抗体EIAキットを開発し、それぞれ承認を得た。

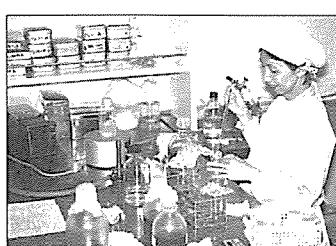


ビブリオ病ワクチンの接種（浸漬法）

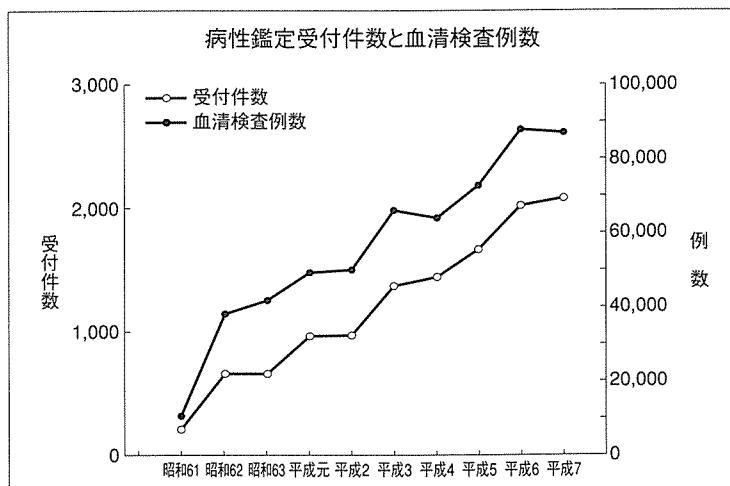
### 3.病性鑑定

当所は動生剤の製造開始以来一貫して、地域畜産家に対する技術サービスとして、病性鑑定を行なってきた。昭和60年にはこのサービスをより充実させるために、センターが設立された。最近では病気の与える経済的損失も、飼養規模の大型なものほど大きくなることが理解されてきた。このため、早めに材料が送られたり、健康診断を求められることも多く、さらに直接材料を持ち来所する者もある。現在は主に鶏の材料を中心に仕事が進められているが、年間受付件数は2,000件、検査例数は80,000例にのぼる。これらの検査成績は、得られた時点で報告し、かつその対策についても相談に応じている。このため、検査に対するユーザーの信頼は厚い。

当所では、これらの病性鑑定材料から、地域に流行している病気の構造を理解できるとして、数年ごとに成績をまとめて公表してきた。強毒型IBDの流行初期、いち早く現行ワクチンの効果を確認公表し、養鶏家に貴重な情報を提供したとして、評価されたこともあった。また、これらの成績あるいは得られた病原体をもとに、さらに研究が進められ、新しい製剤の開発につないだり、製剤の効果を見きわめたりすることにも利用されている。当所の病性鑑定の成績は質の高い情報源として、内外から高い評価を得ている。



病性鑑定検査



#### 4. 製造関連施設の整備

当所では製造および研究開発のため、この10年間に動物関連として次のような施設を新たに建設・設置した。

##### (1) 製造棟の新設 (G棟)

動生剤関連の製造および研究開発施設のあった京町研究所が、熊本市の都市計画推進に関わったため、清水研究所本所に新製造棟を建築し移転しすることとなった。平成5年1月22日、総工費約30億円を要し、G棟が竣工した。本製造棟は、生産工程の大幅な省力化を実現し、GMP基準に適合した施設である。

##### (2) SPF豚舎

実験および検定用の動物として、特定病原体不在 (SPF) 豚が要望された。阿蘇支所において一時期小規模の豚舎で生産を続けていたが、実験動物としての増頭の要望が強くなったので、施設を拡充することになった。SPF豚舎は842m<sup>2</sup>で、平成元年2月に総工費2億円をかけて竣工した。生産頭数は年間約500頭である。

##### ● G棟 :

鉄骨2階建て約5,000m<sup>2</sup>。組織培養製造設備、ファーメンター培養設備、オイルアジュバント不活化製剤プラントを集結し、大容量製剤の分注・充填・包装ライン等も設置。HEPAフィルターによる無菌空調を完備し、温・湿度制御、差圧制御が施されているほか、設備および更衣等のソフトによりゾーニングがなされ、器具・器材および製剤は工程に従いワンウェイ方式がとらわれている。



G棟（南側）

G棟（北側）



SPF豚舎（阿蘇支所）

## 5. 将来への展望

### (1) 動物用ワクチンの方向

多頭羽飼育が進むなかで、動生剤は将来も、病気予防の手段として、また畜産物生産資材の1つとしての役割を担うことが期待される。動生剤としては安全性および有効性が高く、安価で、使いやすいものが望まれる。

動生剤に求められる安全性については、接種動物の、最終的に目的とする生産性を阻害しない範囲で副作用は許容される。副作用はできるだけ発生しないほうが好ましいとする考え方と、免疫が強くできるので致し方ないとする意見がある。これからますます進む多頭羽飼育の時代に、動生剤は副作用の有無よりも、生産性に影響を与えない範囲でより免疫力の強いものが指向される。

有効性については安全性と関連がある。今後、有効性は安全性より重視される方向に進むと考えられる。有効性は免疫の高さ、種類およびその持続に絞られる。不活化製剤では、最近使用されるようになったオイルよりもより高い効果の期待できる、また細胞性免疫もできる新しいアジュバントの開発が期待される。そのことによる接種回数減少による省力化が目指す方向となるだろう。

安価な製剤は製造方法の改善、改良を模索することによって得られる。原価の高い発育卵から培養細胞へ、瓶培養からビーズ、浮遊あるいはタンク培養などへ、さらに初代培養細胞より継代培養細胞に培養方法を移すことによって、ある程度原価は低減できる。生製剤では、弱毒の進んだものに比較し、中間毒のものでは増殖が良く、ワクチン投与時の免疫に必要な量も少量でよいため、原価低減につながる。また、不活化製剤では、コンポーネント化、組換えなどの製剤は培養技術の進歩、精製技術の進展により、より安価な製剤が生産できるようになる。経済的価値を有する動物に応用する製剤は、その価値に見合うだけの安価なものでなければ実用化できない。技術の進歩のみが安価な製剤を作ることができる。動生剤には省力的な使いやすいことが望まれている。使用する目的、時期が同じものについては混合製剤とし、1回の接種で数種の病気に対する免疫が与えられるような製剤設計にすべきである。このことにより省力ができ、ユーザーの労務費の削減もできる。安価な

製剤というなかには労力削減も含まれる。今後は混合製剤が中心となるであろう。

将来、バイオテクノロジーの進展に従い高い生産量が得られるようになると、次のような製剤も動物に応用が可能となろう。第2世代の製剤として、病原微生物の構成タンパクのうち、防御に関わるタンパク遺伝子を大腸菌、酵母、昆虫細胞あるいは哺乳動物細胞に組み込み発現させるサブユニット製剤、また1つの方法として、羊や山羊などの動物に微生物の遺伝子を導入し、乳腺で目的の抗原または抗体を発現させ、精製して製剤を作る、トランスジェニック動物の利用などである。経済的に成立するものとしては、経口投与による腸管感染症などが目標となる。抗体産生を誘導するB細胞エピトープおよび細胞性免疫を誘導するT細胞エピトープを化学合成し、アミノ酸8～10個程度からなるペプチドを利用するエピトープ製剤も考えられる。このような製剤は、変異のおこりやすい病気への対策として、迅速かつ的確に対応できる。さらに、弱毒ウイルス製剤または弱毒細菌製剤をベクターとして、これらに抗原タンパク遺伝子を組み込んだベクター製剤は、免疫効果をベクターの免疫誘導力に依存している。また、病原微生物のDNAプラスミドを直接筋肉内に接種する製剤、あるいは経口投与より免疫効果の期待できる食餌性の製剤も考えられている。これらの遺伝子導入、DNAさらに食餌性製剤は第3世代のものと考えられる。

これまでに述べてきた製剤は、いずれも理論のみでなく動物製剤では実用化され得るもので、時には人体用に応用されるよりも早く実現する可能性のあるものもある。このような製剤実用化を目指すことも必要である。

## (2) 当所の取り組み

動生剤に対する当所の取り組みは、ここ10年間、主に畜産関連製剤、ことに鶏製剤を中心開発が進められた。単味製剤の開発、さらにその混合化、その後引き続きオイルアジュバント化に積極的に取り組んで、すでに多数の製剤を上市してきた。さらに現在では豚用製剤を中心として展開している。単味および混合製剤の開発、豚用のオイルアジュバントにも積極的に取り組んでいる。また豚のマイコプラズマ、豚の繁殖呼吸障害症候群および鶏サルモネラ症の製剤については、海外企業と

の連携のもと、それぞれ開発を進めている。

一方では、最近問題となっている豚の流行性下痢、鶏の高度病原性IBD、頭部腫脹症候群などの感染症に対する製剤の開発が急がれてい

る。  
さらに、新しいバイオテクノロジーを使用し、MDウイルスに各種の病原体遺伝子を組み込んだ、多価生製剤の研究にも積極的に取り組んでいる。MDおよびND二価製剤は実用化試験の段階にある。またNDのDNA製剤も可能性があると報告しているが、その後も検討を続

けている。  
最近では、大腸菌O-157あるいはサルモネラ菌などのように、動物の保有する微生物が人に対して病原性を示すことが問題となっている。動物に対する病原性がない、あるいは、弱い微生物についても、公衆衛生学的な立場から、微生物保有量を減らすための製剤も重要となる。このような製剤の経済的な評価には、人間の健康危険評価も加えられるべきであろう。これらの製剤にも積極的に取り組んでいる。

また、社会の高齢化にあって、伴侶動物の重要性は言をまたない。伴侶動物に対する、新しい第2あるいは第3世代の製剤を指向する必要がある。

当所は、動生剤の理想の姿に1歩でも近づけるよう研究開発態勢を整え、安全、有効かつ安価な製剤の開発・供給を目指し、努力している。

●豚流行性下痢（PED）：  
昭和63年にウイルスが分離された新種の病気。水様下痢が特徴で、離乳豚と成豚は重症傾向となる。

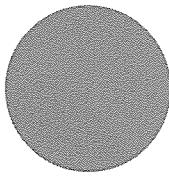
●頭部腫脹症候群（SHS）：  
鶏に発生する。頭部、特に目の周囲の腫脹を特徴とした新しい病気。初発は1970年代の南アフリカ。日本では昭和61年に初めて報告された。原因是七面鳥の呼吸器病病原体であるturkey rhinotracheitis virus (TRT)。



SHS 発症鶏



第VI章  
「臨床検査試薬のこの10年」





## 1. 臨床検査試薬の市場動向

臨床検査では、昭和50年代に酵素活性を利用した測定法が発達し、また自動化も進められていった。それに伴なって、試薬の市場は50年の122億円が60年には1,500億円にまで急上昇し、今日の市場がほぼ形成されていった。

その頃は、検査用の試薬に法的位置づけはなく、製造承認申請が要求されなかつた時代であった。

臨床検査試薬が法的に位置づけられたのは60年で、薬務局長通知により「体外診断用医薬品」の定義が定められ、製造承認事項が薬事法の範疇として取り扱われることとなった。62年にはGMP自主基準も設けられ、その地位が確立され、品質の確保と安定供給について重大な責任と義務を持つこととなった。

しかしそ後の市場は、メーカー・検査センターの急増に、保険点数改定も相まって、競争が激化し価格が急速に低下していった。

特に生化学的検査試薬は価格低下が著しく、当所は余儀なくこれまでの歴史に幕を降ろさざるを得ない事態となり、59年発売の尿素窒素測定試薬を最後に、免疫学的検査試薬の開発に重点を移すことになった。



臨床検査試薬開発室

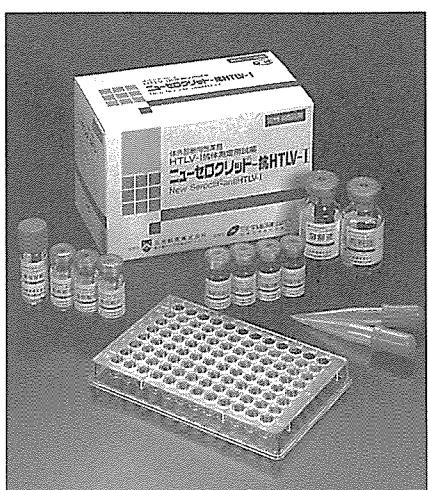
## 2. 試薬開発の変遷

従来の技術を基に開発された新製品は、間接赤血球凝集反応を原理とするセロクリットーHBs、セロクリットー抗HBs（昭和56年発売）、梅毒抗体検査試薬のRPRテスト“化血研”（51年）、セロクリットーTP（60年）、甲状腺自己抗体検査試薬のセロクリットーTG・セロクリットーMC（56年）等である。さらに平成元年リコンビナント抗原を用いた初めての試薬、B型肝炎ウイルスCore抗体検査試薬セロクリットー抗HBcも開発した。

また、精度管理用血清の分野でも、47年、正常域プール血清ネスコールXを開発したのに続いて、異常域のネスコールXA、分析値をつけたセラクリアN、NA、LP等を開発し、平成2年には従来の動物由来酵素に代えて、組織培養等により得られたヒト型酵素を添加したセラクリアHEを開発して、施設内精度管理および施設間差の是正に貢献している。ネスコールは7年、凍結乾燥品から、溶解液が不要な凍結液状品に切り替えた。

これに続いて、モノクローナル抗体を応用した新しい診断試薬やEIA試薬、そして人工担体の開発に取り組んだ。

EIAでは、高感度（数百pg/ml）のTSH、HBs抗原測定キットの開発に成功し、当所臨床検査センターの特色でもあるマスククリーニングの試薬として、クレチン症および副腎皮質過形成症の測定キットも開発した。



臨床検査試薬開発室での実験

最近は血漿分画製剤部門との連携を強化し、EIAを原理とする凝固関連因子測定試薬の開発に力を入れている。

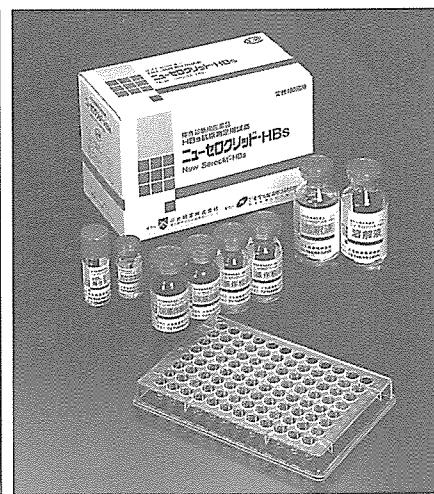
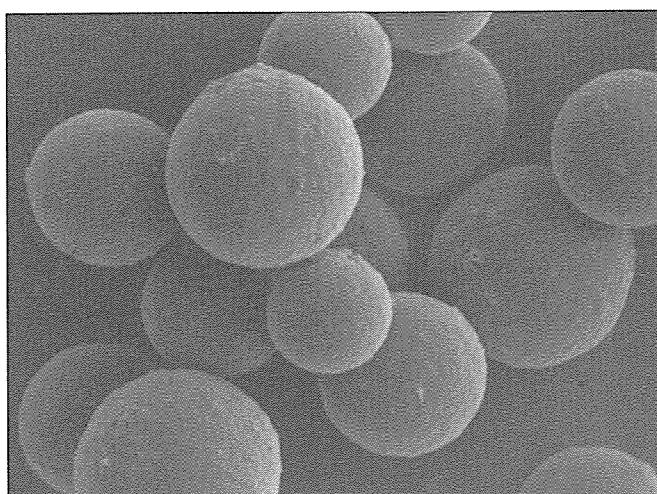
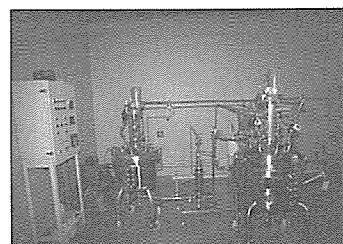
一方、人工担体の開発は、当所の長年の夢であった。従来、凝集反応用担体として用いてきた動物赤血球は、本来の抗原抗体反応以外の非特異凝集反応を起こしやすいことが問題だったからである。

昭和63年、熊本大学工学部・平山忠一教授と共同で、合成ポリアミノ酸をコンプレックス・コアセルベーション法により粒子化したポリアミノ酸粒子の開発に成功し、当所独自の人工担体が誕生した。

その後、セロクリットシリーズの動物赤血球をポリアミノ酸粒子に置き換え、ニューセロクリットシリーズとしてHBs抗原、HBs抗体、HTLV-1抗体、梅毒TP抗体の検査試薬を順次開発した。

ニューセロクリットシリーズは、市販人工担体のなかで最も非特異反応が少ないとこと、比重が大きいため判定時間が短いことが評価され、平成5年度HBs抗原測定試薬市場の約35%を占めるまでに至っている。

人工担体プラント



人工担体の電子顕微鏡像（2次電子像）

### 3.組織の変遷

臨床検査試薬の製造部門は、昭和48年より研究開発部試薬製造チーム、57年より研究開発部試薬製造課、60年より第1製造部第3課へと変わってきた。

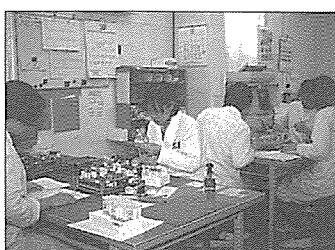
一方、臨床検査部門は23年に発足以来臨床検査課であったが、60年に臨床病理部臨床検査センターと改称した。

平成元年、両者は試薬プロジェクトチームとしてまとまり、6年9月、さらなる飛躍をめざし試薬課、開発室、臨床検査センターの3セクションからなる試薬・臨床検査部として独立したのである。

### 4.地域医療に貢献する臨床検査業務

昭和62年10月、臨床検査センターは分析装置・システムを一新し、検査精度を向上させた。その後、平成6年2月に新たに汎用コンピュータを増設、データ管理、精度管理プログラムなどがより充実した。同時に血清自動仕分けシステムを導入、業務の効率化・スピード化が構築された。

検査内容は、病理・細胞診を除く微生物、生化学、血液、血清、一般、RIA 等ほぼ全分野の項目を受託。約250項目にも及ぶ。



臨床検査検体受付



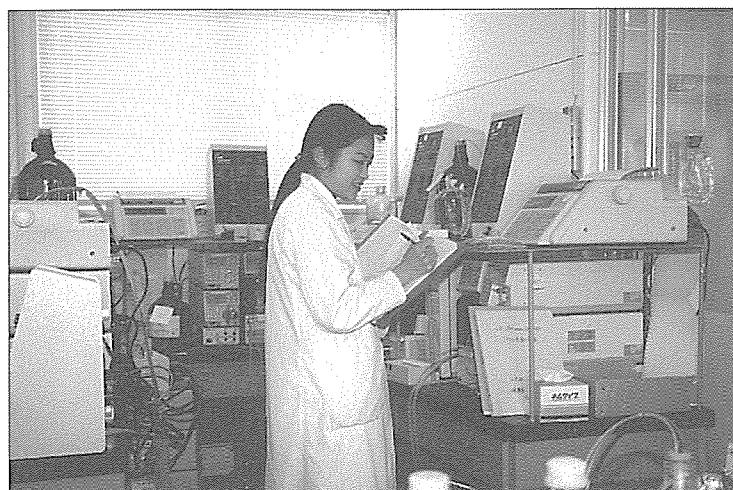
臨床検査センター／細菌室

一方、マスククリーニング検査の分野では、52年10月から開始された先天性代謝異常症（フェニルケトン尿症など）、ガラクトース血症、54年10月開始のクレチニン症、60年1月開始の小児神経芽細胞腫の検査に加え、平成元年1月より副腎過形成症検査を実施している。

当所は、福岡県、福岡市、北九州市、熊本県、宮崎県の九州3県5自治体分のスクリーニング検査を、開始当初からすべての項目について受託しており、平成6年度の検体数は、代謝異常・クレチニン症が8.4万件、神経芽細胞腫が7万件に上っている。

また、2年4月からは熊本大学医学部小児科・松田一郎教授、熊本市衛生部との共同研究で、1歳6ヶ月児を対象とした高脂血症スクリーニング検査をスタートさせている。スクリーニングのためのApoB測定用ELISA法試薬を開発して、6年度から熊本市の事業として、年間約6,500人の検査を受託するなど、この分野でも実績を積み重ねている。

当所は、検査センター開設当初から、検査成績の精度管理の徹底に力を注いでいる。臨床検査の精度管理については、61年以降法的規制が強化されたが、それに対応して内部精度管理基準を強化していった。その結果、3年には、日本衛生検査所のマル適登録衛生検査施設となり、7年には、厚生省の外郭団体である財団法人医療関連サービス振興会より、医療関連サービスマーク認定を受けた。



先天性代謝異常検査



先天性代謝異常検査封筒の山





第VII章  
「研究開発のこの10年」



## 1. 医薬品開発新時代の到来

### (1) バイオテクノロジーの開幕

バイオテクノロジー、すでに一般に定着した言葉である。もともとは、バイオロジー（生物学）とテクノロジー（技術）の合成語で、遺伝子組換え実験が行なわれるようになった昭和45年頃から使われだしました。

研究の歴史は、32年、センダイウイルスの発見に遡る。それまで自然界では、別個の細胞どうしの融合は起きないと考えられていたが、このウイルスは細胞融合能をもつことが判明。以来、この分野の研究が進み、50年、モノクローナル抗体を產生するハイブリドーマ法の開発により、細胞融合技術が確立され、広く応用されるようになった。

一方、生命現象の基本である遺伝子を自由に操作する、初めての組換え実験が行なわれたのは、47年。遺伝子組換えの歴史は細胞融合より新しいが、その源は28年のWatson・CrickによるDNA二重らせんモデルであり、制限酵素（はさみ）、リガーゼ（のり）など、遺伝子操作に不可欠な各種酵素の発見が基盤となっていることは周知のとおりである。その後、この技術は遺伝子工学へと急速に発展した。52年、ソマトスタチンの大腸菌での生産に成功するや、次々と宿主・発現ベクター系が開発され、53年インスリン、54年ヒト成長ホルモン、55年インターフェロンの大腸菌での生産へと続いていった。



菊池研究所壁画・クォーク（池邊教氏作）

#### ●センダイウイルス：

マウス、ラットの呼吸器疾患の原因となるウイルスで、バラミキソウイルス科に分類される。パラインフルエンザ1あるいはHJV(hemagglutinating virus of Japan)とも呼ばれる。

#### ●ソマトスタチン（成長ホルモン放出抑制ホルモン）：

体内に広く分布し、多くのホルモンや神経伝達因子を抑制する。

#### ●宿主：

特定の遺伝子を組み込んだプラスミド（ベクター）を増殖させる細胞。現在、大腸菌、酵母、哺乳動物の培養細胞などが使用されている。

#### ●ベクター：

遺伝子組換えで、特定の遺伝子を組み込んで宿主細胞内に運びこむDNA。

#### ●インターフェロン：

抗ウイルス活性をもつタンパク質の総称。抗腫瘍免疫、感染防御に重要な役割を果たす。 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 型の3種類あり、現在医薬品として $\alpha$ は天然型および遺伝子組換え型が、 $\beta$ は天然型、 $\gamma$ は遺伝子組換え型が発売されている。適応症は、B型およびC型肝炎、腎癌など。

そして、47年、世界で初めて遺伝子組換え技術をもって、量産したインスリンが発売された。この衝撃的なニュースは、バイオ医薬品時代の到来を告げるものであった。

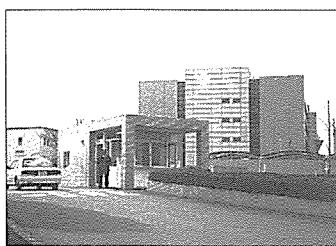
## (2) 菊池研究所の始動

当所もこのような時代背景のもと、昭和55年に遺伝子操作研究チームを発足させ、B型肝炎をターゲットに、遺伝子組換えワクチンの開発を開始した。その2年後には、モノクローナル抗体の研究にも着手したが、いずれも他に先駆けた取り組みであった。

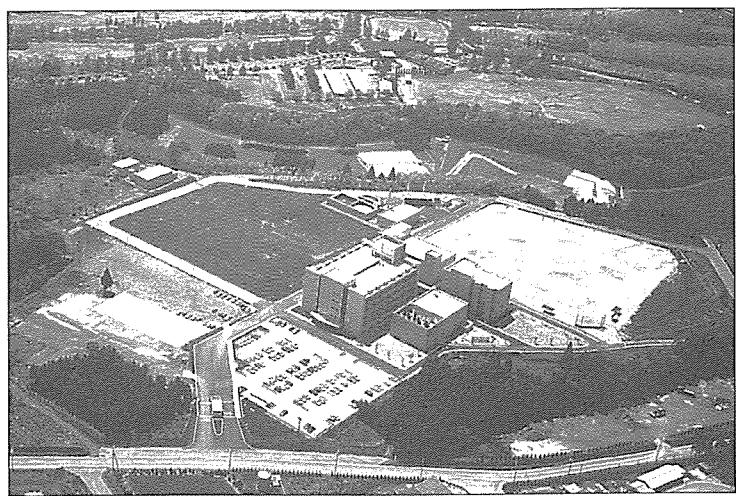
60年、遺伝子組換えB型肝炎ワクチンが完成し、臨床治験へ進んだ。プラズマ由来B型肝炎ワクチンの研究開発がベースにあったこともあり、研究チームの発足から、わずか5年で国内初の快挙を成し遂げることができたのである。

くしくも、組換えB型肝炎ワクチンの成功と同じ年、菊池研究所が誕生した。長年蓄積してきた免疫学、微生物学などの技術に加え、バイオテクノロジーの本格的な研究開発新時代が始まったのである。

新しい時代に十分適応できる研究開発体制を整えるため、同年10月、組織改革が行なわれた。研究開発部に加えて、研究管理部および臨床病理部を新設して3部門体制とし、専門化と機動力の向上を図ったのである。研究開発部は、新たな研究テーマに対応できるよう“研究室”体制（免疫生物/分子遺伝/化学/ウイルス/細菌・生化学/家畜衛生の6研究



菊池研究所正門



菊池研究所の全景（昭和 61 年）

室およびRIセンター）をとった。研究管理部には、開発管理課・情報調査課・学術開発課が置かれ、臨床病理部には、実験動物、安全性試験、病性鑑定、臨床検査の各センターが設置された。

### (3) 大量培養・精製技術の確立

研究開発の段階から臨床開発に移るためにには、製剤化の研究をはじめ、多くのハードルをクリアする必要がある。さらに遺伝子組換え製品の場合は、これまでにない大量培養・精製法などの量産化技術を確立しなければならない。

このようなことから、昭和62年2月、製品化研究および臨床試験用治験薬の製造を専門に行なうため、試作研究課が新設された。同課は、組換えB型肝炎ワクチンの製品化を目的として編成されたプロジェクトチームが、その前身である。組換えB型肝炎ワクチンは、同年3月に2,000ℓの培養槽2基を備えた製造棟が竣工して、量産体制に入っていった。

平成2年8月には、この製造棟に隣接して試作棟を増設し、製品開発のスピードアップとGMPに適合した治験薬の製造能力の向上を図った。試作棟は、それぞれに培養・精製設備を備えた製造室を6室有しており、複数の開発を並行して行なうことができる。試作棟での初めての開発対象となった、胎盤由来の抗凝固タンパク質の開発では、ビームゲンの開発で培った組換え酵母菌による量産化技術が威力を發揮し、開



菊池研究所竣工式（昭和60年11月）

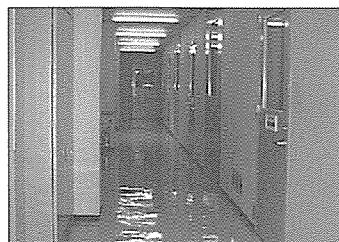
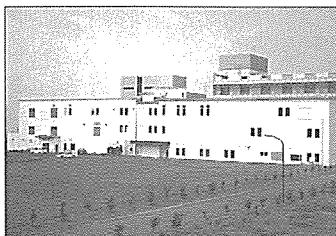


菊池研究所実験室 / 廊下

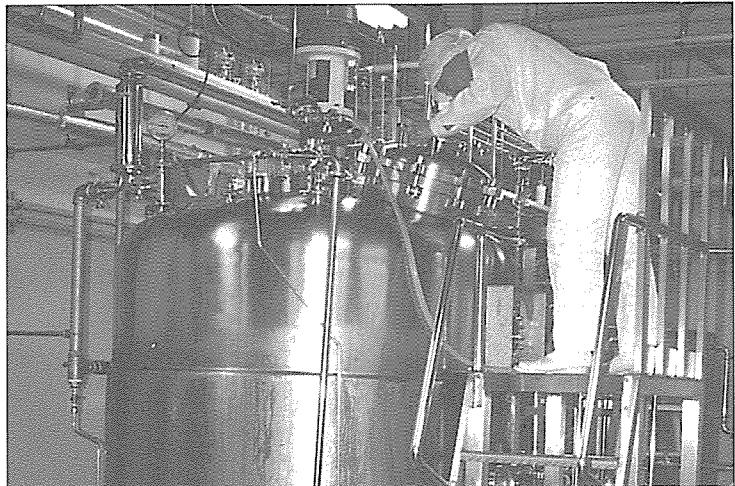
発着手から1年余りで年間数百グラムの生産が可能となった。続く血栓溶解剤（tPA）の開発では、組換え大腸菌の高密度培養技術と、封入体からのリフォールディング技術を新たに確立し、さらに、ヒト型化抗HIVモノクローナル抗体の開発では、動物細胞の大量培養・高発現技術を確立した。これらの量産化技術の開発と同時に、タンパクの構造・機能解析技術も高度化され、製品の高品質化に寄与することになった。

こうして、基礎研究から製品化へ、新製品の早期開発へ向けた体制は充実していった。組換えB型肝炎ワクチンの開発を契機に確立した、組換えタンパクの大量培養・大量精製技術、そしてタンパクの構造解析技術が、新しい医薬品開発への道を拓いていったのである。

菊池研究所試作棟（南側）



試作棟・廊下



細胞の大量培養装置 2,000 ℥ タンク

## 2.研究開発の新たな展開

### (1) 革新技術の進展

この10年の初期における活動の中心は、これまで築いてきた免疫学やウイルス学をベースに、バイオテクノロジーを応用したワクチンや試薬の研究開発であった。予防薬から治療薬への展開も図り、ヤマサ醤油株式会社と共に、デオキシコホルマイシン（DCF、商品名：コホリン）を開発した。当所にとって初の化学療法剤の誕生であった。そして、遺伝子組換え、あるいはモノクローナル抗体の研究を進め、新しい分野を開拓していったのである。

世界のバイオテクノロジーは、この10年間に画期的な発明や発見が相次ぎ、急展開した。特に、昭和60年のPCR法の開発は今世紀最大の発明といわれている。この方法によって、従来1ヵ月を要していた実験が、たった1日で可能となり、DNAの解析能力が飛躍的に高まり、遺伝子工学の可能性が大きく広がっていった。当所はいち早くPCR法を導入し、非A非B型肝炎ウイルスの研究を進めていく過程で、未知遺伝子增幅法を開発した。合成リンカーを用い、塩基配列情報がない遺伝子でも増幅できる方法で、従来のPCR法の欠点を克服する、画期的なものであった。

さらに、63年には特定遺伝子のみを破壊したノックアウトマウスの登場によって、遺伝子ターゲッティングがスタートし、モノクローナル

●デオキシコホルマイシン（DCF/一般名ペントスタチン）：  
リンパ球の代謝に重要な働きをしているアデノシンデアミナーゼの阻害剤。昭和51年、ヤマサ醤油がアスペルギルス菌から発見した。成人T細胞白血病(ATL)およびヘアリーセル白血病(HCL)の治療薬として、平成6年4月に製造承認を取得した。稀少疾病用医薬品にも指定されている。

●PCR (polymerase chain reaction)法：  
複製したいDNA領域の両端を2種類のプライマー（核酸合成に必須のオリゴヌクレオチド）で挟み、耐熱性DNA合成酵素（ポリメラーゼ）を用いて、試験管内でDNA合成を繰り返させることにより、極微量の試料から特定のDNA領域を数百万倍に増幅して取り出す方法。  
本法を発明した Mullis 博士らは、1993 年ノーベル化学賞を受賞した。



若い研究員（細胞の観察）



抗体では、ヒト型化改変抗体の技術が開発され、平成3年には世界初のヒト型モノクローナル抗体治療薬の発売に至った。コンピュータによる分子設計も実用化され、創薬技術は飛躍的に加速していく。このように新しい技術が次々と生まれるなか、当所はこれらの技術をいち早く取り入れ、多くの成果を生み出した。C型肝炎ウイルス(HCV)コア抗体診断薬、HIV感染防御効果が確認された抗HIV中和抗体などは、いずれも世界に先駆けての成功であった。

## (2) 肝炎の撲滅を目指して

### ●オーストラリア抗原(HBs抗原)：

Blumbergらがオーストラリア原住民の血清中から発見した抗原。オーストラリア抗原と呼ばれたが、その後B型肝炎ウイルスの表面抗原(HBs抗原)であることが判明した。

当所は一貫して肝炎ウイルスを研究している。その歴史は昭和45年にまで遡る。昭和40年、オーストラリア抗原が発見され、大河内らによって輸血後肝炎との関連が示唆されたのと時を同じくしていた。当所の肝炎ウイルスの研究に対する熱意と努力が、バイオテクノロジーと結合し、組換えB型肝炎ワクチンおよびA型肝炎ワクチンの開発、さらにHCV遺伝子のクローニング、世界初のHCVコア抗体診断薬の成功という、数々の快挙を生んだのである。

なお、平成2年3月、組換えB型肝炎ワクチンの開発成功に対して大河内記念技術賞が授与された。

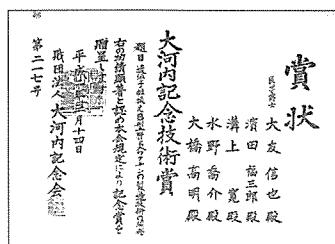
### ●A型肝炎(HA)：

ビコルナウイルス科ヘパトウイルス属に分類されるA型肝炎ウイルス(HAV)の経口感染により引き起こされる感染症。HAVは1947年に発見された。

1986年、米国立科学アカデミーの医学院は世界における年間患者数を500万人、死亡者数を1万4千人と推定している。わが国においても年間10～20万人が罹患していると推定されている。

### □A型肝炎ワクチンの成功

昭和56年、厚生省A型肝炎ワクチン研究班が組織され、国立予防衛



大河内賞の受賞式(平成2年3月)

生研究所(予研)を中心にワクチン開発がスタートした。化血研、千葉血清研究所、デンカ生研は、予研よりウイルス株KRM003と細胞株GL-37の分与を受け、組織培養不活化凍結乾燥ワクチンの開発に成功した。欧米のメーカー(SKB、メルク)がアルミゲルワクチンであるのに対し、当所のものはアルミゲルフリーの凍結乾燥ワクチンであり、保護剤としてのチメロサールも添加していない。 $0.5\mu\text{g}$  ( $0.5\text{ml}$ ) 3回接種(0、1、6ヶ月)により、100%の抗体陽転率を示した。平成4年、製造承認を申請し、平成6年10月に認可され、商品名エイムゲンとして発売された。

#### □ C型肝炎ウイルスの追求

A型、B型肝炎ウイルスが発見され、それぞれの肝炎の診断が的確に行なえるようになると、A、B型以外の肝炎の存在が明らかとなった。当時はまだ非A非B肝炎と呼ばれ、輸血後の感染が深刻な問題であった。ちなみに、わが国においては全輸血患者の20%に輸血後肝炎が発生していた。

世界中の研究者たちが競ってその原因を探索していたが、当所も昭和50年代から、非A非B型肝炎ウイルスの研究に取り組んだ。チンパンジーを用いた感染実験、感染血液からのウイルス分離など、何度も試みるが、依然としてウイルスは見つからなかった。それまでのウイルス分離方法は、組織培養あるいは動物に感染させることによってウイルスを増殖させ、免疫血清学的手法あるいは電子顕微鏡で確認するというものであった。悶々とした時が10年以上続いた。

#### ● B型肝炎(HB) :

ヘパドナウイルス科に分類されるB型肝炎ウイルス(HBV)の非経口(主に血液・体液)感染により引き起こされる。一過性と持続性の感染があり、母子感染ではキャリアとなる。

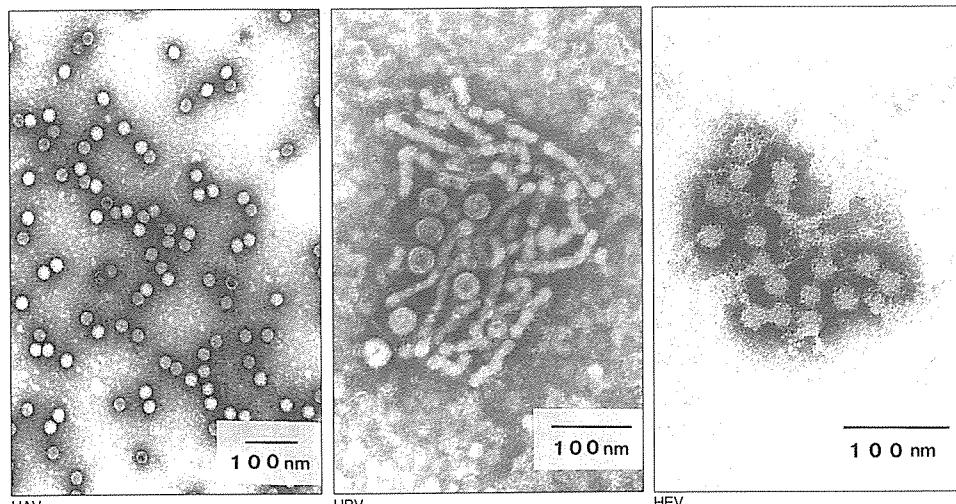
#### ● 輸血後肝炎 :

昭和47年秋に輸血用血液のHBs抗原のスクリーニングが導入されたが、その後も受血者の20%弱に輸血後肝炎が発生した。平成元年11月よりHBc抗体および第1世代のHCV抗体(C100-3)の検査が加えられた結果、それまで受血者の0.25%に見られた輸血後B型肝炎は3年にはゼロとなり、輸血後C型肝炎の発生率は3~5%に激減した。4年からは第2世代HCV抗体検査が導入されている。

#### 輸血後C型肝炎の推移

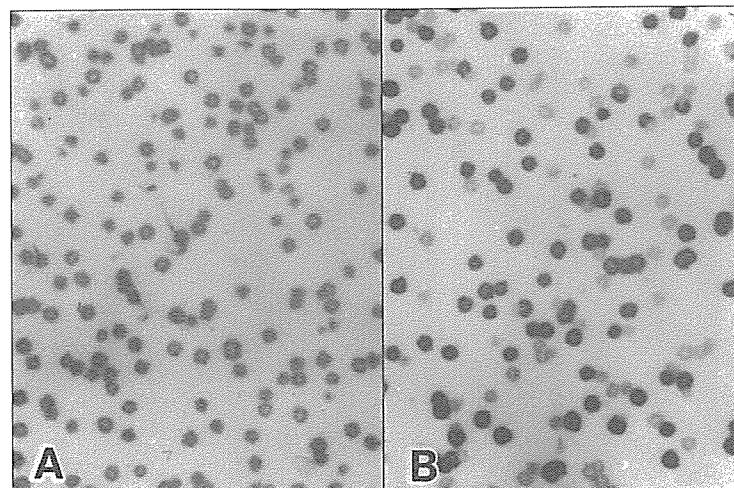
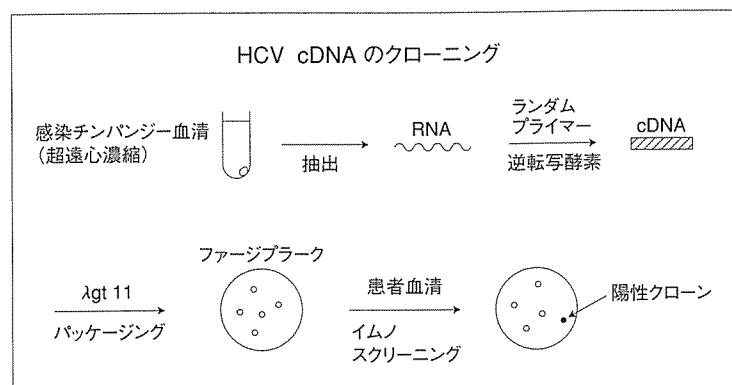
年	検査方法	輸血後C型肝炎発症率
1980-85		16.07%*
1987-89		7.72%*
1989.12	HCV抗体検査導入 (1st gen.)	
1990		2.09%
1991	HCV抗体検査導入 (2nd gen.)	
1993		
1994		0.26%

\*:非A非B型肝炎  
西岡久壽司:輸血後B型肝炎・C型肝炎予防の現状と課題  
Technical Information No. 119, p1-4, 1994.他



A型、B型、E型肝炎ウイルスの電子顕微鏡写真

そのような折、当所は日本大学医学部第1病理学・志方俊夫研究室へ研究員を派遣し、共同でHCV遺伝子の分離同定を検討していた。方法としては、ウイルスが存在すると思われる血清から無作為に核酸を抽出して、これをクローニング後、大腸菌で発現させ、感染患者または感染チンパンジーの血清を反応させる、分子生物学的手法を用いた。従来のウイルス学的手法とはまったく異なったものである。その結果、患者血清に特異的に反応するクローンが得られた。ところが、昭和63年、米国カイロン社は、病原ウイルス遺伝子を分離しその全容をほぼ明らかにしたと発表した。この時から非A非B型肝炎ウイルスはC型肝炎ウイルス（HCV）と呼ばれるようになった。我々がクローン化したHCV遺伝子（C8-2）はカイロン社のそれと同じであったことが、後に明らかとなった。



イムノスクリーニング A:陰性クローン B:陽性クローン

HCV遺伝子の解明は、その後の研究方法に大きな変革をもたらした。タッチの差で後れをとったが、この成功は大きな自信となり、新たな技術革新の一歩となったのである。

### (3) 肝炎の診断薬への応用

#### □第2世代HCV診断薬を開発

HCV遺伝子の解明は診断薬の開発へと発展した。カイロン社は、初めて遺伝子組換えにより非構造(NS)領域3~4を用いたC100-3抗体検出系を開発。C型肝炎の診断法として最も早く、臨床の場で使用されることとなった。わが国では平成元年から、日赤血液センターのスクリーニング検査に導入され、輸血後肝炎の発生はそれまでの1/3から1/4にまで著明に減少した。

当所では、HCVC8-2のクローナンを基に、そのエピトープを合成ペプチドで作製し、NS抗体検出キットKCL-163を開発した。KCL-163はNS4とNS5領域を用いており、C100-3抗体検出系とほぼ同等の検出率を有するが、C100-3抗体検出系で検出できない陽性例も検出可能である。

さらに、当所で独自に解析したHCVの全塩基配列を基に、HCVのコア領域のエピトープを発現タンパク、合成ペプチドを用いて解析し、その主要なエピトープが1から120番目までのポリペプチド上に存在することを明らかにした。この結果を基に、HCVコア領域の1から120番目に相当する部分を大腸菌に発現させたJCC抗原を用いた、コア抗体測

#### ●エピトープ：

抗原物質を構成している構造の一部で、抗体と結合する部位あるいはT細胞によって認識される部位。特異的な免疫応答を誘導する部分で、抗原決定基ともいう。



定系JCC-2の開発に成功した。KCL-163とともに、平成5年、発売に至った。

JCC-2は、コア抗体測定系としては世界初で、NS抗体測定系に比べ検出感度が高く、HCV RNA陽性例のほとんどを検出可能である。また、JCC-2抗体値は、HCV RNA陽性例では高値を、HCV RNA陰性例（過去の感染例）では低値を示し、HCV RNAの消長と相関して推移することから、HCV感染の予後診断や感染既往の診断等に有効である。さらに、インターフェロン治療によりHCV RNAが消失したC型肝炎の症例においては、JCC-2抗体値は、1年内に治療前の抗体値の50%以下に低下していることから、インターフェロン治療後の抗体値の推移から治療効果の判定に有効であり、HCVコア抗体値精密測定として、臨床の場で大きな成果を發揮している。

#### ● E型肝炎(HE)：

カリシウイルス科に分類されるE型肝炎ウイルスHEVの経口感染により起こる。主に熱帯、亜熱帯の開発途上国でみられる。

#### □ E型肝炎の研究

日本大学医学部第1病理学・志方教授と肝炎全般の共同研究を展開している最中、ミャンマーで流行したE型肝炎と思われる患者の糞便抽出材料が持ち込まれた。当所の動物実験感染エリアで、アイソレーターに飼育されたカニクイザルによる感染実験を行なったところ、感染発症に成功し、その胆汁中に膨大な量のHEV粒子を発見した。この材料からウイルス遺伝子を単離し、その組換え発現タンパクからのアミノ酸情報および塩基配列からの情報により、診断に適する部位を見い出した。そして、その部位の合成ペプチドを用いた試薬を開発し、厚生省研究班の仕事として、国内の非A非B非C肝炎患者血清を調べたところ、海外渡航者と思われる患者から陽性者が確認されたものの、国内での流行はほとんどないと結論が得られた。

この研究は短期間のものであったが、わが国におけるE型肝炎の実態把握に十分な貢献をした。

#### (4) AIDSへの挑戦

##### □モノクローナル抗体の進歩

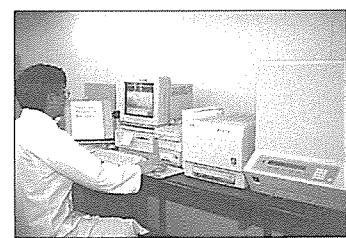
モノクローナル抗体は抗原特異性が強く、目的とする抗原分子に直接反応して生物活性を発揮することから、物質の同定、分子機能の解析に威力を発揮するばかりでなく、疾患の診断から治療まで幅広い応用が可能である。しかし、マウスで作製したモノクローナル抗体は、ヒトに投与する場合、抗原性が問題となる。昭和50年にモノクローナル抗体作製技術が確立して以来、ヒトに抗原性を有しない抗体の作製は大きな課題であった。

ところが、59年、抗体の可変(V)領域をマウス由来、定常(C)領域をヒト由来に置き換えるキメラ抗体の作製、その2年後にはマウス由来V領域の抗原認識部分である相補性決定領域(CDR)のみをヒト抗体に移植する、改変抗体の作製技術が確立された。こうして、よりヒト型に近いモノクローナル抗体の開発が可能となつていったのである。

当所も57年以来、ヒト型化抗体の開発に取り組んできたが、ついに63年、世界で初めてヒト免疫不全ウイルス(HIV)中和抗体のマウス/ヒトキメラ抗体<C<sub>β</sub>1>の作出に成功した。熊本大学医学部第2内科・高月教授グループが、世界に先駆けてHIV感染を阻止する中和抗体<マウス抗体0.5<sub>β</sub>>を発表後、直ちに抗HIVマウス/ヒトキメラ抗体キメラ抗体の共同開発を開始し、それからわずか6ヵ月後の成果であった。当時は、まだPCRやDNAオートシーケンサーが導入されていなかった

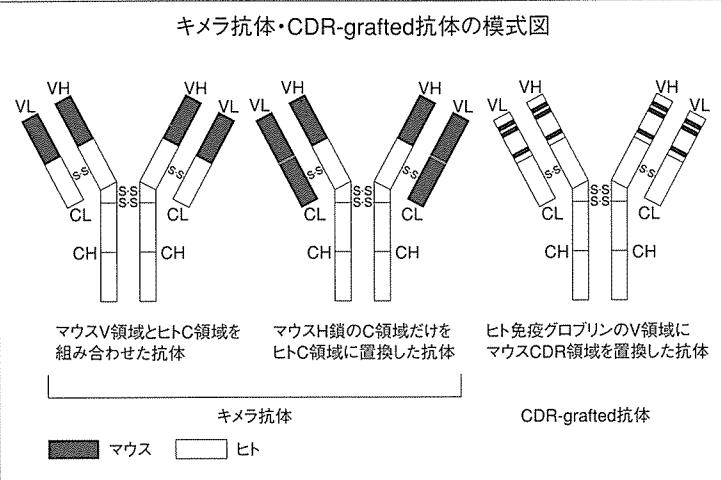
##### ●キメラ：

ギリシャ神話に出てくる、ライオンの頭とヤギの胴とヘビの尾をもつ怪物キメラが語源。遺伝的に異なった2種以上の細胞組織が1つの個体(器官)内に共存する状態。



DNA オートシーケンサー

キメラ抗体・CDR-grafted抗体の模式図



##### ●可変領域 (variable region-V領域)・定常領域 (constant region-C領域)・

##### 相補性決定領域 (complementary determining region-CDR領域)：

抗体は一对のH鎖とL鎖からなるが、それぞれのN末端から約110個のアミノ酸配列は抗体によって異なるので、可変領域という。それ以外の部分は一定の構造をしているので定常領域という。可変領域のなかでとりわけ変化に富む領域が3箇所あり、これをCDRといい、立体的に抗原と特異的に結合する部位を構成している。

時代で、驚くべきスピードである。

平成2年には、熊本大学、メルク社、リブリジョン社との共同研究による、チンパンジーを用いた感染防御試験を実施した。その結果、キメラ抗体C $\beta$ 1はHIV感染を完全に阻止できることが証明された。この成果は英国の科学誌ネイチャーにも発表され (Nature, vol 355, 728, 1992)、抗HIVキメラ抗体研究に関する当所の遺伝子工学および細胞工学のレベルの高さを、国内外にアピールすることとなった。ヒトに最も近いHIV感染モデルであるチンパンジーにおいて、感染防御が確認されたことで、抗HIV抗体のヒト型化によって、ヒトのAIDS予防あるいは治療への道が拓かれたのである。

#### □さらに進歩した改変抗体に成功

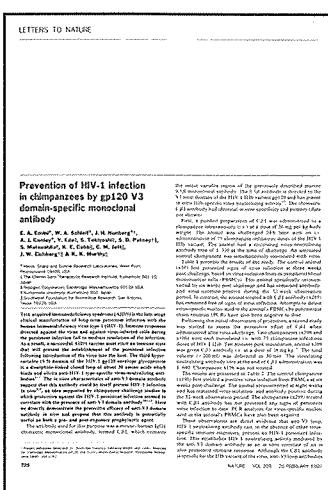
HIVは遺伝的変化が激しい、厄介なウイルスである。現在までに、遺伝子構造の違いなどから、先進諸国を中心に世界で広がっているHIV-1と、西アフリカなどで流行しているHIV-2に大別され、さらにいくつかのサブタイプに分けられる。

これまでの中和抗体の利点は、HIVの感染性を直接中和することであるが、特定の遺伝子型にしか作用しないという欠点があった。最初に完成した抗HIV抗体C $\beta$ 1は、頻度の少ないタイプのウイルスに対する中和能しか有していなかった。そこで、臨床で広く流行しているウイルスをターゲットに、スペクトルの広い中和抗体の開発を目指して、さらに研究を続けた。

流行しているウイルスの遺伝子型の調査には労力を要した。全国の医療機関の協力を得て、200～300株以上にのぼる遺伝子解析を行ない、グループ化した後、それぞれに対応するペプチドを合成した。それらを組み合わせた独自の免疫手法で、多くの株に共通した配列を認識するマウス抗体C25を作出した。平成4年のことである。C25は、日本において分離されたHIVの約70%をも中和する画期的なものであった。

続いて、C25の改変抗体開発に取り組んだ。すでに平成2年、英国のメディカル・リサーチ・カウンシル (MRC) と共同研究契約を締結し、同社が開発した改変抗体技術 (CDR移植法) を導入していた。ヒト抗体フレームにCDR領域と関連の強いアミノ酸を移植する手法を用い、平成5年、改変抗体RC25の作出に成功した。

このとき威力を発揮したのが、コンピュータモデリングである。それ



Nature掲載

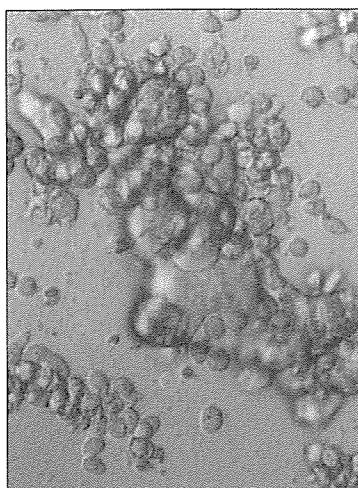
までは、移植するCDR部分のアミノ酸は、同種の抗体のアミノ酸配列を比較して選択していた。これは時間と労力のいる作業である。ところが、モデリング技術は、アミノ酸配列から抗体の立体構造を創出でき、立体構造の情報からアミノ酸の位置関係を容易に把握できるようになり、移植するアミノ酸やフレームとするヒト抗体の種類を視覚的に選択できるのである。平成4年に分子設計チームを発足させ、翌年、コンピュータを導入していた。コンピュータモデリング導入以前の改変抗体は、マウス抗体に比べ中和力が激減する点が問題であった。通常3～5%程度しかないが、最初に作製したHIV中和抗体r0.5βは、中和活性が約50%も保持されており、当時としては画期的な中和力であった。ところが、モデリング技術導入後に改良したRC25は、マウス抗体と同等の活性を保持しており、コンピュータモデリングはスピード化と品質向上に大きな貢献を果たした。こうして、抗原結合性の低下をほとんどみないまでに改良した改変抗体技術を確立したのである。

#### □ HIVワクチンの開発

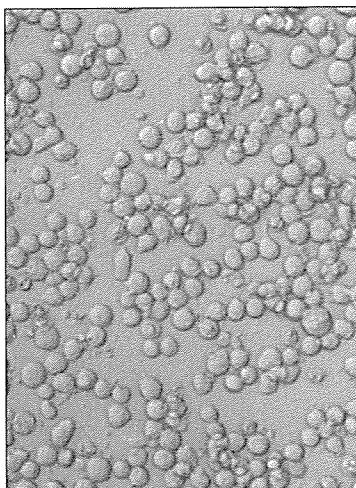
全世界のHIVの感染者は1,700万人を越え、その死亡率も高いことから、有効なワクチンの開発が待ち望まれている。すでにHIVはゲノムの全塩基配列が明らかにされているので、遺伝子組換えによるワクチン開発がターゲットとなった。

HIVワクチンでは液性免疫および細胞性免疫を強く誘導することが求められ、世界的に開発されているワクチンは、不活化ウイルスワクチ

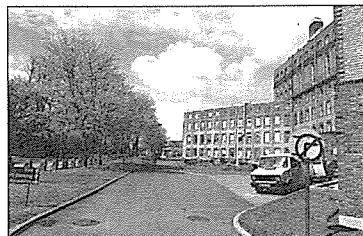
T細胞株を用いたHIV感染防御試験



HIV感染細胞の細胞変性



抗HIV中和抗体(RC25)存在下感染阻止細胞



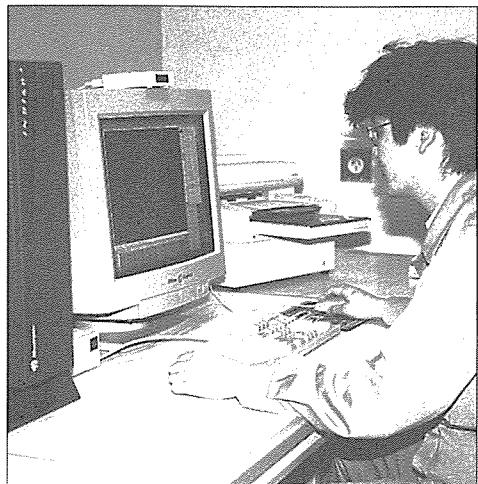
MRC建物/研究員

ン、コンポーネントワクチン、合成ペプチドワクチン、組換えベクターウクチン、ウイルス粒子状抗原ワクチン、DNAワクチンの6つに大別できる。

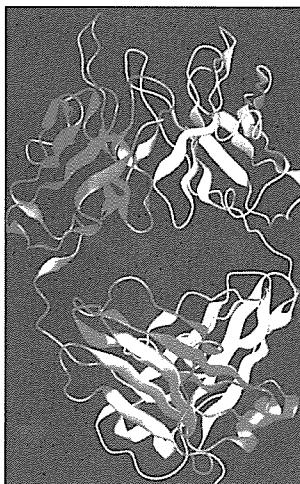
粒子状抗原の免疫原性が高いことは、一般に知られている。当所はB型肝炎ワクチンの開発研究を通して、粒子状抗原の精製技術におけるノウハウを蓄積しており、しかも粒子化に関連する特許を出願していた。

このような背景から、当所ではワクチンのターゲットであるHIVの主要中和領域(PND)の免疫原性を高めるために、ウイルス粒子状抗原ワクチンの研究に着手した。そして、B型肝炎ウイルスのコア抗原(HBcAg)がウイルス様の粒子を形成する性質を利用して、PNDをHBcAgと融合させたキメラ粒子の作製に成功した。マウスを用いた動物試験の結果、このキメラ粒子は従来のコンポーネントワクチンでは誘導が困難であった、細胞障害性T細胞(CTL)を誘導できることが明らかになった。

感染細胞を直接破壊するCTLを強く誘導できるキメラ粒子は、予防用だけでなく、治療用のワクチン抗原にもなり得る可能性がある。このHIVワクチンの研究は、国立予防衛生研究所などの公的機関との共同研究として、現在精力的に進められている。



CGルーム



HIV 中和モノクローナル抗体 C25



HIV 中和モノクローナル抗体 C25 と  
HIV<sub>MN</sub>PND ペプチドのコンプレックス

## (5) 動物用ワクチンの開発

動物用ワクチンの開発も、先端技術の応用を中心に、菊池研究所で進めてきた。最初のターゲットは、豚のオーエスキーアウイルス(ADV)である。ADVは豚ヘルペスウイルス1型に属するオーエスキーウィルス(ADV)による豚の急性伝染病で、本症の防疫については、わが国では当初、感染豚の摘発淘汰が国の対策として行なわれてきた。しかし、ADVが持続感染することから、ウイルスの浸潤が全国的に拡大するに及び、平成3年から野外強毒株と識別できる弱毒生ワクチンを併用しながら、清浄化が進められることになった。

当所は、米国アップジョン社と技術提携し、ADVの病原性に関するチミジンキナーゼ遺伝子、およびマーカーとして糖タンパクgX遺伝子を遺伝子工学的手法を用いて欠損させた弱毒生ワクチンおよび欠損タンパクに対する抗体測定キットを技術導入した。

また、次世代ワクチンとして、ベクターワクチンの開発も進んでいる。近年、養鶏規模の拡大に伴って飼養管理の省力化が進められており、その一環として、ワクチン接種における省力化の要望が強く、これに応えて接種回数を減らすことを狙った混合ワクチンがすでに開発されている。

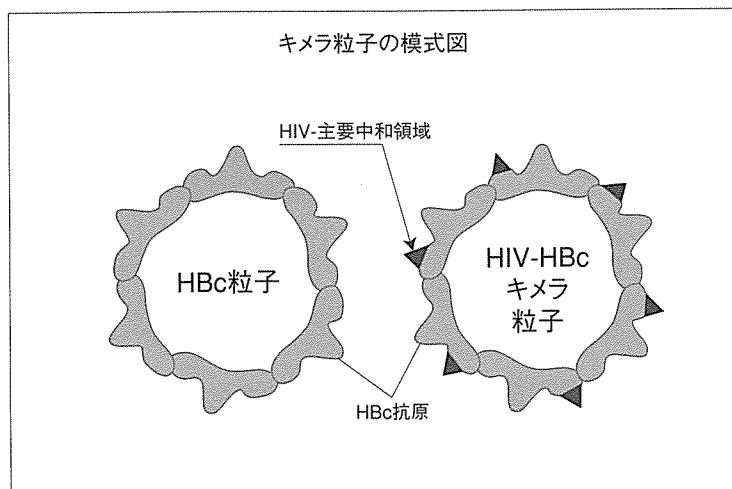
当所は、ワクチン接種のさらなる省力化の方法として、ウイルスベクターを使用した組換え多価生ワクチンの開発を目指した。すなわち、1つの弱毒ウイルスに、複数の病原体の感染防御抗原をコードする遺伝

### ● DNAワクチン：

目的とする感染防御抗原遺伝子とそれを細胞内で発現させるプロモーター(RNAが転写を開始するために結合するDNA領域)からなるプラスミドを直接投与する方法。

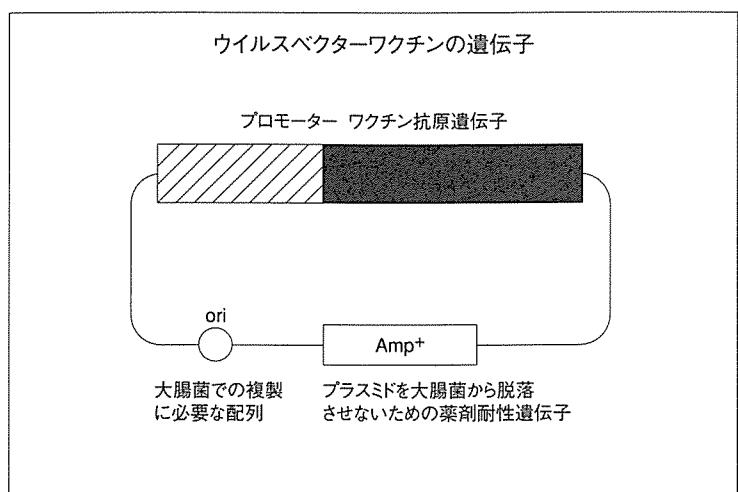
### ● プラスミド：

細胞内で宿主染色体と独立して存在し、細胞分裂ごとに娘細胞に受け渡されていく遺伝因子の総称。



子を組み込むことで、多価の生ワクチンを作製するという方法である。すでに鶏痘ウイルスにニューカッスル病ウイルス (NDV) のHNおよびFタンパク遺伝子を組み込んだ、ウイルスベクターワクチンが実用化されている。しかし、鶏痘ウイルスは、免疫持続期間が短かいなどの問題点を含んでいる。一方、マレック病ウイルス (MDV) はヘルペス属のウイルスで、その弱毒生ワクチンは接種鶏体内で持続感染し、1回の接種で免疫が終生持続し、高い抗体価が誘導されること、安全性が確認されていること、ならびに自然宿主が一部の鳥類に限定されていること等から、MDVのベクター化の検討を進めた。その結果、NDVのFタンパク遺伝子を組み込んだMDVの作出に成功。鶏への接種試験において、組換えMDVによるMDの感染防御と、抗Fタンパク抗体産生によるNDの防御が確認され、その防御効果は長期に持続した。組換え多価生ワクチンに対する養鶏業界の期待は大きく、NDVの他に鶏伝染性ファブリキウス囊病ウイルス (IBDV)、鶏伝染性気管支炎ウイルス、鶏マイコプラズマ、ヘモフィルス・パラガリナルム (鶏伝染性コリーザ) 等の遺伝子を組み込んだMDVの開発が望まれている。

最近、さらなる次世代ワクチンとして、DNAワクチンが注目されてきている。DNAワクチンとは、感染防御抗原遺伝子を発現するプラスミドを体内に直接投与する方法であり、平成5年、鶏インフルエンザで報告されて以来、さまざまな病原体に対する検討が世界中で行なわれている。DNAワクチンは、抗体誘導のみならず細胞性免疫をも誘導できるうえ、安全性も高いとされており、注目を集めている。当所でも鶏のND



やIBDに対するDNAワクチンの検討をしたが今後の課題である。

ところで、抗HIV抗体製剤の安全性を確認する目的も兼ねて、ネコ型キメラ抗体の開発を行なった。ヒト型抗HIV抗体で培った技術を応用して、ネコウイルス性鼻気管支炎(FHV感染症)およびネコカリシウイルス(FCV)感染症に対するネコ型キメラ抗体を開発した。平成6年3月、抗ウイルス治療薬として確認申請を行ない、12月から臨床試験を開始した。

### 3.研究開発の新しい展望

平成元年、ヒトの全遺伝子解読を目的とした国際的なプロジェクトがスタートした。解析は順調で、ヒト染色体の90%の遺伝子地図が明らかになっている。しだいに疾病の原因となる遺伝子の異常が、DNAレベルで解明されるようになり、2年、米国において遺伝子治療の臨床応用が開始された。わが国でも平成7年に初めて遺伝子治療が行なわれた。医学、医療の進歩は著しく、生命科学の発展は止まるところを知らない。

#### ●遺伝子治療：

疾病的治療を目的として、遺伝子または遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること、および疾病的治療法の開発を目的として標識となる遺伝子または標識となる遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること。

先端技術を駆使して、多くの疾病的予防と治療に役立てていくことは、我々の夢である。アンチセンス医薬やスーパー抗原の開発は、このような時代背景のなかで進められている研究テーマである。

#### (1) バイオ医薬品と特許

近年、ビジネスの国際化と競争の激化とともに、特許がきわめて重要な問題となっている。特許は、研究開発投資の回収を可能にすると同時に、一歩間違えれば開発中止に追い込まれ、大きな損害を被ることとなる。そのため、他社特許の十分な調査、分析、必要な場合は権利化阻止までもが求められるようになり、特許部門の充実が図られてきた。

昭和60年以降、研究開発部では110件を越える特許を提出しており、そのうち40件は延べ150カ国に海外出願している。特許戦略としては

#### 組換え医薬品の国内市場の推移

	昭和62	昭和63	平成元	平成1	平成2	平成3	平成4	平成5	平成6
インスリン	28	33	52	65	68	184	200	225	270
ヒト成長ホルモン	65	85	150	240	346	500	570	640	710
インターフェロンα			15	32	43	57	400	835	550
B型肝炎ワクチン			20	20	24	30	22	22	16
EPO					200	420	550	630	750
インターフェロンγ					5	10	11	14	12
t-PA						80	75	55	50
顆粒球コロニー刺激因子							400	470	520
インターロイキン2							4	17	18
血液凝固VIII因子								18	45
インスリン様成長因子1									2
ナトリウム利尿ペプチド									2
総計	93	153	254	577	1,011	2,146	2,813	2,803	2,748

単位:億円

出典:「日経バイオ年鑑'87~'95」(日経BP社)

出せるものは出しておくことが必要である。「肝炎A・Bの混合ワクチン」の特許は、出願時には大きな期待はなかった。しかし、海外企業がA・B混合ワクチンを世界展開しようとしている現在、彼等にとって当所の特許はどうしても必要なものになっている。

## (2) 開発の方向性

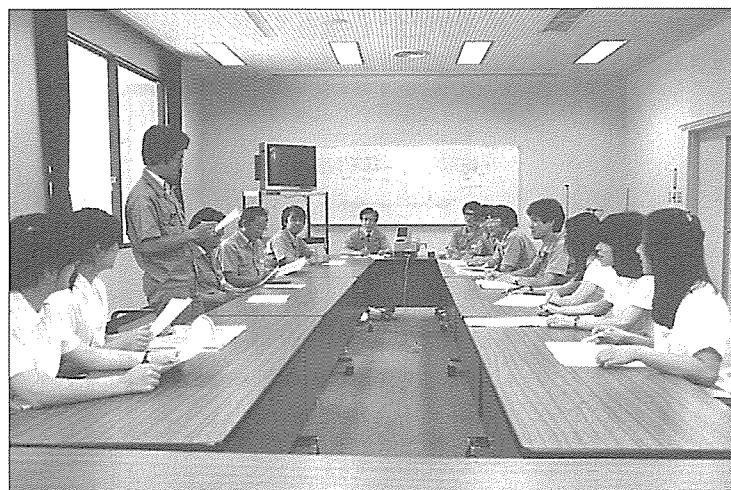
これまで述べてきたように、バイオテクノロジーを応用したワクチン・試薬の研究開発が、この10年の前半の主体であった。しかし、感染症はしだいに克服され、数年前までは21世紀の国民病になるであろうとまで言われたB型肝炎も制圧され、現在残っているのは、C型肝炎やAIDSなど、特殊な疾病に限られてきている。

このような疾病構造の変化にどのように対応していくか、平成4～5年にかけて、テーマ探索プロジェクトチームを編成し検討した結果、次のような方向が導き出された。モノクローナル抗体や遺伝子組換えを応用した治療薬、抗ウイルス剤、免疫学的不応答性惹起による自己免疫疾患治療、サイトカインなどをターゲットとする。こうして、21世紀へ向けた新たな展開を図ることとなった。

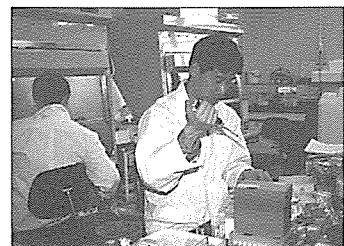
5年8月、研究開発部の組織改編が行なわれ、従来の技術内容・テーマ別の6研究室から、第1、第2、第3研究室および試作課の4つの室課に統合された。

### ●サイトカイン：

免疫担当細胞をはじめとする種々の細胞から産生される生理活性物質(免疫グロブリンを除く)の総称。「サイト」とは「細胞」、「カイン」は「作動物質」という意味のラテン語。直接的あるいは間接的に感染や腫瘍に対する生体防御機構において重要な役割をもつ。



研究員のミーティング



遺伝子組換え実験中の研究員

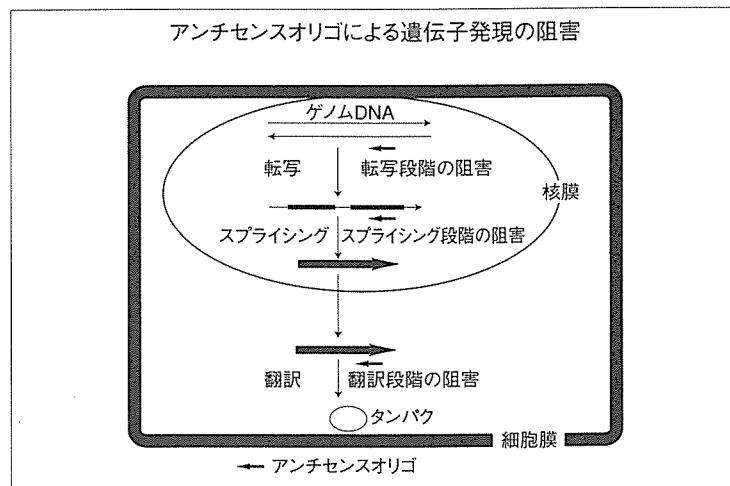
### (3) アンチセンス医薬品

近年の遺伝子工学のめざましい進歩は、医学に遺伝子治療という新たな世界を切り拓いた。現在、米国を中心に全世界において、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症、家族性高コレステロール血症、血友病などの遺伝病、各種悪性腫瘍、AIDSなどを対象に100以上のプロトコールで、300人ちかくの患者が遺伝子治療を受けている。

広義の遺伝子治療に含まれ、医薬品としても注目されているものに、アンチセンス療法がある。これは、mRNAに対して相補的な配列のDNAあるいはRNAを使って、複製・転写・翻訳の過程を阻害して、病因となるタンパク質合成を遺伝子レベルで制御する方法である。

平成4年7月、当所はこのアンチセンス医薬の開発をスタートした。当初、内在遺伝子を標的にするよりは、外来性遺伝子を標的にしたほうが安全性の面でも有利との見地から、感染症起因ウイルスを対象とした。そのなかで、HIV、ヘルペスウイルスがすでに先行されていたため、持田製薬および米国のアイシス・ファーマシューティカルズ社と、アンチセンス技術を利用してC型肝炎治療薬の開発を目指すことになった。アイシス社は、アンチセンス医薬品の研究開発では世界をリードしているトップ企業で、3年にアンチセンス療法として世界で初めて、抗パピローマウイルス剤（欧米で患者の多い血液感染による皮膚疾患の治療薬）および抗ヘルペスウイルス剤の臨床試験を開始している。

研究は標的とする遺伝子のどこにアンチセンスのふたをするか、そ



の位置を選択することから始まった。これが初期の段階の最重要課題だった。

DNA自動合成機によってオリゴヌクレオチドの人工合成は容易になつたが、最適オリゴのスクリーニングは容易ではない。

無細胞系で実施したはじめてのスクリーニングで、見事なまでに効果を示すものを確認できた。試行錯誤を繰り返しながら、徐々にではあるが芽を育てていった。

#### ●オリゴヌクレオチド：

少数のヌクレオチドがリン酸ジエステル結合で重合したもの。DNA自動合成機によつて100塩基程度までは人工合成が可能。

#### (4) 相同遺伝子組換えの応用

遺伝子の発現を制御する方法として、アンチセンスよりももっと直接的な方法として、相同遺伝子組換え(homologous recombination)がある。これは、細胞の染色体上の内在遺伝子と、塩基配列上の高い相同性をもつ遺伝子ベクターを導入することによって、ある確率でベクターが染色体の相同な部分と組換えを起こし、外来遺伝子が入り込むことである。この方法を用いれば、染色体上の狙った位置に、外来遺伝子を導入することができる。すなわち、遺伝子ターゲッティングである。遺伝子治療では、欠陥遺伝子を正常遺伝子に置換する方法が用いられる。

当所は、相同組換えを、遺伝子を破壊する方向ではなく、機能を強化する方向での応用を考えた。これまで、遺伝子組換え技術を用いたヒトの生物活性物質のバイオ医薬品は世に出ているが、多くが昆虫あるいは大腸菌などの細胞から作られているため、副作用の心配をしなければならない。また、通常の手法では、遺伝子組換えは非定型的に起こり、染色体のどの部分の遺伝子が置き換わるか分からぬいため、大量の組換え体のなかから目的のものを選別しなければならない。理想は、ヒトの細胞において効率よく量産することである。

ヒト細胞中の遺伝子であるDNAはヒトの場合 $3 \times 10^9$ の塩基対からできているが、そのうち機能を発揮しているDNAは5～10%、約10万といわれている。遺伝子の発現には特異性があり、ある特定の細胞種・組織や、ある特定の発生時期にしか発現しない。その特異性を規定しているのが、エンハンサーやプロモーターであり、すべての細胞が遺伝子を持っているにもかかわらず特定細胞でしか発現しないのは、その遺伝子の発現を調節するプロモーターやエンハンサーが不活性化されて

#### ●エンハンサー：

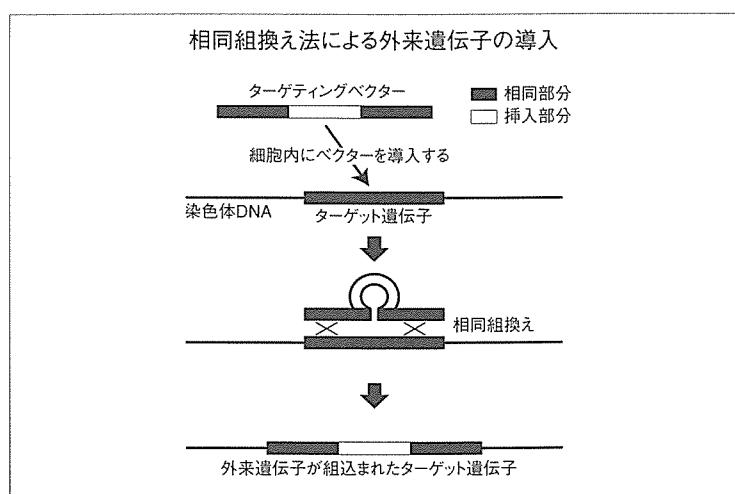
プロモーターに作用し転写開始反応を促進する。遺伝子の組織特異的な発現に関与していると考えられている。

#### ●プロモーター：

RNAポリメラーゼが転写を開始するため結合するDNAの領域。

いるためである。したがって、その組織特異性部分を相同組換えによって別のプロモーターに置き換えてやれば、その遺伝子は発現するようになる。このアイデアが実現できれば、多種類の生物活性物質を大量に、かつ効率よく产生することができるのである。

相同組換え法そのものは新しい技術ではないが、医薬品への応用範囲はきわめて幅広い。当所は、斬新なアイデアでその応用技術を確立しようとしている。



## (5) スーパー抗原によるリウマチの治療

1904年、自己の赤血球に対して抗体ができることが発見され、1930年代後半、自己に対する免疫反応で起こる、溶血性貧血の存在が証明されるに至り、自己免疫疾患の概念が確立した。その後、これまで原因が分からなかった難病が、次々に自己免疫疾患であることが証明されてきた。全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、インスリン依存型糖尿病、橋本病やバセドー病、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎など、ほとんどすべての臓器に自己免疫性の疾患があることが分かってきたのである。

近年、分子生物学的手法の発達で、免疫学の研究は著しく進展し、自己免疫疾患の発症機序について多くのことが解明されてきている。本来免疫の主役であるT細胞は、抗原を認識する際、自己と非自己を識別するが、この仕組みが破綻をきたしているのが自己免疫疾患である。その要因として、主要組織適合性抗原（MHC）の構造、あるいはスーパー抗原による自己反応性T細胞の活性化などの関与が明らかとなってきた。

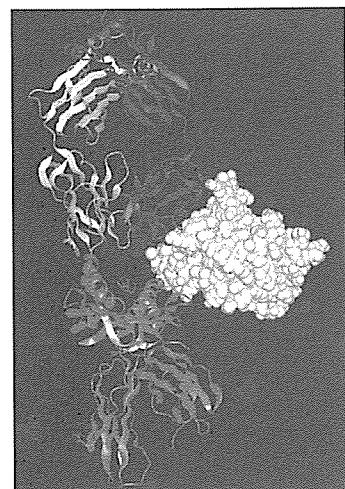
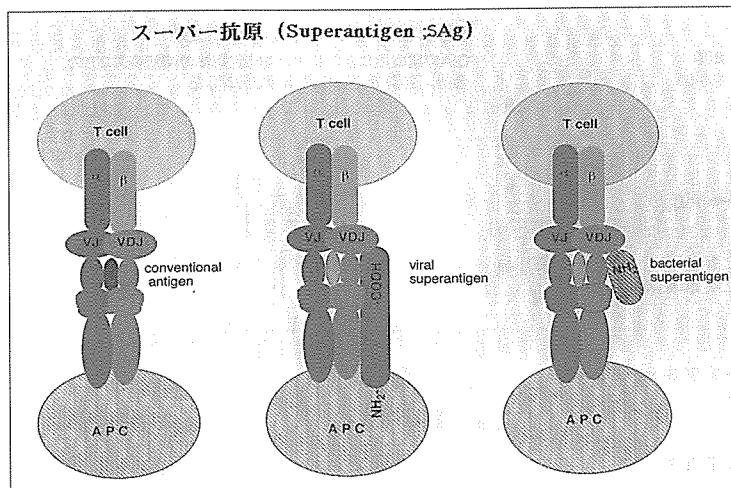
今のところ自己免疫疾患に対する薬物療法は、免疫抑制剤や抗炎症剤によって免疫細胞を徹底的に叩くという対症療法であるが、免疫抑制剤は有効性の反面、副作用の多いことが問題となっている。この疾患は若年齢から発症することが多く、病態は複雑であるため、より効果が高く、より安全な薬剤の開発が望まれている。

### ●スーパー抗原：

T細胞レセプター（TCR—抗原提示細胞上のMHCに結合した抗原を認識する部位）の特定部分とMHCに結合することによって、T細胞を活性化させる物質の総称。1989年に概念が確立された。

### ●主要組織適合性抗原（MHC；major histocompatibility complex）：

細胞膜の表面にあるタンパク質で、抗原ペプチドと結合しT細胞に認識させる機能をもつ。移植拒絶の原因として発見された。語源はギリシャ語の「組織」を表わすhistoと「結合する能力」を表わすcompatibility。



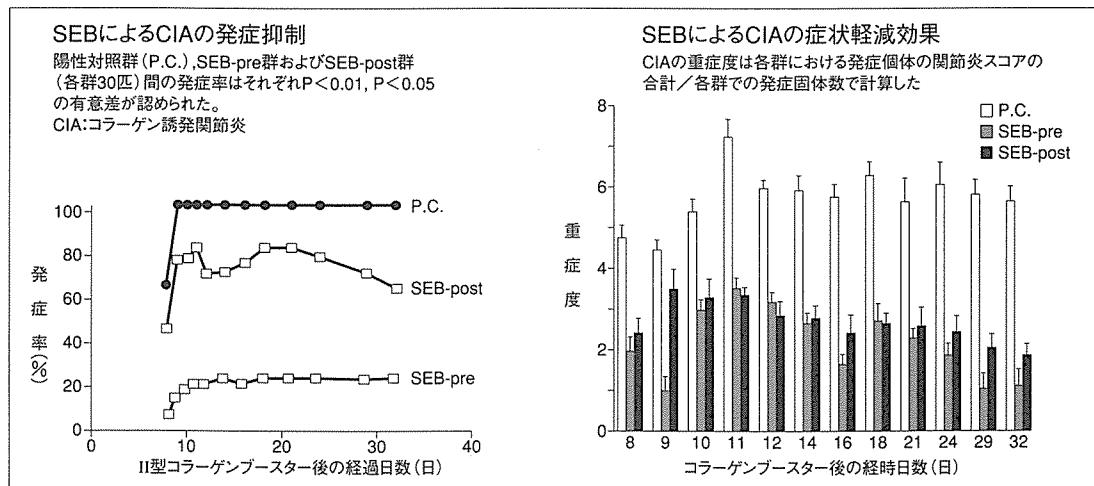
スーパー抗原のT細胞および抗原提示細胞への結合

当所は、自己免疫疾患の発症機序のなかで、スーパー抗原に着目し、その治療に取り組もうとしている。自己免疫と戦うのに自己免疫を使うという戦略である。スーパー抗原にはウイルス性と細菌性のものがあり、後者は以前から病原性外毒素として知られ、これまでに黄色ブドウ球菌、連鎖球菌由来の複数種がスーパー抗原であることが確認されている。

幸い、当所にとって細菌性外毒素は馴染みの深いものであり、精製法および菌株を得ていた。平成3年よりそれを使って研究を開始した。慢性関節リウマチの実験モデルであるII型コラーゲン誘発モデルマウスを用いて、ブドウ球菌腸内外毒素B (SEB) を投与し、その効果を検討したところ、発症抑制および症状軽減が確認された。

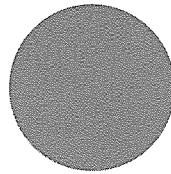
現在は、自己免疫疾患で最も患者が多い、慢性関節リウマチをターゲットに、経口剤の開発を目指している。

伝染病から身を守る仕組みという程度に考えられてきた免疫は、今や生命の仕組みを理解するうえで、中心的な存在となってきている。そして、自己免疫はきわめて広範囲に認められる現象であることが明らかとなってきた。最近、動脈硬化症に自己免疫が関与している可能性も示唆されている。多くの感染症が克服された今日、自己免疫疾患は当所にとって重要な課題の1つである。





第VIII章  
「それぞれの部門に  
みるこの10年」





## 1. 営業部門

高齢化や疾病構造の変化を背景に、日本の国民医療費は高騰を続け、薬価引き下げ・薬剤の使用抑制が続いた。また人体用ワクチンについては副反応に対する反対運動等の影響から、予防接種法の改正に至り、これまで続けてきた集団接種から個別接種への移行が急激に進行することとなった。このように営業を取り巻く環境は厳しいものであったため、昭和60年から平成3年の間は長期低迷を迫られたが、4年以降反転に転じることができた。この反転を支えたものは新製品であり、血漿分画製剤ボルヒールや動物ワクチンオイルバックスの果たした役割は大きい。

この間に医薬品の流通については、これまでにない変革が進行していった。

流通の透明性を求めた独占禁止法ガイドライン、公正競争を目指すプロモーションコード、MRの資格制度等がそれである。

一方、当所直系の販売会社についても、昭和62年10月、それまでの株式会社化血研（本社・東京都、昭和28年5月設立）、化血研製剤販売株式会社（本社・福岡市、昭和27年10月設立）、細菌製剤販売株式会社（本社・熊本市、昭和25年10月設立）の3社が株式会社化血研を存続会社として統合され、さらに平成3年4月、財団の大坂支所、長崎支所および営業部第1課も（株）化血研に移管し、ワクチン販売部門の集約が完了した。



化血研製品群の一部

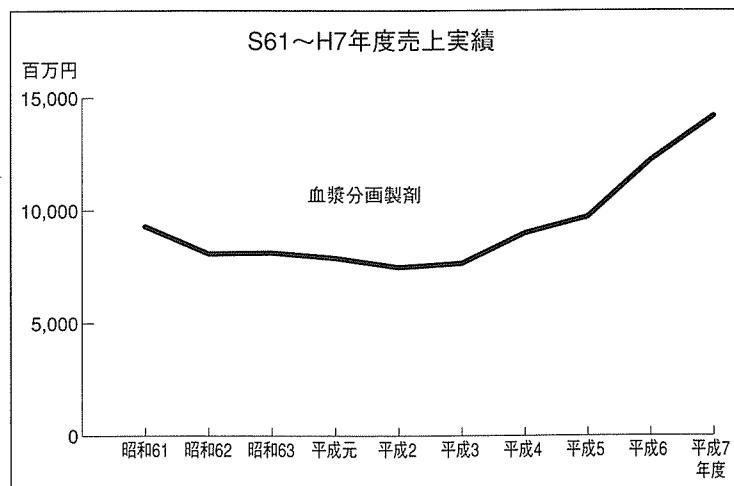
## (1) 市場の変化と当所の対応

### □血漿分画製剤

血漿分画製剤の市場は、主力であるグロブリンやアルブミン製剤の相次ぐ薬価引き下げおよび適正使用の強化により、市場環境が厳しく、前半5年間は低迷を強いられた。しかし凝固因子の国内自給で、コンファクトFとノバクトMが国の選定品目となったこと等で、後半の5年間にについては販売の環境は比較的よく、献血由来製剤であることをポイントに置いた販売に努めた。アルブミンは比較的需給タイトな状態が続き、安定供給を第一とする施策をとった。ベニロンについては献血由来製剤の比率を高めるよう努力を続け、ほぼ70%までに至っている。

新製品では生体組織接着剤（商品名：ボルヒール）とATIIIの売り上げ貢献が大きいが、販売部門としては前者の拡販に多くのエネルギーを割いた。

ボルヒールは外科手術の革命とまで言われ、外科手術を補助する画期的な製剤である。競合他社に対する製品の差別化を図り、スプレーなどの塗布方法の提案型活動を展開していった。そして藤沢薬品工業株式会社・帝人株式会社とともに全国的なプロモーション活動を強力に推進して、ついに35%のシェアを得るまでに至った。

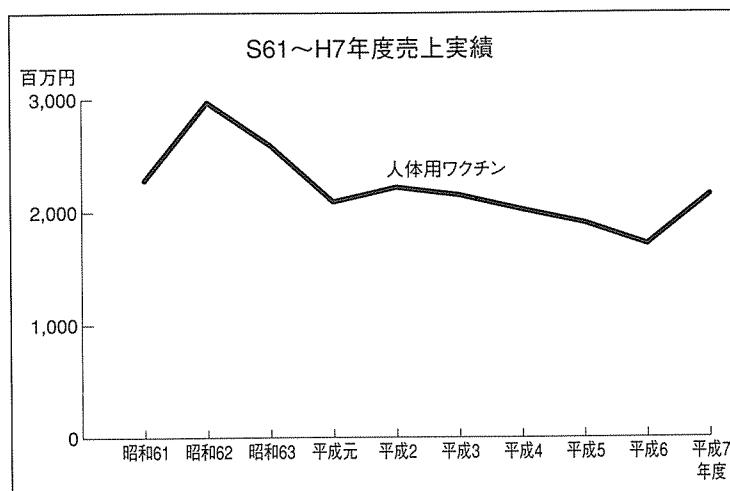


## □人体用ワクチン

人体用ワクチンの市場は、この10年で激変した。まず売り上げの主柱であったインフルエンザワクチンは、有効性・副反応を問題とした接種反対運動によって接種率が低下し、加えて平成5年に行なわれた予防接種法の改正によって、個別接種に変わったことが影響して、売り上げが激減した。その他のワクチンについても、出生率の減少や、感染症発生の減少による危機感の希薄化等により、需要は縮小の一途を辿った。

しかし、改正法を契機とする個別接種化に伴って、小包装化による価格改訂が新しく発生し、また風疹ワクチンの接種対象者増をもたらしたため、ワクチン市場回復の一助となった。このような状況に対応して、当所は小容量包装への切り替えと、PL法やGMP対応のための検瓶の強化を迫られ、出荷量減少の事態を招いたが、その回復の途上にある。

新製品では、遺伝子組換えB型肝炎ワクチン「ビームゲン」が昭和63年6月に、A型肝炎ワクチン「エイムゲン」が平成7年に上市された。ビームゲンは折からの劇症肝炎発生に対する社会的関心の高まりの中で、年間売り上げ10億円を記録し、その後も医療機関・警察・消防関係の戦略的販売などが功を奏して、トップシェアを維持し続けている。エイムゲンについても、企業や防衛庁等をターゲットとした、事前の計画的情報提供等の努力が実り、競合2社を押さえて70%のシェアを達成している。いずれも藤沢薬品工業株式会社の貢献が大きいが、販売部門の販売戦略が実績として現れたものであり、当所の販売の大きな前進と言えよう。



## □動物用ワクチン

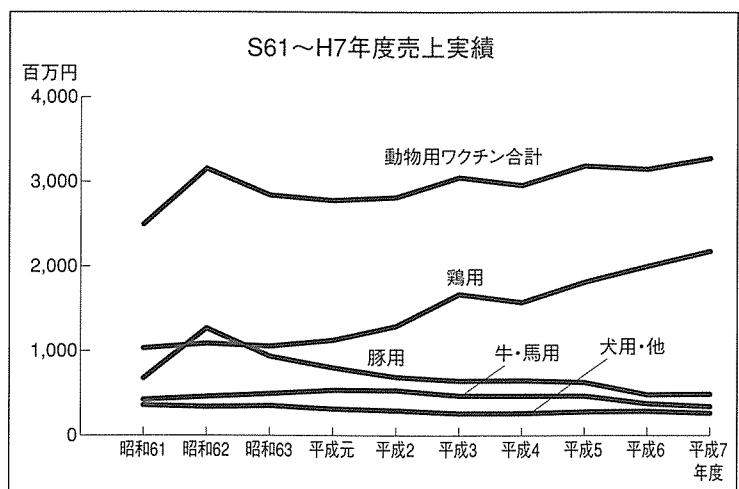
当所の動物用ワクチンの売り上げは、この10年間の前半は20億円台であったが、後半は30億円台で推移してきた。このような売り上げの上昇をもたらした主力製品は鶏用ワクチンで、最初に貢献したのはIBDワクチンであった。全国的な流行が続き、当所のワクチンの有効性が高かったことから、平成3年では単品で8.6億円にまでも達した。EDSワクチンも被害の集中した関東地区で高い評価を受け、予防に貢献し、今日も出荷の増加が続いている。

販売努力としては、(株)化血研が力をつけ、ユーザーに直結した販売を卸とともに展開したことが大きく、他社に勝る販売力が築かれつつあると言えよう。

新製品では、オイルアジュバントワクチンが6年以降大きな貢献をした。オイルバックスNB<sub>2</sub>ACとNB<sub>2</sub>Gの合計で、7年には約9.5億円に達し、9年以降は、マイコプラズマをはじめとするオイルアジュバント単味ワクチンが加わり、万全を期すこととなっている。

動物用ワクチンの市場は、末端推計で200億円前後で推移しており、化血研は20%以上のシェアを占めている。

しかし、日本の畜産業が畜産物輸入自由化・過当競争による経営環境の悪化に陥っており、ワクチンについても輸入自由化、規制緩和による海外大手の市場参入が始まった。鶏用のオイルアジュバントワクチンについても、競合他社の追撃が始まっている。今後の販売は相当難しい局面を迎えることになるものと予想される。



## (2) 流通近代化への対応

医薬品の流通については、かねてから公正取引委員会等から種々の指摘を受けていたが、昭和55年に流通実体調査が行なわれ、2年後にはその結果が公表された。そこで指摘された問題点は、事後値引き補償制度、高率リベート、卸への販売伝票提出の義務化、メーカーの価格関与などであった。これが契機となって「医薬品流通近代化協議会（流近協）」が設置され、平成2年、①自由な競争の確保、②過大な薬価差の是正、③透明性・公平性の確保を掲げ、取り組んでいくこととなった。これが流通近代化の大きなうねりの基となつたが、さらに翌年1月「流通・取引慣行に関する独占禁止法のガイドライン」が公取委によって発表された。

### □ さまざまな独禁法ガイドライン対策

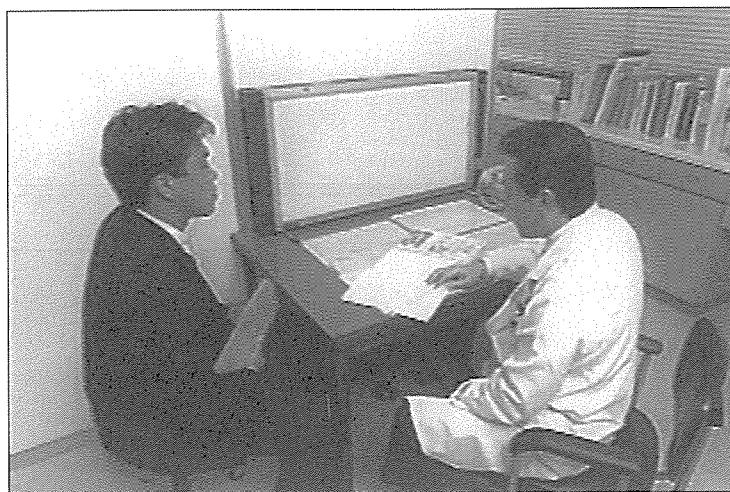
「独禁法ガイドライン」第1部～第3部のうち、医薬品業界の日常の営業活動に直接に影響するのは第2部で、再販売価格維持行為、帳合取引（非価格制限行為）、リベートの供与に関する項目である。これをうけて、医療用薬品製造業公正取引協議会（メーカー公取協）は、とくに関連の深い価格決定慣行に関する参考資料を作成し、以前から策定を準備していた「医療用医薬品製造公正販売活動指針」を平成3年7月のガイドライン正式発表と相前後して発表した。これは公正で自由な競争を確保するためのモデル指針となった。

#### ●独禁法ガイドライン：

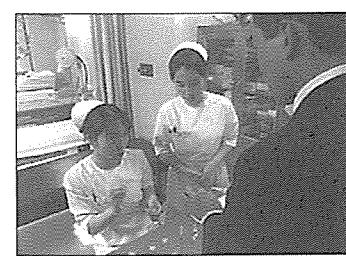
独禁法は、昭和22年、私的独占の禁止、不当な取引制限の禁止、不公正取引の禁止を3本柱として制定された。

これに反した場合、公正取引委員会は独自の調査・勧告を行ない、行政処分を課す権利を持っている。

この公取委が平成3年7月に発表した「独禁法ガイドライン」は、すべての流通・取引慣行についての独禁法の運用の強化であった。



MRとドクター



看護婦さんにボルヒールの説明をするMR

このかつてない流通革命に対応するため、当所も営業管理課が中心になり、(株)化血研とともに業界団体や取引会社との情報交換を重ねながら、新仕切価制へ移行することとなった。平行して、独禁法Q&Aの作成、部内での独禁法研修会の開催、公正販売活動指針の作成、取引基本契約書の改訂などを次々に実施した。

#### □化血研医療用医薬品プロモーションコードの制定

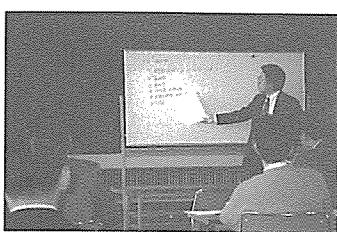
日本製薬工業協会（製薬協）は、平成5年に「医療用医薬品プロモーションコード」を制定。このなかで、製薬企業は、公競規等を遵守し、より高い倫理的自覚、社会的責任をもって行動するべきであることを示した。これを受け当所も、6年に「化血研医療用医薬品プロモーションコード」を自主制定した。このコードは新しい化血研MRのプロモーション指針を示すものであり、営業担当常務理事を委員長とする「プロモーションコード」委員会を中心として運用されている。

#### □MR資格制度の導入へ向けて

この10年間の業界を取り巻く環境の激変は、MRのいっそうの質的レベルアップを迫ることとなった。医薬情報担当者=MR (medical representative) という略称も定着し、企業を代表して医薬情報活動に従事するMRには、医療の一端を担う者としての役割が期待されている。営業部でも7年4月から、2名の専従者による教育研修チームを発足させ、21世紀に相応しい新時代の「化血研MR」の養成をスタートさせた。

## 2.生産管理部門

生産管理部門にとって、この10年間は、歴史的な京町研究所の移転や血漿分画製剤棟の増改築工事など、大型工事が連続した時代であった。そのなかには、実際の製造を継続しながら工事を進めていかねばならないことが多くあり、内外の調整に苦労を強いられることも多発した。しかしこれらの工事の成果が、今日の活発な生産活動を支え、研究開発の円滑な推進を支えている。



MR研修

## (1) 菊池研究所の充実

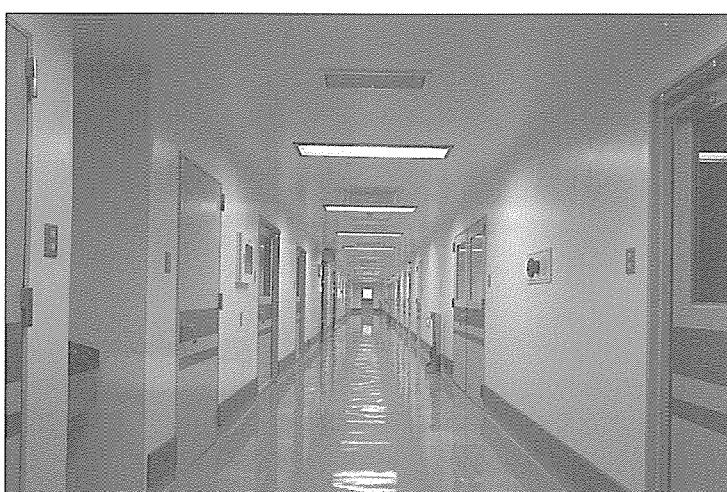
菊池研究所は昭和60年に竣工し、翌年初頭より稼働を開始したが、それに続いて、62年3月、わが国初の遺伝子組換えワクチン製造棟が完成した。その内容は3階建て・総面積1,939m<sup>2</sup>、完全クローズドシステムの製造プラントと、最終小分けまで一貫ラインで構成されている。続いて平成2年8月、ビームゲンの製造棟に隣接して試作研究を目的とした試作製造棟が竣工した。3階建て・総面積1,862m<sup>2</sup>、バイオハザード対策設備をもつこの棟からは、ネコキメラ抗体をはじめ治験薬が次々と生み出されている。

厚生施設「こもれび」も6年4月に完成したが、このことについては後述する。

## (2) 本所第3期工事進む

平成2年、熊本市の熊本城周辺整備計画が実施に移されることとなり、熊本市との合意が成立して、京町研究所の移転が決定した。

4年間かけての段階的移転となったが、40年余にわたる化血研の活動の拠点が5年4月15日閉鎖されたわけである。京町研究所の動物用ワクチンと本所の同ワクチンの製造のため、新製造棟を建設することとなり、G棟と命名した。併せて京町研究所で生産していた試薬の製造のための本館改装工事も行ない、発送センターについては、新たに菊池研



G棟廊下



G棟北西面外観

究所に隣接して新築することとなった。

最新鋭のワクチン製造施設であるG棟は、GMP基準をクリアしたワンウェイ方式の構造で、総面積4,984m<sup>2</sup>、総工費30億円、工期1年の大規模な建築で、5年2月に竣工した。G棟を中心とする工事を第3期工事と称したが、これは昭和44年の清水研究所建設、56年の血漿分画棟(S棟)建設をそれぞれ第1期・第2期工事と称したことによ来している。

### (3) 配送センター新築工事

京町研究所移転の一環として、大津町に「配送センター」が4年3月に完成した。総面積2,067m<sup>2</sup>、1,300パレットの収容能力をもつ冷房立体自動倉庫を擁する、最新鋭の配送センターとなった。

### (4) S棟増改築工事

本所第3期工事に統一して、国の血液事業の推進に対応し、また新製品の製造設備の導入を目的とした、S棟の増築工事がスタートし、平成6年10月に完了した。総工費34億円、工期1年4ヶ月を要し、30万ℓの分画能力体制が整備された。



配送センター内部

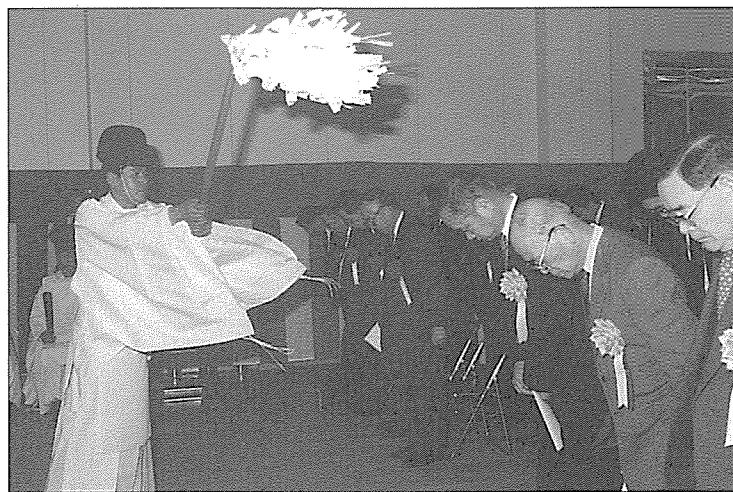
## (5) 化血研の実績を示す製造承認の歩み

化血研の今日の発展をもたらした医薬品等の製造承認品目数は、この約50年間で実に285品目にもなる。それらは、厚生省関連の人体用ワクチン・血清製剤50、血液および血漿分画製剤23、診断用医薬品66、医療用具1、その他14。農林水産省関連の動物用ワクチン・血清製剤103、動物用診断薬20、その他8である。技術の進歩、有効性・安全性に対する社会的な要求に対応し、一部は新たな製品に生まれ変わり、逐次実際の製造品目に合わせて承認の整理がなされてきたが、GMPバリデーションの許可要件化に伴い、平成6年8月の更新時に大きな承認整理を行なった。

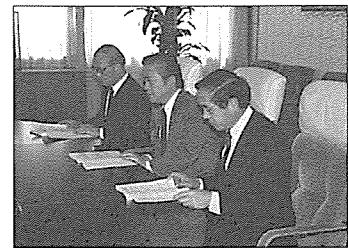
## (6) 公害防止

熊本市との相互協力による「公害防止協定」を昭和63年11月に締結した。大気、水質、騒音、振動、臭気、地下水保全、産業廃棄物処理に対し、積極的に基準の遵守に努め、地域社会の環境保全に万全の努力を続けている。

最近の指向は、地球環境保全というグローバル化した方向へ活動が広がっており、冷凍機に使用されているフロンガスの規制に対しても、適応が進められている。



S株の増築・起工式



熊本市と公害防止協定締結（昭和63年）

### 3.品質管理部門

#### ● GMP (Good Manufacturing Practice):

通常「医薬品の製造と品質管理に関する基準」とよばれる、医薬品の製造段階での遵守基準である。GMP の最大の特徴は、製造管理部門から品質管理部門を独立させ、それぞれの責任者を置き、さらに両者を統括する医薬品製造管理者の設置を義務づけたことである。国際的には、WHOの要請を受け、国際取引における GMP 適合証明書の発行や、本格的な GMP 体制の国際ハーモナイゼーション指向が始まっている。

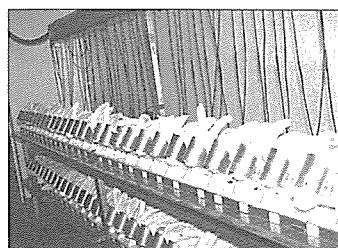
昭和44年、WHO から加盟各国に GMP 基準の採用勧告が行なわれ、これを受ける形で49年、日本でも厚生省が GMP 基準「医薬品の製造および品質管理に関する基準について」を発表した。

当所では46年、生産管理部に検査課が創設され、当時いくつかの製造部門で分散的に実施されていた検査業務を、集中して実施することになった。60年に検査課は技術部品質管理課となり、平成5年8月には品質管理部が独立した。

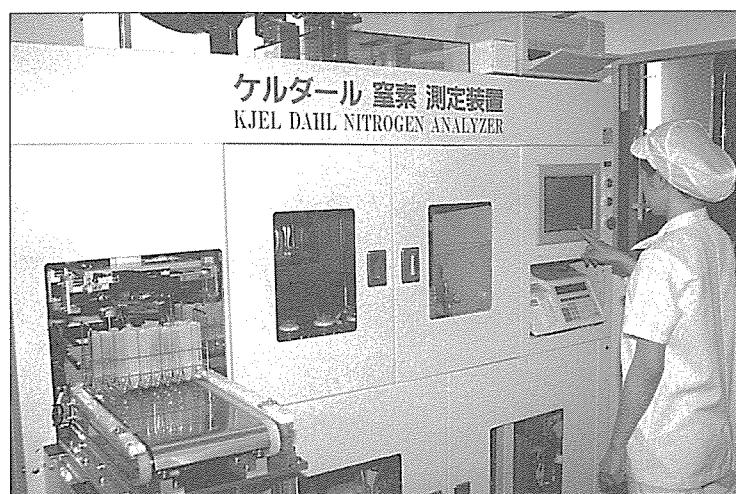
46年、設立当時の検査課の試験項目は延べ44項目、タンパク窒素定量、チメロサール、ホルマリン含量、含湿度測定などの物理化学試験、無菌試験および異常毒性否定試験、発熱試験などの動物試験が主要試験項目であった。

その後、試験項目数は増加し、依然として各製造部門で実施されていた製剤独自の力価試験などの特殊検定も品質管理部へ移管され、業務が拡大していった。特殊検定への業務展開は、第1製造部の細菌製剤から始まり、昭和63年ビームゲンの検定業務、平成元年試薬検定、4年動物用製剤検定、平成7年にはインフルエンザ、日本脳炎さらに新規承認のA型肝炎などへと、積極的に進められていった。

このような業務拡大に対応して、試験検査の自動化、コンピュータ化にも力を注ぎ、定型的な一般試験の作業効率、検体処理能力、データ分析能力がめざましく向上した。



発熱試験



ケルダール窒素測定装置

それと同時に、原料薬品、小分け・包装資材等の購入品の受入試験にはじまり、製剤ごとの工程品質試験、最終製品試験さらには市販後のクレーム分析に至るまで、一貫した試験検査の実施体制も充実していった。

ソフトの整備については、平成2年、血液製剤の品質管理基準の再整備を皮切りに、人体用製剤、動物用製剤など次々に、医薬品GMP規則に定められた品質管理基準書、試験検査実施計画書、試験記録および試験検査作業標準など、全所統一的なスタイルを実現していった。

5年4月に薬事法が改正され、GMP適合が製造業の許可要件となり、GMPへの適合が厳しく求められるようになった。そこでGMPへの取り組みを全所統一的にいっそう進めていくため、同年8月品質保証室を設立した。

その業務はGMPの導入・運用管理・監査で、全所的な整備充実を図ることであり、さらに治験薬GMPについても取り組むこととなった。販売の関係では、各販社との品質保証協定の締結やクレーム対応、また購入品の納入業者に対しては、品質保証協定の締結や外部監査対応などがあり、総合的に体制を整備充実していくこととなったのである。

平成6年4月、さらに厳格な改正GMPが施行され、なかでも新規施行されるバリデーションの実施（8年4月1日施行）が義務づけられることになった。このことに伴って、新製品の製造承認と医薬品製造業の許可更新に際して、バリデーションの実施が必須の条件となったのである。



バリデーションチームのミーティング

すでに各部門で、独自にバリデーションに対応してきていたが、ここで所全体として統一された思想のもとにバリデーションを実施することが重要となり、その核となる専門グループの編成が急務となった。そこで、7年2月『GMPバリデーション推進プロジェクトチーム』が編成された。その活動内容は、全所的に統一された「バリデーション所内基準の策定」「バリデーション実施レベル、内容、手法の統一」「バリデーションの具体的計画の策定・援助」などである。

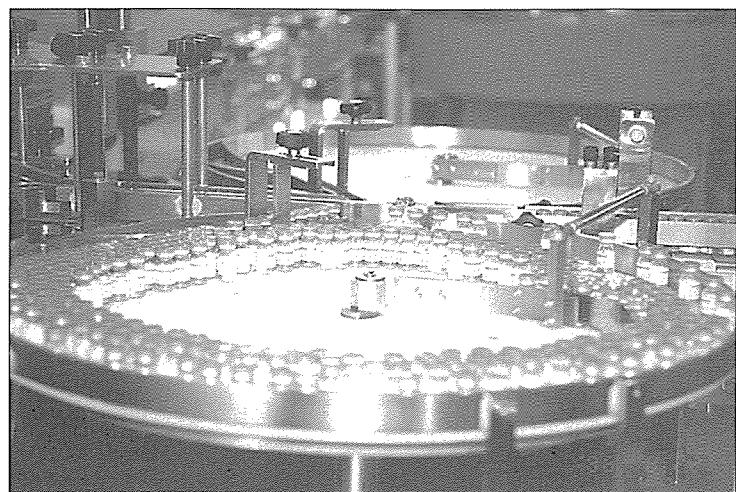
医薬品の検査は、抜き取り検査でしか行なうことができない。そのため、各プロセスで品質を高めること、すなわちバリデーションの実施が必須なのである。バリデーションは、医薬品製造の安定化に大きく寄与し、新しく施行されたPL法の観点からも是非必要な事項である。

#### 4. 病理部門と QAU

##### ● GLP (Good Laboratory Practice):

通常「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」とよばれ、前臨床試験における試験データの信頼性を高め安全性情報をより確かなものにするための実施基準である。GLPの対象は、①急性毒性、②亜急性毒性、③慢性毒性、④生殖、⑤依存性、⑥抗原性、⑦変異原性、⑧癌原性、⑨局所刺激性などの試験である。

「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」(GLP)は、昭和57年3月に公表されたが、その主目的は、新医薬品の承認申請に添付される動物実験データ等(安全性に関する非臨床試験)の信頼性をいっそう高めることにあった。当所ではいちはやく同年1月に「GLP検討委員会」を発足させ、その対応に向けて準備に入った。60年に菊池研究所が開設されたとき、このGLPをクリアするための組織や試験施設を新しく設け、新設されたGLP棟で業務を開始することになった。GLP試験は未知の分野であったため、慎重に準備が進められ、財団法人化学品検査協会の



PL 法の施行にも対応して製品は作られる

化学品安全センター日田研究所や帝人株式会社・生物医学研究所で、GLPのハード・ソフト整備ならびに毒性病理学について研修を受けたりした。

そして62年にはGLP試験体制を完成させ、最初のGLP試験を実施する運びとなった。このような体制で開発が進められ、製造承認申請に至った最初の製品はボルヒールであったが、平成3年、厚生省により初のGLP査察が実施され、その結果評価「A」を得ることができた。

昭和63年には、農林水産省による動物用医薬品GLPも施行されることとなり、鶏・豚・牛等を用いた安全性試験にも、GLP基準が適用されることになった。こちらについては、平成3年に農林水産省のGLP査察を受け、ここでも「A」の評価を得ることができた。

また、安全性試験センターは、開発品の安全性試験と並行して、薬理試験および薬物動態試験についても準備を進め、現在では動物を用いて行なう前臨床試験を広く実施している。薬剤のもつ薬理作用の全体像を把握するための一般薬理試験は平成元年から、また投与された薬剤の体内での動きを追跡する薬物動態試験は翌年から開始した。さらに開発品の有効性を確認するため、トロンビン“化血研”およびボルヒールの止血効果試験を実施したのを皮切りに、種々の医薬品についての薬効試験を実施するようになった。

さらにGLP対応策の一環として、「試験施設のなかで独立して、客観的な目で試験を査察し、その信頼性を保証する部門」つまり、信頼性保証部門「QAU (quality assurance unit)」を昭和62年4月に設立した。GLP



GLP 眼底検査



薬効試験（ボルヒール）

試験に加え、平成2年10月より「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)が施行されたため、「GLP査察」および「GCP自主監査」が、QAUの主業務となっていました。

## 5. 薬事部門

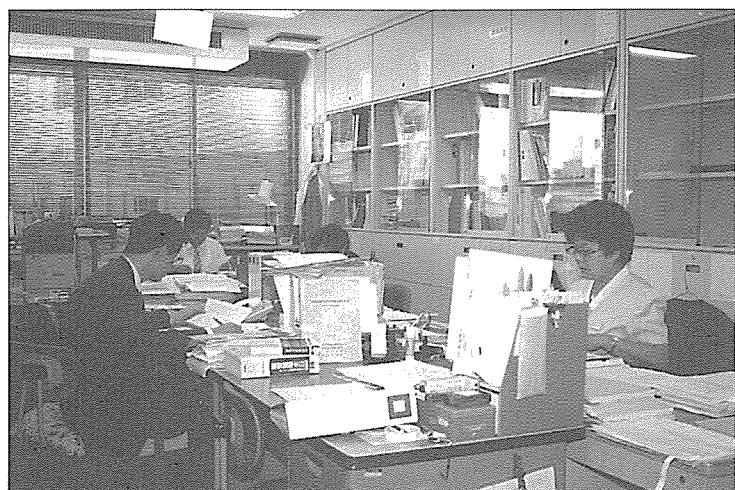
### ●GPMSP (good postmarketing surveillance practice) :

「市販後調査の実施に関する基準」で、すでに市販されている医薬品の有効性、安全性を確保するために設けられた。平成5年発効。新医薬品等の再審査の申請にはこれが義務づけられており、調査方法、調査結果の集計・解析法などが厳しく規定されている。このように厚生省などによる有効性、安全性の確保は年々厳密化しており、医薬品は開発の段階から市販後まで、さまざまな基準をクリアしなければならない。

昭和63年に「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準」(GPMSP)の厚生省案が公表された。市販後調査の適正な実施と、申請資料の信頼性の確保を目的としたもので、担当部門の独立性を強く要求するものであった。

従来は54年の薬事法改正による、新医薬品等の再審査・再評価制度および副作用報告制度に従って、営業部学術課で業務を行なってきた。しかしこのGPMSPの重要性を勘案して、63年7月に所長直轄の市販後調査管理部門として「医薬情報室」が新設され、さらに平成2年4月には独立部門として薬事部が誕生して、これらの業務を担当することとなった。主な業務は、新医薬品市販後の使用成績調査と再審査・再評価申請および副作用に関する調査・報告などである。特に副作用症例の検討・評価のために、63年に副反応評価委員会が設置された。「GPMSP」は平成5年4月1日に新医薬品に対して適用となり、その1年後「医薬品の市販後調査の実施に関する基準」に改定された。

これにより新医薬品のみならず、すべての医療用医薬品がその対象となり、同時に「新医薬品等の再審査の申請のために行なう使用後の成



医薬情報室

績等に関するガイドライン」(市販後調査ガイドライン)が市販後調査の標準的な方法として示された。この基準とガイドラインに基づく市販後調査に積極的に取り組み、情報の提供による信頼性の確保に努めている。

7年7月に製造物責任法、いわゆるPL法が施行された。そこで一層製品の安全性確保に努め、国民の健康に対する社会的な貢献をしていくことを目指して所内にPL委員会、PLP委員会が設置された。

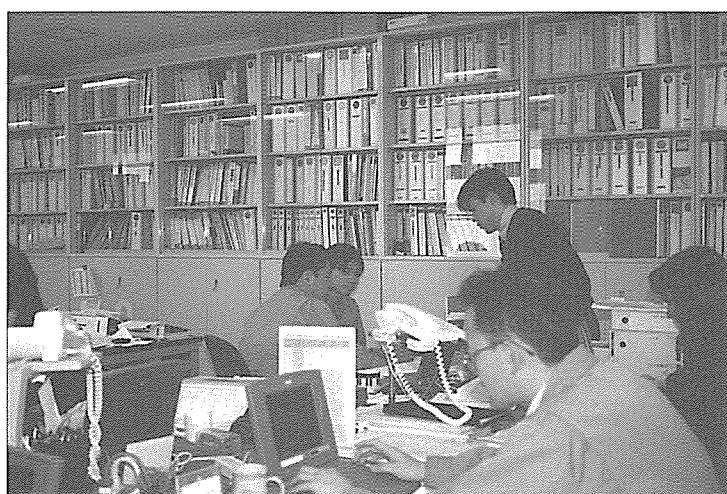
## 6. 臨床開発部門

平成2年10月、前年より通知されていた「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)がいよいよ施行された。これは臨床試験管理委員会の充実、GCP自主監査体制の強化、治験の科学性および倫理性の確保等、臨床試験の厳格な運用を義務づけるものであった。

当所では昭和60年、菊池研究所に研究管理部学術開発課を発足させ、臨床開発を一括して実施することになり、多くの新薬の臨床開発を行なってきた。まず担当したのは、バイオ企業として化血研の名声を確立するビームゲンの臨床試験であった。これはわが国で初めての酵母由来遺伝子組換えB型肝炎ワクチンであったが、63年に製造許可を取得することができた。続いて62年12月からは、ヤマサ醤油株式会社との共同開発品で、当所で初めての抗悪性腫瘍剤コホリンの第I相臨床試験を開始し、平成6年4月に製造承認となった。この製剤はその前年に

### ● GCP (Good Clinical Practice):

通常「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」とよばれる、治験段階での実施基準である。動物による前臨床試験と異なり、治験は承認されていない医薬品を人間に投与するものであり、製薬企業ではなく、委託をうけた医療機関が行なう。平成2年10月から施行されたGCPの目的は、治験に携わる医療機関・医師・企業に対して定められた自主的なルールであり、この基準にのっとった治験以外は承認申請資料として認められない厳正なものである。GCPの最大の特徴は、被験者に対して十分に説明を行ない、参加、不参加を自ら決定し、その同意を得ることを条件としている点である。最近注目されているIC(インフォームド・コンセント)の概念である。新薬の治験では、プラセボの使用や二重盲検試験の実施など、治療の目的とは必ずしも一致しない医療行為が生じる。“説明と同意”は、被験者の人権保護を柱とする重要な課題なのである。



医薬開発部門

オーファンドラッグに指定され、また化血研で初めての日本薬局方収載品となった。

昭和63年から、当所は帝人株式会社と共同で血漿由来の活性化プロテインC (CTC-111) の臨床試験を開始した。平成元年にはデンカ生研・千葉県血清研究所との共同開発で、A型肝炎ワクチン（エイムゲン）の第I相臨床試験にも着手した。このエイムゲンの第III相臨床試験が、GCP対応の治験であることから、平成5年12月に初めて厚生省のGCP査察を受け、「適合」の判定を得ることができた。6年10月に製造承認を受けたが、当所のGCP対応新製品開発のさきがけとなった。

この間、臨床試験の数は増え続けた。3年、活性化血液凝固第VII因子 (MC-7) の早期第II相臨床試験の開始。ベニロンのギランバレー症候群 (GBS) と慢性炎症性脱髓性多発性根神経炎 (CIDP) の第III相臨床試験。7年には、MMR3種混合ワクチン (KM248: メルク社製剤MMR-IIの導入品) の前期第II相臨床試験を終了し、現在後期第II相試験中である。遺伝子組換えtPA (藤沢薬品工業株式会社より導入) も前期第II相臨床試験を終了し、後期第II相試験を開始した。

GCPに続いて4年3月の「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」、6年6月の「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」をはじめ、規格および試験方法、安全性試験、毒性試験、一般薬理試験、薬物動態試験、生物学的同等性試験に関するガイドラインなどが厚生省から通達されている。

さらに、日本・米国・ヨーロッパ3極の各規制当局と各国製薬企業

#### ●オーファンドラッグ：

患者数がきわめて少なく市場性に乏しい薬剤を総称して“稀少疾病用医薬品”、オーファンドラッグという。

わが国では、①発症率がきわめて少ない疾病を適応症としていること、②適切な代替医薬品および治療法がないこと、③医療上の必要性が高く、早期に承認の取得がのぞまれていること、とされている。従来、厚生省の承認審査では患者数1万人以下としてきたが、現状では5万人以下とされている。アメリカでは開発促進のためのオーファンドラッグ法が制定されている。

日本では平成5年10月の薬事法の改正がこれにあたる。この法律による優遇措置は、優先審査、再審査期間の延長、税制上の優遇措置、助成金の交付が認められている。



オーファンドラッグの指定品目一覧

商品名	指定年月日	適応症または予定する適応症
コホリン	平成5 11.15	次の疾患の自覚的および他覚的症状の寛解 成人T細胞白血病・リンパ腫およびヘアリーセル白血病
セバクトM (MC-7)	平成5 11.15	インヒビターを保有する血液凝固第VII因子欠乏(血友病A)患者または第IX因子欠乏(血友病B)患者の出血抑制
アナクトC (CTC-111)	平成6 7.1	先天性プロテインC欠乏に起因する次の疾患の改善 表在性静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症および電撃性紫斑病

団体とが一同に会して、新薬許認可の規制と審査の統一的調和が図られるよう検討が進められている。これは医薬品開発が国際的基盤で円滑に行なわれるよう、外国の試験データの国内受入・国内試験データの外国への導出を可能にして、医薬品を短期間に低い経費で開発できるようにすることを目指すものである。

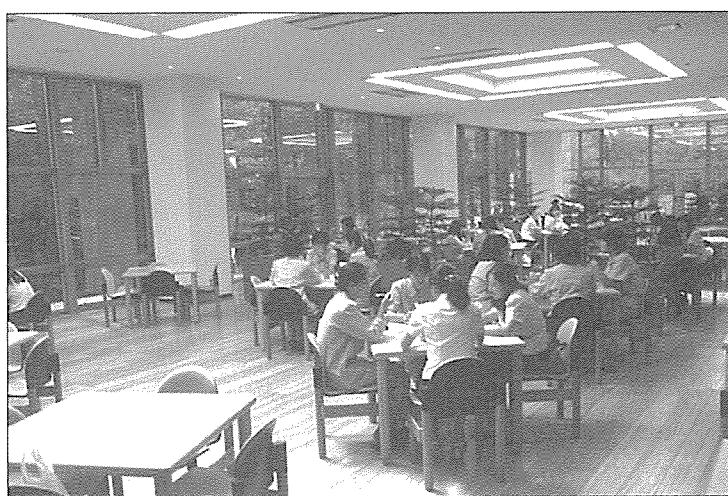
一方、5年にオーファンドラッグ法が施行され、当所としてはオーファンドラッグの開発を積極的に展開しており、これまでにオーファンドラッグとして指定を受けた開発テーマは表に示すとおりである。

## 7. 管理部門

### (1) 2つめの厚生会館「こもれび」誕生

労使協定の特別福祉基金制度に基づき昭和61年に竣工した、本所の厚生会館「ふれあい」に続いて、菊池研究所の豊かな自然のなかに2つの厚生会館「こもれび」が平成6年4月に建設された。

建物の規模は地上2階、地下1階、延べ床面積約2,300m<sup>2</sup>。地下には所員の健康増進を図るアスレチックルームとシャワールーム、更衣室を備え、1階には明るい木漏れ陽のあふれる250席の食堂と、和室2部屋、売店が設けられている。2階には談話室3室があり、その1つは視聴覚機器を備え、200名の収容能力がある。またゆったりとくつろげる喫茶ラウンジが、所員の憩いのひとときに活用されている。なお、雨水



菊池研究所厚生会館「こもれび」

をトイレ洗浄に利用するシステムを導入し、地下資源の節約に一役買っている。

#### (2) グラウンドの完成

本所の動物製剤棟であるG棟建設に伴い、従来のグラウンドの移転を余儀なくされた。平成3年、労使双方の協議のもと、臨床検査センター棟北側に用地を取得し、造成に着手した。法面工事や仕様変更があり工期が伸びたが、6年11月、ミニ・サッカーやソフトボールが可能なグラウンドが完成した。

#### (3) 烏ヶ浦駐車場の完成

平成4年6月の買収交渉開始から3年の歳月を経て、7年9月、1期工事分で270台収容の駐車場が完成した。職員証カードで開閉できる自動門扉および監視モニターが設置されており、製造関連施設の清水本所集中に伴う、慢性的駐車場不足にピリオドを打つことになった。さらに200台の駐車を可能にするための、第2期工事を継続中である。

#### (4) 新しい功績表彰制度の表彰開始

従来の賞罰規定に基づく「永年勤務表彰」「皆勤表彰」「交通安全表彰」「改善提案表彰」に加え、賞罰規定第4条の「業務効率、生産・販売成績の向上に著しい功績を挙げた所員の表彰」を4年度から創立記念式典で行なうこととなった。

##### <表彰内容>

###### ●平成4年度

ビームゲンの開発

IBD生ワクチンの開発と製造

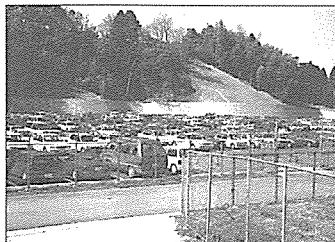
コンファクトFの開発

生産機械の開発

ペニロンの販売促進活動

###### ●平成5年度

本所グラウンド



烏ヶ浦駐車場

ボルヒールの開発および特許問題の解決

ノバクトM（第IX因子単味製剤）の開発

IBD生ワクチン“化血研”の販売活動

●平成6年度

オイルパックスNB<sub>2</sub>AC・NB<sub>2</sub>Gの開発

アンスロンビンP(ATIII) 製剤の技術導入と商品化

ボルヒールスプレーセットの開発

ボルヒール、ベニロンの販売促進活動

●平成7年度

日本脳炎ワクチンの原材料工程の機械化と精製工程改善による生産性

の向上

血漿分画処理能力30万ℓ体制の確立

改良ベニロンの開発

#### (5) 育児休業制度の導入

育児休業法の平成7年4月適用に先立ち、4年3月「育児休業に関する協定書」を労働組合と締結。同年4月1日より適用となった。その主な内容は、従業員の申し出により、1歳に満たない子を養育するためには、休業または勤務時間の短縮を認めるものである。

7年度実績は、育児休暇取得者9名、育児休業勤務時間短縮適用者1名である。

#### (6) 介護休業制度の新設

育児休業に関する協定と同様に、今後の超高齢化社会に対する介護休業の法制化の動きに備え、労働組合とともにいち早く取り組み、労働協約として「介護休業に関する協定書」を5年6月締結。本協定の内容は、従業員の申し出により親族の介護のため、休業または勤務時間の短縮を認めるものである。

#### (7) 完全週休2日制を実現

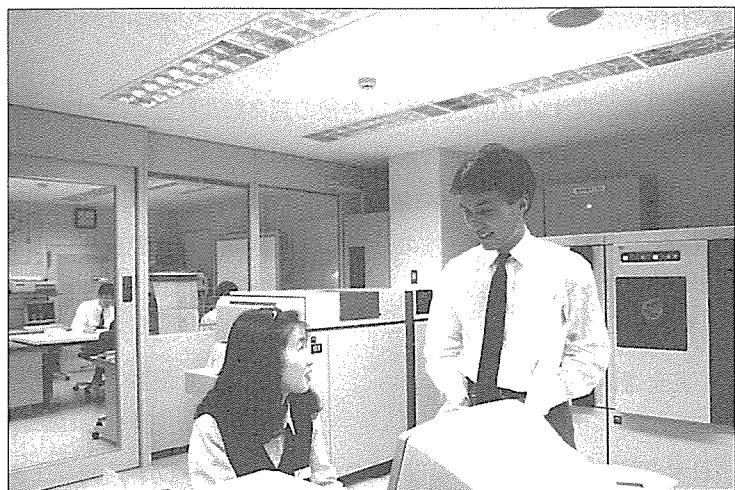
日米の国際収支の不均衡は正問題のなかで、わが国の労働時間の長さ

が指摘されたことから、労働省は年間労働時間1,800時間の方針を、各企業に強く要請してきた。当所ではすでに月2回の週休2日制を行なっていたが、労使委員からなる週休2日制委員会(後の「ゆとり創造委員会」)で検討を重ねた。その結果、平成5年度から生産性を落とすことなく、完全週休2日制を実現することができた。ちなみに7年度の、所定内総労働時間は1,915.5時間、休日は125日、労働日は241日となっている。

#### (8) 新しい成果配分制度

昭和53年に導入した「成果配分制度」は、生産性向上への労使協力と適正な分配という導入目的を効果的に達成してきた。しかし、近年の環境変化に伴い、種々の改善が必要となり、労使で協議し、新しい付加価値額の計算方法などの変更を行ない、平成5年度より実施した。従来の方法による成果配分の主旨にそぐわない問題点を検討し、成果をより適正に把握できるよう、当期純利益に替えて「本業によって獲得した利益」である「営業利益」を用いることにしたのもその1つである。また、付加価値の加算項目から「金融費用(支払い利息)」を除外、基準労働分配率と安定化措置も見直した。

成果配分制度の改善と平行し、特別福利基金制度にも新しい方法を導入した。その最も大きい変更は、基金としての15億円を別途保全するという点である。これにより基金は経営資金とは区別して特別福利基金として保全され、運用利息を福利厚生施策の拡充にあてていくこ



NEC 汎用機 (ACOS/610)

ととなった。

#### (9) コンピュータシステムの本格展開

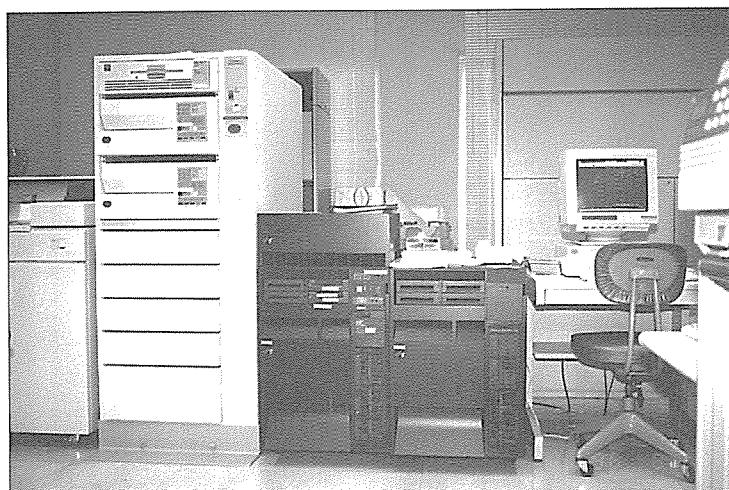
昭和44年に初めて日本無線のJ-110を導入し、経理・給与・減価償却の各システムが稼働を始めたのが、当所のコンピュータシステムの始まりである。

その後、担当部門も経理課所属から電算室として独立し、ホストコンピュータも富士通オフコン（FACOM-230-10、FACOM-V-870）を経て、63年にはNECの汎用機(ACOS/610)が採用された。

この間にシステム化も拡大を続け、生産管理のコンピュータ化では、生産管理第1次・第2次システムと進め、工数管理・在庫管理・製造実績収集システムを構築していった。そのほか就業管理・販売計画管理・試薬精度管理や、JD-NETを利用した営業支援（実消化情報）システム等着実に成果を上げてきている。

さらに平成5年「コンピュータシステム検討委員会」が、次期ホストコンピュータとしてIBM (AS/400)のシステムを選定し、7年8月に新システムが稼働を始めた。

パソコンLANの試験導入も併せて検討し、翌年からパソコンネットワークのサービスが開始され、清水本所の管理棟にはじまり、製造棟へと拡大していった。当所の情報伝達のスピードアップはめざましく、高度情報化の時代への対応も、部署や職域を超えて、着実に進んでいる。



IBM (AS400) コンピュータ

## 8. 医学の向上をめざした対外事業

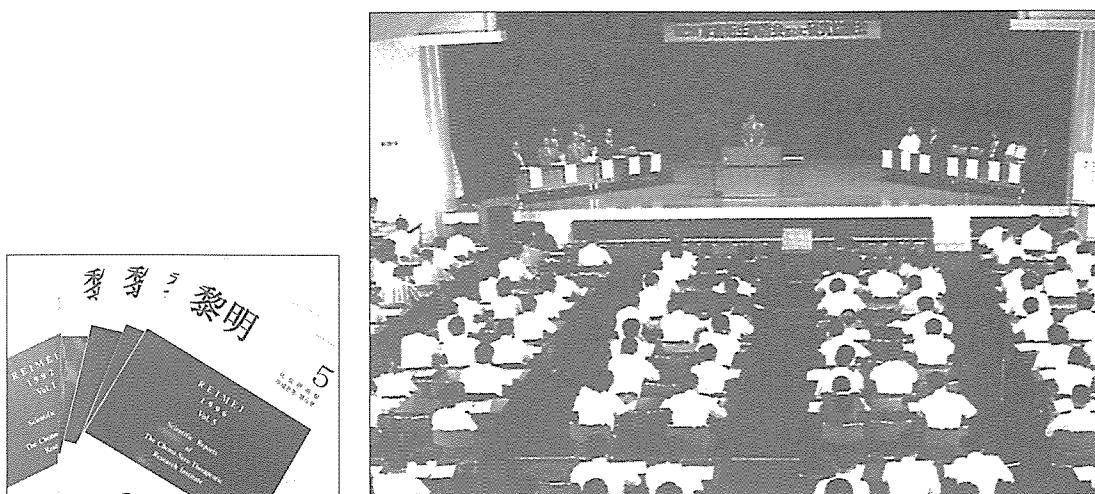
予防医学、治療医学、公衆衛生の進歩に貢献することこそ、当財団創立からの中心をなす理念である。公益法人として、このような観点からの対外活動も積極的に推進されてきた。その主要な活動は、講習会・シンポジウムの開催、海外技術協力などである。

### (1) 歴史ある家畜衛生講習会

代表的な対外事業の始まりは家畜衛生講習会で、第1回は昭和28年にまで遡る。当初は家畜衛生保健所の獣医師を対象とした、実技指導を中心であったが、その後、農林水産省および熊本県の協力を得、近年は家畜の保健衛生に携わる全国の都道府県職員を対象として、最新のテーマによる当該専門家の講演が行なわれ、技術と知識の普及に貢献している。2年に1回開催され、平成7年には第22回を数えるに至った。

### (2) 阿蘇シンポジウム

斯界の専門研究者が学術講演を行なう阿蘇シンポジウムは、昭和52年から始まり、テーマは当初、微生物学、免疫学を中心とした基礎および臨床研究が多かったが、最近は分子生物学、細胞遺伝学の急速な進歩を反映し、疾病の病態に関する分子レベルの研究が取り上げられていく。



家畜衛生講習会会場風景

る。講演内容はその時点における最高水準のもので、活発な討論が繰り広げられ、質の高さは国内外で高く評価されている。なお、シンポジウムの内容は、モノグラフとして株式会社南山堂より出版され、全国の関係者および大学の図書館に贈呈されている。

そのほか、60年より熊本大学医学部と共同で、ジョイントセミナーを開催し、それぞれ最新の話題を発表して、学術知識と技術の向上に努めている。毎年2回、熊本大学医学部において行ない、平成7年に第22回を数えるに至った。

4年より化血研所報「黎明」の刊行を開始し、当所における研究開発活動の一端を、内外の関係者に公表している。毎年10月に刊行しており、総説、研究レポートなどの論文、さらに所員が公表した論文の抄録および学術集会における学会発表記録を中心に、阿蘇シンポジウムや家畜衛生講習会などの学術研究会活動や、国際技術交流活動等の記録を掲載している。

### (3) 世界に広がる技術交流の輪

当所は、技術指導を中心とする国際的支援を活発に行なってきた。JICA（国際協力事業団）や、平成2年に熊本市に設立されたACIH（財団法人国際保健医療交流センター）等からの要請により、研修生の受け入れ、あるいは各国機関からの要請で長期の技術研修受け入れを行



阿蘇シンポジウム会場風景



懇親会

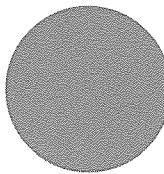
なっている。

またアジア、アフリカ、中南米などの発展途上国を対象に、当所から専門家派遣も行なっている。3年1月から開始したケニアへのHBV臨床試薬の現地生産指導は、順調に現地で定着して、予防衛生の向上に貢献している。

平成3～7年の5年間で、当所からの海外派遣は計11件（18名）、研修者受け入れは計48件（288名）に達した。国籍を超えた技術援助に多くの期待が寄せられている。



年表  
「化血研50年の歩み」





● GHQ、公衆衛生に関する覚書発表	1945 (昭和20年)	12. 26 ●設立許可(熊本県知事平井章)事務所(大江町大江641番地) ●暮から21年にかけての4ヵ月間にわたり全国7千万人の痘苗生産(GHQ命令)	
●フレミング(英)らにノーベル医学生理学賞		12. 26 ●太田原豊一初代所長(S20. 12 ~ S23. 3)	●研究所の発祥の地(米屋町2丁目1番地)
●日本公衆衛生学会創立 ●発疹チフス、コレラ、日本脳炎流行	1946 (昭和21年)	1. 16 ●医薬品製造業申請書提出(初回) 4. 30 ●腸チフス・パラチフス・コレラワクチン製造開始 6. 8 ●医薬品製造業申請に係わる許可(許可 15・不許可 2・保留13品目) 10. 16 ●破傷風予防液製造承認	4. 9 ●主たる事務所移転(古京町無番地元韜重隊跡へ、京町研究所) ●研究所の発祥の地(米屋町2丁目1番地)
●日本医師会創立	1947 (昭和22年)		9. 1 ●化血研労働組合結成 10. 17 ●從業員慰安会開催
●京都ジフテリア事件 ●予防接種法公布	1948 (昭和23年)	4. 1 ●山崎正董第2代所長(S23. 4 ~ 23. 12) 5. 15 ●厚生省の指示により実験医学研究所の業務一部を統合し当所を発展的に改組 12. 2 ●小山信説第3代所長(S23. 12 ~ S31. 7)	5. 1 ●診療室設置
●発疹チフス各地に発生	1949 (昭和24年)	4. 30 ●痘苗・腸チフス・パラチフス混合ワクチン・発疹チフスワクチン・コレラワクチン・百日咳ワクチン・ジフテリアトキソイド・破傷風抗毒素・ジフテリア抗毒素製造承認	1. 1 ●厚生省査察(厚生省薬務局長名にて) 4. 6 ●育英制度実施 6. 11 ●痘苗緊急生産指令 ●東京連絡所開設
●狂犬病多発	1950 (昭和25年)	7. 7 ●見返資金融資許可300万円 8. 24 ●動物用医薬品製造業許可 10. 1 ●機構改正(総務部、技術部、研究部) 10. 1 ●細菌製剤販売(株)設立 10. 7 ●ツベルクリン製造承認 10. 11 ●動物用医薬品製造開始 11. 22 ●動物用狂犬病予防液製造承認 12. 22 ●動物用破傷風予防液製造承認	● GHQより査察(ボーズマン氏)
●日本臨床病理学会創立	1951 (昭和26年)	4. 3 ●流行性脳炎(日本脳炎)予防液製造承認 5. 1 ●動物用製剤部門設立 5. 22 ●ABO式血液型判定用血清“化血研”製造承認 12. 12 ●破傷風トキソイド製造承認	7. 20 ●化血研が初めて新聞に取上げられる(熊日コラム) 12. 20 ●東京連絡所(白金台)新築
●血液銀行スタート(日赤中央病院) ●日本ウイルス学会・日本アレルギー学会・日本輸血学会創立	1952 (昭和27年)	3. 11 ●豚コレラクリスタルバイオレット予防液製造承認 3. 18 ●インフルエンザワクチン製造承認 10. 2 ●豚丹毒血清製造承認 ●ニューカッスル病予防液	1. 25 ●熊本国税局管内法人所得番付第2位 1位—中央紡績 81,156千円 2位—化血研 25,677千円

<ul style="list-style-type: none"> <li>●二重らせん構造を提唱</li> <li>●ソーカ(カナダ)、ポリオワクチン開発</li> <li>●薬価基準大幅改正(90%バルクライン方式)</li> </ul>	<b>1953</b> (昭和28年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●狂犬病ワクチン製造承認</li> <li>●株式会社化血研設立</li> <li>●化血研 ACD 液製造承認申請</li> <li>●乾燥痘苗製造承認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●第1回家畜衛生講習会開催</li> <li>●古京町に血液センター(熊本血液銀行)設置</li> <li>●電子顕微鏡設置(日立製、九州で設置第1号)</li> </ul>	2. 21 5. 4 6. 19 12. 2	<b>1954</b> (昭和29年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ワイル病治療血清製造承認</li> <li>●保存血液製造承認</li> <li>●蛇毒(蝮、飯匙)抗毒素製造承認</li> <li>●経営危機突破方策研究委員会設置</li> <li>●鶏痘予防液(孵化鶏卵尿膜)製造承認</li> <li>●日本脳炎ワクチン製造承認</li> <li>●人血漿製造承認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●大阪連絡所開設</li> </ul>	1. 16 ~ 20 7. 1 8. 29
<ul style="list-style-type: none"> <li>●長野泰一ら、ウイルス抑制因子(インターフェロン)を発見</li> </ul>	<b>1955</b> (昭和30年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●インフルエンザ大流行</li> <li>●厚生省、国民皆保険等を内定</li> <li>●オチヨア(スペイン)、RNAを試験管内で合成</li> <li>●ソーカ、ポリオワクチンを実用化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●化血研乾燥鶏痘予防液製造承認</li> <li>●蛇毒(蝮)抗毒素製造承認</li> <li>●化血研ニューカッスル病予防液製造承認</li> <li>●化血研気腫予防液製造承認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●長崎連絡所開設(4.1長崎出張所と改称)</li> </ul>	1. 27 2. 23 4. 22 4. 23 8. 12 8. 23 11. 16	<ul style="list-style-type: none"> <li>●福岡支所(福岡血液銀行)開設</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●福岡支所(福岡血液銀行)開設</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●アサヒグラフ(12.8号)に「当所の電子顕微鏡がとらえたインフルエンザウイルス(A-アジア57型)」が掲載される(表紙)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>●医薬分業制を実施</li> <li>●インフルエンザ大流行</li> <li>●コーンバーグ(米)、高分子DNAを合成</li> </ul>	<b>1956</b> (昭和31年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●竹屋男綱第4代所長(S31. 8 ~ S45. 8)</li> <li>●化血研気腫予防液製造承認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●インフルエンザ(A-アジア57型)の流行に伴うワクチン製造</li> <li>●ジステンバー予防液製造承認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●アサヒグラフ(12.8号)に「当所の電子顕微鏡がとらえたインフルエンザウイルス(A-アジア57型)」が掲載される(表紙)</li> </ul>	8. 1 11. 15			
<ul style="list-style-type: none"> <li>●セーピン(米)、ポリオ生ワクチンを開発</li> <li>●バーネット(豪)、免疫のクローン選択説を提唱</li> </ul>	<b>1957</b> (昭和32年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●化血研日本脳炎高力価予防液製造承認</li> <li>●ソーカワクチン試作開始(予研・メーカー)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●シャープレス超遠心機導入</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●アサヒグラフ(12.8号)に「当所の電子顕微鏡がとらえたインフルエンザウイルス(A-アジア57型)」が掲載される(表紙)</li> </ul>	1. 24			
<ul style="list-style-type: none"> <li>●国民健康保険法公布</li> <li>●衛生検査技師法公布</li> <li>●小児マヒ流行、患者数2,000名を超える</li> </ul>	<b>1958</b> (昭和33年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●化血研日本脳炎高力価予防液製造承認</li> <li>●ソーカワクチン試作開始(予研・メーカー)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ボリオ棟竣工</li> <li>●衛生検査技師養成所設立</li> <li>●医療法人松寿会緑ヶ丘病院発足(現・城南病院)</li> <li>●ボリオ課設立</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●長崎支所(長崎血液銀行)開設</li> <li>●熊本医学技術専門学校開校(名称変更)</li> </ul>	4. 21			
<ul style="list-style-type: none"> <li>●日本肝臓学会創立</li> <li>●米ソでボリオ生ワクチン実用化</li> </ul>	<b>1959</b> (昭和34年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●化血研乾燥狂犬病予防液製造承認</li> <li>●百日せきジフテリア混合ワクチン製造承認</li> <li>●炭疽予防液製造承認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●長崎支所(長崎血液銀行)開設</li> <li>●創立15周年祝賀式</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ボリオ棟竣工</li> <li>●衛生検査技師養成所設立</li> <li>●医療法人松寿会緑ヶ丘病院発足(現・城南病院)</li> <li>●ボリオ課設立</li> </ul>	2. 27 4. 18 11. 12			
<ul style="list-style-type: none"> <li>●小児マヒ、ジフテリア、日本脳炎大流行</li> <li>●日本臨床血液学会創立</li> <li>●バイス(独)ら、RNAポリメラーゼを発見</li> </ul>	<b>1960</b> (昭和35年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●CSG(犬血清ガンマーブリン)製造承認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●シャープレス超遠心機導入</li> <li>●長崎支所(長崎血液銀行)開設</li> <li>●熊本医学技術専門学校開校(名称変更)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ボリオ棟竣工</li> <li>●衛生検査技師養成所設立</li> <li>●医療法人松寿会緑ヶ丘病院発足(現・城南病院)</li> <li>●ボリオ課設立</li> </ul>	7. 9			
<ul style="list-style-type: none"> <li>●ボリオワクチン(1,300万人分)を緊急輸入</li> <li>●日赤、愛の献血運動始める</li> </ul>	<b>1961</b> (昭和36年)	<ul style="list-style-type: none"> <li>●化血研動物用紫外線不活化狂犬病予防液製造承認</li> <li>●化血研乾燥ジステンバー予防液製造承認</li> <li>●家kinsジフテリア予防液製造承認</li> <li>●ボリオワクチン製造承認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●大阪事務所開設</li> <li>●創立15周年祝賀式</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ボリオ棟竣工</li> <li>●衛生検査技師養成所設立</li> <li>●医療法人松寿会緑ヶ丘病院発足(現・城南病院)</li> <li>●ボリオ課設立</li> </ul>	1. 24 3. 9 3. 9 4. 25			

●コレラ予防のため台湾バナナの輸入を禁止	<b>1962</b> (昭和37年)	7. 14 ●乾燥牛流行性感冒(家衛試毒)予防液製造承認	10. 5 ●阿蘇支所開設(竣工式)
●中央薬事審議会特別部会、新薬認可における動物試験資料提出義務づけを答申	<b>1963</b> (昭和38年)	3. 26 ●家きんジフテリア血清製造承認 8. 16 ●乾燥豚丹毒予防液製造承認	5. 31 ●電話交換機(共電式)設置
●血液事業の閣議決定、有償採血を廃止。献血、預血のみとなる ●国産ポリオワクチン完成 ●エーデルマン(米)、抗体分子の1次構造を解明	<b>1964</b> (昭和39年)	2. 26 ●牛人工受精用希釈液3品製造承認 3. 7 ●化血研犬ジスティンバー肝炎混合乾燥ワクチン製造承認 3. 19 ●百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン製造承認 5. 12 ●採血びん入り血液保存液製造承認 12. 1 ●乾燥はぶ抗毒素製造承認	2. ●ハイジェッター(自動皮下噴射注射器)導入 5. 10 ●鹿児島支所(鹿児島血液銀行)開設 9. 1 ●適格退職年金制度導入
●ニーレンバーグ(米)ら、遺伝暗号を解読 オーストラリア抗原(Au抗原)発見される	<b>1965</b> (昭和40年)	3. 5 ●沈降破傷風トキソイド製造承認 7. 16 ●乾燥まむし抗毒素製造承認 8. 17 ●けいとう予防液化血研製造承認 9. 1 ●人工受精用細菌抑制剤(カナマイシン)製造承認 10. 8 ●不活化麻しんワクチン製造承認 12. 24 ●化血研ガンマーグロブリン製造承認	10. 28 ●緊急車(血液販売)購入
●国民健康保険法改正公布 ●石坂公成ら、IgEを発見	<b>1966</b> (昭和41年)	5. 30 ●人血清アルブミン “化血研”製造承認 ●血漿分画製剤製造開始	6. 25 ●創立20周年祝賀式 7. 19 ●福利厚生委員会設置 7. 30 ●安全衛生委員会設置 10. ●日本脳炎ワクチン精製用超遠心機(55P)導入 12. 31 ●福岡血液銀行廃止 ●ニューカッスル病不活化予防液緊急生産(農林省命)
●血液銀行協会、買血中止決定 ●医薬品副作用モニター制発足 ●厚生省、製薬企業の新医薬品副作用報告制度を通達 ●医薬品製造承認等に関する基本方針発表 ●コーンバーグ(米)ら、増殖可能なウイルスDNAを合成 ●川崎富作、川崎病を発見	<b>1967</b> (昭和42年)	2. 26 ●化血研豚用トキソプラスミン 12. 23 ●ニューカッスル病生ウイルス予防液製造承認	3. 31 ●鹿児島、長崎血液銀行廃止・長崎支所廃止 4. 1 ●鹿児島臨床検査センター新設(名称変更) 5. 31 ●福岡支所廃止
	<b>1968</b> (昭和43年)	8. ●香港風邪流行のためインフル緊急生産 9. 7 ●ツベルクリン製造承認	4. 1 ●銀杏学園短期大学開校 4. 29 ●所長竹屋男綱勲二等瑞宝章受賞
	<b>1969</b> (昭和44年)	3. 28 ●豚コレラ生ウイルス乾燥予防液製造承認 4. 28 ●“化血研”穿刺用鶏痘乾燥予防液製造承認 7. 9 ●鶏伝染性喉頭気管炎生ウイルス予防液製造承認 7. 28 ●馬バラチフス血清製造	8. 1 ●清水研究所開設 8. ●コンピューター(日本無線J-110)導入 10. ●医療法人杏和会城南病院発足 10. 31 ●清水研究所第1期工事落成

		承認
●臨床検査技師制度創設 ●厚生省、種痘ワクチン接種中止 ●日本免疫学会創立 ●コラナ(米)、遺伝子DNAを人工合成	1970 (昭和45年)	9. 15 ●清水研究所製造業許可
●多田富雄ら、サブレッサーT細胞発見	1971 (昭和46年)	1. 27 ●鶏伝染性気管支炎ウイルス予防液製造承認 3. 3 ●組織制度調査室設置 6. 8 ●鶏伝染性気管支炎不活化 9. 1 予防液製造承認 ●六反田藤吉第5代所長(S45. 9~59. 3)
		4. 1 ●資格制度実施 8. 5 ●コリーザワクチン“カケツケン”製造承認 8. 9 ●ND・IB不活化混合ワクチン“化血研”製造承認 12. 8 ●日本脳炎生ウイルス乾燥 予防液製造承認 12. 21 ●組織改訂
	1972 (昭和47年)	1. ●第1回新製品開発委員会 1. 22 ●職務分掌規程承認 3. 26 ●第1回昇格試験 3. ●三光純薬(株)と臨床検査 試薬取引契約 4. 1 ●メルクアンドカンパニーイン コーポレーションとMD生ワ クチンの技術提供契約(デプ ターパック・HVT製造) 4. 22 ●インフルエンザHAワクチ ン製造承認 5. 1 ●日本商事(株)と臨床検査 試薬の販売契約 6. 21 ●デプタパッカー HVT 製造 承認 8. 10 ●静注グロブリン開発着手 11. 24 ●豚伝染性胃腸炎ウイル ス乾燥予防液製造承認 12. 13 ●イバラキ病予防液製造承 認
●コーワ(米)ら、DNA組換 え技術を開発	1973 (昭和48年)	3. 15 ●ジフテリア破傷風混合ト キソイド製造承認 9. 5 ●牛ウイルス性下痢症 (BVD) 生ウイルス予防液 製造承認 12. 4 ●インフルエンザワクチン 委員会設置 12. 21 ●ニューカップル病生ウイ ルス予防液LF 製造承認
●国際赤十字献血年	1974 (昭和49年)	1. 7 ●マレックワクチン “カケツケン”製造承認 1. 30 ●牛流行熱生ウイルス予防 液製造承認 4. 6 ●ニューカップル・IB混合生 ワクチン“カケツケン”製 造承認 7. 26 ●牛伝染性鼻気管炎ウイル ス予防液製造承認 10. 20 ●帝人との共同研究による ベニロン開発着手 10. 20 ●帝人との共同開発契約締 結
		3. 31 ●鹿児島臨床検査センター 閉鎖 4. 30 ●鹿児島支所廃止
		3. 2 ●所内報発行のための編集委 員会設置 3. 31 ●阿蘇支店にSPF鶏舎建設 4. 10 ●所内報「いしがき」第1号発 行 6. 14 ●苦情処理委員会設置 12. ●生産管理システム導入
		4. 1 ●主たる事務所を清水町に移 転し、本所と称す (旧本所→京町研究所と称 す)
		7. ●血漿分画チーム本所へ移転 8. 8 ●皇太子御夫妻視察 9. 10 ●京町研究所本館閉鎖式
		3. ●コンピューター(オフコン FACOM-230-10)導入 4. 29 ●理事石田弘勲五等瑞宝章受 賞

●百日せきジフテリアトキソイド破傷風トキソイド予防接種中止命令	1975 (昭和50年)	8. 8 ●沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド製造承認 8. 28 ●乾燥豚丹毒生ワクチンN 製造承認 11. 5 ●静注ガンマーグロブリン 製造承認 11. 6 ●血液製剤輸入原料購入開始	4. 1 ●週休2日制度導入(隔週)
			10. 26 ●第1回化血研業績発表会開催
●ケラー(独)ら、モノクローナル抗体を作成	1976 (昭和51年)	2. 1 ●静注ガンマーグロブリン 発売、日本商事と血漿分画製剤取引契約 2. 24 ●馬インフルエンザワクチン「化血研」製造承認 6. 1 ●大日本製薬(株)と動物ワクチンの取引開始 6. 14 ●豚パルボワクチン“カケツケン”製造承認	7. 27 ●「名誉所員推載規則」制定
			8. 5 ~ 6 ●第1回阿蘇シンポジウム開催
●中学3年女子に風疹予防接種を業務化 ●ロバーツら、アデノウイルスでスプライлинグを発見	1977 (昭和52年)	●森下製薬(株)と血漿分画製剤取引契約締結 3. 10 ●“化血研”ND不活化予防液 製造承認 5. 28 ●アルブミン5%、20%製造承認 9. 13 ●アルブミン20%化血研発売 10. ●新生児先天性代謝異常検査開始 ●立野由来豚コレラフリー豚阿蘇支所に導入 ●SPFチェック技術確立	8. 5 ~ 6 ●第1回阿蘇シンポジウム開催
			8. 5 ~ 6 ●第1回阿蘇シンポジウム開催
●インフルエンザ大流行、患者300万人 ●米エイズ患者発見	1978 (昭和53年)	6. 9 ●狂犬病精製ワクチン製造承認 8. 1 ●コンファクト8(乾燥濃縮抗血友病人グロブリン)製造承認 9. 18 ●NC混合ワクチン予防液製造承認 11. 30 ●ACD液入採血瓶の製造中止	2. ●アルブミン生産用BEプラント完成 4. 25 ●成果配分システム導入 4. 29 ●所長六反田藤吉勲二等瑞宝章(教育功労)受賞 8. 31 ●SPF豚舎完成
			2. ●アルブミン生産用BEプラント完成 4. 25 ●成果配分システム導入 4. 29 ●所長六反田藤吉勲二等瑞宝章(教育功労)受賞 8. 31 ●SPF豚舎完成
●医薬品副作用被害救済基金法公布 ●WHO 天然痘根絶宣言	1979 (昭和54年)	2. 16 ●アカバネ病不活化予防液 製造承認 3. 22 ●京町研由来HPCD豚阿蘇支所に導入 4. 1 ●コンファクト8発売 5. 22 ●ベニロン製造承認 6. 1 ●帝人(株)とベニロンの販売契約	4. 29 ●理事市原鶴雄勲四等瑞宝章受賞 5. 1 ●専門職嘱託制度導入 5. 1 ●技術嘱託・事務嘱託制度導入 6. 16 ●TQC導入
			4. 29 ●理事市原鶴雄勲四等瑞宝章受賞 5. 1 ●専門職嘱託制度導入 5. 1 ●技術嘱託・事務嘱託制度導入 6. 16 ●TQC導入
●種痘、定期予防接種から除外 ●米で遺伝子工学によるインターフェロン生産に成功 ●米カリフォルニア大学で初の遺伝子治療の試み	1980 (昭和55年)	1. 1 ●藤沢薬品工業(株)とアルブミン取引開始 2. 1 ●ベニロン発売 6. 10 ●組織培養不活化狂犬病ワクチン製造承認 9. ●遺伝子組換えB型肝炎、阪大分子遺伝松原謙一教授と共同研究開始 10. ●遺伝子組換え実験本格的に始まる 11. 6 ●乾燥弱毒生風しんワクチン製造承認	4. 29 ●ファクシミリ、パソコン、マイクロフィルムTSSオンライン情報検索ワープロなどのOA機器導入始まる
			4. 29 ●ファクシミリ、パソコン、マイクロフィルムTSSオンライン情報検索ワープロなどのOA機器導入始まる

●ウイルス肝炎研究財團発足 ●遺伝子工学的製剤生産(京大で肝臓薬グルタチオン、米で免疫インターフェロン、肝炎ワクチン)	<b>1981</b> (昭和56年)	1. 29 ●犬ジステンバー・肝炎混合ワクチン“化血研”製造承認 3. 20 ●沈降精製百日せきワクチン製造承認 3. 20 ●沈降精製百日せきジフェリア破傷風混合ワクチン製造承認 4. 1 ●日本ワクチン(株)とAR生ワクチン共同開発契約 4. 16 ●ILT生ワクチン“化血研”製造承認 4. 16 ●アカバネ病生ワクチン“化血研”製造承認 8. 26 ●乾燥日本脳炎ワクチン製造承認	1. 27 ●組換えDNA実験安全委員会発足 8. 22 ●化血研第2期工事(S棟)竣工式 12. 23 ●所長六反田藤吉毎日工業技術賞受賞
●厚生省、医薬品安全性試験実施基準(GLP)を設定 ●京大ウイルス研に遺伝子銀行設置 ●英米で遺伝子工学的手法によるインターフェロンに販売許可 ●プリンスター(米)ら、トランスジェニック動物を創成 ●米で血液製剤によるエイズ感染報告	<b>1982</b> (昭和57年)	3. 26 ●組織培養不活化狂犬病ワクチン製造承認 5. 19 ●NB混合ワクチン製造承認 6. 9 ●犬パルボ不活化ワクチン“化血研”製造承認 8. 23 ●日本フローラボラトリーズ(株)と臨床検査試薬の東南アジア地域における販売契約 10. 1 ●米国Hybritech社とヒト型抗ガンモノクローナル抗体の共同研究契約 11. ●米国Biogen社と組換え第VIII因子の共同研究契約 12. 23 ●乾燥弱毒生風疹ワクチン販売	1. 7 ●臨床試験安全管理委員会設置 3. 10 ●理事村方正信・大友信也大河内記念賞受賞 4. 1 ●販売管理第1次システム開始 5. 27 ●放射性同位元素使用許可(科学技術庁) 6. 30 ●所長六反田藤吉熊日賞受賞 8. 2 ●第1回TQC発表大会 8. 16 ●酵母によるrDNA・HBs抗原発現成功報道(朝日新聞) 10. ●遺伝子組換え実験室、本所P2、P3施設完成 12. ●本所RI施設完成
●エイズが社会問題化 ●英でヒッジとヤギのキメラ動物を合成 ●谷口ら、インターロイキン2の遺伝子構造を解明	<b>1983</b> (昭和58年)	2. 4 ●HBワクチン共同研究契約(タイ国ウイルス研究所) 7. 1 ●米国Seragen社とキメラトキシンの共同研究契約	4. 1 ●第2次長期経営計画(昭58~62)スタート 4. 2 ●部長大橋高明、主任研究員田代昭、日本化学会化学技術賞受賞 4. 22 ●理事大友信也、科学技術庁長官賞受賞 6. 6 ●資格制度改正 6. 6 ●定年57歳から60歳に延長
●B型肝炎ワクチン製造を承認 ●米国立癌研、エイズウイルス分離に成功と発表	<b>1984</b> (昭和59年)	1. 24 ●狂犬病TCワクチン“化血研”製造承認 3. 19 ●野中實男第6代所長(S59.3~H8.2) 3. 30 ●“組換えHBワクチン製造技術開発”新技術開発事業団委託契約 8. 1 ●テタノセーラ(乾燥抗破傷人免疫グロブリン)製造承認 8. 9 ●ニチメン経由でワクチン輸出開始 8. 27 ●HBワクチン及びヘパトセーラ(HBIG)製造承認	9. ●給与の銀行振込スタート 10. 1 ●提案制度導入 10. 4 ●中曾根首相来所 11. 1 ●生産管理第1次システム開始 12. 1 ●六反田文庫設立
●日本のエイズ患者第1号確認 ●血液製剤をすべて加熱処理に変更 ●神経芽細胞腫検診開始	<b>1985</b> (昭和60年)	4. ●組換えHBワクチンの臨床試験実施承認 4. 16 ●沈降HBワクチン及び乾燥抗HBs人免疫製造承認 5. 30 ●ムンプスワクチン製造承認 5. 15 ●鶏伝染性ファブリキウス囊病生ワクチン製造承認	2. 25 ●第一回熊大医学部・化血研ジョイントセミナー 9. ●創立40周年記念講演会(今井通子) 10. ●住宅融資利子補給制度導入 10. ●安全性試験センター、病鑑センター新設

●母子感染予防にB型肝炎ワクチンを使用開始	1986 (昭和61年)	7. 1 ●乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子製造承認(加熱処理)	11. 19 ●菊池研究所竣工
		10. 22 ●豚伝染性胃腸炎ワクチン(子豚用)製造承認	11. 28 ●臨床安全委員会発足
		10. 22 ●IBR・BVD・PI三種混合生ワクチン製造承認	11. 28 ●創立40周年記念式典
●国内初の女性エイズ患者認定 ●エイズ感染者986人とエイズ感染広がる ●利根川進にノーベル医学生理学賞	1987 (昭和62年)	2. 10 ●乾燥人血液凝固第IX因子複合体製造承認(加熱処理)	12. 26 ●本所厚生会館「ふれあい」竣工
		4. 27 ●豚ボルデラ感染症生菌ワクチン製造承認	
		8. 15 ●HBs抗原測定EIA試薬及びTSH EIA試薬製造承認	
●米カイロン社、C型肝炎ウイルス遺伝子の一部分離に成功 ●米でヒトゲノム計画始まる	1988 (昭和63年)	8. 28 ●セロクリット一抗体HBs製造承認	3. 3 ●遺伝子組換えB型肝炎製造棟竣工
		10. 1 ●販売株式会社三社合併、株式会社化血研となる	11. 30 ●菊池研究所見学者のべ1,800人
		12. 15 ●豚パルボ生ワクチン製造承認	
●エイズ予防法施行 ●MMRワクチン使用開始 ●先天性血液凝固因子欠損患者の医療費、公費負担に ●日赤血液センター、C型肝炎ウイルス検査開始	1989 (平成1年)	12. 15 ●産卵低下症候群—1976不活化ワクチン製造承認	
		12. 15 ●鶏伝染性コリーザ(A・C型)不活化ワクチン製造承認	
		3. 29 ●組換え沈降B型肝炎ワクチン製造承認	1. 18 ●コンピューター(ACOS610)導入
●医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)制定 ●国立がんセンター等、C型肝炎ウイルスの全遺伝子解読に成功	1990 (平成2年)	8. 15 ●ビブリオ病不活化ワクチン製造承認	11. 28 ●熊本市と公害防止協定締結
		4. 6 ●クレチン症スクリーニングキット製造承認	1. ●京町研究所を熊本市へ譲渡(平成1年1月～平成5年4月)
		4. 21 ●マレック病生ワクチン“化血研”製造承認	3. 14 ●阿蘇支所SPF豚舎竣工 ●血液中ウイルスを濾過するフィルターを旭化成と共同開発
		6. 6 ●オーエスキーア病ワクチンについてアップジョン社と提携契約	
		7. 26 ●ILT凍結生ワクチン“化血研”製造承認	
		7. 30 ●経営危機突破委員会発足	
		8. 11 ●豚大腸菌コンポーネントワクチン製造承認	
		8. 11 ●乾燥馬静注用グロブリン製造承認	
		12. 6 ●トリレオ不活化ワクチン製造承認	
		12. 8 ●牛アデノウイルス感染症生ワクチン製造承認	
		12. 8 ●ニューセロクリット一抗HBs及び一抗HBc製造承認	
		1. 29 ●チュウザン病不活化ワクチン製造承認	3. 14 ●理事大橋高明、部長水野喬介、室長濱田福三郎、課長溝上寛、博士大友信也、大河内記念賞受賞
		5. 24 ●日本脳炎・豚パルボ混合生ワクチン製造承認	4. 1 ●生産管理第2次システム開始
		6. 27 ●寄付行為の変更(熊本県から厚生省へ所管変更)	
		10. 3 ●犬ジステンバー伝染性肝炎、パルボウイルス感染症不活化混合ワクチン製造承認	8. 8 ●菊池研究所試作棟竣工
			8. 8 ●菊池研究所第2動物棟竣工
			10. 2 ●マウス自動採血機導入(当所開発)

●薬価の新仕切価制へ移行	<b>1991</b> (平成3年)	2. 25 ●ニューセロクリット一抗 HIV 製造承認 3. 4 ●ボルヒール製造承認 3. 14 ●ニューセロクリット一 HBs 製造承認 6. 7 ●トロンビン製造承認 6. 14 ●ネスコートクロットAT一 III 製造承認 6. 25 ●副腎過成症スクリーニングキット製造承認 7. 10 ●献血ベニロン他一物二名称の製造承認 10. 4 ●乾燥濃縮人血液凝固第IX 因子製造承認	4. ●大阪支所・長崎支所および 営業部第1課を(株)化血研 へ吸収 6. 5 ●本所事務棟(別棟)竣工 7. 16 ●所長野中實男 井上春成賞 受賞
●医薬品臨床試験に査察制度導入 ●薬事法改正(インフォームドコンセント) ●C型肝炎にインターフェロン保険適用 ●食鳥処理の事業の規制および食鳥検査に関する法律の施行	<b>1992</b> (平成4年)	1. 13 ●ケモセロ EIA「HCV－NS－Ab」製造承認 5. 25 ●豚オーエスキ－病生ワクチン製造承認 11. 16 ●豚コレラ豚丹毒混合生ワクチン製造承認	3. 9 ●配送センター竣工、新配達システム導入 4. 4 ●化血研大阪ビル竣工 4. ●功績表彰開始 6. 24 ●育児休業制度導入 10. 1 ●化血研所報「黎明」創刊号 発刊
●インフルエンザワクチン接種率20.6%となる ●新薬等の再審査申請のための市販後調査実施基準(GPMSP)実施 ●MMRワクチン接種中止	<b>1993</b> (平成5年)	3. 1 ●オイルバックス NB <sub>2</sub> G 及び NB <sub>2</sub> AC 製造承認 5. 14 ●ケモセロEIA「JCC－2」製造承認 6. 21 ●ネスコートBL－S 製造承認(BL キットシリーズ) 9. 17 ●人工抗体梅毒(TP)抗体測定試薬製造承認 12. 1 ●乾燥濃縮人アンチトロンビンIII 製造承認 12. ●MMR一IIワクチンについてメルク社と業務提携	1. 22 ●G棟竣工 4. 1 ●完全週休2日制実施 4. 15 ●京町研究所閉所 6. 1 ●介護休業制度導入 12. ●品質保証およびGMP体制強化のため品質保証室設置
●予防接種法の一部改正	<b>1994</b> (平成6年)	4. 1 ●抗悪性腫瘍剤(コホリン) 製造承認 5. 20 ●エルジアーリP(a) 製造承認 10. 5 ●乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン製造承認	3. 4 ●S棟増築竣工 4. 27 ●菊池研究所厚生会館「こもれび」竣工 4. ●IBM(AS400)コンピュータ導入開始 6. ●化血研医療用医薬品プロモーションコード制定 10. 5 ●パソコンネットワークサービス開始 11. ●本所新グランド完成
	<b>1995</b> (平成7年)	7. 7 ●豚バストレラトキソイド “化血研” 製造承認	2. 16 ●化血研長崎ビル竣工 6. 1 ●歴史記念委員会発足(創立50周年事業) 11. 4 ●創立50周年記念講演会(内館牧子) 12. 28 ●創立50周年記念式典





## あとがき

---

今回の50年史は10年前に作成された40年史を踏まえ、昭和60年以降の10年間の記録を残すことに重点を置いた。しかし読者の便宜のため、それまでの40年の歴史を要約して最初の部分に掲載した。

その構成では、血漿分画製剤をはじめとする事業部門ごとに、事業の変遷やその社会的背景なども記録に遺し、後日の参考になるようつとめた。

また50周年を記念して収集した往時の写真をできるだけ掲載し、視覚的な興味に耐えることもねらった。

編集作業に入る時点では、記録すべきことが少ないと懸念したが、執筆にかかるとその多さに驚くほどであり、簡略化につとめ重複を避けて一貫性を高めるよう留意したが、十分であっただろうか。

本史の編集作業は平成5年から開始したが、思った以上に時間が経過してしまった。その間各部門の責任者を中心に多くの関係者の協力によりここまでに至ることができた。特に編集製本を担当された電通殿には、当方の怠慢をカバーし叱咤激励しながら、完成にまで持ってきていただいたご努力に感謝申し上げます。

編集員一同

# 化血研五十年史

平成9年12月発行

発 行	財団法人 化学及血清療法研究所 熊本市大窪1-6-1
編 集	五十年史編集委員会
制 作	株式会社 電通九州 熊本支社 電通サドラー・アンド・ヘネシー株式会社
印刷・製本	凸版印刷株式会社 九州事業部