化血研

化血研史

～2015年までの70年史とそれからの3年間～

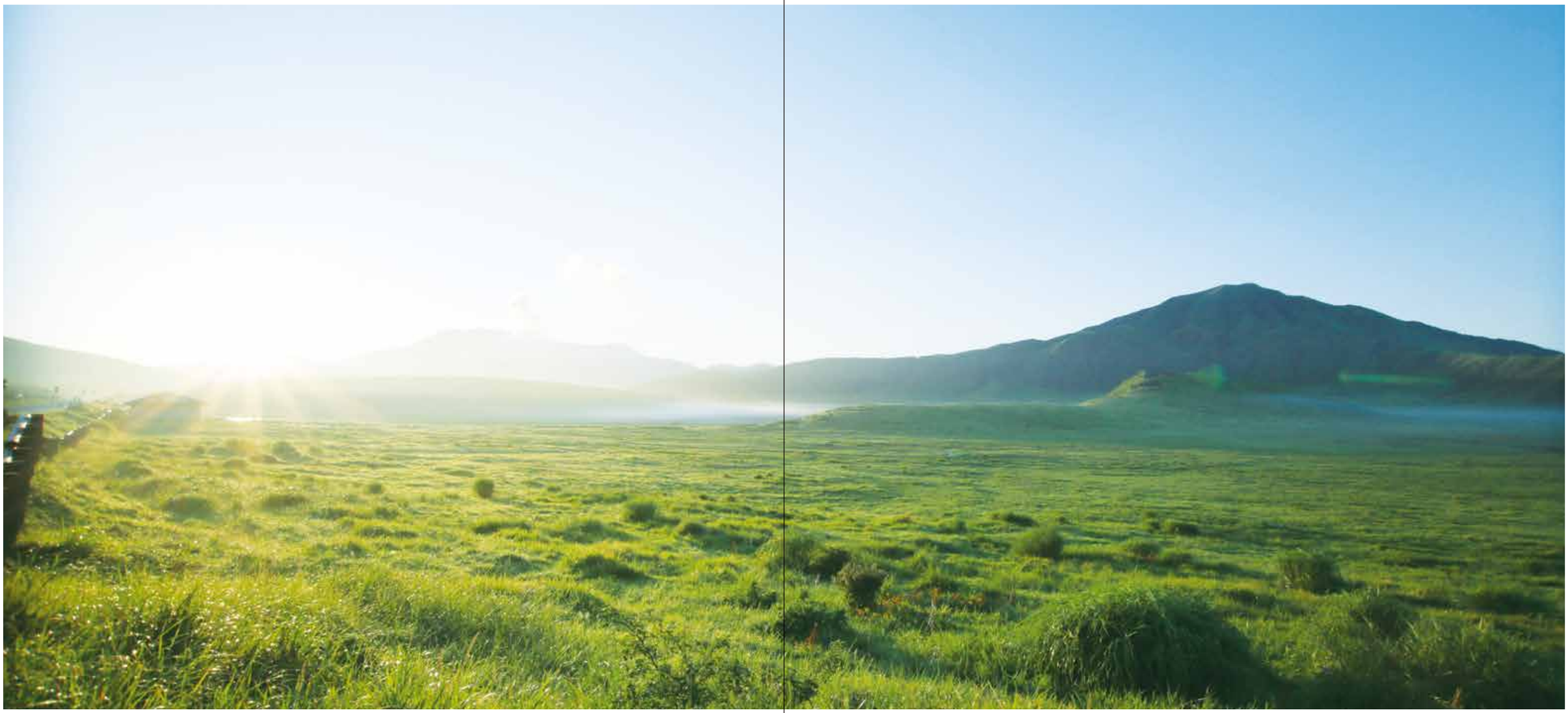
化血研史

～2015年までの70年史とそれからの3年間～

一般財団法人　化学及血清療法研究所

熊本から世界へ、
健やかな未来をつくる。

Creating a Healthy Future



米屋町　化血研発祥の地

京町研究所にて

1979年当時本所

2005年当時本所

1980年代本所

2015年本所

動物用ワクチン製造施設

新生児マススクリーニング検査業務

新型インフルエンザワクチン製造施設(FC棟)

配送センター

合志事業所

血漿分画製剤製造施設（NS棟）

遺伝子組換え蛋白製剤製造工場（KR工場）

人体用ワクチン製造施設（M1棟）

本所ビル

菊池研究所

福利厚生施設「こもれび」

『化血研史』の発刊にあたって

戦後の混乱のなか、1945(昭和20)年12月26日に財団法人化学及血清療法研究所が創設され、今年で73周年を迎えました。ワクチンや抗毒素の製造を主とする人体用ワクチン事業を基盤として創設されて以来、動物用製剤事業、臨床検査事業、血液銀行事業、および血漿分画製剤事業へと拡大・発展してきました。この間、腸チフス・パラチフス製造株問題による「初代太田原所長の退陣」、「実験医学との合同」および「化学及血清療法研究所の改称指示」、京都ジフテリア禍事件に伴う経営危機、血友病HIV裁判など多くの危機に見舞われ、その都度、諸先輩方の真摯で前向きな取組みによりこれらを乗り越えてきました。

ところが、2015(平成27)年5月29日に当所の存続を揺るがす不祥事が明らかとなり、110日間に亘る業務停止処分を受け、最終的に2018(平成30)年7月に製造販売業の事業譲渡にまで至る事態となりました。2016(平成28)年4月14日夜と16日未明には震度7の熊本地震に見舞われ、この3年余りの期間は、当所73年の歴史の中で最も過酷な時期となり、当初2015(平成27)年度末に予定していた『化血研七十年史』の発刊も中止せざるを得なくなりました。

不祥事発覚後に設置された第三者委員会により纏められた報告書が2015(平成27)年11月に提出され、その内容に多くの従業員は悔しさのあまり涙しました。また、医療機関、患者の皆様、国民の皆様、社会からの信頼は失墜し、経営陣はマスコミや世間からの厳しい批判にさらされ、2016(平成28)年6月には、当所の全役員が退任し、外部から3人の理事が就任する事態も発生しました。

1,900人の従業員とその家族にも動揺を余儀なくされ、耐え切れず、100人を超える従業員が離職する事態も発生しましたが、大部分の従業員は当所に踏み留まり、しっかりと前を向き、GMPの改善、地震からの復興、ガバナンス・コンプライアンスの整備、文化風土の改革などに取り組み、事業譲渡への道を切り開き新会社KMバイオロジクス株式会社への移籍に至りました。全従業員の皆様のご努力に感謝申し上げます。

当所も、2018(平成30)年7月にKMバイオロジクス株式会社へ事業を譲渡、ほとんどの従業員の移籍を終了し、新生一般財団法人化学及血清療法研究所としてスタートすることが出来ました。7月から、「化血研七十年史」に代わり『化血研史』として再編纂作業を開始し、発刊の実現にたどり着くことができました。化血研時代から編纂に関係された皆様に感謝申し上げます。

また、厚生労働省、患者団体の皆様、熊本県、熊本大学、熊本県企業連合、明治グループ、多くの関連する企業・団体の皆様に深く感謝申し上げます。

最後に、KMバイロジクス株式会社が、熊本の地から国内外に大きく羽ばたき、素晴らしい企業として成長されることをお祈りし、巻頭の挨拶と致します。

2018(平成30)年12月1日
一般財団法人化学及血清療法研究所
理事長　木下統晴

まえがき

本誌『化血研史』は、当初「化血研七十年史」として、2015（平成27）年12月26日の創立70年記念日を迎える2015年度末に発刊すべく、2013（平成25）年9月、所内に「化血研七十年史編纂委員会」を立ち上げました。

編纂作業は順調に進み、執筆原稿もほぼ出揃いつつありましたが、2015（平成27）年5月末に発覚した「血漿分画製剤の不整合問題」以降、本誌の編纂作業を中断せざるを得なくなりました。最終的に、化血研は2018（平成30）年7月2日に製造販売業などの主要事業をKMバイオロジクス株式会社へ譲渡するに至りました。

その後、新生一般財団法人化学及血清療法研究所におきまして、2015（平成27）年5月から2018（平成30）年7月までの歩みを追加して、『化血研史』として発刊することが決まり、2019（平成31）年4月の発刊を目指し、2018（平成30）年7月に編纂作業を再開いたしました。

編纂に当たり、目次にある「第1部 化血研50年の歩み（要約）」および「第2部 化血研のこの20年のあゆみ」の内容につきましては、2015（平成27）年5月以前に、「化血研七十年史編纂委員会」で執筆された原稿の内容を踏襲し、また2015（平成27）年5月から2018（平成30）年7月までの内容を「第3部 化血研のこの3年の歩み」として取り纏め、3部構成により編集いたしました。

そのような事情をご賢察頂き、本誌『化血研史』をご一読いただければ幸甚の至りに存じます。

『化血研史』編纂事務局

本文での医薬品名は、略式表記（商標登録マーク等）しております。表記が統一されていないことをおことわり申し上げます。
尚、2018（平成28）年6月時点での化血研の製品名一覧を巻末に掲載しますので、ご参照下さい。

化血研史　～2015年までの70年史とそれからの3年間～

口絵
『化血研史』の発刊にあたって
まえがき
目次

第1部　化血研50年の歩み（要約）
［1945（昭和20）年～1995（平成7）年］

序章　「化血研創設へ向けて」……2
1.ワクチン・抗毒素の開発と進歩……2
2.財団法人実験医学研究所の創設から化血研へ……2

第1章　化血研の創設と事業分野の拡大……4
1.化血研の創設……4
2.化血研の始動……5
3.事業領域拡大への転機（京都ジフテリア禍事件）……6

第2章　人体用ワクチン事業の50年の歩み……8
1.人体用ワクチン事業の展開……8
2.人体用ワクチンの主な製品についての50年……9
3.人体用ワクチンに関する海外との協力……15

第3章　動物用ワクチン事業の50年の歩み……16
1.動物用ワクチン事業の展開……16
2.動物用製剤の主な製品についての50年……16

第4章　血漿分画製剤事業の50年の歩み……23
1.血液銀行の開設から撤退まで……23
2.血漿分画製剤事業の展開……24
3.血漿分画製剤の主な製品についての50年……25
4.血漿分画製剤の製造設備の拡充……28

第5章　臨床検査・試薬事業の50年の歩み……30
1.臨床検査・試薬事業の展開……30
2.臨床試薬事業の展開……31

第6章　研究開発の50年の歩み……33
1.研究開発力の強化とバイオテクノロジーの導入……33
2.バイオテクノロジーの確立と実用化……35

第7章　それぞれの部門における50年の歩み……37
1.営業部門……37
2.生産管理部門……39
3.品質管理部門……41
4.病理部門とQAU……42
5.薬事部門……43
6.臨床開発部門……43
7.管理部門……44
8.対外事業……48

第2部　化血研のこの20年の歩み
[1996(平成8)年～2015(平成27)年]

第1章　化血研のこの20年の歩み(概要)……52
1.化血研を取り巻く環境の変化……52
1)人体用ワクチン業界における環境の変化……53
2)血漿分画製剤業界における環境の変化……54
3)動物用ワクチン業界における環境の変化……55
2.組織の変遷……56
1)創立から50年間における主な組織改編……56
2)この20年間における主な組織改編……56
3.化血研の事業活動および社会貢献……60
1)売上高の推移……60
2)従業員数の推移……61
3)施設建設の推移……61
4)学術支援……64
5)関連法人……65
6)社会貢献……65
7)受勲および受賞……65

第2章　人体用ワクチン事業のこの20年の歩み……66
1.人体用ワクチン事業のこの20年の展開……66
1)低迷から反転・拡大への展開……66
2)人体用ワクチン事業における主な転機……68
3)人体用ワクチン事業における動向……70
2.人体用ワクチンの主な製品についての20年……71
1)痘そうワクチン……71
2)インフルエンザワクチン……74
3)狂犬病ワクチン……80
4)日本脳炎ワクチン……82
5)DPT関連製剤……85
6)風しん、おたふくかぜワクチン……89
7)B型肝炎ワクチン「ビームゲン」……90
8)A型肝炎ワクチン「エイムゲン」……93
9)抗毒素製剤……94
3.人体用ワクチン海外協力事業のこの20年の展開……96
1)痘そうワクチン「LC16m8」の海外展開……96
2)DPTワクチンの海外展開……98
3)乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの海外展開……98
4)タイ国GPOへのインフルエンザワクチン製造技術支援事業……99

第3章　動物用ワクチン事業のこの20年の歩み……101
1.動物用ワクチン事業の展開……101
1)動物用ワクチン事業部門の組織変遷……101
2)動物用ワクチン事業関連施設などの充実……102
3)中国合弁事業の展開と終結……104
4)第128回日本獣医学会学術集会の司宰……108
2.動物用ワクチンの主な製品についての20年……109
1)鶏用ワクチン……109
2)豚用ワクチン……115
3)牛用ワクチン……118
4)馬用ワクチン……120
5)診断薬……121

第4章　血漿分画製剤事業のこの20年の歩み……123
1.国内外血漿分画製剤業界の動向……123
2.化血研の血漿分画製剤事業の歩み……124
3.主な血漿分画製剤の20年……126
1)免疫グロブリン製剤……126
2)組織接着剤……129
3)血友病製剤……130
4)アルブミン製剤……133
5)血液凝固制御系製剤……134
6)その他の生物タンパク質を応用した製剤開発のための検討……136
4.薬害AIDS事件、そして品質管理・安全対策の20年の歩み……137
1)化血研血漿分画製剤によるHIV感染……137
2)品質管理と安全対策……139
5.製造設備の20年の歩み……140
1)S棟・NS棟について……140
2)製造支援システムおよび設備……141
6.分画製剤の20年の生産量動向……142
1)過去20年の生産量動向……142
2)主な製剤の過去20年の生産状況……143
7.学術・公益事業および人材育成……144
1)学会誌、学会発表、特許出願……144
2)学術会議……144
3)留学、研修……145

第5章　臨床検査・試薬部門(臨床検査部)のこの20年の歩み……146
1.臨床検査センターの成立ち……146
2.臨床検査事業の展開……148
1) 臨床検査試薬事業……148
2) 一般臨床検査事業……149
3)新生児MS検査事業……150
4)感染症集団感染に関するトピックス……155

第6章　生産部門のこの20年の歩み……156
1.生産管理部門のこの20年の展開……156
1)組織の変遷……156
2)各種システムの導入……156
3)業務システムの変遷……157
4)行政および業界への対応……159
2.製剤部門のこの20年の展開……159
1)組織の変遷……159
2)製剤化工程の強化……160
3)各工程にみる20年……162
3.生産技術部門のこの20年の展開……163
1)組織の変遷……163
2)各生産技術業務のこの20年の取り組み……164

第7章　研究部門のこの20年の歩み〔I.研究開発部門〕……167
1.はじめに……167
2.遺伝子組換え医薬品をめぐるこの20年……168
1)概要……168
2)抗体医薬の研究開発……169
3)組換えタンパク質製剤……172
4)バイオ医薬品を取り巻く技術革新の流れ……175

3.人体用ワクチンの研究開発をめぐるこの20年…… 177
1)細胞培養日本脳炎ワクチン…… 177
2)沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン… 179
3)沈降インフルエンザワクチン(H5N1株) …… 180
4)「MMR–II」ワクチン …… 181
5)新規ワクチンの開発…… 181
4.動物用ワクチン・薬の研究開発をめぐるこの20年…… 184
1)鶏用ベクターワクチン…… 184
2)鶏用オイルワクチン…… 185
3)鳥インフルエンザ …… 187
4)コンパニオンアニマル用製剤の開発…… 187
5.病理部 …… 188
6.医薬開発部…… 189
7.研究推進部…… 190
1)研究推進部の変遷 …… 190
2)研究推進部の役割 …… 190

第7章　研究部門のこの20年の歩み〔II.試作部門〕……192
1.試作部門の動向…… 192
1)はじめに…… 192
2)組織の変遷…… 192
3)「ビームゲン」の開発…… 193
4)「ビームゲン」に続け…… 195
2.試作部門のこの20年の展開 …… 195
1)国内製薬企業との戦略的アライアンス…… 195
2)新薬開発の厚い壁 …… 196
3)抗体医薬への挑戦 …… 197
4)血液製剤の組換え化…… 198
5)細胞培養技術のワクチンへの応用 …… 201
6)ナショナルメーカーとしてのワクチン・ギャップへの対応 …… 203
7)組換え医薬品の供給…… 204
8)おわりに…… 207

第8章　信頼性保証部門のこの20年の歩み……208
1.信頼性保証部門の成立ちと役割・ミッション…… 208
1)信頼性保証部門の成立ち…… 208
2)信頼性保証部門の役割・ミッション…… 208
2.信頼性保証部門の各部の展開…… 209
1)品質管理部門の展開…… 209
2)品質保証部門の展開…… 212
3)医薬安全管理部門の展開…… 214
4)薬事部門の展開 …… 217

第9章　営業部門のこの20年の歩み……227
1.営業部門の組織および販売体制の変遷 …… 227
1)営業部門の組織の変遷…… 227
2)市場環境の変化に対応した販売体制の変遷…… 228
2.それぞれの事業部門における対応 …… 231
1)分画事業部門 …… 231
2)ワクチン事業部門 …… 232
3)動物薬事業部門 …… 234

第10章　総務部門のこの20年の歩み……240
1.20年の総務部門組織の変遷を俯瞰して　―役割と使命―……240
1)業務の高度化・専門化の中で……240
2)総務部の変遷……240
3)人事部の発足……241
4)経理部の新たなスタート……241
2.総務部門(総務部)のこの20年の展開……242
1)環境関連……242
2)福利厚生関連……244
3)電話関連……245
3.人事部門のこの20年の展開……246
1)人事諸制度の動き……246
2)採用と人材育成……248
4.経理部門のこの20年の展開……250
1)公益法人問題への対応……250
2)中国合弁会社……253
3)ERPシステムの導入……254

第11章　経営企画部門のこの20年の歩み……256
1.経営企画部門の展開……256
1)経営企画部門の組織の変遷……256
2)企画部門としてのこの20年の展開……256
2.経営企画部門の各部門(部)の展開……263
1)経営管理部のこれまでの展開……263
2)経営企画部のこれまでの展開……263
3)法務・コンプライアンス部のこれまでの展開……264

第3部　化血研のこの3年の歩み
[2015(平成27)年5月～2018(平成30)年7月]

第1章　化血研最大の危機……266
1.危機対応……266
2.KMバイオロジクスへの事業譲渡……268

第2章　化血研におけるその他の出来事……270
1.熊本地震……270
1)地震発生と被害状況……270
2)避難所開設……272
2.厚生会館「こもれび」の建て直し……272
3.合志事業所の竣工……272
4.「決意の碑」建立……273

歴代所長一覧……280
年表……282
製品名一覧……302
編集後記

第1部

化血研50年の歩み(要約)

［1945(昭和20)年～1995(平成7)年］

序章
「化血研創設へ向けて」

1. ワクチン・抗毒素の開発と進歩

数千年も前から人類を苦しめてきた天然痘の予防として、ジェンナーは牛痘種痘法が有効であることを証明し、1798（寛政10）年に研究成果を発表した。これは免疫学にとっても画期的な発明であり、ここからワクチンの歴史が始まったといえる。

その約90年後、パスツール（1822～1895）は、発酵現象の発見、液体培地による培養法および滅菌法の開発などで業績をあげ、併せて予防接種法を確立し、家禽コレラワクチン（1880）、炭疽ワクチン（1881）および狂犬病ワクチン（1885）を開発した。また、コッホ（1843～1910）は、固形培地による純培養法を確立し、結核菌（1882）、コレラ菌（1884）、炭疽菌（1886）などを発見し、これらの菌を使ってワクチンやトキソイドを作出した。

一方、1884（明治17）年にシャンベラン（1851～1908）が細菌ろ過器を開発し、これにより細菌毒素、抗毒素、ウイルスなどが発見されていくことになった。1890（明治23）年には北里（1853～1931）とベーリング（1854～1917）が、破傷風およびジフテリアの各抗毒素療法を報告し、また1921（大正10）年にはカルメット（1863～1933）とゲラン（1872～1961）によるBCG開発、1923（大正12）年にはラモン（1886～1963）によってジフテリアトキソイドが開発された。これら一連の業績により、感染症に対する予防接種法は飛躍的に進歩することになった。

わが国においても、牛痘種痘法の導入に伴い、1870（明治3）年には政府による種痘館が設立され、1874（明治7）年には大日本私立衛生会への痘苗事業の移管、1892（明治25）年には大日本私立衛生会伝染病研究所設立（1894年からジフテリア抗毒素の製造開始）、1896（明治29）年に官営血清薬院設立（痘苗、治療血清の製造）、1899（明治32）年に内務省所管国立伝染病研究所設立（細菌製剤の研究と製造）、1905（明治38）年に痘苗製造所と血清薬院を国立伝染病研究所へ統合（痘苗、破傷風およびジフテリア抗毒素、コレラおよび狂犬病ワクチンの製造）、1914（大正3）年に私立北里研究所（1918年に社団法人）が創立されるなど、感染症に対するワクチンおよび抗毒素製剤の研究と製造事業分野が着実に成長していった。

2. 財団法人実験医学研究所の創設から化血研へ
［1926（大正15）年～1945（昭和20）年］

熊本の医学は、1756（宝暦6）年、肥後藩主細川重賢が設立した時習館の医学校であった再春館に始まった。1871（明治4）年の廃藩置県によって官立となり、さらに1872（明治5）年には公立となった。その後種々の過程を経て、1904（明治37）年には私立熊本医学専門学校、1921（大正10）年に県立熊本医学専門学校、翌1922（大正11）年には県立熊本医科大学となった。その後、1929（昭和4）年には官立に移管され、戦後の学制改革により、1949（昭和24）年に国立熊本大学医学部となった。

山崎正董(まさただ)は、1904(明治37)年から1916(大正5)年まで私立熊本医学専門学校の教授を務め、その後愛知県立医学専門学校長として転出していたが、1926(大正15)年、熊本県医界有志の懇請に応じて、県立熊本医科大学の学長に就任した。

山崎には、「熊本医科大学の基礎確立」と「熊本県医事衛生の発展」を達成したいとの願望があり、熊本医科大学を母体に、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を、熱心な後援会(結纓〈けつえい〉会)の人々に支えられて進めた。

1926(大正15)年11月30日に、財団法人実験医学研究所(実研)は文部省の認可を得た。設立目的は、「諸種疾病の原因や予防治療法を研究し、併せて予防治療材料の検定、及び予防治療品の製造に従事し、広く公衆衛生の進歩を図り兼て、医育機関の発展に資する」ことであった。実研は県立熊本医科大学内に設置され、山崎所長のもと、実際面での指導は熊本医科大学細菌衛生学教室教授太田原豊一(とよいち)が兼務で担当した。

熊本医科大学

初期の実研は、製品の製造面では太田原をはじめとする医学的専門家の指導のもと順調であったが、販売面では思うように進展しなかった。山崎は次々と拡販の手だてを打ち、その努力の結果、熊本県薬剤師会の協力で熊本県薬剤師事業同盟会が県内販売を一手に引き受けるなど、展望が開けるようになった。

山崎は諸改革に加え念願であった県立医科大学の官立移管が1929(昭和4)年に実現し、目標であった「熊本医科大学の基礎確立」が実現したことから、1932(昭和7)年1月に学長を辞任した。また、実研の所長には谷口彌三郎が就任した。

実研は創立当初の販売不振を克服して以来、着実に発展した。昭和に入って日本は満州事変(1931～1933)、日支事変(日中事変、1937～1941)、太平洋戦争(1941～1945)へと進んでいく中で、ワクチンや抗血清の需要は急速に上昇し、実研の事業は大きく伸びていった。しかし、1945(昭和20)年7月1日夜の熊本市大空襲によって、建物、設備、機材の一切を失い、その年の8月15日に終戦に至った。

戦争による食糧や住居の欠乏、交通の混乱、衛生体制や医療施設の荒廃により、終戦後、熊本地方においても伝染病の激しい流行が発生した。このような状況のなか、実研の再建が望まれたが、再建策が纏まらず再建は遅々として進まなかった。実研の指導者であり、伝染病研究の専門家であった太田原は、期するところあって実研を去り、別個に新しい財団を創設することを決意した。このとき、新しい財団の設立を聞いて参画したのは六反田藤吉、西澤次雄ら10人であった。

第1章
化血研の創設と事業分野の拡大

1. 化血研の創設

終戦の年、1945（昭和20）年12月5日に新財団の名称を「財団法人化学及血清療法研究所」として、平井章熊本県知事に設立許可申請を提出し、同月26日に許可を得た。

設立の目的は「予防医学に関する研究を行うと共に生物学的製剤等の製造と頒与に従事し、広く公衆衛生の進歩を図り、兼ねて自然科学の昂揚に資すること」であり、この目的を達成するための事業は、「（1）予防医学並びに血液学に関する研究・調査、（2）予防並びに保健衛生の普及向上に関する社会的協力、（3）生物学的製剤及び予防又は治療医学上必要な薬品等の製造と頒与及びこれに付随する業務、（4）臨床病理検査、（5）医療技術者の養成、（6）診療機関の経営、（7）印刷物の刊行、（8）育英事業、（9）その他本財団の目的達成上必要と認める事業」とした。

太田原が決めた新財団の名称「財団法人化学及血清療法研究所」の由来は、細菌学研究の将来を見据えて命名されたものである。「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を通して、すでに定着していた。一方、「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意味している。トリパノゾーマ病に対する色素療法（1904）、梅毒に対する砒素療法（1910）をはじめとして、細菌性化膿性疾患に対するスルフォナミド化合物の発見へと進展していた。また、1928（昭和3）年に発見されたペニシリンは終戦前後に至って抗生物質療法の先駆けとなっていた。

設立許可申請時の事務所は、太田原の自宅（当時：熊本市大江町大江641番地）であり、資産は10万円と10万円相当の機械器具馬匹（ばひつ：馬）などの現物であった。そのころ財団法人結核予防協会は、BCGワクチン普及のため、南九州4県の製造配給所を熊本市に置くことになり、その嘱託でもあった太田原は具体策を策定中であったが、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」を仮設した。当時はBCGワクチンの業務はほとんどなかったため、ここに「財団法人化学及血清療法研究所（化血研）」を併設し、製造を開始した。

米屋町鍵屋（昭和21年）：化血研発祥の地の建物

「熊本市米屋町2丁目1番地」が化血研の発祥の地となった。創業時は、終戦直後の混乱と物資欠乏の最中で、作業室の不備、機器、原材料の不足など、作業は困難を伴い、手作業により体力も強要されるものであった。ドラム缶に薪で湯を沸かした消毒器、空き壜を集めて洗浄、再生した容器、手作りの実験台などが用いられた。

ボイラー（昭和20年代）

2. 化血研の始動

創立の翌年、1946（昭和21）年の早々に連合国軍総司令部（GHQ、1945年9月2日～1952年4月28日）の防疫担当軍医が化血研を訪れ、7,500万人分の痘苗（1971〈昭和46〉年の生物学的製剤基準〈生物基準〉改正時に「痘そうワクチン」へ改称）をはじめ、ジフテリア血清、破傷風血清などの製造を命令した。これを受け、同1946年1月16日に厚生省に対し医薬品製造業の許可申請を提出し、同1946年6月8日に厚生大臣（河合良成）の許可を得た。

これより先、六反田は前年（1945年）の12月5日に、かつて粗苗生産の経験のある阿蘇郡高森町の精肉店中川吉次氏に依頼して、その牛舎で、牛5頭に痘苗の植付けを行った。年末までに2回の採苗を行い、翌1946（昭和21）年春、痘苗を製造し出荷した。これが化血研製品の第1号となった。

GHQは、防疫に関して太田原体制の全面支持を表明する一方、建物や研究、製造施設が不備であるとして、適地を見つけて移転することを指示した。1946（昭和21）年3月に、熊本城内の輜重隊（しちょうたい：軍需品輸送隊）跡地への移転に決まり、直ちに研究室、作業室の改造を行い、牛を繋留して痘苗を製造し、また当時飽託郡

熊本城域にあった旧本所（京町研究所）

供合村にあった厩舎から馬を移してジフテリア血清の製造を始めた。

当初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（実研）で教育を受けた太田原門下が軍隊や外地から引き揚げてきた。建物を整え、機器を集め、さらに専門の研究者や熟練した技術者を得て、化血研は順調に滑り出した。

1946（昭和21）年、GHQは腸チフス、パラチフスワクチンの製造用として米国系菌株を配布し、今まで使用していた日本系菌株を使用してはならない旨命令を出した。1947（昭和22）年夏、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、熊本駐留の米軍医に口頭での許可をもらって、再び当所に日本系菌株による検定完了品の出荷を要請してきた。このような経緯での出荷であったが、米軍は同1947年10月末になり、これを命令違反として厚生省予防局長に太田原の追放と化血研の閉鎖を要求した。事態の打開を図るための懸命の努力が続けられたが了解が得られず、厚生省の調査団が派遣された。調査の結果、事の経緯が明らかになり、厚生省も理解を示すに至ったが、解決のための3条件が出された。

条件は、①太田原は化血研から身を引くこと、ただし熊本医科大学長はそのままでよいこと、②組織改変を行い、実研および熊本県製薬研究所と合同すること、③「化学及血清療法研究所」を改称すること、であった。

最大の問題であった所長太田原の後任には、

実研初代所長の山崎正董に要請し、懇願の繰り返しの結果、短期間を条件に山崎が承諾し、1948（昭和23）年4月1日に所長に就任した。合同については、熊本県製薬研究所との合併は中止となり、実研のワクチン・血清部門を合併することになった。

合同を機に役員を増員し、理事機関と運営機関を分離した。さらに、部課制を設け、責任体制を明確にした。また、研究と製造を渾然一体として適材適所の配置をし、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た初代所長太田原の他界という悲運にみまわれた。しかし、条件の一つであった改称は、当局の好意により回避することができ、「化学及血清療法研究所」の名称を維持することになった。

新生化血研発足の式典を、1948（昭和23）年5月15日に、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人も参加して開催した。

3. 事業領域拡大への転機（京都ジフテリア禍事件）

戦後、GHQは、日本人の健康水準を向上させるためには、厚生省管下に保健衛生に関する研究所が必要であると勧告し、1947（昭和22）年5月に国立予防衛生研究所（予研、1997〈平成9〉年に国立感染症研究所に改称）が設立された。同1947年11月には「生物学的製剤製造検定規則」が制定され、これにより、ワクチンなどの生物学的製剤は国家検定に提出し、合格したものでなければ出荷・販売できなくなった。一方、予防接種を推進するため、1948（昭和23）年7月1日に「予防接種法」が施行され、痘そう（別名：天然痘）、ジフテリアなど12種について予防接種を行う疾病と定められた。

予防接種法に基づき、京都市では、ジフテリアミョウバン沈降トキソイド（大阪日赤医薬学研究所製）の第1回接種を1948（昭和23）年10月21日、22日に、第2回接種を2週間後の11月4日、5日に実施した。接種を受けた1万5,561人の乳幼児のうち、606人が接種1～2日後に接種ヵ所の浮腫、水泡、発熱などの異常を訴えた。ジフテリア抗毒素治療にもかかわらず、11月13日に2歳の女児が死亡し、2ヵ月後の翌1949（昭和24）年1月15日までに死亡者は68人に及んだ。この被害は島根県にも波及し、異常発生者324人、死亡者16人を出すに至った。

厚生省は、事件そのものの調査を行うとともに、1948（昭和23）年12月24日にすべての予防接種の実施を中止し、さらに製造所の製造・販売業務を禁止した。当時、ワクチン製造所は全国で43ヵ所を数えていたが、これらすべての製造所に対して、建物、設備、技術、人、経営状況など厳重な査察が実施された。これを契機に、翌1949（昭和24）年2月5日に「医薬品製造登録基準」が告示され、同1949年3月1日には「生物学的製剤製造規則」が施行された。同1949年5月2日付で製造再許可が得られたが、このとき製造施設や基準を満たさない業者は廃業に追い込まれ、事業再開が許可されたのはわずかに10ヵ所（北里研究所、化学及血清療法研究所、東芝生物理化学研究所、三共株式会社、武田薬品工業株式会社、千葉県血清研究所、阪大微生物病研究会、北海道製薬株式会社、藤沢薬品工業株式会社、八洲化学株式会社）であった。

創業以来、人体用ワクチンを主力として事業を進めてきた化血研にとって、この事件は大きな経営危機をもたらした。幸いにも厚生省要請の発疹チフスワクチンの買上げ予定金を担保にして、金融機関（当時の日本勧業銀行）から借り入れして急場をしのぎ、さらに製造再許可が得られ危機を脱した。事業再開許可後に製造を許可されたのは8品目であった。

この経験をもとに、長期経営安定化のためには、事業分野の拡大が不可欠であることを認識

させられることとなった。六反田をはじめとする経営陣は、当所の永続のための方策を模索し、到達した結論は人畜共通伝染病の動物用ワクチン部門への進出であり、さらに血液銀行への展開であった。六反田の教えの一つであった、中国前漢時代の書『戦国策』の名言、「狡兎三窟」（賢い兎は常に三つの逃げ穴を用意しているので、危険が迫っても身を守ることができる）の教訓にも従ったものであった。

第2章
人体用ワクチン事業の50年の歩み

1. 人体用ワクチン事業の展開

1）草創期

［1945（昭和20）年～1955（昭和30）年］

太平洋戦争による食糧や住居の欠乏、交通の混乱、衛生体系や医療施設の荒廃などにより、終戦後の衛生状態の悪化は激しく、伝染病の発生を引き起こした。コレラは、それまでの数年間は発生がなかったが、戦後多発し1946（昭和21）年には1,245例の患者（死亡者560人）が発生した。発疹チフスは、戦前には数例の患者発生であったが、開戦後数十例から千数百例に増加し、同1946年には3万2,366例の患者（死亡者3,351人）が発生した。痘そう（天然痘）は、戦前には数百例の患者発生があっていたが、終戦に伴い、天然痘流行国からの引揚げ者による流行が重なり、同1946年には1万7,954例の患者（死亡者3,029人）が発生した。また、当時の日本においては、ジフテリア（1万～6万例）、腸チフス（3万～4万例）、パラチフス（4,000～8,000例）、百日せき（数万～10数万例）、麻しん（数万～10数万例）、破傷風（2,000例前後）などが毎年流行を繰り返していた。

戦後、GHQは厚生省への指導または勧告により、このような伝染病流行に対する緊急ワクチン買上げ、衛生環境の改善および健康水準の向上のための国立予防衛生研究所（予研）の設立（1947年5月）や予防接種法の制定（1948年7月1日施行）などを進めた。

創立の翌年、1946（昭和21）年早々にGHQから痘苗、発疹チフスワクチン、ジフテリア抗毒素、破傷風抗毒素などの製造命令があり、これを受け、同1946年1月16日に医薬品製造業の許可申請を提出し、同1946年6月8日に製造承認の許可を得た。

京都ジフテリア禍事件に端を発する厚生省の査察を経て、1949（昭和24）年5月2日に製造再許可を得たのは、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、百日せきワクチン、ジフテリアトキソイド、ジフテリア抗毒素、破傷風抗毒素の8品目であった。

腸チフス、百日せき、痘そうワクチンなどの製品（昭和28年）

同1949年6月には、天然痘に対する国民の抗体価が低下しているとして、GHQから痘苗1,500万人分の生産指令を受けた。痘苗生産はこれが第2期の大量生産となり、痘苗は、化血研草創期を支えたワクチンであったと言える。

1950（昭和25）年6月25日に朝鮮戦争が勃発し、GHQは厚生省に対し「朝鮮向け発疹チフスワクチンの期限付き大量納入」を要請した。当所に対しても2,400Lの生産が割り当てられた。検定では100％合格し、予想以上の売上げを得た。

1948(昭和23)年～1949(昭和24)年に流行した「イタリアかぜ」を契機として、1950(昭和25)年に「インフルエンザウイルスワクチン基準」が告示され、当所は1952(昭和27)年3月18日に製造承認を得た。

戦後に狂犬病の再流行が起こり、1950(昭和25)年に「狂犬病予防法」が制定され、飼い犬の登録および2回の予防接種が実施されるようになった。1952(昭和27)年に人用の「狂犬病ワクチン(不活化)基準」が制定され、当所は翌1953(昭和28)年2月21日に製造承認を得て、製造を開始した。

日本脳炎は、1946(昭和21)年に「法定伝染病」に指定されたが、日本脳炎患者が増加し社会問題となった。1954(昭和29)年7月に「日本脳炎ワクチン基準」が交付され、当所は、同1954年8月23日に製造承認を得て、翌1955(昭和30)年に製造を開始した。

GHQ公衆衛生局は、1945(昭和20)年9月22日に日本政府に対して「公衆衛生対策に関する件」に関する覚書を提出し、医療機関の再開、ワクチン類の製造、検疫などを要請した。最も重点が置かれたのが、疾病に対する予防接種の実施と、治療用血清やワクチンの民間製造の即時再開・継続であった。当所における人体用生物学的製剤分野における創業および拡大期においては、これらのGHQの覚書(政策)に伴う国の指導によるところが大であったと言える。

2)展開期

[1956(昭和31)年～1995(平成7)年]

1957(昭和32)年、A(H2N2)型インフルエンザウイルスによる「アジアかぜ」が大流行し、厚生省はウイルスの増幅源である小・中学校の学童を対象に集団的に免疫を与え、流行の拡大を阻止する戦略をとったため、インフルエンザワクチンの需要は急増し、人体用ワクチンの主柱の一つとなった。

1970(昭和45)年の小樽種痘禍事件訴訟での原告勝利を機に、予防接種に対する拒否反応が社会に植え付けられ、その後、1974(昭和49)年と1975(昭和50)年のDPTワクチンによる死亡事故などを機に、頻繁に集団訴訟が発生した。マスコミなどのワクチンに批判的な報道も加わり、予防接種全般に対する不信感により、1980(昭和55)年代以降、ワクチン接種率が急激に低下していった。

この間当所では、1980(昭和55)年に「組織培養不活化狂犬病ワクチン」と「乾燥弱毒生風しんワクチン」の製造承認を取得し、以降、翌1981(昭和56)年に「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」、1985(昭和60)年には「HBワクチン“化血研”」と「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。1980(昭和55)年の人体用製剤売上高18.3億円から徐々に増加し、1987(昭和62)年には29.7億円まで上昇したが、その後、再び減少傾向となった。

さらに、1992(平成4)年には、集団訴訟に対する東京高裁の判決が出されて国の過失が認められ、1994(平成6)年6月に予防接種法が改正(10月施行)された。この改正により、集団接種から個別接種へ、義務接種から勧奨接種へ変更され、また、インフルエンザも対象から外れることになった。これに伴い、1985(昭和60)年頃から下降傾向にあったインフルエンザワクチンの接種率は激減した。1988(昭和63)年には「ビームゲン」の発売で貢献したものの、1994(平成6)年の人体用製剤の売上高は17.2億円まで減少した。1994(平成6)年には「エイムゲン」の製造承認を取得し、翌1995(平成7)年7月に販売を開始した。

2. 人体用ワクチンの主な製品についての50年

1)痘苗(1971年に痘そうワクチンへ改称)

1946(昭和21)年6月8日に「痘苗」の製造承認を得て、同1946年には7,500万人分、1949(昭和24)年には1,500万人分の大量製造を行った。全

国民への臨時接種により、患者発生は著しく減少し、1951（昭和26）年以降は入国者の発症がある程度となった。痘苗の製造は、仔牛の腹部皮膚に種苗を植え付け、数日後にウイルスを多量に含む上皮組織を掻きとり、それを乳剤として、ガラス毛細管に小分けした。予防接種は、上腕部皮膚面に接種針により浅い傷を付ける方法で行われた。1964（昭和39）年には、WHOの基準と合わせるために「乾燥痘苗基準」が告示され、凍結乾燥製剤も製造されるようになった。この後、1971（昭和46）年の生物基準改正時に、一般的名称に揃えるために「痘苗」から「痘そうワクチン」へ名称が変更された。この乾燥製剤は、WHOへの協力のため供給され、また国は緊急用として買い上げ、備蓄用に用いられた。

1966（昭和41）年からは、WHOによる「天然痘根絶計画」が本格的に開始され、1980（昭和55）年5月8日、WHOは地球上からの根絶宣言を出した。国内では、1976（昭和51）年に定期接種が中止されたのに伴い、ワクチンの製造は中止され、国家備蓄だけが継続されることになった。

2）発疹チフスワクチン

1946（昭和21）年に、各社、ワクチンの製造承認が得られると直ちに製造を開始し、終戦直後に発生した発疹チフスの大流行は、殺虫剤（DDT）によるシラミの駆除とワクチン接種により急速に終息した。1950（昭和25）年の朝鮮戦争勃発により、2度目の大量生産が行われたが、1970（昭和45）年以降は国内では使用されることはなくなり、1976（昭和51）年の予防接種法の改正により対象疾患から除外された。

このワクチンは、コックス・クレーギー型ワクチンと称され、リケッチアを発育鶏卵の卵黄嚢内で増殖させ、エーテルなどの有機溶媒で処理して精製する方法を特徴としており、この「ふ化鶏卵培養法」技術がその後のインフルエンザワクチンなどの製造技術として引き継がれていった。

3）インフルエンザワクチン

「イタリアかぜ（1947）」を契機として、1952（昭和27）年3月18日に全粒子型の不活化インフルエンザウイルスワクチンの製造承認を得て、製造を開始した。ふ化鶏卵培養法でウイルスを増殖させ、鶏赤血球を用いたウイルス吸着遊離法で精製したが、生産効率が悪く、生産量は年間5L程度であった。その後、シャープレス超高速遠心分離機の導入、接種・採液の自動化などにより、生産量は大幅に増加し、さらに「アジアかぜ（1957）」を契機に国庫補助による集団接種が採用されるようになり、1962（昭和37）年以降は全国の生産量は2万L以上となった。

副作用低減のためのワクチン開発が研究班により進められ、ウイルス精製のためのゾーナル遠心機（ショ糖密度勾配法）の導入、エーテル処理法の導入によりエーテル処理インフルエンザHAワクチンの製造技術が確立され、当所は1972（昭和47）年4月22日に「インフルエンザHAワクチン」の製造承認を得た。1986（昭和61）年2月24日には、生物基準の改正に伴い、「インフルエンザHAワクチン“化血研”」の製造承認を得た。

インフルエンザウイルスを増殖させるためにウイルスを
孵化鶏卵に接種することを自動的に行う機械

その後、1987（昭和62）年までは国内総製造量が1万5,000L以上を維持してきたが、1990（平成2）年頃になると、ワクチン接種の考え方が、集団防衛から個人防衛へと変化したことに伴い、1994（平成6）年の予防接種法改正時にインフルエンザが対象から外れ、任意接種となった結果、ワクチン接種率の急激な低下が認められ、同1994年の国内総製造量は300L、翌1995（平成7）年も710L

となった。このような状況下にメーカー2社がインフルエンザワクチン事業から撤退することになった。

4)狂犬病ワクチン

1952(昭和27)年に人用の狂犬病ワクチン(不活化)基準が制定され、当所は、翌1953(昭和28)年2月21日に「狂犬病ワクチン」の製造承認を得て、製造を開始した。当時の製造は、固定毒「西ヶ原株」をヤギに感染させ、その脳乳剤に石炭酸を加えて不活化したセンブル型ワクチンであった。1971(昭和46)年代後半には乳のみマウスを用いたフェンザリダ型ワクチンが製造された。

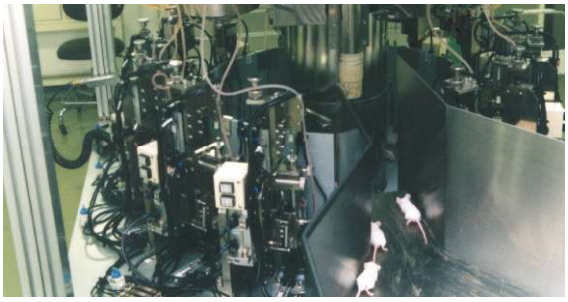
狂犬病は、国内では1957(昭和32)年以降発生がなかったが、海外渡航者の予防にも接種できるような安全性の高いワクチンが望まれていた。1974(昭和49)年から、当所は予研で開発された技術を基に製造法を検討し、製造用ウイルスHEP–Flury株をニワトリ胚細胞で増殖させ、β–プロピオラクトンで不活化後、濃縮・精製する方法を確立し、1980(昭和55)年6月10日に「組織培養不活化狂犬病ワクチン」の製造承認を取得した。この製剤は、主に海外渡航者向けの予防ワクチンとして年間数万回分を製造・販売することになった。

5)日本脳炎ワクチン

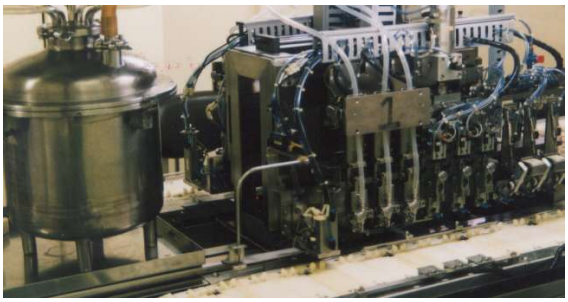
1954(昭和29)年7月に日本脳炎ワクチン基準が交付され、当所は、同1954年8月23日に「日本脳炎ワクチン」の製造承認を得て、翌年1955(昭和30)年に製造を開始した。製造は、製造用ウイルスをマウスの脳内に接種し、増殖した後、脳を取り出し、ウイルスを精製、不活化して製剤とする方法であった。マウス脳由来のタンパクが残存して副反応を引き起こす危険性があり、生物基準改正(1957年、1962年、1965年、1971年)の度に、純度(タンパク窒素量当たりのウイルス量)を高めるための改正が実施され、1973(昭和48)年には、純度向上とともに、力価を2倍へと改正された。これらの生物基準改正に対応するため、プロタミン処理、超遠心処理の導入などの改良が進められた。1973(昭和48)年の生物基準改正に伴い、それまでの1mL接種が0.5mLに変更された。

また、製造用ウイルスには、当初「中山株」が使用されたが、抗原域の広い株への変更が望まれ、予研とメーカーの共同で「北京株」導入の検討が実施された。1988(昭和63)年9月20日に「日本脳炎ワクチン“化血研”N」の製造承認を得て、翌1989(平成元)年3月に「北京株」によるワクチンの販売を開始した。

一方、生きたマウスの脳にウイルスを接種し、死んだ後ではあるがマウスの脳を取り出す手作業は効率が悪く、機械化・自動化は製造開始当初からの課題であった。採脳機の開発には2年間の検討を要し、1991(平成3)年に導入した。接種機は難易度が高く、約3年半の検討を要して、1994(平成6)年3月に完成した。



日本脳炎ウイルスをマウスに接種する機械
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作業を自動的に行う。



マウス脳で増殖させた日本脳炎ウイルスを自動的に採取する機械

6)ポリオワクチン

戦後のポリオ流行に対応するため、厚生省は、1955(昭和30)年からポリオワクチンの国産化を推進し、1953年にアメリカで開発された不活化の

ソークワクチンの導入が検討され、当所も参加した。1958（昭和33）年に予研と化血研を含むメーカー4社が参加して、ソークワクチンの試験製造が開始され、当所は1961（昭和36）年4月25日に「ポリオワクチン」（ソーク株由来不活化）の製造承認を得た。

しかしながら、国の方針転換（古井喜実厚生大臣の緊急輸入決断）により、同1961年にソ連とカナダからセービン株生ワクチンが緊急輸入され、1963（昭和38）年までに12歳以下の小児に2回一斉投与されたため、流行は激減した。

一方、国内でも生ワクチンの製造へ方針転換され、メーカー6社が協力して、1962（昭和37）年、北里研究所内に「株式会社日本ポリオワクチン研究所」を設立した。この結果、不活化ワクチンの製造は中止された。

7）DPTワクチン

当所は、1949（昭和24）年4月30日に「ジフテリアトキソイド」および「百日せきワクチン」の製造承認を取得し、1951（昭和26）年12月12日に「破傷風トキソイド」の製造承認を得た。また、1959（昭和34）年には、「百日せきジフテリア混合（DP）ワクチン」の製造承認を取得した。1964（昭和39）年1月に「百日せきジフテリア破傷風混合（DPT）ワクチン」の基準が告示されたのに伴い、メーカー各社は同1964年3月19日にDPTワクチンの製造承認を得て、製造を開始した。以後、小児への定期接種に用いられるようになった。

しかしながら、当時の百日せきワクチンは、寒天培地から得られた菌体をホルマリンで不活化した全菌体ワクチンであり、接種後の副反応が数多く報告された。1974（昭和49）年12月と翌1975（昭和50）年1月にワクチン接種による死亡事故が発生したため、厚生省は同1975年2月にDPTワクチンの予防接種を一時的に中止した。

この死亡事故を受け、1975（昭和50）年に厚生省による「安全な百日せきワクチン開発のための研究班」が組織され、予研、小児科医およびメーカー6社が参加した。液体培養液中に産生されたPT（百日せき毒素）とFHA（繊維状赤血球凝集素）を含むHA画分を硫安分画およびしょ糖密度勾配遠心を用いて精製する方法が1981（昭和56）年に開発され、当所は、同1981年3月20日に「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」の製造承認を得た。

当所では、さらに安価で安全かつ有効なワクチンを目指して、まず百日せきワクチンの製造方法の改良に取り組んだ。1983（昭和58）年から、帝人株式会社との共同で百日せき菌培養にメチル化β–シクロデキストリン添加培地を用いるとともに、PTとFHAの産生を飛躍的に高めるファーメンター培養法を確立した。

百日せき菌の大量培養に用いる装置

精製法では、クロマトグラフィーの導入によって、PTとFHAを単離・精製するとともに、当所独自の減毒化法を考案した。さらには、百日せきワクチン中のPTおよびFHA抗原含量をバッチ間で一定にするコンポーネントワクチンの製法を確立した。1987（昭和62）年から実施した臨床試験の成績を基に、製法の一部変更承認を申請し、1989（平成元）年10月30日に承認を得た。

続いて、ジフテリアトキソイドおよび破傷風トキソイドについてもファーメンター培養法、クロマトグラフィー法導入による精製法、トキソイド化改良法を確立し、1993（平成5）年7月に製法の一部変更の承認を得た。さらに、翌1994（平成6）年1月19日には製法変更後の原液を使用したDPTワクチンの一部変更承認を取得し、直ちに製造・販売を開始した。

しかしながら、翌1995（平成7）年12月に入り、市場からのワクチンへの異物混入のクレームが相次ぎ、同月22日に製品1ロットを自主回収する事態になった。

8）風しんワクチン

1964（昭和39）年～1965（昭和40）年に沖縄で風疹の大流行が発生し、2,000人以上の妊婦が感染し、1965（昭和40）年には408人の先天性風疹症候群（CRS）児の出生が確認された。これを契機に、1970（昭和45）年に「風しんワクチン研究会」が設立され、メーカー各社はこれに参画して開発を開始した。

当所では、熊本市の風疹患児から分離した「松葉株」を原株として弱毒化のための継代培養を繰り返して、ウサギ腎細胞培養により試作ワクチンを製造した。1974（昭和49）年までの野外試験で抗体陽転率、安全性ともに良好であったが、翌1975（昭和50）年に改正された生物基準のマーカー試験に合致せず、再度継代を行い、1978（昭和53）年の野外試験の後、1980（昭和55）年11月6日に「乾燥弱毒生風しんワクチン」の製造承認を取得した。直ちに製造を開始し、1982（昭和57）年12月に販売を開始した。

9）おたふくかぜワクチン

1972（昭和47）年に「ムンプスワクチン研究会」が設立され、開発が開始された。当所は、1970（昭和45）年に熊本市のおたふくかぜ患児から分離されていた株を継代培養して弱毒化を確認し、最終的に製造ウイルス株「宮原株」を用いて、ふ化鶏卵のニワトリ胚細胞培養により試作ワクチンを製造した。1982（昭和57）年から1984（昭和59）年までの野外試験で良好な成績が得られ、1985（昭和60）年5月30日に「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

10）B型肝炎（HB）ワクチン

国内のHBs抗原持続陽性者（HBキャリアー）が250～300万人存在することが報告されるようになり、厚生省は1976（昭和51）年に「B型肝炎ワクチン開発協議会」を発足させた。当所はこの協議会の中で、「HBs抗原の精製に関する検討」を担当した。独自に開発したクロマト用ゲル「CSレジン」の導入も含め、クロマト法による精製法を確立し、1981（昭和56）年に試作ワクチンを製造した。臨床試験はB型肝炎の予防とB型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）を目的に実施し、その成績を基に、1985（昭和60）年4月16日に沈降HBワクチン（商品名「HBワクチン化血研」）および抗HBs人免疫グロブリン（商品名「ヘパトセーラ」）の製造承認を取得した。翌1986（昭和61）年1月1日に母子感染防止事業法に基づき新生児への接種が開始された。

血液由来のHBワクチンはHBキャリアーの血液を原料とする以外に方法は無く、将来的なワクチン原材料の確保と安全性保証面での課題が残されていた。1980（昭和55）年に、科学技術庁（科技庁）は「組換えDNA技術を応用したワクチンの総合開発研究」を研究課題として取り上げ、その中で、当所は「B型肝炎ウイルスに関する研究」の研究委託を受けた。大阪大学医学部分子遺伝学研究施設との共同研究により、1982（昭和57）年4月には形質転換酵母によるHBs抗原タンパクの発現が確認された。

1984（昭和59）年3月には新技術開発事業団から実用化開発の委託を受け、試作ワクチンの製造後、1985（昭和60）年4月からの臨床試験を経て、1988（昭和63）年3月29日に「組換え沈降B型肝炎ワクチン」の製造承認を取得した。同1988年、「ビームゲン」の商品名で販売を開始した。

遺伝子組換えB型肝炎ワクチン製造用の酵母菌培養装置

ビームゲン発売の前年1987（昭和62）年7月、三重大学医学部附属病院における針刺し事故によるB型肝炎感染での劇症肝炎死亡例が報告され、それを機に医療従事者ばかりでなく、警察、消防関係者などの予防接種の意識が高まり、B型肝炎ワクチンの需要が増大した。

11）A型肝炎ワクチン

日本では、戦後生まれの世代でA型肝炎に対する抗体陰性者が多く、これらの人々がA型肝炎の流行地への旅行で感染する事例が報告されるようになった。1981（昭和56）年に厚生省の研究事業として、予研を中心にA型肝炎ワクチンの研究・開発が開始された。予研では、A型肝炎患者から分離したウイルス株をアフリカミドリザル腎（GMK）由来細胞で継代を繰り返し、増殖性の良い製造用ウイルス株としてKRM003株を得て、さらにGMK細胞の継代とクローニングにより製造に適した細胞系GL37細胞が確立された。

1984（昭和59）年に、当所と千葉県血清研究所が参加し、樹立されたGL37細胞とKRM003ウイルス株を用いて試作ワクチンを製造した。翌1985（昭和60）年にはデンカ生研株式会社も加わり、1986（昭和61）年からはメーカー3社によって実用化検討および規格試験の検討などが進められた。1988（昭和63）年から第I相臨床試験、1989（平成元）年から第II相臨床試験、1991（平成3）年からの第III相臨床試験を経て、翌1992（平成4）年に3社で製造承認を申請し、1994（平成6）年10月5日に「乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン」の製造承認を取得した。当所では、直ちに製造を開始し、翌1995（平成7）年7月に「エイムゲン」の商品名で販売を開始した。

12）抗毒素製剤

ジフテリア抗毒素と破傷風抗毒素は、国内では、北里柴三郎の開発により、1890年代後半から私立伝染病研究所（後の東京大学伝染病研究所）で製造されていた。戦後、当所に対してもジフテリア抗毒素、破傷風抗毒素の他6種類の製剤とともに製造指令があり、1946（昭和21）年6月8日に他の製剤とともに製造承認を受けた。これらは京都ジフテリア禍事件後の1949（昭和24）年4月30日に再認可され、本格的に製造を開始した。1954（昭和29）年1月27日にワイル病治療血清、同1954年4月22日には「蛇毒（まむし、はぶ混合）抗毒素」の製造承認を得て、翌1955（昭和30）年9月15日には「蛇毒（まむし）抗毒素」の製造承認を取得した。

その後、凍結乾燥機の導入に伴い、1964（昭和39）年12月1日に「はぶ抗毒素」（乾燥製剤）、翌1965（昭和40）年7月16日には「まむし抗毒素」（乾燥製剤）の製造承認を取得した。1986（昭和61）年2月24日には、生物基準の改正に伴い、「乾燥はぶ抗毒素“化血研”」および「乾燥まむし抗毒素“化血研”」の製造承認を得た。

ジフテリアおよび破傷風抗毒素は、ジフテリアトキソイドおよび破傷風トキソイドの普及により需要が徐々に低下したため、1973（昭和48）年に製造が中止された。また、ワイル病治療血清も国家買上げのため各年での製造が継続されていたが、1986（昭和61）年に国の方針により製造が中止された。

当所では、「乾燥はぶ抗毒素“化血研”」と「乾燥まむし抗毒素“化血研”」は製造を継続しているが、はぶ抗毒素は化血研のみが当初より製造しており、鹿児島県向けには奄美はぶ毒で免疫した製剤、沖縄県向けには沖縄はぶ毒で免疫した製剤を製造・供給していた。1994（平成6）年か

らは、両県の了解のもと、それぞれの毒で免疫した抗毒素を混合し製剤化する方法へ変更した。

3. 人体用ワクチンに関する海外との協力

1）耐熱性ワクチンの開発

1987（昭和62）年に社団法人細菌製剤協会（細協）は、国際厚生事業団から「耐熱性ワクチンの研究・開発」の委託を受け、当所は「耐熱性DPTワクチン開発」の研究班に参加した。細協6社が参加して基礎研究を進め、2社が臨床試験を開始するに至り、当所は凍結乾燥による耐熱性DPTワクチンを試作製造し、1991（平成3）年にインドネシア政府およびインドネシア大学の協力のもと、インドネシアにおける1,600人規模の野外試験を開始した。

2）風しんワクチンの中国への技術導出

1994（平成6）年、中国甘粛省の蘭州生物制品研究所から当所に対し、風しんワクチン製造用ウイルスの譲渡および製造法の技術指導に関する要請があり、1995（平成7）年に契約を締結し、製造用ウイルスの引渡しと技術指導を開始した。

3）メルク社「MMR–II」の導入

当所では、1980（昭和55）年に風しんワクチン、1985（昭和60）年におたふくかぜワクチンの製造承認を受けていたが、麻しんワクチンの開発には出遅れ、麻しん・おたふくかぜ・風しん混合（MMR）生ワクチンの独自開発は断念していた。

1992（平成4）年10月、米国メルク社からの訪問を受け、ワクチンの共同開発および販売提携に関する意見交換が行われた。メルク社のMMRワクチン（販売名：「MMR–II」）は世界35ヵ国で使用され、安全性および有効性が認められたワクチンであり、「MMR–II」の導入を決意した。1993（平成5）年12月、メルク社と「MMR–II」を含めた各種ワクチンについて、日本における開発・販売に関する契約を締結した。1994（平成6）年に「MMR–II」の臨床試験を開始し、翌1995（平成7）年6月に前期第II相臨床試験を終了し、後期第II相臨床試験へ移行した。

第3章
動物用ワクチン事業の50年の歩み

1. 動物用ワクチン事業の展開

1891（明治24）年、農商務省仮農事試験場に獣疫研究室が設置され、動物用生物学的製剤の研究が開始された。1899（明治32）年に、ツベルクリンの製造に成功し、以後、炭疽血清（1899）、気腫疽血清（1902）、炭疽ワクチン（1905）、家禽コレラ血清（1906）、豚コレラ血清（1910）、気腫疽ワクチン（1912）などが開発された。

獣疫研究室は、1921（大正10）年に獣疫調査所として独立し、終戦後の1947（昭和22）年に家畜衛生試験場（家畜衛試）と改称された。この機関は、明治、大正、昭和、平成の時代を通して、わが国の動物用生物学的製剤の研究開発の中心となり、製造を行いながら業界の指導的役割を果たしてきた。

当所は、1948（昭和23）年11月に発生した京都ジフテリア禍事件を教訓として、厚生省管下にある人体用生物学的製剤の他に、他省の管下にある分野に進出して、万一の場合の危機対策とするため、人体用ワクチンに次ぐ二つ目の柱として、動物用ワクチンへの進出を決定した。農林省に対して、動物用医薬品製造業の許可申請を提出し、1950（昭和25）年8月24日に認可された。

終戦後、国内では狂犬病が多発しており、当所ではまず、動物用狂犬病ワクチンの開発を進め、1949（昭和24）年12月に製造承認の申請を行い、翌1950（昭和25）年11月22日に「動物用狂犬病予防液」の製造承認を取得した。続いて、同1950年12月22日には、「動物用破傷風予防液」の製造承認、翌1951（昭和26）年4月3日には「流行性脳炎（日本脳炎）予防液」の製造承認を得た。

1951（昭和26）年5月に動物用製剤部門を創設し、以降、動物用ワクチンは、鶏用、豚用、牛用と拡大していった。

2. 動物用製剤の主な製品についての50年

1）鶏用製剤の展開

（1）鶏痘ワクチン（予防液）

当所は、1952（昭和27）年7月、鶏用ワクチンの第1号として、鶏皮膚乳剤型の鶏痘予防液の製造承認を得た。その後、発育鶏卵漿尿膜での増殖に成功し、1953（昭和28）年8月12日に「鶏痘予防液（孵化鶏卵尿膜）」の製造承認を得た。また、凍結乾燥技術の応用により1955（昭和30）年4月7日には「“化血研”乾燥鶏痘予防液」の製造承認を得、さらに、1969（昭和44）年4月28日に、それまでの塗擦法に代わり、穿刺法による「穿刺用けいとう予防液“化血研”」の製造承認を得た。また、液状の「穿刺用けいとう予防液“化血研”」は、同1969年9月18日に製造承認を取得した。

（2）ニューカッスル病（ND）ワクチン（予防液）

1952（昭和27）年1月14日、不活化ワクチン（静注用）である「ニューカッスル病予防液」の製造承認を得た。1955（昭和30）年11月5日には、静注用に代わり、ミョウバンを加えた筋肉内注射用である「“化血研”ニューカッスル病予防液（筋注

用）」の製造承認を得た。1964（昭和39）年末からアジア型のニューカッスル病が全国的に流行したため、大量生産が可能な生ワクチンを家畜衛試とメーカー5社の共同で開発し、1967（昭和42）年12月23日、「ニューカッスル病生ウイルス予防液」の製造承認を得た。その後、不活化ワクチンの製造を発育鶏卵の漿尿液を用いる方法に変更し、1977（昭和52）年3月10日に「“化血研”ND不活化予防液」の製造承認を取得した。

（3）鶏伝染性喉頭気管炎（ILT）ワクチン（予防液）

1969（昭和44）年7月9日、鶏腎細胞で継代・弱毒化したCK株を用いた「鶏伝染性喉頭気管炎生ウイルス予防液」の製造承認を取得した。さらに1981（昭和56）年4月16日、鶏胚細胞で継代・弱毒化した新しいCE株を用いた「ILT生ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。しかしながら、このワクチンは点眼・点鼻接種で不便なため、初生ひなから接種可能なワクチンが要望された。1989（平成元）年7月26日、CE株を鶏胚細胞で増殖させ、感染した細胞を用いた「ILT生ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

（4）鶏伝染性気管支炎（IB）ワクチン（予防液）

マサチューセッツタイプのIBウイルス練馬株を用いて、1970（昭和45）年1月27日に「鶏伝染性気管支炎生ウイルス予防液」の製造承認を、また同1970年6月8日に「鶏伝染性気管支炎不活化予防液」の製造承認を得た。

1985（昭和60）年頃からの流行において、従来のIBワクチンは効果が発揮できず、分離ウイルスTM–86EC株を用いてワクチン開発を進めた。1992（平成4）年2月4日、鶏胚細胞で培養し、ホルマリンで不活化、リン酸アルミゲルを添加した「IBTM–86不活化ワクチン“化血研”」の製造承認を得た。さらに、1995（平成7）年2月24日、TM–86EC株を弱毒したTM–86W株を鶏胚で増殖させて調製した「IBTM生ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

（5）マレック病（MD）ワクチン

1963（昭和38）年頃からマレック病（MD）が問題となっていたため、当所では、米国メルク社のHVTワクチンを大日本製薬株式会社経由で導入し、1972（昭和47）年6月21日に「デプタバック–HVT」の製造承認を得た。その後、翌1973（昭和48）年6月11日、当所で分離したHVT–YT7株を用い凍結乾燥した「マレックワクチン“カケツケン”」の製造承認を取得、1989（平成元）年4月21日には、HVT–YT7株を用い、SPF鶏胚細胞で培養した「マレック病生ワクチン“化血研”」の製造承認を得た。さらに、1993（平成5）年8月31日、オランダから導入したI型CVI–988株クローンCを用いた「マレック病I型ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

（6）伝染性ファブリキウス嚢病（IBD）生ワクチン

IBD（通称ガンボロ病）は、日本では1965（昭和40）年に発見された。免疫抑制が引き起こされ育成に大きな影響を与えることが判明し、当所では、1985（昭和60）年5月15日に「IBD生ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。1991（平成3）年頃からの全国的な流行に際し、大きく貢献した。

IBDウイルス感染によるファブリキウス嚢の出血病変

（7）伝染性コリーザ（IC）ワクチン

1971（昭和46）年8月5日、家畜衛試の加藤技官の技術を基に開発したタイプA株を用いた「コリーザワクチン“カケツケン”」の製造承認を得たが、1977（昭和52）年に、流行株と抗原性が異なることが判明したため、タイプC株を用いたワクチン開発を進め、1987（昭和62）年12月15日に、

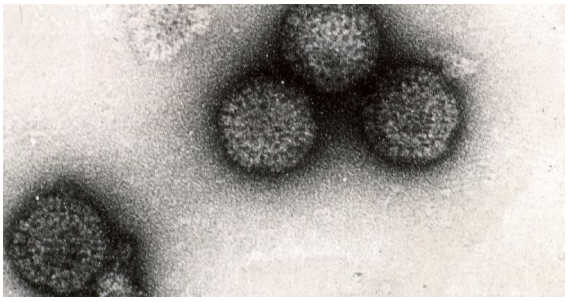
「鶏伝染性コリーザC型ワクチン“化血研”」および「鶏伝染性コリーザA・C型混合ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

(8)産卵低下症候群(EDS–76)ワクチン

1987(昭和62)年12月15日、EDS–76ウイルスKE–80株を発育アヒル卵で培養し、ホルマリンで不活化、アルミゲルを添加した「EDS–76不活化ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

(9)トリレオ不活化ワクチン

1989(平成元)年12月6日、トリレオウイルス(ARV)のワクチン株58–132E50を鶏胚細胞で培養し、ホルマリンで不活化、アルミゲルを添加した「トリレオ不活化ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。



ウイルス性腱鞘炎(関節炎)を引き起こすトリレオウイルスの電顕像

トリレオウイルス感染による脚弱ひな

(10)混合ワクチンの開発

1965(昭和40)年頃から省力化を目的に混合ワクチンの開発を進めた。1971(昭和46)年8月9日に「ND・IB混合不活化ワクチン“化血研”」の製造承認を得、また1974(昭和49)年4月6日に「ニューカッスル・IB混合生ワクチン“カケツケン”」の製造承認を取得した。

1978(昭和53)年9月18日には、ニューカッスル病(ND)と鶏伝染性コリーザワクチンを混合した「NC混合ワクチン」の製造承認を取得した。

1993(平成5)年3月1日、IBD生ワクチン株とトリレオワクチン株58–132E50株をそれぞれ鶏胚細胞で培養し、ホルマリンで不活化、アルミゲルを添加して混合した「IBD・Reo混合不活化ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

(11)オイルバックスシリーズ

ニューカッスル病(ND石井株)、鶏伝染性気管支炎(IB–練馬株および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嚢病(IBD–K株)を用い、オイルアジュバントを添加した混合ワクチンの開発を開始した。1993(平成5)年3月1日、「オイルバックスNB_2AC」(ND、IB–練馬、IB–TM、IC–A、IC–C)および「オイルバックスNB_2G」(ND、IB–練馬、IB–TM、IBD)の製造承認を取得した。

さらに、マイコプラズマ・ガリセプチカム(Mg63–523株)、EDS–76、トリレオウイルス(ARV)についてもオイルアジュバント化の検討を開始した。

(12)特殊病原体不在(Specific Pathogen Free:SPF)鶏の確立

鶏用生ワクチンの原材料には、介卵感染する病原体のない鶏卵を用いる必要があり、当所では、1966(昭和41)年頃からSPF鶏群の飼育を試み、1970(昭和45)年には、「無菌鶏及び無菌卵作出施設」に対して、地方競馬全国協会(地全協)から補助金を得て、翌1971(昭和46)年3月31日、阿蘇支所にSPF鶏舎を新設し、鶏白血病ウイルス(ALV)フリー鶏群の隔離飼育を開始した。

また、アヒル群についてもSPF化を検討し、1977(昭和52)年、地全協の補助事業として「アヒル無菌卵作出施設」を新設した。

2)豚用製剤の展開

(1)豚コレラおよび豚丹毒ワクチン(予防液)

豚コレラに対しては、1951(昭和26)年に開発を開始し、1952(昭和27)年3月4日、「豚コレラ予防液(クリスタルバイオレット不活化)」の製造承認を得た。その後、家畜衛試で作出されたGP系E^{-}株を用いて生ワクチンの開発を進め、1969(昭和44)年3月28日に「豚コレラ生ウイルス乾燥予防液」の製造承認を取得した。

豚丹毒に対しては、家畜衛試で作出されたアクリフラビン耐性株を用い、1963(昭和38)年8月16日、「乾燥豚丹毒予防液」の製造承認を得た。その後、各社でシード統一の検討を開始し、当所は、1975(昭和50)年8月28日に「乾燥豚丹毒生ワクチン–N」の製造承認を得た。

1992(平成4)年11月16日、豚コレラ弱毒ウイルスGP系E^{-}株と豚丹毒アクリフラビン耐性株を混合し「豚コレラ・豚丹毒混合生ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

(2)日本脳炎および豚パルボワクチン(予防液)

日本脳炎に対しては、1951(昭和26)年4月3日、馬用として「流行性脳炎(日本脳炎)予防液」の製造承認を取得したが、1958(昭和33)年4月21日、さらに有効性を高めた「“化血研”日本脳炎高力価予防液」の製造承認を得た。その後、家畜衛試よりS^{-}株の分与を受け、豚用生ワクチンとして、1971(昭和46)年12月8日に「日本脳炎生ウイルス乾燥予防液」の製造承認を得た。

豚パルボに対しては、家畜衛試を中心に不活化ワクチンの開発が進められ、当所は、1976(昭和51)年6月14日、「豚パルボワクチン“カケツケン”」の製造承認を得、さらに、高増殖性の90HS–SK株を用い、1982(昭和57)年4月に製造承認を取得した。その後、1978(昭和53)年から開発を進めていた生ワクチンとして、1987(昭和62)年12月15日、「豚パルボ生ワクチン“カケツケン”」の製造承認を取得した。

1990(平成2)年5月24日、京都微生物化学研究所から導入した日本脳炎ウイルスm株と当所の豚パルボウイルス90HS–SK株を用いて混合した「日本脳炎・豚パルボ混合生ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

(3)豚伝染性胃腸炎(TGE)ワクチン(予防液)

1958(昭和33)年に当所が独自に分離した浮羽株を用い、乳汁免疫用として生ワクチンの開発を開始し、1972(昭和47)年11月24日に「豚伝染性胃腸炎生ウイルス乾燥予防液」の製造承認を取得した。さらに、子豚用のワクチンとして、豚腎細胞で継代したウイルスを用い、1985(昭和60)年10月22日に「子豚用TGE生ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

(4)豚大腸菌コンポーネントワクチン

早発性大腸菌症の予防用として、米国ダイヤモンド・サイエンティフィック社が開発したコンポーネントワクチンを導入し、1989(平成元)年8月11日に「豚大腸菌コンポーネントワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

(5)豚オーエスキー病(AD)生ワクチン

1981(昭和56)年から、ADの流行が定着し、農水省は海外からの生ワクチンの導入を指導した。1989(平成元)年6月6日、当所は米国アップジョン社との契約を締結し、1992(平成4)年5月25日に、導入したADウイルスgX–1株を用いた「豚オーエスキー病生ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

(6)豚萎縮性鼻炎(AR)ワクチン

ARに対する生ワクチンとして、1987(昭和62)年4月27日、ボルデテラ・ブロンキセプチカ(B.b)菌の生ワクチン株を用い、「AR生ワクチン“化血研”」の製造承認を得たが、その後、ARの予防にはパスツレラ・マルトシダ(P.m)菌に対する免疫が有効であることが判明し、1995(平成7)年7月7日、P.m菌の毒素を精製し、ホルマリンで不活化

したトキソイドによる「豚パスツレラトキソイド“化血研”」の製造承認を取得した。

AR(豚萎縮性鼻炎)を発症した豚
ARは呼吸器疾患の1つで発育遅延を起こし、豚の出荷成績を著しく低下させる。

豚萎縮性鼻炎を起こした鼻の組織

(7)SPF豚の確立

家畜衛試から、子宮摘出初乳非投与法によるHPCD(Hysterectomy Produced Colostrum Deprived)豚の作出技術を導入し、1976(昭和51)年に京町研究所に設備を完備してHPCD豚の作出を開始した。1978(昭和53)年には、阿蘇支所にHPCD豚育成豚舎を竣工し、翌1979(昭和54)年にHPCD豚を移送した。

特定病原体不在(SPF)豚飼育用施設(阿蘇支所)

3)牛用製剤の展開

(1)気腫疽および炭疽ワクチン(予防液)

1955(昭和30)年11月28日、家畜衛試から製造を受け継ぎ、ミョウバンを添加した「“化血研”気腫疽明ばん予防液」の製造承認を得たが、副反応があり、翌1956(昭和31)年11月15日に改良を加えた「気しゅそ予防液」の製造承認を取得した。

1959(昭和34)年11月12日、家畜衛試から製造を受け継ぎ、「炭疽予防液」の製造承認を得た。その後、無莢膜弱毒炭疽菌34F2株を用い、1979(昭和54)年5月8日に「炭そ予防液“化血研”」の製造承認を取得した。

(2)イバラキ病および牛流行熱ワクチン

1962(昭和37)年7月14日、イバラキ病ウイルスに対する予防液として、「乾燥牛流行性感冒(家衛試毒)予防液」の製造承認を得たが、1972(昭和47)年12月13日に、イバラキ病と改称して、「イバラキ病予防液」の製造承認を取得した。

牛流行熱ウイルスに対しては、1972(昭和47)年5月16日、「牛流行熱組織培養不活化予防液」の製造承認を得て、1974(昭和49)年1月30日には、生ワクチンとして、「牛流行熱生ウイルス予防液」の製造承認を取得した。

(3)牛アデノ生ワクチン

1989(平成元)年12月8日、家畜衛試が牛アデノウイルス7型袋井株から作出した弱毒TS−GT株を導入して開発した「牛アデノ生ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

(4)牛異常産アカバネ病およびチュウザン病ワクチン(予防液)

1972(昭和47)年以来、九州から東北の一部に牛の異常産が多発し、この原因がアカバネ(AK)病ウイルスであることが解明され、ワクチン開発が開始された。当所では、1979(昭和54)年2月16日に「アカバネ病不活化予防液」の製造承認を得、また、1981(昭和56)年4月16日には「アカバネ病生ウイルス予防液」の製造承認を取得した。

カスバ(KB)ウイルスに起因するチュウザン病の

予防として、1990（平成2）年1月29日、カスバウイルスK–47株を用い、ホルマリン不活化、リン酸アルミゲルを添加した「チュウザン病不活化ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

（5）IBR、BVDおよびPI3牛用ワクチン（予防液）

1970（昭和45）年から牛伝染性鼻気管炎（IBR）が多発し、ワクチンの開発が家畜衛試を中心に進められ、当所では、1974（昭和49）年7月26日に「牛伝染性鼻気管炎生ウイルス予防液」の製造承認を取得した。

牛ウイルス性下痢・粘膜病（BVD）による異常出産発生の予防対策として、家畜衛試で作出された弱毒No.12–43株の分与を受けてワクチン化を進め、1973（昭和48）年9月5日、「牛ウイルス性下痢症（BVD）生ウイルス予防液」の製造承認を得た。

輸送病の原因となる牛のパラインフルエンザ3型（PI3）ウイルスに対応するため、家畜衛試で作出された弱毒株（BN–CE株）の分与を受け、1980（昭和55）年12月22日、「牛パラインフルエンザ生ウイルス予防液」の製造承認を取得した。

1985（昭和60）年10月22日、牛伝染性鼻気管炎（IBR）、牛ウイルス性下痢・粘膜病（BVD）、牛のパラインフルエンザ3型（PI3）を混合した「IBR・BVD・PI三種混合生ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

4）犬用製剤の展開

（1）狂犬病ワクチン（予防液）

1950（昭和25）年11月22日、ウサギ脳由来で石炭酸不活化による「動物用狂犬病予防液」の製造承認を得たが、その後、行政からの要望でウサギから山羊へと変更された。1961（昭和36）年1月24日には、紫外線照射による不活化法へ変更した「“化血研”動物用紫外線不活化狂犬病予防液」の製造承認を取得した。

1978（昭和53）年6月9日、安全性を高めるため、精製ウイルスをβ–プロピオラクトンで不活化した「狂犬病精製不活化予防液」の製造承認を得て、さらに、1984（昭和59）年1月24日には、ハムスター肺由来HmLu培養細胞でウイルスを培養した「狂犬病TCワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

（2）犬ジステンパー、犬伝染性肝炎および犬パルボワクチン（予防液）

1957（昭和32）年9月10日、不活化の「ジステンパー予防液」の製造承認を得、さらに1961（昭和36）年3月9日には、生ワクチンの「“化血研”乾燥ジステンパー予防液」の製造承認を取得した。

犬伝染性肝炎ワクチン開発では、犬腎および豚腎培養細胞で継代して作出した生ワクチン株を、犬ジステンパー生ワクチンと混合し、1964（昭和39）年3月7日に「“化血研”犬ジステンパー肝炎混合乾燥ワクチン」の製造承認を取得した。その後、1965（昭和40）年7月1日、肝炎単味の「“化血研”犬伝染性肝炎乾燥ワクチン」の製造承認を取得した。

犬パルボワクチン（P）では、1982（昭和57）年6月8日、ウイルスを培養細胞で増殖させ、高速密度勾配遠心法で精製し不活化した「犬パルボ不活化ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

1990（平成2）年10月3日には、犬ジステンパー（D）および犬伝染性肝炎ワクチン（H）と混合した3種混合の「DHP混合ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

5）その他の製剤

（1）ビブリオ病不活化ワクチン

アユのビブリオ病予防として、ビブリオ・アングライムA型菌のPT–47株を用いて、1988（昭和63）年8月15日に「ビブリオ病不活化ワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

（2）乾燥馬静注用グロブリン

母馬の初乳中の抗体が少ないなど、血中免疫グロブリン量の減少による、子馬病あるいは虚弱

体質を治療するため、馬血漿からの完全分子型ガンマグロブリンを開発し、1989（平成元）年8月11日に乾燥馬静注グロブリン「イムノスペック」の製造承認を取得した。

（3）診断液

診断液として、1986（昭和61）年3月13日、「アカバネウイルスHA抗原“化血研”」、「イバラキウイルスHA抗原“化血研”」、「牛アデノウイルス7型HA抗原“化血研”」および「牛パラインフルエンザ3型ウイルスHA抗原“化血研”」の製造承認を得、さらに1990（平成2）年2月17日に「鳥型ツベルクリン（PPD）“化血研”」、1992（平成4）年3月4日には、「イバラキ牛抗体EIA“化血研”」、「PI–3牛抗体EIA “化血研”」および「BVD・MD牛抗体EIA“化血研”」の製造承認を取得した。

第4章
血漿分画製剤事業の50年の歩み

1. 血液銀行の開設から撤退まで
［1953(昭和28)年11月～1967(昭和42)年3月］

戦後の混乱期も次第に治まり、1950(昭和25)年から1951(昭和26)年頃は朝鮮戦争特需を契機に各方面で復興が進み始めた。この頃、日本では「枕元輸血」と呼ばれる輸血の斡旋業しかなく、GHQの要請もあって血液銀行開設の機運が高まった。当所では、京都ジフテリア禍事件の影響で操業停止という経験を経て、事業の多角化を目指していたため、先の動物用製剤分野への進出に続いて、血液銀行事業への進出を決意した。

厚生省は、全国各地に血液銀行開設の検討を開始し、予研の協力も得て、これに適する企業の選定および評価を実施した。当所は、地理的にも九州の中央都市である熊本に位置し、また、痘そうワクチンや発疹チフスワクチンなどの実績、さらに当時すでに軌道に乗りつつあった臨床検査の技術が高く評価されて、「九州に設置する第1号の血液銀行は化血研に」との評価を得た。当所は、これを受けて、1952(昭和27)年に血液銀行開設の方針を決め、翌1953(昭和28)年11月、九州で初の血液銀行を開設した。当時の化血研本所(熊本城内京町研究所)正門横に1953(昭和28)年7月、診療室、検査室、採血室などを備えた血液銀行棟を建設し、ここを拠点とした。

翌1954(昭和29)年2月に国の許可を得て、血液銀行業務を開始した。当初は供血者も少なく、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、新事業の推進を図った。ところが、当時は戦後復興の最中にあり、医療水準の向上も早く、輸血用血液は急速に普及していった。

熊本血液銀行を軌道に乗せると、福岡血液銀行(化血研福岡支所)を1955(昭和30)年12月に許可を得て開設した。

1960(昭和35)年当時、九州に設立されていた血液銀行は、化血研の熊本血液銀行および福岡血液銀行、日本ブラッドバンク株式会社(後に、株式会社ミドリ十字)と広島血液銀行福岡支店の4ヵ所であった。それでも、供給が需要に追い付かない状況にあり、当所は長崎県庁などの要請に応え、長崎に血液銀行を開設することを決定し、1961(昭和36)年3月に業務を開始した。さらに当所に対して、鹿児島県からの血液銀行開設の強い要請があり、1964(昭和39)年5月10日に鹿児島血液銀行を開設した。

昭和39年開設の鹿児島血液銀行(昭和42年に閉鎖)

ところが、同1964年8月、「輸血用血液は献血で賄い、日本赤十字社または地方公共団体が献血の受入れを行う」とする池田内閣の閣議決定がなされ、血液銀行事業は撤退を余儀なくされ

た。1966（昭和41）年6月に有償採血が廃止され、翌1967（昭和42）年3月に血液銀行の解散式を挙行した。

2. 血漿分画製剤事業の展開

血漿分画製剤の開発構想は、1953（昭和28）年の血液銀行開設のときからあったが、血液銀行撤収の条件の一つとして、日本赤十字（日赤）血液センターの廃血（有効期限切れ血液）の分与を受けることになり、1965（昭和40）年1月に本格的な開発に着手した。同1965年12月に「筋注用人免疫グロブリン」、翌1966（昭和41）年5月には「人血清アルブミン」の製造承認を取得した。

1969（昭和44）年頃から、日赤の転用血（有効期限切れの全血または分離血漿）が1,500L／月程度送られてくるようになったが、溶血、パイロジェン混入などの品質上の解決すべき問題が多々あった。

清水研究所移転後の1973（昭和48）年10月頃から分画技術の再検討を行い、品質確保に技術的改善を加えながら、生産を漸次軌道に乗せていった。1976（昭和51）年2月、静注グロブリンを発売する頃には、アルブミンの市場も拡大し、手持ちの日赤由来原料だけでは不足するようになり、同1976年11月に米国からの原料輸入を開始した。

日本における血漿分画製剤の使用は、1975（昭和50）年頃から本格化し、1985（昭和60）年にはアルブミンの原料血漿換算で384万Lにもなり、問題視されるようになった。

1985（昭和60）年8月、「血液製剤のあり方について検討する血液事業検討委員会」が、中間報告として以下の諸点について提言した。内容は、「①原料血漿換算で200万Lを目標とし、そのうち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）、③400mL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」というものであった。

これにより、アルブミンおよびグロブリン製剤の臨床での使用が厳格化され、また、1986（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。

1989（平成元）年9月に、新血液事業推進検討委員会から第一次報告が出された。1985（昭和60）年の中間報告内容を現実化したもので、その概要は、「血液凝固因子製剤の自給を第一目標（1991年に完全自給化）として、血液製剤の完全な国内自給化を目指すこと。アルブミン製剤や免疫グロブリン製剤などの自給に向けて段階的、計画的な推進を図る。血液製剤の医療需要を的確に把握し、それに応じた製剤化および供給を行うこと。」であった。

これを受け、1987（昭和62）年に始まった依頼製造契約に代わり、同1989（平成元）年10月以降の原料から、献血血漿を民間メーカーが購入し、製造から供給まで責任をもって行う依頼製造販売の契約へと変更された。1991（平成3）年になると、日赤からの原料血漿も献血による新鮮凍結血漿が供給されるようになり、原料血漿の輸入を終了し、高力価の特殊免疫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えた。

1989（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、バクスターに対して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。化血研に対しては、血友病A患者が関係する大阪地裁の第二次提訴（同1989年7月）と東京地裁の第一次提訴（同1989年10月）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。この件の主な争点は、因果関係、感染時期、予見可能性、結果回避可能性であった。その後、1995（平成7）年3月に東京地裁の結審、同年7月には大阪地裁で結審した。同1995年10月、裁判所から和解の具体的内容が示された。

1983（昭和58）年以来、国の医療費抑制策としての薬価引下げや使用抑制策、後発メーカー

の参入、アルブミンの輸入増大などによって、シェア競争の激烈化、販売価格の低下が起こり、分画製剤の売上高は下降傾向にあったが、1991（平成3）年に「ボルヒール」、1992（平成4）年に「ノバクトM」、1994（平成6）年には「アンスロビンP」を発売し、1991（平成3）年には上昇傾向に転じ、1995（平成7）年には1982（昭和57）年のピーク時と同じレベルにまで達した。

3. 血漿分画製剤の主な製品についての50年

1）筋注用人免疫グロブリン

当所では、血液銀行を開設した1953（昭和28）年頃から血漿分画製剤の開発構想をもっていたが、不十分な体制により開発を保留し、1965（昭和40）年に血漿分画製剤の開発を本格的に開始した。同1965年12月24日に人免疫グロブリン（販売名：「化血研ガンマーグロブリン」）の製造承認を取得した。当時の「効能又は効果」は、「麻しんの予防並びに治療の目的に使用する」となっており、麻しんの予防や治療に使われる程度であった。しかも、当時は設備や技術が十分ではなく、日赤からの転用血の品質問題やパイロジェン混入問題への対応が困難で、本格的な生産にまで至らなかった。

1984（昭和59）年8月1日、破傷風の発症予防および発症後の症状軽減のための治療用として、海外から破傷風に対する高度免疫血漿を輸入し、開発した乾燥抗破傷風人免疫グロブリン（販売名：「テタノセーラ」）の製造承認を取得した。

1985（昭和60）年4月16日には、HBs抗原陽性血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防および新生児のB型肝炎予防用として、海外からB型肝炎に対する高度免疫血漿を輸入し、開発した抗HBs人免疫グロブリン（販売名：「ヘパトセーラ」）の製造承認を取得した。この製剤は、B型肝炎母子感染防止事業における新生児のB型肝炎予防用として、B型肝炎ワクチンと併用されるため、製造承認も「HBワクチン“化血研”」と同時に認可された。

2）人血清アルブミン

1965（昭和40）年に血漿分画製剤の開発を本格的に開始し、人免疫グロブリンに続いて、1966（昭和41）年5月30日に、人血清アルブミン（販売名：「人血清アルブミン“化血研”」）の製造承認を得た。しかしながら、人免疫グロブリンと同様、本格的な生産にまで至らなかった。その後、1975（昭和50）年頃になると、アルブミンの市場も拡大し、日赤からの転用血は消化されることになり、1977（昭和52）年には米国からの原料輸入を開始した。

1985（昭和60）年8月の血液事業検討委員会による中間報告の中で、「血液製剤の臨床での使用の適正化（使用抑制）」が提言されると、アルブミン使用量は1985（昭和60）年の384万Lから1987（昭和62）年以降は280万L程度で推移するようになった。また、この中間報告の「民間製薬会社の製造能力を活用する」ことの観点から、1987（昭和62）年3月には、新鮮凍結血漿を含む分画原料血漿が日赤より民間メーカーに渡されて依頼製造が開始され、さらに1989（平成元）年10月からは依頼製造販売が開始されて、献血血漿による国内自給化が加速することになった。

3）ペプシン処理人免疫グロブリン「静注グロブリン」

1970（昭和45）年に、ヘキスト社が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）の輸入販売許可を得て市場導入し、1975（昭和50）年頃には大きな市場となった。

当所では、1972（昭和47）年にペプシン処理による静注用グロブリンの開発に着手し、1975（昭和50）年11月5日、乾燥ペプシン処理人免疫グロブリンの製造承認を取得した。日本製薬株式会社の「グロベニン」の発売に1ヵ月遅れて、国内2番目に、販売名「静注グロブリン」で販売を開始し、販売実績は予想を上回ることとなった。

4）スルホ化人免疫グロブリン「ベニロン」

帝人株式会社はスルホ化人免疫グロブリンを発明（特許出願：1974年3月8日）し、当所は共同開発相手として申入れを受けた。1974（昭和49）年10月20日に共同開発契約を締結し、共同研究の推進の結果、翌1975（昭和50）年には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の製品化に成功した。

1975（昭和50）年7月には、「GGS（スルホ化人免疫グロブリンの開発略称）基礎研究会」が発足し、物理化学試験、経時安定性試験、前臨床試験などについて検討され、1976（昭和51）年5月から第I相臨床試験が所内ボランティア10人について実施された。同1976年6月、「GGS臨床小研究会」が発足し、前臨床試験および第I相臨床試験の結果から、第II相臨床試験への移行が合意され、同1976年10月から第II相臨床試験、拡大臨床試験へと進んだ。

1977（昭和52）年9月に製造承認申請の準備を開始し、商品名は、販売先に決まった藤沢薬品工業株式会社が所有していた商標「ベニロン」を採用した。1978（昭和53）年4月27日に申請書を提出、1979（昭和54）年5月22日に「ベニロン」の製造承認を取得した。翌1980（昭和55）年2月1日に販売を開始した。

一方、製造の量産化を検討し、1978（昭和53）年に完成したアルブミン生産用BEプラントを転用することで「ベニロン」の大量生産方法を確立した。その後、1981（昭和56）年4月には、「ベニロン」の製造をBEプラントから「S棟」へ移した。

「ベニロン」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」であったが、1985（昭和60）年4月16日、ITP（突発性血小板減少性紫斑病）に対する効能を追加した。他社を含む三剤同時承認であった。

当所と帝人株式会社は、1983（昭和58）年頃から川崎病に対する「ベニロン」の有用性検討を進め、用法用量確認試験、拡大臨床試験を経て、有用性が確認され、1990（平成2）年9月28日、川崎病の適応が追加された。「ベニロン」の適応拡大については、ギランバレー症候群に対する有用性の検討を進めている。

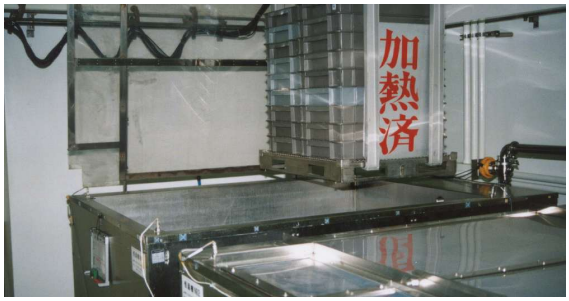
5）血液凝固第VIII因子製剤

1976（昭和51）年、社団法人血液製剤協会（血協）において血友病に対する血液凝固第VIII因子製剤についての会合が開催され、海外で開発された高度精製濃縮製剤の共同開発について協議された。当所も共同開発に参加し、1978（昭和53）年8月1日に、乾燥濃縮抗血友病人グロブリン（販売名：「コンファクト8」）の製造承認を共同開発5社と同時に取得した。翌1979（昭和54）年に発売したが、原料血漿の輸入の遅れなどから、製造量は制限され、シェアは6％程度で推移した。

また、「コンファクト8」には肝炎ウイルス伝搬の危険性が指摘され、さらに1983（昭和58）年頃からHIV感染の危惧も加わり、乾燥加熱製剤の開発を急いだ。1983（昭和58）年11月に、ウイルス不活化として65℃・96時間の乾燥加熱処理を施した加熱第VIII因子製剤（治験名：CP–8）の臨床試験を開始した。

1985（昭和60）年3月に血友病AIDS患者の存在が報道され、さらに、ほぼ同時に厚生省が日本初のAIDS患者を公式発表したため、当所は非加熱製剤（コンファクト8）の新たな出荷を抑制した。

同1985年5月に乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子製剤（加熱処理、販売名：「コンファクトF」）の製造承認を申請し、異例の優先審査により、2ヵ月後の7月1日に承認された。



血漿分画製剤のウイルス不活化のための加熱処理を行う恒温槽

「コンファクトF」の上市後、1987（昭和62）年頃になると、より高純度の他社製剤が販売されるようになり、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。「コンファクトF」は、通常の製造過程では喪失されるフォンビルブランド因子を含む特徴があり、この特徴を残しながら、イオン交換クロマトグラフィーによる精製法の検討を進め、夾雑タンパク質を除き、併せて抗A抗B抗体の低減、透明度の向上などを達成した。

さらに、ウイルス除去対策では、他社に先駆けてBMM（多孔性再生セルロース中空糸膜、平均孔径35nm）を導入した。1990（平成2）年3月に、高純度化、BMMの導入についての製造法の一部変更申請をし、同1990年9月25日に承認を取得した。

1991（平成3）年に、「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試験研究会が発足し、臨床試験が開始された。その結果、本剤のフォンビルブランド病に対する補充療法剤としての有用性が確認され、これらのデータを基に、1992（平成4）年12月に承認申請を行い、翌1993（平成5）年8月12日に「コンファクトF」のフォンビルブランド病適応が承認された。

6）生体組織接着剤「ボルヒール」

フィブリン糊の開発は、1984（昭和59）年1月から、まず、フィブリノゲン、トロンビン、続いて第XIII因子の純化精製について検討した。また、構成タンパク質の感染リスクの排除、フィブリノゲンの溶解性改善、接着性の増大、凝固時間の短縮、フィブリンゲルの安定性などの課題解決とキット化に成功し、安定性、安全性、薬効・薬理試験などを実施した。

1987（昭和62）年8月に、HG–4（フィブリン糊の治験名）の臨床研究会が組織され臨床試験が開始された。第III相臨床試験は、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、産婦人科の各領域で実施された。その成績を基に、1989（平成元）年9月に製造承認を申請し、1991（平成3）年3月4日に、生体組織接着剤（販売名：「ボルヒール」）の承認を取得し、同1991年11月28日に販売を開始した。

「ボルヒール」が市場に浸透するにつれ、医療現場から噴霧器具の要望を受け、検討を開始した。医療機器メーカー（ニプロ株式会社）と交渉しながら開発が進められ、スプレー方式のキットを開発した。1993（平成5）年1月にニプロ株式会社がボルヒールスプレーセットに関して医療機器としての製造承認を取得した。

フィブリン糊製剤開発の一貫として、トロンビンの製剤開発を実施した。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プロトロンビンを精製した後、活性型第X因子でトロンビンにし、凍結乾燥後加熱処理して製剤化した。1988（昭和63）年10月に製造承認を申請し、1990（平成2）年6月7日に「トロンビン“化血研”」の承認を取得し、翌1991（平成3）年2月に販売を開始した。

7）血液凝固第IX因子製剤

血友病Bに対する補充療法には、血液凝固第II、VII、IX、X因子その他を含んだ第IX因子複合体製剤が使用されていた。当所は血友病B製剤を持っておらず、加熱第VIII因子製剤の開発に機を合わせ、1983（昭和58）年に開発を開始した。その結果、第IIと第VII因子をほとんど含まない第IX因子を主とする製剤を開発した。さらに、加熱第VIII因子製剤と同様、65℃・96時間の乾燥加熱処理を施し、1985（昭和60）年8月からの臨床試験を経て製造承認申請し、1986（昭和61）年2月10日に、乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤（加熱処理、販売名：「ノバクトF」）の製造承認を取得した。同1986年3月に販売を開始した。

しかしながら、本製剤は無視できない程の夾雑タンパク質が含まれていたため、さらに安全な高純度製剤の実現に向けて研究を進めた。1987（昭和62）年頃から、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クロマトグラフィー

の導入を検討し、第IX因子を特異的かつ高純度に精製することに成功した。1988（昭和63）年末からの臨床試験を経て、1990（平成2）年11月に承認申請し、翌1991（平成3）年10月4日に乾燥濃縮人血液凝固第IX因子製剤（販売名：「ノバクトM」）の製造承認を取得した。1992（平成4）年4月に販売を開始したところ、直後から市場占有率が上昇し、45％を占めるまで拡大した。

8）抗凝固製剤

（1）ATIII（アンスロビンP）

1992（平成4）年7月に、ヘキストジャパン株式会社とATIIIの委託製造に関する基本覚書を締結し、ヘキストジャパン株式会社から製造承認を承継し、ベーリングベルケ社から技術を導入した。1993（平成5）年8月に厚生省に対する承継手続きが終了し、同1993年12月1日、乾燥濃縮人アンチトロンビンIII（販売名：「アンスロビンP」）の製造承認を取得した。翌1994（平成6）年2月、第1ロットが国家検定に合格し、6月にヘキストジャパン株式会社から発売された。

（2）プロテインC（APC）の開発

1986（昭和61）年に「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）または活性化プロテインC（APC）を候補とした製剤化検討の実施を決定した。同1986年、物理化学的性質に関する試験、毒性試験、薬効・薬理試験を開始し、翌1987（昭和62）年にはPCおよびAPCともに抗凝固作用が確認され、DIC治療剤としての可能性が示唆された。

1988（昭和63）年2月には、帝人株式会社と共同で第I相臨床試験を開始し、PCとAPCを並行して進めた。1989（平成元）年から第II相臨床試験に移行するに当たっては、まず、DICを対象としてAPCについて進めることが決定された。同1989年6月に早期第II相臨床試験が開始され、1991（平成3）年11月から後期第II相臨床試験、1993（平成5）年12月から第III相臨床試験と進められ、1995（平成7）年9月に終了した。

一方、DICについての臨床試験の際に、PC欠乏症への使用について臨床現場からの強い要望が出されたため、1993（平成5）年4月、PC欠乏症を対象とした臨床試験を開始した。これにより、APC製剤はオーファンドラッグとしての指定を受けた。

9）血友病インヒビターバイパス製剤

1980年代後半、血友病インヒビター患者の止血管理には、輸入による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、これらは有効性、安全性の面で改善が望まれていた。APCCやPCCは、数多くのタンパク質の中の活性化第VII因子（FVIIa）が、バイパス活性の本体であることが報告されるようになった。

当所では、FVIIaをインヒビター治療のターゲットに絞り、FVIIの単離方法、FVIIからFVIIaへの変換方法などの技術の確立、FVIIa製剤開発の条件を整備した。1989（平成元）年4月からFVIIa製剤（開発記号：MC–7）の開発を本格化した。1991（平成3）年には前臨床試験を終了し、1995（平成7）年3月に臨床試験を終了した。

4. 血漿分画製剤の製造設備の拡充

1）BEプラントの増設

1969（昭和44）年に清水研究所が完成し、血漿分画製剤の製造施設は1973（昭和48）年7月に同所地下1階東棟（BE）へ移転し、生産を開始した。1975（昭和50）年頃になるとアルブミンの生産・販売が軌道に乗り、またペプシン処理人免疫グロブリン（「静注グロブリン」）の製造承認の見通しにより、血漿分画製剤の製造設備を大幅に拡大する必要が生じ、1977（昭和52）年7月に製造室をBEに加え、地下1階北棟（BN）まで拡大した。BNに「静注グロブリン」用のプラントを設置し、BEの西側にクロマト法によるアルブミン生産

プラントの設置を進めた。翌1978(昭和53)年2月にプラントが完成し、BNの「静注グロブリン」用プラントは順調に稼働したが、アルブミンプラントは大幅な手直しが必要となった。その頃、進めていた「ベニロン」の量産化検討の結果を基にアルブミン用に設置したBEプラントで試作実験を実施した結果、ベニロンの製造に良好な成績が得られ、このBEプラントを一部手直しして、「ベニロン」用中間プラントとした。

1981(昭和56)年4月に「ベニロン」製造をS棟に移行した後は、BEプラントを「静注グロブリン」の量産化設備として使用し、また、これをS棟へ移行後はプラズマ由来B型肝炎ワクチンの量産化設備として有効に活用した。

2)血漿分画製剤の生産設備(S棟)の建設と拡充

(1)S棟建設

1977(昭和52)年半ばには、「人血清アルブミン"化血研"」や「静注グロブリン」が順調に拡大し、「ベニロン」の製造承認も見通しが立ち、血漿分画製剤の将来の本格的生産設備の検討を開始した。アルコール分画プラント、「ベニロン」の他各製剤の製造プラント、小分け分注プラント、凍結乾燥設備および付帯設備など、半自動化された最新式の設備を有するS棟が、工期1年10ヵ月を要し、総工費60億円を費やし1981(昭和56)年8月に竣工した。

設備の立上げは、凍結乾燥設備が全体設備の完工前に部分的に稼働し、続いて、アルコールプラント、ベニロン製造プラントなどが稼働した。「ベニロン」の製造は1981(昭和56)年4月にS棟に移し、以後、アルブミン製剤、静注グロブリン製剤、凝固因子製剤などを製造することになった。

(2)S棟拡充工事

1990(平成2)年頃から、国の血漿分画製剤の自給化プログラムが軌道に乗るなかで、当所の凝固因子製剤をはじめとした血漿分画製剤の原料血漿は、献血由来の血漿へと本格的に移行していった。1985(昭和60)年8月の血液事業検討委員会中間報告で勧告された、「日本の血漿分画製剤の使用量を、アルブミン需要量を参考にした原料血漿換算で、とりあえず目標値を200万Lとして設定し、当面100万Lを献血で確保する」という将来構想に基づくもので、日本の分画製剤の献血による供給一元化を考えると、化血研血漿分画製剤部門の位置づけとして、100万Lの3分の1を担当できる能力、つまり、約33万Lの血漿分画能力が将来的に必要になると判断した。

1991(平成3)年から、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とレイアウトの見直し、④新規分画製剤(ATIII、APCなど)の分注・凍結乾燥能力の確保、を目標に検討を開始した。1993(平成5)年6月に建築工事を開始し、既存の設備で計画量の生産を行いながらの並行工事を進め、翌1994(平成6)年4月末に工事を完了した。

血漿バッグを自動的にカットする装置

凍結血漿を融解する棚

第5章
臨床検査・試薬事業の50年の歩み

1. 臨床検査・試薬事業の展開

1948（昭和23）年、化血研と実研の合同により、実研の製造部門を吸収し、実研は研究部門と各種検査部門だけを受け持つ分担制がとられた。化血研には臨床検査部門がなかったため、財団の事業内容の一つである臨床病理検査事業への対応を目的として、同1948年1月26日付で研究部臨床検査課を設置し、臨床検査業務を開始した。

初期の臨床検査（昭和21年）

終戦後間もない混乱期で衛生環境も悪く、コレラなどの外来伝染病やチフス、赤痢、結核、性病、寄生虫などの蔓延が憂慮され、医療側からも診断や予後判定の資料として早急な臨床データの提供が求められていた。

当時の検査内容は、細菌検査、梅毒血清反応などの血清学的検査、血液学的検査や寄生虫の検査、尿に関する一般検査などで、委託検査を受けていた実研とともに、県内外の予防衛生機関や医療施設からの委託検査を受けることになった。

1952（昭和27）年には、病理組織検査も加わり、受託件数は増加していった。また翌1953（昭和28）年7月1日に血液製剤課（化血研血液センター）が設立され、血液センターを訪れる供血者の梅毒検査を臨床検査課が担当することになった。

1955（昭和30）年頃から、検査技術が進歩するのに伴って、それまで細菌検査や血液検査主体であったのに加え、生化学的検査が質・量ともに伸長した。

1961（昭和36）年、国民皆保険体制が確立されると、医療ニーズは著しく高まり、病院検査室も充実し、また各地に医師会や民間の検査センターが設立され始め、検査件数は激増していった。

1965（昭和40）年頃から、生化学的検査や血清学的検査の試薬は大部分がキット化され、簡便化、検体の微量化、検査成績の精密性・正確性・迅速性が求められ、各種機器導入による自動化とともに、統計学的手法による精度管理技法が普及していった。

1964（昭和39）年に当所が開設した鹿児島血液センターには、臨床検査室を併設し、供血者の検査と地域医療機関からの受託検査を実施した。1967（昭和42）年の血液銀行業務廃止後も検査業務を継続していたが、1970（昭和45）年、鹿児島市医師会が検査センターを開設するのを機に閉鎖した。

1970（昭和45）年に「衛生検査技師法」が改正されて、「臨床検査技師、衛生検査技師等に関する法律（臨衛技法）」が制定され、この中で、検査センターの法的設備基準が示された。翌1971

（昭和46）年、同法施行と同時に熊本県知事に申請し、適合の検査センターとしての「登録衛生検査所」熊本県第1号を認可された。

一方、同1971年には熊本市医師会検査センターが設立され、熊本県下には10施設の検査センターと県外から大手2施設も加わって、12施設が営業することになり、検査料金の値引き競争が激化し、その状況の中、1975（昭和50）年頃から自動化、機械化が進められた。

1977（昭和52）年に、公的事業として、アミノ酸3項目の代謝異常症およびガラクトース血症を対象に、新生児先天性代謝異常症検査（新生児マス・スクリーニング検査）事業が始まり、当所は逸早い検査体制を整備し九州地区の大部分の県、市からの検査委託を引き受けた。1979（昭和54）年10月にはクレチン症、1989（平成元）年1月には先天性副腎過形成症検査が加わり、6項目が対象になった。一方、1985（昭和60）年1月には、もう一つのスクリーニング事業として、乳児の神経芽細胞腫スクリーニングの検査を開始した。

先天性代謝異常検査

また、1990（平成2）年4月には、熊本大学医学部小児科および熊本市衛生部との共同研究により、1歳6ヵ月児を対象とした高脂血症スクリーニング検査を開始した。

1986（昭和61）年以降、臨床検査の精度管理についての法的規制が強化され、それに対応して内部精度管理基準を強化した結果、1991（平成3）年に日本衛生検査所のマル適登録衛生検査施設となり、1995（平成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から、医療関連サービスマークの認定を受けた。

2. 臨床試薬事業の展開

1948（昭和23）年に開始した臨床検査業務に伴い、微生物学的検査の分離菌同定用として、因子抗血清を自家製造し、検査に用いるとともに、関連医療機関からの要望に無償で提供していたのが臨床検査試薬事業の始まりであった。

1951（昭和26）年5月22日には、ヒト血清由来の「ABO式血型判定用血清“化血研”」の製造承認を取得し、熊本をはじめ九州内に供給した。

その後、1955（昭和30）年頃からは、日本脳炎診断用抗原、インフルエンザ診断用抗原を製造し、各地方衛生研究所などの研究機関に対して有償配布する体制をとった。

臨床検査試薬への本格的な取組みが始まったのは、1965（昭和40）年以降で、1972（昭和47）年3月には、三光純薬株式会社と、また同1972年5月には日本商事株式会社と臨床検査試薬の取引契約を締結した。

1967（昭和42）年の血液銀行業務の廃止に伴い、ヒト由来のABO式血型判定用血清の原料血清の入手が不可能となり、動物由来のABO式血型判定用血清の開発に着手し、1977（昭和52）年5月25日に「ABO式血液型判定用抗A血清“化血研”（動物免疫）」および「ABO式血液型判定用抗B血清“化血研”（動物免疫）」の製造承認を取得した。このときに、「クームス血清“化血研”」の製造承認も取得し、日本商事株式会社によって販売された。

1971（昭和46）年頃から血清中のAu抗原（オーストラリア抗原、後にHBs抗原）検出試薬の開発を開始し、Au抗原ならびに抗体検出用試薬としてゲル内沈降反応を利用した免疫電気泳動試薬「Auキット“化血研”」を開発・製造した。

1976（昭和51）年には、梅毒抗体検査試薬の「RPRテスト“化血研”」を発売した。

その後、1980（昭和55）年頃から、緬羊赤血球

を単体とした間接赤血球凝集反応試薬を開発し、1981（昭和56）年に、HBs抗原検出用として「セロクリットHBs」、HBs抗体検出用として「セロクリット抗HBs」を三光純薬株式会社から販売した。

その他、間接赤血球凝集反応を原理とした試薬として、甲状腺自己抗体検査試薬の「セロクリットTG」・「セロクリットMC」を1981（昭和56）年に発売、梅毒抗体検査試薬の「セロクリットTP」を1985（昭和60）年に発売した。さらに、1986（昭和61）年には遺伝子組換え抗原を用いた、B型肝炎ウイルスCore抗体検査試薬「セロクリット抗HBc」を開発した。

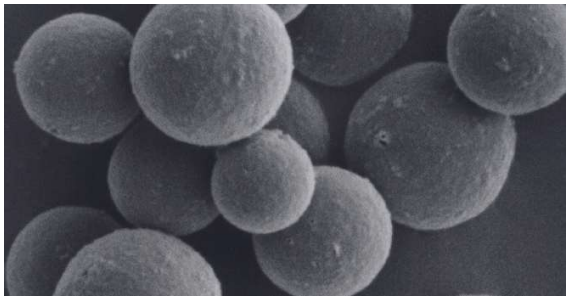
精度管理用血清では、1972（昭和47）年に正常域プール血清「ネスコールX」を開発し、続いて、異常域の「ネスコールXA（異常域用）」、分析値を付けた「セラクリアN（正常域・表示値付）」、「セラクリアNA（異常域・表示値付）」、「セラクリアLP（脂質用・表示値付）」、「セラクリアE（酵素用・表示値付）」などを開発した。1990（平成2）年にヒト型酵素を添加した「セラクリアHE（ヒト由来酵素コントロール）」を開発し、1995（平成7）年にはネスコール試薬類を凍結乾燥品から溶解液が不要な凍結液状品に切り替え、「液状ネスコールX」および「液状ネスコールXA」を発売した。

臨床検査試薬は、1985（昭和60）年6月29日の厚生省薬務局長通知「体外診断用医薬品の取り扱いについて」により、「体外診断用医薬品」の定義が定められ、薬事法による製造承認の取得が必要となり、さらに、1987（昭和62）年1月20日薬監第4号通知により、「体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）」が日本臨床検査薬協会の自主基準として発出された。

その後の市場は、試薬メーカー、検査センターが急増し、保険点数の改定も相まって、競争が激化し価格が急落していった。特に、生化学的検査試薬は価格低下が著しく、当所は1984（昭和59）年に発売した尿素窒素測定試薬を最後に、生化学的検査試薬からは撤退し、免疫学的検査試薬の開発に重点を移すこととした。

1986（昭和61）年8月15日に、酵素免疫法（Enzyme Immunoassay：EIA）試薬として、HBs抗原測定EIA試薬および高感度のTSH測定EIA試薬の製造承認を取得したが、このとき既にルーチン検査は専用機器を用いた自動測定に代わりつつあり、上市を断念した。また、当所臨床検査センターのマススクリーニング検査用の試薬として、1989（平成元）年4月6日に「クレチン症スクリーニングキット“化血研”」、1991（平成3）年6月25日には「副腎過形成症スクリーニングキット“化血研”」の製造承認を取得した。C型肝炎診断用試薬として、1992（平成4）年1月13日に「ケモセロEIA『HCV–NSAb』」、翌1993（平成5）年5月14日に「ケモセロEIA『HCV–JCC–2』」の製造承認を取得し、これらはオーソ社を通して発売した。

1988（昭和63）年に、熊本大学工学部平山忠一教授との共同により、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、1989（平成元）年12月6日に「ニューセロクリット抗HBc」、同1989年12月8日に「ニューセロクリット抗HBs」、1991（平成3）年2月25日に「ニューセロクリット抗HIV」、同1991年3月14日に「ニューセロクリットHBs」、1992（平成4）年7月24日に「ニューセロクリット抗HTLV–1」、1993（平成5）年9月17日に人工担体梅毒（TP）抗体測定試薬「ニューセロクリットTP」などの製造承認を取得した。これらは三光純薬株式会社に販売を委託した。



人工担体（合成ポリアミノ酸粒子）の電子顕微鏡像

第6章
研究開発の50年の歩み

1. 研究開発力の強化とバイオテクノロジーの導入

1)創業期の研究開発

当所の創業期においては、研究即製造・製造即研究が研究開発の実態で、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を払っていた。1947(昭和22)年6月12日付配置表で初めて研究部の記載があり、リケッチア課とペニシリン課で構成されていた。リケッチア課の課長には、当時、熊本医科大学助教授・微生物学教室主任であった六反田藤吉の名前があり、その当時は、熊本医科大学微生物学教室との密接な交流が行われていた。

その後も、製造部門と研究部門が渾然一体となって製品開発を行っていったが、1970(昭和45)年9月に六反田が所長に就任すると、内部体制は近代企業としての形態を整備し、総合的人事管理としての資格制度、生産管理システムの導入に引き続き、1971(昭和46)年12月21日に抜本的な組織改編を実施した。組織改編の3つの目的のうちの第1番目として、「研究開発力の強化」が挙げられ、「今後、将来に向かって飛躍するためには、何よりもまず研究開発を活発化して、今までのように人体用製剤、動物用製剤に限ることなく幅広い分野の新製品を生み出すことが必要である」と示された。

機能的組織を導入し、機能を分けることで専門化し、新製品の研究および開発は研究開発部で行い、製造部は製造と製品の改善改良に専念する方針が定められた。

2)静注グロブリンの開発

1970(昭和45)年に、西ドイツ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、これを契機に、当所も1972(昭和47)年に静注用グロブリンの開発に着手し、1975(昭和50)年11月5日、乾燥ペプシン処理人免疫グロブリンの製造承認を取得した。日本製薬株式会社のグロベニンの発売に1ヵ月遅れで、国内2番目に、販売名「静注グロブリン」で販売を開始し、販売実績は予想を上回ることとなった。

1979(昭和54)年5月22日、1974(昭和49)年以来、帝人株式会社と共同開発を進めてきた乾燥スルホ化人免疫グロブリン(販売名:「ベニロン」)の製造承認を取得した。ベニロンの製造は、1978(昭和53)年当時アルブミン生産用に準備した清水研究所の本館東棟地下(BE)プラントを転用して、大量生産が可能となり、1980(昭和55)年、薬価基準が告示され、同1980年2月1日に販売を開始した。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、販売は急速に増大していった。

3)血液由来沈降HBワクチンの開発

当所では、1976(昭和51)年に「肝炎研究チーム」を組織し、最初の仕事として、精製した抗原および抗体を用いたPHA(受身血球凝集反応)およびRPHA(逆受身凝集反応)測定キットを開発した。これは試薬研究チームに引き継がれ、1981(昭和56)年に商品化した。

厚生省は1976(昭和51)年に「B型肝炎ワクチ

ン開発協議会」を発足させた。当時、HBウイルスの組織培養化は成功しておらず、HBワクチンはHBキャリアー血漿中のHBs抗原を精製して用いる以外に方法はなく、当所はこの協議会の中で、「HBs抗原の精製に関する検討」を担当した。独自に開発したクロマト用ゲル「CSレジン」の導入も含め、クロマト法による精製法を確立し、1980（昭和55）年に試作ロットKB–1を製造した。しかしながら、凍結乾燥ワクチンの剤型にしていたため、協議会より勧告を受け、1981（昭和56）年に液状沈降ワクチンの剤型で試作ロットKB–2を製造した。

臨床試験はB型肝炎の予防とB型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）を目的に実施され、その成績を基に、1985（昭和60）年4月16日に沈降HBワクチン（商品名「HBワクチン化血研」）と抗HBs人免疫グロブリン（販売名：「ヘパトセーラ」）の製造承認を取得した。

1985（昭和60）年には、研究開発部から第1製造部（人体用ワクチン製造担当）第1課に製造を移管し、本所清水研究所のBEプラントを改造した量産化設備で製造を開始した。

4）バイオテクノロジーの導入

1979（昭和54）年の「ベニロン」の製造承認取得により、本格的な新薬開発を経験し、研究開発における画期的新技術導入の方向性が示された。1980（昭和55）年4月の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リポソーム研究、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、遺伝子組換え技術と細胞融合技術は、国内外でようやく始動しだした技術であり、新しい技術革新への逸早い取組みであった。

遺伝子操作研究では、1980（昭和55）年6月、遺伝子操作研究チームを編成し、B型肝炎をターゲットとして、同1980年9月、大阪大学医学部分子遺伝学施設（松原謙一教授）に研究生を派遣して、大阪大学との共同で遺伝子組換えによるHBワクチンの本格的な開発を開始した。翌1981（昭和56）年2月に、科技庁は「組換えDNA技術を応用したワクチンの総合開発研究プロジェクト」を発足させ、当所はB型肝炎のテーマについて研究委託を受けた。翌1982（昭和57）年4月には、共同研究により、形質転換酵母によるHBs抗原タンパクの発現が確認された。

細胞操作研究では、1980（昭和55）年秋に佐賀医科大学免疫血清学教室（渡邊武教授）に研究生を派遣して、ハイブリドーマ法を導入し、数多くのモノクローナル抗体の作製と、特にワクチンや感染症の分野、臨床診断用試薬分野、ガンの診断および治療の分野への応用開発を開始した。

リポソーム研究では、東京大学医科学研究所積田研究室へ、またヘルペスウイルス研究では九州大学医学部森研究室に、それぞれ一人の研究生を長期研修に派遣した。

5）菊池研究所の設立と新組織体制の確立

1980（昭和55）年の長期基本計画の見直しにより、当所が長期に亘って安定した経営基盤を維持するためには、まず研究開発能力の強化と継続的な新製品開発が最優先課題であることが合意され、その実現のためには研究開発設備の拡充が必要となった。しかし、1969（昭和44）年8月に竣工した清水研究所（1972年に本所を京町研究所から清水研究所へ移転）は、設備増設の法的規制、電力供給・用水供給の限界により新規設備の建設は困難であった。

1981（昭和56）年に新しい用地選定を開始し、最適候補地として菊池郡旭志村川辺（後、菊池市旭志川辺）を決定、1983（昭和58）年2月24日に用地取得が終了した。その後、建設工事を開始し、工事費は41億1,700万円、工期は1984（昭和59）年8月1日から1985（昭和60）年10月30日までであった。翌31日に「菊池研究所」を開設し、同1985年11月19日に竣工式を挙行した。

菊池研究所竣工式（昭和60年11月）

1985（昭和60）年10月、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の組織改編を実施した。専門化と機動力の向上を目的として、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部門体制とした。研究開発部は、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研究室およびRIセンター）とした。研究管理部には、開発管理課、情報調査課および学術開発課を設置し、臨床病理部には、実験動物、安全性試験、病性鑑定および臨床検査の各センターを設置した。

2. バイオテクノロジーの確立と実用化

1）遺伝子組換えB型肝炎ワクチンの実用化

1983（昭和58）年早々、「YB12プロジェクトチーム」を発足させ、組換え酵母によるワクチン生産の本格的開発を開始した。新技術開発事業団は、「組換えDNAによるB型肝炎ワクチンの製造技術」の開発テーマに対して、1984（昭和59）年3月30日付で6億円の融資を決定し、当所は5ヵ年計画で実用化開発の委託を受けた。

1985（昭和60）年、臨床試験のための「YB60プロジェクトチーム」を編成し、その後のワクチン開発を推進した。

1985（昭和60）年4月に、厚生省肝炎研究連絡協議会の中のリコンビナントHBワクチン臨床応用検討委員会に提出していた臨床試験実施計画の承認が得られた。同1985年4月23日に、数十人を対象とした第I相臨床試験の第1回接種が実施された。続いて医療従事者など数百人を対象に第II相臨床試験を実施し、第III相臨床試験は2,300人の成人または小児を対象に、1986（昭和61）年3月に開始し、同1986年12月に終了した。この結果、遺伝子組換えHBワクチンの有効性と安全性が立証され、これらの成績を基に製造承認を申請し、1988（昭和63）年3月29日に組換え沈降B型肝炎ワクチン（販売名：「ビームゲン」）の製造承認を取得した。ビームゲンは、国内初の遺伝子組換え医薬品となった。

2）大量培養・精製技術の確立

1987（昭和62）年2月、製品化研究および臨床試験用治験薬製造を専門に行うため、研究開発部に試作研究課を新設した。同1987年3月には組換えB型肝炎ワクチンの製造棟が菊池研究所に竣工し、量産体制を確立した。

1990（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。試作棟での初めての開発対象であった胎盤由来の抗凝固タンパク質の開発では、ビームゲン開発で培った組換え酵母菌による量産化技術を応用した。

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、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と同時に、タンパク質の構造・機能解析技術も高度化した。

3）肝炎ウイルス研究と実用化

当所における肝炎ウイルスの研究は、1970（昭和45）年頃から始め、「沈降B型肝炎ワクチン」および「ビームゲン」の開発成功に繋がった。

1981（昭和56）年に、厚生省A型肝炎ワクチン研究班が組織され、予研を中心にワクチン開発が開始された。化血研、千葉県血清研究所、デ

ンカ生研が、予研からウイルス株KRM003と細胞株GL–37の分与を受け、共同開発により、当所は1994（平成6）年10月5日に乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン（販売名：「エイムゲン」）の製造承認を取得した。

1975（昭和50）年頃から、非A非B型肝炎ウイルス（後にC型肝炎ウイルス：HCVと改称）の研究に取り組み、チンパンジー感染実験や感染血液からのウイルス分離などを試みたが、ウイルスの発見はできなかった。1985（昭和60）年頃から日本大学医学部第1病理学・志方研究室との共同研究を開始し、分子生物学的手法を用い、患者血清に特異的に反応するクローンを得、HCV遺伝子の解明に成功した。この成功により、C型肝炎の診断薬開発を開始し、1992（平成4）年1月13日にNS抗体検出キットである「ケモセロEIA『HCV–NS–Ab』」の製造承認を取得した。さらに、1993（平成5）年5月14日に、コア抗体測定キットである「ケモセロEIA『JCC–2』」の製造承認を取得した。

日本大学志方研究室との肝炎全般に関する共同研究の中で、ミャンマーで流行したと思われる患者の糞便抽出材料を入手し、カニクイザルによる感染実験を実施した結果、感染に成功し、その胆汁中に多量のE型肝炎ウイルス（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質からの情報により、診断に適する部位を見いだした。相当する部位の合成ペプチドを用いた試薬を開発し、厚生省の仕事として国内の非A非B非C型肝炎患者血清を調査した。この結果、国内でのE型肝炎の流行はほとんどないことの結論が得られた。

4）モノクローナル抗体の応用

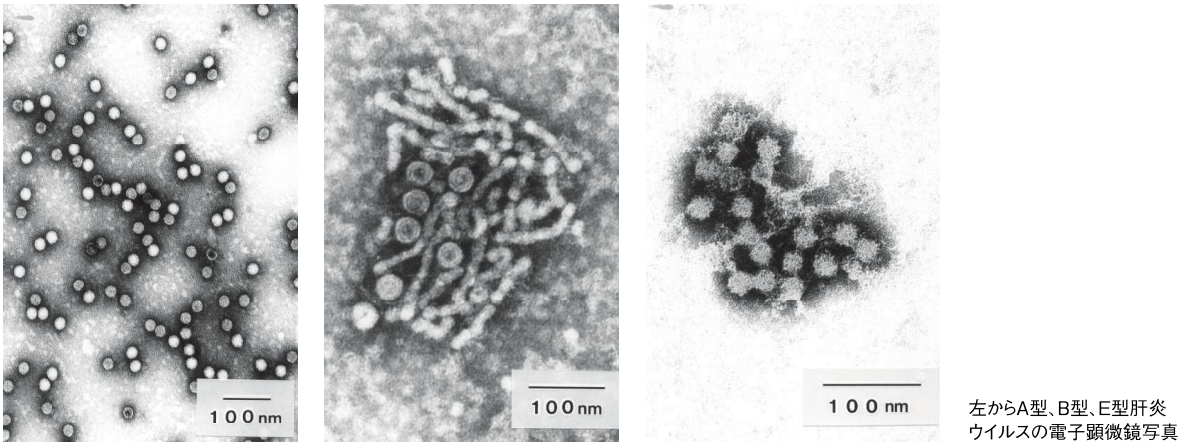
1975（昭和50）年にモノクローナル抗体作製技術が確立して以来、ヒトに抗原性を有しない抗体の作製は大きな課題であった。

当所でも1977（昭和52）年以来、ヒト型化抗体の開発に取り組んできたが、熊本大学医学部第2内科・高月教授グループとの共同開発により、1988（昭和63）年に、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Cβ1の作出に成功した。

1990（平成2）年に、熊本大学、外資企業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、この抗HIV抗体Cβ1がHIV感染を完全に阻止できることが証明された。

しかしながら、抗HIV抗体Cβ1は、頻度の少ないタイプのHIVに対する中和能しか有しておらず、スペクトルの広い中和抗体の開発が必要となった。

200～300株の遺伝子解析とペプチド合成を実施し、さらに独自の免疫手法により開発を進め、1992（平成4）年に、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。続いて、1990（平成2）年に導入していた改変抗体技術（CDR移植法）により、1993（平成5）年、改変抗体RC25の作出に成功した。



左からA型、B型、E型肝炎ウイルスの電子顕微鏡写真

第7章
それぞれの部門における50年の歩み

1. 営業部門

1)売上高拡大への歩み

(1)創業からの20年

［1945(昭和20)年～1965(昭和40)年］

創業した1945(昭和20)年度(3ヵ月間)の売上高は、約35万円で、ほとんどが痘苗(1971年に痘そうワクチンへ改称)の売上げによるものであった。1946(昭和21)年度は、売上高817万円となり、その後徐々に増加し、1950(昭和25)年度は、発疹チフスワクチンの朝鮮戦争特需が寄与して総売上高は8,300万円となった。1951(昭和26)年度からの動物用豚コレラワクチンの販売拡大、1954(昭和29)年度からの保存血液事業開始などにより、1955(昭和30)年度には総売上高1億2,600万円となった。1956(昭和31)年に福岡血液銀行を開設した頃には保存血液需要量が急増し、総売上高は1億6,200万円となり、このうち保存血液の売上高は約8,000万円であった。

1957(昭和32)年には、Aアジア型(H2N2)インフルエンザが大流行し、インフルエンザワクチンの売上寄与により、総売上高は2億2,900万円となった。1960(昭和35)年にはポリオの大流行により、不活化ポリオワクチンの緊急生産・供給を行い、この年の総売上高は4億6,100万円に達した。1961(昭和36)年からは、人体用の日本脳炎、インフルエンザワクチンなどの販売が増大し、1962(昭和37)年度の総売上高は、初めて10億円を超え、さらに1965(昭和40)年度は、14億4,200万円となった。

(2)動物製剤と血漿分画製剤の飛躍

［1966(昭和41)年～1985(昭和60)年］

1966(昭和41)年に、血漿分画製剤の製造を開始し、翌1967(昭和42)年には血液銀行業務が廃止されたが、同1967年には、ニューカッスル病の全国的大流行が発生し、ニューカッスル病ワクチンの緊急生産により、売上高は動物用製剤のみで10.2億円となり、総売上高は23.3億円に達した。

1973(昭和48)年には、前年に製法変更されたインフルエンザHAワクチンが国家検定において大量不合格になり、人体用ワクチンの売上高は6.9億円にまで減少し大きな打撃を受けた。この年、「豚伝染性胃腸炎ウイルス乾燥予防液」(TGE)の製造販売を開始し、総売上高は20.2億円であった。翌1974(昭和49)年度には臨床検査試薬の「ネスコールX」と「Au抗原キット」を発売し、また、人体用ワクチン売上高が17.2億円と回復し、1974(昭和49)年度の総売上高は31.3億円となった。

1976(昭和51)年には、「静注グロブリン」を発売し、また、動物用ワクチンの大日本製薬株式会社への販売委託を開始した。翌1977(昭和52)年には「静注グロブリン」の森下製薬株式会社への販売委託契約締結などにより、総売上高は53.8億円に達した。

1978(昭和53)年には、「静注グロブリン」および「人血清アルブミン“化血研”」の伸長により、総売上高は69.5億円となり、翌1979(昭和54)年度は、人体用ワクチンが17.9億円、動物用製剤19.2

億円、血漿分画製剤51.0億円、総売上高は95.0億円となった。

1980（昭和55）年2月に発売した「ベニロン」の寄与で、この年の血漿分画製剤の売上高は104.9億円、総売上高は157.8億円となり、さらに1982（昭和57）年度は、血漿分画製剤154.7億円、人体用ワクチン21.9億円、動物用製剤21.4億円、総売上高は221.0億円に達した。

しかしながら、血漿分画製剤では、国の医療費抑制策としての薬価引下げや使用抑制策、後発メーカーの参入、アルブミンの輸入増大などによって、シェア競争の激烈化、販売価格の下降により、1982（昭和57）年をピークに売上高は減少し始めた。1984（昭和59）年3月の薬価引下げでは、「ベニロン」や「人血清アルブミン“化血研”」なども対象となり、1985（昭和60）年度の売上高は、血漿分画製剤110.1億円、人体用ワクチン20.7億円、動物用製剤24.2億円、総売上高は173.6億円となり減収減益となった。

(3)低迷時代から反転へ

［1986（昭和61）年～1995（平成7）年］

1970（昭和45）年代には、人体用ワクチンの副反応が大きく取り上げられ始め、予防接種禍集団訴訟も頻繁になり、さらにマスコミなどのワクチンに批判的な報道も加わり、予防接種に対する拒否反応が社会に植え付けられていった。それに伴い、1980（昭和55）年代以降、ワクチン接種率が急激に低下していった。

1992（平成4）年の東京高裁判決の他、各地の予防接種禍集団訴訟で国の過失を認定する判決が出されたことを受け、1994（平成6）年6月には、予防接種法が改正（同年10月施行）され、集団接種から個別接種へ、義務接種から勧奨接種へと移行することになった。さらに、対象疾病からインフルエンザも外れることになり、1985（昭和60）年頃から下降傾向にあったインフルエンザワクチンの接種率は激減した。

この間、人体用ワクチンでは、「組織培養不活化狂犬病ワクチン」、「乾燥弱毒生風しんワクチン」、「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン“化血研”」、「HBワクチン“化血研”」および「ビームゲン」を開発し貢献したが、1987（昭和62）年度29.7億円であった人体用ワクチンの売上高は、1994（平成6）年度には17.2億円まで減少した。

一方、血漿分画製剤は、1983（昭和58）年以降、売上高の減少傾向にあり、1990（平成2）年には76.0億円まで減少したが、1991（平成3）年に「ボルヒール」、1992（平成4）年に「ノバクトM」、1994（平成6）年には「アンスロビンP」を発売し、売上高も1991（平成3）年に上昇傾向に転じ、1995（平成7）年には141.8億円まで回復した。

また、動物用製剤は、1986（昭和61）年以降、30億円前後の売上高であったが、1993（平成5）年に、「オイルバックスNB$_2$AC」および「オイルバックスNB$_2$G」を発売したこともあり、1995（平成7）年には32.8億円となった。

総売上高は、1982（昭和57）年の221.0億円をピークとして減少し、1989（平成元）年には148億円まで減少したが、これを境として増加傾向となり、1995（平成7）年にはピーク時とほぼ同じ221.0億円まで回復した。

2)販売拠点の拡大

1950（昭和25）年10月3日、当所全額出資の細菌製剤販売株式会社（細販）を熊本市の本所（京町研究所）に設立した。

1952（昭和27）年10月2日、福岡市住吉町に化血研製剤販売株式会社を設立し、1971（昭和46）年2月23日には同社の子会社である生化学薬品株式会社を合併した。

1953（昭和28）年5月25日、関東以北の販売拠点として、東京事務所から販売部門を分離し、東京都港区白金台に株式会社化血研を設立した。

1954（昭和29）年10月13日、当所の販売代理店であった株式会社大阪診療協力社内（大阪淡路町）に大阪連絡所を設置、その後、同社が倒産したため、1961（昭和36）年7月20日に大阪

事務所を開設した。

1955(昭和30)年2月16日、長崎県一円の販売代理店であった長崎県薬品株式会社内に長崎連絡所を開設したが、その後同社が解散したため、同1955年7月5日付で、長崎市羽衣町に長崎出張所を開設した。その後、長崎市松山町に移転した。

1987(昭和62)年10月1日、株式会社化血研、化血研製剤販売株式会社および細菌製剤販売株式会社の3社を、株式会社化血研を存続会社として統合し、さらに、1991(平成3)年4月1日、財団の大阪支所、長崎支所および営業部第1課を株式会社化血研に統合して、人体用・動物用ワクチン販売部門を一元化した。

3)医薬品流通近代化への対応

(1)独禁法ガイドライン

独禁法(独占禁止法:私的独占の禁止及び公正取引の確保に関する法律)は、1947(昭和22)年に制定されていたが、公正取引委員会は独禁法運用の強化のために、1991(平成3)年7月11日に「独禁法ガイドライン(流通・取引慣行に関する独占禁止法上の指針)」を発表した。これを受けて、医療用医薬品製造業公正取引協議会は、「医療用医薬品製造業公正販売活動指針」を作成し発表した。

これらに対応するために、当所でも営業管理課が中心となり、株式会社化血研とともに、業界団体や取引会社と情報交換しながら、新仕切価制へ移行した。

(2)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、1993(平成5)年に「医療用医薬品プロモーションコード」を制定し、この中で製薬企業は、公正競争規約などを遵守し、より高い倫理的自覚、社会的責任をもって行動するべきことを示した。これを受けて、1994(平成6)年6月に「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。

(3)MR資格制度の導入に向けて

1993(平成5)年に製薬協が制定した「医療用医薬品プロモーションコード」の中で、「医薬情報担当者(Medical Representative:MR)」の行動基準が示されており、MRは、医薬品の適正使用のため医薬品の品質、有効性、安全性などに関する情報の提供、収集、伝達を主な業務として担当することになった。1997(平成9)年には、業界の自主認定試験として「MR認定試験制度」の導入が予定され、当所営業部でも、1995(平成7)年4月に教育研修チームを発足させた。

医薬情報担当者(MR)研修

2. 生産管理部門

1)施設の変遷・拡充

(1)化血研発祥地

1945(昭和20)年12月26日に化血研の設立が認可され、熊本県薬剤師会事務所(熊本市米屋町2丁目1番地)の階下に、財団法人結核予防協会のBCG製造配給所と化血研を併置し、ここを製造所とした。

(2)京町研究所開設

1946(昭和21)年4月9日、熊本城内の元輜重隊跡(熊本市古京町無番地)の一部約1万2,000坪を譲り受けて移転し、京町研究所(本所)とした。

(3)阿蘇支所開設

1962(昭和37)年10月5日、阿蘇支所(阿蘇市永草2091)を開設した。1957(昭和32)年9月

から元種馬所跡の空地と原野15町歩（約14万8,800m^2）を借用し、抗毒素の免疫・採血作業を始め、1959（昭和34）年から阿蘇分室と称していたが、新たに管理棟などを建設し、阿蘇支所と改称した。当初、各種抗毒素用の原血清と痘そうワクチン用粗苗を生産していた。

その後、1971（昭和46）年3月にSPF鶏舎、1977（昭和52）年にSPFアヒル施設、さらに1978（昭和53）年8月にSPF豚舎を建設した。

（4）清水研究所開設

1969（昭和44）年8月1日、熊本市清水町大窪一丁目6番1号の地（約6万6,000m^2）に、地下1階・地上3階、延床面積1万7,490m^2、総工費約13億円で清水研究所の工事を終了し、竣工式を挙行した。

1972（昭和47）年4月1日には、本所を清水研究所へ移転し、旧本所は京町研究所に改称した。

（5）本所第2期工事（S棟）竣工

1981（昭和56）年8月22日、本所（清水研究所）第2期工事として、血漿分画製剤製造棟（S棟）の竣工式を挙行した。地上3階、延床面積5,763m^{2}で、総工費60億円、工期1年10ヵ月を費やして完成した。

1994（平成6）年3月4日には、S棟の増改築を終了し、竣工式を挙行した。S棟の血漿分画能力30万Lへの増強およびGMP強化を目的として、総工費34億円、工期1年4ヵ月を費やして完成した。

（6）菊池研究所開設

1985（昭和60）年11月19日に、菊池研究所（菊池郡旭志村川辺、後に菊池市旭志川辺1314番地1）の竣工式を挙行した。地下1階・地上5階建ての研究棟の他、動物棟、GLP棟など、延床面積1万6,715m^{2}で、総工費41億1,700万円、工期1年2ヵ月を費やして、1985（昭和60）年10月30日に完成し、翌31日に「菊池研究所」を開設した。

1987（昭和62）年3月3日、地上3階建て、延床面積1,939m^{2}の遺伝子組換えB型肝炎ワクチン「ビームゲン」製造棟が竣工した。

1990（平成2）年8月8日には、ビームゲン製造棟に隣接して、地上3階建て、延床面積1,862m^{2}の試作製造棟が竣工した。また同日、第2動物棟も竣工した。

菊池研究所の全景（昭和61年）

（7）本所第3期工事（G棟）竣工と京町研究所閉鎖

1990（平成2）年、熊本市の熊本城周辺整備計画が実施されるのに伴い、熊本市との合意が成立し、京町研究所の移転が決定した。京町研究所の動物用ワクチンおよび試薬製造を4年間かけて本所に移す計画を進めた。

1993（平成5）年1月22日、地上2階建て、延床面積4,984m^{2}で、総工費30億円、工期1年を費やして、動物用ワクチン製造棟（G棟）が竣工した。並行して、試薬製造のため、本館改装工事を実施した。

動物用ワクチン製造棟のG棟北西面外観（平成5年）

同1993年4月15日、本所への移転を終了し、開設から47年にして、京町研究所を閉鎖した。

(8)配送センター開設

1992(平成4)年3月9日、京町研究所移転の一環として、配送センター(菊池郡大津町大字杉水705–1)が竣工した。延床面積2,067m^{2}で、1,300パレット収容の冷房立体自動倉庫を擁し、同時に新配送システムを導入した。

2)生産活動の充実・拡大、固有技術の向上および管理システムの導入

(1)コンピュータシステムの導入と本格展開

1969(昭和44)年8月、最初の電算機として小型の日本無線J–110を導入し、経理・給与・減価償却システムが稼働した。その後、コンピュータシステム部門が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を経て、1988(昭和63)年には、NECの汎用機(ACOS／610)を導入した。

生産管理のコンピュータ化では、生産管理第1次、第2次システムと開発を進め、工数管理・在庫管理・製造実績収集システムを構築した。その他、就業管理・販売計画管理・試薬精度管理などで成果を挙げてきた。

1993(平成5)年には、ホストコンピュータとして、IBM(AS／400)のシステム導入を決定し、1995(平成7)年8月に稼働を開始した。

(2)化血研業績発表会

1975(昭和50)年10月26日(日曜日)、所内各部門における研究、調査および業績を発表し、全所的規模での交流の場とすることを目的として、第1回「化血研業績発表会」を銀杏学園短期大学において開催した。第1回の発表演題数は、17題であった。その後、毎年春・秋の2回、週休2日制の土曜日に実施するようになった。

(3)TQC活動の展開

1981(昭和56)年10月に、全従業員、全職場による小集団活動「TQC活動」を開始した。80余りのグループが取り組み、翌1982(昭和57)年8月に、全所挙げての第1回TQC発表会を開催し、その後も小集団活動として定着した。

(4)提案制度の導入

1984(昭和59)年10月1日に、自・他部門や研究所内での改善・改良を提案する「提案制度」を導入した。業務の改善・改良、環境改善、作業標準の改善、新技術・新製品開発テーマとなるアイデアなどについて提案し、コストダウンや生産性向上に寄与することを目的とした。優秀な提案については、提案制度の規定に基づき、1985(昭和60)年の創立記念式典から、個人および課・室単位での表彰を行うことにした。

3. 品質管理部門

1971(昭和46)年の組織編成により、生産管理部に検査課を創設し、当時いくつかの製造部門で分散して実施していた検査業務を集中して実施することにした。創設当時の試験項目は、延べ44項目で、タンパク窒素定量、チメロサール含量、ホルマリン含量、含湿度測定などの物理化学試験、異常毒性否定試験および発熱試験などの動物試験、無菌試験などが主要試験項目であった。その後、1985(昭和60)年には、検査課を技術部品質管理課と改称し、1993(平成5)年8月1日には、技術部を品質管理部へと改称した。

1974(昭和49)年9月に、厚生省薬務局長通知によりGMP(「医薬品の製造及び品質管理に関する基準」)指導基準が公布(1976年施行)され、その後、1980(昭和55)年9月には厚生省令によりGMPが施行(1979年公布)された。これにより医薬品製造の管理体制において、品質管理部門が製造管理部門から独立していることが求められた。当時は自主管理項目であったが、その

後、1994（平成6）年4月の薬事法改正により医薬品製造業の許可要件となった。

このような状況の中、各製造部門で実施していた製剤独自の力価試験などの特殊検定についても品質管理部門への移管を進めた。まず、人体用ワクチン製造部門の細菌製剤に続き、1988（昭和63）年のビームゲン検定、1989（平成元）年の試薬検定、1992（平成4）年の動物用製剤検定、1995（平成7）年のインフルエンザワクチン、日本脳炎ワクチンさらには新規承認のA型肝炎ワクチンなどの検定業務を品質管理部へ移管した。

品質管理部門での業務拡大に伴い、試験検査の自動化、コンピュータ化も進め、定型的な一般試験の作業効率、検体処理能力、データ分析能力も向上した。それと同時に、原料薬品、包装資材などの受入れ試験、製剤ごとの工程管理試験、最終製品試験、さらには市販後の品質クレーム分析に至るまで、試験検査の実施体制も整備した。

ケルダール法による蛋白質窒素定量装置

1990（平成2）年から、血液製剤の品質管理基準の再整備を開始し、順次、人体用ワクチン、動物用ワクチンなど、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書などを整備した。

1993（平成5）年4月に、GMP適合が製造業の許可要件となる薬事法改正が公布（1994年4月施行）され、さらなるGMP強化のために、同1993年8月、品質管理部に品質保証室を創設した。その業務は、GMPの導入・運用管理・監査で、品質保証協定の締結、クレーム対応、外部監査対応など、全所的な整備と充実を目的としており、さらに、治験薬GMPにも取り組むことにした。

1994（平成6）年4月、改正GMPが施行され、製造業許可更新および新規承認許可にバリデーションの実施（1996年4月1日施行）が必須条件となった。

当時、すでに各部門では独自にバリデーションを導入し対応を始めていたが、全所的に体系化したバリデーションを構築する必要があり、1995（平成7）年2月に「GMPバリデーション推進プロジェクトチーム」を編成した。その活動の目標は、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・内容の充実、手法の統一、バリデーションの具体的計画の策定・援助などであった。

4. 病理部門とQAU

1982（昭和57）年3月、新医薬品の承認申請に添付される動物実験データなど（安全性に関する非臨床試験）の信頼性確保を目的とした、「医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）」が公表された。

当所では、同1982年1月に、GLPへの対応準備のため「GLP検討委員会」を発足させた。1984（昭和59）年から始まった菊池研究所建設においては、GLP棟の建設も進めた。1985（昭和60）年に菊池研究所を開設するのを機に、同1985年10月、組織改編を行い、研究開発部に加え、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、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を設置した。新設したGLP棟に試験施設などを準備し、1987（昭和62）年には、GLP試験体制を整えた。

当所で最初にGLP試験を実施した「ボルヒール」を1989（平成元）年9月に製造承認申請したのに伴い、1991（平成3）年に厚生省による初のGLP査察を受け、その結果、「A」評価となり適合した。1988（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、同様に1991（平成3）年に農林水産省のGLP査察を受け、「A」評

価となり適合した。

また、安全性試験センターは、開発品の安全性試験の他に、1989（平成元）年から一般薬理試験を、また、翌1990（平成2）年に薬物動態試験を開始した。さらに、「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に続き、種々の医薬品についての薬効試験を実施した。

ボルヒールの薬効を評価するための動物試験

1987（昭和62）年4月には、GLP対応の一環として信頼性保証部門（Quality Assurance Unit：QAU）を設置した。1990（平成2）年10月に、「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監査」および「GCP自主監査」が主業務となった。

5. 薬事部門

1979（昭和54）年10月に薬事法が改正され、新医薬品の再審査・再評価が制度化された。また1980（昭和55）年には副反応報告も制度化され、これらに基づく業務は営業部学術課で実施していた。しかしながら、1988（昭和63）年5月に「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、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、担当部門の独立性が強く要求される内容であったため、同1988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」を新設し、1990（平成2）年4月には独立部門として「薬事部」を設置した。

市販後調査管理業務としては、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・報告であった。特に副作用症例の検討・評価のために、1988（昭和63）年に副反応評価委員会を設置した。

「GPMSP」は、1991（平成3）年4月に制定され、1993（平成5）年4月1日に新医薬品に対して適用となった。その1年後には、「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、新医薬品だけでなく、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。

1995（平成7）年7月には、「製造物責任法（PL法）」が施行され、これに対応していくために、所内にPL委員会およびPLP（製造物責任予防）委員会を設置した。

6. 臨床開発部門

1985（昭和60）年10月、菊池研究所開設を機に、研究管理部学術開発課を発足させ、新薬の臨床開発を開始した。最初の業務として、酵母由来遺伝子組換えB型肝炎ワクチン「ビームゲン」の臨床試験を担当し、1988（昭和63）年に製造承認を取得した。続いて、1987（昭和62）年12月に、ヤマサ醤油株式会社との共同開発で、抗悪性腫瘍剤「コホリン」の第I相臨床試験を開始し、1994（平成6）年4月に製造承認を取得した。この「コホリン」は、その前年、1993（平成5）年11月15日に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。

1988（昭和63）年に、帝人株式会社との共同で、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。1989（平成元）年には、デンカ生研株式会社、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相臨床試験を開始した。1990（平成2）年10月に、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準

（GCP）」が施行され、「エイムゲン」の第III相臨床試験が初めてのGCP対応となり、1993（平成5）年12月に初めて厚生省のGCP査察を受けた。その結果「適合」の判定を得て、1994（平成6）年10月に製造承認を取得した。

その後も、1991（平成3）年には、活性化血液凝固第VII因子（MC–7）の早期第II相臨床試験を開始し、また「ベニロン」のギランバレー症候群（GBS）と慢性炎症性脱髄性多発性根神経炎（CIDP）の第III相臨床試験を開始した。1995（平成7）年には、メルク社からの導入製剤であるMMRワクチン（「MMR–II」）の前期第II相臨床試験を終了し、後期第II相臨床試験へ移行した。

GCPの導入に続いて、1992（平成4）年3月の「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」、1994（平成6）年6月の「新医薬品の臨床試験に関する一般指針」をはじめ、毒性試験（1989年9月）、一般薬理試験（1991年1月）、薬物動態試験（1991年1月）、安定性試験（1994年4月）、規格および試験方法（1994年9月）に関するガイドラインなどが厚生省から通知された。

さらに、1990（平成2）年4月には、日本・米国・ヨーロッパ3極の各医薬品規制当局と製薬企業代表で構成される「日米ヨーロッパ医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization：ICH）」の第1回会議が開催され、拡大する医薬品開発コストへの懸念を背景に、必要な患者に安全で有効な新医薬品をより早く提供するため、各地域の医薬品承認審査の基準の合理化・標準化が進められることになった。

平成2年に施行されたGCPに関するガイドライン、参考書

7. 管理部門

1）経営管理の近代化と強化

（1）所内報『いしがき』の発刊

1971（昭和46）年4月10日、所内報『いしがき』創刊号を発刊した。所長六反田はその巻頭言で、「この所内報は、いわば我々の戦場にかける橋である。この橋を自由自在に利用して、相互の意思疎通をはかり、所務の円滑な運営に資し、所の発展、ひいては、所員一同の厚生、福利の増進に徹したい。」と説いている。

タイトル「いしがき」は、応募により決定され、「大小の集まりにより、がっちりと皆を支えている団結力、和、つながり等を表わし、また、語感が強く企業のイメージにぴったりであり、苦難の時代を乗り超える時期に力強さがある」との評価であった。

（2）職務分掌規程の明確化

各部門の職務分掌と各管理職位の責任と権限および稟議決済手続の明確化のため、1972（昭和47）年1月22日、職務分掌規程（職務目標・職務内容・職務権限）、稟議決済手続（稟議手続・決定基準）を施行した。

（3）経営基本方針の確立と長期経営計画策定

当所寄付行為に規定する大綱だけを指針として経営を運営することが困難な状況となり、1973（昭和48）年2月1日に「経営基本方針」を定めた。さらに、1978（昭和53）年には、第1次5ヵ年長期経営計画（1978年～1982年）を策定した。

（4）六反田文庫の創設

1970（昭和45）年9月1日から五代目の理事長・所長であった六反田藤吉が、1984（昭和59）年3月8日に逝去したのに伴い、ご遺族から奨学資金の寄付がなされた。この寄付金を基に、1984（昭和59）年12月1日に「六反田文庫」を創設した。文庫の内容を充実していくために所内に六

反田文庫委員会を設け、予算、書籍の決定、購入、決算などを審議決定することにした。

(5)創立15周年および20周年記念行事

当所の創立記念事業として、1961(昭和36)年9月9日に創立15周年記念講演会および祝賀式を開催し、1966(昭和41)年6月25日には創立20周年記念祝賀式を開催した。

(6)創立40周年記念行事

当所が、1985(昭和60)年12月26日に創立40周年を迎えるにあたり、記念行事を実施した。

①化血研40年史編纂

1984(昭和59)年11月、『化血研四十年史』編纂委員会を設置し、創立以来初めてとなる年史の編纂を進め、1990(平成2)年4月に発刊した。

②記念講演会

1985(昭和60)年9月26日、『山と私』と題して、今井通子氏(登山家・医師)による創立40周年記念講演会を熊本県立劇場音楽ホールに約1,000人の聴衆を迎えて実施した。

③化血研40周年記念式典および祝賀会

1985(昭和60)年11月28日、熊本ホテルキャッスルにおいて、熊本県知事他の来賓を含め、所内外から約400人の出席のもと、記念式典および祝賀会を挙行した。

(7)創立50周年記念事業

当所が、1995(平成7)年12月26日に創立50周年を迎えるにあたり、記念行事を実施した。

①創立50周年記念品展示会

1995(平成7)年4月29日、運動会実施(雨天中止)に併せて、菊池研究所「こもれび」にて歴史記念品の展示会を実施した。

②化血研50年史編纂

1993(平成5)年に『化血研五十年史』の編纂を開始し、1997(平成9)年12月に発刊した。

③記念講演会

1995(平成7)年11月4日、当所と熊日新聞社共催により、『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、内館牧子氏(脚本家)による創立50周年記念講演会を熊本県立劇場において実施した。

④化血研50周年記念式典および祝賀会

1995(平成7)年12月28日、熊本ホテルキャッスルにおいて、記念式典および祝賀会を挙行した。

2)人事処遇制度の確立と福利厚生の推進

(1)育英制度

1947(昭和22)年4月1日、育英事業を開始した。本事業の趣旨は、「財団の使命に鑑み自然科学の昂揚に資する目的を以て、奨学生の育英を設け、人物、学業共に優秀なる学生に奨学資金を支給する」としている。

(2)夏季レクリエーションおよび大運動会

夏季レクリエーションは、1952(昭和27)年夏から始まり、1960(昭和35)年頃までは、通常、全所員でのバスによる海水浴であったが、それ以降は課・室単位の1泊2日の旅行となり、1973(昭和48)年からは部単位となり、実施日も全所統一して実施することになった。

第1回の運動会は、1948(昭和23)年5月15日に実施し、その後、創立記念事業の一環として、10周年、15周年および20周年時に開催した。1970(昭和45)年からは、福利厚生の一環として毎年10月10日を開催日として実施するようになった。1991(平成3)年には、5月26日に開催し、1992(平成4)年からは、動物製剤製造棟の建設計画に伴い、菊池研究所のグラウンドにおいて、4月29日(緑の日)に開催するようになった。

(3)創立記念祝賀会

1967(昭和42)年12月28日、それまで各課・室単位で実施していた忘年会を、全所員の合同忘年会として開催することになった。1977(昭和52)年からは創立記念祝賀会と名称を変更し、永年勤続表彰も加え、式典と祝賀会を兼ねる形式に

した。1984（昭和59）年には、賞罰規定を改正し、皆勤表彰と安全運転表彰を追加した。1985（昭和60）年には、改善提案表彰を加え、1992（平成4）年には、賞罰規定第4条に基づく功績表彰も追加することになった。

（4）企業退職年金制度の導入

1962（昭和37）年に、法人税法の改正により適格退職年金制度が創設されたのに伴い、1964（昭和39）年に適格退職年金制度を導入した。

（5）能力主義的資格制度の導入と展開

1970（昭和45）年6月に労使双方による「人事制度改善委員会」を発足させ、検討の結果、翌1971（昭和46）年4月に「能力主義的資格制度」を導入した。制度導入直後の協定更新の際に、能力主義を緩和する修正をしていたが、1983（昭和58）年4月1日の新人事制度の導入時に、当初導入時並みの能力主義へ変更した。新人事制度は、定年延長と退職金制度の変更を伴い、定年延長では、57歳から60歳へ延長し、57歳以降には職務給賃金体系を導入した。また、退職金制度では、退職金を資格別勤続別の金額表示方式に変更した。

（6）団体定期保険制度の導入

役員、所員の不慮の災害に対して見舞金・慶弔金を支給することで、福利厚生の充実を図るため、1973（昭和48）年11月1日に「団体定期保険制度」を導入し、1977（昭和52）年に団体定期保険労災上乗保険により制度の充実を行った。

（7）所内預金制度と財産形成貯蓄制度

所内預金制度は、労働基準法第18条に基づき、従業員の貯蓄奨励と生活安定を目的として、1973（昭和48）年12月26日に労使協定が成立し導入した。

財産形成貯蓄制度は、勤労者財産形成促進法に基づき、所員の貯蓄、持家取得を奨励し従業員の生活安定・向上を目的として、1976（昭和51）年9月17日に労使協定が成立し導入した。

（8）週休2日制の導入

1974（昭和49）年8月、週休2日制に関する導入準備委員会を発足させ、検討の結果、翌1975（昭和50）年2月に導入を決定した。当時、政府は週休2日制の主眼として週40時間労働を打ち出していたが、当所ではすでに10年前から到達していたため、「生産性を上げること」を前提に、同1975年5月9日に具体案を決定、2ヵ月間の準備期間を経て、7月1日より月2回の週休2日制を導入した。

さらに、労使による週休2日制委員会で検討した結果、1993（平成5）年4月1日に、完全週休2日制を実現することができた。

（9）名誉所員推載制度

1976（昭和51）年7月27日、創設揺籃期に入所し、または役員として永年在籍して当所の発展に多大な貢献をし、特に功績が顕著であり、人格識見に優れ社会的にも模範となるべき人物に対し、名誉所員に推載される「名誉所員推載規則」を制定した。

第一号として、1976（昭和51）年7月28日に石田弘、第二号として、1978（昭和53）年9月1日に市原強が名誉所員に推載された。

（10）所友制度の発足

1983（昭和58）年4月1日、新人事制度導入に伴い、「所友制度」を発足させた。「所友」は、技師・主事以下の資格で勤続40年以上、上席技師・主事の資格で30年以上、参事で20年以上、上席参事以上で10年以上の定年退職者および常務会で適当と認めた者で本人が希望する場合に与えられ、福祉施設の利用、所有する各種施設利用権の使用、所行事への招待などの特典を受けることができ、この所友制度を通じ所員の在籍期間のみならず生涯にわたる福利厚生の便宜を受けることが可能となった。

(11)特別福祉基金制度と厚生会館「ふれあい」および「こもれび」の建設

1978(昭和53)年4月25日に導入した「成果配分システム」により蓄積した資金の一部を基金とし、所員の福利厚生施設の建設に充てることを目的として、1983(昭和58)年4月1日の新人事制度の導入時に特別福祉基金制度を設けた。

この制度により、1986(昭和61)年12月、本所入口に、3階建ての厚生会館「ふれあい」が総工費6億円弱を費やして完成した。

また、1985(昭和60)年11月に完成した菊池研究所には、この基金の一部を充当し、グラウンドおよび全天候型テニスコート2面が建設された。

さらに、1994(平成6)年4月27日、この制度により、菊池研究所に厚生会館「こもれび」が完成した。

(12)給与振込制度

1984(昭和59)年3月26日に、協議を進めていた給与振込制度委員会から「給与振込制度に関する答申書」が提出され、労使協定の後、同1984年8月試行、9月より実施した。

(13)住宅融資利子補給制度

従業員に対する持家取得のための住宅資金調達を図るため、1955(昭和30)年8月20日に第1次住宅貸付金制度を、1973(昭和48)年11月1日に第2次住宅貸付金制度を制定し、さらに、1985(昭和60)年10月22日には、住宅融資利子補給規定を制定した。

(14)グラウンドおよび駐車場の整備

本所の動物製剤製造棟(G棟)建設計画(1991年着工予定)に伴い、S棟奥グラウンドの移転を余儀なくされ、1991(平成3)年に労使協議のもと、臨床検査センター北側に用地を取得し、造成に着手した。1994(平成6)年11月、ソフトボールなどが可能なグラウンドが完成した。

1992(平成4)年6月から、駐車場用地として烏ヶ浦の土地買収交渉を開始し、1995(平成7)年9月、1期工事分として270台収容の「烏ヶ浦駐車場」が完成した。さらに、200台追加収容のための2期工事を進めた。

(15)功績表彰制度

1992(平成4)年4月、従来の賞罰規定に基づく、「永年勤続表彰」・「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」の実施を決定し、同1992年12月28日の創立記念式典において表彰を開始した。

(16)育児休業制度および介護休業制度の導入

1992(平成4)年4月1日に、「育児休業法」が施行されるのに伴い、同1992年3月27日、「育児休業に関する協定書」を労組と締結し、同1992年4月1日に「育児休業制度」を導入した。

また、介護休業法の法制化の動き(1995〈平成7〉年に、育児休業法が改正され、「育児・介護休業法」となり、介護休業法が追加導入されて、同1995年6月9日に公布、同年10月1日に施行)に備え、1993(平成5)年6月4日に労働協約として「介護休業に関する協定書」を締結し、日付を遡り、同1993年6月1日から「介護休業制度」を導入した。

(17)受勲および受賞

1974(昭和49)年4月29日の叙勲に当り、石田弘に対して「勲五等瑞宝章」が授与され、同1974年11月9日の叙勲では、市原鶴雄に対して「紫綬褒章」が授与された。また、1978(昭和53)年4月29日の叙勲に当り、六反田藤吉に対して「勲二等瑞宝章(教育功労)」が授与され、さらに1980(昭和55)年4月29日の叙勲では、市原鶴雄に対して「勲四等瑞宝章」が授与された。

1982(昭和57)年6月30日、六反田藤吉に対して「熊日賞(予防医学)」が授与された。

「ベニロン」(1979年5月22日製造承認取得)の開発における功績に対し、1982(昭和57)年3月10日、村方正信・大友信也に対して「大河内記

念賞」が授与され、また、同1982年12月23日、六反田藤吉に対して「毎日工業技術賞」、1983(昭和58)年4月2日、大橋高明・田代昭に対して「日本化学会化学技術賞」、さらに同1983年4月22日、大友信也に対して「科学技術庁長官賞」が授与された。

「ビームゲン」(1988年3月29日製造承認取得)の開発における功績に対し、1990(平成2)年3月14日、大橋高明・水野喬介・濱田福三郎・溝上寛・大友信也に対して「大河内記念賞」が授与され、さらに翌1991(平成3)年7月16日、野中實男に対して「井上春成賞」が授与された。

大河内賞の授賞式(平成2年3月)
工業技術の進展や産業の発展に寄与した人を顕彰する。

8. 対外事業

1)講習会・シンポジウムの開催と海外技術協力

(1)家畜衛生講習会

第1回家畜衛生講習会は、1953(昭和28)年1月16日～20日に開催され、家畜衛生保健所の獣医師を対象とした実技指導が中心の講習であった。その後、農水省および熊本県の協力を得て、全国各県の家畜保健衛生に携わる関係者を対象に、当該専門家による最新のテーマに関する講演を行っている。2年に1回開催し、1995(平成7)年には第22回を開催した。

(2)阿蘇シンポジウム

第1回の阿蘇シンポジウムは、1977(昭和52)年8月5日～6日に阿蘇郡湯の谷温泉の阿蘇観光ホテルにて開催し、以後毎年開催(後に、阿蘇リゾートグランヴィリオホテルへ会場変更)している。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主流であったが、分子生物学、細胞遺伝学の進歩を反映し、疾病の病態に関する分子レベルの研究発表へと変化した。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から出版され、全国の関係者および大学の図書館に贈呈されている。

阿蘇シンポジウム会場風景

(3)海外との技術交流

1981(昭和56)年5月からの、JICA(国際協力事業団)要請による、インドへの日本脳炎ワクチンについての技術協力、1991(平成3)年1月からの、ケニアへのHBV臨床試験の現地生産指導などの技術者派遣、JICAおよび1990(平成2)年に熊本市に設立されたACIH(国際保健医療交流センター)などからの要請による海外研修生の受入れを実施してきた。1991(平成3)年から1995(平成7)年の5年間における当所からの海外派遣は11件(18人)、研修者受入れは48件(288人)に達した。

2)大学・病院経営参画

(1)学校法人銀杏学園

1958(昭和33)年12月、衛生検査技師学校・養成所指定規則が発令されたのを機に、1959(昭和34)年3月、当所内に化血研衛生検査技師養成所を設立し、その後、1960(昭和35)年4月に熊本医学技術専門学校と改称した。

1968(昭和43)年には、この学校を土台として、銀杏学園短期大学が設立され、さらに、1970(昭和45)年の衛生検査技師法の一部改正に伴う措置として専攻科を設置し、臨床検査技師国家

試験資格が与えられた。その後、改正法による新学制への諸般の体制も整い、1972（昭和47）年9月、3年制への学制変更の届出を提出し、1973（昭和48）年度から新制度による短期大学として発足した。1983（昭和58）年4月には2年制の看護科が設置された。

（2）医療法人杏和会

1959（昭和34）年4月、熊本県衛生部および熊本大学医学部からの要請により、1953（昭和28）年4月に創立された結核療養所「保生園」の経営を引き受け、医療法人松寿会緑ヶ丘病院として始動した。同時に、呼吸器科、一般内科、整形外科の診療を開始し、さらに、1965（昭和40）年7月には精神科、神経科を増設した。

1969（昭和44）年10月には、医療法人松寿会緑ヶ丘病院を廃止し、医療法人杏和会城南病院として再度発足した。1978（昭和53）年7月に結核病棟を廃止し、1984（昭和59）年4月には皮膚科診療を開始した。

第2部

化血研のこの20年の歩み

［1996（平成8）年～2015（平成27）年］

第1章
化血研のこの20年の歩み(概要)
[1996(平成8)年～2015(平成27)年]

1996(平成8)年は熊本築城400年に当たる年であった。この20年間、世界で色々なことが起こったが最も記憶に残る出来事は、2001(平成13)年9月11日のアメリカ同時多発テロと2011(平成23)年3月11日の東日本大震災である。この間の主な出来事を表1に示す。

表1:主な出来事

西暦	出来事
1996	ペルー日本大使公邸人質事件発生、小選挙区で初の総選挙
1997	消費税5%へ、山一證券が破綻、クローン羊ドリー誕生
1998	郵便番号7桁化、長野五輪開催、若貴初の兄弟横綱誕生
2000	三宅島噴火で島民避難、2,000円札発行
2001	アメリカ同時多発テロ発生、国内初の狂牛病発生
2002	日朝首脳会談開催、日韓ワールドカップ開催
2003	地上波デジタル放送開始、SARS集団発生
2004	新潟県中越地震発生、鳥インフルエンザ発生
2005	郵政民営化法成立、愛知万博(愛・地球博)開催
2006	イラクから自衛隊撤収、侍ジャパン第1回WBCで優勝
2007	郵政民営化スタート、赤ちゃんポスト設置
2008	リーマン・ショック発生、iPhone日本初上陸
2009	新型インフルエンザ発生、全国初の裁判員裁判開始
2010	尖閣諸島で中国漁船衝突、小惑星探査機はやぶさ帰還
2011	東日本大震災発生、九州新幹線全線開業、サッカー女子W杯優勝
2012	山中伸弥教授にノーベル賞授与、東京スカイツリー開業
2013	2020年五輪東京に決定、「ななつ星in九州」運行開始
2014	消費税8%に、STAP細胞論文問題発生、デング熱国内感染発生

この章ではこの20年間の、1. 化血研を取り巻く環境の変化、2. 組織の変遷、3. 事業および社会活動について記す。

1. 化血研を取り巻く環境の変化

医薬品産業は、景気動向にあまり影響されずに、付加価値の高い製品を製造する産業であることから、日本の経済成長を担う産業として期待されている。2007(平成19)年の「新医薬品産業ビジョン」を受けて2013(平成25)年6月に策定された「医薬品産業ビジョン2013」では、日本の医薬品産業の将来ビジョンである「世界一の創薬国になる」を実現するための国の支援が示された。すなわち、革新的な医薬品については、その基礎研究から保険適用に至るまでの幅広いステージでの支援を行い、迅速な実用化を目指すとし、そのための「日本版NIH」の創設や医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:PMDA)の体制強化が示された。なお、「日本版NIH」は、「日本医療研究開発機構」(Japan Agency for Medical Research and Development:AMED)として、2015(平成27)年4月に設立された。

医薬品の法規制は年々高度化し、1991(平成3)年から「日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use:ICH)」の活動が本格化したこともあり、欧米との調和が進んだ。

2002(平成14)年、生物由来製品の安全確保対策の充実、市販後安全対策の充実と承認・許可制度の見直しおよび医療機器に係る安全対策の抜本的な見直しを主な目的とした改正薬事法が成立し、2005(平成17)年に全面施行され、「製造販売承認制度」が導入された。製造販売業の許可要件として「製造販売後安全管理基準(Good Vigilance Practice:GVP)」、「品質管理基準(Good Quality Practice:GQP)」が規定

され、また、総括製造販売責任者の責務、遵守事項なども定められた。国際的に整合性のとれた承認審査制度を運用するため、「原薬等登録原簿（Master File：MF）制度」が導入され、GMP適合性調査が承認要件となった。なお、従来の「医薬品の市販後調査の基準（Good Post-Marketing Surveillance Practice：GPMSP）」から、GVP並びに「製造販売後の調査及び試験の実施基準（Good Post-marketing Study Practice：GPSP）」に改定された。

また、2014（平成26）年7月、各国のGMP査察機関の協力を通してその調和を図る「PIC／S（医薬品査察協定・医薬品査察共同スキーム）」に日本（厚労省、PMDAおよび47都道府県）が加盟した。品質基準やGMP基準の世界調和がさらに推進されることになった。

一方、年々膨らむ医療費抑制のため、薬価の引下げが続いている。1996（平成8）年からの薬価引下げ率と1人当たりの医療費の推移を**表2**に示す。

表2：薬価引下げ率と1人当たりの医療費の推移（1996年～2014年）
（厚生労働省資料引用）

西暦	1996	1997	1998	2000	2002	2004
引下げ率（%）	6.8	4.4	9.7	7.0	6.3	4.2
医療費（千円）	226	229	234	238	243	252

西暦	2006	2008	2010	2012	2014
引下げ率（%）	6.7	5.2	5.75	6.00	5.64
医療費（千円）	259	273	292	308	321

注：引き下げ率は消費税対応分を除く

この20年間で薬価は平均で50%以下にまで引き下げられており、今後もこの薬価引下げは継続することが予想される。このような環境下で国内の医薬品産業が成長しているのは、輸出と新製品開発による。

1）人体用ワクチン業界における環境の変化

この20年間で人体用ワクチンの状況は大きな変化を遂げた。特に1990年代の中頃は、ワクチンのリスク＆ベネフィットに関して、リスクの方に大きく振れた時期である。

1994（平成6）年には「感染症患者・死者の激減」、「予防接種禍訴訟における司法判断」などの社会状況を背景に予防接種制度が変更され、定期接種において「義務規定」から「努力義務規定（勧奨接種）」となった。特にインフルエンザワクチンは、定期接種から外れて任意接種に変更され、接種形態も集団から個別接種に移行したためその接種率は激減し、国内のワクチン産業の不振が加速された。その結果、各社で製造販売されていたA型肝炎ワクチン、B型肝炎ワクチン、インフルエンザワクチンなどの撤退が続き、2002（平成14）年9月にはワクチンメーカの千葉県血清研究所が廃業した。このような国内ワクチン産業の不振が、欧米との“ワクチンギャップ”を生むことにもなった。

また、国内のワクチン市場は、これまで小児の予防接種を主な対象としてきたが、急激な少子高齢化が進展する中、国内の小児ワクチン市場の規模は人口減に比例して、減少の一途をたどるとの危惧もあった。

しかしながらその後、世界的に重症急性呼吸器症候群（SARS）や新型インフルエンザといった新興感染症の脅威が顕在化し、またバイオテロに対する危機感の高まりもあり、ワクチンの重要性が見直されるようになった。

このようなワクチンの重要性が見直される中、2007（平成19）年3月に厚労省は、「ワクチン産業ビジョン」を示した。これは、2005（平成17）年4月から行なわれた「ワクチンの研究開発、供給体制等の在り方に関する検討会」での検討結果を受けて作成されたもので、国内ワクチン産業育成の必要性とその方策が示された。

この背景にあったのは、ワクチン産業は国の感染症対策の根幹を支える産業で、特に、危機管理や定期接種などに係るワクチンは、公的な施策における一定の役割を担うという性格も有することであった。しかしながら、国内ワクチン製造企業の規模は小さく、公益的な事業を実施することが可能なだけの収益を確保するには至っていないとしてその育成の必要性が指摘された。

その後、国内ワクチンの市場規模は、国内ワクチン産業育成の方針が示されたことや、“ワクチンギャップ”を解消するため海外の製品も導入されるようになり、またインフルエンザワクチンの予防接種法の一部改正（二類疾病への分類）などによる復活、細胞培養によるワクチン製法の改良、混合ワクチン開発などにより、活況を呈することとなった。

国内のワクチン産業は、予防接種制度の影響を著しく受ける。また、予防接種制度は、社会状況を背景に変更されてきた。戦後からの予防接種制度の主な変更点とその背景となった社会状況を表3に示す。

表3:予防接種制度と社会状況の変化（厚労省結核感染症課資料を引用）

	社会状況	予防接種制度の主な変更
昭和23年（1948）	●感染症の患者・死者が多数発生 ●感染症の流行がもたらす社会的損失防止が急務 ●社会防衛の強力な推進が必要	●痘そう、百日せき、腸チフスなど12疾病を対象 ●罰則付きの接種を義務付け
昭和51年（1976）	●感染症の患者・死者が減少 ●予防接種による健康被害が社会問題化 ●腸チフスなどについて、予防接種以外の有効な予防手段が可能に	●腸チフス、パラチフスなどを対象から除外し、風しん、麻しん、日本脳炎を追加 ●臨時の予防接種を一般臨時と緊急臨時に区分 ●罰則なしの義務接種（緊急臨時を除く） ●健康被害救済制度を創設
平成6年（1994）	●感染症の患者・死者が激減 ●医療における個人の意思の尊重 ●予防接種禍訴訟における司法判断	●痘そう、コレラ、インフルエンザ、ワイル病を対象から削除し、破傷風を追加 ●義務規定から努力義務規定へ ●一般臨時の予防接種の廃止
平成13年（2001）	●公衆衛生水準、医療水準は飛躍的に向上 ●インフルエンザ予防接種率の低下 ●高齢者によるインフルエンザの集団感染や症状の重篤化が社会問題化	●高齢者のインフルエンザを追加（二種） ●一類疾病＝努力義務あり、接種奨励 二類疾病＝努力義務なし（個人の判断による）
平成23年（2011）	●平成21年に新型H1N1インフルエンザ発生 ●今後同様の事態に備え、緊急的な対応	●新たな臨時接種の創設 ●接種推奨規定の創設
平成25年（2013）	●他の先進諸国との「ワクチン・ギャップ」 ●予防接種制度についての幅広い見直し	●Hib感染症、小児の肺炎球菌感染症、ヒトパピローマウイルス感染症を追加 ●予防接種基本計画の策定 ●副反応報告制度の法定化

2）血漿分画製剤業界における環境の変化

1996（平成8）年10月に「血液行政の在り方に関する懇談会」が設置され、翌1997（平成9）年にその報告書が出された。この報告書で提言された事項は、2003（平成15）年7月30日から施行された「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（新血液法）」に盛り込まれた。その基本理念は、①安全性の向上、②国内自給の原則と安定供給の確保、③適正使用の推進、④公正の確保と透明性の向上、である。「安全性の向上」については、1999（平成11）年に献血血液に核酸増幅法検査（NAT）が導入され、2004（平成16）年から始まった原料血漿の貯留保管などにより安全性はさらに高まった。また、「適正使用

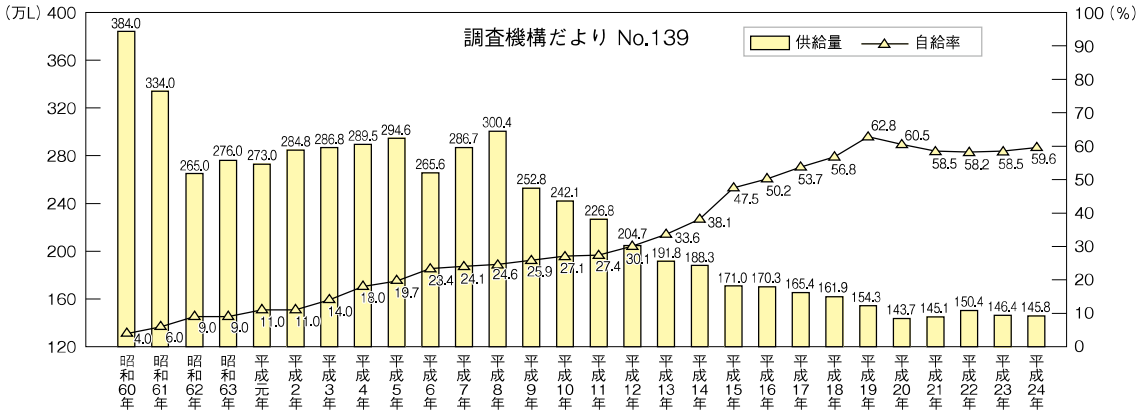


図1:日本国内アルブミン製剤の市場:供給量と自給率の推移（1985～2012年）（厚労省報告）

の推進」では、特にアルブミン製剤で徹底され、「新血液法」施行以降、使用量が半分以下の145万Lまで減少した（図1）。

一方、「国内自給の原則と安定供給の確保」についてはその後、「倫理性、国際的公平性等の観点に立脚し、国内で使用される血液製剤が、原則として国内で行われる献血により得られた血液を原料として製造され、海外の血液に依存しなくて済む体制を構築すべきである」との基本方針が、2008（平成20）年7月3日に定められた。

血漿分画製剤のウイルス感染に対する安全性は、この20年間で著しく高まったが、血友病患者の止血管理に使用する凝固因子製剤（VIII因子製剤、IX因子製剤、バイパス製剤）については血漿由来製剤から遺伝子組換え製剤への切替えも進んでいる。国内で使用されているVIII因子濃縮製剤の血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤の供給量とそれらの比率について、この12年間の推移を示す（図2）。

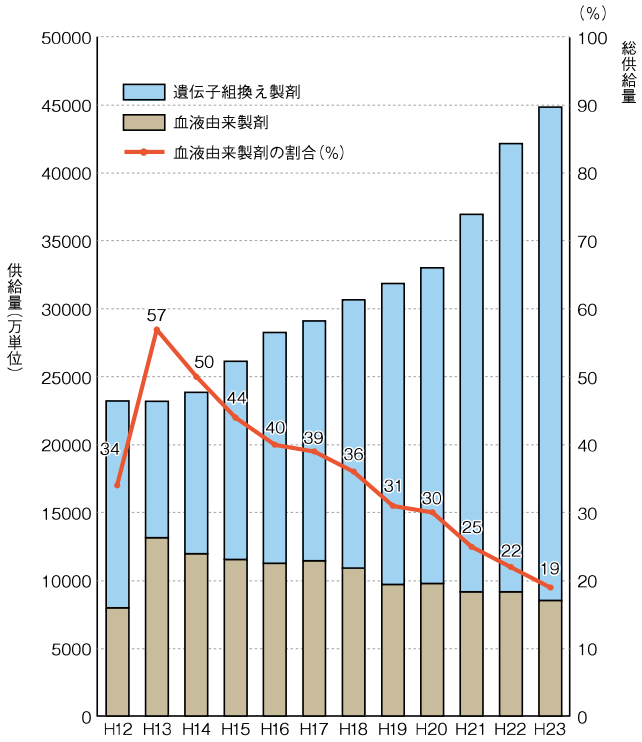


図2: 血漿由来および遺伝子組換えVIII因子濃縮製剤の国内供給量の推移（厚労省報告）

この間、VIII因子製剤供給量は倍増しているが、血漿由来製剤の供給量は低下しており、その比率もピーク時の57%から19%まで低下した。

海外では、免疫グロブリン製剤の適用拡大と新興国での市場開拓で確実な成長を遂げているが、国内では、継続する薬価引下げ、強化規制対応によるコスト増、献血原料のため輸出ができない、新薬開発の遅れなどの課題を有している。このような状況の中、2012（平成24）年10月、日本赤十字社の血漿分画事業部門とベネシス社（旧ミドリ十字）とが合併し、一般社団法人日本血液製剤機構（Japan Blood Products Organization：JB）が発足した。

3）動物用ワクチン業界における環境の変化

ヒトにおける人獣共通感染症の増加や動物疾病の拡大、継続的な技術革新や新製品の導入、また、中国、インド、ブラジルなどの経済発展もあり、世界の動物用ワクチン市場は拡大しており、2018（平成30）年までに80億ドルを超えると予想されている。国内の市場も確実な成長を遂げているが、外資の参入による競争激化、GMPやGQPなどの法規制の整備に伴い、国内メーカーもグローバル化への取組みを強化している。

1996（平成8）年に日米EUの3極で「動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力（VICH）」が開始され、種々の統一が進んだ。VICHでの議論もきっかけとなり、2008（平成20）年3月にシードロットシステムが導入された背景は、2005（平成17）年4月に完全施行された改正薬事法で、動物用ワクチンについては製造用株と原液がGMP対象となり、それらの適切な管理が必要となったことや、ワクチン製造の上流工程を適切に管理することで下流工程（小分け製品）の合理化が図られたことにある。

2. 組織の変遷

1)創立から50年間における主な組織改編(表4)

表4:創立から50年間における主な組織改編

西暦(和暦)	組織改編の概要
1947(S22)	それまでの事務室と製造現場といった組織から総務部、製造部、研究部、企画室を組織した。
1951(S26)	動物用製剤部を新設した。
1956(S31)	実態に即応した機能的組織への改編と新職制による課長を任命した。
1965(S40)	血液製剤部を新設した。
1971(S46)	研究開発力の強化や生産の効率化を目標に抜本的な組織改編を行い、第1製造部(人体用ワクチンと血液製剤)、第2製造部(動物用ワクチン)、生産管理部、営業部、総務部、研究開発部、企画室を組織した。
1973(S48)	インフルエンザワクチン全ロット不合格に対応するため特別プロジェクトを組織した。(翌年第3製造部に改称)
1975(S50)	ペプシン処理免疫グロブリンの生産対応のため、血液製剤プロジェクトを組織した。
1982(S57)	人体用ワクチンを製造する第1製造部と第3製造部を統合した。
1985(S60)	菊池研究所開設を機に研究開発部の1部体制を3部(研究開発部、研究管理部、臨床病理部)とした。
1987(S62)	血液製剤プロジェクトを解散し第3製造部に改称した。
1990(H2)	6部門1プロジェクトからなる部門制の組織を導入した。

(S:昭和、H:平成)

2)この20年間における主な組織改編

1996(平成8)年4月1日での組織は、14部、49課室および1プロジェクトチームにより編成していたが、事業規模の拡大、年々高まる法規制強化などの経営環境の変化に対応した改編を経て、20年後の2015(平成27)年4月の時点では、33部、94課室および1プロジェクトチームによる組織へと改編した。この間の組織変遷の詳細は以下の通りである。

1995(平成7)年12月22日のDPT(ジフテリア・百日せき・破傷風三種混合)ワクチン異物混入による製品回収を機に、翌1996(平成8)年1月25日に、第1製造部の製剤課を分割し、製剤第1課および製剤第2課に改編した。

また、同1996年2月5日には、人体用製剤の品質向上を目的として、生産部門に品質向上プロジェクトチームを発足させた。前1995年2月に発足していたGMPバリデーションプロジェクトチームを吸収し、さらに全所的に人員を集結し総勢は43人に及ぶプロジェクトとなった。このプロジェクトは、翌1997(平成9)年1月1日をもって解散した。

1996(平成8)年3月4日、営業部に人体用ワクチン担当の学術第3課を新設した。

同1996年7月1日には、品質管理部の品質保証室を薬事部へ移管した。総務部の庶務課を総務課へ改称、また、病理部に実験動物センターを復活させた。

同1996年12月1日、研究部門の大幅な改編を実施し、第1研究部(第1研究室、第2研究室およびRIセンター)、第2研究部(第1研究室および第2研究室)、試作研究部(試作研究室および製造室)、医薬開発部(第1課および第2課)および研究管理部(研究企画室、特許課および開発管理課)体制とした。第2研究部第1研究室は第1製造部の開発室を移管し、試作研究部製造室は第1製造部第3課を移管した。また、品質管理部の2課1室体制から3課1室体制(品質検査第1課、同第2課、同第3課および菊池品質管理室)へ改編し、薬事部に薬事室を新設した。

1997(平成9)年7月1日、血漿分画製剤の製造および研究開発を行う第3製造部を分割し、第3製造部(第1課)と血液製剤研究部(第1課、第2課および第3課)とした。第1研究部の第1研究室と第2研究室を統合して第1研究室とし、研究管理部の研究企画室と開発管理課を統合して研究管理課とした。また、第2製造部に第3課を新設し、薬事部のQAUを廃止して医薬監査室を設置した。

1998(平成10)年7月1日、第3製造部に第2課および第3課を新設し、3課体制とした。また、経理部の監査課を企画部へ移管した。

1999(平成11)年4月1日、営業部門を1部体制から3部体制とし、本部機能を担う営業管理部(営業企画課、学術第1課、学術第2課および学術研修室)、人体用医薬品を担当する第1営業部(医薬第1課、医薬第2課、エリア学術第1課およびエリ

ア学術第2課)および動物用ワクチンを担当する第2営業部(業務課、営業第1課、営業第2課、東京営業所、大阪営業所、福岡営業所および長崎出張所)とした。また、試薬・臨床検査部の開発室を廃止、試作研究部に技術開発チームを新設した。

1999(平成11)年10月1日、生産部門に製剤部を新設し、第1製造部から製剤第1課および製剤第2課を分離して製剤部第1課(ワクチンの分注)および同第2課(全製剤の包装)とした。

同1999年11月1日、品質管理部の品質検査第1課、同第2課および同第3課をそれぞれ品質管理課、品質検査第1課および品質検査第2課へ改称した。

2000(平成12)年1月1日、第1製造部に開発室を設置した。

同2000年3月1日、試薬事業からの撤退(同年3月31日)に伴い、試薬・臨床検査部の試薬課を廃止した。

同2000年5月1日、第2製造部の第3課を廃止した。

同2000年6月10日、試作研究部の試作研究室を分割して試作研究第1課および試作研究第2課とし、製造室を製造技術課と改称した。

同2000年7月1日、第1営業部にワクチン推進課を新設し、また第2営業部から福岡営業所および長崎出張所を第1営業部へ移管した。

同2000年9月1日、環境マネジメントシステムの国際規格ISO14001認証取得を目的として、ECOプロジェクトを発足させた。

2001(平成13)年7月1日、総務部東京事務所に業務課を新設した。

同2001年10月1日、生産部門に生産技術部を新設し、生産管理部から生産技術課および動力課を分離して、生産技術部生産技術課および施設管理課とした。

2002(平成14)年4月1日、ECOプロジェクトを解散し、総務・環境部門の総務部に環境管理室を設置した。

同2002年6月1日、医薬開発部の第1課と第2課を統合して医薬開発課とした。

同2002年10月1日、第2製造部から阿蘇支所を分離し、病理部へ移管した。また、病理部から病性鑑定センターを第2製造部へ移管し、病性鑑定室と改称した。

同2002年11月1日、試薬・臨床検査部を生産部門から薬事部門へ移した。

同2002年12月10日、痘そうワクチンの海外対応として、FDA対応プロジェクトチームを発足させた。

2003(平成15)年5月1日、薬事部門に品質保証部を新設し、薬事部から品質保証室と医薬監査室を、また品質管理部から品質検査第1課を移管して、品質保証部品質保証第1課、品質保証第2課および医薬監査室とした。品質管理部品質管理課を品質検査第1課と改称した。

同2003年8月1日、研究管理部を研究推進部へ改称し、研究推進室を新設、特許課を知的財産室へ改称した。また、第1研究部に第2研究室を設置し、RIセンターを第2研究部へ移管した。品質管理部に品質検査第3課を設置した。

同2003年11月1日、営業管理部に業務管理課、学術第3課および学術推進課を新設した。

2004(平成16)年4月1日、試薬・臨床検査部を廃止し、臨床検査センターを品質管理部へ移管、薬事部の医薬情報室を廃止して安全性情報室および市販後調査室を設置した。また、第2研究部に第3研究室を設置、血液製剤研究部にNTXプロジェクトを発足させた。

同2004年7月1日、医薬開発部の医薬開発課を廃止し、医薬開発第1課、医薬開発第2課および開発推進課を設置した。

同2004年8月1日、企画部に企画課を新設した。

2005(平成17)年1月1日、FDA対応プロジェクトチームを解散し、品質保証部にSF検討グループを設置した。

同2005年4月1日、薬事部門を信頼性保証部門と改称し、薬事部から薬事室を品質保証部へ移管し、薬事部を医薬安全管理部と改称した。病理部は研究部門へ組み入れた。また、血液製

剤研究部を蛋白製剤研究部へ改称し、NTXプロジェクトを解散した。

同2005年5月1日、研究・開発戦略室を新設した。

2006(平成18)年2月1日、第1製造部に第3課を設置し、品質保証部のSF検討グループを解散した。

同2006年7月27日、生産部門を第1生産部門(第1製造部、製剤部、生産管理部および生産技術部)、第2生産部門(第2製造部)および第3生産部門(第3製造部および蛋白製剤研究部)の3部門に分割した。これにより、8部門体制となった。

同2006年8月21日、人体用ワクチンの改良および品質向上を目的として、人体用ワクチンプロジェクトおよび下位組織としてワーキンググループを設置した。

同2006年10月10日、研究・開発戦略室を製品戦略室へ改称した。

2007(平成19)年1月1日、人体用ワクチンプロジェクトの下位組織にDPTグループを設置した。

同2007年4月1日、品質管理部に品質管理課を設置した。また、第2製造部の病性鑑定室を動物臨床検査室へ改称した。

同2007年9月1日、人体用ワクチンプロジェクトを解散した。

2008(平成20)年3月1日、生産関連部門の変更を実施し、第1生産部門の製剤部、生産管理部および生産技術部を第3生産部門に組み入れた。したがって、第1生産部門は第1製造部、第3生産部門は第3製造部、蛋白製剤研究部、製剤部、生産管理部および生産技術部となった。また、蛋白製剤研究部の第1課を廃止して2課体制とした。試作研究部を試作研究部(試作研究第1課および試作研究第2課)と試作事業部(試作事業第1課および試作事業第2課)に分割した。

同2008年6月1日、生産技術部に菊池施設管理課を設置した。

同2008年7月1日、第2製造部に開発管理課を設置した。

同2008年11月1日、総務部の総務課と環境管理室を統合して環境総務課とした。

同2008年12月1日、生産関連部門の変更を実施し、第1生産部門と第3生産部門を統合して第1生産部門とした。また、第1生産部門にDPT事業プロジェクトを発足させた。

2010(平成22)年2月1日、第2営業部の大阪営業所を廃止した。

同2010年5月1日、製剤部に第3課を設置した。

同2010年6月1日、LCプロジェクトチームを発足させ、また、下位組織に検討グループを設置した。

同2010年7月1日、DPT事業プロジェクトを廃止した。また、総務部東京事務所および業務課の所管を生産管理部へ移管した。

同2010年7月28日、第1生産部門に第2生産部門(第2製造部)を吸収し、第2生産部門を廃止した。

同2010年10月1日、研究推進部に事業推進室および法務室を設置した。

2011(平成23)年1月1日、第1営業部にベニロン推進課を設置した。経理部の電算室を情報システム課へ改称し、また財務課を新設した。

同2011年4月1日、総務・環境部門に人事部(人事課および人材開発課)を新設し、3部体制とした。総務部の環境総務課を分割し、総務厚生課および環境安全課とした。

同2011年7月1日、生産管理部の資材課を調達管理課へ改称し、また経理部の情報システム課を生産管理部へ移管した。LCプロジェクトチームの検討グループを分割し、開発検討グループおよび事業検討グループを設置した。遺伝子組換えフィブリンシート(FS)製剤研究を推進するため、研究部門にFSプロジェクトを発足させた。

同2011年10月1日、第2研究部のRIセンターを研究推進部へ移管した。

2012(平成24)年4月1日、医薬開発部に開発薬事課を設置した。

同2012年10月1日、第1生産部門を生産部門へ改称し、第1製造部をワクチン製造1部とワクチン製造2部に分割し、第2製造部をワクチン製造3部に改称、また第3製造部を分画製剤製造部へ改称した。蛋白製剤研究部に開発推進室を設置、

また生産管理部に物流管理室を設置した。製品戦略室を廃止し、またLCプロジェクトチームを解散した。研究部門に国際戦略室を設置した。研究推進部に事業推進室を新設した。

2013(平成25)年1月1日、研究部門のFS製剤プロジェクトを解散した。

同2013年4月1日、生産管理部の東京事務所を渉外室へ改称、また下位組織の業務課を渉外課へ改称した。

同2013年5月1日、企画部門の企画部を廃止し、経営企画部(経営企画課)および経営管理部(広報コンプライアンス課、秘書課および監査課)を設置した。

同2013年7月1日、品質保証部の薬事室を廃止し、信頼性保証部門に薬事部を新設した。下位組織に薬事管理課、開発薬事課および品質情報課を設置した。研究部門の第1研究部と第2研究部を統合して、研究開発部とし、下位組織は第1グループから第7グループのグループ体制とした。国際戦略室を国際戦略部へ改称した。研究部門の病理部阿蘇支所を生産部門ワクチン製造3部へ移管した。ワクチン製造2部に第2課を設置した。第2営業部の業務課を廃止し、企画推進課および学術課を設置した。生産技術部の生産技術課を廃止し、エンジニアリング課および技術開発課を設置した。

同2013年10月1日、法務部門を新設し、法務部(法務室)を設置した。製剤部の第1課、第2課および第3課を廃止し、充填第1課、充填第2課、製剤検査課および包装課を設置した。

同2013年12月20日、研究部門に麻しん、おたふくかぜ、風しん三種混合ワクチン(MMR)の審査対応や上市に向けての準備を促進するため、MMR–IIプロジェクトを発足させた。

2014(平成26)年1月1日、第1営業部に血友病学術課を新設した。

同2014年4月1日、製造、開発および営業の機能を統合した事業部門制(事業部門長、副事業部門長)を導入、ワクチン事業部門、分画事業部門および動物薬事業部門の3事業部門とし、研究部門、生産部門、信頼性保証部門、総務・環境部門および経営企画部門からなる体制とした。

ワクチン事業部門は、第1製造部(第1課および第2課)、第2製造部(第1課および第2課)、営業部(営業管理課、プロダクトマーケティング課、東日本学術課、西日本学術課、九州学術課および長崎出張所)、事業推進部(事業推進課および国際戦略課)およびMMR–IIプロジェクトとした。

分画事業部門は、開発部(第1課、第2課および第3課)、製造部(第1課および第2課)、営業部(営業管理課、プロダクトマーケティング課、血友病学術課、ベニロン学術課、エリア学術課、九州学術第1課および九州学術第2課)および事業推進部(事業推進課)とした。

動物薬事業部門は、開発部(開発課)、製造部(第1課、第2課および第3課)、営業部(営業管理課、営業第1課、営業第2課、東京営業所およびテクニカルサポート課)および事業推進部(事業推進課)とした。

研究部門は、研究部(第1、第2、第4、第6、第7および第8の各グループ)、試作研究部(第1、第2および第3の各グループ)、医薬開発部(医薬開発第1課、医薬開発第2課および開発推進課)、病理部(安全性試験センターおよび実験動物センター)および研究推進部(研究推進課、知的財産課、研究管理課およびRIセンター)とした。

生産部門は、生産統括部(生産統括課、調達管理課、情報システム課、物流管理課および渉外室)、製剤部(充填第1課、充填第2課、製剤検査課および包装課)および生産技術部(エンジニアリング課、施設管理課、菊池施設管理課および技術開発課)とした。

信頼性保証部門は、薬事部(薬事管理課、開発薬事課および品質情報課)、品質保証部(品質保証第1課、品質保証第2課および医薬監査課)、品質管理部(品質管理課、品質検査第1課、品質検査第2課および菊池品質管理課)、医薬安全管理部(安全性情報課および市販後調査

課）および臨床検査部（臨床検査センター）とした。

総務・環境部門は、総務部（総務厚生課および環境安全課）、人事部（人事課および人材開発課）および経理部（経理課および財務課）とした。

経営企画部門は、経営企画部（経営企画課および事業開発課）、経営管理部（経営管理課および監査課）および法務部（法務室およびコンプライアンス課）とした。

2014（平成26）年7月1日、法務部を法務・コンプライアンス部へ改称した。

同2014年9月1日、臨床検査部門を新設し、信頼性保証部門から臨床検査部を分離・移管した。

この20年間の主な組織改編を表5に示す。

表5:この20年間の主な組織改編

西暦 (和暦:平成)	主な組織改編
1996 (8)	人体用ワクチンのGMP体制を再構築するため品質向上プロジェクトチームを発足（年内活動）させた。研究部門を改編し、第1研究部、第2研究部、試作研究部、医薬開発部、研究管理部の5部体制とした。
1997 (9)	血漿分画製剤を担当する第3製造部を製造担当の第3製造部と研究・品質管理など担当の血液製剤研究部に分割した。
1999 (11)	（株）化血研の解散に伴い、営業部門を1部体制から3部体制にした。第1製造部製剤1課、2課を分離し、分注・包装を行う製剤部を新設した。
2000 (12)	試薬事業からの撤退に伴い、試薬・臨床検査部の試薬課を廃止した。ISO14001の認証取得を目的として、ECOプロジェクトを発足させた（翌年解散し、総務部環境管理室になる）。
2001 (13)	生産技術部を新設し、生産管理部から生産技術課および動力課を移管した。
2003 (15)	薬事部品質保証、医薬監査室などからなる品質保証部を新設した。
2004 (16)	試薬・臨床検査部を廃止し臨床検査センターを品質管理部へ移管した。
2006 (18)	人体用ワクチンの改良および品質向上のため人体用ワクチンプロジェクトを発足させた（翌年解散）。
2010 (22)	第2営業部の大阪営業所を廃止した。LCプロジェクトを発足させた（2012年解散）。
2012 (24)	人体用ワクチン担当の第1製造部をワクチン製造1部とワクチン製造2部に分割した。
2013 (25)	企画部を廃止し、経営企画部および経営管理部を新設した。メルク社MMR–IIワクチンの導入対応のため、MMR–IIプロジェクトを発足させた。法務部を新設した。
2014 (26)	事業部門制を導入、ワクチン事業部門、分画事業部門および動物薬事業部門の3事業部門とし、研究部門、生産部門、信頼性保証部門、総務・環境部門および経営企画部門からなる体制とした。臨床検査センターを臨床検査部とし、臨床検査部門を新設した。

3. 化血研の事業活動および社会貢献

1）売上高の推移

1996（平成8）年度から2014（平成26）年度までの売上高の推移を図示する（図3）。1996（平成8）年度の売上高は分画製剤160億円、人体用ワクチン20億円、動物用ワクチン31億円、その他26億円の合計237億円であったが、2013（平成25）年度には、各々142億円、268億円、38億円、22億円の合計470億円と2倍の売上高を達成した。この間ほぼ毎年売上げ増が続いたが、これは人体用ワクチンの売上げ増によるもので、その最大の要因は、インフルエンザワクチンの需要拡大であった。特に、2009（平成21）年度は新型H1N1インフルエンザの流行もあり著しい伸びを示した。また、2011（平成23）年発売の組織培養日本脳炎ワクチン「エンセバック皮下注用」や2012（平成24）年発売のDPT–IPV（ジフテリア・百日せき・破傷風・不活化ポリオ）4種混合ワクチン「クアトロバック皮下注シリンジ」も売上げ増に大きく貢献した。

一方、分画製剤と動物用ワクチンは、この間低迷した。分画製剤は2年毎の薬価引下げ（平均で5～6％）の影響が大きく、適用拡大や営業努力により売上高の維持を図った。動物用ワクチンは、他社に先駆けて鶏ワクチンの混合化を推進して売上げを伸ばし、2007（平成19）年には46.6億円の売上高を達成したが、その後、外資の参入による競争激化の影響もあり漸減傾向にある。

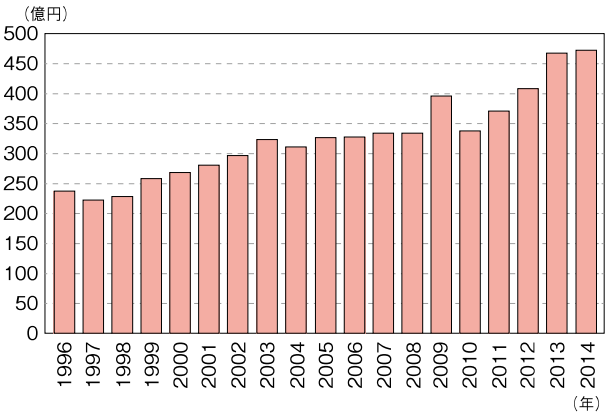


図3:売上げ推移

2)従業員数の推移

従業員数の推移を表6および図4に示す。1996(平成8)年の従業員数は1,104人(職員726人、パート378人)であったが、2015(平成27)年は従業員数1,986人(職員1,047人、パート880人、派遣社員59人)となった。

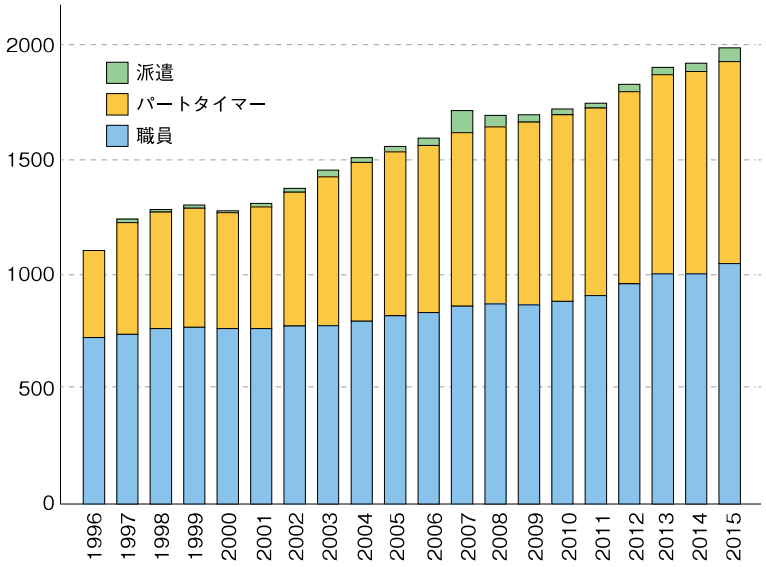


図4:従業員数の推移(人)

表6:従業員数の推移(人)

年度		職員	パートタイマー	派遣
1996	H08	726	378	0
1997	H09	739	486	16
1998	H10	764	507	12
1999	H11	770	518	14
2000	H12	764	505	8
2001	H13	764	530	15
2002	H14	775	583	17
2003	H15	777	648	29
2004	H16	797	690	21
2005	H17	820	714	23
2006	H18	834	728	32
2007	H19	862	755	97
2008	H20	872	771	49
2009	H21	868	795	32
2010	H22	883	812	25
2011	H23	908	816	22
2012	H24	959	837	31
2013	H25	1,003	867	32
2014	H26	1,003	880	37
2015	H27	1,047	880	59

3)施設建設の推移

2015(平成27)年4月時点でのこの20年間に本所で建てられた建物の概要(表7)および延床面積の推移(図5)を示す。

平成24年(2012年)本所

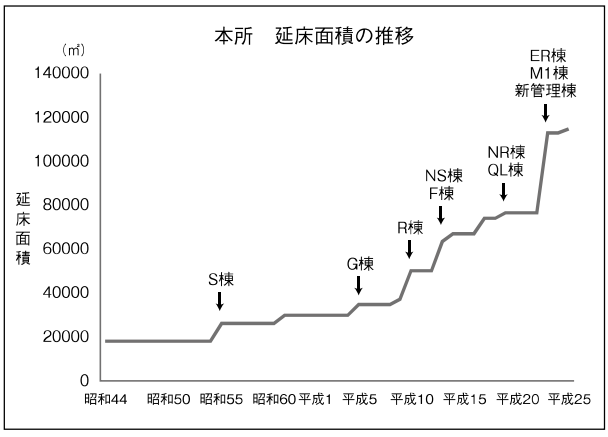


図5:本所床面積の推移(1996～2015年)

表7:この20年間に建てられた本所建物の概要

竣　工	建物名	建物概要
1997年8月	TM棟	階層：地上3階 延床面積：2,347m^2
1998年12月	R棟	階層：地上4階、地下1階 延床面積：16,651m^2
2001年11月	NS棟	階層：地上4階、地下1階 延床面積：14,782m^2
2002年2月	F棟	階層：地上3階 延床面積：3,094m^2
2005年10月	NR棟	階層：地上5階 延床面積：5,207m^2
2007年3月	QL棟	階層：地上3階 延床面積：2,526m^2
2011年6月	ER棟	階層：地上5階、地下1階 延床面積：8,724m^2
2011年10月	管理棟	階層：地上9階、地下1階 延床面積：7,376m^2
2011年10月	M1棟	階層：地上8階、地下1階 延床面積：20,393m^2
2013年3月	第一物流棟	階層：地上1階 延床面積：508m^2

建物名の由来

TM棟：検瓶の一時的（Temporary）な作業所
R棟：ワクチン製造施設の再構築（Reconstruction）
NS棟：New S棟、S棟の北側（North）に建設
F棟：インフルエンザの略称のフル（Flu）に由来
NR棟：New R棟、R棟の北側（North）に建設
QL棟：Quality Laboratory
ER棟：R棟増築（Expansion）
M1棟：製造棟（Manufacturing）

NS棟

NR棟

QL棟

ER棟

M1棟&管理棟

同様に、2015（平成27）年4月時点での、菊池研で建てられた建物の概要（表8）および延床面積の推移（図6）を示す。

2013（平成25）年菊池研究所

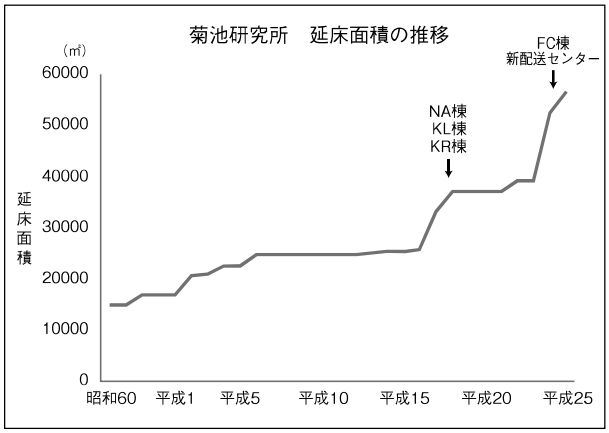


図6:菊池研床面積の推移（1996～2015年）

表8:この20年間に建てられた菊池研建物の概要

竣　工	建物名	建物概要
2001年2月	第4動物棟	階　　層：地上1階 延床面積：337m^2
2002年11月	第5動物棟	階　　層：地上1階 延床面積：311m^2
2004年12月	第6動物棟	階　　層：地上1階 延床面積：342m^2
2005年6月	KR棟	階　　層：地上3階 延床面積：6,921m^2
2006年6月	NA棟	階　　層：地上2階 延床面積：2,040m^2
2006年8月	KL棟	階　　層：地上4階 延床面積：1,875m^2
2010年7月	第7動物棟	階　　層：地上3階 延床面積：907m^2
2012年12月	FC棟	階　　層：地上5階、地下1階 延床面積：13,328m^2
2013年3月	新配送センター	階　　層：地上2階 延床面積：4,068m^2
2014年9月	KM棟	階　　層：地上4階 延床面積：5,345m^2

建物名の由来

KR棟：Kikuchi Recombinant棟
NA棟：New Applied Research棟（新試作棟）
KL棟：Kikuchi Laboratory棟
FC棟：Flu-CC（Cell Culture）棟
KM棟：Kikuchi Microorganism棟

KR棟

第7動物棟&動物管理棟

FC棟

新配送センター

KM棟

大型・小型動物を飼育し、種々の抗血清を製造している阿蘇支所は、2003(平成15)年に、「雄大な阿蘇の自然環境と調和」の設計コンセプトで大幅な増改築工事を行い、施設を一新した。本所、菊池研究所、阿蘇支所での新棟建設や旧棟の改修に投資した総額は、約900億円に達した。

なお、本所と菊池研究所の中間に位置する合志市の蓬原第二工業団地内に新たな製剤化施設および品質試験施設(合志事業所)を建設することになり、その建設工事の計画を進めた。(後記：建設工事は2016〈平成28〉年6月に開始し、2017〈平成29〉年9月に竣工した。(図7))

阿蘇支所全景(開設:1962年、敷地面積:約118,000m^2)
機能:抗毒素血清・血漿の製造、SPF動物(鶏卵・鶏・豚)の生産 など

用地概要　蓬原第2工業団地

図7:合志事業所の地図上の位置
国土地理院「地理院地図」に施設の位置関係を追記

合志事業所全景

4)学術支援

(1)家畜衛生講習会

第1回の家畜衛生講習会は1953(昭和28)年1月16日～20日に開催された。当初は家畜衛生保健所の獣医師に対する実技指導が中心で、その開催も不定期であったが、近年は農林水産省や熊本県の協力を得て隔年開催となった。家畜の保健衛生に携わる都道府県職員の知識や技術向上に寄与している。第31回講習会が、2015(平成27)年8月3日～5日に開催された。

(2)阿蘇シンポジウム

研究推進部が事務局となって開催される阿蘇シンポジウムは、1977(昭和52)年8月5日～6日、「マクロファージの機能と動態」のテーマで第1回が開催された。以後、毎年開催され、2015(平成27)年7月31日～8月1日には「幹細胞研究とその応用」のテーマで第39回の阿蘇シンポジウムが開催された。免疫学の最新知見が紹介され、議論される質の高いシンポジウムとの評価を得ている。

(3)熊本大学医学部・化血研ジョイントセミナー

第1回熊本大学医学部・化血研ジョイントセミナーが1985(昭和60)年に開催された。両組織の研究成果を発表するセミナーで、化血研は、「遺伝子組換え技術によるB型肝炎ワクチンの開発」のテーマで野崎周英と濱田福三郎が発表し、医学部からは、「アレルギー反応におけるマクロファージ遊走因子」(神原武先生)、「Fc receptorを介するマクロファージの活性化」(尾上薫先生)が発表された。その後、セミナーの名称が「熊本大学大学院生命科学研究部・化血研ジョイントセミナー」と変更になり、2015(平成27)年7月に第55回のジョイントセミナーが開催された。

(4)阿蘇インターナショナルミーティング(Aso International Meeting:AIM)

1999(平成11)年11月19日～20日、第1回AIMをグリーンピア南阿蘇で開催した。血栓止血学および血管病学に関する最新の研究データを、国内外の研究者に発表して頂き議論をする場となっている。会議での発表、進行をすべて英語で行うなどの特徴を持ち、若手研究者の育成や血栓止血学と血管病学の研究者の交流を通して新しい共同研究が生まれることが期待されている。阿蘇シンポジウム、家畜衛生講習会に次ぐ、四つ目の公益事業シンポジウムとして企画されたもので、分画製剤事業部が事務局となり運営されている。

(5)学術集会の開催

当所が司宰した学術集会としては、1999(平成11)年10月13日～15日に第128回日本獣医学会学術集会(会長：山田進二)を熊本市民会館、熊本市国際交流会館および熊本市産業文化会館において開催した。また、2008(平成20)年11月8日～9日に第12回ワクチン学会学術集会(会長：岡徹也)を熊本市民会館において開催した。

(6)寄付講座の開設

2005(平成17)年、熊本大学医学薬学研究部内に「感染症阻止学」の講座名で寄付講座を開設した。その後、同研究部内に、2010(平成22)年に「移植医療学」講座、2013(平成25)年には「分子神経治療学」講座を開設した。

5)関連法人

当所の関連法人には、熊本保健科学大学、城南病院、化血研ビジネスサービス株式会社(KBS)がある。熊本保健科学大学は2003(平成15)年、1学部(保健科学部)、2学科(衛生技術学科、看護学科)からなる4年制大学として開学した(その後、リハビリテーション学科が新設される)。新校舎は、直径132メートルの円形平屋建て、全面バリアフリーの設計で建設され、2003(平成15)年度のグッドデザイン賞に輝いた。熊本保健科学大学の開学に伴い、1959(昭和34)年に化血研により創設された銀杏学園短期大学は学生募集を停止し、2006(平成18)年1月に閉校となった。

6)社会貢献

(1)涵養林事業への参画

1997(平成9)年、豊かな郷土づくりと水資源の確保を目的として、矢部町国有林内の“化血研の森林”に7,000本の植樹を行った。植樹本数は、2015(平成27)年には1万9,000本に達した。

(2)水田潅水事業への参画

2005(平成17)年に、地下水保全の目的で水循環型営農推進協議会と水田潅水事業について協定を締結し、水田から転用されている畑に、白川から取水した農業用水を溜める(地下水涵養)事業を開始した。

(3)ISO14001の認証取得

環境問題への取組みの一つとして、2001(平成13)年11月に環境マネジメントシステムの国際規格ISO14001を取得し、環境管理システムの継続的な改善や環境負荷の軽減に取り組んだ。

(4)タイ国へのインフルエンザワクチン技術支援

2009(平成21)年に、政府の要請を受け、タイ国GPO(国営製薬公社)の鶏卵培養インフルエンザワクチン量産プロジェクトに対し技術支援を開始し、その活動は、2015(平成27)年まで継続した。

(5)熊本県、熊本市および熊本大学などへの寄付

2010(平成22)年、財団法人から、一般財団法人に移行した。これを契機に、より地域に密着した法人として貢献していく意思表示として、地元の熊本県と熊本市、熊本大学などに合計で約3億円の寄附を行った。

(6)「肥後医育塾」および「夢科学探検」への協賛

医学教育や研究を通して、地域医療の向上と住民の健康増進を図る目的で設立された「肥後医育塾」のサポートや熊本大学理学部・工学部が主催する小中学生に科学の面白さを伝えるイベントの「夢科学探検」への協賛を行っている。

7)受勲および受賞

1998(平成10)年、江藤正信元常務理事に対して、「TEG生ワクチン開発」の業績により、「科学技術長官賞(科学技術振興功績)」が授与された。

1999(平成11)年、野中實男元所長に対して、「第49回熊日賞」が授与された。熊日賞は、毎年熊本県内各界で功績をあげられた候補者の中から、熊日新聞社の選考委員会、役員会で審議され決定される賞である。また、2003(平成15)年には、科学技術振興功労者として「文部科学大臣表彰」が授与された。

2007(平成19)年春の叙勲に当り、酒匂光郎元所長に対して、インフルエンザを中心とした疫学調査などの臨床検査領域における貢献により、「瑞宝双光章」が授与された。

第2章
人体用ワクチン事業のこの20年の歩み
［1996（平成8）年～2015（平成27）年］

1. 人体用ワクチン事業のこの20年の展開

1）低迷から反転・拡大への展開

（1）人体用ワクチン事業における組織変遷

1996（平成8）年1月の当所（化学及血清療法研究所：化血研）人体用ワクチン製造部門（第1製造部）の組織は、第1課（インフルエンザおよび日本脳炎ワクチン製造担当）、第2課（ジフテリア・百日せき・破傷風〈D・P・T〉関連、抗毒素関連、風しん、おたふくかぜ、狂犬病およびA型肝炎〈HA〉ワクチン製造担当）、第3課（B型肝炎〈HB〉ワクチン製造担当）、開発室（ワクチンの改善・改良担当）および1994（平成6）年7月1日付で生産管理部の製品課を統合・改称した製剤課（人体用および動物用ワクチンの充填・凍乾、検瓶、包装担当）の4課1室の体制であった。

前年（1995年）12月の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DPTワクチン）異物混入による製品回収を機に、それまで手薄であった製剤工程の強化が必須となり、1996（平成8）年1月25日に製剤課を製剤第1課（充填・凍乾、検瓶）と製剤第2課（包装）に分離した。当時の人員体制は充分ではなく、特に異物混入対応としての異物検査には人員が不足し、緊急措置として、その年の新入嘱託23人には、4月から9月までの6ヵ月間、製剤第1課への助勤発令が出され、何とか製品を出荷することができた。一方では、検瓶要員として、パートタイマーの大募集を行い、検瓶の教育と体制作りを進めた。

同1996（平成8）年12月1日の組織改編により、開発室の業務および要員をそのまま新たに発足した第2研究部に移管して第1研究室と改称し、また第3課も新たに発足した試作研究部へ移管し試作研究部製造室と改称した。試作研究部製造室は、その後、2000（平成12）年6月10日に同部製造技術課に改称、さらに2008（平成20）年3月1日の組織改編で試作事業部試作事業第2課となった。

1999（平成11）年10月1日付で、製剤第1課と製剤第2課は製剤部として第1製造部から分離することになったが、その頃、製剤第1課と製剤第2課の人員は合計約190人に膨れ上がり、第1製造部全体としては、インフルエンザワクチンの増産体制による増員も重なり、約290人の大所帯となっていた。

第1製造部はワクチン原液の製造からバルク調製までを担当することになり、ワクチンの改善・改良業務を担当するため、2000（平成12）年1月1日に、開発室を設置した。

2006（平成18）年2月1日、第1製造部に第3課を設置し、3課1室体制とした。第1課をインフルエンザワクチン製造担当、第2課を組織培養によるワクチン製造担当、第3課を細菌製剤および抗毒

素製剤の製造担当とした。

2012（平成24）年10月1日に、インフルエンザワクチン以外の製造担当としてワクチン製造1部、インフルエンザワクチン製造担当としてワクチン製造2部に分離した。ワクチン製造1部には、組織培養製剤を担当する第1課、細菌製剤と抗毒素を担当する第2課、および開発室を置き、ワクチン製造2部には製造担当として第1課を置いた。その後、ワクチン製造2部には、2013（平成25）年7月1日に、ワクチンのバルク調製関連を主として担当する第2課を設置した。

2014（平成26）年4月1日には、事業部門制導入に伴う大幅な組織改編により、人体用ワクチン部門は、第1製造部（インフルエンザワクチン以外担当）、第2製造部（インフルエンザワクチン担当）、第3製造部（バイオ製剤担当）、営業部、事業推進部およびMMR（麻しん、おたふくかぜ、風しん）–IIプロジェクトから構成するワクチン事業部門とした。第1製造部は、ウイルス製剤製造担当の第1課と細菌製剤および抗毒素製剤製造を担当する第2課で構成し、第2製造部はインフルエンザワクチン製造担当の第1課とワクチンのバルク調製関連を担当する第2課とした。第3製造部は、前試作事業部試作事業第1課および試作事業第2課を改称して、それぞれ第3製造部第1課と同第2課とし、さらに、前ワクチン製造1部開発室を統合・改称して第3製造部第3課とした。

(2)人体用ワクチン事業の売上高動向

人体用ワクチンの売上高は、1987（昭和62）年の29.7億円をピークに、インフルエンザワクチンの接種率低下を主因として、1994（平成6）年には17.2億円まで減少していた。1996（平成8）年には、DPTワクチンの回収を契機とする品質向上プロジェクトの活動、また同1996年4月からの藤沢薬品工業株式会社（後に、アステラス製薬株式会社）への販売委託によって、僅かではあるが上昇傾向に転じた。

さらに、1997（平成9）年からの高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性研究の成果が報告されるに伴い、インフルエンザワクチンの接種率が徐々に高まり、ワクチン製造も1998（平成10）年の34万本から2002（平成14）年の315万本へと毎年の増産に次ぐ増産が続き、2005（平成17）年には644万本に達した。

1995（平成7）年6月に販売を開始したA型肝炎（HA）ワクチン「当所販売名：エイムゲン」は、当初、3社の併売であったが、2001（平成13）年5月にはデンカ生研株式会社（デンカ生研）が製造・販売から撤退し、続いて2002（平成14）年3月には千葉県血清研究所（千葉血清研）の事業撤退に伴い、単独の製造・販売となった。

遺伝子組換えB型肝炎（rHB）ワクチン「当所販売名：ビームゲン」も1988（昭和63）年の発売以降、国内外メーカーからの市場参入があったが、1998（平成10）年頃から数社が撤退し、2005（平成17）年時点で3社のみの販売となり、「ビームゲン」は80％以上の安定した市場占有率を達成した。

また、DPTワクチンも藤沢薬品工業（株）への販売委託により、安定した市場占有率を確保するようになった。2003（平成15）年には、千葉血清研から承継した痘そうワクチンの売上げも貢献し、人体用ワクチンで初めて100億円を超え、売上高111.0億円を達成した。

2004（平成16）年度以降も100億円以上を維持し、2006（平成18）年度からは、新型インフルエンザ対策として、新型A／H5N1高病原性鳥インフルエンザ（新型H5N1インフルエンザ）に対するワクチンの国家備蓄買上げが始まり、季節性インフルエンザワクチンに加えての貢献により、徐々に売上高は増加し、2008（平成20）年度には138.8億円に達した。さらに、2009（平成21）年4月にメキシコで発生した豚型の新型A／H1N1インフルエンザ（新型H1N1インフルエンザ）が世界的に流行したため、新型インフルエンザ対策として緊急のワクチン製造を実施し、1,250万本分を製造した。これらの貢献により、2009年度の売上高は、

前年から65.6億円増の204.4億円を達成した。

2011（平成23）年4月には、マウス由来日本脳炎ワクチンに代わって、細胞培養由来日本脳炎ワクチン「エンセバック皮下注用」を発売し、さらに2012（平成24）年11月には、DPTワクチンにセービン株不活化ポリオワクチン（Sabin–IPV）を混合した「クアトロバック皮下注シリンジ」を発売した。2010（平成22）年度は135.5億円であったが、2012（平成24）年度には再び200億円を超え、216.1億円の売上高を達成した。

2）人体用ワクチン事業における主な転機

（1）品質向上への基盤造り

人体用ワクチン事業にとって、1996（平成8）年の年明けは、前年（1995年）12月22日に開始したDPTワクチンの製品回収対応業務で始まり、営業部門による回収作業、品質管理部門による異物混入の原因調査、当局への対応などに追われた。

当時の充填・凍乾、検瓶、包装などの製剤化業務は、第1製造部（人体用ワクチン製造担当）の製剤課が担当していたが、1996（平成8）年1月25日付で、製剤化業務を製剤1課（充填・凍乾、検瓶担当）と製剤2課（包装担当）に分離するとともに人員の強化を行った。

同1996年2月5日には、全所的に人員を集結し、品質向上プロジェクトチームを発足させた。前年2月に発足していたバリデーションプロジェクトチームも組み入れ、チームリーダー、専任担当者、兼任担当者による総勢43人にも及ぶ一大プロジェクトであった。異物混入の原因調査もこのプロジェクトに引き継ぎ、バイアルなどの受入れ検査法の確立、バイアル洗浄などによる異物除去方法の確立、異物混入製品の検査法の確立など、品質向上全般に及ぶ活動を開始した。

翌3月に入ると、異物の特定、混入経路、市場への流出の原因などが徐々に明らかとなった。異物の分析により、作業手袋などの素材であるナイロン6,6繊維の屑が熱によってバイアルに熔着し、さらに高熱によって炭化したものであることが確認された。混入経路は、バイアルメーカーの製造工程で作業手袋の屑（ナイロン6,6）がバイアルに熔着し、当所へ納入、当所の洗浄工程ではバイアルに熔着しているため洗浄水で洗いきれず、乾熱滅菌工程の高熱で炭化し、これらのバイアルにワクチンが充填されたために、製品に混入したものと推定された。さらに、異物混入製品の出荷防止のため実施していた混入異物検査作業でも見落としがあり、そのまま市場へと出荷されてしまったことが原因であった。

一方、人体用ワクチンの販売に関して、九州地区以外における販売を藤沢薬品工業（株）へ委託する契約交渉が、折しも前年の1995年から進められ、1996（平成8）年4月1日から販売委託することの契約が2月19日付で締結された。回収されたDPTワクチンと同じバイアルが他の製品にも使用されており、4月1日から販売委託する製品の品質確保のために、藤沢薬品工業（株）の協力も得て、混入異物検査を強化、良品の選別を実施し、辛うじて4月からの出荷を開始できた。

品質向上プロジェクトチームは、ハードおよびソフトの両面において品質向上への道筋を短期間に構築し、翌1997（平成9）年1月1日付をもって解散した。このDPTワクチン異物混入による製品回収への一連の対応が、当所人体用ワクチンの品質向上における基盤造りとなったと言っても過言ではない。

なお、製剤業務は、1999（平成11）年10月1日付で第1製造部から分離し、製剤部（製剤1課、製剤2課）として独立した。

（2）インフルエンザワクチンの復活

1994（平成6）年の予防接種法改正によりインフルエンザが対象疾病から外れたことで、接種率はほとんどゼロに近い程までに激減し、1994年度の国内総製造量は300L（1mLバイアル換算で30万本）まで減少した。

一方、厚生省（後に、厚生労働省）は、1997（平成9）年度の厚生科学研究で「ワクチン等による

予防・治療に関する研究」班を発足させ、その中でインフルエンザワクチンの予防効果についての臨床研究を開始した。翌1998（平成10）年度の研究成果として、インフルエンザワクチンは高齢者の個人防衛に効果が認められたことを報告し、その後、2002（平成14）年度までに、成人および小児においても予防効果があることが公表された。

2001（平成13）年11月7日には、インフルエンザを二類疾病とし、65歳以上の高齢者に対してインフルエンザワクチン接種の勧奨を追加する予防接種法の改正が施行された。

これらに伴い、ワクチン接種率は徐々に高まり、ワクチン国内総製造量は、1997（平成9）年度の79万本（1mL／本換算）から毎年倍増となり、2001（平成13）年度には1,060万本（うち当所は239万本）にまで増大した。その後も需要の増大が見込まれ、本館1E棟（東棟1階）のインフルエンザワクチン製造所の製造能力を超えることが予測された。

さらに、1997（平成9）年に香港で発生した新型H5N1インフルエンザウイルスのヒトへの感染を契機に、バイオセーフティーレベル（Biosafety Level：BSL）対応の高度化、GMP管理レベルの高度化が求められるようになり、2001（平成13）年10月から、それらに対応可能な新製造所（F棟）建設の準備を進め、2002（平成14）年2月28日に着工、同年12月4日に竣工した。翌2003（平成15）年3月7日に実生産を開始し、当年度の製造量は402万本（国内総製造量は1,481万本）であった。さらに、2005（平成17）年度の製造量は644万本（国内総製造量は2,082万本）となり、過去最大であった1970年代後半の製造量を超えるまでに至った。

2006（平成18）年度からは、新型インフルエンザ対策として、新型H5N1インフルエンザに対するワクチンの国家備蓄買上げが始まり、季節性インフルエンザワクチンの製造終了後に新型H5N1インフルエンザワクチン原液の製造（毎年1,000万人分）を開始した。さらに、2009（平成21）年4月から世界的に流行した新型H1N1インフルエンザ対策として、季節性インフルエンザワクチン製造を途中で切り替え、緊急の新型H1N1インフルエンザワクチン製造を実施し、1,250万本分を製造した。

2010（平成22）年には「新型インフルエンザワクチン供給体制整備事業（鶏卵培養法）」に採択され、インフルエンザワクチンを含む新規製造所（M1棟）の建設を進め、2011（平成23）年に竣工、翌2012（平成24）年4月に実生産を開始した。2013（平成25）年度の季節性インフルエンザワクチンの製造量は901万本であった。

インフルエンザワクチンの復活により、当所並びに国内ワクチンメーカーは危機的時代を乗り越えることができたと言える。

(3)千葉血清研廃業に伴う製造承継

2001（平成13）年11月28日の千葉県議会において、県知事から「千葉血清研の業務を翌2002（平成14）年3月末日に停止し、同年9月30日に廃業する」ことの動議が出された。これを受けて、同2001年12月10日、社団法人細菌製剤協会（細協、後に一般財団法人日本ワクチン産業協会へ改称）の会議室において、厚生労働省（厚労省）血液対策課（血対課）とワクチン製造8所社との会議が開催された。この会議は血対課からの要請によるもので、会議の趣旨は、「千葉血清研のみが製造承認を受け製造している抗毒素およびワクチンの製造を承継して欲しい」、との内容であった。

同2001年9月11日に発生した米国同時多発テロ、さらに9月18日から発生した米国炭疽菌事件を受けて、日本政府は千葉血清研に対して、生物テロ危機管理の観点から、痘そうワクチンの20年ぶりの製造再開と国家備蓄への納入を要請していた。また、千葉血清研が製造していた抗毒素製剤の中でも、特にボツリヌス抗毒素は危機管理面で重要な製剤であり、千葉血清研廃業後の製造承継を短期に決定する必要があった。

当時、抗毒素製剤は千葉血清研以外では当

所のみが製造（まむし抗毒素、はぶ抗毒素）していたため、その年の年末から翌年明けにかけて、厚生省から当所に対して抗毒素製剤（ボツリヌス、ガスえそ、ジフテリア）の承継について数次にわたる要請があり、社会的責任の観点から引き受けることになった。

痘そうワクチンについては、千葉血清研が国家備蓄の要請を受け、2002（平成14）年3月に納入を済ませており、国家備蓄事業が次年度以降も継続するのか不透明な状況で、承継については二の足を踏んでいたが、同年4月頃になって、次年度も国家備蓄事業が継続する可能性が高いとの情報があり、抗毒素製剤と同時に痘そうワクチンも承継することで合意が得られた。

製造で扱うボツリヌス菌とガスえそ菌は有芽胞菌であること、また、痘そうウイルスも当時は「痘そう病原体」の範疇として解釈されており、薬局等構造設備規則では製造のための専用設備が必要となっていたため、製造承認の承継に関して、製造所整備のための国からの補助を受けることになった。

千葉血清研との承継に関する合意は2002（平成14）年6月までに得られ、承継品目は痘そうワクチン、ボツリヌス（ABEF型混合）抗毒素、ボツリヌス（E型単味）抗毒素、ガスえそ抗毒素、ジフテリア抗毒素および麻しんワクチンの6製剤であった。これらの承継届は同2002年7月15日に完了した。

千葉血清研からの製造用ウイルスおよび製造用菌株などの輸送は、同2002年9月26日～27日に、血対課からの要請により陸路の該当都府県警察との非常時連絡体制のもと実施した。

痘そうワクチンの原液製造は、同2002年12月に開始し、翌2003（平成15）年3月末に第1ロットの充填・凍乾を開始した。2003年度中に5ロットを製造、国家検定合格後、国家備蓄へ納品した。その後も、毎年1ロットを製造し、国家備蓄への納入を継続することになった。

一方、抗毒素製剤については、特にボツリヌス抗毒素製造のため、2002（平成14）年7月から、製造所建設予定地の近隣住民へ当所、血対課および国立感染症研究所（感染研）による説明会を実施し、ようやく了解が得られた後、翌2003（平成15）年3月に建設工事を開始した。同2003年12月12日に抗毒素用製造施設の竣工を迎え、翌2004（平成16）年3月にガスえそ抗毒素製造を、2006（平成18）年5月にボツリヌス抗毒素製造を開始した。

3）人体用ワクチン事業における動向

（1）人体用ワクチン業界の動向

国内のワクチンメーカーのほとんどが、1945（昭和20）年の終戦以降に設立され、当時の国あるいは連合国軍最高司令官総司令部（GHQ）の指令によってワクチン事業を開始し、その後も、いわゆる、「護送船団方式」により国からの集団指導とその保護によって維持されてきた。

1970年代になると、種痘などのワクチン接種による副反応が大きく取り上げられ、1990年代初頭には感染症の患者数が減少する中で、予防接種禍集団訴訟に対する被害救済の司法判断を受け、より安全な予防接種体制が求められた。1994（平成6）年の予防接種法改正により、義務接種が廃止され、また健康被害救済が追加されたことにより、ワクチン全般に対する国民の不信感が高まり、ワクチン接種率が低下するとともに市場は縮小し、ワクチンメーカーは弱体化した。

その後、かつては百日せきワクチンや水痘ワクチンなどの開発で世界をリードしていた国内でのワクチン開発が停滞するとともに、予防接種法による定期接種への対象疾病が追加されることはなかった。その結果、世界保健機関（WHO）が推奨するワクチンが予防接種法の対象となっておらず、他の先進諸国と比べて定期で接種するワクチンの種類が少ないなどの、いわゆる「ワクチン・ギャップ」を生じた。

唯一、2000（平成12）年頃から、インフルエンザワクチンの需要が増大し、かろうじてワクチン市場を維持してきた。2005（平成17）年に国内で、乾

燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン（MRワクチン）が開発され、また、2012（平成24）年にはDPTにSabin–IPVを混合したワクチンが開発され市場が拡大した。

さらに、2008（平成20）年以降、海外から数多くのワクチンが導入され、ワクチン市場は一気に拡大した。1995（平成7）年に418億円であった国内ワクチン生産額は、2005（平成17）年に695億円、2007（平成19）年に928億円、2012（平成24）年には2,739億円まで拡大した。

国内では、2007（平成19）年3月に厚労省による「ワクチン産業ビジョン」が策定され、2009（平成21）年には、厚労省内で「感染症分科会予防接種部会」を設立し、さらに2013（平成25）年には、「予防接種・ワクチン分科会」へと発展・改組し、予防接種を国策として位置づけ、将来のワクチン政策に資する体制が整いつつある。

今や、国内ワクチンメーカーに限らず、海外メーカーとの競争にも負けない企業体制の強化が求められる時代に突入している。

(2)ワクチン混合化への動向

米国などの海外においては、ワクチンの種類増加に伴い、ワクチンの混合化が積極的に進められ、1996（平成8）年にはB型肝炎（HB）とヘモフィルスインフルエンザ菌b型（Hib）の混合ワクチン（Comvax）、無細胞百日せきワクチンを含むDPTワクチン（DTaP）とHibの混合ワクチン（TriHiBit）、2001（平成13）年にはA型肝炎（HA）とHBの混合ワクチン（Twinrix）、2002（平成14）年にはDTaPと不活化ポリオワクチン（IPV）およびHBワクチンの混合ワクチン（Pediarix）、さらに2005（平成17）年にはMMRと水痘（V）の混合（MMRV）ワクチン（Proquad）などが開発された。

わが国においては、1989（平成元）年に国選株によるMMRワクチンが開発されたが、おたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎が問題となり1993（平成5）年に接種中止に至った。2005（平成17）年には、MRワクチンが開発されたが、新規ワクチンを含めてワクチン開発が遅れ、ワクチン・ギャップを生じる結果となった。

2008（平成20）年頃から、Hibワクチン、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン、肺炎球菌ワクチン（PCV）、ロタウイルスワクチンなどの新規ワクチンが海外から導入され、国内開発を含めると11種の新規ワクチンが導入されることになり、接種可能なワクチンの種類が増大した。

多くのワクチン接種には、海外では複数のワクチンの同時接種が一般的であるが、日本においては歴史が浅く、十分には理解が得られていない。また、わが国では、1994（平成6）年の予防接種法改正により、それまでの「義務接種」から「勧奨接種」へと変更となり、さらに予防接種法による対象疾病は少なく、多くのワクチン接種が任意接種となっている。定期接種の対象となるワクチンの種類を増大させ、同時に、接種回数を削減することによる被接種者の苦痛の軽減のみならず、接種率の向上、医療経済効果の向上などのために、ワクチンの混合化が求められている。

2012（平成24）年には、当所と一般財団法人阪大微生物研究会（以下、阪大微研会）によりDPTとSabin–IPVの混合ワクチンが開発され、2013（平成25）年には、海外からの導入ワクチンのうち、Hibワクチン、HPVワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンが定期接種に加えられ、ワクチン・ギャップは埋まりつつある。さらに今後、MMRワクチン、MMRVワクチンの導入やDPT＋IPVにHib、HBなどを混合したワクチンの開発または導入が望まれている。

2. 人体用ワクチンの主な製品についての20年

1)痘そうワクチン

痘そうワクチン（乾燥細胞培養痘そうワクチン）は、千葉血清研の廃業に伴い、2002（平成14）年7月に当所が承継（7月15日に「乾燥細胞培

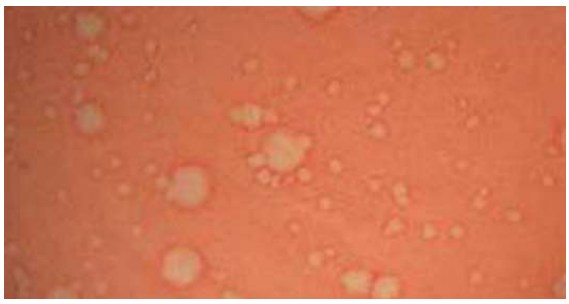
養痘そうワクチン『LC16“化血研”』」の販売名で承継届を提出）し、国内では当所のみが製造を行っている。

1980（昭和55）年5月8日のWHO世界天然痘根絶宣言後、一般には接種されることは無くなったが、1993（平成5）年の米国議会において、旧ソビエト連邦（ソ連）生物兵器プログラムの元副長官から、ソ連が生物兵器用に天然痘ウイルスを大量生産していたことが報告され、天然痘ウイルスを用いたバイオテロの懸念が高まった。さらに、2001（平成13）年9月11日の米国同時多発テロおよび9月18日と10月9日に発生した炭疽菌事件を契機として、日本においても、国家危機管理政策の一貫としてのテロ対抗医薬品という位置づけで、2002（平成14）年以降、痘そうワクチンの国家備蓄が継続されている。

千葉血清研からの痘そうワクチンの承継にあたっては、国家危機管理政策上、製造が出来ない期間を可能な限り短縮する必要があり、製造設備の早急な準備並びに早急な製造立上げが大きな課題であった。

当時、弱毒の製造株LC16m8株（ワクチニアウイルス）であっても、薬局等構造設備規則では「痘そう病原体」の範疇として解釈されており、専用設備の使用が規定されていた。製造所整備として国からの補助を受け、2002（平成14）年8月から原液製造施設確保のため本館北棟1階（1N棟）の改造を開始した。また、製剤化（充填・凍乾）施設として同2002年9月から本館に隣接してワクチン製剤棟を新たに建築し、千葉血清研から譲渡された充填機、凍乾機などの設備を移設した。原液製造は同2002（平成14）年12月に開始し、翌2003（平成15）年3月末には製剤化施設も準備が整い、第1ロットの充填・凍乾を行った。

痘そうワクチンは2003（平成15）年度中に5ロットを製造したが、国家検定において、感染研から「千葉血清研で製造されたロットよりも明らかに大きなサイズのプラークが検出された」という連絡があった。痘そうワクチンのウイルス株であるLC16m8株は、リスター（Lister Original：LO）株を低温馴化継代で弱毒し、さらに安全性を高めるためにプラークサイズによるクローニングで確立された株であり、大きなサイズのプラークの出現はワクチン株の毒性復帰を懸念させることから、当局を含めた問題となった。このプラークは、LC16m8株よりも大きく、LO株よりも小さいことから、中型プラーク（Middle Size Plaque：MSP）と名付けられた。



LC16m8株とMSPのプラークサイズ
LC16m8株のプラークの中に、明らかに大きなサイズ（MSP）が見られる。

調査の結果、MSPは継代数に応じて含有率が増加することが分かった。さらに、千葉血清研の製造記録を精査した結果、マスターシード（MS）から原液までの継代数に違いがあることが判明した。千葉血清研で製造されたロットは納期の都合上、MSから1継代したものをワーキングシード（WS）として製造していたのに対し、当所では有限であるMSの消費を減らすために、生物学的製剤基準（生物基準）で規定される継代数（5代以内）に従い、3継代したものをWSとしていた。

MSPを含むワクチンの安全性について、動物を用いた実験（ウサギ皮膚増殖性試験、重症複合免疫不全〈Severe Combined Immunodeficient：SCID〉マウス腹腔内接種試験、成熟マウス／幼弱マウス神経毒性試験、サル神経毒力試験）を実施した。その結果、MSPを含有するワクチンは、LO株やLC16mO株（LC16m8の直前の親株）と比較して、優位に高い安全性が確認され、出検した5ロットは全て合格となった。しかし、当局からは「中型プラーク含有率測定試験を用いて試験し

たとき、6％未満であることを承認書規格として規定すること（2004〈平成16〉年3月5日一部変更申請承認済）、現状よりもMSP含量を低下させる製法を確立すること、幼若マウスによる弱毒確認試験を確立すること」が要求された。

MSは有限であり、1継代製造ではすぐに枯渇してしまい、この問題を解決するために、WSの調製手順として「1継代選択法」を開発した。これは、MSを限界希釈して小サイズの培養単位に分割してウイルスを培養し、MSPを含まない培養単位のみを選択してWSを調製する方法である。この方法により、ワクチン中のMSP含有率を100～1000分の1に低下させることができた。

一方、2002（平成14）年12月10日に、痘そう原薬の米国輸出プロジェクトとして、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）対応プロジェクトが発足した。製造承継直後に改造した1N棟の原液製造設備ではFDAが要求する設備基準や目標生産能力に満たないことから、1N棟を拡張し、設備を増強する計画を立案した。

本計画は、2003（平成15）年11月19日に開催されたFDAとのType C Meetingにおいて協議され、一定の理解は得られたものの、最終的に「国内の痘そうワクチン製造設備として、改造により稼働できない期間が生じることは適切ではない」との所内判断がなされ、1N棟改造プランは見送られることになった。

翌2004（平成16）年1月、痘そうワクチンの原液製造棟（細胞培養ワクチン製造棟）の建築計画が立ち上がった。2004（平成16）年8月9日、再びFDAとのType C Meetingを開催し、設計した設備がcGMP（current Good Manufacturing Practice）へ適切に対応できていることが確認された。細胞培養ワクチン製造棟建設を直ちに着工し、2005（平成17）年3月31日に竣工した。

FDAとのType C Meeting（2004年8月9日）

この細胞培養ワクチン製造棟は国内備蓄量の約2年分を半年間で製造できる生産能力を有しており、国内備蓄用製造だけでは稼働効率が非常に悪い状況であった。痘そうワクチンの製造閑期に、A型肝炎ワクチンのように同様の細胞培養で製造する製剤との共用が可能となれば効率向上が達成できることになる。

そこで、薬局等構造設備規則における専用設備を解除するため、当局に対してLC16m8株は高度に弱毒化されたワクチン株であること、さらに空調や滅菌システムによる封じ込めの高度化や洗浄バリデーションによって製品間の交差汚染の懸念はないことから専用設備解除を要望した。

2008（平成20）年12月24日には「乾燥細胞培養痘そうワクチンの専用設備解除に関する要望について」が監視指導・麻薬対策課（監麻課）に受理され、痘そうウイルスLC16m8株の製造設備の専用化が解除された。以降、細胞培養ワクチン製造棟は痘そうワクチン以外の細胞培養製剤の培養設備として稼働することが可能となり、2012（平成24）年にA型肝炎ワクチンの製造設備としての共用を開始した。

さらに、痘そうウイルスは「国立感染症研究所病原体等安全管理規程」において「BSL2」に位置付けられていることから、局所封じ込め環境下での取扱いが必要であった。上述の専用化設備解除により痘そうワクチンは共用化設備で製造可能となったものの、充填および凍乾工程はBSLの制約上ワクチン製剤棟以外の設備での製造は実質不可能な状態であった。そこで、

LC16m8株の高度弱毒化による安全性について感染研に働きかけ、2010（平成22）年6月、「国立感染症研究所病原体等安全管理規程」において、「細胞培養痘そうワクチン」は「BSL1」に変更された。

2003（平成15）年の製造開始以降、毎年、最終製品での国家納品が継続された。この間、国家備蓄期間の延長のため、最終製品の有効期間を延長する必要があり、安定性試験のデータを基に、生物基準改正により2年から3年、4年へと段階的に延長された。しかし、2009（平成21）年の民主党政権交代による予算見直しに伴い国家備蓄予算が削減され、2011（平成23）年度から原液備蓄に変更され、毎年の原液備蓄と3年おきに備蓄原液を製剤化した最終製品の国家納入が継続されている。この変更に伴い原液の長期保管を与儀なくされ、原液の安定性試験データ取得に合わせて有効期間延長の一変承認を申請し、段階的に原液の承認書規格である有効期間を延長してきた。最終的な原液の有効期間は5年となっている。

痘そうワクチンは、国家危機管理上のテロ対抗医薬品の位置づけにあり、千葉血清研からの承継後、厚生労働科研費事業のなかで、ヒューマンサイエンス（HS）研究事業として官（感染研）・学（慶応大学など）・民（化血研）の連携による研究班が組織され、有効期間の延長、品質管理試験の改善、基準改正などを進めてきた。

2）インフルエンザワクチン

（1）鶏卵由来季節性インフルエンザワクチン

1994（平成6）年10月施行の予防接種法改正でインフルエンザが対象疾病から除外されたため、当年度の当所インフルエンザワクチン生産量（バルク量換算：以下も同様）は102Lまで激減した。生産量減少により、パート従業者の雇用継続と鶏卵生産者の維持が大きな課題となり、輸出用原液の製造、動物用ワクチン原液の製造、他部門への応援などで生産体制を維持する時期が数年間続いた。インフルエンザワクチン事業にとって非常に辛い時期であった。

しかしながら、1990年代後半になると特別養護老人施設でのインフルエンザ集団感染が社会問題化した。1997（平成9）年に開始された厚生科学研究で、高齢者へのワクチン接種が有効であるとの報告がなされ、2001（平成13）年の予防接種法改正でインフルエンザが二類疾病として復活し、65歳以上への勧奨接種が盛り込まれることになった。そうした影響から、2001（平成13）年以降は需要の伸びに応じる形で順調に生産量が回復し、1998（平成10）年に340Lであった生産量が、2001（平成13）年には2,390L、2002（平成14）年には3,150Lと増加した。

1990年代にインフルエンザワクチン市場が極度に縮小する一方で、ワクチン製造設備に対する法的要求水準は高度化した。「生物学的製剤等の構造設備基準」が1997（平成9）年4月1日に制定され、感染性材料の取扱いが厳格化されることになった。

その対応として、本館1E（東棟1階）にあったインフルエンザワクチン製造区域を1999（平成11）年10月から2001（平成13）年2月にかけて改造し、新型インフルエンザワクチンも製造可能な「BSL2+」対応設備として整備した。また、2001（平成13）年11月には、インフルエンザウイルスの精製で活躍してきたKIIゾーナル遠心機（1969〈昭和44〉年導入）を撤去し、新たな生産用連続遠心機を2002（平成14）年1月に導入した。

ウイルス封じ込め対応の採液機

生産量の増加とともに、本館1E棟インフルエ

ンザワクチン製造区域の生産能力不足が顕著となってきた。2001（平成13）年から2002（平成14）年にかけて、フラン室を増設し1バッチ当たりの発育鶏卵処理能力を7万個から10万個に拡大することで、週50万個体制に能力拡大を図ったが、本館1E棟の限られたスペースではそれ以上の設備拡張は不可能であった。

そこで、2001（平成13）年10月に更なる需要拡大に対応するため、新たに原液製造棟（F棟）を建設することが決定された。2002（平成14）年2月に建設に着手し、同2002年12月竣工、2003（平成15）年から実稼働した。F棟はインフルエンザワクチン原液の専用生産設備であり、ウイルス取扱区域を相対陰圧とした「BSL2+」対応設備として設計した。同時に、フラン室にフラン機能と冷房機能を備え、タイマー切替えで冷房室と兼用する方法を採用したことにより、培養後の鶏卵を冷房室に運搬する作業が無くなったために作業性は大きく向上した。このF棟の稼働に伴い、生産量は2003（平成15）年に4,020L、2004（平成16）年に5,710L、さらに2005（平成17）年には6,440Lと大きく拡大した。

2003年に稼働開始したF棟の全景写真

1997（平成9）年5月に、香港で新型H5N1インフルエンザウイルスのヒトへの感染が発生し、その後2003（平成15）年からは東南アジア、中東などで患者発生が続いたことを受け、日本政府は2005（平成17）年に「新型インフルエンザ対策行動計画」を策定し、翌2006（平成18）年からプレパンデミックワクチン原液（新型インフルエンザウイルスがパンデミックを起こす以前に、鳥ーヒト感染の患者または鳥から分離されたウイルスを基に製造されるワクチン原液）を国家備蓄する方針を決定した。これに基づき、2006（平成18）年からは季節性インフルエンザワクチンに加え、新型H5N1インフルエンザプレパンデミックワクチンを製造することになった。

さらに、2009（平成21）年に発生した新型H1N1インフルエンザに対応するための緊急ワクチン製造では、F棟の生産能力不足が明らかとなった。

このような状況のなか、新たに原液製造棟（M1棟）を建設することが2010（平成22）年4月に決定され、同2010年10月に建設に着手した。2011（平成23）年3月11日に発生した東日本大震災の影響で建築資材不足、生産設備メーカーの直接的被害などもあり計画通りの進捗が危ぶまれたが、施工業者の懸命の努力により当初計画通りの2011（平成23）年11月に竣工した。

M1棟建設と同時期に厚労省から「新型インフルエンザワクチン供給体制整備事業」の公募があり、これに応募し採択されたため、生産設備の一部についてはこの助成金で賄うことになった。このM1棟稼働に伴い生産量は、2012（平成24）年に8,290L、2013（平成25）年には9,010Lとさらに拡大した。

インフルエンザワクチンの生産設備増強と合わせて安全性向上に向けた取組みも行ってきた。1990年頃からワクチンに含まれるゼラチンやチメロサールが副反応との関連で社会問題となり、ゼラチンについては1998（平成10）年に完全削除を図り、チメロサールについては代替保存剤（2–フェノキシエタノール：2PE）に変更した製剤の製造販売承認を2007（平成19）年6月19日に取得し、2008（平成20）年に市場への供給を開始した。

しかし、2011（平成23）年シーズンに、小児を中心として、原因不明のアナフィラキシー反応が発生したため、発生原因の調査を行った。その結果、一部のアナフィラキシー患者では2PEが反応を惹起している可能性が示唆されたため、2012（平成24）年からは従来のチメロサール含有製

剤に戻すことになった。

また、チメロサールを含まないシリンジ製剤の製造販売承認を2013（平成25）年9月20日に取得した。

（2）鶏卵由来新型インフルエンザワクチン

20世紀に入って人類は3回のパンデミックを経験した。1918（大正7）年に発生した「スペインかぜ（A／H1N1型）」、1957（昭和32）年の「アジアかぜ（A／H2N2型）」、1968（昭和43）年の「香港かぜ（A／H3N2型）」である。10～40年周期で新型インフルエンザが発生しており、最後の香港かぜ発生から30年近くを経過し、新型インフルエンザ発生の危機が叫ばれるなか、1997（平成9）年5月、新型H5N1インフルエンザウイルスが直接ヒトへ感染する事例が香港で発生した。18人感染、6人死亡と死亡率が高く、他地域への蔓延が危ぶまれたが、香港当局の防疫措置により、幸いにも感染は一旦終息した。ところが2003（平成15）年後半になって東アジアで再発生し、東南アジア、中東、北アフリカに拡大し、多数の感染者が発生する状況となった。2013（平成25）年12月10日時点では感染者数648人で、そのうち384人が死亡している。

日本国内ではヒトの発症者は確認されていないが、2004（平成16）年1月には山口県の鶏群で国内79年ぶりとなるA／H5N1型鳥インフルエンザウイルス感染が確認され、同2004年2月には大分県でもペットのチャボへの感染が確認された。大分県での感染事例では、当所に納入する鶏卵生産者が家畜伝染病予防法で定める移動制限区域内に入ったため、鶏卵の運搬ができず、季節性インフルエンザワクチンの生産計画に影響した。

2005（平成17）年5月に「WHO世界インフルエンザ事前対策計画」が策定された。これに準じて、わが国でも「新型インフルエンザ対策行動計画」が2005（平成17）年11月に策定され、プレパンデミック（プロトタイプ）ワクチン原液を製造、貯留する方針が決定された。

この計画に基づき、2006（平成18）年の季節性インフルエンザワクチン製造開始前に、新型H5N1インフルエンザプロトタイプワクチン原液を製造することになり、2006（平成18）年1月21日に新型H5N1インフルエンザウイルス（A／Vietnam／1194／2004（H5N1）NIBRG–14株）を用いた原液製造を開始することとなった。

ところが、直前になり、文部科学省から当該ウイルスは「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（カルタヘナ議定書）」で定める遺伝子組換え体であるとの連絡を受けたため、急遽、法に基づく第二種申請の提出、現地調査、並びに、遺伝子組換え技術専門委員会のヒアリングを受けることになった。第二種申請が同2006年2月3日付で承認され、2月6日に原液製造を開始した。

新型H5N1インフルエンザプレパンデミックワクチン原液の備蓄は、2007（平成19）年1月3日に決定され、当該年度以降は製造原液が各年度1,000万人分ずつ国家備蓄されている。

国家備蓄原液製造と並行して、新型H5N1インフルエンザプレパンデミックワクチンの開発を進め、2007（平成19）年2月に臨床薬理試験を開始、同2007年8月に第II相／第III相臨床試験を開始し、翌2008（平成20）年4月に製造販売承認を申請した。2010（平成22）年10月27日に、販売名「沈降インフルエンザワクチンH5N1『化血研』」の承認を取得した。

新型H5N1インフルエンザ対策が進められているなか、2009（平成21）年4月24日、メキシコ・米国における新型H1N1インフルエンザ発生がWHOから発表された。その後、4月28日にフェーズ4宣言、4月30日にフェーズ5宣言、6月12日にはフェーズ6（パンデミック）宣言が発表され、世界規模の流行に突入した（**表1**）。

表1:WHOのパンデミックフェーズ分類表(2005年度)

フェーズ1	ヒトから新しい亜型のインフルエンザは検出されていないが、ヒトへ感染する可能性を持つ型のウイルスを動物に検出
フェーズ2	ヒトから新しい亜型のインフルエンザは検出されていないが、動物からヒトへ感染するリスクが高いウイルスが検出
フェーズ3	ヒトへの新しい亜型のインフルエンザ感染が確認されているが、ヒトからヒトへの感染は基本的に無い
フェーズ4	ヒトからヒトへの新しい亜型のインフルエンザ感染が確認されているが、感染集団は小さく限られている
フェーズ5	ヒトからヒトへの新しい亜型のインフルエンザ感染が確認され、パンデミック発生のリスクが大きな、より大きな感染集団がみられる
フェーズ6	パンデミックが発生し、一般社会で急速に感染が拡大している
後パンデミック期	パンデミックが発生する前の状態へ、急速に回復している

国内では同2009年5月9日に米国経由で帰国した高校生から初めてウイルスが検出され、5月16日には神戸市と大阪市で国内感染者が確認された。

ワクチン製造候補株は5月末から6月にかけて感染研に到着し、抗原性、増殖性などの評価が行われ、新型H1N1インフルエンザウイルス(A／カリフォルニア／7／2009〈H1N1〉pdm〈X–179A〉株)をワクチン製造株とすることが7月6日に決定された。剤型については、アルミニウムアジュバントワクチン、全粒子ワクチン、HAワクチンが検討されたが、最終的にはHAワクチンとすることが7月22日に決定された。

当所では同2009年5月初めに新型H1N1インフルエンザワクチン製造に向けた検討を開始した。その後、6月15日には副所長を委員長とする「H1N1ワクチン対応WG連絡会議」を発足させ、発育鶏卵、小分材料、感染防御服などの準備に着手した。製造株、剤型の最終決定を受けて、7月24日に新型H1N1インフルエンザワクチンの原液製造を開始した(図1)。

29　社会　平成21年(2009年)7月24日　金曜日　日本経済新聞

新型インフルエンザワクチン
きょう製造スタート
化血研

ワクチンメーカーのインフルエンザワクチン2種類がある化学及血清療法研究所(化血研、熊本市)は24日、新型インフルエンザワクチンの製造用に切り替えた。全粒子ワクチンは製造ラインが、発酵タンクの断反応を高める他方が高いが、発酵タンクの断反応を高める。仙田昭一「(開始)を急ぐ。製造担当者は、インフルエンザワクチンの製造用に切り替えた。全粒子ワクチンは製造ラインが、発酵タンクの断反応を高める。

賃貸住宅
全国都

図1:新型インフルエンザワクチン製造開始の新聞記事

季節性インフルエンザワクチンの製造中でもあり、また、事前に鶏卵生産者を確保していたため、鶏卵確保は問題なかったが、ワクチン製造株が「BSL2+」扱いであったため感染防御服(タイベック)とN95マスクのセットまたは電動式呼吸器を使用しての作業となった。夏場の暑い時期で、感染防御服の気密性が高いことから作業性は劣悪で、あせもに罹る作業者が続出した。新型H1N1インフルエンザワクチンへの対応は何もかも超特急であった。

第1ロット目の小分を同2009年9月16日に完了すると、9月18日には国家検定に提出し、約2週間後の10月2日に検定合格、10月9日には出荷した。医療機関では事前に定められた優先順位に従い10月19日からワクチン接種が開始された。

当初、化血研は集団接種用として10mL／バイアル製剤を供給したが、個別接種に対応できない問題もあり第17ロット目からは1mL／バイアル製剤での供給に切り替えた。最終的には2009年度末までに当所は30ロット、1万2,500L(約2,500万回接種分)のワクチンを供給したが、国内4所社分を合計しても全国民分のワクチンを供給することはできなかった。

(3)細胞培養インフルエンザワクチン

当所における細胞培養技術を用いたインフルエンザワクチンの開発は、2000(平成12)年3月にカイロン・ベーリング社(Chiron Behring:後に、Novartis社)との共同開発により、無血清浮遊化イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来株化(Madin–Darby Canine Kidney:MDCK)細

胞を用いた製造技術の導入という形で開始した。しかし、製造プロセス開発が難航し、臨床試験の実施には至らず、2009（平成21）年に本開発を終結した。

このような状況下、同2009年8月に、グラクソ・スミス・クライン（GSK）社と細胞培養インフルエンザワクチン（新型・季節性）の共同開発契約を締結した。この契約により、GSK社がフランスのビバリス（Vivalis：後に、Valneva）社からサブライセンスを受けた無血清浮遊培養が可能な「EB66細胞」（アヒル由来胚性幹細胞）、ならびにGSK社の保有するスクワレンベースの水中油型アジュバント「AS03アジュバント」が利用可能となった。

2009（平成21）年の2月には、日本政府により新型インフルエンザ対策行動計画およびガイドラインが策定された。また、同2009年4月には新型H1N1インフルエンザが世界的に流行するなど、国家レベルで新型インフルエンザ対策の整備を推進していた背景もあり、新型H5N1インフルエンザワクチンを優先的に開発することとした。

翌2010（平成22）年には、日本国内向けの新型インフルエンザワクチン生産について、鶏卵培養法では1年半から2年を要する生産期間を、細胞培養法導入により約半年に短縮することを目的として、日本政府による「新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業」が開始された。

当該整備事業の「第一次公募事業（2010年～2011年）」では、化血研は、武田薬品工業株式会社（以下、武田薬品工業）、北里第一三共ワクチン株式会社（以下、北里第一三共）、株式会社UMNファーマとともに、2010（平成22）年7月、公募事業に採択された。当所は交付金30億円を用いて、パイロットプラントである試作棟改造（インフルエンザワクチン製造エリア改造、1,200L培養槽の新設など）、実生産プラントの設計および第I相臨床試験を実施することになった。

さらに、「第二次公募事業（2011年～2013年）」では、化血研は、武田薬品工業、北里第一三共、阪大微研会とともに、2011（平成23）年8月、公募事業に採択された。化血研へのワクチン生産割当量は4,000万人分以上で、交付基準額は約240億円であった。当所はこの交付金を用いて、原液製造棟（FC棟）の新設、製剤棟（本所NR棟4F、5F）の改造、新配送センターの新設、そして第II相・第III相臨床試験を実施することになった。

2012（平成24）年11月22日、厚生労働省は、阪大微研会が第二次公募事業から撤退する旨を発表し、阪大微研会の生産割当量である2,500万人分の追加公募がなされた。この「第二次公募追加事業（2014年～2018年）」では、化血研は武田薬品工業とともに、2014（平成26）年5月に採択された。当所へのワクチン生産割当量は1,700万人分で、交付基準額は182億円となり、FC棟の増強工事と新製剤棟の建設を実施することになった。

新型インフルエンザワクチンの製法開発に関しては、培養基材であるEB66細胞およびアジュバントのAS03アジュバントについてはGSK社からの導入であったが、製造プロセスについてはGSK社と当所が保有するワクチン製造技術を統合して確立した。2010（平成22）年には、パイロットプラント（試作棟）にて45L培養スケールで試験製造を行い、量産化目標（半年間で4,000万人分のワクチン生産）を十分に達成し得る生産性が得られることを確認した。

2010（平成22）年に、非臨床試験にて安全性、薬効評価を実施し、翌2011（平成23）年3月～2012（平成24）年2月には健常人を対象とした第I相臨床試験を実施した。その結果、安全性について問題となる所見は認められず、新型H5N1インフルエンザワクチンの忍容性が確認された。

第I相臨床試験と並行して、製造のスケールアップを目的として、600L培養スケールでの試験製造を数回実施した。その結果、生産性、品質ともに45L培養スケールと同等の成績を取得し、得られた試作ワクチンを治験薬として第II相・第III相臨

床試験に供した。また、第一次公募事業で新設した1,200L培養槽を用いて、更なるスケールアップ検討を数回実施し、600L培養スケールと同等の生産性と品質が確認され、実生産製造（4,500L培養スケール）への確かな手応えを得ることができた。

2012（平成24）年には、第II相臨床試験、第III相臨床試験を相次いで実施し、有効性、安全性ともに良好な結果が得られ、同2012年3月に製造販売承認申請を行った。

実生産プラント整備事業に関しては、当初、一次公募事業で実施した工場設計（半年で6,000万人分の生産能力を有する実生産施設）に基づき、総額312億円の事業計画を提出した。しかし、二次公募事業採択においては、半年で4,000万人分の生産量で交付基準額約240億円と削減されたため、急遽計画の見直しを行い、半年で4,000万人分以上のワクチンの製造・供給が可能な実生産設備整備計画に変更した。主な変更点は製剤化設備を工場新設から既存設備（NR棟）の改造に変更した。また、AS03アジュバントについては、GSK社からの輸入から化血研での製造に変更したため、GSK社が保有していたアジュバント製造設備をFC棟内に移設することとした。

FC棟は、2011（平成23）年10月、NA棟に隣接して建築工事に着工し、2013（平成25）年3月に竣工した。建築規模としては、建築面積：約3,500m^2、延床面積：約13,300m^2、高さ：約29m、地上6階・地下1階のRC造であり、約160億円の建築費が投じられた。化血研内はもとより、国内においても最大級ワクチン生産プラントであり、太陽光発電システムや非常用発電設備などが導入された最新鋭の工場である。

竣工後、バリデーション（IQ〈Installation Qualification：据付時適格性確認〉／OQ〈Operational Qualification：稼動性能適格性確認〉）を経て、2013（平成25）年7月に実液製造を開始した。通常、プラント立上げは、数バッチの試験製造を行ったうえでPQ（Performance Qualification：稼動時適格性確認）、PV（Process Validation：プロセスバリデーション）および実生産バリデーションを実施するため、最低2年間を要すると言われているが、第二次事業の公募要件として「2014年3月までに実生産体制整備を完了すること」、すなわち、実生産バリデーションを完了し、製造販売承認を取得することとなっており、通常のやり方では、スケジュールの達成は不可能であった。

そこで、2014（平成26）年3月の製造販売承認取得を達成するための方策について、厚生労働省の審査管理課、結核感染症課や医薬品医療機器総合機構（PMDA）の品質管理部との協議を重ね、最終的には、試験製造を省略し、PQとして2バッチの実生産、PVとして1バッチの計3バッチの実生産成績をもって2014（平成26）年2月にGMP適合性調査を実施することで合意を得た。なお、PVに関しては、コンカレント方式を適用し、承認取得後に2バッチを実施することにした。

このPQおよびPVの計画は、1バッチの失敗も許されない計画であったが、当時主管であった試作事業部、試作研究部および本所のワクチン製造部門の協力により、これらのメンバーがチーム一丸となって取り組んだ。その結果、計画通り、PQ・PVを完遂し2014（平成26）年2月には全ての試験項目に適合した。

一方、AS03アジュバント設備に関しては、二次公募採択通知後の2012（平成24）年9月にGSK社と製造技術移管契約を締結し、アジュバント製造設備および製造技術の移管を開始した。アジュバント製造技術の他社への移管は、GSK社にとっても初めての経験であったため、当所とGSK社で技術移管チームが編成された。

2013（平成25）年1月、GSK社が保有するアジュバント製造設備がFC棟1Fに搬入、設置され、同2013年5月にIQ／OQが完了した。これと並行して、製造技術移管を行い、SOPなどの膨大なドキュメントの提供だけでなく、GSK技術者によるFC棟内での実地指導も数回実施された。品質

試験についてはGSK社（ベルギー）に研究員を派遣し、約2週間の現地研修により移管作業を完了した。

アジュバント原液製造については、試験製造およびPQ製造を行った後、2013（平成25）年11月に3バッチのPVを行い、すべての試験項目に適合という結果が得られた。これらの結果を踏まえ、2014（平成26）年4月にGSK社と技術移管の終結会議を開催し、AS03アジュバント技術移管は完了した。

NR棟改造に関しては、採択後に建築確認申請を行い、2011（平成23）年12月から、対象となる5階のバルク製造エリア、4階の充てんエリアの建築設備工事を開始し、2012（平成24）年11月に完了した。IQ／OQ実施後、2013（平成25）年12月には抗原製剤およびアジュバント製剤の各1ロットのPVを実施し、全ての試験項目に適合した。

新配送センターに関しては、2011（平成23）年8月の採択後、同2011年12月から旧配送センターに隣接して建築設備工事に着工し、FC棟と同様、2013（平成25）年3月に竣工した。建築規模としては、建築面積：約2,800m^2、延床面積：約4,068m^2、地上2階建てのSRC造であり、約29億円の建築費が投じられた。新配送センターには、1,468パレットを収納できる製品保管冷房倉庫が設置された。また、太陽光発電システムや非常用発電設備の導入や地震対策とした免震構造が採用されるなど最新鋭の施設である。

2009（平成21）年に本開発を開始し、プロセス開発、臨床試験、実生産設備・施設の整備と立上げを行い、2014（平成26）年3月24日に「乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用『化血研』」の製造販売承認を取得した。開発開始からわずか5年弱での承認取得は、化血研の歴史の中でも「ビームゲン」に次ぐ短期間での開発であった。

当所におけるインフルエンザワクチン事業は、上記の承認取得を受けて新たなステージを迎えることになる。新型インフルエンザ対策としては、これまで鶏卵ワクチンで対応してきた備蓄事業の細胞培養ワクチンへの切替えや、H5N1株以外の亜型株でのパンデミックワクチン生産に必要なプロトタイプワクチンの製造販売承認取得に向けた取組みを既に開始した。また、FC棟の有効活用という観点で、季節性インフルエンザワクチンの開発を進めている。

3）狂犬病ワクチン

狂犬病は、日本では1957（昭和32）年以降発生がなかったが、海外渡航者の予防にも使用できるような安全性の高い脳由来物質を一切含まない組織培養ワクチンの開発が望まれていた。

1974（昭和49）年から、当所は国立予防衛生研究所（予研：後に、国立感染症研究所）で開発された技術を基に、製造用ウイルスHEP–Flury株をニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得られたウイルスをβ–プロピオラクトンで不活化し、濃縮・精製後に凍結乾燥したワクチンの製法確立に着手した。このワクチンは1980（昭和55）年に製造承認を取得し、主に海外渡航者向けのワクチンとして製造・販売している。

製造用ウイルス株であるHEP–Flury株は元々生ワクチン用に開発された株であり、安全性に優れている反面、ニワトリ胚初代培養細胞での増殖能力が低いという特徴がある。また、ニワトリ胚初代培養細胞を宿主としたウイルス培養では10日～11日齢の発育鶏卵がよく用いられるが、HEP–Flury株はこの日齢の細胞ではウイルスの増殖が悪く、7日～8日齢の発育鶏卵を使用している。この日齢の鶏胚は大きさが2cm程度であり、得られる細胞数も微々たるものである。このような株の性質は大量生産に適したものではなかったが、生産開始当時の年間需要は数千本（ドーズ）程度であったためこれに見合う製造を実施することが可能であった。

培養に使用する7～8日齢のニワトリ胚
非常に小さく得られる細胞数が少ない。

生産開始初期におけるRoux瓶を用いた培養作業

ところが、組織培養ワクチンを生産開始した1980(昭和55)年から海外渡航者数は右肩上がりに増加し、渡航先も欧州や米国から狂犬病が頻発しているアジア諸国に徐々に移行してきた。これに伴い狂犬病ワクチンの需要は増加し、年間需要は1990年代では1万本を超え、2000年代では2万本を超えるようになった。さらに1995(平成7)年には力価試験の国内参照品が、WHOの定める国際参照品と同等の力価のものに変更された(変更前の参照品の力価は変更後の参照品の力価の1／5程度であった)。これによりワクチン抗原の入れ目を増やさざるを得ず、生産を圧迫するとともに、採算性の面でも極度に悪化することになった。

需要の増加に対応するために、培養条件、株化細胞を用いた培養、培養基材、遺伝子組換えによる免疫防御抗原発現などを検討したが、いずれも良好な成績が得られず、既存の製法をベースに場所と人員を増加した人海戦術的製法を継続することになった。

2000(平成12)年9月にG棟2Fを製造場所に追加し、主に細胞およびウイルスの培養、不活化・濃縮作業を開始した。また、2004(平成16)年10月には受け入れた有精卵の孵卵施設、発育鶏卵からの鶏胚採取施設として1E棟を製造場所に追加した。製造部の従業員が狂犬病ワクチンの製造シーズンにはほぼ作業に入り浸る(状況によっては他部署や派遣従業員に支援を依頼)状況となったが、これらの対応により年間で最大5万本までの製造を実現した。

狂犬病ワクチンの増産対応
培養容器としてローラーボトルを用いMCマシン(培地の吸引・充填を自動的に行う装置)を導入した。

人海戦術的製法
ニワトリ胚取出し前の検卵の様子。

ところが、2006(平成18)年11月に、国内で36年ぶりに2例の狂犬病事例が発生した。これらはいずれもフィリピンで犬からの咬傷を受け、帰国後に発症するといういわゆる「輸入感染症」ではあったが、発生報道後にワクチン需要が急増した。輸入感染症の発生前は概ね月間3,000～4,000本(年間5万本未満)の出荷量で推移していたが、発生後は月間6,500本(年間に換算すると8万本弱)程度にまで一時的に増加した。

この需要量は当所が製造可能な供給量を大きく上回り、2006(平成18)年12月8日付けで厚労省は医政局経済課長、健康局結核感染症課長、

医薬食品局（後に、医薬・生活衛生局）血液対策課長連名の3課長通知により、適切な流通と使用を促した。本通知により、ワクチンの流通量を制限したものの、依然として潜在需要が供給量を上回っている状況であった。一方で、前述のような生産性の問題などで採算性が悪く、プラントを増設してまでの増産対応は困難であり、年間5万本を超える増産は事実上不可能な状況であった。

その打開策として、当所はNovartis社製の狂犬病ワクチンである「Rabipur」の製剤導入開発に着手した。「Rabipur」は狂犬病ウイルスLEP–Flury株をニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得られたウイルスをβ–プロピオラクトンで不活化し、しょ糖密度勾配遠心精製後に安定剤を加えて凍結乾燥した製剤であり、当所の製造する狂犬病ワクチンと製造用株が異なるものの、製法は類似している。LEP–Flury株は当所で使用しているHEP–Flury株よりもニワトリ胚初代培養細胞での継代数が少なく、病原性は若干増すもののニワトリ胚での増殖能力が高く、Novartis社は年間1,000万本程度の生産能力を有し、世界50ヵ国以上への流通を可能としている。

4）日本脳炎ワクチン

（1）マウス由来日本脳炎ワクチン

1990年代前半に開発したマウス自動接種機、採脳機により、熟練作業に頼っていたウイルス接種や感染脳の採取が機械化され、生産性は大きく向上した。1バッチ当たりのマウス処理量は、1995（平成7）年は1.5万匹であったが、2002（平成14）年には3万匹に倍増した。

1994年に関発・導入したマウス自動接種機

日本脳炎ワクチンの生産には、感染材料である日本脳炎ウイルスを使用する。1997（平成9）年4月1日に「生物学的製剤等の構造設備基準」が制定され、取り扱う微生物のBSLに応じた封じ込め設備が必要となった。また、動物管理区域は他の生物学的製剤などを製造する区域と区分され、空調も別系統であることが設備要件となった。

当時は本館1N棟（北棟1階）の西側に隣接したA棟をマウス飼育区域としていたが、気密性も悪く封じ込め設備に改修することは不可能であったため、隣接の本館M棟をマウス飼育区域として改造・整備した。1999（平成11）年4月から9月にかけてウイルス取扱区域と非取扱区域とのゾーニング化と空調系統の整備を実施した。また、精製工程についても、ウイルス不活化前はR棟4階、不活化後は本館1W棟（西棟1階）に作業区域を分けた。

1990年頃からワクチン中に含まれるゼラチンまたはチメロサールとワクチン接種後の副反応との関係が問題となり、当所は、ゼラチンを削除し、チメロサールを1／10量に減量したワクチンの製造承認を1998（平成10）年10月22日に取得した。また、個別接種化に対応するために、シリンジ製剤「日本脳炎“化血研”シリンジ」の製造承認を2002（平成14）年11月26日に取得した。

2003（平成15）年7月に「生物由来原料基準」が施行され、原料マウスの品質レベル向上が必要となった。当時、マウスは5ヵ所の生産業者から供給されていたが、生物由来原料基準に対応できない3ヵ所の生産業者は同2003年10月末をもって撤退することとなった。

ゼラチン削除とチメロサール削減が功を奏して、1999（平成11）年から2004（平成16）年は売上高約10億円で推移し、人体用ワクチンの主力製品の一つとなった。ところが、2004（平成16）年に日本脳炎ワクチン接種後の急性散在性脳脊髄炎（ADEM）の重症例が発生し、2005（平成17）年5月26日の「疾病・障害認定審査会」において、マウス由来日本脳炎ワクチンの使用と重症の

ADEMとの因果関係を肯定する旨の答申が出され、厚生労働大臣がワクチン接種との因果関係を認定した。

これを受けて同2005年5月30日には、厚労省から「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」の通知が発出された。“積極的勧奨を差し控える”との通知ではあったが、医療現場では“接種中止”と理解されたため、日本脳炎ワクチン接種者は従来の年間約400万人から2005(平成17)年には82万人に減少し、翌2006(平成18)年には14万人にまで落ち込んだ。これに伴い当所出荷量も従来の年間約120万人分から2005(平成17)年に10.2万人分、2006(平成18)年には0.4万人分と激減した。

当時、当所では2007(平成19)年上市を目標に細胞培養日本脳炎ワクチンの開発を進めており、マウス由来日本脳炎ワクチンの製造・販売は2006(平成18)年で終了する予定であった。しかし、上記通知を受けて、原液製造工程は2005(平成17)年5月末に停止した。

ところが、2006(平成18)年9月に3歳児の日本脳炎患者が確認され、ワクチン需要が一時的に増加したが、既に生産設備を撤去した後であり、生産再開は不可能であった。2005年以降は保管原液を用いて製剤化し、ワクチン供給を継続していたが、2008(平成20)年5月23日に最後の国家検定提出ロットが合格し、これをもってマウス由来日本脳炎ワクチンの生産を完全に停止した。

(2)乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「エンセバック皮下注用」

① 液状製剤の開発

マウス由来日本脳炎ワクチンは、有効性および安全性に優れたワクチンであるが、培養基材としてマウスを用いるため、将来に亘る安定供給、動物愛護の観点およびマウスに由来する感染性因子混入の可能性などの問題があり、培養基材の変更が望まれてきた。1998(平成10)年11月に、第2研究部を主管として、ワクチンの培養基材として実績のあるアフリカミドリザル腎細胞由来株化細胞(Vero細胞)を用いた細胞培養日本脳炎ワクチンの開発に着手した。

製造方法は、試作研究部にて、マイクロキャリヤーを用いた細胞培養法およびウイルス培養法を検討し、50Lスケールの製法を確立した。その後、試作研究部と第1製造部の合同プロジェクトとして開発を実施し、500Lスケールの大量培養製法を確立した。一方、精製工程および製剤化工程については、宿主細胞由来成分の除去を目的として最終精製にアフィニティークロマトグラフィー工程を追加した以外は、マウス由来日本脳炎ワクチンの製造方法を踏襲し、製剤剤型は液状製剤とした。

マイクロキャリヤーに付着・伸展したVero細胞

マウス由来日本脳炎ワクチンとの物理的化学的および免疫学的特性の同等性を種々の方法で比較検証し、病理部での毒性試験により安全性を確認した後、2000(平成12)年12月8日の医薬品機構への初回治験相談を経て、2001(平成13)年6月に第I相臨床試験を開始、同2001年12月に完了した。

第I相臨床試験には菊池研究所試作棟(500Lスケール)で製造した治験薬を用いた。並行して、2001(平成13)年8月に、本所本館1N棟にパイロットプラント(商業用の1／10スケール)を新設し、第1製造部にて第III相臨床試験用の治験薬を製造した。

2002(平成14)年6月14日の医薬品機構への第II相臨床試験終了後相談を経て、2003(平成

15）年2月に第II相臨床試験を開始、2004（平成16）年8月に完了した。

以上の成績をもとに、2005（平成17）年5月20日に、チメロサール無添加の液状製剤で、直接容器をプレフィルドシリンジとした販売名「JE“化血研”シリンジ」の製造販売承認申請を行った。

細胞培養日本脳炎ワクチンの早期開発が期待されていたが、審査の過程で、PMDAから製剤の安定性向上および用量に関する臨床試験データ追加の指示がなされ、2006（平成18）年2月に継続審議の扱いとなった。なお、当初より製剤剤型を凍結乾燥製剤とし、同時期に製造販売承認申請していた阪大微研会にも、同様に用量に関する臨床試験データの追加の指示がなされた。

② 凍結乾燥製剤への剤型変更と再申請

液状製剤に対するPMDAからの指示内容に対し、再開発には10年を要するとの所内意見もあり、一時は大幅な予算削減（実質上の開発中止）との声も挙がった。その後の所内協議により、2008（平成20）年3月までは継続開発のGo／Stopを判断するための評価期間として活動を行うこととし、第1製造部に主管を移して、安定性向上のための凍結乾燥製剤への変更、原薬組成変更および各製造プロセスの再評価、非臨床試験の追加試験計画並びに追加臨床試験計画の検討を開始した。

これらの評価については、継続審議のメリットを最大限に生かして、計画の段階から随時PMDAとの面談を行い、基本合意を得ながら対応を進めた。約1年間での評価結果をもとに、2007（平成19）年12月3日の当所開発委員会にて継続開発が決定された。

有効性に関する非臨床試験の追加成績などをもとに、有効成分のたん白質含量をマウス由来日本脳炎ワクチンの1／2量および1／4量とした16μg／mL製剤および8μg／mL製剤（凍結乾燥製剤）を用いて第III相追加臨床試験を2008（平成20）年6月に開始、翌2009（平成21）年5月に完了した。この臨床試験成績をもとに、有効成分のたん白質含量8μg／mLの凍結乾燥製剤を選択、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（販売名：「ジェイムゲン」）として、2009（平成21）年11月30日に製造販売承認申請資料の全面差換え提出を行った。

この間、阪大微研会は追加の臨床試験成績を取得、2009（平成21）年2月23日に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（販売名：「ジェービックV」）の製造販売承認を取得し、同2009年6月2日より発売を開始した。

当所の乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンについては、2010（平成22）年3月にPMDAからの照会事項が発出され、その後の照会・回答提出、承認前検査、同2010年6月の信頼性調査、同年10月のGMP適合性調査などを経て、2011（平成23）年1月17日付けで製造販売承認を取得した。なお、審査の過程で、販売名「ジェイムゲン」は当所のA型肝炎ワクチン「エイムゲン」との取り間違いが起こるリスクがあるなどのPMDAからの指摘を踏まえ、販売名「エンセバック皮下注用」に変更した。

製造販売承認取得後の早期上市に向け、製剤4ロットについて、2010（平成22）年12月24日に、製造販売承認前の国家検定に係わる手続き（仮受付）を実施し、翌2011（平成23）年1月12日に国家検定が開始された。最初の2ロットが同2011年3月4日付で合格し、4月11日に販売を開始した。販売初年度の2011年度は29.6億円の売上高を達成し、当所人体用ワクチン製剤の主力製品となった。

③ 製造施設の構築

2003（平成15）年12月に、本所R棟4階に実生産プラントとして培養室および精製室の設置工事を開始し、翌2004（平成16）年3月からはプラント工事、機器・設備のバリデーションを実施した。その後、2005（平成17）年5月に実生産バリデーションを開始し、8バッチの実生産スケールでの製造を行なった。なお、培養の最終段階で用いら

れる培養槽（2,500Lスケール）は、当時、細胞培養およびウイルス培養としては所内で最大クラスのスケールであった。

最終細胞培養およびウイルス培養に用いられる培養槽（2,500Lスケール）

しかしながら、液状製剤の製造販売承認申請の審査が継続扱いとなり、それまで製造された8バッチの原薬または中間体は、結果的に市場へ供給されることなく、大部分を廃棄処分とした。

凍乾製剤開発の進捗に合わせ、2009（平成21）年1月に本所R棟4階実生産プラントの再整備に着手した。本再整備では、細胞継代用の培養槽2基の更新と周辺設備、制御コントロールの整備、精製室空調の改造を行った。また、R棟4階の使用用途を見直し、遠心機室に、本館1W棟に設置していたしょ糖密度勾配遠心機を移設し、原薬製造エリア（培養から精製まで）の集約化を達成した。また、製剤化の生産能力向上（年間200万本以上の生産能力達成）のため、本所R棟2階に新規の凍結乾燥機を導入した。

2010（平成22）年10月には、PMDAによるGMP適合性調査が実施され、翌2011（平成23）年1月14日付で調査結果通知書を受領した。

④ 日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の再開

2005（平成17）年5月30日の「日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控え」以降、日本脳炎ワクチンの接種率は著しく低下した。

阪大微研会の「ジェービックV」の製造販売承認に併せて、2009（平成21）年2月23日付で、生物基準の医薬品各条に「乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン」を追加する改正がなされ、同2009年6月2日付の「予防接種実施規則の改正」により、定期の予防接種に用いるワクチンとして追加された。

2009（平成21）年12月には、厚生科学審議会の感染症分科会予防接種部会に「日本脳炎に関する小委員会」が設置され、積極的勧奨の差し控え以降の接種漏れ者への対応とワクチン供給などについての協議が開始された。

一方、2010（平成22）年2月26日付「結核感染症課長通知」により、同2010年3月9日をもって流通しているマウス由来日本脳炎ワクチンの使用期限が切れるため、3月10日以降は、必ず乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンを用いることの周知がなされた。

2010（平成22）年4月1日付「健康局長および医薬食品局長通知」により、第1期（初回接種）の標準的な接種期間に該当する者（3歳児）に対する積極的な勧奨が再開された。また、同2010年8月27日には、「予防接種実施規則」が改正され、接種漏れ者への対応が開始、第2期の定期接種にも使用可能となった。

当所が「エンセバック皮下注用」の製造販売承認を取得して以降、2011（平成23）年3月31日付「健康局長および医薬食品局長通知」により、同2011年4月1日から第1期（初回接種および追加接種）の標準的な接種期間に該当する者への積極的な勧奨の再開にまで拡大された。さらに、同2011年5月20日付で「予防接種法施行令」および「予防接種実施規則」が改正され、接種漏れ者（特例対象者）の範囲や積極的な勧奨の対象範囲が拡大された。

5）DPT関連製剤

（1）DPTワクチン

百日せきワクチン（P）については、PTとFHAを単独かつ高純度に精製する製法を開発し、1989（平成元）年10月に一変承認を取得した。また、ジフテリアトキソイド（D）と破傷風トキソイド（T）についても、純度向上を目的とした製法改良を

行い、これらの製造法による原液を使用した「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」（DPTワクチン）の一変承認を1994（平成6）年1月に取得した。この改良DPTワクチンは他社製品との差別化が期待され、一変承認取得後、直ちに製造・販売を開始した。

ところが、翌1995（平成7）年の9月頃から、改良DPTワクチンの2番目のロットであるC–002Cで異物混入クレームが報告され、同1995年12月22日に製品1ロットを自主回収する事態となり、この年の年末は回収作業に追われることになった。

翌1996（平成8）年の年明けも、回収対応業務に始まり、2月5日には品質向上プロジェクト（Qプロ）を発足させ、異物混入の原因調査、バイアルなどの受入れ検査法の確立、バイアル洗浄などによる異物除去方法の確立、異物検査法の確立など、品質向上全般に及ぶ活動に取り組んだ。

同1996年4月1日からは、藤沢薬品工業（株）へ九州以外の地域でのワクチン販売を委託することになり、Qプロの成果および藤沢薬品工業（株）の協力も得て、異物検査を強化し、何とか良品の選別を実施しながら製品を出荷することができた。この一連の活動がDPTワクチン以外の製剤にも当所のノウハウとして展開されることとなった。

一方で、ワクチン中に含まれる添加剤（ゼラチンなど）によるアレルギー反応が問題となっていた。当所ではDPT関連のワクチンについて、他社に先駆けて当時安定剤として添加していたゼラチンを削除すると同時に、保存剤であるチメロサールの含量を従来の1／10に減量（100ppm→10ppm）する改良を進めた。

その成果として、1997（平成9）年4月18日にDPTワクチン、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド（DT）および沈降破傷風トキソイド（T）の3製剤の一変承認を取得した。その結果、1998（平成10）年度のDPTワクチンの売上高は、1997（平成9）年度の5.8億円から11.8億円までに倍増し、当所の売上げに貢献した。その後もチメロサール減量のための検討を行い、2002（平成14）年10月31日にはチメロサール含量を10ppmから4ppmへ減量した製品の一変承認を取得した。

また、医療現場における利便性の向上を図る目的で、当所では1995（平成7）年にシリンジ製剤の開発検討に着手し、2002（平成14）年3月15日にチメロサールを10ppm含有したシリンジ製剤である「DPT“化血研”シリンジ」（DPTプレ）の製造承認を取得した。しかし、医薬品機構から製品の安定性を担保するデータが不足していることを指摘され、上市を断念した。その後、2003（平成15）年2月19日にチメロサール含量を4ppmに減量した「DPTプレ」の一変承認を取得し、市場への販売を開始した。

2003（平成15）年5月に「生物由来原料基準」が制定（7月施行）されたのに伴い、当局より同基準への適合性を示すための承認書記載整備が要求され、同2003年10月にDPT、DPTプレ、DTおよびTの4製剤について、一変申請を行った。また、この時期に百日せき菌、ジフテリア菌および破傷風菌のマスターシード（MS）を更新し、恒常的に製造できる体制を整備した。

その後、2002（平成14）年に着手していたチメロサールフリー化に向けた検討成績を基に、2005（平成17）年12月に「DPT“化血研”シリンジPF」（DPTプレF）の後発新規申請を行い、2011（平成23）年11月に「DPTプレF」の製造販売承認を取得した。しかし、国内他社は既にチメロサールフリー品を市場に出荷していたことや、当所でも1年後には「クアトロバック」の販売を予定していたため、「DPTプレF」は「クアトロバック」の販売に至るまでのつなぎとして、約60万ドーズを出荷したのみで製造を終了した。

わが国では、乳幼児期にのみ定期接種として四種混合（DPT–IPV）ワクチンまたはDPTワクチンが接種されている。ところが、近年、青年および成人の百日せき患者が増加しており、その増加の原因として、乳幼児期のDPTワクチン接種以降、定期接種の機会がないことが挙げられている

（図2）。そこで、11歳以上13歳未満の学童を対象に、第2期の定期接種として使用されているDTをDPTワクチンに変更することが検討されている。

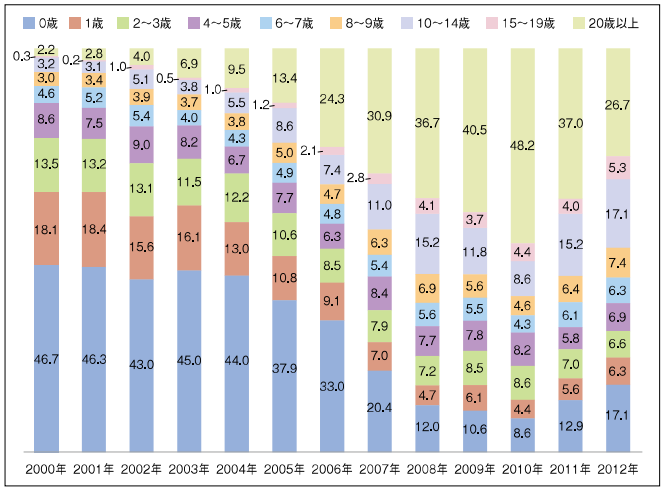


図2:百日せき患者の年別・年齢別割合（感染研データ）
百日せきは主に乳幼児期の患者が多かったが、2000年以降は思春期および成人の患者が増加している。

(2)DPT–IPVワクチンの開発

当所におけるDPTをベースとした混合ワクチン、特に、DPTにSabin–IPVを混合したDPT–IPVワクチンの開発は、2003（平成15）年2月に日本ポリオ研究所（ポリオ研）と研究開発に係る基本契約を締結したことにより始まった。

同2003年3月に開催された「厚生科学審議会感染症分科会感染症部会」において、IPVの早期導入と安定供給に対する提言が行われた。当時、一部の保護者の間に、ワクチン関連麻痺や周囲への二次感染のリスクがあるOPV（経口生ポリオワクチン）の接種を行わず、IPVの接種を待つ「接種控え」が発生していた。その後、2010（平成22）年4月には厚生労働大臣政務官から申請者に対し、「IPVの開発の促進について（依頼）」が出され、DPT–IPVワクチンの早期承認の取得および供給に向け、より一層の開発促進の努力を行うよう依頼を受けた。また厚生労働大臣が国会で「IPVの導入時期を2012年度秋に間に合わせる」旨で答弁したことが報道された。

その間、当所では2005（平成17）年に非臨床試験、翌2006（平成18）年にCMC（Chemistry, Manufacturing and Control）領域のデータ取得を開始したほか、さらに2007（平成19）年8月から2011（平成23）年7月までに臨床試験を実施し、DPT–IPVワクチンの製造販売承認申請に必要なデータを蓄積した。上記のデータを取り纏めた上で、2012（平成24）年1月にDPT–IPVワクチンの製造販売承認を申請し、同2012年7月27日に、国内で初めてDPT–IPVワクチン（販売名：「クアトロバック皮下注シリンジ」）の承認を取得し、同2012年11月に販売を開始した。DPT–IPVワクチンは阪大微研会と同時の承認であり、共に異例の速さで審査が進められた。同2012年11月には定期接種としてDPT–IPVワクチンが導入された。

クアトロバック皮下注シリンジの製品写真

国内ではDPT–IPVワクチンが導入されたが、海外では既に5混もしくは6混ワクチンが接種されている国もあり、国内のDPT製剤に関しては、引き続き混合化の競争を制する者が市場を制する構図となっており、当所ではDPT–IPVに続く更なる混合ワクチンとして、DPT–IPV–Hibの5混ワクチンを開発中である。

(3)製造設備の変遷

1999（平成11）年3月までの間、DPTワクチンを構成する各原液のうち、ジフテリアトキソイド原液（D原液）と百日せきPT・FHA原液（PT・FHA原液）は1W棟で、破傷風トキソイド原液（T原液）は2W棟有芽胞取扱い区域で製造を行ってきた。当時は、比較的清浄度の低い環境下での作業が大半であり、人手による熟練作業に委ねる部

分が多かった。

このような中、新しいワクチン製造所としてR棟建設が決定し、関連する準備作業を開始した。R棟設備の製造立上げ期間を十分確保するために、本館製造の最終年度である1998（平成10）年度には、D原液およびPT・FHA原液合わせて計40バッチを製造し確保した。

本館における原液製造を継続する一方で、1997（平成9）年11月にR棟の建設を開始し、翌1998（平成10）年12月に竣工した。R棟の3階を、D・P・T原液製造設備および人体用ワクチンのバルク調製設備とし、何れも積極的にプラント化を進めた。さらに、D・P・T原液製造設備については、D原液とPT・FHA原液をキャンペーン方式で製造するDPゾーン、T原液を製造するTゾーンおよび各原液の製造に使用するバッファーや培地を調製するための共通ゾーンの3つに区分した。

2000（平成12）年3月からのD原液製造を皮切りに、翌2001（平成13）年5月にはPT・FHA原液の製造を開始した。また、2002（平成14）年8月にはT原液の製造を開始した。

R棟3階DP培養槽の写真

R棟3階DPT原液製造に使用する精製プラントの写真

DPTワクチンについては、国内事業への対応は勿論、海外展開も進めることが所の方針であった。海外へ事業を展開する場合はWHO–GMPに適合することが前提となり、また、将来のチメロサールフリー化に向けた下流工程（無毒化および原液調製）の設備改造も必要な状況になった。

そこで、2000（平成12）年3月から段階的に進めてきたR棟での原液製造を2004（平成16）年11月に一旦取り止め、WHO–GMPおよびチメロサールフリー化への対応を目的とした原液製造設備の改造工事を実施し、2005（平成17）年11月にチメロサールフリー原液の製造を開始した。

なお、本館K棟にあったバルク調製設備を1999（平成11）年3月にR棟3階へ移設し、調製した最終バルクを同2階の充てん設備へ重力を利用して送液する方式へと変更した。また、生ワクチンを取り扱う「バルク調製室1」、DPT関連製剤を取り扱う「バルク調製室2」およびインフルエンザワクチン、日本脳炎ワクチン、B型肝炎ワクチンおよびその他の製剤を取り扱う「バルク調製室3」の3室を設置した。各室には、局所にクラス100（後に、グレードA）のクリーンブースを設置し、当該ブースの中で無菌操作によるバルク調製作業を行うこととした。

R棟3階にある人体用ワクチンのバルク調製室
後に、主に凍結乾燥製剤のバルク調製に使用されている。

しかしながら、R棟3階のバルク調製設備および2階の充填設備は人手の介在が避けられず、その後のチメロサールフリー製品のバルク調製・充填などに対応するため、R棟に隣接した場所に、新たにNR棟の建設工事を開始し、2005（平成17）年10月に竣工した。OQ、PQなどのバリデー

ションを経て、2007（平成19）年2月にはチメロサールフリーシリンジ製品である「DPT“化血研”シリンジPF」の第1ロットの製造を開始した。

6）風しん、おたふくかぜワクチン

（1）風しんワクチン

当所の風しんワクチンは、1969（昭和44）年に熊本市で分離されたウイルスを細胞継代などにより弱毒した“松葉株”をワクチン株として開発した生ワクチンであり、1980（昭和55）年11月6日に「乾燥弱毒生風しんワクチン」の製造承認を取得した。

しかしながら、国内では2005（平成17）年6月にMRワクチンが認可され、2006（平成18）年4月の予防接種法改正において、MRワクチンの第1期（満1歳～2歳未満）、第2期（就学前の1年間）の2回接種が定期接種に組み込まれたことにより、風しん単味ワクチンの需要はなくなり、当所は2005（平成17）年1月の製剤化を最後に製造・販売を中止した。

2003（平成15）年の「生物由来原料基準」の施行を踏まえ、同2003年10月15日にヒトおよび動物由来の原材料に関する一部変更申請（法生申請）を行った。しかし本審査は長らく停滞し、2010（平成22）年に審査が再開された。審査において、MS調製に用いた原材料の原産国が不明であることと、ヒト血清アルブミンが含まれることが問題視され、MSを生物由来原料基準に適合するよう更新することを指導された。

本ワクチンは製造休止状態であったため速やかな対応は困難であり、将来的にも製造を再開する可能性は低く、最終的に2012（平成24）年12月4日に承認整理届書を提出した。（なお、おたふくかぜワクチンについても同様の一部変更の申請を行ったが、将来的な定期化の可能性があることから製造販売承認を残すよう結核感染症課から要望があり、法生申請が承認された。）

（2）おたふくかぜワクチン

当初のおたふくかぜワクチンは、1970（昭和45）年に熊本市で分離されたウイルスを細胞継代などにより弱毒した“宮原株”をワクチン株として開発した生ワクチンであり、1985（昭和60）年5月30日に、「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン“化血研”」の製造承認を取得した。

その後、製造・販売を継続し、中間原液Lot.4を国家検定に提出していたが、2006（平成18）年11月、感染研のサルを用いた神経毒力試験剖検観察において、脳内接種部位に細胞壊死が確認され、このような壊死は前中間原液であるLot.3では見られなかったことから、生物基準の「同じウイルス株から由来した製剤の連続した試験において、病変の性質、病変の強さ、病変の拡がり並びに観察期間中の症状等を統合して比較評価するとき、各試験間で明らかな差があってはならない。」という判定基準に照らして不合格と判断された。

国家検定不合格を受け、2006（平成18）年11月28日から12月1日にかけて、PMDA、感染研および監視指導・麻薬対策課による立入調査が実施されたが、不合格の直接の原因究明には至らなかった。原因究明のため、感染研と化血研において技術検討会を設置し、継続検討することとなった。

当所病理部での原因究明検討の結果、脳室を貫通する接種方法では、注射液が脳室内に漏れ出すことで壊死は発生しないが、脳室を貫通しない方法で接種すると注射液が脳実質内に留まり、壊死が高頻度に発生することが明らかとなった。さらなる検討の結果、化血研製ワクチンに含まれる塩酸アルギニンが壊死の原因物質であることが分かった。

これらの調査・検討結果は、2009（平成21）年2月20日に開催された「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン“化血研”に関する全体会議」において報告され、「①壊死の原因は、化血研ワクチンに含まれる塩酸アルギニンが原因である可能性が高いこと、②化血研の自家試験では過去の中間

原液でもこのような壊死が見られているが、感染研では中間原液Lot.4にて初めて脳室を貫通しない方法で接種されたために、壊死が確認されたと考えられる。」との結論に至った。

これらの結果を踏まえた技術検討会の結論は、「①塩酸アルギニンをワクチンから除く必要がある。②神経毒力試験を免除するためには、改めて5ロット連続で合格する必要がある。」というものであった。

この結論に至った時点で、中間原液Lot.4の不合格発生時からすでに2年以上経過しており、この間おたふくかぜワクチンの製造・販売は中断していた。塩酸アルギニンを除くための一部変更申請期間、さらにワクチン原液の製造期間や国家検定期間など、ワクチンの出荷再開にはさらに数年の歳月が必要と見込まれたことから、おたふくかぜワクチンの製造・販売を中止にするに至った。

7)B型肝炎ワクチン「ビームゲン」

遺伝子組換えB型肝炎ワクチンは、1988(昭和63)年3月に製造承認を取得し、同年6月から「ビームゲン」として販売を開始した。

「ビームゲン」が発売される前年の1987(昭和62)年7月に、三重大学附属病院で医師2人と看護師1人がB型肝炎ウイルスに感染し、医師2人が劇症肝炎で死亡するという医療事故が発生した。その報道をきっかけに、同1987年8月には国立大病院の医師、看護師に国庫負担でB型肝炎ワクチンを接種することが決定された。B型肝炎ウイルス感染の報道は、医療現場だけに止まらず、消防や警察、学校関係にまでその影響が広がった。B型肝炎ワクチンの需要は一気に拡大し、ワクチンの在庫を心配する声も盛んに報道された。このような社会情勢の中で「ビームゲン」の発売初年度の売上げは、10億円を超える結果となった。

発売から2年後の1990(平成2)年1月23日には、適応症に「B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」および「HBs抗原陽性かつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」を追加する一部変更承認を取得した。

発売当初、B型肝炎ワクチンメーカーは化血研とメルク社(後に、MSD社)の2社だけであったが、1991(平成3)年には三菱化成株式会社(当時)、株式会社ミドリ十字(当時)、1992(平成4)年には阪大微研会、1994(平成6)年には武田薬品工業(株)(未発売)、1995(平成7)年には明治乳業株式会社(当時)が相次いで製造承認を取得した。

また、1992(平成4)年には、WHOがB型肝炎ワクチンの全新生児へのワクチン接種(ユニバーサルワクチネーション:UV)を全世界で1997(平成9)年までに導入するよう勧告し、国内の市場拡大が期待されていた。当所は保存剤としてワクチンに添加していた水銀化合物のチメロサールを1／10に減量する一部変更承認を他社に先駆けて1993(平成5)年9月7日に取得し、広くワクチンが接種される体制の整備を進めていた。

ところが、国内では、1986(昭和61)年から開始されたB型肝炎母子感染防止処置の公費助成事業により、垂直感染による新たなキャリアの発生を抑え込むことに成功し、キャリア率は諸外国に比べて低く抑えられていたこともあり、UVの導入には至らなかった。当時、母子感染防止事業の成功により、B型肝炎ワクチンの市場が大きく成長することはなかった。

1995(平成7)年には母子感染防止事業対象者を、HBe抗原陽性陰性に拘わらず全てのHBVキャリア妊婦からの出生児に拡大したが、同時に母子感染防止事業を公費助成から健康保険給付に移管したことが対象者の経済的負担増を招き、感染防止処置率への影響が懸念される事態になった。その間も当所は年平均35～40万本の製造を継続し、母子感染防止事業に貢献し続けた。

2000年代に入ると、人体用ワクチン、とりわけ小児用ワクチンでは世界的にチメロサールの使用削減や削除が推し進められ、国内でも規制当局

からの強い指導と世論の高まりを背景に、他社のチメロサール削減やチメロサールフリー製剤の開発が活発化した。

当時、化血研は他社に比べ遅れをとっており、チメロサールフリー製剤開発は喫緊の課題であった。人体用ワクチン全体の課題として効率よく開発を進める目的で、2000（平成12）年9月に「人体用ワクチンチメロサールフリー製剤開発プロジェクト」を発足させ、「ビームゲン」もプロジェクト内でチメロサール削減・フリー化の検討を進めることとなった。「ビームゲン」の開発戦略は、まず、チメロサールを2PEに変更したチメロサールフリー製剤を開発し、その後に、プレフィルドシリンジ製剤化によって保存剤フリー製剤を開発することであった。

2003（平成15）年には、チメロサールフリー製剤（2PE製剤）の開発に着手、2004（平成16）年10月にチメロサールを2PEに変更する一部変更承認申請を実施した。2007（平成19）年12月25日にPMDAから、2PE製剤は後発新製品として申請するよう指示を受け、同2007年12月27日に「ビームゲンTF」の販売名で製造販売承認を申請した。一方、2005（平成17）年には、営業部門から開発の要望が強かった保存剤を含まないプレフィルドシリンジ製剤の開発に着手し、2008（平成20）年には長期保存試験を完了した。しかし、この間「ビームゲン」の売上げは、薬価の改定や他社の低価格販売攻勢により縮小傾向にあったため、この製剤の承認申請を中止した。

B型肝炎ワクチンの競合他社は、2000年代に入ると相次いで販売を中止し、2000年代後半には、化血研、メルク社（輸入）、明治乳業（株）の3社にまで減少していた。2008（平成20）年には明治乳業（株）が販売を中止したことで、化血研の「ビームゲン」とメルク社製の「ヘプタバックス–II」が存続することになり、化血研が国内唯一のワクチンメーカーとなった。明治乳業（株）の撤退により、当所の生産量は年間60～70万本まで増加した。

国内市場全体では、成人用（0.5mL／バイアル）製剤は、医療関係、消防、警察、自衛隊など感染リスクが高い人向けに年間約100万本、小児用（0.25mL／バイアル）製剤は、母子感染防止事業用に年間3万本程度で推移していた。

ところが、2000年代後半から市場に変化が現れ始めた。WHO加盟の多くの国々（2011年の時点で180ヵ国）ではB型肝炎ワクチンのUVが実施されていた。先進国の中でB型肝炎ワクチンのUVを行っていなかったのは、欧州の数ヵ国と日本のみという状況であった。

日本では、母子感染防止事業が功を奏し、新生児のキャリア化率は低く抑えられていたため、UVの導入は公共経済学的な観点からの調査が待たれていた。しかし、2011（平成23）年に「日本小児科学会」および「NPO法人VPD（Vaccine Preventable Deseases）を知って子供を守ろうの会」が厚生労働大臣あてにUV導入の要望書を提出すると啓発が加速した。

また、UVが導入されている諸外国と同じ接種スケジュールになるように、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望として、日本産婦人科学会と日本小児栄養消化器肝臓学会が、母子感染予防のための新生児へのB型肝炎ワクチン投与を出生直後からできるように用法変更の要望書を提出した。さらには、日本医師会が国に働きかけ、UVの必要性が議論されるようになった。

このような学会や医師会の動きに合わせる形で、小児用製剤の需要が急激に増加し始めた。それまで小児用製剤の消化本数は月間3,000本程度であったが、2011（平成23）年11月には倍増の6,000本を超え、翌2012（平成24）年1月には1万本を超える勢いとなった。急激な市場の拡大に供給が追いつかず、小児用製剤は出荷制限をせざるを得ない状況となった。

また同2012年4月には母子保健法改正により、母子手帳に任意のワクチン接種を記入する欄が

設けられ、任意接種のワクチンとしてB型肝炎ワクチンが記載されると、費用助成を決定する自治体も現れ始めた。需要はさらに増加し、在庫逼迫に拍車がかかり、成人用製剤の小児への代替使用などで対応せざるを得なくなった。

一方、成人用製剤も市場の拡大期に入っていた。1990年代に減少傾向にあった急性B型肝炎の発症数が1990年代後半から増加傾向に転じた。増加の主な原因は成人での水平感染であった。小児領域でのB型肝炎ワクチンの啓発活動と相まって、成人でのB型肝炎ワクチン接種の重要性も見直され、小児用製剤の需要と時を同じくして、成人用製剤の需要も2011(平成23)年から増加の速度を速めた(図3)。

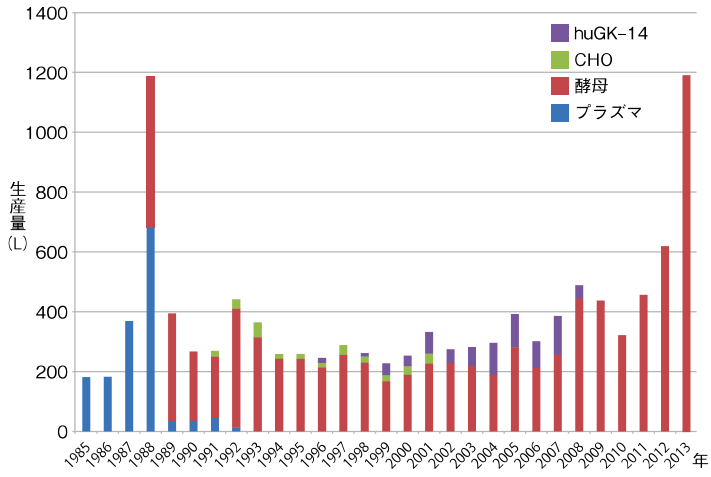


図3:B型肝炎ワクチンの生産状況(1985年～2013年)
B型肝炎ワクチンの生産量は、1988年の遺伝子組換えワクチンの発売時にプラズマ由来と酵母由来を合わせて1,000Lを超えたが、それ以降は200～400L程度で推移していた。しかし2011年からの急激な需要増に伴い、2013年には過去最高の生産量を記録した。(日本ワクチン産業協会より)

当所は、2011(平成23)年からの急激な需要増に対応すべく増産体制の整備に着手した。それまでの年間2～3ロット(40～60万本)の生産から、2012(平成24)年度は4ロット(80万本)、2013(平成25)年度は8ロット(160万本)、2014(平成26)年度は9ロット(226万本)まで生産能力を増強した。それでも市場の拡大には追い付くことができず、約30年経過した製造プラント(YBプラント)では既に生産能力の限界に達していた。

将来のUVへの対応は既存の設備では困難との判断から、製造設備の更新と生産能力の増強を目的として、2013(平成25)年6月に総工事費45億円で新製造棟(KM棟、KM:Kikuchi Microorganism)の建設を開始した。KM棟は2014(平成26)年9月に竣工し、翌2015(平成27)年4月に稼働開始の予定である。KM棟はYBプラントの2倍の生産能力を有し、原液の年間最大生産能力は、小児用100万人分と成人用50万人分を供給可能となる。

KM棟全景

KM棟ビームゲン本培養槽(4,000L)

2013(平成25)年度の「ビームゲン」の売上げは23億円を超え、過去最高額を記録した。UVが導入されれば、売上額は40億円を超えると予測されている。発売から約30年経過した息の長いワクチンであるが、今や国内では唯一のメーカーとして、その強みを生かせるワクチンでもある。

また、UV導入で小児に広く接種されることから、2014(平成26)年10月に、保存剤フリー製剤の開発に再度着手した。今後も、B型肝炎ワクチンの混合化など、他社に対して優位性を発揮できる新製品の開発が期待されている。

8）A型肝炎ワクチン「エイムゲン」

A型肝炎ワクチンは予研を中心に1981（昭和56）年に開発が開始され、化血研、千葉血清研、デンカ生研の3製造所の共同開発により、1994（平成6）年10月5日に「乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン」の製造承認が認可された。当所では、1995（平成7）年6月21日に「エイムゲン」の販売名で販売を開始した。

上市年度の各社生産量は、出検本数ベースで化血研が8万5,000本、デンカ生研が4万本、千葉血清研が8,000本であった。その後、当所は2002（平成14）年まで継続的に毎年5～6万本を製造・出検したが、デンカ生研は1998（平成10）年と1999（平成11）年にそれぞれ1万本強、千葉血清研は1998（平成10）年、2000（平成12）年、2001（平成13）年にそれぞれ1万本弱の出検にとどまった。A型肝炎ワクチンの国内市場は化血研製が大部分を占めることとなった。

このような状況において、2001（平成13）年5月、デンカ生研がA型肝炎ワクチンの製造・販売の中止を決定した。さらに、2002（平成14）年3月には、千葉血清研の事業撤退（2002年9月末）に伴い、製造・販売が中止され、化血研単独の製造・販売となった。

その後、2003（平成15）年頃には自衛隊の海外派遣や発展途上国を中心とした海外渡航者数の増加に伴い、A型肝炎ワクチンの需要は年々増加の一途をたどり、2005（平成17）年の製造量は年間約12万本、2008（平成20）年には年間約15万本、2014（平成26）年には年間22万本まで増加することとなった。

2000（平成12）年12月12日に、欧州にて発生した牛海綿状脳症（Bovine Spongiform Encephalopathy：BSE）発生動向を踏まえて「医薬発第1226号医薬安全局長通知」が発出され、牛由来原料のBSE非発生国由来品への切替え措置などが行われた。A型肝炎ワクチンの製造工程では、細胞可溶化剤としてデオキシコール酸ナトリウム（牛胆のう由来）が使用されていたが、デオキシコール酸ナトリウムは複数国に由来する牛胆のうを集めて精製されており、BSE非発生国のみの牛胆のうの供給は困難であった。その対応として、A型肝炎ワクチンに使用するデオキシコール酸ナトリウムを削除する一変承認を申請し、2001（平成13）年6月25日に承認を得た。

1986（昭和61）年に予研よりマスターセルバンク（MCB）24本が各所社に配布されていたが、当所ではその後生産バッチ数の増加に伴いMCBの使用量は増加し、2007（平成19）年には在庫がわずか4本となった。感染研へ問合わせを行ったが、感染研にはMCBは保管されていなかった。その後、感染研においてMCBの3継代前にあたる細胞が保管されていたことが明らかとなり、この細胞を分与してもらい、新たに33本のMCBを構築した。

MCB再構築と合わせて、ワーキングセルバンク（WCB）の継代数をそれまでの継代数から2継代延長することで、1本のMCBから調製できるWCBを従来の16本から200本以上に増やすことが可能となった。これらの整備により、半永久的に利用可能なセルバンクシステムが構築された。

一方、A型肝炎ワクチンの小児への適応拡大も進めた。承認当時、A型肝炎ワクチンの接種対象年齢は16歳以上であったが、A型肝炎は高率に家族内二次感染をきたす疾患であるため小児への適用が強く望まれていた。1994（平成6）年、小児領域の承認事項一部変更承認申請をデンカ生研、千葉血清研および化血研で行ったが、承認審査に時間を要したこと、さらにデンカ生研の撤退および千葉血清研の廃業などもあり、小児領域適用の承認審査は事実上停止していた。

しかし、日本渡航医学会など各学会においては、A型肝炎ワクチンの小児への適用拡大に関する要望は高く、2009（平成21）年8月に、厚労省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し要望書が提出され、検討会議において、本ワクチンの小児用法・用量の

追加は「医学上の必要性が高い」と評価された。これを受け、2010（平成22）年12月13日付で厚労省からA型肝炎ワクチンの小児適応に関する開発要請が化血研に出された。

当所では、厚労省からの開発要請を踏まえ、国内における使用実態調査、公表文献の情報などにより、小児に対する有効性・安全性の評価は可能であると判断し、資料を再編し、2012（平成24）年8月22日に化血研単独での製造販売承認の一変再申請を行った。2012（平成24）年7月18日には、14学会からなる予防接種推進専門協議会からの「A型肝炎ワクチンの小児適応拡大に関する早期承認についての要望書」も提出され、2013（平成25）年3月15日に小児適応の一変承認が認可された。

一方で、海外渡航者の増加によるA型肝炎ワクチンの国内需要の増大に伴い、当所の供給体制では生産が追いつかず、2011（平成23）年から医療機関に接種制限を依頼せざるを得ない状況が続いた。以降の増産により2013（平成25）年に接種制限は解除されたものの、従来の製法ではさらに増加する国内需要に十分には対応は出来ないことが予想され、2011（平成23）年に抜本的なA型肝炎ワクチンの製法変更の検討を本格的に開始した。

製法変更の第一段階として、培養方法の大幅な変更を検討した。A型肝炎ワクチンの培養工程ではフラスコやローラーボトルなどを用いていたが、この培養方法は恒温室の容量に依存するため、今後増加する需要に対応するには限界であった。そこで、新規培養法として高密度細胞培養システムを導入した。これはポリエチレンテレフタレート（Polyethylene Terephthalate：PET）樹脂の培養担体に細胞を付着させて培養するシステムであり、このシステムにより1バッチで100L、ローラーボトル換算で5,000本相当と、約5倍サイズの培養が可能となった。この培養システムはM1棟8階に導入し、培養方法に関する一変申請を2015（平成27）年4月に実施し、2015年度中の承認取得の計画である。

製法変更の第二段階として精製方法の検討を開始した。従来の精製方法はスケールアップに不向きな遠心法や有機溶媒処理法であったため、より多量かつ短期間の精製工程として濃縮法やクロマトグラフィー法などの技術を用いた方法の開発を進め、従来方法と同様の良好な成績が得られている。変更完了後は、年間最大100万本の生産能力を達成する見込みである。

ローラーボトルによるA型肝炎ワクチンの培養風景
回転培養機（セルローラー）を恒温室に設置するため、製造スケールが制限される。

TideCell高密度培養システム
PET樹脂に付着させた細胞を中央のインキュベーター内で培養し、培地を連続的に送るシステム。

9）抗毒素製剤

（1）ボツリヌス抗毒素・ガスえそ抗毒素・ジフテリア抗毒素

① 千葉血清研からの承継と製造

ボツリヌス（ABEF型混合）抗毒素、ボツリヌス（E型単味）抗毒素、ガスえそ抗毒素およびジフテリア抗毒素は、千葉血清研の廃業に伴い、痘そうワクチンとともに2002（平成14）年7月に製造承認を承継した。

2001（平成13）年9月11日の米国同時多発テロ事件、9月18日および10月9日に発生した炭疽

菌事件に伴い、ボツリヌス毒素などによる生物テロの可能性が懸念され、特にボツリヌス抗毒素がテロ対抗薬として危機管理面で重要な製剤と位置づけられていた。千葉血清研からの承継においては、国は千葉血清研廃業後の製造承継先を短期に決定する必要があり、また抗毒素製剤は千葉血清研以外では当所のみしか製造（まむし抗毒素、はぶ抗毒素）していなかったため、厚労省から当所へ承継について数次にわたって要請があった。

抗毒素製剤の製造は採算面では厳しく、国からの国家備蓄への抗毒素買上げの確約と製造設備整備資金援助が条件（平成15年1月、国家補助：補正予算約11億円決定）として出され、社会的責任の観点からも承継を引き受けることになった。

製造所建設にあたっては、ボツリヌス免疫用抗原およびガスえそ免疫用抗原の製造過程で病原性微生物などを取扱うことから、2002（平成14）年7月に厚労省血液対策課および感染研担当官の協力のもと近隣住民への説明会を開始した。度重なる説明会の結果了解が得られ、2003（平成15）年3月になって、建設に着工した。近隣住民への理解と関係者の協力のもと、2003（平成15）年12月12日に抗毒素関連施設の竣工を迎えることができ、翌2004（平成16）年3月にガスえそ抗毒素の製造を、2006（平成18）年5月にボツリヌス抗毒素の製造を開始した。

ボツリヌス抗毒素、ガスえそ抗毒素およびジフテリア抗毒素は、約5年に各1ロット（約500本）をキャンペーン製造しており、ガスえそ抗毒素は2004（平成16）年2月（千葉血清研の仕掛品を使用）、ジフテリア抗毒素は2006（平成18）年3月、ボツリヌス（E型単味）抗毒素は2009（平成21）年1月、またボツリヌス（ABEF型混合）抗毒素は2012（平成24）年2月に第1ロットの国家納品を達成することができた。

これらは国家備蓄品として国内9ヵ所に備蓄保管されており、年間約5,000万円の国家予算が確保（狂犬病ワクチンの買上げを含む）され、1ロットを数年間に渡っての分割買上げが行われている。

② ウシ由来成分削除に関する一変申請

千葉血清研でのボツリヌス（ABEF型混合）抗毒素およびガスえそ抗毒素の製造においては、ウマ免疫用抗原の調製に米国産ウシ由来成分が使用されていた。2004（平成16）年2月18日の「薬食発第0218004号通知：米国産のウシ等由来物及びウシ等のせき柱骨等を原材料として製造される医薬品、医療用具等に関する品質及び安全性の確保について」を受け、ボツリヌス（ABEF型混合）抗毒素は、2012（平成24）年1月6日付で米国産ウシ由来成分削除に関する一変申請の承認を取得し、第1ロットの国家納品を達成した。

また、ガスえそ抗毒素は、承継当時欠品回避が最優先課題であったために、米国産ウシ由来成分を使用した変更前の製法で3ロットを製造、国家納品後に、米国産ウシ由来成分削除に関する一変申請の承認を取得し、2015（平成27）年度の買上げから変更後ロットを納品予定である。

(2)まむし抗毒素・はぶ抗毒素

まむし抗毒素およびはぶ抗毒素は、国内では化血研のみが製造している製剤である。以前は、武田薬品工業、阪大微研会、北里研究所（後に、北里第一三共）でも、まむし抗毒素を製造していたが、2000年代半ばには3社ともに抗毒素の製造を中止した。

まむし抗毒素は、年にほぼ1ロット（約3,000本）を医療機関に供給（化血研／アステラス製薬〈株〉）してきた。はぶ抗毒素は、医療機関だけでなく、鹿児島県および沖縄県にも備蓄されており、5年にほぼ1ロット（約500本）を供給している。また、2000（平成12）年には、沖縄県で主要国首脳会議（サミット）が開催された影響で、当局の要請によりその時期には製造量を増やした経緯がある。

2000（平成12）年3月22日、採算性の向上のた

め、まむし抗毒素およびはぶ抗毒素の原材料であるウマ免疫血清について、中国からの輸入を追加する一変申請を行った。しかし、審査期間中に、千葉血清研から抗毒素製剤他を承継することとなったこと、さらには生物由来原料に関する当局の規制が厳しくなり、輸入が困難になったことを受けて、2010（平成22）年に本一変申請の取下げを行った。

世界的な動きとしては、2010（平成22）年に「蛇毒ウマ抗毒素製剤の製造、品質管理及び規制方法に関するWHOガイドライン」が制定された。このガイドラインを踏まえて、厚労省の抗毒素研究班において製造、品質管理に関わる問題点を整理し、製造方法（ウマ採血方法、精製方法）の見直しやウイルス安全性の調査とウイルスクリアランスデータ取得などの対応を実施してきた。

（3）抗毒素関連製剤の開発

①やまかがし抗毒素

やまかがしは日本に生息する毒蛇で、その毒には血液凝固作用（プロトロンビン活性化など）があり、過去には死亡例や多数の重症例がある。このような背景をうけ、「平成10～11年厚労科研費抗毒素研究班」において、乾燥やまかがしウマ抗毒素を2000（平成12）年9月に製造（1,369本、国内4ヵ所に保管）し、臨床研究を兼て咬傷患者へ投与し、その治療効果を確認してきた。

②セアカゴケグモ抗毒素

セアカゴケグモは、1995（平成7）年に大阪府で発見されて以来、その他複数の地域で生息が確認された外来種の有毒のクモである。国内で保管の輸入品（オーストラリアCSL社製）が2015（平成27）年9月に有効期限切れとなるのを受け、「平成26年抗毒素研究班」において、臨床研究用として抗毒素の国内製造を検討している。また、同様の中和効果を有する米国産クロゴケグモ抗毒素の導入可否についても検討中である。

③抗毒素の海外輸出

2014（平成26）年3月、結核感染症課および感染研を通じて英国政府のPHE（Public Health England）から国家備蓄用としてジフテリア抗毒素およびボツリヌス（ABEF型混合）抗毒素の輸入問合せがあり、化血研関係者にてその可能性を検討中である。

（4）ボツリヌストキソイドの開発

2011（平成23）年～2013（平成25）年の3年間、厚労科研費HS研究事業の研究班において、ボツリヌストキソイドの臨床研究が実施され、国内のボツリヌス毒素の取扱研究者はもとより、当所の免疫用抗原作業従事者にも本人の同意を得て接種してきた。本研究にてワクチンの有効性および安全性は確認されたが、同様の臨床研究を今後継続することは非常に困難な状況にあり、他の目的による開発の可能性を検討している。

3. 人体用ワクチン海外協力事業のこの20年の展開

1）痘そうワクチン「LC16m8」の海外展開

（1）米国開発

1980（昭和55）年のWHOによる天然痘撲滅宣言により、痘そうワクチンは全世界的に長い間製造されることはなかった。しかしながら、1993（平成5）年の米国議会において、米国へ亡命した旧ソ連の生物兵器プログラムの元副長官から、ソ連政府が生物兵器禁止条約に反して生物兵器用に痘そうウイルスを大量生産していたことが証言され、ソ連の崩壊に伴い、生産技術を熟知している科学者が痘そうウイルスと共に他の国へ亡命またはテロリストグループへ離散した可能性があり、痘そうウイルスを用いた生物テロが懸念された。

さらに、2001（平成13）年の米国同時多発テロおよび炭疽菌事件などにより世界情勢が緊張化し、生物兵器によるテロの危険性がより高く懸念されることになった。

このような状況のなか、日本ではLC16m8株の「痘そうワクチン（LC16m8）」（以後「LC16m8」）が国家備蓄され、他の先進諸国やWHOでも痘そうワクチンの備蓄が行われている。米国ではNYCBH（New York City Board of Health）株の痘そうワクチン（「Dryvax」や「ACAM2000」）の国家備蓄が行われているが、心筋・心膜炎が高頻度に出現する問題が生じたため、より安全性の高い次世代の痘そうワクチンが求められている。

LC16m8は、WHOによる天然痘撲滅活動に活用されたLister株をウサギ初代腎細胞で低温継代馴化することにより開発された国産の弱毒痘そうワクチンで、従来の非弱毒ワクチン株と比較して同等の有効性を保ちながら、高い安全性（重篤な副反応が極めて少ない）を保持することが確認され、1975（昭和50）年に千葉血清研が製造承認を取得した。2002（平成14）年の千葉血清研の廃業に伴い、化血研は、このLC16m8の製造承認を承継することになった。

この優れたワクチンを諸外国の生物テロ対策においても活用してもらうため、化血研は2002（平成14）年12月10日に「FDA対応プロジェクト」を発足（2005〈平成17〉年1月廃止）させ、LC16m8の米国開発を開始した。

2004（平成16）年に原薬等登録原簿（Drug Master File：DMF）および臨床試験実施申請書（Investigational New Drug：IND）を登録し、2005（平成17）年1月1日には「SF検討グループ」を設置（2006〈平成18〉年2月廃止）し、第I相臨床試験実施、原液製造棟建設および前述の既承認薬（NYCBH株ワクチン）並びに競合開発薬（MVA〈Modified Vaccinia Virus Ankara〉株ワクチン）に対する安全性・有効性に係る優位性を示す非臨床成績取得などを行い、それらの成績をFDAへ登録した。

さらに、2010（平成22）年6月1日に「LCプロジェクト」を発足（2012〈平成24〉年10月廃止）させ、米国保健福祉省（United States Department of Health and Human Services：HHS）生物医学先端研究開発局（Biomedical Advanced Research and Development Authority：BARDA）の開発支援プログラムに基づく契約（5ヵ年で約3,400万米ドルの支援を受ける）を締結し、2011（平成23）年から開発業務（用量反応性免疫原性／チャレンジ動物実験、外来性因子否定試験法開発、治験薬製造、用量反応性免疫原性臨床試験準備）を行なった。

同2011年10月、BARDA内の運用資金の制限のみを理由として契約2年目以降を履行しない旨通知を受けたものの、BARDAとの交渉を重ね、契約1年目の予算（約980万米ドル）を有効活用し、重要開発マイルストンの一つであるFDA会議（Type C）を開催（2012〈平成24〉年6月）するために契約期間を延長した。2002（平成14）年以降のLC16m8の米国開発活動により取得したすべての研究開発成績を用いてFDA会議に臨み、FDAよりLC16m8の生物学的製剤承認申請（Biologics License Application: BLA）までに必要な臨床試験（第II相臨床試験・第III相臨床試験）、動物試験、品質の課題について包括的な助言を受けた。

BARDA会議

BARDA開発支援プログラムに基づく契約下での開発活動については、品質、進捗管理、コスト管理、進捗報告業務対応／コミュニケーション、主要人員管理の全ての項目において米国政府より「秀逸（Exceptional）」または「非常に良い（Very Good）」の評価を得たが、それ以降の開発活動に対する米国政府（BARDA）からの資金拠出の目途が立たないため米国開発は中断した。

(2)WHOへの協力

WHOは生物テロ対抗医薬品の一つとして痘そうワクチンの計画的備蓄を実施しており、既に第一世代ワクチン(牛や羊の皮膚により製造されたもの)および第二世代ワクチン(細胞培養技術により製造されたもの)を備蓄しているが、昨今の世界情勢を鑑みて、痘そうワクチンの備蓄量拡大を計画している。

さらにWHOは、アフリカなどに多いHIV感染者などへの接種を想定して、より安全性の高い第三世代ワクチン(弱毒ワクチニアウイルスワクチン)の備蓄を計画している。世界で実用レベルの第三世代ワクチンは、LC16m8とIMVANEX／MVA(Bavarian Nordic社)の2製剤しかない。

WHOは第三世代ワクチンの備蓄を目指し、2008(平成20)年から、「WHO天然痘ウイルス研究専門家会議(Advisory Committee on Variola Virus Research:ACVVR)」や「先進7ヵ国世界健康安全保障会議(Global Health Security Initiative:GHSI)」などにおいて、継続的に日本国関係者へのアプローチを行なっている。WHO備蓄部門担当官が2013(平成25)年6月に日本国政府・厚労省および化血研を訪問したことを契機として、LC16m8のWHO備蓄に係る厚労省とWHOとの具体的協議が活発となり、化血研はLC16m8製造業者としてその協議に参画している。

2013(平成25)年11月に開催されたWHO の「予防接種に関する戦略方針会議(Strategic Advisory Group of Experts on Immunization:SAGE)」において、痘そうワクチンの使用方針および備蓄推奨方針の協議が行われ、LC16m8は天然痘(痘そう)発生時に使用するワクチンとして、最も推奨されるワクチンの一つであることが決議された。

今後の日本当局とWHOの協議により、LC16m8がWHOの備蓄ワクチンとなることが期待される。

2)DPTワクチンの海外展開

当所は1980年代から韓国の東信製薬(後に、SK Chemical)へaP(アセルラー百日せき)ワクチン単味バルクの輸出を行ってきた経緯から、1999(平成11)年からはゼラチン含有DPTバルクの輸出を開始した。2002(平成14)年にはチメロサール10ppmのDPTバルクとバイアル製品の輸出、2005(平成17)年にはチメロサール4ppmのDPTバルクとシリンジ製品を輸出した。

一方、韓国LG社へは2003(平成15)年から2014(平成26)年までチメロサール10ppmのDPTバルクの輸出を行った。一時期は韓国内のDPT市場の約7割を当所のDPTバルク由来の製品が占める状況となったが、当所のビジネス拡大(取扱製品、テリトリー)を目的にSK Chemical社およびLG社との取引を終了させ、既に乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの韓国輸出で提携のあった韓国Boryung Biopharma社(以下、Boryung社)とチメロサールフリーDPTワクチン開発を開始した。

2015(平成27)年4月29日に韓国にて製造販売承認を取得し、同2015年よりチメロサールフリーDPTバルクの輸出を開始し、定期接種プログラムにて使用されている。

3)乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの海外展開

(1)開発の経緯

2007(平成19)年末、PATH(Program for Appropriate Technology in Health:ビル・メリンダ・ゲイツ財団の基金を基に設立された感染症撲滅対策を目的としたNPO)から、感染研を経由して、日本で開発中の不活化細胞培養日本脳炎ワクチンのアジアでの開発の可能性について当所に打診があった。PATHを通して、アジア市場でのワクチン開発の経験が豊富で各国とのコネクションを持つ企業を紹介され、日本国内の乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの承認審査と並行して本プロジェクトを始動させた。

当時、アジアでは弱毒生ワクチンが広く承認されていたが、生ワクチンは韓国、台湾などの先進

国およびアジア各国のプライベート市場では敬遠される状況にあり、海外の公衆衛生に貢献する意義も踏まえ、当所の不活化細胞培養日本脳炎ワクチンの韓国を始めとするアジア開発を開始した。

(2)韓国での開発

当所は、韓国での製剤化CMOおよび販売会社としてBoryung社(親会社であるBoryung Pharmaceutical Co., Ltd.がライセンスホルダー)と提携し、2010(平成22)年より、製剤化製造技術並びに原薬および製剤の試験技術をBoryung社へ移管した。製剤化製造については、Boryung社に凍結乾燥機がなかったことから、機器の選定、導入、立上げまで全面的に支援した。

同2010年6月より、韓国で臨床試験が開始され、ヒトでの有効性・安全性を確認のうえ、韓国FDA(後に、MFDS)に製造販売承認を申請し、2013(平成25)年8月9日付で輸入ライセンスおよび製造ライセンスが同時に承認された。同2013年8月に最初の原薬をBoryung社へ出荷し、Boryung社での製剤化製造が同2013年10月に開始された。

その後、追加で販売会社として加えられたGreen Cross社の販売ライセンス取得を待って、2014(平成26)年にBoryung社およびGreen Cross社による韓国での販売を開始した。また、2015(平成27)年、当該品は韓国の定期接種プログラムに導入され、使用されている。

4)タイ国GPOへのインフルエンザワクチン製造技術支援事業

(1) 技術支援を行うに至った経緯

タイ国政府は、2008(平成20)年に、国家安全対策として年間200万ドーズ～400万ドーズの季節性インフルエンザワクチンを確保することを目的として、自国内に鶏卵培養インフルエンザワクチンプラントを建築するための予算を承認した。予算総額は3ヵ年で14億1,100万バーツ(約40億円)であり、国営製薬公社(Government Pharmaceutical Organization:GPO)のワクチン製造部門がプラント建設・立上げおよび本生産を担当することになった。

このタイ国政府の計画実施に当たり、2009(平成21)年7月に、タイ保健省から日本外務省を介し、厚労省大臣官房国際協力室を通じて当所に対し不活化インフルエンザワクチン量産化の製造技術支援の打診があった。これに対し当所は、GPOが必要とする技術支援内容を精査した上で、実施可能な範囲で技術支援を前向きに検討する意思を示した。

検討の結果、当所はGPOと支援の枠組みについて正式な契約を締結することを合意し、それに先立って基本的な条項を明確化した覚書(Memorandum of Understanding:MOU)を締結することになり、2010(平成22)年9月24日に、タイ国保健省(バンコク)にてMOU調印式が挙行された。このMOUでは、当所が、GPOに不足する技術に対して可能な範囲で無償支援を行うことが明文化され、本格的な支援活動を開始した。

2011(平成23)年10月3日には、タイ国保健省にて当所とGPO間での本技術支援の正式契約が取り交わされた。

技術支援契約調印式(2011年10月3日)

具体的な支援範囲としては、①工業プラント設計図のレビュー、②設備機器の仕様・機種選定・設置に関わる事項、③ワクチン製造用鶏卵の生産・品質管理・輸送などの技術、④インフルエンザウイルス取扱い技術、⑤原液製造工程の構築、⑥当所でのGMP研修、⑦設備適格性評価・プロセスバリデーションの計画、であり2013(平成25)

年4月に工業プラントのプロセスバリデーションを終了することを支援の最終目標に設定した。

(2)技術支援の展開

MOUと正式契約の締結を背景として、まず、2009(平成21)年9月から2015(平成27)年2月に亘り、GPO技術者・管理者、タイ国規制当局関係者およびGPO関連タイ国養鶏業者の当所での研修を実施した。これらは、製造、品質管理、品質保証および工業プラントの建設管理など広範囲に亘る研修であった。

また、2010(平成22)年12月から、当所技術者・専門家のGPOへの派遣による実地支援を2014(平成26)年12月までに実施した。

第1段階の支援の目標は、各型原液のパイロットプラントでの製法および品質管理方法の構築と確立であった。これについては、2013(平成25)年4月に3連続バッチのプロセスバリデーションを完了し、ほぼ計画通りに支援目標を達成した。

第2段階の支援では、工業化スケールアップに適した製法を構築することを目標とした。ここにおいては、GPOが設計・設定した工業プラントの機器設備仕様を背景として、ウイルス接種工程での卵の消毒方法の変更などの検討を2013(平成25)年下期から2014(平成26)年9月に亘り指導・支援した。

他方、開発計画上の問題としては、工業プラント建設(タイ国サラブリ県)について、2012(平成24)年秋からの工事中断による大幅な遅延が大きな問題となった。工事中断の原因は、GPOと建設業者間のトラブル発生と工事再開に必要な追加工事予算の閣議承認が遅れる事態が発生したことであった。特に後者については、2013(平成25)年秋に勃発した反政府運動によるタイ政情の長期混乱が大きく影響した。

工業プラントでの工業製法の構築およびそのプロセスバリデーションの完遂が支援の最終目標であったので、工業プラント建設の遅延は、そのまま当所の支援期間の延長につながることとなった。その後は、支援を縮小して継続することとした。

2014(平成26)年4月末には、GPOプロジェクト統括責任者から、支援中断・中止の回避策として、当面の開発目標をパイロットプラントでの製造承認取得へと方針の変更を行い、その後一変申請によりサラブリ県の工業プラントへ製造サイトチェンジを行うという計画が提案された。当所は、この計画の達成のために2015(平成27)年12月末のパイロットプラントにおけるプロセスバリデーション終了まで支援を継続する意向を示した。

GPOは2015(平成27)年1月にこの計画変更を正式決定したので、同年3月の両社トップ会議(合同管理委員会会議)において、変更計画の実現性の確認を行うとともに、上記の当所の支援継続の可否決定が行われた。

工業プラントの建設工事再開については、2014(平成26)年5月のタイ軍部によるクーデター後の政情安定化ののち、やっと同年12月初旬にタイ暫定内閣により追加予算の承認が行われ、2015(平成27)年前期に工事再着工、2016(平成28)年下期に竣工の見込みとなった。(後記:2018〈平成30〉年7月に技術支援を終了した。)

第3章
動物用ワクチン事業のこの20年の歩み
［1996（平成8）年～2015（平成27）年］

1. 動物用ワクチン事業の展開

1）動物用ワクチン事業部門の組織変遷

1948（昭和23）年に発生した京都ジフテリア禍事件は、人体用ワクチン事業のみを基盤としていた当所にとって、経営危機を招くことになり、これを教訓として第二の柱となる動物薬事業への進出を決意した。1950（昭和25）年8月24日に動物用医薬品製造業の認可取得に始まり、同1950年10月1日の動物用製剤の製造開始に伴い、翌1951（昭和26）年5月10日の組織改編において動物用製剤部を新設し、動物薬事業がスタートした。1954（昭和29）年9月18日には、動物用製剤部に動物製剤室、免疫・採血室および試験豚飼育場を組織した。

1956（昭和31）年7月1日の課長制導入時に、動物用製剤部には豚コレラ・狂犬病・破傷風・炭疽課、鶏痘・ワイル・蛇毒・豚丹毒課、ツベリクリン・血液血清課および気腫疽課を設置した。その後、1962（昭和37）年4月1日の組織改編時に、豚コレラ課、狂犬病課、破傷風課、ジステンパー課および牛流感課を新設した。

1971（昭和46）年12月21日の抜本的組織改編時に、動物用製剤部を第2製造部と改称し、第1課、第2課、第3課、第4課、研究管理課および阿蘇支所を組織した。1985（昭和60）年10月1日には、開発室を新設した。

1990（平成2）年4月1日の部門制導入時には、生産部門第2製造部は第1課、第2課、第3課、阿蘇支所および開発室となった。1993（平成5）年2月1日には、G棟竣工に伴う業務組替えにより第3課を廃止したが、1997（平成9）年7月1日に、それまで部長付きのメンバーで行っていた既存製品の改善改良業務を担う部署として第3課を復活させた。しかし、2000（平成12）年5月1日には、開発室に統合する形で第3課を再び廃止した。

2002（平成14）年10月1日には、第2製造部から阿蘇支所を病理部へ移管し、また病理部から病性鑑定センターを第2製造部へ移管し病性鑑定室と改称した。

2006（平成18）年7月27日、生産部門の変更により、第2製造部は第2生産部門となった。2007（平成19）年4月1日、業務内容をより的確に表現するよう病性鑑定室を動物臨床検査室へ改称した。2008（平成20）年7月1日には、各課で重複して行っていた「動物用医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（Good Manufacturing Practice：GMP）」管理業務、薬事業務、「動物用医薬品、動物用医薬部外品及び動物用医療機器の品質管理の基準(Good Quality Practice：GQP）」業務などを集約し効率化・強化することを目的として開発管理課を新設した。

2010（平成22）年7月28日、生産部門の変更時に、第2製造部を第1生産部門に統合し第2生産

部門は廃止した。

2012(平成24)年10月1日、生産部門の変更時に、第1生産部門を生産部門に改称し、また第2製造部をワクチン製造3部と改称した。

2013(平成25)年7月1日には、阿蘇支所を病理部からワクチン製造3部へ移管した。

2014(平成26)年4月1日には、製造、開発および営業の機能を統合した事業部門制が導入され、動物薬事業部門は、開発部、製造部、営業部および事業推進部の4部体制とし、開発部は開発課の1課体制、製造部は第1課、第2課および第3課(阿蘇支所から改称)の3課体制、営業部は営業管理課、営業第1課、営業第2課、東京事務所およびテクニカルサポート課(第2営業部学術課と動物臨床検査室を統合し改称)の4課1事務所体制、事業推進部は事業推進課の1課体制とした。

2)動物用ワクチン事業関連施設などの充実

(1)本所

京町研究所閉所による第2製造部第2課の本所への移転に伴い、1993(平成5)年1月22日に新たな動物用製剤の製造棟として本所S棟横テニスコートおよびグラウンド跡地にG棟が竣工した。鉄骨造(S造)の2階建て、竣工時の建築面積は3,209.306m^2、延床面積は5,021.976m^{2}となっている。1階は細菌培養プラント、乳化プラント、オイルアジュバント製剤の充填および包装ライン、製品冷房倉庫など、2階は清浄度クラス10,000の作業エリアを持つ複数の無菌室、洗浄室などからなり、本館に配置されていた製造施設の一部を移設した。2階に配置された各無菌室はパスルームや消毒室といった前室を通してクリーン廊下およびダーティー廊下に接続されており、各室間で適切な差圧を保つように管理されている。また、ウイルス培養で使用した器具の動線をワンウェイとすることで交叉汚染を防いでいる。限られたスペースで異なる製剤の製造を並行して行うことを可能とした。

G棟外観(北方向より望む)

細菌培養施設Bプラント

G棟の使用開始により、動物用ワクチン製造設備の充実が飛躍的に図られ、後のGMPへの対応もスムーズに実現することができた。

(2)菊池研究所(テクニカルサポート課)

テクニカルサポート課は、以下の4つの業務を遂行している。

①営業との協業による農場の生産性向上のためのテクニカルサポート。すなわち、抗体検査や病原学的検査および農場同行による農場衛生対策支援。

②野外における疾病の病態、疫学調査などを通した新製品シーズ発掘。

③阿蘇支所SPF動物のモニタリング。

④人体用インフルエンザワクチン製造卵生産用種鶏のモニタリング。

当課の起源は、1985(昭和60)年10月1日の組織改編で臨床病理部を新設したのに伴い、それまで研究開発部鶏病チームを中心に行っていた病性鑑定業務を新たに臨床病理部病性鑑定センターとして独立させたことに遡る。その後、1990(平成2)年4月1日の部門制導入に関する組織

改編時に、薬事部門病理部の所属となった。

病性鑑定センターの設立以来、常に新しい検査項目や技術の導入、検査方法の改良、作業の合理化など、技術面からの生産性向上を図ってきたが、事務作業については基本的に手作業でありオフィス・オートメーション（OA）化が遅れていた。そこで、先ず鶏の抗体検査について、1995（平成7）年10月からOA化に取り組んだ。病性鑑定センター、営業部学術1課、同管理課、電算室、および外部専門業者からのメンバーによる開発プロジェクトで取り組み、本格稼働となった1997（平成9）年3月からは、検査報告書やワークシートの自動作成、各端末から検査の進捗状況や成績の把握が可能となった。

豚の抗体検査については2004（平成16）年1月から開発に取り組んだが、既に鶏の抗体検査システムが稼働していたため、約9ヵ月間で本格稼働にこぎ付けられた。これらのシステムが稼働したことにより、報告書提出の迅速化や、情報を営業活動や学術活動に活用しやすくなるといった効果が得られた。

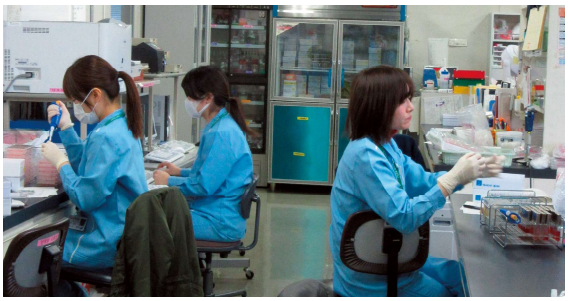
2004（平成16）年1月に山口県の養鶏場で高病原性鳥インフルエンザ(AI)の79年振りとなる国内発生があった。その監視体制を強化するため当年度から都道府県の家畜保健衛生所において、AIウイルス（AIV）モニタリングのためゲル内沈降反応（AIゲル沈）による抗体検査が開始された。

この検査に必要となるAIゲル沈抗原および指示血清は、当初、独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所が製造し、各都道府県に配布していたが、2008（平成20）年度からこの業務が民間企業へ委託されることになった。動物臨床検査室はこれを受け、2010（平成22）年度までの3年間、AIゲル沈抗原を27万2,880検体分、指示血清を31万240検体分製造し配布した。その後本業務はアドテック株式会社に委託された。

2014(平成26)年4月1日の事業部門制導入時には、臨床検査と学術活動を連携させることを目的に営業部門の学術担当課と合併し、動物薬事業部門営業部テクニカルサポート課として活動を始めた。

なお、研究開発部鶏病チームの頃から2014（平成26）年現在に至るまで、野外検査材料から分離した病原体により樹立された製造用株および製品は、8株、19製剤にも及ぶ。2007（平成19）年からは豚疾病に関する検査も充実させており、今後も農場の病態調査を通して、新製品の製造用株となる可能性のある病原体を収集し、新製品開発に貢献することが期待されている。

アビテクトシリーズ発売記念講演会


検査業務風景

(3)阿蘇支所（動物薬事業部門製造部第3課）

動物薬事業部門製造部第3課では、人体用抗毒素製剤の原血漿および原血清の製造、並びにSPF（Specific Pathogen Free：特定病原微生物不在）動物の生産を主たる業務としている。施設として、抗毒素製剤製造用の厩舎のほか、SPF鶏を飼育する鶏舎を4棟（3棟が稼働中）、SPF豚舎1棟を保有している。

冬期は寒さも厳しく、動物舎の暖房のため重油ボイラーを使用するが、2002（平成14）年4月末にSPF豚舎用ボイラーの重油消費量が例年と比べて多いことに気付いた。貯蔵タンクの周辺を点

検したところ、地面にオイルの跡が発見された。現場を掘削して調査したところ、送油管に経年変化によると思われる1mm程度のピンホールが2ヵ所確認されたことから、阿蘇町役場など関係官庁に対し事故届出を行った。

漏洩量は前年度の使用実績との差から約30kLと推定された。すぐさま地質調査専門業者に詳細調査を依頼した。5月から8月にかけ行った調査では、漏洩した重油は土壌中であまり拡散することなく深度約17m地点にある地下水面まで達していた。地下水面に達した重油はさらに地形勾配に沿って拡散していたが、下流75m地点では僅かな油膜程度であり汚染範囲は阿蘇支所内に留まっていることが分かった。土壌中に留まっている重油も今後は雨水とともに地下水へ漏出すると考えられ、拡散を防ぐためには汚染土壌の早急な除去が必要と判断し、10月から掘削、除去を開始した。掘削途中で阿蘇特有の強固な岩盤に阻まれ、汚染土壌除去完了までに約6ヵ月間を要した。また、産業廃棄物として処理した汚染土壌は約1,240tにも上った。

このような環境汚染事故を二度と起こさないように、重油使用量管理の徹底とともに重油タンクの送油管を点検可能な露出配管に変更したほか、阿蘇支所全般にわたって環境管理項目、目標、方法、担当者などを定めるなど、環境に係る施設・設備の運用体制を構築した。

2003（平成15）年4月に、事業活動による公害および微生物による健康被害の発生を未然に防止し、自然環境の保全と地域住民の生活環境を確保することを目的として、阿蘇町（2005年2月から阿蘇市）と環境保全協定を締結した。協定の適正な運用を図るため、年1回、地区住民代表、阿蘇町、枳（げず）・永草地区居住町議会議員（阿蘇市発足後は市議会議員）、熊本県阿蘇保健所などを委員とする環境保全協議会を開催している。協議会では毎年の公害等防止計画書や1年間の環境関係項目の測定結果などについて報告を行い、委員から意見などを伺っている。

2002（平成14）年、千葉県血清研究所の閉鎖に伴う抗毒素製剤の承継対応の一環として増改築工事を同年3月から11月にかけて実施した。厩舎・堆肥舎は阿蘇の自然環境との調和をコンセプトとし、外輪山の稜線に溶け込むような牧歌的な外観を持った施設となった。内部は機能性を重視し、最大40頭の馬を収容でき、デリケートな馬の性格を考慮した仕様となっている。さらに、SPF動物生産施設として、管理棟であるC棟および飼料の滅菌などを行うC6棟の新築、さらに支所全体の景観工事も行うなど、これまでの支所のイメージが大きく変わった。

阿蘇支所正門から事務棟を望む

新厩舎外観

3）中国合弁事業の展開と終結

（1）中国合弁会社の立上げ

中国合弁会社事業のきっかけは、1993（平成5）年11月に元農林水産省動物医薬品検査所所長が来所し、黒龍江省生物製品一廠（以下、一廠と略）への動物用ワクチンに関する技術指導を要請されたことに始まる。当時、中国では凍結ワクチンが主流で凍結乾燥ワクチンは珍しく技術的に遅れていたため、ハルピンまで進出してきた外資系動物ワクチンメーカーに対して国営企業の一廠が強い危機感を抱いていたものと思われる。

これを受けて、1994（平成6）年6月に当時の担当理事が一廠を訪問したところ、技術指導と同

時に合弁会社設立への参加を要請された。同1994年11月に再訪問し、合弁会社構想を詰めたところ、化血研からの技術で製造される製剤は合弁会社で製造し、従来品は一廠で製造することで互いに協力することになった。本事業は同年12月の常勤理事会で承認された。

しかし、当所の管轄省庁であった厚生省（後、2001年1月に厚生労働省へ改称）は、財団法人の海外進出に難色を示したため、（株）化血研の事業とすることで厚生省の了承が得られた。1995（平成7）年7月の常務会では、（株）化血研が投資事業主体で、（財）化血研は技術的援助をすることが決まった。

(2)中国合弁会社「日中合資・黒龍江化血研生物技術有限会社」の設立

1996（平成8）年3月に（株）化血研と一廠との間で契約書が取り交わされ、出資比率50：50の「日中合資黒龍江化血研生物技術有限会社」が一廠の敷地内に設立された。この時、初代総経理と副総経理を一廠側から、（株）化血研側からは副総経理を置くことになり、当時の生産管理部長が（株）化血研に出向し、初代の日方副総経理に就任した（**図1**）。

合弁会社の目的は、一廠が保有する品目（MD〈マレック病〉、IBD〈鶏伝染性ファブリキウス嚢病〉、Reo〈トリレオウイルス〉およびAE〈鶏脳脊髄炎〉に対するワクチン）を当所の技術で応用改良して中国内で販売することであったが、その後日本で登録済の品目の方が中国で早期に登録できることが判明し、当所のMD（HVT)生ワクチン、IBD生ワクチン（K株）、ND〈ニューカッスル病〉・IB〈鶏伝染性気管支炎〉混合生ワクチン（弱毒練馬株）、IB生ワクチン（TM–86w株）およびILT（鶏伝染性喉頭気管炎）生ワクチンの5品目が追加された。合弁会社の製造棟が着工され、研修生が当所に派遣された。製造棟は1997（平成9）年7月に竣工し、翌1998（平成10）年3月に「獣薬製造企業GMP合格証」が交付されて中国で最初のGMP施設が誕生した。実験動物場、動力分廠および監察室の3部門は一廠と共同運用された。

当所5品目のうち、IBD生ワクチンが1998（平成10）年11月に正式に許可され、合弁会社の第1号製品として同1998年12月に上市した。

合弁会社正門

合弁会社工場

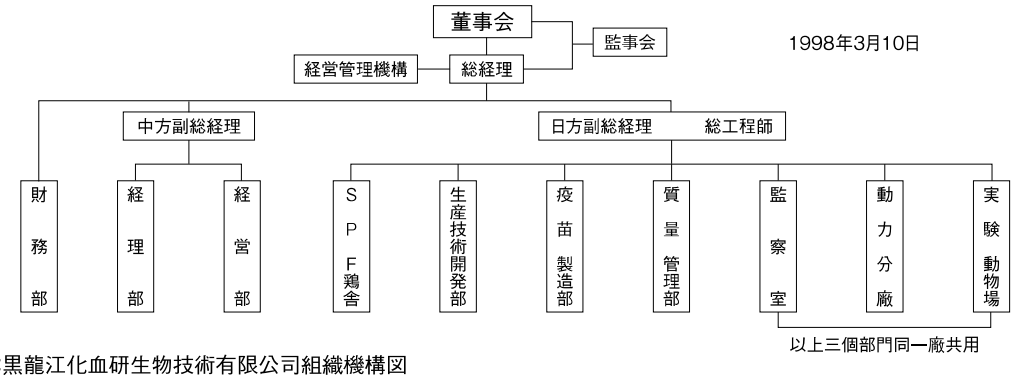


図1:黒龍江化血研生物技術有限公司組織機構図

合弁会社製IBD生ワクチン

(3)経営悪化

1999(平成11)年頃の合弁会社は課題が山積していた。製品がIBD生ワクチン1品目だけであったため、製造施設の稼働率が低く、流動資金が不足していた。また、一廠と製品や共同運用部署で不協和音が生じていること、生ワクチンへのSPF卵使用義務化や2005(平成17)年に公布される中国の動物用医薬品GMP省令などへの対応などが求められた。

1999(平成11)年に投資事業主体である(株)化血研が解散することになったため、保有する合弁会社の財産を(財)化血研が引き継いだ。

合弁会社期待の第2号製品であるMD乾燥生ワクチンが1999(平成11)年5月に正式に許可された。IBD生ワクチン(K株)の売上げは、中国全土でIBDが猛威を振ったこともあり発売当初は順調に伸びた。しかし、K株は弱毒株であったことから、他社の中等毒株などに比べて移行抗体の影響を受けやすく、ワクチンブレークが問題となり補償問題に発展するケースもあった。発売後1年も経たずにIBD生ワクチンの売上げが急速に低下し、経営の悪化に拍車が掛かった。

(4)日方総経理体制による経営改革

2001(平成13)年に、日方副総経理が日方で初めて総経理に就任した。これに伴い合弁会社の目的を中国国内向けだけでなく、当所動物製剤の生産拠点として位置づけることになった。中国的管理と日本的管理の融合(人事制度、成果配分、教育、罰金制度など)を図り、社員流出を防止することを経営再建策とした。一廠は同2001年末に、ハルピン市が出資する民間(有限)会社の哈葯集団に加盟することになり、その管理が黒龍江省畜牧局から哈葯集団に移管されたため、哈葯集団および一廠との信頼関係を構築しながら、中方に干渉されない自主独立路線を目指すことになった。

当所動物製剤の生産拠点化の第一弾として、2001(平成13)年から産卵低下症候群に対するEDS-76不活化ワクチン原液の輸出を開始した。しかし、原液の品質が安定するにはさらに数年を要し、当所からも技術者派遣や研修生受入れなどの継続的な技術支援を実施した。さらに当所では、2003(平成15)年4月に「合弁会社活用推進ワーキンググループ」を発足させ、第2製造部の中期経営計画に掲げた「中国合弁会社を化血研の製造拠点」を受け、早期製造体制の立上げ、EDS-76原液の製造および品質の向上と同原液の円滑な輸入、中国合弁会社の活用推進に係る将来性(特に製造原価低減、品質向上および適量生産)の検討を開始した。

2001(平成13)年の時点では、IBD生ワクチンは販売を中止し、MD乾燥生ワクチン1品目になった。2003(平成15)年3月にMD凍結生ワクチンおよびILT凍結生ワクチンが正式に承認され、承認品目としては4品目になった。しかし、同2003年11月に中国におけるGMP更新問題が浮上し、弱毒生ワクチン製造設備として許可されるものの、不活化ワクチン製造施設や溶解用液製造ラインとしては認められないことが明らかになった。

鶏用生ワクチン6製剤(IBD、ND・IB、IB〈弱毒練馬株〉、IB〈TM-86w株〉、ND〈MET株〉およびND)の試作品を化血研に輸入したが、保存安定性などの品質に問題がみられた。合弁会社の売上げの半分を占めるEDS-76不活化ワクチン原液は、「オイルバックス7」に使用するには力価が不足していた。

(5)合弁会社の再編問題

中国の国有企業民営化政策により、2003(平成15)年末に、一廠に対してハルピン市から民営

化（株式会社化または有限会社化）の指導があり、黒龍江省政府の一廠に対する所有権をハルピン市に払い下げるなどして国の出資割合を原則30％以下にすることが求められた。

2004（平成16）年から合弁会社製品の販売を一廠に全面委託したが振るわなかった。原因は合弁会社のMD3型（HVT）ワクチンが他社のMD1型ワクチンに比べて効果が弱く、養鶏場でワクチンブレークが発生し、賠償問題が発生したことなどであった。

同2004年6月に、合弁会社は生ワクチン製造所としてGMP承認を取得した。日本では、2005（平成17）年に合弁会社製鶏用生ワクチン8品目（EDS不活化原液、ND、IB、NND、NB、TML、IBDおよびMD）の輸入承認申請が許可された。しかし、GQP省令施行に伴い、移行措置として合弁会社を海外製造所としてみなし認定されたため、5年以内に農水省のGMP査察・審査を受けて、本認定を取得する必要が生じた。

当所としては、再合弁により一廠の新工場（2005〈平成17〉年10月に生・不活化のGMPライセンス取得）でEDS–76不活化ワクチン原液の製造を行い、海外製造所として農水省に本認定してもらう計画であった。そのため、2005（平成17）年3月に再合弁基本覚書を哈葯集団と締結し、再合弁の期限を2005年末とした。しかし、一廠が中国政府から鶏用新型インフルエンザワクチンの製造工場に認定されたことで、再合弁計画が中方から一方的に中止された。外資系企業は政府の指定工場になれないことが主な理由であった（図2）。

2006（平成18）年1月に、中国の動物用医薬品GMP省令が施行され、生ワクチンと不活化ワクチン原液はそれぞれ別個の施設で製造することが義務付けられた。そのため、生ワクチン製造のGMP承認しか取得していない合弁会社の施設では、EDS–76不活化ワクチン原液の製造ができなくなった。当面の措置として、一廠のGMP新工場の不活化4ラインのうち1ラインをEDS–76不活化ワクチン原液の生産に提供してもらった。EDS–76不活化ワクチン原液の品質は、化血研からの数度に亘る技術者派遣支援により、「オイ

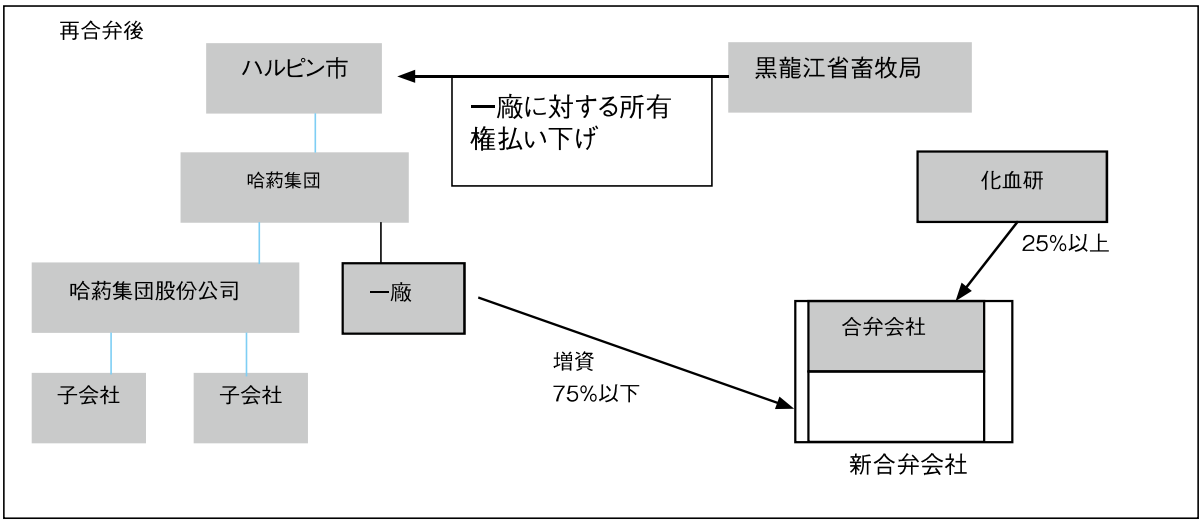


図2:再合弁後の関連組織図

ルバックス7」にも使用できるまでに改善された。

(6)中国からの撤退

中国政府の指導により、鳥インフルエンザワクチン生産期間中は他の不活化ワクチンが生産できないことになった。そのため、一廠での鳥インフルエンザワクチン生産に伴い、2006(平成18)年末から合弁会社の重要な収入源であるEDS–76不活化ワクチン原液の生産が事実上不可能になった。

一廠・合弁会社・化血研の間の信頼関係は修復困難なままで、合弁会社の赤字が好転する目処が立たない状況で経営を続ければ従業員への経済補償も難しくなることが予想された。また、化血研のプラント改造工事で化血研におけるEDS–76不活化ワクチン原液製造が可能になったこともあり、当所から合弁撤退を申し出たところ、2007(平成19)年3月の董事会で了承された。同2007年5月に化血研の持分を一廠に譲渡し、撤退が完了した。

4)第128回日本獣医学会学術集会(1999年)の司宰

1999(平成11)年10月13日～15日の三日間、熊本市民会館、熊本市国際交流会館および熊本市産業文化会館を会場とし、化血研司宰による第128回日本獣医学会学術集会が開催された。この学術集会は日本獣医学会が主体となり開催されるもので、1922(大正11)年の第1回以来、ほぼ年に2回開催されてきた。

司宰機関は獣医学部(学科)を持つ大学が主に担当してきたが、大学以外では、農林水産省家畜衛生試験場(後に、独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所)や国立公衆衛生院などの公的機関を除けば化血研のような民間法人が担当することは非常に珍しかった。それまでの化血研の獣医学領域での研究業績が広く認められたことの証でもあり、動物薬部門が設立されて以来先人達が積み重ねてこられた努力と業績が評価された結果でもあった。

当所による司宰は1996(平成8)年に打診があり、受諾することになった。その後、所内に運営委員会とその下部組織であり実行部隊の準備委員会を結成し、3年間、開催に向けて周到に準備を行った。学術集会開催期間は台風シーズンでもあり、期間中の天候が心配されていたが、台風も接近せず、10月とはいえ熊本は残暑厳しく、学術集会期間中に最高気温30.5℃を記録した。北日本からの参加者には厳しい環境であったと思われるものの天候には恵まれた。

最大の課題は、プログラムの編成であり、三日間の期間中に演題プログラムをどのように組み込むかに最も苦心した。学術集会本部の協力を得て、各セクションへの演題の割り振り、発表会場の配分、座長の選定を行ったが、化血研の特色を生かした編成に心がけた。結果的に、参加演題数は教育講演、公開講演、シンポジウム、ワークショップ、一般口頭発表、一般ポスター発表のセクションで667の演題が発表され、参加者は全国から1,331人に及んだ。

なお開催二日目の夜には、交通センターホテルで懇親会が開催され、当時の三角熊本市長の来賓としての出席もあり、約300人の会員が集って盛大に行われた。

伝統ある日本獣医学会の学術集会を熊本市で初めて、化血研の司宰で無事開催し、参加者からは、大学や公的機関の司宰とは異なり、非常に落ち着いた雰囲気で運営されていたと好評であった。

第128回日本獣医学会学術集会風景

学術集会化血研スタッフ

2. 動物用ワクチンの主な製品についての20年

1)鶏用ワクチン

(1)鶏用製剤の展開について

養鶏産業において感染症対策の柱であるワクチンのうち、不活化ワクチンは従来アジュバントにアルミニウムゲルを用いたものであったことから免疫持続期間が短く、十分な免疫のためには頻回の注射が必要であった。また、多くの場合、1種もしくは2種混合ワクチンであったため、複数の疾病に対して十分な免疫を与えるためにはさらに頻回の注射を余儀なくされていた。そのため、ワクチン注射に労力がかかるとともに、飼養管理上、鶏にストレスを与えることが心配され、より免疫持続期間の長い不活化ワクチンおよび1回の注射で多くの疾病が予防できる多種混合ワクチンの開発が望まれていた。

オイルアジュバントが免疫持続期間の延長に有効であることは解っていたが、実験用の試薬として使用されていたフロイント完全アジュバントなどの組成では注射局所反応が大きく、家畜用ワクチンへの適用は困難と考えられていた。

そのような中、海外ではオイルアジュバントを用いた鶏用不活化ワクチンが製品化された。国内でも、1989(平成元)年に抗原が1種のオイルアジュバント加不活化ワクチンが上市され、鶏用不活化ワクチンに新しい時代が訪れた。

当所でも、油や界面活性剤の種類、組合せを検討した結果、油として日本薬局方に収載されている軽質流動パラフィンを、乳化剤として日本薬局方に収載されている界面活性剤を用いることで、高い免疫性を持ち、かつ安全なオイルアジュバントが得られることが解った。さらに、多種抗原を含むワクチンの場合、安全性および有効性だけでなく抗原の干渉現象についても問題を解決する必要があるが、ワクチン調製法を検討したことで、1993(平成5)年に2製剤の製造承認を取得したのを始めとして、多くの鶏用多種混合オイルアジュバントワクチン(製品名:「オイルバックス」)の開発に成功した。

オイルバックスシリーズについては、養鶏現場における注射作業の軽減、さらには対象疾病の防圧に大きく貢献したとして、開発に携わった第2製造部第2課の本田隆、出口和弘、同部第1課の宮原徳治の3氏が平成17年度民間部門農林水産研究開発功績者表彰において農林水産技術会議会長賞を受賞した。

平成17年度民間部門農林水産研究開発功績者表彰式

(2)鶏用不活化ワクチン(オイルバックスシリーズ)

①「オイルバックスReo」、「オイルバックスNB_2」および「オイルバックスNB_2GR」

ニューカッスル病(ND)、鶏伝染性気管支炎(IB)、および鶏伝染性ファブリキウス嚢病(IBD)は鶏の主要な伝染病で、その予防には生および不活化ワクチンが使用されてきた。従来、国内で市販されていたアルミニウムゲルをアジュバントとした不活化ワクチンでは、NDとIBの標準的なワクチネーションプログラムとして、60日齢までに生または不活化ワクチンを3回注射し、以後3ヵ月毎に不活化ワクチンが用いられていた。

一方、ひなはトリレオ(AR)ウイルスに対し初生

から2週までは高感受性であるが、それ以降は抵抗性を持つようになることから、ARの予防として種鶏を免疫することにより、ひなに移行抗体を獲得させ、孵化と同時に免疫が成立するワクチンが求められていた。それまでのアルミニウムゲルを用いたワクチンに代え、1997(平成9)年1月29日に単味不活化オイルアジュバントワクチンとして「オイルバックスReo」の製造承認を得て9月に上市した。

一方、NDおよびIBの2種混合不活化オイルアジュバントワクチンとして「オイルバックスNB_2」を1996(平成8)年11月12日に製造承認を取得し、1997(平成9)年4月に上市した。さらに、2002(平成14)年6月14日にはND・IB2価・IBD・AR混合不活化オイルアジュバントワクチンである「オイルバックスNB_2GR」の製造承認を得て、2005(平成17)年10月に上市した。

なお、第2製造部開発室の高瀬公三は、トリレオウイルス感染症およびその予防に関する研究について、その業績が高く評価され、(財)後藤学術報恩会から平成9年度後藤養鶏学術奨励賞を授与された。

平成9年度後藤養鶏学術奨励賞授賞式

②「オイルバックスEDS−76」、「オイルバックスMG」、「オイルバックス6」および「オイルバックス7」

産卵低下症候群(EDS)はEDSウイルス感染によって起こる卵殻形成不全卵の産出を伴った産卵率低下を主徴とする伝染病である。感染した種鶏からの介卵感染と水平感染によって伝播する。日本では、1978(昭和53)年に鳥取県で最初の発生が報告されて以来、近年まで散発的に発生報告が続いている。

EDSのワクチンとして1987(昭和62)年にアルミニウムゲルを添加した単味ワクチンが承認されたが、免疫持続期間の延長を図るためオイルアジュバントを添加した単味不活化ワクチンを開発し、1996(平成8)年11月12日に「オイルバックスEDS−76」として製造承認され、1997(平成9)年4月に上市し、EDSの予防に貢献してきた。

マイコプラズマ・ガリセプチカム(Mg)感染症はMgの感染によって起こる慢性的な呼吸器病である。本病は全国規模で浸潤しており、死亡や育成率の低下に加え、飼料効率や産卵率の低下など、大きな経済的被害をもたらす。国内では1989(平成元)年以降、Mgについて他社からオイルアジュバントやアルミニウムゲルアジュバントを用いた不活化ワクチンおよび生ワクチンが市販され、ワクチンによるコントロールが可能となった。

当所は、まず増殖性に優れる63−523株を製造用株としたMg単味不活化オイルアジュバントワクチンの開発に取り組み、「オイルバックスMG」として1996(平成8)年8月28日に製造承認を受け、1997(平成9)年2月に上市した。

1993(平成5)年に承認されたND・IB2価・鶏伝染性コリーザ(IC)(A・C型)混合不活化オイルアジュバントワクチン(5混)は採卵鶏農場において急速に普及した。その後、MgおよびEDSワクチンの注射率が高まるにつれ、不活化ワクチンの注射回数は増え、注射液量も5混と併せると延べ1〜1.5mLとなり、鶏へのストレスも問題視されるようになった。

これらの課題を解決すべく、2001(平成13)年3月28日に、5混にMgを加えた6種混合不活化オイルアジュバントワクチン(「オイルバックス6」)と、さらにEDSを加えた7種混合である「オイルバックス7」の2製剤について製造承認を取得し、前者を2002(平成14)年11月に、後者を2001年11月に上市した。

オイルバックス7

③「オイルバックスEDS–76x」および「オイルバックス7x」

EDSについてオイルアジュバントワクチンを販売してきたが、EDSウイルスの培養に発育あひる卵を用いることから、原料の将来にわたる安定確保が課題であった。フランスのVivalis社(後に、Valneva社)が樹立したEB66細胞は、あひるの胚幹細胞由来であるが、細胞について評価の機会を得たことからEDSウイルス培養試験を行ったところ製造用細胞として適していることが確認された。

そこで、EDSウイルスの培養基質をあひる卵からEB66細胞へと変更する開発を行い、EDS単味不活化オイルアジュバントワクチンである「オイルバックスEDS–76x」、およびEDSを含む7種混合不活化オイルアジュバントワクチンである「オイルバックス7x」の2製剤について、2012(平成24)年7月4日に製造販売承認を取得した。

④「オイルバックス5R」、「オイルバックス6R」および「オイルバックス7R」

採卵鶏用の混合ワクチンとして、5～7種混合のオイルアジュバントワクチンを市販してきたが何れも用法は皮下注射であった。臨床現場では投与が容易である筋肉内注射の用法も求められていたが、筋肉内注射では注射局所反応が大きく、残留も長期化する傾向が認められるため、更なるワクチンの改良が必要であった。

鶏伝染性コリーザ(IC)の原因菌である*Avibacterium paragallinarum*(A.pg)はグラム陰性菌であることから、発熱物質であるリポ多糖体(LPS)のワクチンへの混入が避けられなかった。そこで、第2研究部第2研究室において検討された結果、A.pg菌体抗原を大腸菌発現組換え蛋白質であるA.pg AC融合抗原に代えることで混合オイルアジュバントワクチンの注射局所反応が軽減されることが確認された。

そこで、A.pg抗原を菌体抗原からLPSなどを低減したA.pg AC融合抗原に代えた5種、6種および7種混合不活化オイルアジュバントワクチンの開発に取り組み、2013(平成25)年7月30日に、背側部皮下に加え脚部筋肉内を用法とする「オイルバックス5R」、「オイルバックス6R」および「オイルバックス7R」の3製剤について製造販売承認を取得した。

⑤「オイルバックスSET」および「オイルバックスSETi」

英国、ドイツ、米国をはじめとする多くの先進国では、*Salmonella* Enteritidis(SE)汚染卵による食中毒が1980(昭和55)年代から急増し、原種鶏輸出国では1985(昭和60)年頃から、同輸入国では1989(平成元)年頃から増加していた。各国とも汚染鶏の摘発・淘汰を中心とした対策を実施していたが、なかなか効果が得られず、生産段階だけの対策では難しいことが明らかとなり、流通や消費段階までを取り込んだ対策へと変わっていった。

そのような中で、生産段階でのSE対策強化としてはワクチンによる予防対策が最も期待された。サルモネラ属には約2,500種もの血清型があるが、国内におけるヒトのサルモネラ食中毒発生を血清型別にみると、1988(昭和63)年までは長年にわたりO4群に属する*S.* Typhimurium(ST)が最も多かったが、1989年以降はO9群に属するSEが最優位の血清型となっていた。また、多剤耐性サルモネラであるST DT104による食中毒が欧米諸国で急増し、国内でも発生が報告された。

そこで、サルモネラ不活化オイルアジュバントワクチンの開発に取り組み、製造用株としては鶏に対する病原性およびワクチンとしての免疫原性

を考慮し、SE E–926株、SE E–136株およびST T–023株の3株を選定し、オイルアジュバントはオイルバックス共通のものを採用した。実験室内および野外応用試験にて安全性と有効性が確認され、本ワクチンが畜産経営上有用なワクチンとなり得ると考えられたことから製造販売承認を申請し、「オイルバックスSET 」(SET)として2004(平成16)年9月24日に承認を得、2005(平成17)年4月に上市した。

鶏にサルモネラ不活化ワクチンを投与することにより体内臓器中のサルモネラ菌数を減少させ、また、糞便により排出されるサルモネラ菌数を減少させることができるが、ワクチン中のサルモネラのO抗原と感染サルモネラのそれとが異なる場合にはワクチンの効果は認められない(図3)。

国内では1998(平成10)年のSE単味ワクチンの製造承認をはじめに2010(平成22)年までに10製剤が承認されたが、海外を含め何れもSE単味、またはSEおよびST混合不活化ワクチンのみであり、他の血清型を含むワクチンは市販されていなかった。

一方、2000(平成12)年以降の採卵養鶏場でのサルモネラ汚染状況の調査報告をみると、従来問題視されているSEとともにO7群に分類される*S*. Infantis(SI)対策が必要となっていた(表1)。

そこで、SETの製造用株3株のうちSEの1株をSI I–178株に置き換えたサルモネラ3価不活化オイルアジュバントワクチンの開発に取り組み、「オイルバックスSETi」として2011(平成23)年7月25日に製造販売承認を取得し、2012(平成24)年12月に上市した。

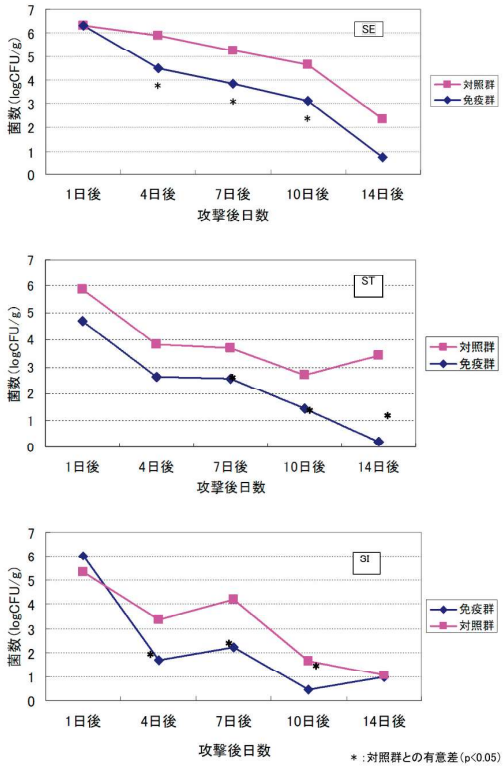


図3:ワクチン免疫鶏の攻撃後の盲腸便内菌数の推移

(3)鶏用生ワクチン(アビテクトシリーズほか)

①「ND生ワクチン“化血研”S」および「アビテクトNB／TM」

NDについては古くから生ワクチンおよび不活化ワクチンが開発され広く使用されてきたために、近年ではNDの発生頻度はかなり低くなっている。ワクチン株としてB1株が古くから使用されてきて

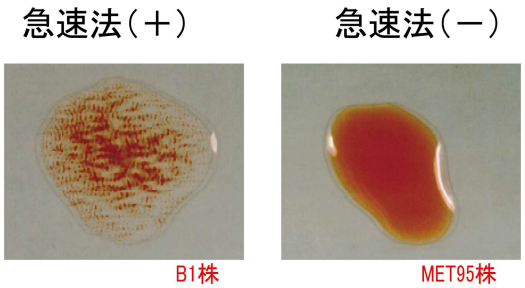
表1:ヒト食中毒由来サルモネラの上位5血清型の推移

	2009 年			2010 年			2011 年			2012 年			2013 年		
	血清型	O群	分離数	血清型	O群	分離数	血清型	O群	分離数	血清型	O群	分離数	血清型	O群	分離数
1	SE	09	232	SE	09	312	SE	09	278	SE	09	142	SE	09	114
2	SI	07	90	SI	07	67	SI	07	91	SI	07	66	Thompson	07	42
3	Thompson	07	69	Thompson	07	55	Saintpaul	04	78	ST	04	64	SI	07	36
4	Saintpaul	04	68	ST	04	47	Thompson	07	58	Thompson	07	49	ST	04	23
5	ST	04	53	Saintpaul	04	31	ST	04	55	Saintpaul	04	32	I 4:i:-	04	22
	その他		381	その他		393	その他		409	その他		439	その他		212
	合計		512	合計		905	合計		969	合計		792	合計		449

(国立感染症研究所細菌部　病原微生物検出状況、2014 年 10 月 2 日現在報告数)

おり、病原性も低く、点鼻、点眼、飲水、噴霧などのルートで投与できるが、飲水投与では鶏の抗体産生が低くなる傾向にあった。

1995（平成7）年に野外のブロイラー鶏から弱毒のNDウイルスMET95株を分離した。本株は、鶏に投与するとき、B1株よりも少ないウイルス量でB1株と同等以上のHI（赤血球凝集抑制）抗体産生能を有し、既知のワクチン株あるいは野外株と明確に区別できるHA（赤血球凝集）能を保有していることなどが明らかとなった。そこで、MET95株を製造用株として用いたND生ワクチンの開発に取り組み、2001（平成13）年9月7日に「ND生ワクチン“化血研”S」の製造承認を取得し、2002（平成14）年7月に上市した。



従来ワクチン株とのHA凝集像の比較

NDおよびIB生ワクチンは、何れも幼雛期に複数回投与されるのが一般的である。しかし、NDVとIBVは鶏体内で干渉するため、それぞれ単味生ワクチンを使用する場合はワクチンプログラムの設定が困難な場合が多い。ND生ワクチンとIB生ワクチンをある混合比で混合した場合には、ウイルス間の干渉を減少させ、NDおよびIBのそれぞれの有効性を確保することが可能となり、多くのND・IB（NB）混合生ワクチンが開発され使用されてきた。

IB生ワクチンについては数種類の血清型のワクチンが国内で開発、上市されているが、NB混合生ワクチンに使用されているIBウイルス株はほとんどがマサチューセッツ型に属する血清型株であった。IB生ワクチンは異なる血清型株のワクチンを複数回投与する場合が多いため、ユーザーにIBワクチン株選択の幅を広げることを目的に、NDウイルスMET95株とIBウイルスTM–86w株を用いてNB混合生ワクチンの開発に取り組んだ。有効性および安全性が確認されたため「アビテクトNB／TM」の製造販売承認を申請し、2009（平成21）年10月21日に承認を得て、2011（平成23）年4月に上市した。

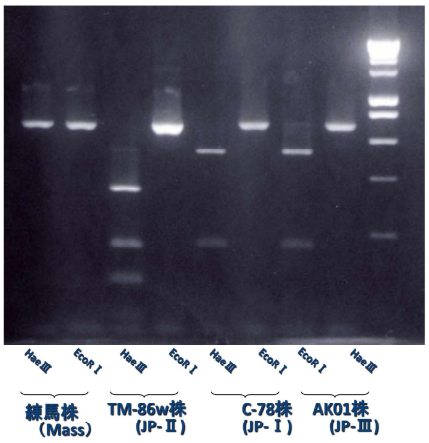
②「アビテクトIB／AK」および「アビテクトIB／AK 1000」

IBウイルスはコロナウイルス科に属するウイルスで、中和抗原領域であるスパイク（S）蛋白遺伝子は変異頻度が高く、そのためIBウイルスの血清型は多様である。

1980年代初頭まで国内のIB生ワクチンの血清型はマサチューセッツ型であったが、1980年代中盤よりマサチューセッツ型のワクチン株では防御できない野外株の出現が報告されるようになった。1988（昭和63）年以降、マサチューセッツ型とは異なる抗原性を有する数種類の生および不活化ワクチンが開発、上市されたが、野外におけるIBウイルスの血清型が多様であるためIBを十分に防圧しているとはいえず、養鶏家から新しい血清型のワクチン開発が要望されていた。

そこで、既承認のワクチン株抗体との中和反応性の低い株の中から、S蛋白遺伝子の一部を用いたRFLP（Restriction Fragment Length Polymorphism：制限酵素断片長多型分析）法により、1997（平成9）年以降出現した特徴的な切断パターンを示すグループの株を選択し、AK01株を作出した（表2）。

この株を用いて生ワクチンの開発を行い、2009（平成21）年4月30日にIB生ワクチン「アビテクトIB／AK（2,000羽、3,000羽、5,000羽、10,000羽）」および「アビテクトIB／AK 1000（1,000羽）」の製造販売承認を得て、2010（平成22）年1月に上市した。AK型流行地域の多くの農場で使用され、評価を得ている。



各ワクチン株の制限酵素切断パターン

表2:ワクチン株間の交差反応性

株	血清型	各抗血清での中和指数				
		練馬	TM-86w	C-78	AK01	4-91
練馬	マサチューセッツ	6.8*	2.0	1.4	1.5	1.5
TM-86w	TM-86	1.4	5.4	1.8	1.4	0.8
C-78	C-78	2.0	2.0	4.0	0.6	1.2
AK01	AK01	1.8	2.2	1.4	5.2	0.8
4-91	4-91	1.6	0.6	1.4	1.4	5.0

＊ ウイルス希釈法で求めた指数を示す

③「アビテクトIBD／TY2」

IBDの原因ウイルスであるIBDウイルスは交差中和試験により血清型1と血清型2に分類されるが、鶏に病原性を示すのは血清型1のみである。血清型1はその病原性と抗原性状により、従来のclassical type(従来型)、病態が従来型に類似するが抗原性状が異なるvariant type(抗原変異型)および従来型や抗原変異型と比較して高い死亡率を示すvirulent type(強毒型)に大別されるが、国内において抗原変異型の流行報告はない。

一方、国内で市販されているIBD生ワクチンには、主として弱毒タイプと中等毒タイプの2種類があり、それぞれ強毒型に対する有効性や鶏に対する安全性が異なる。

当所はIBDに対して弱毒タイプに分類されるIBD K株を製造用株とした「IBD生ワクチン“化血研”L」を販売しているが、強毒株に対する有効性は中等毒タイプのワクチンより若干劣る。また、養鶏場で強毒株が流行するとその防圧には中等毒タイプのワクチンが非常に効果的である(図4)。

こうしたことから、2002(平成14)年に野外のブロイラー農場でおとり鶏試験を実施し、分離したIBDウイルスTY2株を出発材料としてワクチン株TY2C株を作出した。このTY2C株を主剤として中等毒タイプのIBD生ワクチンを開発し、2011(平成23)年3月30日に「アビテクトIBD／TY2」として製造販売承認を取得し、同年11月に上市した。

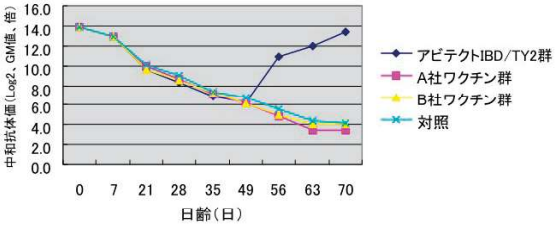


図4:高移行抗体陽性鶏に対する各社ワクチンの有効性

④「アビテクトMD1」および「アビテクトHVT」

マレック病(MD)は、MDウイルスの経気道感染に起因するTリンパ球の腫瘍性増殖を特徴とする鶏の疾病である。原因ウイルスであるMDウイルスは、腫瘍原性を持つ血清型1および腫瘍原性を持たない血清型2があり、さらに抗原的に類似した非病原性の七面鳥ヘルペスウイルス(HVT)が血清型3に分類されている。

当所は、これまで血清型3に分類されるHVT YT-7株を製造用株とした「マレック病生ワクチン“化血研”」を製造販売してきたが、容量として1,000羽のみであった。多数羽注射に対応するため、同じ製造用株で2,000羽および4,000羽の製造も可能とするライセンス内容で製造販売承認を申請し、「アビテクトHVT」として2012(平成24)年7月4日に承認を得た。

HVT単味ワクチンの超強毒株に対する有効性は、血清型1の単味生ワクチンまたは血清型2と血清型3を混合した2価生ワクチンより若干劣るという報告があり、鶏胚細胞培養弱毒MDウイルスCVI 988K株を主剤とした鶏初生ひな皮下注射および発育鶏卵内注射用生ワクチンである「アビ

テクトMD1」を開発し、2010（平成22）年1月20日に製造販売承認を得て、同年11月に上市した。

2）豚用ワクチン

（1）「スイムジェンART$_2$」

豚の萎縮性鼻炎（AR）は、鼻甲介骨萎縮や顔面の変形（鼻曲り、狆面）といった特徴的な病変を示す、伝染性の豚の慢性呼吸器病である。以前は*Bordetella bronchiseptica*（Bb）が単独でARを発病させる主因菌であり、毒素原性*Pasteurella multocida*（Pm）は二次病原体としてそのARを悪化させるとされていたことから、十分なBb対策を施すことが、毒素原性Pm対策にもなるという考えが主流であった。

当所では、1987（昭和62）年にBb弱毒株を主剤としたAR生ワクチンの販売を開始したが、ワクチン接種豚にAR症状がみられるという症例が各地から寄せられ、その原因究明に当たった。野外調査や実験的に感染試験を重ねるなかで、Pmは定着因子を保有していないものの、定着しやすい環境が鼻腔内に形成されていれば必ずしもBbの先行感染がなくともARが起こり得る、つまり毒素原性PmもARの一次病原体であるとみなされた。さらにその知見を発展させ、子豚のARに対して優れた防御効果をもたらすトキソイド型のワクチン開発に成功し、1998（平成10）年2月27日に「スイムジェンART$_2$」として製造承認を得て、1999（平成11）年1月に上市した。

2009（平成21）年には、養豚において重要な生産性阻害疾病となっているARの予防に供する優れた防疫資材を提供することでわが国の養豚産業の振興に多大の貢献があったとして、本ワクチンおよび「豚パスツレラトキソイド“化血研”」の開発に携わった第2製造部開発室の河合透並びに病理部阿蘇支所の牛島稔大に対して日本豚病研究会から藤崎優次郎賞が贈られた。

日本豚病研究会藤崎優次郎賞授賞式

（2）「スイムジェンTGE／PED」

豚流行性下痢（PED）は、豚伝染性胃腸炎（TGE）とともに嘔吐および水様性下痢を主徴とする豚の感染症である。TGEは国内では1956（昭和31）年に初めて発生し、その後全国的に蔓延している。発生当初は年間数万頭が死亡するなど養豚界に大きな被害をもたらした。当所は1972（昭和47）年11月にTGE単味生ワクチンの製造承認を得て実用化し、防疫に成果を挙げてきた。

一方、PEDは1971（昭和46）年にイギリスで初めて報告された。わが国では1980年代前半にPEDを疑う症例が初めて報告され、1982（昭和57）年から1984（昭和59）年にかけてほぼ全国にわたって流行の発生がみられた。その後、1980年代後半には報告がなかったが、1993（平成5）年から各道県で流行の発生がみられ、1996（平成8）年には、9道県102戸、発病頭数8万頭、死亡頭数約4万頭に及ぶ大規模な流行が発生した。

国内では同1996年にPED単味生ワクチンが実用化された。当所は、同1996年に発生した野外症例からPEDウイルス株を分離し、この株から弱毒96–P4C6株を作出した。豚における免疫・攻撃試験によってその有効性が確認され、本株と既承認のTGE単味生ワクチンの製造用株である浮羽株を用いてTGE・PED混合生ワクチンの開発に取り組み、「スイムジェンTGE／PED」として2005（平成17）年3月9日に製造承認を得て、同年10月に上市した。

2013（平成25）年9月に、国内では7年振りとな

るPEDの発生が沖縄県で確認された。同年11月には茨城県でも発生があったが、その発生は豚の密集地帯である茨城県においても単発であったことから、大きな流行になるとは予想されてはいなかった。しかし、同年12月に鹿児島県および宮崎県で発生がみられた以降に流行が拡大し、2014（平成26）年8月時点で、発生は38道県816件になり、発生頭数約121万、死亡頭数約37万にも及ぶ爆発的な流行となった（図5）。

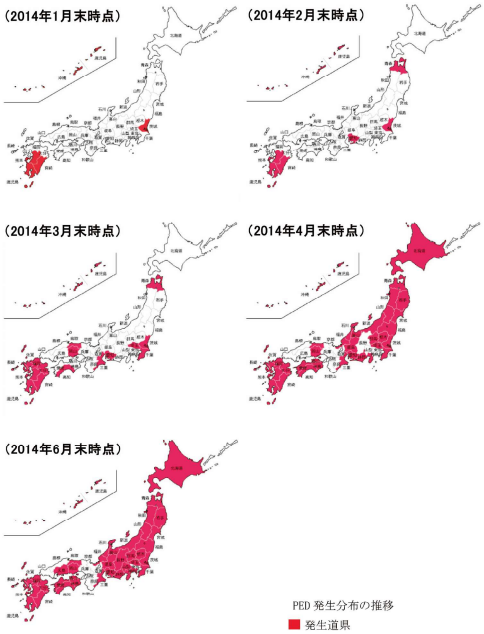


図5:2014年のPED発生拡大図

ウイルス遺伝子の解析によると、この流行株は過去に国内で分離された流行株とは異なり、2013（平成25）年4月以降に米国で流行しているPEDウイルス株と近縁であることが分かった。流行株に対する既存ワクチンの有効性について危惧する声が野外より挙がったことから、当所では、鹿児島県での発生例から分離した株を攻撃株とした豚免疫・攻撃試験によるワクチン評価試験を緊急実施し、有効であることを確認した。

流行当初は必要とする農家にワクチンが行きわたらず混乱が生じたが、当所を含むワクチンメーカー2所社の大幅な増産と農林水産省のワクチン供給管理への関与および防疫協議会の開催により、ワクチンの流通は落ち着きを取り戻した。

PED流行下で行われた防疫協議会風景

(3)「動物用日脳ワクチン“化血研”」および「動物用日脳TCワクチン“化血研”」

当所の動物用日本脳炎ワクチンは豚および馬を対象に開発し、当初はマウス脳培養中山株薬検系を製造用材料として使用していたが、2002(平成14)年3月22日には、人体用日本脳炎ワクチンで使用していたマウス脳培養北京–1株不活化抗原を主剤とする「動物用日脳ワクチン“化血研”」の製造承認を取得し、2003(平成15)年2月に上市した。

当該抗原を主剤とするワクチンのヒトへの安全性および有効性は確立されているものの、マウス由来感染性因子の混入の危険性リスクを完全には回避できないこと、製法上、大量処理が困難であることなど様々な課題があったため、動物用も人体用に合わせ、既に人体用ワクチンとして開発されていたVero細胞培養北京株不活化抗原を主剤としたワクチンの開発に取り組み、「動物用日脳TCワクチン“化血研”」として2004（平成16）年12月13日に製造承認を取得し、2007（平成19）年4月に上市した。なお、本ライセンスから、製造用株の名称を人体用ワクチンに合わせて北京–1株の通称である北京株へと変更した。

(4)「インゲルバックPRRS生ワクチン」

豚の繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）は、繁殖母豚における繁殖障害、育成子豚および肥育豚における呼吸器障害を主徴とし、1980年代に出現した豚の新興感染症である。

1987（昭和62）年に米国で最初に報告されて以降、世界各国で母豚の繁殖障害や離乳子豚

の事故率上昇がみられる原因不明の病気として確認された。当初は、死亡離乳豚がチアノーゼを示すことから「ブルーイヤー病」、原因不明であることから「ミステリー病」などと呼ばれていたが、1991（平成3）年にオランダ中央獣医学研究所が、各地でそれぞれに呼ばれてきた疾病の原因ウイルスがPRRSウイルスであることを明らかにした。国内では1990（平成2）年頃より「ヘコヘコ病」と呼ばれていた疾病が1993（平成5）年にウイルスが分離され、PRRSであることが明らかにされた。

当所は、世界に先駆けてPRRSに対する生ワクチンを開発したBoehringer Ingelheim Vetmedica GmbH（BIV社）と製品導入に関する契約を結び、ワクチン開発をスタートした。1996（平成8）年に野外応用試験を実施し、1997（平成9）年7月16日に輸入承認許可を得て、1998（平成10）年1月に上市した。この際の承認内容は、「3～18週齢の子豚」を適用対象とし、効能は「子豚の生産阻害の軽減」であった。

その後、本ワクチンが農場で使用されるようになったが、①生ワクチンであるが故、子豚へのワクチン接種時期は母豚の免疫レベルに左右されるが、母豚の免疫レベルに個体差があることから接種時期が一律に設定できない、②分娩舎で野外ウイルスが動いている農場では3週齢でのワクチン接種では間に合わない場合がある、③母豚群で繁殖障害が再発している例がある、といった問題点が挙がった。

これらの問題点を解決するためには、母豚にワクチンを接種することが必要と考え、母豚への適用拡大のための開発に取り組み、2000（平成12）年7月に事項変更承認を申請し、2004（平成16）年10月15日に承認を受けた。BIV社との契約は2007（平成19）年12月末で終了となるため、当所は同2007年3月をもって本ワクチンの販売を終了し、ライセンスはBIV社へ承継された。

(5)「レスピフェンドMH“化血研”」

豚のマイコプラズマ性肺炎（MPS）は、*Mycoplasma hyopneumoniae*によって引き起こされる豚の慢性呼吸器病で、世界各地で発生し、発育の遅延や飼料効率の低下などにより経済的損失を与える重要な疾病である。欧米では1990年代からMPSに対する不活化ワクチンが実用化され、本病による経済的被害の軽減に寄与していた。

当所は1993（平成5）年にソルベイ社の子会社であるカリ・デュファー社と契約を結び、MPS不活化ワクチンの導入開発を開始した。開発途中の1996（平成8）年には、ソルベイ社の動薬部門がアメリカン・ホームプロダクツ（AH）社に買収されたため、共同開発相手がAH社の動薬部門であるフォート・ダッジ（FD）社へと変わった。

1997（平成9）年3月にFD社と共同で輸入承認を申請し、1998（平成10）年8月19日に承認を取得したが、FD社との協議により当所は販社の立場で製品を扱うこととなり、1999（平成11）年1月に販売を開始した。

なお、FD社は2009（平成21）年にファイザー社に買収され、さらに2012（平成24）年にはファイザー社の動薬部門がゾエティス社として別会社となった。

(6)「フォステラPCV“化血研”」

豚サーコウイルス（PCV）は、非病原性と考えられている1型（PCV1）と、離乳後の発育不良および削痩などを主徴とする離乳後多臓器性発育不良症候群（PMWS）を引き起こす主要なウイルスである2型（PCV2）に区別される。PMWSは、1991（平成3）年にカナダにおいて初めて発生が報告された。その後、PMWSは世界中で発生が報告され、死亡率の急激な上昇、発育不良による飼料効率の大幅な低下を引き起こすことから、養豚経営に甚大な被害を引き起こしている。PCV2はPMWS以外にも様々な疾病に関与していることから、それらを統合して豚サーコウイルス関連疾病（PCVAD）と呼んでいる。

日本では2000（平成12）年以前からPMWSが存在していたが、2006（平成18）年頃から

PCVADが深刻な問題となった。北米では2006（平成18）年から、日本では2008（平成20）年からPCV2に対するワクチンが販売され、PCVADによる被害の改善に寄与した。

当所は、FD社が保有し、効能・効果として「豚サーコウイルス2型感染に起因する死亡豚及び発育不良豚の発生率の低減、増体重の低下の改善、臨床症状の改善及びウイルス血症の低減」を謳うPCV2感染症不活化ワクチンの製品導入を目論み、FD社と開発契約を締結し開発に取り組んだ。

2009（平成21）年10月に製造販売承認を得ることができたが、FD社がファイザー社に買収されたのを機に契約内容が変更され、当所の製造販売承認はファイザー社（後に、ゾエティス社）が承継し、当所は販社として「フォステラPCV“化血研”」を販売することとなった。

3）牛用ワクチン

（1）牛用異常産ワクチン「牛異常産AK・KB・AN混合不活化ワクチン“化血研”」および「牛異常産ACA混合不活化ワクチン“化血研”N」

牛の異常産は様々な要因により起こるが、感染性要因による異常産は時に大規模な流行を引き起こし多大な被害を与える場合がある。

わが国では、ウイルス感染を原因とする牛異常産としてアカバネ病、チュウザン病およびアイノウイルス感染症が届出伝染病に指定されている。

アカバネ病はアカバネウイルス（AK）を原因ウイルスとし、流産、早産、死産および先天異常子の分娩などの様々な病態が発生する。チュウザン病はカスバ（チュウザン）ウイルス（KB）の感染によって起こり、子牛の先天異常を主徴とする。アイノウイルス感染症はアイノウイルス（AN）の感染によって起こり、その病態はアカバネ病に類似している。

これらのウイルスは、ヌカカなどの吸血節足動物を介して牛に感染するため、その予防には胎子へのウイルス感染を防ぐことを目的とした母牛へのワクチン注射による免疫付与が最も有効な手段となる。

上述の3種のウイルス性異常産に対して、当所、日生研および微生物化学研究所の3所社共同でAK・KB・AN3種混合不活化ワクチンの開発に取り組み、1996（平成8）年3月8日に製造承認を取得した。当所は「牛異常産AK・KB・AN混合不活化ワクチン“化血研”」として1997（平成9）年2月に販売を開始し、対象ウイルスによる異常産の予防に大きな貢献を果たした。

これら3つの感染症のうち、特にアカバネ病は過去に大きな流行がみられ、近年でも毎年のように国内で発生が報告されている。ウイルスmRNA文節の遺伝子解析の結果より国内のAK分離株は2つのGenogroupに大別されることから、（独）農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所との共同研究のもと、野外分離株の抗原性を血清学的に解析した結果、現行ワクチン株であるOBE–1株（GenogroupII）と交差性は有しているものの抗原性に差異を認める株が存在することを確認した。

そこで、新たなAK製造用株を探索した結果、2006（平成18）年に熊本県が起立不能を呈した牛から分離した株を用いて作出したKN–06株（GenogroupI）が、OBE–1株に比べ国内流行株に対して免疫学的に幅広い交差性を示すことを確認した（表3）。

表3:アカバネウイルス野外分離株に対する牛免疫血清の中和抗体価

	Genogroup I			Genogroup II		
免疫血清	1998年 沖縄県 分離株	2003年 鹿児島県 分離株	2006年 熊本県 KM−2/Br/06 株	1999年 宮崎県 分離株	1974年[1)] 岡山県 OBE−1株	1959年 群馬県 JaGAr39株
KN−06株	64	256	32	8	64	64
免疫血清	128	512	64	16	128	32
OBE−1株	4	16	＜4	4	16	16
免疫血清	＜4	32	＜4	32	256	4

1）OBE−1株：アカバネ病生ワクチン「アカバネ病生ウイルス予防液」のワクチン株TS−C2株の元株

AK製造用株をKN–06株に変更したAK・KB・AN3種混合不活化ワクチンの開発に取り組み、「牛異常産ACA混合不活化ワクチン“化血研”N」として2012（平成24）年8月10日に製造販売承認を得て、2014（平成26）年1月に上市した。

(2)「牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン“化血研”」

牛流行熱およびイバラキ病は、吸血節足動物を媒介とする牛流行熱ウイルスおよびイバラキウイルスの感染によって起こる急性熱性伝染病である。牛流行熱に対しては生(L)および不活化(K)ワクチンを用いた「L–K」または「K–K」方式によるワクチンプログラムが、またイバラキ病に対しては生ワクチンが実用化されており、両疾病の予防に貢献してきた。これらの疾病は流行時期および流行地域が類似していることから、同時期に注射されることが多い。

そこで、ワクチン注射作業の軽減を図ることを目的とし、当所、日生研および微生物化学研究所の3所社共同で、牛流行熱ウイルスYHL株と弱毒イバラキウイルスNo.2株を用いた混合不活化ワクチンの開発に取り組み、当所は「牛流行熱・イバラキ病混合不活化ワクチン“化血研”」として1996(平成8)年5月21日に製造承認を得て、1998(平成10)年8月に上市した。

(3)「牛ヒストフィルス・ソムニワクチン“化血研”」

ヒストフィルス・ソムニ感染症は、*Histophilus somni*の感染によって起こる、血栓栓塞性髄膜脳脊髄炎を主徴とする牛の細菌性疾患である。1956(昭和31)年に米国で初めて報告され、その後世界各地で認められている。国内では1978(昭和53)年に初めて発生が報告されて、その後全国で発生が認められ、1989(平成元)年には本感染症に対するワクチンが承認されている。

当所は、1982(昭和57)年に鹿児島県下で伝染性血栓栓塞性髄膜脳炎を発症した牛の脳より分離されたk–82–5株を製造用株として不活化ワクチンの開発に取り組み、2005(平成17)年12月に先行製剤の異株同製剤として製造販売承認を申請し、生物由来原料基準対応による2度の製造用培地変更を経て、2008(平成20)年8月4日に承認を得、2009(平成21)年2月に上市した。

(4)「牛小型ピロプラズマ病スポロゾイト生ワクチン“化血研”」

牛小型ピロプラズマ病は、*Theileria orientalis*(TO、開発当時は*T. sergenti*に分類されていた)の感染によって起こる、重度の貧血と発熱、削痩を主徴とする牛の住血原虫病である。本病はダニにより媒介されることからほぼ全国の放牧地において発生がみられ、放牧の阻害要因となっていた。

本病に対するワクチンはないことから、殺ダニ剤の塗布による牛体ダニ駆除並びに抗原虫剤を用いた治療や補液などの対処療法が採られていた。1970年代には、放牧前の健康な状態の牛に本病の感染牛の血液を少量人工的に接種することにより免疫を賦与し、放牧後の発症を抑制する毒血接種法が実施され大きな成果を挙げた。しかし、この方法は感染牛の血液を直接投与するため牛白血病を始めとする様々な伝染病を広める危険性をはらんでおり、実施されなくなった。

そこで、1991(平成3)年度に「牛のピロプラズマ病スポロゾイト生ワクチンの開発・実用化」に関する交流共同研究が農林水産省で承認され、農林水産省家畜衛生試験場(後に、〈独〉農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所)と共同で、感染血液に代えて微生物の混入が無く安全性および品質管理が容易な免疫原として、TO原虫感染ダニ唾液腺由来のスポロゾイトを主剤とする生ワクチンの開発に取り組んだ。製造用株として、家畜衛生試験場が野外より分離しマダニで継代・維持していた池田株を用いた。試作ワクチンの実験室内および野外応用試験による評価の結果、発症軽減に高い効果のあることが確認された。

但し、製造用株が弱毒されたものではないこと、本ワクチン接種牛から他の牛への二次感染が起こりうることから、用法として「放牧対象牛については放牧開始2～3ヵ月前までに注射する」と定め、使用上の注意に、「本ワクチンはTO非汚染牧野では使用しないこと、ワクチン接種牛は放牧

期間中に汚染牧野の区域外へ移動させないこと」などを定めた。1997（平成9）年3月に製造承認申請を行い、1999（平成11）年2月15日に承認された。

しかし、本ワクチンは、まず脾臓を摘出した牛に池田株を接種し、その発症極期にフタトゲチマダニを吸血・飽血落下させることで感染ダニを作出し、最終的にその感染ダニの唾液腺中からスポロゾイトを回収し製造することから、ワクチン中の夾雑菌を一定量以下にコントロールすることが極めて難しかった。様々な工夫を試みたものの安定的かつ大量にワクチンを製造する方法の確立ができず、残念ながら上市に至ることはできなかった。

4）馬用ワクチン

（1）馬インフルエンザ不活化ワクチン

馬インフルエンザは、A型インフルエンザウイルスの感染によって起こる伝染性の強い急性の呼吸器感染症である。これまで馬から分離されたA型ウイルスの亜型はH7N7またはH3N8に分類されている。

H7N7亜型は1956（昭和31）年にチェコスロバキアで初めて分離された以降、世界各地で流行が確認されたが、1978（昭和53）年を最後に分離の報告はない。H3N8亜型は1963（昭和38）年に米国で初めて分離された以降、世界各地で流行がみられ、ヨーロッパおよびアメリカで流行し続けている。H3N8亜型のHA遺伝子の系統樹解析によれば、北米を中心に分離されるアメリカ系統株とヨーロッパで分離されるヨーロッパ系統株（あるいはユーラシア系統株）に大別される。

ヨーロッパ系統株は2007（平成19）年のスイスでの分離を最後に報告はない。一方、アメリカ系統株は1990年代後半から、さらに3つの亜系統（ケンタッキー、アルゼンチンおよびフロリダ）に分岐し、2000年頃からは北米では主にフロリダ亜系統が分離されるようになった。フロリダ亜系統は2003（平成15）年にはヨーロッパでも発生がみられた。フロリダ亜系統株のうち、主に北米大陸で流行しているものをクレード1、ヨーロッパからユーラシア大陸で流行しているものをクレード2としている。

わが国では、1971（昭和46）年末から翌1972年にかけて大きな流行が発生して以来35年間にわたり発生していなかったが、2007（平成19）年に茨城県にある日本中央競馬会施設内の競走馬で集団発生が認められた。その後、地方競馬、生産地、乗馬関連施設において散発的な発生を繰り返しながら沈静化し、2008（平成20）年7月の北海道での発生を最後に終息した。

しかし、世界各地では依然として発生が認められており、近年、競走馬が国際レースに参加する機会も多くなり、外国馬との交流を通じて本症が国内に侵入してくる危険性は以前にも増して高くなっており、ワクチン注射による予防が重要となっている。

世界の馬インフルエンザ流行株は変化しており、常に流行株とワクチン株との抗原性について調査し、必要に応じて製造用株を変更する必要がある。国際獣疫事務局のリファレンスラボラトリーで構成されるExpert Surveillance Panel on Equine Influenzaでは流行ウイルスの抗原性状を解析し、推奨ワクチン株を公表している。国内では、農林水産省動物医薬品検査所の「動物用インフルエンザワクチン国内製造用株選定委員会」を中心に製造用株の変更が検討されている。

国内の馬インフルエンザ不活化ワクチンは**表4**に示すように、1973（昭和48）年に承認されたのを始めに、その時々の流行株の変遷に合せて製造用株の変更を製造承認申請し、審査後に承認されてきた。2008（平成20）年12月に申請した「馬インフルワクチン“化血研”」では、それまでと同様の形で2009（平成21）年3月3日に製造販売承認を受けたが、同2009年7月の動物用生物学的製剤基準の改正に伴い、流行状況に即応した製造用株へ迅速に変更できるよう、製造用株の欄に「動物用生物学的製剤基準において定めた株」

との一文を追記する変更承認を同2009年8月28日に受けた。

表4：馬インフルエンザ不活化ワクチンの変遷

品名	承認年	製造用株	亜型	系統
馬インフルエンザワクチン「化血研」	1973	A／equine／Prague／1956	H7N7	−
		A／equine／Miami／1963	H3N8	−
		A／equine／Tokyo／2／1971	H3N8	−
馬インフルエンザワクチン「化血研」	1987	A／equine／Newmarket／1977	H7N7	−
		A／equine／Tokyo／2／1971	H3N8	−
		A／equine／Kentucky／1／1981	H3N8	−
馬インフルエンザワクチン“化血研”N	1996	A／equine／Newmarket／1977	H7N7	−
		A／equine／Kentucky／1／1981	H3N8	−
		A／equine／La Plata／1993	H3N8	アメリカ
馬フルワクチン“化血研”	2003	A／equine／Newmarket／1977	H7N7	−
		A／equine／La Plata／1993	H3N8	アメリカ
		A／equine／Avesta／1993	H3N8	ヨーロッパ
馬インフルワクチン“化血研”	2009	A／equine／La Plata／1993	H3N8	アメリカ
		A／equine／Avesta／1993	H3N8	ヨーロッパ
		A／equine／Ibaraki／1／2007	H3N8	フロリダ亜系統クレード1

(2)馬インフルエンザ不活化・日本脳炎不活化・破傷風トキソイド混合(アジュバント加) ワクチン

馬インフルエンザ、日本脳炎および破傷風の3疾病は、幼駒から老馬に至るまで日齢に関係なく感染の危険性がある疾病であり、一般的な衛生対策に加えて、ワクチンによる予防を主体とした防疫対策がとられている。

当初、競走馬は春の一斉検査に際して、日本脳炎ワクチンおよび破傷風トキソイドがそれぞれ接種されていた。馬インフルエンザについては、いわゆる冬型感染症対策として晩夏から初秋にかけてワクチン接種が行われてきたが、海外における本症の流行状況から通年性感染症として対応する必要性が生じ、春にもワクチンを追加接種することになった。同時期に3種類のワクチンを接種することは馬にとって負担であることから、日本中央競馬会から3種混合ワクチンの要望が挙げられた。

そこで、当所、日生研、千葉県血清研究所の国内メーカー3所社が混合不活化ワクチンの開発に着手した。当所では、既承認の「馬インフルエンザワクチン“化血研”N」の原液(3株)に人体用の日本脳炎ワクチンに使用されていた北京株原液および人体用の破傷風トキソイド原液を用いて混合ワクチンを作製し試験したところ、安全性および有効性に関して良好な成績が得られた。そこで、「馬インフルエンザ・日本脳炎・破傷風3種混合不活化ワクチン“化血研”」として1999(平成11)年10月に製造承認を申請し、2000(平成12)年12月8日に承認され、2001(平成13)年3月に上市した。

その後、本ワクチンは馬インフルエンザ単味ワクチンと同様に製造用株の変更に伴い、製造用株のうち1株をアメリカ型(A／equine／Kentucky／1／1981)からヨーロッパ型(A／equine／Avesta／1993)に変更した「馬フル・日脳・破傷風3種混合ワクチン“化血研”」を2004(平成16)年4月2日に製造承認を取得し、2005(平成17)年2月に上市した。

さらに製造用株の(A／equine／Newmarket／1977)をフロリダ亜系統クレード1(A／equine／Ibaraki／1／2007)に変更し、併せて日本脳炎ウイルス培養をマウス脳からVero細胞に変更した「馬インフル・日脳・破傷風3種混合ワクチン“化血研”」を2008(平成20)年12月に製造販売承認を申請し、2009(平成21)年3月3日に承認を取得した。

同2009年8月28日には馬インフルエンザ不活化ワクチンと同様に製造用株の欄に「動物用生物学的製剤基準において定めた株」との一文を追記する変更承認を受け、2010(平成22)年1月に上市した。

5)診断薬

(1)「ブルセラ・カニス凝集反応用菌液」

犬のブルセラ病は、*Burucella canis*の感染によって起こる犬の慢性感染症で、雄犬では生殖器病変が、妊娠犬では流産などがみられる。精液、尿、流産胎盤などに排菌がみられ、経口もしくは感染犬との交配により感染するため、犬が集

団飼育されている場所に保菌犬が混入されると流行が起こる。ワクチンは実用化されていないため、集団飼育施設などで感染を防ぐためには血清反応で抗体陽性犬を確認し、隔離する必要がある。本病は家畜伝染病予防法による報告義務がないため国内での発生の詳細は明らかでないが、抗体検査や菌分離などの報告からすると少なくとも数％の割合で保菌犬がおり、不顕性感染の犬が全国的に蔓延しているといわれる。

本病に対する血清診断法として北里第一三共ワクチン株式会社（KDSV社）から凝集反応用菌液が販売されていたが、同社が2014（平成26）年3月をもって動物薬事業を終了することになった。KDSV社が販売してきた本製剤を含む希少診断薬3製剤について、不可欠な診断薬として農林水産省から製造所社に対し承継の打診があった。本病は人獣共通感染症であり、厚生労働省からも安定供給の要望が出された。

*Burucella canis*は「感染症法三種病原体等」に指定されており、その所持について厚生労働省への届出が必要であるほか、取扱い施設などについて基準を満たす必要がある。当所は既に「ブルセラ急速診断用菌液」（*Burucella melitensis*）を製造しており、感染症法の基準を満たす施設を所有していたことから、「ブルセラ・カニス凝集反応用菌液」の製造承認を承継することとし、2014（平成26）年4月1日付けで承継した。

第4章
血漿分画製剤事業のこの20年の歩み
［1996（平成8）年～2015（平成27）年］

1. 国内外血漿分画製剤業界の動向

血漿分画製剤業界の近年の動きを、国内外分画事業者、行政、各種製剤の動向として以下にまとめる。

世界の血漿分画製剤市場は、企業間の買収・統合（Merger & Acquisition：M＆A）が進み、業界が再編され、血漿分画製剤領域分野では大手4社（CSL Behring社、Baxter社〈後に、Shire社〉、Grifols社、Octapharma社）で世界シェアの70％以上を占めるに至っている。これらの4社は、いずれも最近20年間で旧来の血漿分画事業者とのM＆Aにより規模を拡大してきた企業であり、世界各地に複数の大規模工場を持ち、さらに分画能力を拡大している。

他方、当該4社への依存度が低い国々も存在する。フランス、オランダ、ベルギーおよび英国などでは、それぞれ、LFB（Laboratoire Francais Du Fractionnement Et Des Biotechnologies）、Sanquin血液供給財団、CAF–DCF、BPL（Bio Products Laboratory）などの非営利事業者が高いシェアを堅持している。

国内血漿分画製剤メーカーの動向に関しては、業界最大手の旧ミドリ十字社を軸とした再編が大きい。1998（平成10）年、吉富製薬とミドリ十字が統合されウェルファイドとなり、さらに2001（平成13）年には三菱東京製薬と統合し三菱ウェルファーマとなった。翌2002（平成14）年にその生物製剤製造部門が分社化されてベネシス社となり、さらに2012（平成24）年には、日本赤十字社の血漿分画事業部門とベネシス社の血漿分画事業とが統合され、一般社団法人日本血液製剤機構（JB）が発足し、国内分画製剤メーカーの構図に大きな変化がもたらされた。

当所は、2010（平成22）年に公益法人制度改革に伴い、「財団法人」から「一般財団法人」へ法人格を移行した。

国内分画事業の動向は、国の各種施策の影響下にあり、血液法を軸とする行政の動きを以下に記載する。

1996（平成8）年10月に「血液行政の在り方に関する懇談会」が設置され、翌1997（平成9）年にその報告書が作成・公開されるとともに、血漿分画製剤の国内自給に関する方向性が示された。1999（平成11）年に献血血液にウイルス核酸増幅検査（Nucleic Acid Test：NAT）が導入され、2004（平成16）年に始まった原料血漿の貯留保管と相まってウイルス安全性対策が更に向上した。2003（平成15）年7月30日には「新血液法」（「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」）が施行され、2004（平成16）年から2010（平成22）年にかけて、「輸血医療の安全性確保のための総合対策」の制定、さらに「献血構造改革の目標設定」、「献血基準の見直し」、「献血推進

2014」などが制定された。

血液法では、血液事業の運営指針となる基本理念を設定し（法第3条）、血液事業に携わる関係者の責務を明確化している（法第4条～第8条）。基本理念には、①安全性の向上、②国内自給の原則と安定供給の確保、③適正使用の推進、④公正の確保と透明性の向上が掲げられた。

1975（昭和50）年にWHOは「無償献血を基本として各国の血液事業を推進するべき」という勧告を出した。日本では、輸血用血液製剤は1974（昭和49）年以降、すべて国内の献血で賄われており国内自給を達成しているが、血漿分画製剤については、国内献血由来の製剤に加えて、海外からの輸入製剤にも一部依存している。

こうした状況を踏まえ、血液法では基本理念に「国内自給の原則と安定供給の確保」が掲げられ、血液法第9条第1項に基づき、2008（平成20）年7月30日（改正）に「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針（基本方針）」が定められた。基本方針を、「倫理性、国際的公平性等の観点に立脚し、国内で使用される血液製剤が、原則として国内で行われる献血により得られた血液を原料として製造され、海外の血液に依存しなくて済む体制を構築すべきである」としている。

個別製剤では、免疫グロブリン製剤の国内自給率は向上し、2007（平成19）年度以降は95％程度で推移している。一方、アルブミン製剤は適正使用の推進により総供給量は減少してきたが、国内自給率は年々増加し、2007（平成19）年度には63％となった。しかし、翌2008（平成20）年度になると国内自給率が再び低下し、それ以降は自給率が60％前後で停滞している状況である。

血液凝固第VIII因子製剤には血液由来製剤と遺伝子組換え製剤があり、血液由来製剤は1994（平成6）年以降すべてが国内献血血漿から製造されているが、遺伝子組換え製剤を含めた総量では国内自給率は低下している。

このように、血漿分画製剤は法律に基づく事業という位置づけにあり、多くの面で他の医薬品とは異なる特殊性を有し、医療制度との関係、流通のあり方、コスト構造の問題など、検討すべき課題が山積している。免疫グロブリンや数種類の血漿分画製剤は、ほぼ100％に近い自給率に達しているものの、アルブミン製剤の自給率は60％程度に留まり、他の特殊免疫グロブリン製剤や一部の希少疾病用製剤は輸入製品でカバーされている。加えて、遺伝子組換え製剤の使用量増加により、血液凝固第VIII因子や第IX因子製剤については逆に海外依存度が増加しているのが実態である。

国内の製剤動向として、液状グロブリン製剤が1991（平成3）年に、また20％の皮下注製剤が2014（平成26）年に上市され、利便性の向上したグロブリン製剤が登場した。次に血友病製剤では、牛海綿状脳症（Bovine Spongiform Encephalopathy：BSE）問題に端を発した動物由来原料の汚染対策が注目されることとなり、特に組換え第VIII因子では培養・製造工程で生物由来原料を一切使用しない改良型製剤（第3世代組換え第VIII因子製剤）が上市された。また、2010（平成22）年にファイザー社製の組換え第IX因子製剤が国内市場へ新規参入してきた。さらに、血友病B患者のQOL（生活の質）向上を目的としてBiogen Idec社が開発を行っていた（血中半減期を延長させた）ロングライフ型製剤が2014（平成26）年に認可された。

2. 化血研の血漿分画製剤事業の歩み

当所血漿分画製剤事業の組織の起源は、血液銀行（1953〈昭和28〉年11月開設、翌1954年2月事業開始）の閉鎖（1967〈昭和42〉年3月閉鎖）に間近い1965（昭和40）年1月に、血液製剤部と研究部により血漿分画製剤開発を本格的に開始したことに始まる。

同1965年12月に人免疫グロブリン、翌1966（昭和41）年5月には人血清アルブミンの製造承認を取得した。1967（昭和42）年4月には、血液

製剤部に分画製剤課を設置し、分画製剤課において人免疫グロブリンと人血清アルブミンの製造を開始した。1971（昭和46）年12月21日の組織改編時に、血液製剤部分画製剤課は第1製造部第1課と改称し、その後、「静注グロブリン」（1975〈昭和50〉年11月製造承認取得）の発売対応のため、1975（昭和50）年6月1日に第1製造部から分離して、血液製剤プロジェクトチームを結成した。1987（昭和62）年4月1日には、血液製剤プロジェクトを解散し、第3製造部を設置した。

1997（平成9）年7月1日にそれまでの第3製造部から血液製剤研究部を分離・発足させ、第3製造部は製造に特化、血液製剤研究部は血漿分画製剤の研究開発を担う部として活動を開始した。2005（平成17）年4月1日、化血研60周年の記念の年に、組織改編により血液製剤研究部を蛋白製剤研究部に改称した。これは将来を見据えて、広く血漿由来以外のタンパク質に係る医薬品の開発を目指すとの意図を明確にしたものであった。

2012（平成24）年10月1日には第3製造部を分画製剤製造部に改称し、分画製剤検瓶業務を製剤部へ移管した。また、蛋白製剤研究部に分画事業のシンクタンクの任を担う開発推進室を新設し、NAT担当グループを品質管理部門へ移管した。翌2013（平成25）年10月1日には分画製剤の充填・凍乾の製剤化を担うユニットを製剤部へ移管した。2014（平成26）年4月1日には事業部門制の導入により、事業推進部、開発部、製造部、および営業部から構成される新しい分画事業部門が発足した。これは、時代のスピード化に対応する柔軟な組織体系を目的とした。

生産設備・施設に関しては、将来の血漿分画事業の経営基盤の強化と分画メーカーとして生き残りを図るために、1994（平成6）年にS棟の増築を行い、2000（平成12）年には新たにNS棟を新築した。また、2006（平成18）年には、S棟の全面的な改修工事を実施し、国内血漿の1／3である概ね30万L～40万Lを処理可能な生産能力を保有するに至った。

NS棟（手前）とS棟（奥）の外観

エタノール分画タンクと遠心機

研究開発活動としては、2000（平成12）年9月22日に帝人ファーマ株式会社（旧帝人株式会社）と共同開発した抗凝固製剤である「注射用アナクトC」の製造承認を取得した。さらに2006（平成18）年10月20日には、オーファンドラッグとして、「電撃性紫斑病」への適応を追加取得した。

グロブリン製剤では、2000（平成12）年12月12日に「ベニロン」で「ギラン・バレー症候群（GBS）」に対する適応承認を受けた。2003（平成15）年7月1日には、「川崎病」において「2,000mg／kg 1回投与」の用法・用量追加が承認された。2010（平成22）年5月17日に「低又は無ガンマグロブリン血症（PID）」において用法用量変更の公知申請が認められ、PIDの患者にとって朗報となった。さらに2010（平成22）年1月20日に「チャーグ・ストラウス症候群（CSS）」への適応追加が承認された。

2005（平成17）年12月27日に「アンスロビンP」1,500単位注射用の製造販売承認と500単位製剤も含め、室温保存の承認を取得した。

血友病製剤群では、インヒビター患者の止血管理を目的に、新規バイパス製剤（MC–7〈活性化人血液凝固第Ⅶ因子製剤の開発記号〉）の開発を進めていたが製造販売承認には至らず、巻き返しを計るために基礎的な検討を継続し、MC–7に比べ止血効果と安全性をさらに高めた新規バイパス製剤（「バイクロット」）を開発し、2014（平成26）年7月4日に製造販売承認を取得、11

月に上市した。この製剤は血漿由来の製剤として「アナクトC」以来14年ぶりの新製品となった。

2010（平成22）年6月28日には「ノバクトM静注用」において、400単位、800単位、1,600単位の3剤型の追加承認を受けた。また2013（平成25）年には、患者様の要望に応え、溶解量を半量にした2倍濃度化製剤の承認を受けた。さらに2015（平成27）年2月に溶解液量を5mLに統一した500単位、1,000単位、2,000単位製剤の承認を受けた。

また、「コンファクトF」（血液凝固第VIII因子とフォンビルブランド因子〈von Willebrand Factor：VWF〉の複合体製剤）では、患者様や医療現場から高濃度化の強い要望を受け、高濃度製剤を開発中である。市場では輸入組換え製剤が主流となる中で、血友病インヒビター患者の治療の選択肢を提供するために、免疫寛容誘導療法（Immune Tolerance Induction：ITI）治療の研究を継続し、一部の患者で効果が確認された。ITI治療のためにも、「コンファクトF」の高濃度化は必須である。

新規血液有効成分の探索研究では、世界に先駆けてVWF切断酵素であるADAMTS13（a disintegrin–like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13）のクローニングに成功し、大きな成果として世界の注目を集めた。この酵素についてはBaxter社へライセンスし、グローバルな臨床開発が進められている。

その他の凝固因子を含めた複数の有効成分の組換え化、実用化についても多くの研究開発を続けているが、特に組換えフィブリノゲン、組換えトロンビン（活性化用の組換えエカリンも含めて）は世界でもトップクラスの発現量を達成し、高品質に調製できる培養・精製法を確立して実用化へ向けて動いている。この二つの成分を利用したフィブリンシートは、帝人ファーマ（株）と共同で新たな組織の閉鎖・止血剤として開発を進めており、臨床開発の開始も近い。

最後に学術的な活動としては、職員の血漿蛋白関連の開発能力を育成するうえで、九州大学名誉教授の岩永貞昭先生を化血研の顧問として招き、基礎研究力強化のための指導を受け、研究テーマとして「外因系の血液凝固第VII因子と組織因子の機能と構造」など、外因系血液凝固についての研究を通じて有益な成果を得ているとともに、「バイクロット」の開発はもちろん、部門メンバーの専門的能力向上などに幅広く尽力いただいた。

3. 主な血漿分画製剤の20年

1）免疫グロブリン製剤

当所の免疫グロブリン製剤である「ベニロン」（1979〈昭和54〉年5月22日承認取得）は、1980（昭和55）年2月の発売以来、35年を経てもなお分画事業部門の主力製品として当所を支える製剤である。発売当初、適応症は「無又は低ガンマグロブリン血症、重症感染症に伴う抗生物質との併用」であったが、共同開発会社である帝人株式会社（後に、帝人ファーマ株式会社）と協同で、1985（昭和60）年4月16日に「特発性血小板減少性紫斑病（ITP）」、1990（平成2）年9月28日に「川崎病の急性期」の適応を追加した。

献血ベニロン–I 静注用

「ベニロン」の適応症には、2000（平成12）年12月12日にGBS、さらに2003（平成15）年7月1日には「川崎病」の急性期の用法・用量変更、2010（平成22）年1月20日の「CSS・アレルギー性肉芽腫性血管炎（AGA）」の各適応症を追加した。また、同2010年5月17日には「低又は無ガンマグロブリン血症」の用法・用量変更を行った。

GBSは1肢以上の4肢にわたる筋力低下と深部腱反射消失を特徴とし、単相性の経過を辿る急性・進行性で、末梢性の炎症性脱髄神経疾患である。当時国内では血漿交換療法（PE）が健康保険適用されている唯一の治療法であった。1993（平成5）年3月に着手した「感染後または免疫性で運動神経障害主体の多発性ニューロパチー（CIDP〈Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy：慢性炎症性脱髄性多発神経炎〉とGBSを含む）」に対する検討（パイロット試験）を経て、同1993年11月「GBSおよびCIDPを含む自己免疫性末梢神経疾患」に対する前期第II相臨床試験に着手した。1996（平成8）年4月に希少疾病用医薬品の指定を受け、以降の開発をGBSに特化した。1997（平成9）年5月、重症GBSを対象に血漿交換療法との多施設非盲検比較試験として第III相（比較臨床）試験を行い、高い有効性と安全性を確認した。さらに翌1998（平成10）年4月からの小児GBSを対象とした第III相臨床試験を経て、2000（平成12）年12月12日に製造承認を取得した。

CSS／AGA（両者は同一疾患）は、1951（昭和26）年にChurgとStraussによって報告された疾患で、気管支喘息の患者で血液中の好酸球が増加し、それに続いて血管炎を生じる。筋力の低下や手足のしびれ、関節痛、消化管出血などの症状を伴い、時には、脳出血・梗塞、心筋梗塞など重篤な症状に至る。難治性疾患克服研究事業の対象とされている希少疾患で、国内での患者数は450人程度と言われている。発症原因は不明だが、何らかのアレルギー反応によって生じると考えられ、抗好中球細胞質抗体（Anti–Neutrophil Cytoplasmic Antibody）が50％の症例に検出されることから、この抗体が病因とも考えられている。一般的な治療方法はステロイド剤や免疫抑制剤であり、ステロイド剤の使用で血管炎はほぼ治癒するものの、手足のしびれ、筋力低下などの感覚障害や運動障害などの神経障害はステロイド治療に抵抗を示す場合がある。このような神経障害は日常生活動作を低下させ、患者の社会生活を妨げることが問題となっていた。

ステロイド剤で効果が不十分なCSS／AGAにおける神経障害の改善を目的として、2002（平成14）年12月に第II相臨床試験に着手、2006（平成18）年5月より第III相臨床試験を実施した。第III相臨床試験は主要評価項目を徒手筋力検査法（Manual Muscle Testing）によるスコア合計の被験薬投与前後の変化量とし、患者数が少ないためプラセボ投与期間を設けた投与時期無作為化前後比較試験とした。安全性に大きな問題もなく、有意な改善成績を得て、2008（平成20）年12月に効能効果追加の一部変更申請を行った。なお、申請前にオーファンドラッグの指定を受け、2010（平成22）年1月20日に承認を得た。

これら臨床試験を通じて適応症を追加した以外に、学会や患者団体からの要望を受け、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（平成11年2月1日付医薬審104号通知）」に基づく公知申請によって「川崎病」と「低又は無ガンマグロブリン血症」の用法・用量変更を行った。

まず、「川崎病」ではそれまで「200mgまたは400mg／kgを5日間の静脈内投与」が承認された用法・用量であったが、冠動脈後遺症の発生頻度を下げるために、既に欧米では「2,000mg／kgの単回投与」が承認され良好な成績が得られていた。

日本小児循環器学会は、2000（平成12）年2月に厚生省医政局開発振興課（当時）へ要望書を提出し、これを契機に当所と帝人（株）、日本製薬株式会社、ウェルファイド株式会社（後に、日本血液製剤機構）、バイエル株式会社が協議・調査したところ、要望の用量は医学薬学上公知であるとの結論に達した。審査管理課との協議を経て個別に公知申請を行い、2003（平成15）年7月1日に、用法・用量の一部変更承認を得た。

次に、「低又は無ガンマグロブリン血症」について、承認用法・用量は、「成人2,500～5,000mg、小児100～150mg／kg体重を点滴静注又は直接

静注する（体重50kgの患者で50～100mg／kgに相当）」であったが、成人患者では慢性肺疾患、反復する中耳炎など、感染症のコントロールが不十分であり、臨床現場では既に欧米の用法・用量を参考に投与量が増量されていた。

このような状況を踏まえ、2005（平成17）年6月に患者団体である「つばさの会」、翌2006（平成18）年1月には日本小児感染症学会から厚生労働大臣宛に、「低又は無ガンマグロブリン血症」に対する用量増量に係る要望書がそれぞれ提出された。これを受け、社団法人日本血液製剤協会の加盟会社でワーキンググループを組織し協議を開始した。その結果、用量の増量（「200～600mg／kg、3～4週間隔」）は前記「川崎病」同様、医学薬学上公知であるとの結論に達し、公知申請する方針について厚労省医政局研究開発振興課へ各社提出した。当局との協議を経た後、2008（平成20）年3月に、用法・用量を「200～600mg／kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する」へ変更する一変申請を行い、2010（平成22）年5月17日に承認を得た。

これらの一変承認を完了した例以外に、検討の甲斐なく適応追加に至らなかった開発もあった。多発性硬化症（Multiple Sclerosis：MS）は中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患であり、時間的・空間的に病変が多発するのが特徴である。急性期のMSに対する静注免疫グロブリン療法は1980年代より知られていたが、その後、長期予後に寄与する治療として静注用免疫グロブリン製剤（IVIg）を定期的に長期投与する試みが行われ、1997（平成9）年からの複数のランダム化比較臨床試験でIVIgの再発予防効果が統計学的に示された。

当所はこれらの成績に基づき、1999（平成11）年から2001（平成13）年9月まで「ベニロン」を用いて同様の第III相臨床試験を国内33施設で実施した。ところが当試験は、開始1年の中間解析の結果、プラセボ群に対する有効性を示すことができず、やむなく治験を中止した。

しかし一部の専門医、患者団体から強い開発継続要請を受け、患者選択基準を絞り（再発頻度の高い患者を対象とする）、2006（平成18）年3月から2010（平成22）年12月まで48週間を観察期間とする検証的後期第II相臨床試験を行った。その結果、期待に反し、主要評価項目である年間再発頻度で「ベニロン」の有効性を検証できなかった。この経験は、現在MSから疾患概念が分離された抗アクアポリン4（Aquaporin 4：AQP4）抗体陽性視神経炎（抗AQP4抗体陽性視神経炎：ON）への適応拡大に役立っている。

現在、このONに加え、顕微鏡的多発血管炎（Microscopic Polyangitis：MPA）、CIDP／多巣性運動ニューロパチー（Multifocal Motor Neuropathy：MMN）の各疾患について、それぞれ第III相の臨床開発中である。

発売以来、このように適応症を追加、あるいは適切な用法・用量へ変更するとともに、貯法変更（室温保存）や移注針の改良などを通じて、より使いやすく有用な薬剤として、継続的に開発、改善改良を進めていることが、息の長い製剤である最大の要因と考えられる。血漿分画製剤の20年は、適応症拡大と移注針変更を通じた当所におけるライフサイクルマネージメントの端緒になった。

このような活動状況は他社も同じであり、様々な自己免疫疾患に対して適応症を追加しつつある。最近、他のグロブリン製剤の後を追い、同じ適応症を追加、獲得しようとする企業も現れ、国内市場の限られた市場を複数企業で取り合っている状況に至っている。

このような状況下、「ヴェノグロブリン–IH」と「グロベニン–I」は、生物学的製剤基準上は別品目であるが、精製方法の原理と物理化学的性状の類似性などを根拠に、「グロベニン–I」が持っていた適応疾患は、臨床試験なしに「ヴェノグロブリン–IH」にも適応が認められるようになった。免疫グロブリン製剤は、上市後50年以上を経て、その有効性、安全性には差がないとの見方があり、今後、すべてのグロブリン製剤について同等性・同

質性を持つとの考え方が広がる可能性がある。

一方、免疫グロブリンの作用機序、すなわち「なぜ」一部の自己免疫疾患に対して有効であるか、免疫グロブリンの「何が」作用するかにも種々仮説があり、詳細には分かっていない。今後、これらの研究を通じて新しい分子種の開発が期待される。

2)組織接着剤

当所の組織接着剤である「ボルヒール」は、血液凝固の最終段階で形成されるフィブリンの生体内反応を、組織の接着・閉鎖に応用したユニークな製剤である。すなわち、前駆体であるフィブリノゲンの他、その活性化に必要なトロンビン、強固なフィブリンゲル形成に必要な血液凝固第XIII因子、さらに形成したフィブリンゲルを線維素溶解酵素から保護するアプロチニンから構成される。

ボルヒール組織接着用

適応は「組織の接着・閉鎖」であり、主な使用用途は、損傷組織での止血、縫合部位の補強、エアおよび体液漏出の防止、組織欠損部の補填および被覆などで、多様な目的で使用されている。手術での使用に限らず、様々な領域で幅広く使用することが出来る点が強みの一つである。現在主要な診療科としては心臓血管外科、呼吸器外科、脳神経外科であり、最近は口腔外科や消化器外科へも展開されている。

1991(平成3)年3月4日に製造承認取得、同年11月に発売以降、順調に売上を伸ばし、2001(平成13)年以降国内トップシェアを獲得・維持してきた。「ボルヒール」は発売後24年と成熟期にあるが、今も分画製剤群では「ベニロン」に次ぐ主力製品であるのは、市場規模を支える重要な補完技術として、当所が取り組んできた下記3点の理由による。

第一に、塗布器具の開発である。発売当初、フィブリノゲンとトロンビンを混合するために、それぞれを患部で混合する2液混合セットを添付していたが、均一なフィブリンゲルを作ることは困難であった。そこで手術室の無菌エアを利用したガス式スプレーの開発により、強固で均一なゲルの作製が可能となり、利便性と有効性が向上したことが市場で大きく評価された。このガス式スプレーの開発以降も、フレキシブルノズル、胸腔鏡下などで用いるエンドスプレー、耳鼻咽喉科向けの微量滴下セットなどを順次投入するに伴い、塗布器具は単なる利便性のための道具という領域を超え、手術手技に影響を与える重要な器具として普及した(図1)(表1)。

ボルヒール組織接着用塗布用スプレー

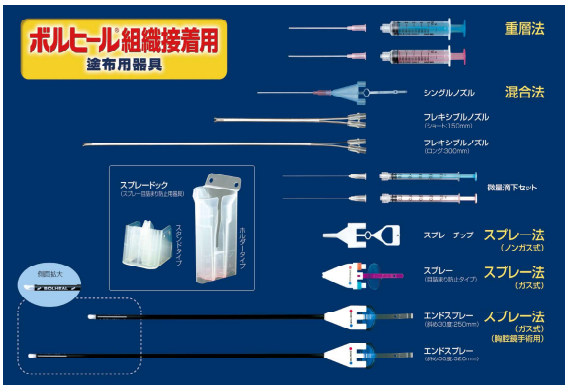


図1:ボルヒール組織接着用塗布用器具一覧

表1:ボルヒール組織接着用塗布用器具開発の歴史

供給開始	名　　称	主な用途・特徴
1993年11月	スプレーセット フレキシブルノズルショート	ガス式ショートスプレー 2液混合用ノズル(15cm)
1995年 6月	フレキシブルノズルロング	2液混合用ノズル(30cm)
1996年 3月	エンドスプレー	胸腔鏡用ガス式スプレー
1998年 6月	微量滴下セット	微量塗布するための器具
2005年12月	ボルプレップ	ボルヒール調製器セット
2007年11月	エンドスプレー20cm	胸腔鏡用ガス式スプレー
2011年11月	スプレー目詰まり防止タイプ	間欠使用可能なガス式スプレー
2012年 1月	エンドスプレー斜め30°32cm	斜め噴霧可能な胸腔鏡用スプレー
2012年 8月	スプレードック	スプレーの目詰まり防止容器
2014年10月予定	スプレーチップ	ノンガスタイプのショートスプレー
2015年度計画	ノンガスエンドスプレー	ノンガスタイプの内視鏡用スプレー

第二に、適用方法の工夫である。あらかじめ少量のフィブリノゲン液を患部にすり込み、その後スプレーで塗布、トロンビンと反応させることによって、患部の微細なすき間にまでフィブリンゲルが浸透し、結果的に組織間の接着力や閉鎖力が飛躍的に向上することが判明した。本適用法により、心臓血管外科(特に大血管)の手術では血流再開後の出血が減少することで、手術時間が短縮され、結果として医師や看護師の負担軽減、患者様のQOL向上に寄与した。

第三に、他の医療基材との組合せである。具体的には生体吸収性のポリグリコール酸不織布との組合せによって、それまで完全な止血、閉鎖が難しかった広い切除面の補強が可能となった。例えば臓器腫瘍の摘出では、それらの切除面から術後にじわじわと出血し、肺であればエアリークが発生することがあったが、「ボルヒール」と不織布を組み合わせることで、「ボルヒール」の止血・閉鎖効果は劇的に改善した。さらに不織布との組合せによって、従来再生しないと考えられた様々な生体膜の再生が示唆され、単なる閉鎖のみではなく、再生可能な生体膜としての機能も期待される。その他、適応範囲内での臨床使用についても研究部門の病理部と連携・協力して積極的に使用法開発を推進してきた。

また「ボルヒール」の製剤の特性上、塗布器具の先端で度々目詰まりを起こすことが課題であったが、目詰まり防止用の容器「ボルドック」を作製して供給したところ目詰まりがほぼ完全に解消され、医療従事者に好評である。以上のように、効果的な使用方法やより使いやすい器具の開発を考案し、医療現場に提案することによって、「ボルヒール」の有効性や利便性の向上を追求する化血研の姿勢が、国内トップシェアになった要因の一つと言える。

今後の課題は、フィブリン糊市場における更なるシェアアップと新たな市場創造である。国内フィブリン糊市場は飽和しており、その要因は使用量の増加を相殺する薬価改定の影響が大きいが、合成接着剤や医療機器などの競合品上市の影響も無視できない。そこで、これまでターゲットとしていなかった腹腔鏡手術領域(産婦人科領域、泌尿器科領域)、消化器内科領域(消化管内視鏡)への展開を図りつつ、新しい用途開発や適応症拡大など更なる新分野へのアプローチが必要である。

3)血友病製剤

(1)はじめに

化血研の血友病領域における歴史を振り返ると、1978(昭和53)年8月1日に取得した非加熱製剤「コンファクト8」の製造承認が最初である。当該製剤の承認を皮切りに、血友病領域での社会貢献を柱に研究開発・製剤開発を推進した。その後、肝炎やAIDS(Acquired Immunodeficiency Syndrome:後天性免疫不全症候群)などのウイルス安全対策や高純度化を施した加熱第VIII因子製剤(「コンファクトF」)や第IX因子製剤(「ノバクトF」、「ノバクトM」)の製造承認を取得した。

「コンファクトF」については第VIII因子とVWFとの複合体という製剤特性を活かしたVWFの欠乏症・異常症への適応追加承認を1993(平成5)年8月12日に取得した。「ノバクトM」について特記すべきことは、当該製剤が、モノクローナル抗体イムノアフィニティークロマトグラフィー精製により

特異的かつ高純度化が達成され、より安全性の高い製剤としたことから、市場においては70％を占めるまでに成長した。

以後、一連の血友病製剤（血友病A、血友病B、インヒビター保有患者）のラインアップを目的に、インヒビター保有患者に使用するバイパス製剤であるMC–7の開発を行ったが、有効性を検証できず断念せざるを得ない状況になった。

しかし、持ち前の粘りと専門性を活かし、①初の国産バイパス製剤による国内供給体制の構築、②持続性のある高い止血効果、③投与回数と投与液量の削減によるQOL向上、を主なコンセプトとして開発を続行し、2014（平成26）年7月4日に新型のバイパス製剤として血液凝固第VII因子と血液凝固第X因子の複合製剤である「バイクロット」の製造販売承認を取得し、同2014年11月に上市した。

(2)乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子製剤（「コンファクトF」）

ここ20数年の「コンファクトF」の歩みは、加熱を施したウイルス対策に加え、他社に先駆けてウイルス除去膜（Bemberg Microporous Membrane：BMM、平均孔径：35nm）を用いたナノフィルターろ過工程を採用したことから始まった。高純度化とウイルス除去膜の適用を併せて、1990（平成2）年9月25日に一部変更申請の早期承認を受け、その後、2004（平成16）年にポアサイズのより小さいウイルス除去膜（平均孔径：19nm）を導入し、さらに安全性を向上した。

コンファクトF注射用

1993（平成5）年には、日本において最初の遺伝子組換え第VIII因子濃縮製剤が発売され、その後数々の改良が加えられ、現在では高濃度かつヒト血液や動物由来タンパク質を含まない製剤が主流となっている。このため「コンファクトF」のシェアは大幅に低下することとなったものの、唯一のVWD（von Willebrand Disease：フォンビルブランド病）治療薬として使用されている。

なお、血漿由来、遺伝子組換えの両第VIII因子濃縮製剤が数多く使用されている現状でも、10～30％の症例では凝固因子の中和抗体（インヒビター）が発生している。このインヒビターの根治療法として第VIII因子製剤を長期にわたって大量投与するITIが知られている。

当所も2000（平成12）年に開始されたITIに関する国際研究に製剤登録した経緯がある。大規模な臨床使用実績はまだ得られていないが、ITIの成功率はVWF含有製剤の方が高いとの報告もあり、実際、日本でも「コンファクトF」がITIに使用される例が多くなってきた。また、インヒビター価が5ベセスダ単位／mL以下の場合には、第VIII因子製剤によるインヒビターの中和療法が行われる。高分子のVWFは第VIII因子とインヒビターの反応を阻害するケースもあり、そのようなケースでは、VWFを含有する第VIII因子製剤は、より少量の第VIII因子量で中和療法を可能にするため、VWF含有製剤の評価が高まってきた。

しかし、ITIにしても中和療法にしても大量投与が必要で、組換え製剤に比べて第VIII因子の濃度が低い「コンファクトF」では、投与液量が著しく増加する。そのため、血友病専門医や患者からは投与液量が少なくなるように「コンファクトF」の高濃度化が強く要望され、従来の製剤よりも第VIII因子濃度を高めた製剤の開発を進めている。

(3)乾燥濃縮人血液凝固第IX因子製剤（「ノバクトM」）

1991（平成3）年10月4日に製造承認を取得し、翌1992（平成4）年4月に「ノバクトM」の製品名で

発売した。「ノバクトM」は、イムノアフィニティークロマトグラフィー精製による高純度化とBMMを導入したウイルスへの安全対策により急速にシェアを拡大した。2008（平成20）年7月25日には利便性向上のために室温保存への貯法変更の一変承認を得た。2010（平成22）年6月には国際単位に基づいた力価への表示変更について3剤形の追加承認を得た。2013（平成25）年10月30日には投与液量を減らすため、800単位製剤と1,600単位製剤の溶解液を半分量にする2倍濃度化製剤が承認された。

さらに2015（平成27）年2月に溶解液量を5mLに統一した500単位、1,000単位、2,000単位製剤の承認を受けた。2,000単位製剤の第IX因子濃度は400IU／mLであり、血漿由来の第IX因子製剤で最高濃度を達成した。この高濃度化製剤では有効成分濃度を高濃度にしただけでなく、血栓形成のリスク因子である活性化第IX因子残存量を著しく低下させており、利便性とともに安全性の向上も達成した。

ノバクトM静注用

一方、国内の遺伝子組換え第IX因子製剤は、2010（平成22）年1月にファイザー社から発売されたのが最初である。これ以降、海外企業は血中半減期を延長させた遺伝子組換え第IX因子製剤開発にしのぎを削っており日本市場も対象である。2014（平成26）年にはBiogen Idec社が血中半減期を2～3倍に延長させた遺伝子組換え第IX因子製剤を上市した。当該製品は第IX因子のC末端アミノ酸残基に抗体のFc領域を遺伝子的に結合させ発現させた分子である。Fc領域の持つFcRn（胎児性Fc receptor）を介した半減期延長効果を利用することで、血中での第IX因子の半減期が延長すると考えられている。

（4）乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤（「バイクロット」）

血友病にはAとBの他にインヒビター患者が存在する（2013〈平成25〉年時点で255人）。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されておらず、海外からの輸入に依存していた。このような状況のもと、国内メーカーが独自に献血によるインヒビター製剤を開発・製造し、患者に供給する事は、献血血漿の有効活用ならびに凝固因子製剤の国内自給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、活性化プロトロンビン複合体製剤やプロトロンビン複合体製剤などが用いられていたが、そのバイパス活性の本体が明確でなかった。その後の研究から、活性化第VII因子（FVIIa）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FVIIaをインヒビター患者に投与し、著効を示したことがKisiel教授（New Mexico州立大学）らにより報告された。

そこで、当所としてはFVIIaをインヒビター治療のターゲットに絞り、1988（昭和63）年にMC–7の開発に着手し、希少疾病用医薬品の指定を受けた後、1995（平成7）年に臨床試験を終了した。しかし、当該臨床試験では期待した有効率が得られず、1998（平成10）年に承認申請を断念した。

その後、FVIIaと他の凝固因子との組合せの中からFVIIa単味製剤の弱点を克服できるような製剤組成を検討し、FVIIaと血液凝固第X因子（FX）をタンパク質重量比1：10で混合することで強い止血効果を示すことを見出し、新たな開発コードMC710（乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤の開発番号）として、①初の国産バイパス製剤による国内供給体制の構築、②持続性のある高い止血効果、③投与回数

と投与液量の削減によるQOL向上、を主なコンセプトとして開発を開始した。2009（平成21）年2月、MC710は希少疾病用医薬品の指定を受けた後、後天性血友病患者を含めた形で2014（平成26）年5月に再指定を受けた。また、ウイルス感染に対する安全性確保を目的として、製造工程に、ウイルス除去膜ろ過（平均孔径：15nm）、有機溶媒／界面活性剤処理および65℃、96時間の乾燥加熱処理を導入した（図2）。

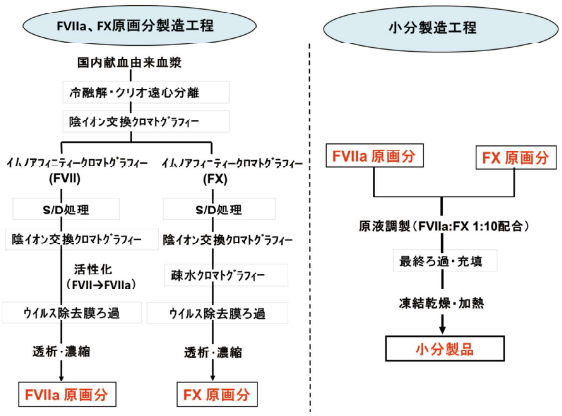


図2:バイクロット配合静注用の製造方法

2012（平成24）年1月に開始した第III相臨床試験の結果、有効率は90.5％であり、許容し得る安全性を有すると考えられたため、2013（平成25）年10月に製造販売承認を申請し、翌2014（平成26）年7月4日に承認取得、同2014年11月に「バイクロット配合静注用」として上市した（図3）。

バイクロット配合静注用

図3:バイクロット配合静注用の口ゴマーク
ロゴマークは血液凝固カスケードをモチーフとした。バイパス製剤の特徴である外因系機序を強調し、○はFVIIaとFXを表す。色は山吹色を基調とし、明るく安心感を与える配色とした。

(5)遺伝子組換え型血友病製剤の研究開発

遺伝子組換え第VIII因子製剤の研究は、1990（平成2）年から、断続的に実施し、新規な発現系や評価系構築などの成果を得たが、臨床開発段階までには至らなかった。

一方、血友病インヒビターの治療薬として遺伝子組換え型活性化第VII因子（rFVIIa）が1996（平成8）年に英国で承認され、2003（平成15）年には日本国内で承認を受け市販された。rFVIIaは止血管理のために2～3時間毎に複数回の投与が必要な製剤であり、止血力が弱く、利便性が低いことが難点であった。

そこで、1997（平成9）年に、より止血力の高いrFVIIaの作出を目的として、rFVIIa改変体の研究を開始した。化血研顧問・岩永貞昭先生（九州大学名誉教授）のご指導の下、rFVIIaのプロテアーゼドメインの活性部位形成に関与する各種ループ構造に変異を加えた改変体を作出した。その結果、組織因子存在下、非存在下において、野生型FVIIaよりも数倍活性が向上した改変分子の作出に成功し特許を出願した。さらに研究成果として米国の生化学分子生物学会誌である『Journal of Biological Chemistry』に論文2報が受理され、国内外で高く評価された。しかしながら、本分子については臨床開発段階には至らなかった。これらの研究活動は人材育成に大きく寄与し、その後の様々な研究活動の礎となった。

4)アルブミン製剤

アルブミン製剤は、『化血研五十年史』にも記載があるように、その特性と臨床使用(適応)の観点から、安全性・有効性・品質・利便性については完成度の高い血漿分画製剤と言える。また、化血研においても、省力化、省人化、機械化などが進んだ製剤である。国内他社製剤との差別化については、安全性、有効性および品質的に同等で顕著な差は認められない。国内血液由来製剤と輸入製剤との間に、メルカプト型とノンメルカプト型との比率に差があることは確認できているが、

その臨床的な意義については興味深いところである。

献血アルブミン25 “化血研”

アルブミン製剤の国内自給化率は60％前後で推移しており、不足分は海外メーカーのアルブミン製剤で賄われている。国内自給率を高めるために、「血液事業あり方検討会」でもその対策（生産の効率化、原材料費の低減など）が議論されてきたが、有効な施策は打ち出されていない。

国内で使用されているアルブミン製剤は等張製剤の5％、高張製剤の20％と25％製剤が存在し、2014（平成26）年現在、国内メーカーと海外メーカーのシェアを比較すると、海外メーカーが等張製剤優位、国内メーカーが高張製剤優位の市場構造である。国内全体の使用量が、適正使用という実質的な使用量抑制策で減少していることに加え、医療機関における疾病群別包括医療費支払い制度（DPC）の導入によって、海外メーカー製剤の低価格による優位性がますます高まり、献血製剤が競争力の面で不利な状況にあることを反映している。

国内自給への貢献を期待し、当所とバイファ社が組換えアルブミンの開発に着手した。既にバイファ社は「メドウェイ」として上市を果たしているものの申請不備をきっかけに流通されていない。

5）血液凝固制御系製剤

血液凝固因子が欠損すると、血友病のように重篤な出血を起こすが、逆に病的な状態で血液凝固反応が亢進すると血栓症を惹起する。このような過剰な凝固亢進が起きないように制御する抗凝固因子を生体は有しており、その代表がアンチトロンビン、プロテインCと外因系凝固阻害因子（Tissue Factor Pathway Inhibitor：TFPI）である。欠損症患者やノックアウトマウスの知見を通じて、これらの抗凝固因子が完全に欠損すると胎生致死、あるいは出生しても出生直後に血栓症を発症することから、これら制御因子の発生段階における重要性が知られている。

当所では、これら3つの因子のうち前者2つは既に製造販売承認を得て販売している。TFPIについては製剤として上市には至っていないが、研究開発を通じて成果を論文や学会で多く発表し、当所の研究レベルの高さを世界へ発信した。以下に主な製剤、開発品目を紹介する。

（1）アンチトロンビン（AT）製剤（「アンスロビンP」）

ATは、活性化された血液凝固II因子（トロンビン）、X因子、IX因子などの凝固系プロテアーゼをヘパリン存在下で即座に結合しそれらの凝固活性を消失させる抗凝固因子で、その濃縮製剤は、「先天性AT欠乏症」や「AT低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（Disseminated Intravascular Coagulation：DIC[注1)]）」の患者に適用される。

AT製剤の「アンスロビンP」は、ヘキストジャパン株式会社により、ドイツの親会社ベーリングベルケ社からの輸入販売が1987（昭和62）年に開始されたが、凝固因子製剤用の原料血漿の国内自給化が1991（平成3）年に達成されたことを受け、AT製剤用の原料血漿についても国内自給化が求められるようになった。当所は、同1991年、ヘキストジャパン株式会社から技術移転の打診を受け、その取組みを開始し、1996（平成8）年に化血研で製造した「アンスロビンP」を発売した。

その後、安全性や利便性をさらに高めるための種々の施策を実行した。2003（平成15）年9月に、ウイルス除去効果を高めるためのウイルス除去膜（平均孔径：15nm）導入について一変申請を行い、2005（平成17）年12月27日にその承認を得た。

DIC患者の過凝固の是正や臨床症状の改善にAT製剤が有効であるとの認識は長い使用経験の中で高まってきているが、その効果は投与量にも依存し、より高単位のATを含有する製剤が求められた。そこで、従来の500単位製剤の3倍量を含有する「アンスロビンP1500注射用」の製造販売承認を2005（平成17）年12月27日に取得し、翌2006（平成18）年4月に販売を開始した。

また、保存条件についても従来の冷所保存から室温保存への変更について一変申請を行い、2010（平成22）年5月10日にその承認を得た。有効期間についても従来の2年から3年への延長について一変申請を行い、翌2011（平成23）年4月28日にその承認を得た。

(2)活性化プロテインC（APC[注2)]）製剤（「アナクトC」）の開発

生理的に重要な抗凝固因子であるAPCは、その前駆体プロテインCとして血中を循環しており、凝固イベントが起きるとトロンビン・トロンボモジュリン（TM）[注3)]複合体により活性化されAPCに変換される。血漿からイムノアフィニティークロマトグラフィーにより精製したプロテインCをトロンビンで活性化し調製したAPCは、代表的な抗凝固薬の一つである。ヘパリンに比べ、出血を助長することなく抗凝固作用を示し、消費性凝固障害を改善することをDICの動物モデルで確認した。

そこで、APCをDIC治療薬として開発を進め、1988（昭和63）年2月に第I相臨床試験を開始した。なお、臨床開発を開始するに当たり、帝人（株）と共同開発契約を締結し、以後、本事業は共同で実施された。その後、前期および後期第II相臨床試験を経て、ヘパリンを対照薬にした第III相臨床試験（二重盲検無作為比較臨床試験）が1993（平成5）年12月～1996（平成8）年9月に実施された。その結果、目標にした全般改善度でのヘパリンに対する非劣性が証明されたことに加え、28日後の生存率がヘパリン投与群に比べ有意に改善し、DIC治療におけるAPCの有用性は示されたと考え製造承認を申請したが、残念ながら承認には至らなかった。

一方、DICでの臨床試験実施中に、従来の治療方法では対応できないプロテインC欠乏症患者にAPCを投与したいとの臨床医からの要望を受け、DICの臨床試験とは別にプロテインC欠乏症患者の臨床試験を1993（平成5）年4月～1996（平成8）年3月に実施（治験総括医師：名古屋大学第一内科　齋藤英彦教授）し、1998（平成10）年5月に製造承認を申請した。この臨床試験では、プロテインC欠乏患者で発症する「深部静脈血栓症」や「急性肺血栓塞栓症」での有効性は示せたが、血中のプロテインCが検出できないほどに著しく低下するダブルヘテロやホモ接合体プロテインC欠乏患者で発症する「電撃性紫斑病」では有効性を示せず、先天性プロテインC欠乏症に起因する「深部静脈血栓症」および「急性肺血栓塞栓症」の適応症で2000（平成12）年9月22日に承認された。

注射用アナクトC

この時の用量は200単位～300単位／kgの6日間投与であったが、この用量では「電撃性紫斑病」では十分な効果を示せず、600単位～900単位／kgに増量し1997（平成9）年～2000（平成12）年6月に臨床試験を行い、その有効性および安全性が示されたので、2004（平成16）年4月に「電撃性紫斑病」適用追加について一変申請し、2006（平成18）年10月20日に承認された。

本剤は2000（平成12）年9月にオーファンドラッグに指定された。特に、「電撃性紫斑病」は年間で1例あるかどうかという極めてまれな疾患であ

るが、その「電撃性紫斑病」の治療に本剤が使用された経験を「命にかかわる仕事に触れ」とのタイトルで「MR認定センター設立10周年記念の論文コンクール」に営業部の中野智己が応募し、全国のMRの応募作の中から特選に選ばれた。

その論文では、四肢が壊死する電撃性紫斑病が進行し、どんな治療を施しても改善が全く見られない中、本剤が投与された様子が記されている。なお、この論文「命にかかわる仕事に触れ」は、本誌第2部第9章の章末に掲載されている。

注）

注1）DIC：白血病や悪性腫瘍などの種々の基礎疾患が原因で凝固系の活性化が持続し、全身性に微小血栓が多発して臓器障害を起こすとともに、消費性凝固障害で凝固因子や血小板が低下し出血傾向にもなる症候群。

注2）APC：活性化血液凝固V因子、VIII因子を分解不活化する蛋白分解酵素で、生理的に重要な抗凝固因子。加えて、抗炎症作用や細胞保護作用を有することが、動物実験で示されている。

注3）トロンボモジュリン（TM）：血管内皮細胞上の膜蛋白質でトロンビンに結合しその基質特異性を変化させる。すなわち、TMに結合していないトロンビンはフィブリノゲンなどに作用し凝固を促進させるが、TMに結合したトロンビンはそれらには作用せず、プロテインCに作用し抗凝固因子のAPCを形成する。

(3)TFPIの研究

TFPIは、組織因子（Tissue Factor：TF）によって開始される外因系血液凝固の開始反応を特異的に阻害する。その機序はユニークで、活性化第IX因子と複合体を形成、さらに活性化第VII因子とTFの複合体に結合し、活性化第X因子と活性化第VII因子の両因子の活性を阻害し、結果として外因系血液凝固の開始反応を特異的に阻害する。

このTFPIについて、化血研においても研究開発テーマとして手がけた。TFPIの研究は、国立循環器病センター研究所（加藤久雄部長）や大学をはじめ他の研究機関との共同研究を通じて、指などの切断による吻合術時の末梢血管の閉鎖防止、動脈硬化における血管平滑筋細胞の増殖分化抑制による血管狭窄の抑制、臨床現場でのTFPIの測定による病態診断への応用など世界レベルの研究成果を上げてきた。その成果を多くの論文や学会に報告し、前述のように、日本の研究施設とも共同して、TFPIの構造と機能解明や、臨床応用への研究を行ったが、残念ながら臨床応用には至らず研究を断念した。因みに米国では、1990年代にモンサント・サール社が重症敗血症に対する臨床試験を実施したが、こちらも上市までには至らなかった。

しかし、止血血栓領域における最近の研究で、血友病インヒビター患者の血中TFPIを阻害することによりトロンビン形成を促進し、止血管理が効果的に行われる可能性について報告され、既にTFPIを標的にした抗体や核酸誘導体の研究開発が開始されている。

(4)ADAMTS13の発見（詳細は研究部の項を参照）

2001（平成13）年に、血液凝固関連因子として唯一その分子が同定されていなかったVWFのプロセッシング酵素、VWF切断酵素（のちにADAMTS13と命名）の発見が、当所を含む日欧米の三極でほぼ同時に発表され、米国血液学会、国際血栓止血学会、日本血栓止血学会で話題となった。

この酵素のクローニング競争は、1996（平成8）年、Furlan（スイス）らのグループによる酵素活性の測定法の開発とこれに基づく部分精製ペプチドの報告が『Blood』誌に掲載されたことがきっかけとなり始まったもので、当時化血研もこの競争に参加することになった。血液製剤研究部においてFurlanらの報告の追試を行い、活性の追試はできたものの単離同定までには至らなかった。しかしその後、第1研究部へ引き継ぎ、連携の下で単離同定を再開し、結果的にクローニングに成功した。

6）その他の生物タンパク質を応用した製剤開発のための検討

上記の1）～5）の血漿タンパク質の応用を目指

した研究開発や製造販売承認・上市以外にも、医療現場でのニーズ・アンメットニーズに応えることができるように、以下のような生物由来タンパク質の応用に関する検討を継続的に行ってきた。簡単ではあるが以下に列挙する。

①α1アンチトリプシンの皮膚疾患への応用
②α2アンチプラスミンの出血優位DICにおける止血管理薬としての応用
③プロテインSの抗血栓薬としての応用
④アルブミン、α1アンチトリプシン、α2アンチプラスミンやヘパリンコファクターII分子内のフリーのSH基に着目した、一酸化窒素を付与した循環改善薬あるいは抗炎症薬、抗血小板薬、抗ウイルス・抗菌剤としての応用
⑤HDLリポタンパク質の動脈硬化症抑制・治療薬応用研究
⑥α1酸性糖蛋白質の末梢循環不全の治療薬と抗炎症薬への応用研究
⑦赤血球中のヘモグロビンを利用した人工酸素運搬体の検討
⑧トランスフェリン、セルロプラスミンの薬効検討

4. 薬害AIDS事件、そして品質管理・安全対策の20年の歩み

1）化血研血漿分画製剤によるHIV（Human Immunodeficiency Virus：ヒト免疫不全ウイルス）感染

非加熱の血液凝固因子製剤によって、投与された患者にHIV（AIDSの原因ウイルス）感染を引き起こす事件が発生し、1989（平成元）年に国と製薬企業が提訴された。このいわゆる血友病HIV裁判は、1995（平成7）年10月6日、東京および大阪地裁が「和解勧告に当たっての所見（和解案）」を示すに至り、その後、第二次和解案を経て、翌1996（平成8）年3月29日に東京および大阪地裁において、和解条項（確認書、覚書、協定書）に国、各製薬企業および原告団の各代表者が調印し、和解締結を迎えた。和解手続きは提訴以来24年に亘って2012（平成24）年まで継続し、原告者数は1,380人にのぼり、医療裁判としても大きな社会的影響をもたらした。（後記：2018〈平成30〉年11月16日現在、和解された方々は1,384人、その中で亡くなられた方は712人となっている。）

血漿分画製剤事業の品質管理と安全対策の歩みを語る上で、化血研製剤によってHIV感染が生じ裁判に至ったこの薬害AIDS事件を記載することは、加害企業としては必須のことである。この20年のあゆみ以前の出来事も含まれるが、化血研における非加熱製剤から加熱製剤への切替えの背景と展開、原告団からの訴訟提起から原告団との和解に至るまでの経緯を以下に記す。

（1）乾燥加熱型濃縮製剤への切替え

HIV感染に基づいた訴訟（HIV訴訟）は、HIV感染の原因となった製剤を供給した当時の5社、化血研、株式会社ミドリ十字、バクスター社、バイエル薬品株式会社、日本臓器製薬株式会社と国を被告として、薬害AIDS被害者から損害賠償請求が提起され裁判に至ったものである。

当所では、濃縮製剤は血友病患者のQOL向上に貢献するとの考えのもと、開発を進め1978（昭和53）年8月に非加熱型凝固第VIII因子製剤（商品名：「コンファクト8」）の承認を受けた。

1983（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（2001〈平成13〉年1月の中央省庁再編により、厚生省と労働省を廃止・統合して厚生労働省へ改称）もAIDS研究班を設置し、同1983年7月、本研究班は、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おり、その対策として加熱処理を施すことが課題となっていたが、血液によってAIDS感染するのではないかとの心配から、化血研は安全対策として加熱処理工程を導入した乾燥加熱製剤の完成を急いだ。

1983（昭和58）年11月、熊本大学医学部第二

内科・高月清教授のご指導のもと加熱第VIII因子製剤（治験名：CP–8）の第I相臨床試験を実施し、引き続き翌1984（昭和59）年に第II相臨床試験を開始した。1984（昭和59）年5月には帝京大学・安部英教授を班長にCP–8治験研究会が発足した。他の4社もこの頃から第II相臨床試験を実施していたが、同1984年、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、治験はその年の暮れまで継続された。

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、などを確認する事であった。当所が開発した治験品（CP–8）は、65℃・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。

（2）1985（昭和60）年に於ける加熱第VIII因子製剤の展開

1985（昭和60）年に入ると、製造承認申請のため、臨床成績の収集とまとめの作業に入った。同1985年3月に安部教授が新聞紙上で血友病AIDS患者の存在を認める発表を行い、ほぼ同時に厚生省が日本初のAIDS患者を公式発表した。そのため、当所は非加熱製剤の新たな出荷を抑制した。

同1985年4月には京都で開催された日本ウイルス学会シンポジウム「輸血とウイルス感染：日本の現状」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、発病するのかなど、この時点ではその意味も不明であったが、AIDSがウイルス感染症であることは明確なものとなった。

乾燥加熱製剤であるCP–8の製造承認は、同1985年5月に厚生省に申請し、優先審査という当局の異例の措置により、同1985年7月1日に承認された。この承認を受け、乾燥加熱製剤の製造を進め、同1985年8月19日から「コンファクトF」の商品名で全国発売に至った。本乾燥加熱製剤により、AIDSの原因ウイルスHIVはもとより、肝炎ウイルスも伝播しないことが、その後の臨床使用で証明されている。

（3）HIV裁判と和解

1989（平成元）年5月、大阪地裁に2人の血友病B患者が国と（株）ミドリ十字、バクスター社に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1989（平成元）年7月の第二次提訴から、東京地裁では同1989年10月の第一次提訴からであった。その他バイエル薬品（株）、日本臓器製薬（株）が提訴され、合計6被告となった。

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、準備書面での原告側、被告側の応答の後、当時の関係者および専門家の証人尋問が実施され、1995（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、1983（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。当所は和解協議に積極的に参加し、1995（平成7）年10月、裁判所から和解の具体的内容が示され、翌1996（平成8）年3月29日に和解に至った。

和解では、国および血液製剤メーカー5社は和解一時金と弁護士費用（国負担4割、製薬会社負担6割）を原告に支払うことと共に、製薬メーカーは以下を誓約した。

（当所当該部分を抜粋し掲載）

（i）厚生大臣及び製薬会社は、本件について

裁判所が示した前記各所見の内容を真摯かつ厳粛に受け止め、我が国における血友病患者のHIV感染という悲惨な被害を拡大させたことについて指摘された重大な責任を深く自覚、反省して原告らを含む感染被害者に物心両面にわたり甚大な被害を被らせるに至ったことにつき、深く衷心よりお詫びする。

(ii)製薬会社は、安全な医薬品を消費者に供給する義務があることを改めて深く自覚し、本件のような医薬品により悲惨な被害を再び発生させることがないよう、最善、最大の努力を重ねることを確約する。

また、恒久対策として、エイズ発症者(和解が成立した方)に対し、健康管理に係る費用負担軽減などのため、発症者健康管理手当(国負担4割、製薬会社負担6割)を支給すること、製薬会社は治療薬の開発、情報の提供など、原告らHIV感染者の治療の向上などに努めることを約束している。その後、国は「発症予防のための健康管理費用の負担」、「エイズ患者遺族等相談事業」などを国負担で実施している。

厚生省は、「薬害エイズ事件」の反省から、血液製剤によるHIV感染のような医薬品による悲惨な被害を再び発生させることのないように、その決意を銘記した「誓いの碑」を、1999(平成11)年8月24日、厚生省(後に、厚生労働省)の正面玄関前に設置した。

2)品質管理と安全対策

血漿分画製剤のウイルス汚染に端を発し裁判となった事例は、上述の血友病製剤HIV裁判の他、非加熱のフィブリノゲン製剤によって起きたHCV(C型肝炎ウイルス)感染が知られている。また、一方で古くから輸血後肝炎として注目されてきたHBV(B型肝炎ウイルス)、多くの国民が感染既往を有するHPV–B19(ヒトパルボウイルスB19)においても対策が求められている。これらの感染事例をきっかけとして、当所も血漿分画製剤の安全性確保は喫緊かつ最重要の課題として取り組んできた。その取組みの柱は、第一に原料血漿の検査・スクリーニング、第二に製造工程での除去・不活化、第三にモニタリングであった。

原料の検査・スクリーニングの主軸はNATである。当所は1994(平成6)年からPCR(Polymerase Chain Reaction:ポリメラーゼ連鎖反応)技術を利用した測定系の検討に着手したが、日赤による原料のミニプール検査導入を背景に、1998(平成10)年からHBV、HCV、HIVに加え、HAV(A型肝炎ウイルス)、HPV–B19の測定系を構築、2002(平成14)年に用手法から自動測定可能な定量PCR導入を進め、さらに2014(平成26)年には全自動測定器を導入し、試験精度、検出感度の向上を達成した(図4)。

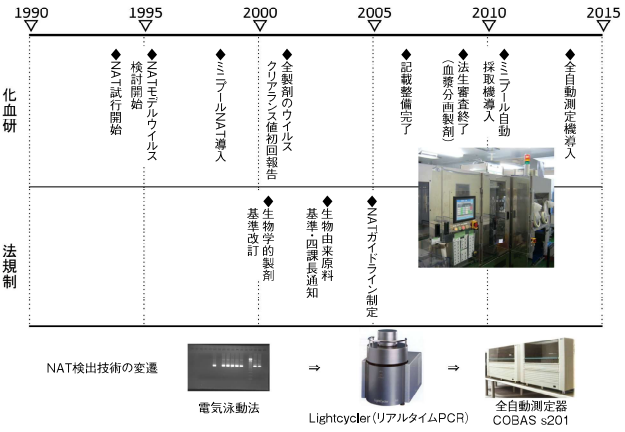


図4:化血研におけるウイルス検査技術の進歩

次に製造工程へのウイルス除去、不活化工程については、グロブリン製剤を除く全製剤への加熱工程導入に加え、全製剤の製造工程にウイルス除去膜を導入した。なお、このウイルス除去膜は、一部の製剤を除き最小孔径の15nmろ過を達成した。さらに、重要工程のウイルス・プロセスバリデーションについても自家試験を構築した。1996(平成8)年にはウイルス感染価測定系を構築し、またPRV(仮性狂犬病ウイルス)、BVDV(ウシウイルス性下痢ウイルス)、PPV(ブタパルボウイルス)、HAV、EMCV(脳心筋炎ウイルス)をモデルウイルスとしてウイルスクリアランス試験の準備を

完了し、当所製剤の一連のウイルス・プロセスバリデーションを開始した。

第三のモニタリングには、感染症定期報告、副作用・感染症報告、遡及調査がある。これらの制度を通じて感染症の発生頻度や傾向、発生事例などを把握し、感染症のリスクを多角的に評価・検討、対策に反映させる仕組みをとっている。

このように、この20年の技術と体制の進歩を背景とした取組みによって、血漿分画製剤の安全性は飛躍的に向上した。とはいえ、未知あるいは既知を問わず、感染リスクを完全にゼロにすることは困難であり、国民に安全な製剤を継続して供給するために不断の努力が欠かせない。

5. 製造設備の20年の歩み

1)S棟・NS棟について

S棟は、血漿分画製剤の製造棟として、1981(昭和56)年8月22日に竣工した。20年前の時点では、S棟のみで全ての血漿分画製剤の製造を行っていた。その後、1994(平成6)年3月には、原料血漿の処理能力向上とアンスロビンP(ATIII製剤)の導入を目的としてS棟を増築、同1994年10月に稼働を開始した。本工事で増設されたSA・SHプラントには、化血研で初めてDCS(分散型制御システム)による自動制御を導入した。

1981(昭和56)年のS棟稼動開始から15年を迎えた1996(平成8)年には、アルブミン製剤、グロブリン製剤を中心とした原液生産設備の老朽化に伴う更新に着手した。当時から生産量が多かった両製剤は、工期を極限まで短縮して生産計画への影響を最小限に抑える必要があった。同1996年12月末に工事を開始し、協力業者には昼夜2交代体制で工事を依頼した。担当者はその両方に対応しながら立上げを行った結果、約3ヵ月後の1997(平成9)年3月には設備(改造Gプラント)が完成し、異例の速さで稼動を開始した。

1990年代後半になると、凝固因子系製剤の生産設備についても老朽化が進行し、さらに「ボルヒール」などを中心に生産量増加が顕著になった。また、益々レベルアップするレギュレーションへの対応や、開発品(治験薬など)の設備追加も求められ、S棟だけでは手狭な状況は否めず、全く融通の利かない状況にあった。そこで、設備の全体的な更新・増強により、血漿分画製剤の生産・供給能力を拡張し、国内自給化の方針に基づいた分画製剤の生産能力を確保すること、併せて、最新のレギュレーションなどへの対応を目的とし、S棟に隣接する場所に新たな製造棟(NS棟)を建築することとなった。

NS棟は、2000(平成12)年9月に着工、2001(平成13)年11月に竣工した。分画工程は、NAプラントを増設し、原料血漿の処理能力を大幅に向上した。原液工程は、凝固因子を中心としたG2プラント(G2P)を立上げ、生産能力を増強したことに加え、製剤毎の区分けやウイルス処理前後の区分けを明確化した。製剤化工程は、F2プラント(F2P)として、新たに充填ライン2系統(Aライン、Bライン)を新設、凍結乾燥機3機を導入し、無菌性に配慮した対応を強化(ラミナーフローエアブースや凍結乾燥機用自動搬送機導入など)し、最終的に目視検査を行えるスペースも確保した。バリデーション終了後、2002(平成14)年5月17日に、「コンファクトF」、「ボルヒール」、「ノバクトM」の製造を開始した。

バルク調製室

凍結乾燥機用自動搬送機

NS棟の立上げが一段落し、製造が軌道に

乗った2002（平成14）年6月には、「S棟改修5ヵ年計画」の検討を開始した。これは、S棟が稼動から20年を超え、生産設備の老朽化対応だけでなく、棟自体（建築躯体）、空調、ユーティリティーなどの設備面の劣化への対応も必要な時期となってきた点、生産量増加に伴う処理能力増強の必要性（これに対応するための製造スペースの不足）、年々厳格化するレギュレーションへの対応（NS棟との管理レベルの整合性に差がある点）、さらにこれまでの部分的な改造・更新や運用面での対応だけでは限界に達している点を考慮し、製造棟全体として抜本的な再構築が必要になったためである。

このプロジェクト（工事）は「RS」と称し、新棟を構築するのではなく、S棟の基本躯体は残し、中身（レイアウト・設備）を全面的に刷新するという、大掛かりかつ複雑な計画であった。この選択は、一旦着手すると旧来の設備が一切姿を消してしまうため、計画通りに最短工期で成し遂げなければ市場で欠品が発生してしまう。つまり、決して後戻りできないことを意味していた。

計画当初から、非常に厳しいプロジェクトになると関係者全員が認識していた。計画を必達するため、生産調整による在庫確保、事前工事や施工方法（ユニット化など）の導入による工期最短化、NS棟建設時の経験を活かした設計から施工段階における関連業者との綿密な調整・進捗管理、昼夜を問わない立上げ・バリデーションを行った結果、2006（平成18）年8月に旧設備での生産を終え、翌2007（平成19）年4月以降、段階的に、新たな体制下での生産開始を計画通りに実現し、市場への供給義務を果たした。

製造部集合写真（2006年）

その後、新製品に対するプラント投資も行い、2010（平成22）年11月には、血友病のバイパス製剤である「バイクロット」の製造プラントをS棟2階およびNS棟3階に構築し、実生産用設備として稼動を開始した。

2）製造支援システムおよび設備

製造を支援するシステムや設備についても、老朽化更新やレギュレーションへの対応のため、様々な形で導入・更新を行った。以下に、主なものを年代順に挙げる。

①多段蒸留塔：アルコール含有廃水の再生処理のため1981（昭和56）年竣工した。1999（平成11）年に初留塔を追加した。

②ブライン設備：アルコールやプロセス液の冷却のため、2℃、–9℃、–25℃のS棟3系統を1981（昭和56）年に本稼働。SHプラント増築時に–9℃、–25℃のSH2系統を、NS棟稼働時に2℃、–9℃、–25℃のNS棟3系統を増設。RS改修工事時に設備の一部更新だけでなく、バックアップ機能充実のため設備を追加した。2009（平成21）年に年間約11万kWhの省エネ対応とした。

③原料および中間原料管理システム（P2CS：Plasma Paste Control system）：1998（平成10）年に、BPM（Blood Plasma Management）を起点として、血漿を個別バッグ単位で管理するシステムを立ち上げた。その後、2001（平成13）年に原料と分画ペーストの管理および立体自動倉庫入出庫管理を追加し、P2S（Plasma Paste support system）へ移行。さらに、他のシステムとの連携、重量取込み、サーバ更新、端末老朽化対応を経て、P2CSへ移行。2009（平成21）年には、OS・端末更新、検収作業効率化を実施。2010（平成22）年には、バッグカット装置との連携、ドナー渡航歴情報への対応を実施。2014（平成26）年に凍結倉庫入出庫管理、製造部第2課の中間原料管理機能を追加した。

④立体自動倉庫：2001（平成13）年、NS棟工事の際に、総棚数1,142棚の立体自動倉庫（–30℃）を建設。物流搬送システム（TCV：Tracking Control for dos／V）とP2S連携による入出庫管理および効率的運用を実現。2008（平成20）年には、TCVを更新。2012（平成24）年には、東日本大震災クラスの震災リスクを想定し、感震計設置およびクレーン自動停止機能を追加した。

⑤バッグカット装置：S棟稼動当初から、様々な試行錯誤を繰り返しながら、幾世代かの機種を導入。その後、2007（平成19）年にRS工事のタイミングで新規装置を導入した。バーコード読取機能、ロボット移載機構などの管理強化と作業負荷の軽減を図った。但し、その後も、洗浄性向上など、様々な改善を継続した。2010（平成22）年にP2CSと連携し、バッグカット実績を管理できる体制を構築した。

⑥MI2プラント工事：2004（平成16）年1月に、局方「注射用水」規格用水提供および微生物リスク低減のため製造用水設備に常時80℃ループ加熱システムを導入した。

⑦PAGプラント工事：ウイルスおよびプリオンなどに対する安全性向上を目的としてウイルス除去膜の小孔径化プロセスを構築。2002（平成14）年の5月にプラントの設計を開始し、非常に厳しい工事であったが9月に完成させた。同2002年11月にはアルブミン製剤（平均孔径：15nm）、2004（平成16）年4月にはグロブリン製剤（平均孔径：19nm）のプラントを本格稼動させた。

⑧G2P改造：上記と同じく、ウイルスおよびプリオンなどに対する安全性向上のため、2004（平成16）年4月に「ボルヒール」と「コンファクトF」へのウイルス除去膜の小孔径化（平均孔径：19nm）を実施した。

⑨「アンスロビンP」のB工程移設：S棟改修工事と併せて、2006（平成18）年12月に、NS棟への移設・更新を実施した。ウイルス処理前後の区切り、管理レベルの整合性にも配慮した原液工程用プラントとして再構築した。

6. 分画製剤の20年の生産量動向

1）過去20年の生産量動向

2015（平成27）年時点でのS棟の分画処理能力は約30万Lであり、これは、1995（平成7）年当時、グロブリン製剤の国内自給化に必要とされていた血漿量（約100万L）の約1／3に相当する。1995（平成7）年度から1999（平成11）年度の間は、献血血漿を約22万L、輸入血漿を約3万L、計約25万Lを受入れ、ほぼ同量の血漿を処理（分画）していた。

1995（平成7）年当時は、輸入ペーストからも製造を行い、免疫グロブリン製剤用に毎年約1.5tの「II＋IIIペースト」を輸入（購入）していたが、諸外国でのグロブリン市場拡大に伴い、品薄な状況に転じ、年々購入が困難になってきた。

一方、1997（平成9）年頃からは、国内自給化政策に対応するため、国内原料を用いた製造への切替えが推進され、当所も1999（平成11）年度以降、「II＋IIIペースト」の購入は中止した。2000（平成12）年度と2001（平成13）年度は、NS棟建築に備えた生産と、2000（平成12）年度末に発生した、「コージネイト」（遺伝子組換え第VIII因子製剤）の欠品への補充が必要となったため、献血血漿約25万L、輸入血漿約2.5万Lを受入れ、処理した。

なお、輸入血漿の購入については、2002（平成14）年度以降、HB（ヘパトセーラ）、破傷風（テタノセーラ）用の原料として、2～3年に1回、約2,000Lの高力価原料を購入している。

2002（平成14）年5月には、NS棟が稼働し、約15万Lの分画能力が増強され、S棟と合わせて約45万Lの分画処理能力となった。NS棟稼働後は、S棟改修のため、2002（平成14）年度から2005（平成17）年度の献血血漿の受入量は30万Lを超え、2004（平成16）年度と2005（平成17）年度

は、過去最高となる33万Lとなった。アルコール分画も、2002（平成14）年度に30万Lを処理し、2005（平成17）年度には、過去最高となる35万Lを処理した。

また、NS棟の稼働に合わせて、原料の安定確保のため、立体自動倉庫も2001（平成13）年12月4日に稼動した。

S棟改修後の2007（平成19）年度からは、国内市場動向や販売状況などの予測に基づき、国内原料血漿供給量約95万Lの3割に相当する28万L前後を受入れ、年間受入量とほぼ同量のアルコール分画を行った。

2012（平成24）年度になると、2008（平成20）年から継続していたグロブリン製剤の売上げ好調の影響を受け、再び、献血血漿の受入量は30万Lを超え、2014（平成26）年度には、受入量としては過去最高となる34万Lとなった。アルコール分画も、年間30万Lを処理し、年間受入量とほぼ同量のアルコール分画を行った。

2）主な製剤の過去20年の生産状況

（1）「ベニロン」（供給本数：2.5g換算）

1995（平成7）年度から2000（平成12）年度の供給本数は約30万本前半を推移し、1997（平成9）年度に献血品への切替えや改造Gプラント工事の影響により約43万本を供給した。2001（平成13）年度以降、GBS適応症追加、5g製剤品目追加に伴い、常時40万本以上の供給体制となった。

2003（平成15）年度の平均孔径19nmのウイルス除去膜ろ過導入を経て、2006（平成18）年度にS棟改修工事を行い、常時45万本の供給体制を整えた。2009（平成21）年度のCSS適応症追加に伴い、2010（平成22）年度以降、50万本の供給体制となっている。

（2）「アルブミン」（供給本数：12.5g換算）

1995（平成7）年度から2000（平成12）年度の供給本数は約50万本前後を推移し、1997（平成9）年度に献血品への切替えや改造Gプラント工事の影響により約53万本を供給した。2002（平成14）年に輸入血漿製剤の製造を終了し、100％献血化を行った。また、2001（平成13）年にバルク加熱段階変更、イオン交換クロマト工程導入、2002（平成14）年11月にウイルス除去膜ろ過（平均孔径：15nm）導入を経て、2006（平成18）年度にS棟改修工事を行い、常時：50万本／最大：66万本の供給体制を整えた。

その後、医療現場において、継続的に使用適正化が進み、DPC導入施設拡大による低薬価品への切替えが行われ、2008（平成20）年度以降、40～45万本の供給体制となっている。

（3）「ボルヒール」（供給本数：1mL換算）

1991（平成3）年度の販売以来、市場拡大とシェア増加により1995（平成7）年度のシェアは約30％、供給本数は30万本を超えた。1999（平成11）年度には、シート製剤である「タココンブ」が発売されたが、その後も増加し、2001（平成13）年度にはシェアが40％を超え、トップとなり、供給本数も約40万本となった。

2005（平成17）年度に「ティシール」が販売停止になり、再び市場も拡大し始めるなどの外的要因、溶解キットやスプレーなどの改良およびフィブリノゲンへの平均孔径19nmのウイルス除去膜ろ過導入による安全性向上などの内的要因により、供給本数も50万本を超え、2012（平成24）年度以降、60万本を超える供給体制となっている。

（4）「コンファクトF」（供給本数：250単位換算）

1995（平成7）年度は、献血血漿製剤からリコンビナント製剤への切替えが予想されたが、影響は少なく約11.5万本を供給した。1997（平成9）年度になると、リコンビナント製剤シェア拡大に伴い販売量が激減し、6.3万本の供給本数となった。

2000（平成12）年度からNS棟建設に向けて生産調整を行っていたが、2001（平成13）年度に起こった「コージネイト」供給停止に伴い、行政から増産依頼があり、約3ヵ月で約10.6万本を供給し

た。2002（平成14）年度から2005（平成17）年度の間は、NS棟稼動や平均孔径19nmのウイルス除去膜ろ過導入などに伴う在庫確保のため約7.5万本を供給した。2008（平成20）年度には、保存前白血球除去導入（日赤）に伴うFVIII力価低下が起こったが、適切な対応により安定供給を行い、その後は、6〜7万本の供給体制となっている。

（5）「ノバクトM」（供給本数：800単位換算）

1995（平成7）年度のシェアは約47％、供給本数は約3万本であった。2009（平成21）年度までは、2000（平成12）年度以降の市場減少にも関わらず、シェア、供給本数ともに増加傾向にあり、2009（平成21）年度のシェアは80％超、供給本数も約8万本であった。2010（平成22）年1月にリコンビナント製剤である「ベネフィクス」（ファイザー社）の上市を機に半減し、2011（平成23）年度以降、3〜4万本の供給体制となっている。

（6）「アンスロビンP」（供給本数：500単位換算）

1994（平成6）年10月にSHプラントが本稼働し、1995（平成7）年度は約9.5万本の供給を行い、ヘキスト社（後に、CSLベーリング社）との契約本数を達成した。1996（平成8）年度から2000（平成12）年度までは、国内自給化の影響もあり約11万本を供給した。2001（平成13）年度に販売量が激減し、供給本数は約8万本となったが、2004（平成16）年に輸入品「アンスロビンP（ベーリング）」の撤退が決定し、再び10万本超を供給した。

2004（平成16）年にウイルス除去膜ろ過（平均孔径：15nm）導入、2005（平成17）年に1,500単位承認取得、2010（平成22）年に室温保存化、2011（平成23）年に有効期限延長（2年→3年）などを行い、その後、約11万本の供給体制となっている。

7. 学術・公益事業および人材育成

貴重な限りある資源である血漿を有効に利用し、医療現場に役立てるために、血漿タンパク質成分の研究開発と製造に弛まない努力を日夜続けている。一方で、最近の医薬業界あるいは血漿分画製剤領域に関わる知識・技術の進展は目覚ましく、これからも研究・開発・製造・営業の各プロジェクトでは科学的視点に基づくしっかりとしたエビデンスが必要となる。そのため、プロジェクト規模が大きくなり、スピードもより要求される時代になっている。

当所はこれらに対応すべく、科学的な知識や技術の習得と研究・開発・製造・営業レベルの向上を図り、世界標準を視野に世界の研究機関とのネットワーク作りを進めつつある。このような地道な活動を通して、さらに大きな成果を達成し、世界的な社会貢献が達成できるよう、学術活動にも注力してきた経緯がある。以下に簡単ではあるがその活動成果を示す。

1）学会誌、学会発表、特許出願

国内外の専門誌で研究成果を公表し、また学会発表を通じて科学技術の進歩に貢献した。化血研所報の『黎明』に記載の通り、20年の間に、公表論文は204報、学会報告は171演題に達した。また、血漿分画製剤の研究開発を通じて出願した特許登録件数は25件であった。

2）学術会議

血栓止血学および血管病学の両領域の発展と、広く医学の進歩に寄与することを目的として、1999（平成11）年11月19日〜20日に第1回阿蘇インターナショナルミーティング（Aso International Meeting：AIM）をグリーンピア南阿蘇で開催した。当所の阿蘇シンポジウム、家畜衛生講習会に次ぐ、三つ目の公益事業シンポジウムとして企画された。

主な特徴は、若手研究者の育成と研究者間の自由闊達な交流の場を設け、講演記録を作成しないクローズドミーティングであること、そのため最先端の情報を遠慮なく交換することが可能であること、英語を公式言語として国内外の研究者を

招聘し、進行・発表はすべて英語で行うことである。テーマは、「血栓止血学及び血管病学」とし、2年に1度の隔年開催で、1999（平成11）年に第1回開催以降、2015（平成27）年で第9回を開催した（2009〈平成21〉年は新型インフルのパンデミックを受けて中止）。

初代の代表世話人を齋藤英彦先生（名古屋大学名誉教授）に、その後尾崎由基男先生（山梨大学教授）にお願いした。回を重ねる毎に研究者間でこの会議の重要性、学術的意義が広く認識され、高い評価を得ている。

第7回AIMの集合写真（2011年）

3）留学、研修

分画事業部門では、グローバル化の進展とそれに対応できる人材育成、また基礎研究力向上の観点から、海外留学（ワシントン州立大学、ニューメキシコ州立大学、スクリプス研究所）に研究員6人を派遣した。

また、国内にも短中期の留学あるいは研修（京都大学、九州大学、熊本大学、自治医大、大阪大学、大阪府立大学、徳島大学、東北大学など）に研究員を派遣し、期待される研究成果を上げた。

第5章
臨床検査・試薬部門（臨床検査部）のこの20年の歩み
［1996（平成8）年～2015（平成27）年］

1. 臨床検査センターの成立ち

2014（平成26）年9月、臨床検査部門が発足した。同部門は事業の中核となる臨床検査部臨床検査センターと新規スクリーニング対象疾患の探索研究を行う部付より成る。このうち臨床検査センターは、1948（昭和23）年1月26日に設置された研究部臨床検査課をルーツとする（図1）。当時の検査内容は細菌検査、梅毒血清反応などの血清学的検査、血液学的検査や寄生虫の検査および尿に関する一般検査などが主体であった。1952（昭和27）年に病理組織検査が加わり、さらに1953（昭和28）年の血液製剤課（化血研血液センター）の発足に伴い、供血者の梅毒検査も担当した。

昭和30年代、高度経済成長の中で医療政策は大きく進展し、1961（昭和36）年に国民皆保険制度が施行されると医療ニーズが高まり、各地に医師会や民間の検査センターが乱立して、受注競争が激化した。1970（昭和45）年5月、衛生検査技師法が改正されて「臨床検査技師、衛生検査技師等に関する法律（臨衛技法）」が制定され、検査センターの設備基準が示された。当所は同法施行（1971〈昭和46〉年）と同時に熊本県知事に申請し、適合の検査センターとして「登録衛生検査所」熊本県第1号の認可を得た。

臨床検査課では、1951（昭和26）年頃から、検査業務の傍ら「ABO判定用血清」、日本脳炎診断用抗原、インフルエンザ診断用抗原およびコントロール血清などの製造と有償配布も行っていた。本所が開設された1972（昭和47）年頃には、研究開発部に試薬研究チームを、また1973（昭和48）年5月には試薬製造チームを設置し、臨床検査課で行っていた臨床検査試薬の研究開発は試薬研究チームへ、製造は試薬製造チームへ、それぞれ移管した。

1982（昭和57）年10月1日には試薬製造課を設置し、臨床検査試薬の開発・製造体制を整えた。試薬製造課は、1984（昭和59）年5月1日、第1製造部へ移管し、第1製造部第3課と改称した。1985（昭和60）年10月1日、菊池研究所の開設に伴う組織改革で、研究開発部試薬研究チームは、化学研究室に改称し、臨床検査課は新設の臨床病理部へ移管して、臨床検査センターと改称した。

1989（平成元）年7月1日、試薬プロジェクトチームを発足させ、第1製造部第3課を同プロジェクトへ移管し、併せて研究開発部化学研究室の一部の課員を異動して、製造グループと開発グループを設置した。1990（平成2）年4月1日には、臨床病理部臨床検査センターを同プロジェクトへ移管した。1994（平成6）年9月20日の改組で、試薬プロジェクトチームは試薬・臨床検査部へ、開発グループと生産グループは、それぞれ開発室と試薬課へ改称した。

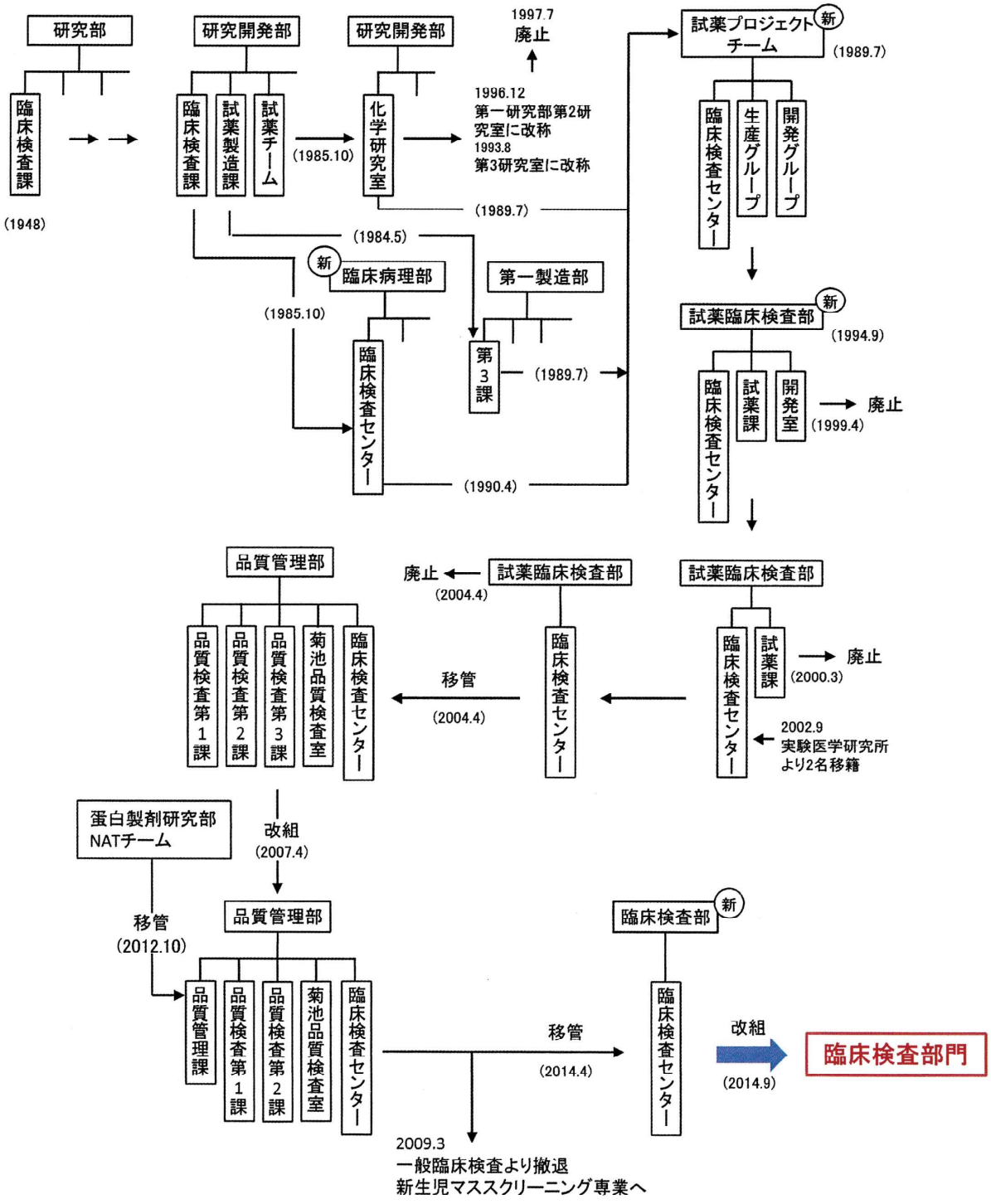


図1：臨床検査部門の成立ち

研究開発部化学研究室においても臨床検査試薬の研究開発を業務の一部として実施していたが、1993（平成5）年8月1日の改組で第3研究室へ改称、1996（平成8）年12月1日の改組で第1研究部第2研究室へ改称し、そして1997（平成9）年7月1日の改組で同室を廃止した。試薬・臨床検査部開発室と試薬課も、それぞれ1999（平成11）年4月1日および2000（平成12）年3月1日に廃止し、当所は臨床検査試薬事業から撤退（同2000年3月31日）した。撤退を機に、臨床検査試薬の開発で培ったノウハウの応用を期して、ノウハウ集『ELISA構築のすすめ、1999（平成11）年3月』を所内向けに編纂した。

2002（平成14）年12月26日に、当所と共に臨床検査業務を行っていた（財）実験医学研究所が解散し、同2002年9月に同研究所の2人が臨床検査センターに転籍した。2004（平成16）年4月1日には試薬・臨床検査部を廃止し、臨床検査センターを品質管理部へ移管した。さらに、2009（平成21）年3月末には、60年間続けてきた一般臨床検査事業から撤退した。一方、1977（昭和52）年から続けてきた新生児マススクリーニング（MS）検査事業については、公益性が高いことから継続することとした。

2. 臨床検査事業の展開

1) 臨床検査試薬事業

臨床検査試薬市場は、1990年代初期に成熟期を迎え、1990年代半ばからは試薬メーカー、検査センターが乱立する淘汰の時代に入った。市場規模は、1996（平成8）年頃までは2,600億円前後で推移していたが、保険点数の改訂と価格競争の激化により、1999（平成11）年には2,499億円まで低下した。当所の試薬事業もこのような環境変化により、1994（平成6）年度の9億9,000万円をピークに1996（平成8）年度の販売額は、7億8,000万円まで低下した。

こうした状況の中、試薬事業を立て直すため化血研内の研究部門や製造部門との共同開発を進め、免疫学的検査試薬の開発に力を注いだ。その結果、1994（平成6）年5月20日には、蛋白製剤研究部と共同で、動脈硬化の危険因子であるアポ蛋白B–100にアポ蛋白(a)が結合した血清リポプロテイン(a)測定試薬「エルジア–LP(a)」の製造承認を取得し、国際試薬株式会社（後に、シスメックス国際試薬株式会社）から発売するに至った。

また、1996（平成8）年2月26日には、臨床検査センターで実施していた新生児MS事業とタイアップし、先天性の高脂血症児を発見・治療するために血液中のアポ蛋白B–100濃度を測定する「アポB測定キット“化血研”」を熊大小児科と共同で開発し、製造承認を取得した。また同1996年2月には、血栓塞栓症のリスクを予知する上で重要な外因系血液凝固反応の開始因子である血清中の組織因子（Tissue Factor：TF）およびその関連因子であるTFPI（Tissue Factor Pathway Inhibitor：組織因子経路インヒビター）を測定する「TF ELISA測定キット“化血研”」、「Free TFPI ELISA測定キット“化血研”」および「Total TFPI ELISA測定キット“化血研”」を蛋白製剤研究部と共同で、国内で初めて開発し、発売を開始した。

1997（平成9）年4月10日には、陰性・陽性の判定をさらに容易にした改良型の人工担体粒子を用いた抗梅毒抗体測定試薬「ニューセロクリット–TP」の製造承認を、同1997年4月16日には、抗A型肝炎ウイルス抗体測定試薬「ニューセロクリット–抗HA」の製造承認を取得した。

また、人体用ワクチン部門と共同で、人工担体感作技術を応用した抗破傷風抗体や抗ジフテリア抗体の測定試薬「破傷風抗体測定キット“化血研”」および「ジフテリア抗体測定キット“化血研”」を開発し、同1997年4月に発売を開始した。

保険点数の改訂と価格競争の激化の中、市場では用手法試薬から自動機器専用試薬に移行しつつあり、用手法の免疫学的検査試薬を得意とした化血研の試薬事業の将来性はかなり厳

しい状況下に置かれた。生き残りを懸けて関係者全員が懸命に開発、製造、販売に尽力したが、前記の開発品が試薬事業の売上げに大きく寄与するまでには至らず、1997（平成9）年7月、試薬事業から撤退することが内定した。

その様な中、開発中であった金コロイド粒子を用いたイムノクロマト法によるHBs抗原迅速検出試薬「バイオクリット–HBs」の製造承認を1998（平成10）年1月16日に、同じく抗HBs抗体迅速検出試薬「バイオクリット–抗HBs」の製造承認を同1998年10月22日に取得した。これらは三光純薬株式会社から発売されることになり、何とか日の目を見ることとなったが、これが化血研試薬事業最後の開発品となった。

当時の品目別の売上げは、「ネスコール」、「セラクリア」に代表される精度管理用血清、および「ニューセロクリット」に代表される人工担体測定試薬が主体であり、1996（平成8）年度の売上は、精度管理用血清が1.9億円（24%）、人工担体粒子を用いた測定試薬が3.2億円（41%）、その他2.7億円（35%）であった。

試薬事業からの撤退に至った理由は前記のとおりであるが、その他に精度管理用血清の製造上の問題もあった。精度管理用血清はその製造設備（分注、凍結乾燥、包装）の一部をワクチン製造と共用しており、同じ製造棟で製造するためには、低価格の精度管理用血清もワクチンと同レベルのGMP基準を満たす必要があった。基準を満たすためには専用の製造棟を建設するか、精度管理用血清の製造を中止するかの選択を迫られた。また、オウム真理教事件の影響で毒劇物規制が強化され、人工担体粒子の原料であるポリアミノ酸の製造工程で用いるホスゲンの入手が難しくなったことも撤退の理由の一つとなった。

試薬事業からの撤退の決定を受けて、それまで製造していた臨床検査試薬は、市場の混乱を避けるために関係各社に無償にて製造移管することになり、精度管理用血清シリーズはオリエンタル酵母株式会社に、ニューセロクリットシリーズは三光純薬株式会社に、バイオクリットシリーズはアドテック株式会社にそれぞれ承継された。

試薬事業からの撤退決定から正式撤退表明までの間、試薬の製造・開発に直に携わっていたものだけでなく、生産管理部をはじめとして関係部門が関係各社との承継契約、技術の移管業務に追われる日々が続いた。そして、2000（平成12）年3月31日、臨床検査試薬事業から撤退し、当所は1948（昭和23）年に始まる試薬事業52年の歴史に幕を閉じた。

2) 一般臨床検査事業

当所における一般臨床検査の全盛期は1980年代である。検体数・検査項目の増加に対応して、1960年代には半自動機器であるテクニコン社オートアナライザーを導入し、1980（昭和55）年にはコンピュータ制御の日立726自動分析装置による本格的なシステム化を行い検査の効率化を図った。全国的に検査センターの設立が相次ぎ、競合の激化による検査価格の下落が続く中、さらなる効率化を図るため、1995（平成7）年にはHILAS（Hitachi Laboratory Automation System）–460で制御される多項目自動分析装置日立7350を中心として日立7070、日立7170、日立750および電気泳動装置（FED–320）などの自動機器を導入して、多検体・迅速処理と検査結果の翌日報告を可能とするなどの対策を講じた。また、細菌検査にも検査成績の直接入力、薬剤感受性成績のオンライン化を導入し、院内感染対策の資料提供を可能とするなどの差別化を図った。

1996（平成8）年には、（財）実験医学研究所の経営効率化の一環として、同研究所の臨床検査部門から出向者を臨床検査センターで受け入れ、一時は51人の大所帯となった。当時、検査単位でグループが分かれていたが、1Fグループ（生化学検査、血清検査および血液検査）と2Fグループ（細菌検査）に再編するなどして、作業の効率化を行った。

当時の売上高は、約5.8億円（一般臨床検査：

約3.6億円、新生児MS検査：約2.2億円）であったが、医療費抑制政策による診療報酬の切下げに加え、熊本県下では20数社が競合する状況の中、検査料金の値引きが相次ぎ、2000（平成12）年には約5億円、2004（平成16）年には3.65億円にまで低下した。臨床検査センターの売上増と開発貢献のため、それまでのGCLP（Good Clinical Laboratory Practice）に加えて、医薬品の開発に必要なGMP（Good Manufacturing Practice）およびGCP（Good Clinical Practice）に則った対応（作業手順書作成、担当者教育、検査機器の校正など）を実施し、2003（平成15）年から、4混（DPT–IPV）ワクチンや新型インフルエンザワクチンの臨床試験に係る抗体価測定などを受託した。

受託検査価格の見直しや所内関連検査の売上増により若干の持ち直しはみられたが、2004（平成16）年からの5年間、赤字からの脱却が果たせず事業としての見通しが立たない状況であったため、2009（平成21）年3月31日、一般臨床検査から撤退し、1948（昭和23）年に始まる当所の一般臨床検査事業は、60年の歴史に幕を閉じた。38人の課員の内22人は、転職や他部署へ異動するなどし、残る16人で新生児MS検査事業に特化した新生臨床検査センターを再出発させた。

3）新生児MS検査事業

（1）新生児MS検査の歴史

新生児MSとは、いわゆる新生児について行う先天代謝異常などの集団検診である。知的障害や身体の発育に障害を起こす遺伝疾患について、早期発見・早期治療により心身障害を未然に防ぐことを目的とし、1950年代に欧米で尿を用いたフェニルケトン尿症（Phenyl Ketonuria：PKU）の早期発見と治療の試みから始まった。

わが国では、1966（昭和41）年に厚生省（後に、厚生労働省）がPKUの研究班を組織し、1977（昭和52）年10月から、同様の方法（ガスリー法）で検査が可能となった4疾患（メープルシロップ尿症〈Maple Syrup Urine Disease：MSUD〉、ホモシスチン尿症〈Homocystinuria：HCU〉、ガラクトース血症およびヒスチジン血症）とあわせて、検査料を公費負担とする国の事業として新生児MS検査を開始した。

検査の実施主体は都道府県および政令市であり、開始当初は、全国で52ヵ所のマススクリーニングセンターを指定し、九州では、大分市医師会立アルメイダ病院、佐賀県医師会成人病予防センター、鹿児島県衛生研究所、沖縄県公害衛生研究所、および当所が指定された。当所は、1977（昭和52）年10月に、熊本県、福岡県、長崎県および宮崎県からの委託を受けて、新生児MS検査を開始した。開始当初の検体数は年間約14万件であったが、長崎県と宮崎県がそれぞれ1985（昭和60）年4月と2003（平成15）年4月に自県施設での検査を開始する一方、2008（平成20）年4月に佐賀県が加わったこと、また、九州各県でも出生数が減少していることなどにより、2014（平成26）年度に受け付けた新生児の数は約7万2,000件となった。

新生児MS検査の開始当初は、PKU、MSUD、HCU、ガラクトース血症およびヒスチジン血症の5疾患であったが、1979（昭和54）年に先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）が追加され、さらに1988（昭和63）年に先天性副腎過形成症が追加されたが、1992（平成4）年にはヒスチジン血症が削除されて6疾患となった。クレチン症の検査は、当初はRIA法であったため、RIを取り扱うための資格取得や設備を整えるなどの対応を行った。対応が間に合わない検査センターもあり、EIA法に代わる1984（昭和59）年までの間、当所は長崎県、鹿児島県（1986〈昭和61〉年3月まで）、沖縄県（1987〈昭和62〉年3月まで）からも検体を受け付けた。

1985（昭和60）年1月には、小児がんの一つである神経芽細胞腫の検査を生後6ヵ月児（尿試料）対象に開始したが、もともと自然治癒例が存在すること、カナダやドイツの研究（短期間）でスクリーニング検査による死亡率の低下は認めら

れなかったとする研究報告が出されたことなどから、2003（平成15）年度末で一旦休止することが決定された。当所は、この間に131万7,613人の検査を実施して197人の患者を発見した（頻度：1／6,688）。2013（平成25）年4月には、新たな試験項目として質量分析計を用いたタンデムマス検査が導入され、対象疾患は大幅に広がった。2013（平成25）年4月時点での当所で実施可能な検査項目は**表1**に示す27疾患となった。

当所は、1977（昭和52）年からの37年間で300万人を超える新生児の検査を行い、多くの患児を発見して、救命はもとより患児のQOLの向上、新生児医療の向上に貢献してきた。記録が確かな2009（平成11）年からの4年間だけでも、29万2,848人を検査して、要精検児（精密検査が必要と判定した新生児）649人（ガラクトース血症54人、クレチン症492人、先天副腎過形成症91人、アミノ酸代謝異常症〈PKU、MSUD、HCU〉12人）を発見した。

これまでの社会的な貢献が大として、2013（平成25）年12月の当所創立記念式典において、臨床検査センターは「特別表彰」を受賞した。社会的に貢献度が高く、影響の大きい事業の継続性をより確実なものとするため、2014（平成26）年4月1日に臨床検査部を設置し、品質管理部から臨床検査センターを同部へ移管した。さらに同2014年9月1日には、臨床検査部門を設置した。

(2)新生児MS検査の体制

新生児MS検査事業は、実施主体の各自治体、保護者への説明と採血を行う産科医療機関、検査を行う検査機関、精密検査と診断および治療を行う専門の医療機関との緊密な連携と協力体制の基に行われている。わが国では殆どの出産が産科医療機関で行われていることから、まずは産科医療機関の医師を筆頭に助産師、看護師などの医療専門職の理解と協力なくしては始まらない。新生児MSの正しい知識に基づく母親（保護者）への説明、採血の実施と検査機関

表1：化血研で実施可能な新生児MS検査の対象疾患

アミノ酸代謝異常
1. フェニルケトン尿症
2. ホモシスチン尿症
3. メープルシロップ尿症
4. シトルリン血症Ⅰ型
5. アルギニノコハク酸尿症
6. シトリン欠損症
7. 高チロシン血症Ⅰ型
8. 高アルギニン血症

有機酸代謝異常
9. メチルマロン酸血症
10. プロピオン酸血症
11. イソ吉草酸血症
12. メチルクロトニルグリシン尿症
13. HMG血症
14. 複合カルボキシラーゼ欠損症
15. グルタル酸血症Ⅰ型
16. βケトチオラーゼ欠損症

脂肪酸代謝異常
17. MCAD欠損症
18. VLCAD欠損症
19. TFP欠損症
20. CPT–Ⅰ欠損症
21. CPT–Ⅱ欠損症
22. CACT欠損症
23. 全身性カルニチン欠乏症
24. グルタル酸血症Ⅱ型

糖質代謝異常
25. ガラクトース血症

内分泌異常
26. 先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）
27. 先天性副腎過形成症

HMG: 3-ヒドロキシ–3–メチルグルタル酸
MCAD: 中鎖アシル–CoA脱水素酵素
VLCAD: 極長鎖アシル–CoA脱水素酵素
TFP：ミトコンドリア三頭酵素
CPT: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ
CACT: カルニチン・アシルカルニチントランスロカーゼ
1～24は、タンデムマス検査の項目
赤字は雇児母発0331第1号には含まれない検査項目

への検体の郵送、検査結果の説明など、産科医療機関が新生児MSで果たす役割は大変大きい。次いで、確実で迅速な検査を行う検査機関、そして検査で精密検査が必要（要精検）と判定された児の保護者への説明、精密検査と診断・治療を行う専門の医療機関および診断確定前や確定後に保健指導に当たる行政である。その他、日本産婦人科医会、日本小児科医会、日本マススクリーニング学会、日本先天代謝異常学会、日本小児遺伝学会など、学術機関の積極的な参画もわが国の新生児MS体制を支えている。

(3)タンデムマス検査の導入

1990（平成2）年頃から、新生児MSへの質量分析計の応用（タンデムマス検査）が主に米国で始まった。質量分析計を用いることで、アミノ酸代謝異常の他に、有機酸代謝異常（メチルマロン酸血症など）、脂肪酸代謝異常（中鎖アシル–CoA脱水素酵素欠損症など）など、20～30疾患を一度に検査することが可能となった。機械の性能向上と比較的安価な機種の登場などで、欧米では2000（平成12）年頃から普及し始めた。わが国では1997（平成9）年6月、重松らが福井県でタンデムマス検査のパイロット研究を開始した。

当所は、2004（平成16）年4月に質量分析計を導入し、同年より熊本大学医学部小児科とともに厚労省の研究班（下記）に参画した。

〈厚生労働省による研究班の経緯〉

- 平成16～平成18年度：「わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究」
- 平成19～平成21年度：「タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究」
- 平成22～平成24年度：「タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究」

質量分析計

2005（平成17）年3月から2010（平成22）年3月末までの5年間は、当所が費用を負担して、有機酸代謝異常症8疾患、脂肪酸代謝異常症8疾患、尿素サイクル異常症、その他のアミノ酸代謝異常症5疾患の合計21疾患を対象として検査を行った。福田病院（熊本市）から開始して、熊本県、宮崎県、福岡市、香川県などへ拡大し、最終的に14万4,032人を検査して10人の患児を発見した。研究班全体では、冒頭で述べたとおり、全国で194万9,987人を検査して215人の患児を発見した。その結果、タンデムマス検査の有用性が認められ、2012（平成24）年3月、検査を勧奨する「厚生労働省課長通知（雇児母発0331第1号）」が発出された。

タンデムマス検査で発見される患児の頻度が1万人当たり1人以上であることが実証され、新生児MS検査の対象疾患として十分に実施の意義があることが示されたことで、研究班としての検査は2009（平成21）年度（2010年3月31日）で終了した。しかしながら、検査を中断すれば、年間出生数約1万6,000の熊本県の場合、毎年1～2人の患児を見過ごすことになる。そこで熊本大学医学部小児科の全面的な支援のもと、一般社団法人日本小児先進治療協議会が実施主体となり、熊本県および熊本市の理解を得たうえでタンデムマス検査を“有料”で継続することになった。当時、新生児MS検査は公費（＝無料）で行うものとの意識が関係者にあったが、全ての産科医院（55施設）を訪問して説明を行い、個別に契約を交わす中で有料検査についてのご理解を頂くことができた。保護者への説明と同意取得は、各産科医から行って頂いた。公費で検査費用をカバー出来ない状

況下、保護者がお金を出し合うことで希少疾患の患児を救う互助の精神がシステムを支えたのである。後述するライソゾーム病の場合、酵素活性を指標にした検査で要精検とされた児については、診断のために高額な遺伝子検査を行う必要がある。ここでも同様の考え方でシステムを構築する必要がある。

熊本県における有料のタンデムマス検査は、同検査が公費化される2013（平成25）年3月末まで実施した。2012（平成24）年2月からは、福岡ブロック（実施主体：NPO法人IBUKI、60施設）が加わり、2010（平成22）年4月からの3年間で、合わせて7万1,855人を検査し5人の患児を発見した。

（4）ライソゾーム病検査の導入検討

ライソゾームとは、不要になったタンパク質、脂肪、糖などを処理する細胞内小器官の一つであり、この中には多数の酵素や活性化因子が含まれている。それらの酵素や因子が生まれつき欠損、あるいは活性が低下していると、本来その酵素によって分解される物質が細胞内に蓄積し、さまざまな症状を引き起こす。異常のある酵素の種類によって蓄積する物質も症状も異なり、現在までに40種類以上のライソゾーム病が知られている。この内の31疾患が、医療費の助成を受けることができる特定疾患治療研究事業の対象となった（表2）。また、31疾患の内、7疾患に対して治療薬が認可された（表3）。

当所は、2006（平成18）年から、熊本大学医学部小児科で行われているファブリー病[注1)]の研究に協力した。2006（平成18）年から2013（平成25）年8月までに約21万人を検査して28人の患児が発見され（1／7,500人）、それまで言われていた頻度（約1／4万人）よりも多いことが明らかになった。2013（平成25）年4月からは、ファブリー病に加えてポンペ病[注2)]の検査を開始した。

2014（平成26）年7月からは、福岡大学医学部小児科内に設立されたNPO法人IBUKIが実施主体となり、福岡市域でも検査が開始された。熊本と福岡を合わせて、2013（平成25）年4月から2015（平成27）年1月までに37,792人が検査され、精密検査が必要な要精密児が80人（ファブリー病14人、ポンペ病66人）検出された。診断が確定次第、患児には適切な治療とケアが行われた。

表2：特定疾患治療研究事業対象のライソゾーム病

(1) Gaucher 病	(17) シアリドーシス
(2) Niemann-Pick 病A, B 型	(18) ガラクトシアリドーシス
(3) Niemann-Pick 病C 型	(19) I-cell 病ムコリピドーシスⅢ型
(4) GM1 ガングリオシドーシス	(20) α-マンノシドーシス
(5) GM2 ガングリノシドーシス	(21) β-マンオシドーシス
(6) Krabbe 病	(22) フコシドーシス
(7) 異染性白質ジストロフィー	(23) アスパルチルグルコサミン尿症
(8) マルチプルサルファターゼ欠損症	(24) Schindler 病／神崎病
(9) Farber 病	(25) Pompe 病
(10) Hurler／Schei 症候群（MPS Ⅰ型）	(26) Wolman 病
(11) Hunter 症候群（MPSⅡ型）	(27) Danon 病
(12) Sanfilippo 症候群（MPSⅢ型）	(28) 遊離シアル酸蓄積症
(13) Morquio 症候群（MPSⅣ型）	(29) セロイドリポフスチノーシス
(14) Maroteaux-Lamy 症候群（MPSⅥ型）	(30) Fabry 病
(15) Sly 病（MPSⅦ型）	(31) シスチン症
(16) ヒアルロニダーゼ欠損症	

表3：わが国で認可されたライソゾーム病の治療薬　（2015年12月現在）

疾患名	認可年(日本)	製品名	薬価(円)	メーカー名
Gaucher病	1998年3月	セレザイム注200単位	159,000	ジェンザイム・ジャパン
		セレザイム静注用400単位	300,146	
	2015年3月	サデルガ®カプセル100mg	76,925.9	
	2014年7月	ビプリブ点滴静注用400単位	300,146	シャイアー・ジャパン
Fabry病	2004年4月	ファブラザイム点滴静注用5mg	129,964	ジェンザイム・ジャパン
		ファブラザイム点滴静注用35mg	726,768	
	2007年2月	リプレガル点滴静注用3.5mg3.5mL	365,889	大日本住友製薬
MPS Ⅰ型	2006年10月	アウドラザイム点滴静注液2.9mg5mL	114,554	ジェンザイム・ジャパン
Pompe病	2007年4月	マイオザイム点滴静注用50mg	96,680	
MPS Ⅱ型	2007年10月	エラプレース点滴静注液6mg3mL	394,344	
MPSⅥ型	2008年4月	ナグラザイム点滴静注液5mg5mL	264,111	アンジェスMG
Niemann-Pick病C型	2012年3月	ブレーザベス®カプセル100mg	10,080	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン
MPSⅣ型	2014年12月	ビミジム点滴静注液5mg	129,908	バイオマリンファーマシューティカルズジャパン

Fabry 病については、国内メーカー(JCRファーマ株式会社)がバイオ後続品を開発中(臨床試験中)。MPS Ⅱ型についても、同社が脳血液関門通過型酵素製剤を開発中

これらの子供たちについては、早期発見と早期治療によるQOLの向上が期待される。

注1)ファブリー病：ライソゾームの中にあるα–ガラクトシダーゼ(GLA)の活性が欠損もしくは低下して起こる疾患であり、GLAの基質であるグロボトリアオシルセラミドなどの糖脂質が、主に血管内皮細胞や心筋細胞、神経節細胞などに蓄積する結果、心臓や腎臓、眼、神経系などに多様な臨床症状が現れる。

注2)ポンペ病：ライソゾームの中にあるα–グルコシダーゼ(GAA)の活性が欠損もしくは低下して起こる疾患であり、GAAの基質であるグリコーゲンが蓄積する結果、主に骨格筋、呼吸筋、舌筋、横隔膜筋、四肢の筋が様々な程度で障害を受け、筋力低下、呼吸障害、哺乳障害、発育障害などの症状を呈する。

当所は、2014(平成26)年4月から、研究員1人を熊本大学医学部小児科へ派遣して検査法の指導を受けるとともに、次世代シーケンサー(NGS)を用いた遺伝子検査法の構築を開始した。これまでにファブリー病、ポンペ病およびゴーシェ病の検査法を構築した。NGSを用いることで、これまで数ヵ月を要していた疾患責任遺伝子の塩基配列の解析を

A:次世代シーケンサー

B:PCRを行うサーマルサイクラー

C:PCRで増幅した産物の品質チェックを行うバイオアナライザー

1週間程度の短期間で行うことが可能となった。さらに、得られた配列情報の中に検出した参照配列との違いを、データベースや論文報告と比較して疾患との関連性を考察した上で臨床現場へ提供することで、診断上重要な情報の提供が可能となった。

4）感染症集団感染に関するトピックス

（1）腸管出血性大腸菌O157：H7の集団感染

1996（平成8）年5月28日に岡山県邑久町（後に、瀬戸内市邑久町）の小学校で腸管出血性大腸菌O157：H7による患者数468人（うち2人が死亡）の集団食中毒が発生し、その後広島県、岐阜県、愛知県などでも続発した。さらに7月13日には大阪府堺市の小学校で同菌O157：H7による患者数6,176人（7月22日までの集計）の集団食中毒が発生した。本菌種による集団食中毒は日本全土に大きな衝撃を与え、同1996年7月終わりから、当所への検査依頼が急激に増加した。検査用培地の手配にも事欠くようになり、また検査要員も不足したため、銀杏学園大生（当時）3人をアルバイトとして1ヵ月余り雇用し検査に対応した。以降、本菌O157：H7は検診項目として重要な対象となった。

（2）レジオネラ菌の集団感染

2002（平成14）年7月、宮崎県日向市内の温泉施設でレジオネラ菌による国内最大規模の集団感染事例（発症者295人〈確定患者34人〉、死者7人）が発生した。温泉施設のろ過循環系統で適切な量の塩素系消毒剤が添加されておらず、レジオネラ菌が増殖したことが原因であった。これを機に、温泉施設に対するレジオネラ検査が法制化され2004（平成16）年に施行されることとなった。当所検査センターでも、対応すべく営業・検体採取、検査・報告の体制作りを行い、熊本県下の北は山鹿市、南は水俣市、東は阿蘇町（後に、阿蘇市）・人吉市、西は天草郡苓北町までを対象として、業務に当たった。

（3）麻疹の大流行

2007（平成19）年5月に東京の複数の大学で麻疹流行が発生し、首都圏から全国へと広がり、2008（平成20）年には患者が1万人を超える全国的な流行となった。感染者は10歳から20歳代の割合が高く、休校や学級・学年閉鎖が相次ぎ社会的な問題となった。この流行は、10歳代を中心とした麻疹ウイルスに対する抗体価の低下（二次性ワクチン不全）によることが示唆され、国は同2007年12月に「麻しんに関する特定感染症予防指針」を告示し、補足的予防接種の実施を決定した。流行発生当初は、通常の方法により、まず抗体価を測定し、その結果基準値以下の学生に対してはワクチンを接種することとされたため、当所は、連日採血要員を派遣し、多くの採血業務を実施した。また、検査試薬が不足し、その確保に大わらわとなった。当時、大学での採血風景がテレビ放映された。

第6章
生産部門のこの20年の歩み
[1996(平成8)年～2015(平成27)年]

1. 生産管理部門のこの20年の展開

1)組織の変遷

生産管理部の名称が初めて組織として登場したのは1971(昭和46)年12月21日である。当時は生産管理部として検査課、動力課、生産技術課、製品課、資材課および生産管理課が組織された。

その後、1982(昭和57)年10月1日、製品課を分割して製品第1課と製品第2課とし、検査課と生産技術課を分離・統合して技術部を設置した。

1990(平成2)年4月1日の部門制導入時に、生産管理部を生産部門に組み込み、生産管理課、製品第1課、製品第2課、資材課および動力課を組織した。翌1991(平成3)年には、製品第1課と製品第2課を統合し製品課に改称した。

1994(平成6)年7月1日、製品課を第1製造部へ移管し、製剤課と改称した。2001(平成13)年10月1日、生産管理部から生産技術課および動力課を分離・統合して生産技術部を新設し、生産技術部生産技術課および施設管理課と改称した。

2010(平成22)年7月1日、総務部東京事務所・業務課を生産管理部へ移管した。翌2011(平成23)年7月1日には、資材課を調達管理課へ改称し、また経理部の情報システム課を生産管理部へ移管した。

2012(平成24)年10月1日、物流管理室を設置し、調達管理課が担当していた原料・資材業務と製剤部が担当していた検瓶後仕掛品の物流管理業務を担当した。

2013(平成25)年4月1日、東京事務所を渉外室へ改称、業務課を渉外課に改称した。

翌2014(平成26)年4月1日の事業部門制導入時に、生産管理部を生産統括部へ改称し、また、物流管理室を物流管理課に改称するとともに菊池配送センターおよび東京配送センターも管理することとした。

2)各種システムの導入

(1)所内ネットワーク

1995(平成7)年に導入したホストコンピュータのAS400は、パソコンからネットワークを介して利用する仕様であったため、導入に合わせて所内のネットワーク構築を進めた。1995年にまず、本所内のLAN(Local Area Network)を構築し、翌1996(平成8)年には菊池研のLAN構築および本所と菊池間のネットワークの接続を実施した。

その後、各出先とのネットワーク接続を順次拡大し、全所的なLANを構築した。1998(平成10)年にはインターネット接続も行い、LAN経由で各パソコンからインターネットが利用できる環境を整備した。

また、当初ホストコンピュータの利用に合わせて構築したLAN回線は、その後の利用範囲の拡大や利用端末の増加などに伴い、主幹LAN回線の高速化(10MB⇒100MB⇒1GB)も順次実施した。

2013(平成25)年までは主に有線LANのみが利用され、無線LANは一部棟間通信で利用

されているのみであったが、翌2014（平成26）年には無線の通信速度向上および安全性確保を背景に、利便性向上の為、会議室を中心に無線LANの導入を実施した。

一方、このネットワークの拡大やインターネット接続の増加に比例して情報セキュリティの危険性も高まった。ウィルス対策の導入、認証基盤の導入、情報セキュリティ規定策定など、によりセキュリティ管理レベルを強化した。ただ、この中にあっても、2003（平成15）年には全所でのコンピュータウィルス感染が発生し、所内ネットワークが麻痺する事態も発生した。

（2）グループウェア（掲示板など）の推移

ネットワークの広がりに伴い、コミュニケーション手段としてコンピュータの利用が拡大していき、1996（平成8）年にその手段として所内メールK–Mail（CC–Mail）の提供を開始するとともに、所外との情報のやり取りの為、E–mailの導入も進めた。

その後、グループウェアに対する要望により、2000（平成12）年、Microsoft Exchangeを利用したK–Netサービスの提供を開始した。

2006（平成18）年、Exchangeのサポート終了にあわせてスケジュール管理などの機能を追加したグループウェア（Cybozu Garoon）のK–Portalを導入した。

2012（平成24）年、K–Portal導入後5年を経過して、電子メールの使い勝手（所内外メールの統一、添付ファイル容量）やレスポンスなどが問題となり、これらを解決するため大規模なクラウドサービスのGoogle Appsを利用したK–IISを導入した。また、これまでメールなどの利用はパソコンに限定されていたが、クラウド提供のGoogle Apps導入に合わせて、スマートフォンを導入し、情報のリアルタイム性の向上を図った。

3）業務システムの変遷

ホストコンピュータにより行っていた、生産管理、財務管理、営業管理、就業管理などのシステム業務は、各業務の高度化やホストコンピュータからクライアントサーバー方式への流れの中、各業務単位でのシステム構築を進めた。

財務系システムは、2003（平成15）年に財務・管理会計、生産、調達、在庫および販売を包括するシステムとして、SAP社のERP（Enterprise Resources Planning）システムを導入した。

生産系システムは、1999（平成11）年に製造実行システム（Manufacturing Execution System：MES）として、日立製のHitphamsを導入し、ホストコンピュータとMESの2システムで生産管理を行っていたが、2003（平成15）年のERPシステム導入にあわせて、MESに一本化した（但し、血漿分画製剤はCBPIシステムでの管理）。

就業系システムは、2006（平成18）年に人事・給与・総務システムを統合したOBIC社のK–HRシステム（OBIC7）を導入した。

そして、最後に残っていた営業系システムは、2012（平成24）年に営業支援システムを導入し、稼働させた。それに伴いホストコンピュータはその役割を終えた。

また、ホストコンピュータの業務以外にも、コンピュータ業務が浸透するに伴い、購買や就業関連の社内申請業務を電子化したワークフローシステムを2001（平成13）年に導入し、順次その利用範囲を拡大した。

（1）ERPシステム

ERPシステムとは統合基幹システムのことで、日本では2000（平成12）年頃から導入が盛んになった。当所では、2002（平成14）年に次期基幹システムとしてSAP社ERPパッケージ(R／3 4.6C)を採用することに決定し、日立製作所を開発ベンダーとして、約1年間の開発期間を経て2003（平成15）年4月にリリースした。当所で導入したモジュールは財務会計(FI)、管理会計(CO)、

販売管理(SD)、購買管理(MM)および生産管理(PP)の5つであった。その後、2006(平成18)年にレベルアップとアーカイブ機能付加を行い、2008(平成20)年にはR／3 4.6CからERP6.0へバージョンアップを行った。

(2)MES

1999(平成11)年のR棟建設時に、R棟物流システムとあわせてMESを導入した。原材料と小分品(製剤化工程)を管理するシステムで、2003(平成15)年のERPシステム導入にあわせて、ホストコンピュータで行っていたワクチン原液工程をMESに吸収した。その後、2008(平成20)年に原材料の受入試験機能を拡張し、さらに2013(平成25)年にFC棟倉庫管理機能を追加した。2015(平成27)年、導入後15年以上が経過し、GISプロジェクトによる全面的な更新の検討を開始した。

(3)K–HRシステム

ホストコンピュータで運用されていた人事・就業・給与システムとMyOFFICEで運用していた人事・給与・就業関連の電子申請書を統合したシステムとして、2006(平成18)年12月にOBIC7ex(OBIC社)を導入した。

本システムの導入で従業員・会社データの一元化を達成し、維持管理工数を低減するとともに、勤務表の閲覧が可能となり利用者の利便性が向上した。

(4)営業支援システム

ホストコンピュータで運用されていた営業管理システムと営業データ管理システム(MAPPER)を統合したシステムとして開発し、2012(平成24)年7月にリリースした。その後2014(平成26)年4月に生物由来製品ロット別納入先情報管理システムであるロットトレースシステムも統合した。

さらに、営業支援システムでは、営業関係の蓄積されたデータの中から必要なデータを抽出しレポートに出力するBIツールを導入した。

(5)ワークフローシステム

2001(平成13)年に、MyOFFICEの導入によって購買関連と人事・給与・就業の社内申請業務を電子化し、業務効率の向上と内部統制の強化を図った。2006(平成18)年のK–HRシステム導入の際に、人事・給与・就業関連の申請をK–HRへ移行した。

2014(平成26)年には、MyOFFICEのサポート終了に伴い、ワークフローの電子化推進および将来のワークフロー統合を見据えて、申請書の自社開発が可能なK–WF(Web Plant)を導入した。

(6)MRO・統一薬品発注システム

日立製作所提供の集中購買システム(Maintenance, Repair and Operation:MRO)を利用し、発注業務の軽減と大手集中購買での購入価格低減を目的として開発を行い、2005(平成17)年4月にリリースした。Web発注を利用することで、調達業務での発注・請求業務が不要となり、工数削減に大きく寄与した。また、信頼性の高い大規模システムを利用することで、納期短縮、検品チェック不要などのメリットも出た。

統一薬品発注システムは、各部署がそれぞれに購入していた薬品などの製造原材料発注に締日(毎月20日)を設定し、同一品番毎に集計することによる受入試験の件数軽減を目的として開発を行った。2005(平成17)年4月にリリースし、その後、①ワークフローからの申請、②仕入先への注文書の自動FAX送信、などの改善を進めた。

(7)予算申請(ABO)システム

予算申請システム(Advanced Budgeting Optimizer:ABO)は、従来、紙面に手書き申請していた次年度予算をシステム管理することを目的として開発を行い、2009(平成21)年12月にリリースした。課業務継続のために必要な「一般予算」と、特定の大型テーマを遂行するための「大型予算」とに区別して予算申請を行う方式である。予算執行の実績は別システム(ERP)で管理してい

るため、ABOとERPで管理しているデータの整合性が必須となるが、ERPとデータを連携することで、予算と実績をシステムで管理できるようにした。これにより、予算・実績管理から見た管理情報（予算と実績対比での進捗管理など）の提供を開始した。

(8)検定台帳システム

検定台帳は、従来生管システムの中で独立して日付、数量の管理だけで運用していたが、品質管理部におけるKQシステム導入に伴い、2004（平成16）年4月、検定台帳システムとして開発・導入した。検定の実績だけでなく、帳票作成もシステム化し、ERP、MESおよびKQの各システムとも連携させ、数量、有効期間情報の共有化を進めた。

(9)その他（コンピュータバリデーション対応）

所内のGMP体制が整備される中、1992（平成4）年2月に監視指導課長通知として発表されたコンピュータ適正ガイドラインに基づき、GMP対象のコンピュータシステムについてもバリデーション実施が必要となり、1999（平成11）年3月にコンピュータバリデーション基準書を制定した。

その後、痘そうワクチンのアメリカ輸出への対応において、FDAへの準拠が必要となった為、CFWプロジェクトチームで検討を行い、GAMP4（Good Automated Manufacturing Practice #4）をベースにコンピュータバリデーション基準書の全面改定を実施した。

2012（平成24）年2月に施行された新コンピュータ化システム適正管理ガイドラインに準拠するため、再度バリデーション基準書を全面改定した。

4)行政および業界への対応

1949（昭和24）年11月、厚生省（後に、厚生労働省）など関係方面との折衝、出張者との事務連絡などのために、東京に連絡員（個人）を置き、東京連絡所がスタートしたが、組織図上に総務部東京事務所の名称が現れたのは、1971（昭和46）年12月21日であった。

2001（平成13）年7月1日、総務部東京事務所に業務課を設置し、行政対応・業界対応を担ってきたが、より渉外活動に重点をおいた組織とするため、2010（平成22）年7月1日、東京事務所を総務部から関連性の強い生産管理部へ移管した。

2013（平成25）年4月1日には生産管理部東京事務所を渉外室へ、また業務課を渉外課へ改称した。さらに2014（平成26）年4月1日、渉外室渉外課を渉外室へ改編したのに伴い、その役割をより明確にし、これまでの行政・業界の情報収集機能に加えて、渉外活動の担い手としての行政折衝機能の強化、さらには政策評価・提案機能をも期待される組織として位置付けた。

渉外活動における新たな動きとして、当所が、2014（平成26）年6月、日本製薬団体連合会の保険薬価研究委員会における常任運営委員および幹事会委員となり、その調査・研究活動も渉外活動の一環として組み込んだ。

主な行政対応機関としては、厚生労働省、農林水産省、国立感染症研究所、医薬品医療機器総合機構、動物医薬品検査所など、また、主な業界対応機関としては、日本ワクチン産業協会、日本血液製剤協会、日本製薬工業協会、日本製薬団体連合会、血液製剤調査機構、日本動物用医薬品協会などであった。

2. 製剤部門のこの20年の展開

1)組織の変遷

製剤部の名称が初めて組織として登場したのは、1999（平成11）年10月1日に第1製造部から分離・独立して新設された時からである。しかしながら、その歴史は古く、1971（昭和46）年12月21日の組織改編において、生産管理部の製品課として設置された。その後、1982（昭和57）年10月

1日、生産管理部製品課を製品第1課と製品第2課に分離し、1990(平成2)年4月1日に再び統合して製品課と改称した。1994(平成6)年7月1日には、生産管理部から第1製造部へ移管し製剤課と改称した。

1996(平成8)年1月25日に、第1製造部製剤課を分割し、第1製造部製剤第1課と同製剤第2課に改編した。

1999(平成11)年10月1日に、製造本数の増加、GMPの強化などに対応するため製剤部を新設し、第1製造部から製剤第1課および製剤第2課を移管して、製剤部第1課および同第2課とした。

2010(平成22)年5月1日には製剤部に第3課を新設し、第1課(人体用ワクチン・動物製剤の充填・凍乾)、第2課(全製剤の包装)および第3課(人体用ワクチン・動物製剤の検瓶〈異物検査など〉)の3課体制とした。さらに、2012(平成24)年10月1日には、第3製造部第3課の分画製剤検瓶業務を製剤第3課に統合した。

2013(平成25)年10月1日には、第3製造部第3課(分画製剤充填・凍乾)を統合し、製剤部充填第1課(人体用ワクチン・動物製剤の充填)、同充填第2課(分画製剤の充填、人体用ワクチン・動物製剤の凍乾)、同製剤検査課(全製剤の検瓶)および同包装課(全製剤の包装)に改編した。

2)製剤化工程の強化

この20年間は製剤化工程を強化した時代であった。特に人体用ワクチンは年々増産傾向にあり、これに対応すべく各製剤棟の建設と製剤化設備を増強した。また、高度化する無菌化への対応も設備更新、導入により推進した。さらに、1995(平成7)年のDPT異物混入による自主回収を起点としたバイアルなどの外観検査の強化、電子化技術やデジタル技術の進歩に伴う設備・機器の高度制御化および製剤の全数保証を進めた。

(1)増産への対応

図1に、これまでの充填本数、包装箱数を示した。主に、インフルエンザワクチンの増産により年々本数が増加し、2009(平成21)年には充填本数で2,000万本を突破し、以後も微増傾向を示している。包装工程においては、2010(平成22)年から、インフルエンザワクチンの包装に1箱2本入を採用したことにより包装箱数が削減され、作業員の負荷軽減が達成できた。

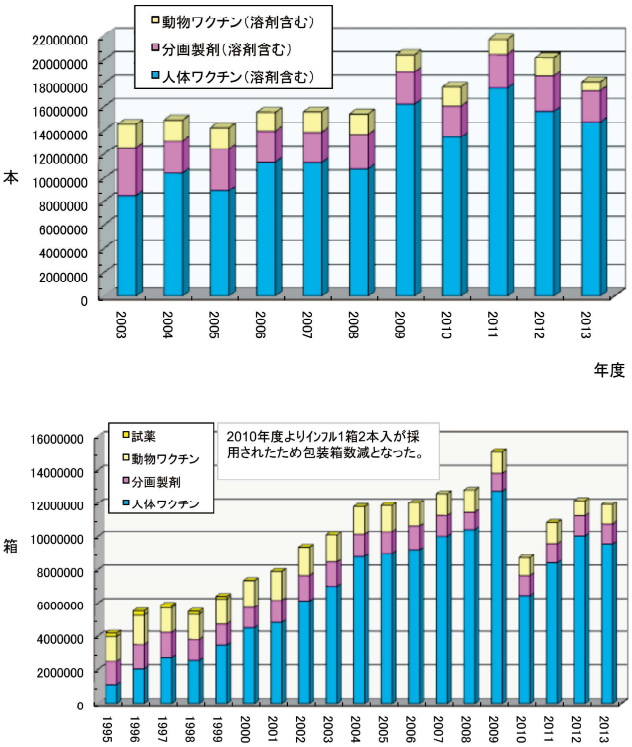


図1:(上)充填本数の推移、(下)包装箱数の推移

この増産に対する人的対応として、インフルエンザワクチン生産における包装工程では、2002(平成14)年から短期派遣社員の採用とシフト勤務制を導入し、2005(平成17)年からは、充填工程ではシフト勤務制の導入、検瓶工程では短期派遣社員により対応した。

(2)製剤化設備の増強

増産対応とともに、GMPの強化に対応可能な新しい人体用ワクチン製造設備が必須となった。待望のR棟が1998(平成10)年12月に竣工し、人体用ワクチン・動物用ワクチンの充填、凍乾、検瓶および包装の新しい拠点として翌1999(平成11)年に稼働した。その後、生産本数の増加、シリンジ製剤の上市、年々高度化する無菌性保証への対応などで、2005(平成17)年にNR棟、2011年にはER棟を建設し、それに伴い設備も増強した。

また、分画製剤においては、分画製剤設備の専用化要件により、S棟で充填、凍乾まで一貫生産が行われてきた。高度化されたGMP対応と生産規模拡大に伴い2001(平成13)年にNS棟を新たに建設し、2007(平成19)年にはS棟の老朽化に伴い施設の改装、製剤設備の増強を進めた。**表1**に2015(平成27)年2月時点での主要な設備の一覧を示した。

(3)製剤化工程における無菌性保証の強化

当所製剤はその殆どが無菌製剤であり、製剤化工程においては、特に充填、打栓(ゴム栓による密閉)までの外部環境に暴露される間の無菌性の確保・保証および外部異物の混入防止は最重要課題であるが、管理試験としては無菌試験、不溶性異物試験の抜取り試験が中心であった。ロット全体の保証の観点より、製剤全数の保証および無菌環境の管理を強化し、ソフトおよびハードの両面で対応した。

1990年代は無菌ブース下で作業者の操作テクニックによる作り込みが中心であったが、2000(平成12)年以降においては、日米欧の3極国際調和(ICH)の検討とも相まって、科学的根拠に基づいた考え方、技術、手法が積極的に導入された。

一例として、日本薬局方においては、1999(平成11)年の「第十三改正日本薬局方第二追補」で最終滅菌医薬品の無菌性保証、無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法が新規に追加されたことが挙げられる。また厚生労働科学研究のガイドラインとして「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」が2007(平成19)年に発出され、さらに2011(平成23)年の改定により、CIP(Cleaning in Place:定置洗浄)、SIP(Sterilizing in Place:定置滅菌)などの項目が盛り込まれた。

表1:製剤化主要設備一覧　(2015年2月時点)

工程	設備名称	人体ワクチン				分画製剤				動物ワクチン			
		名称	設備能力	設置場所	導入時期	名称	設備能力	設置場所	導入時期	名称	設備能力	設置場所	導入時期
充填	バイアル充填ライン	Bライン Fライン Iライン トウソウ用	250本/分 330本/分 260本/分 200本/分	R棟2階 NR棟1階 NR棟4階 C棟	1998年 2011年3月 2013年12月 2004年	Aライン(NS棟) Bライン(NS棟) Cライン(S棟) Dライン(S棟)	75本/分 50本/分 75本/分 70本/分	NS棟2階 NS棟2階 S棟1階 S棟1階	2002年6月 2002年6月 1994年4月 2007年5月	Cライン(R棟) Dライン(R棟)	160本/分 150本/分	R棟 R棟	1998年 1987年
	シリンジ充填ライン	Aライン Eライン	230本/分 250本/分	R棟 NR棟2階	2001年 2006年11月								
	プラスチックボトル充填ライン									Gライン(G棟) Hライン(G棟)	35本/分 50本/分	G棟1階 G棟1階	1993年 2010年
凍結乾燥	凍結乾燥機	EK-19R(Bライン) LMX-33R(Bライン) RL-15C(C棟)	棚12㎡×12段 棚33㎡×17段 棚15㎡×6段	R棟2階 R棟2階 C棟1階	1999年9月 2011年9月 2003年3月	LMX13A(Aライン) LMX13C・D(Bライン) EK-12F(Cライン) LMX26-1,2(Dライン)	棚13㎡×7段 棚13㎡×7段(2台) 棚12㎡×8段 棚26㎡×11段(2台)	NS棟2階 NS棟2階 S棟1階 S棟1階	2002年6月 2002年6月 1997年11月 1999年11月	EK-17T(CDライン) EK-21T(CDライン)	棚17㎡×10段 棚21㎡×12段	T棟→R棟2階 T棟→R棟2階	1996年5月 1997年7月
製剤検査	バイアル検査機	HR3000-126 HR3000-144 HR3000-138	350本/分 450本/分 300本/分	NR棟1階 R棟2階 R棟2階	2009年 2012年8月 2011年8月	EIS596 HR3000	60～100本/分 75～100本/分時	TM棟→NS棟 NS棟	1997年11月 2007年8月	AIM581	120本/分	K棟→R棟2階	1988年
	シリンジ検査機	EIS205/S-Z038	300本/分	NR棟→ER棟4階	2006年3月								
包装	バイアル包装ライン	Bライン Fライン	140～180箱/分 170～250箱/分	R棟1階 ER棟1階	2005年9月 2011年7月	CDライン HGライン SAライン	25～40箱/分 2～15箱/分 30箱/分	R棟1階 ER棟2階 ER棟2階	2005年8月 2002年11月 2008年4月	Aライン(R棟) Gライン(G棟)	45～100箱/分 25～30本/分	R棟1階 G棟1階	2002年4月 2003年12月
	シリンジ包装ライン	Eライン	200セット/分	ER棟1階	2006年3月								

この様な強化の推進が進む中、電子化技術の進歩とも時代が重なり、設備・機器面において飛躍的に電子化が推進された時代であった。

(4)DPT回収を契機とした異物混入防止および異物検査の強化

1994(平成6)年4月に薬事法改正が施行され、GMP適合が製造業の許可要件となり、1996(平成8)年には製品回収報告も義務化された。また1995(平成7)年7月には製造物責任法(PL法)が施行され、製造業者の瑕疵に関するリスクへの回避から不良医薬品の回収が急激に増加した。当所においても、三種混合ワクチン(DPT)で異物混入の苦情が続発し、1995(平成7)年12月に製品1ロットの自主回収に踏み切った。緊急対応として翌1996(平成8)年の1月に品質向上プロジェクトを発足させ、全所から要員を召集し、約1年間をかけて充填工程での異物混入防止対策および検瓶工程の異物検出の見直し・強化を実施した。

DPTの異物は、バイアル瓶メーカーにおけるバイアルの脱アルカリ処理(サルファ処理)工程で作業員が着用しているナイロン手袋由来の繊維が熱でバイアル内面に固着した物と特定された。

この事件をきっかけに、藤沢薬品工業(株)(後に、アステラス製薬)から約半年間の技術支援を受け、検瓶方法、検瓶基準作成、目視検査員の適格性評価、品質管理部門による抜取り検査などの検査システムについて抜本的な改善と構築を進めた。

異物混入防止対策の面からは、充填工程におけるゴム栓滅菌袋からの繊維異物混入防止、充填ラインへの異物除去フィルターの導入などの改善、材料面においては直接容器メーカーの製造管理の改善、および納入規格の強化を実施した。当所の防虫管理もこの時に導入した。

また、この最中の1996(平成8)年に採用された嘱託職員は、通常2週間の人事研修期間後に各部署に配属されるが、この時は全員が検瓶工程強化の担当要員として製剤1課に配属され、一段落した同1996年9月にようやく新しい職場に配属されたというエピソードもある。

(5)設備・機器の電子化技術の進歩

1995(平成7)年以降の電子化技術、デジタル技術の進歩は目覚ましいものがある。デジタルカメラの画素数で見ると、1995(平成7)年に25万画素、2000(平成12)年は300万画素、2005(平成17)年は1,000万画素、2010(平成22)年には1,400万画素と飛躍的に進化している。当所製剤化工程の設備、機器にもカメラ、センサーなどの電子化技術を積極的に導入し、品質の安定化および全数保証を可能とした。特にカメラの導入は、異物検査の精度向上を飛躍的に進歩させた。

また、ロボット技術、サーボ技術、レーザー技術などの導入により設備・機器の安定稼働および処理速度向上に大きく貢献した。

3)各工程にみる20年

(1)充填工程

①無菌化技術向上

空調設備関連では、ラミナーフローブースに代わるアイソレーターシステムの導入およびRABS(Restricted Access Barrier System:アクセス制限バリアシステム)の導入を達成した。無菌環境コントロールでは、差圧管理、グレード設計(空調)および環境モニタリング技術の向上を達成した。充填設備については、RTP(Rapid Transfer Port)を使用した無菌接続法、インラインCIP／SIP(定置洗浄／定置滅菌)を導入した。

環境モニタリングシステムでは、連続モニタリングシステムを導入し、室内除染システムでは、ホルマリン燻蒸に代わる過酸化水素を使用したシステムを導入した。バリデーション関連では、空調バリデーション、滅菌バリデーション、MFT(Media Fill Test:培地充填試験)、PST(Process Simulation Test:プロセスシミュレーション試験)など各種バリデーションを導入した。

②充填の精度向上

充填方法として、タイムプレッシャー充填方式、質量流量充填方式およびダイヤフラムポンプ充填方式を導入した。充填量の担保として、自動充填量計量システム（IPC）、全数計量システムおよびフィードバック制御による充填量制御方式を導入した。

③その他

電子化技術関連では、カメラ検査によるゴム栓浮き、ゴム栓汚れ、およびバイアル口かけの検査レベル向上と品質向上を達成した。

（2）凍結乾燥工程

①凍乾技術の進歩

無菌化向上のための技術導入として、オートローディングシステムの導入およびCIP・SIPの導入を達成した。

②環境への配慮

環境対策として、従来の冷媒R22から代替フロンR507Aへ切り替えた。新規冷凍設備として、フロンを使用しない冷凍技術設備「パスカルエアー」の導入検討を開始した。

（3）外観検査工程

①検瓶体制強化

DPT回収を起点として、全面的に検瓶工程を見直し、限度見本・致命欠点見本などの設定、手順書類の作成などにより、管理を強化した。また、検査員教育システムおよび検査員適格性評価システムの導入により強化した。

②機械検査と目視検査

機械検査のカメラ性能向上により検査精度を向上させ、また分画製剤におけるゴム栓異物全数検査システムを導入した。ただし、機械検査には限界があり、設定視野外の検査には弱く、検査員の増員、検査法の標準化、教育などにより目視検査を強化した。

（4）包装工程

①設備技術の向上

カメラ性能の向上、高速処理化などのカメラ検査技術の向上により、全数カメラ検査を導入し全数保証を可能とした。ロボット、サーボ技術の導入により、包装ラインの作業効率を向上させた。また、レーザー技術を応用したレーザー印字導入で、安定した捺印の達成と退色および耐薬性を向上させた。

②差別化

製剤の差別化を目標に、分画製剤へのハンガーラベルの導入、シリンジ製剤へのブリスター包装導入、母子健康手帳シールおよび血液製剤管理簿シールの導入を実施した。

③法的対応

医療事故の防止、医薬品トレサビリティーの確保のために、新バーコードG–Tinコードの表示が義務化され、特定生物由来製品および生物由来製品を対象に2006（平成18）年に導入した。

国家検定証紙は、技術革新が進む中、昔ながらの材料で、固体差による取扱いの難さ、管理の煩雑さで最も厄介な材料であったが、当局において、時代に応じた管理の見直しがなされ、2013（平成25）年6月から証紙廃止が可能となった。当所においても、2014（平成26）年春から順次廃止への切替えを進めた。

3. 生産技術部門のこの20年の展開

1）組織の変遷

生産技術部の名称が初めて組織として登場したのは、2001（平成13）年10月であるが、生産技術部門の歴史は古く、1971（昭和46）年12月21日の組織改編時、生産管理部に生産技術課と動力課他が設置された。

その後、1973（昭和48）年12月4日に生産技術課は一旦消滅したが、1982（昭和57）年10月1日の組織改編時に、S棟（分画製剤製造棟）建設を担当しプラント建設技術を有していた血液製剤プロジェクトチーム第3課と生産管理部の検査課を分離・統合して、技術部を新設した。

1990（平成2）年4月1日の部門制導入に伴い、薬事部門に技術部（生産技術課および品質管理課）を配置し、1993（平成5）年8月1日に、技術部を品質管理部へと改称した。翌1994（平成6）年7月1日には、再び生産管理部へ移管し、生産管理部生産技術課とした。

2001（平成13）年10月1日、生産部門に生産技術部を新設し、生産管理部から生産技術課と動力課を移管して、生産技術部生産技術課および同施設管理課とした。生産技術課が施設建設や設備導入および生産性向上によるコスト削減を、施設管理課が熱力用水設備などの運転管理を担当した。

2008（平成20）年6月1日、KR棟やKL棟など、菊池研究所の施設増加に伴い、生産技術部に菊池施設管理課を設置した。

2013（平成25）年7月1日に、生産技術部の生産技術課を廃止して、エンジニアリング課および技術開発課を設置した。技術開発課の設置については、製造施設や設備の大型化に伴い、運転・保守技術の高度化、保守費用の増大および設備トラブル時のロス増大といった高コストにつながる状況が発生したため、この状況を打開し、運転・保守技術の向上や生産性向上を図るための対応であった。これに伴い、従来、施設設備の建設と生産性向上の両方を担当してきた生産技術課は、大型設備投資が連続かつ並行して行われる状況を踏まえ、施設設備建設に特化するため、課名もエンジニアリング課に変更した。

このような過程を経て、生産技術部のミッションである、①新施設設備の建設、②エネルギーの安定供給、③生産性向上支援活動という三つの業務とリンクする形で課の役割を明確化した。

2）各生産技術業務のこの20年の取り組み

(1)エンジニアリング業務

―新施設設備の建設―

この20年は、新棟建設や設備改造などの大型投資を連続して実施した20年であった。新棟建設だけでも、1998（平成10）年のR棟（人体用ワクチン原液製造他）を皮切りに、NS棟（分画製剤製造）、F棟（インフルエンザワクチン原液製造）、KR棟（組換えアルブミン製造）、LC棟（ワクチン製造）、NR棟（人体用ワクチン充填、検査）、QL棟（品質試験）、M1棟（人体用ワクチン製造）、新管理棟、FC棟（細胞培養インフルエンザワクチン原液製造）、新配送センターなどを建設し、並行して、R棟、NR棟、S棟の改造・改修工事を実施した。

また、この20年は、施設設備の要求品質が国内GMPから海外GMP対応に変化した20年でもあった。2003（平成15）年のKR棟の設計では海外エンジニアリング会社と協議を行い、また、2008（平成20）年には、海外GMPコンサルタントと百日せきワクチン原液製造設備の設計検討会を実施した。このようにKR棟建設やワクチン製造設備設計など、具体的なテーマの中で実際的・実践的な協議を行うことで設計技術のレベルアップを図り、化血研の施設設備を世界にも通用するレベルとした。

続いて、この20年での建築や生産設備の仕様の変化を事例的に幾つか記載する。まず、建築は、20年前のS棟、G棟（ワクチン製造）およびR棟の外壁はALC（軽量気泡コンクリート）であったが、NS棟以降の製造棟は断熱性や耐久性などに優れたサンドイッチパネル外壁を採用し、M1棟のような高層の製造棟では耐風性や止水性に優れたPC板（プレキャストコンクリート）を採用した。また、労働安全衛生環境などの改善のため多窓化を進めた。レイアウト設計においては、ハザード関連施設で供給廊下やリターン廊下からなるSupply & Return Corridor System を採用し、ヒト・モノのワンウェイ動線を可能とした。

生産設備については、この20年で、増産対応、省人化およびGMP対応のため機械化や自動化設備の導入を進めた。ワクチン製造の培養工程ではローラーボトルなどによる培養法からタンク培養法やディスポ型の高密度培養装置へ移行した。無菌工程やハザード工程におけるプロセスのクローズド化および充填工程では、無菌性確保のためアイソレーターやRABSを採用し、また、過酸化水素による室内除染システムを導入した。

製造プラント設備ではCIPシステムの改良や製造管理データの実績収集システムの導入を進めた。ユーティリティー関係では、20年前の注射用水はUF膜で製造されていたが、蒸留法で製造し80℃でループ供給する方式に移行した。

その他、エンジニアリング課では、施設設計や建設以外の業務として平面図や空調関連の図面の整備を進めた。GMP査察やSOPおよび感染症法関連の申請に使用する図面を、個別に担当部署が作成するのではなく、エンジニアリング課でCAD（Computer–aided Design：コンピュータ設計支援）などの専用の作図ソフトを用い作成することで、担当部署の負荷軽減、図面精度向上および一元管理を図った。なお、作成した図面は、利便性を考慮し、品質保証部のホームページに公開した。2010（平成22）年に本所、2014（平成26）年に菊池の関連図面を作成し、以降、随時更新を行い、登録図面は約300枚に達した。

(2)本所施設管理業務

施設管理課の前身は生産管理部動力課である。2001（平成13）年の生産技術部創設とともに施設管理課と課名を変更した。動力課時代から、熱力用水の安定供給、排水・廃棄物処理施設の安定稼働をミッションとし、安定生産に寄与してきた。さらに、従来、製造部門が担当してきた製造用水設備や圧縮空気設備などの設備を施設管理課へ移管した。2009（平成21）年には、校正と防虫に関する業務もエンジニアリング課から移管し、その活動範囲を広げた。

①熱力用水使用量の推移

本所の熱力用水の使用量は、新製造棟建設や設備規模の大型化に伴い、電力使用量はこの20年、増加の一途を辿っている。その結果、1994（平成6）年に第一種電気管理指定工場に、2002（平成14）年に第一種熱管理工場に指定された。さらに、2006（平成18）年には、法改正に伴い第一種エネルギー管理指定工場に指定された。

重油使用量は、ガスボイラーやターボ冷凍機の導入により減少傾向となり、また井水についても節水の啓発により減少傾向にあったが、新棟建築の継続もあり、2010（平成22）年に増加傾向に転じた。なお、2001（平成13）年には、ISO 14001の認証を取得し、省エネ活動の継続や高効率機器への更新などによる環境負荷低減を図るとともに、使用エネルギーの見える化も進めた。

②非常用電源

製品を保管している冷房室や製造シードなどを保管しているフリーザーなどの重要設備には停電時でも電源を供給できるように、2009（平成21）年にR棟、NS／S棟、本館などを対象に非常用発電機を導入した。さらに、2011（平成23）年にはM1棟に非常用発電機を導入し、2014（平成26）年時点で計6台の非常用発電機を設置した（合計2,100kVA）。

③防虫

1996（平成8）年に防虫管理を開始した。新たな製造棟の建設とともに管理範囲を広げ、2014（平成26）年にはモニタリング箇所は1,000ポイントを超えた。国内外の査察に対応するため、同2014年に防鼠、飛翔虫のモニタリングも開始した。

④校正

1999（平成11）年に校正基準書を制定すると

ともに、温度計、圧力計などの校正標準器を所内に保有し、校正の内製化を進めた。2008（平成20）年に校正登録件数は9,000件だったが、2014（平成26）年6月現在で、登録件数は1万4,000件、所内での校正実施件数は年間7,000件に達した。これらの校正業務を円滑に進めるために、2012（平成24）年に台帳登録、進捗管理、帳票発行などを目的とする校正システム（CAS）を導入した。

(3)菊池施設管理業務

①エネルギーの安定供給

KR棟、NA棟、KL棟などの主に菊池研究所の管理設備増加に対応するため、2008（平成20）年5月に菊池施設管理課を設置した。空調、電気、給排水、蒸気、圧縮空気などのユーティリティーの安定供給および排水・廃棄物処理業務を担い、菊池研究所と配送センターおよび阿蘇支所の一部を管理管轄とした。

菊池施設管理課設置後も、2013（平成25）年にはFC棟が、翌2014（平成26）年にはKM棟が竣工し、管理対象施設が増加した。

製造棟の増加に伴い、エネルギー使用量も年々増加した。2006（平成18）年の法改正に伴い、第一種エネルギー管理指定工場となった。

②設備の整備・更新状況

この20年、施設と従業員の増加に伴うユーティリティーの使用量増大に対応しつつ、設備の省エネ化、高効率化、法改正への対応、老朽化対応を進めてきた。

受変電設備は、2008（平成20）年には、高圧から特別高圧になり、特別高圧受変電設備を設置した。

冷凍機関連では、容量増加や重油価格高騰への対応、蒸気使用量およびランニングコスト低減を図る為、吸収式冷凍機からターボ冷凍機に段階的に更新を行った。

給水設備は、菊池研開設時の1985（昭和60）年から井戸本数2本のままで賄っている。

排水設備は、2007（平成19）年に排水用ろ過機を増設し処理能力を増強、2009（平成21）年には汚泥脱水機を新設し活性汚泥槽の安定化を図った。

ボイラー設備については、開設時は、炉筒ボイラーであったが、その後、省エネ性の高い、高効率の貫流ボイラーに更新した。

焼却炉は、1991（平成3）年に設備を更新し、その後の法改正に基づき、ごみ処理に伴うダイオキシン類の排出を削減するため、2002（平成14）年にバグフィルター設備を設置した。

(4)技術開発業務

―生産性向上支援活動―

近年の製造棟や設備の大型化に伴う運転・保守技術の高度化、運転・保守費用の増大および設備トラブル時のロス増大といった高コストを生む状況を打開するため、2013（平成25）年7月に技術開発課を設置した。

技術開発課のミッションは、生産性向上支援および技術力の向上・伝承とした。生産性向上に関しては、KPI活動（TPM活動の化血研版）および提案制度の活性化を目指す活動を進めた。KPI活動は、2014（平成26）年度から製造部門の一部で先行導入する形でスタートし、段階的にその範囲を拡げた。また、TQC活動の事務局業務を、2013（平成25）年5月に企画部から技術開発課に移管した。その後、TQC活動はKPI活動に引き継ぐこととし、1982（昭和57）年から約30年間に亘り行ってきたTQC活動を2013（平成25）年に終了した。

技術力の向上に関しては、「ものづくり」力を強化する目的で、教育プログラム、教育テキスト、教育器材などを整備した。「ものづくり」に必要な基礎スキルを、必要な対象者に、必要なタイミングで、確実に身につけるように教育する仕組みを構築し、2015（平成27）年に教育を開始した。

第7章
研究部門のこの20年の歩み
I. 研究開発部門
[1996(平成8)年～2015(平成27)年]

1. はじめに

20年前の1996(平成8)年12月1日、研究部門の大幅な組織改編により、それまでの研究開発部と研究管理部の2部体制から、第1研究部(第1研究室、第2研究室およびRIセンター)、第2研究部(第1研究室および第2研究室)、試作研究部(試作研究室および製造室)、医薬開発部(第1課および第2課)および研究管理部(研究企画室、特許課および開発管理課)の5部体制となった。第2研究部第1研究室は第1製造部の開発室を移管・改称し、試作研究部製造室は第1製造部の第3課を移管・改称した。

研究部と試作研究部という機能別の体制が構築されたのが、この20年の最初であった。その後、2008(平成20)年3月1日に、試作研究部を試作研究部と試作事業部に分割したが、試作事業部は、2014(平成26)年4月1日にワクチン事業部門の第3製造部として再出発した。一方、第1研究部と第2研究部を2013(平成25)年7月1日に統合して研究開発部に改称し、さらに2014(平成26)年4月1日には研究部へと改称した。

この間、研究開発のターゲットとなったのは、抗体医薬、組換えタンパク、人体用ワクチンおよび動物用ワクチンであった。個別のテーマに関しては、この後詳細に述べるが、抗体医薬では、HIV(ヒト免疫不全ウイルス)、猫のウイルス疾患に対する中和モノクローナル抗体などの感染症分野、並びにOPN(オステオポンチン)、FasL(Fasリガンド)、TTR(変異型トランスサイレチン)などに対する抗体を用いた治療薬の研究開発に注力し、抗HIV抗体、抗OPN抗体では臨床試験まで進めた。猫の治療用抗体は「キメロン–HC」として商品化した。

これらの基礎研究は研究部および試作研究部で進め、試作事業部が治験薬の製造に当たった。また、培養法の改良、抗体のヒト化技術、ファージディスプレイ法の確立など、技術的に大きな進歩を成し遂げた。遺伝子組換え医薬品では、フィブリノゲン、トロンビン、ADAMTS13(a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type–1 motifs 13)などの血液由来タンパクをターゲットとし、組換えシート製剤が開発ステージへと進んだ。その間、蛋白の発現技術、分析技術などの基礎技術を蓄積した。

病理部は、1990(平成2)年4月の部門制の導入時から薬事部門に属していたが、2005(平成17)年4月1日に、薬事部門を信頼性保証部門へ改組したのに伴い研究部門へ編入し、研究・開発、非臨床試験および臨床試験を通して一つの部門で対応できる体制とした。

また、医薬開発部は、この20年、臨床開発を行うとともに、承認申請の中心的まとめ役として、新製品承認に貢献してきた。研究推進部は、2003(平成15)年8月1日に研究管理部を改称して発足し、同時に研究推進室を新設した。研究開発

の裏方的役割から、研究・開発テーマの進捗を管理し、さらには新規テーマの導入立案に関与することで、より能動的・積極的に新製品開発に貢献出来る部署となった。

2. 遺伝子組換え医薬品をめぐるこの20年

1)概要

化血研のバイオ医薬品はビームゲン以降の新製品開発の模索を続けてきた。総括して、全てのテーマにおいて苦難の連続であった。

『化血研五十年史』の中で研究開発の方向性として記載(『化血研五十年史』p.183)されたように、バイオ技術をコアにモノクローナル抗体や組換え技術を用いた治療薬、抗ウイルス剤、免疫学的制御治療などへの展開を図ることが、1994(平成6)年から1995(平成7)年にかけて示され、この時の最初のコアとして設定されたのはアンチセンス医薬とスーパー抗原の二つのテーマであった。

最初に大きな力を投入したアンチセンス医薬は、当所の長年の肝炎研究を土台に1992(平成4)年にスタートしたHCV(C型肝炎ウイルス)を対象とする外資・内資・中堅製薬メーカーとの共同開発であったが、大きな成果を上げられずに中止となった。

スーパー抗原は黄色ブドウ球菌エンテロトキシンB(SEB)を蛋白質工学的に改変し、MHC(Major Histocompatibility Complex:主要組織適合複合体)やT細胞レセプターとの相互作用を変え、活性化T細胞の活性を制御することにより、疾患の治療を目指したものであった。当所が積み上げてきた免疫学や蛋白質工学をベースにした自己免疫疾患領域へのアプローチということで、その後の発展も含めて期待され、患者数の多い関節リウマチへの経口投与型薬剤として開発を進めた。マウスCIA(CollagentypeII–Induced Arthritis:コラーゲン誘導関節炎)モデルでの予防、治療投与での薬効が認められ、他社との共同研究契約を結んで、開発に移行するためのサルCIAモデルでのPOC(Proof of Concept:概念実証)試験を実施したが、炎症が強くなったサルCIAモデルでの有効性を確認できず、開発を中止せざるを得なかった。

この時代にはまだ、T細胞の活性制御による疾患コントロールという概念は世の中でもなく新しい試みであったが、ほぼ同時期に京都大学坂口志文先生らにより、後に制御性T細胞となるCD4+CD25+T細胞の免疫抑制活性が報告されるなど、T細胞免疫学が新たな展開を迎えていた時期であった。このコンセプトの延長の一つとして、2000年代に入り、CTLA4–Igがリウマチ治療薬として有効性を示し、実用化されていること、PD–1、PD–L1などの免疫抑制に関与するT細胞関連の分子が創薬標的として有効であることが明らかにされるなどの状況を考えると、候補薬の性能と創薬コンセプトを分けて捉えることが出来なかったのか、今思えば非常に残念な部分もある。

最近、制御性T細胞の活性化については、自己免疫疾患治療における静注用免疫グロブリン(IVIg)製剤大量療法の有効性の主要なメカニズムとして報告されており、この創薬コンセプトは新たな切り口で生き続けることが期待される。

免疫細胞の解析実験

2000(平成12)年以降、バイオ医薬の研究開発の重点は、抗体医薬と凝固因子を中心に血液有効成分の探索、組換え化に移行した。

抗体医薬に関しては、当所のヒト化技術の向上、ファージ抗体法による完全ヒト抗体作製技術の確立と導入を始めとした技術的な進展をベー

スに、他社や大学との共同研究、共同開発による新薬創出を目指した。大きな期待を集めた関節リウマチ薬への応用を目指したOPN抗体は欧州で第IIa相臨床試験まで進んだものの、動物モデルで認められた有効性が患者で認められず、開発を中断した。ヒトの疾患と動物の病態モデルでの差や種特異性に悩まされた研究開発であったが、共同で対応した第1研究部、試作事業部ともに後に続く大きなノウハウや技術の蓄積ができた。次の時代にはこれらの蓄積が大きな成果となって実を結ぶことを期待したい。

また、血液有効成分の探索では世界に先駆けてフォンヴィルブランド因子(VWF)切断酵素ADAMTS13のクローニングに成功し、大きな成果として世界の注目を集めた。この酵素についてはバクスター社(後に、Shire社)へライセンスし、グルーバルな臨床開発が進められている。

その他の凝固因子を含めた複数の有効成分の組換え化、実用化についても多くのトライアルを続けてきたが、特に組換えフィブリノゲン、組換えトロンビン(活性化用の組換えエカリンも含めて)は世界でもトップクラスの発現量と高品質に調製できる培養・精製法を確立し、実用化へ向けて動いている。この二つの成分を利用したフィブリノゲンシートは組織接着、止血剤として臨床開発の開始も近い。

新製品開発で多くの苦闘を続けてきたこの20年であるが、多数の特許出願、論文公表および学会発表を実施することが出来た。1996(平成8)年から2014(平成26)年までの研究部門の公表論文総数は316報(和雑誌128報、洋雑誌188報)、学会発表は438件(国内学会339件、国際学会99件)と、科学技術の進歩には微力ながら貢献し、またそれらを外部で評価して頂いた。

2002(平成14)年には当時第1研究部中島、試作部野崎が進化分子工学関連技術で平成13年度生物工学会論文賞を受賞(大阪大学と共同)し、またADAMTS13に関するクローニングや基盤研究に対して、第1研究部副島が2002(平成14)年に血栓止血学会奨励賞および平成14年度日本生化学会論文賞を受賞、2008(平成20)年には酵素工学研究会奨励賞を受賞した。

1993(平成5)年から2006(平成18)年の間、熊本大学医学部名誉教授(免疫学、IgMペンタマー構造の発見者)尾上薫先生を顧問として招聘し、臨床開発における医学専門家として、抗体医薬や新規ワクチン創製の基盤となる免疫学的な研究開発力の強化、若手研究員の育成などにご指導頂いた。

一方、基盤の技術力を製品開発に生かすべく、当所製品の製品戦略を具体的に構築する方策を検討するため2006(平成18)年に戦略プロジェクトを立ち上げ、各種情報の収集やシステムの構築を試みた。この試みは直ぐに成果が出るものではないが、将来の戦略構築の基礎となることが期待される。

遺伝子組換え医薬品研究開発を担当したメンバー集合写真(2010年8月)

2)抗体医薬の研究開発

(1)抗体医薬創成技術の進展

この20年余り、モノクローナル抗体をコアとした抗体工学、抗体医薬創成技術はバイオの中核技術の一つとして大きな進展を遂げ、当所は常にその技術の吸収と自社技術の向上に努めてきた。

化血研最初のモノクローナル抗体製剤となった「キメロン–HC」(動物薬の項、記述)は、抗体可変領域がマウス、定常領域がネコのキメラ抗体であったが、ヒトの治療用として抗原性の低い抗体作製技術を目指し、ヒト化技術、さらにファージ抗体法による完全ヒト抗体技術へと進展した。

既に『化血研五十年史』で述べられた通り、抗

HIVヒト化抗体RC25は臨床開発に向かい、順天堂大学との共同研究で行った抗FasLヒト化抗体NOK2抗体は『Journal of Immunology』に掲載され、当所の技術、研究成果のアピールに一役買った。その後、2000年代にヒト化技術は抗原性に対する改変技術や熱力学的解析および改変技術を組み合わせて独自の改良を加え、その成果は抗OPNヒト化抗体R2K1抗体やその受容体抗体(RY9A2)で開発候補抗体創出の大きな力となった。また、熊本大学と共同で作製した抗変異型トランスサイレチン(TTR)抗体RT24抗体のヒト化にも成功した。いくつかの抗体は臨床応用に向けた基礎評価を続けており、当所のヒト化技術は複数の抗体での実績を有する優れたバイオ医薬品の基盤技術として確立している。

抗体創成技術の進歩のもう一つの大きな柱はファージ抗体法によるヒト抗体創成技術の確立である。1985(昭和60)年にG. P. Smithにより報告されたファージディスプレイ法は、1990年代以降、抗体の可変領域フラグメントを提示させることが明らかになると、任意の抗体作製を可能とする試験管内ヒト抗体創出技術として抗体医薬領域の主要技術の一つとして発展した(図1)。

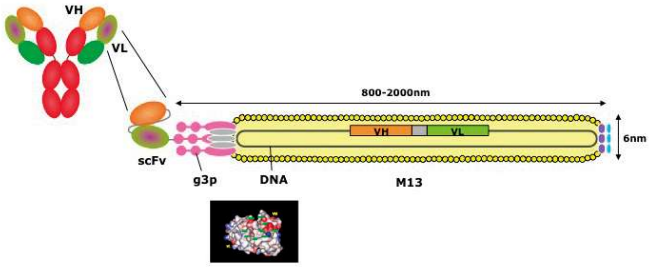
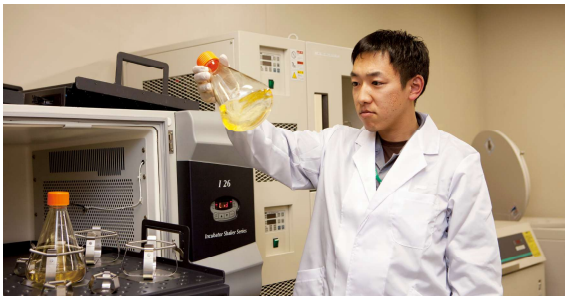


図1:ファージ抗体とファージ抗体法により分離されたヒト抗ヒトFVIII抗体の可変領域の分子モデル



ヒト抗体提示ファージライブラリーの調製

当所では、1996(平成8)年からファージ抗体法の基盤研究を独自に開始し、その基盤を固めた。1998(平成10)年には東京医科大学、研究開発部、血液製剤研究部の共同研究でファージ抗体法により、血友病患者からヒト抗FVIII抗体を分離することに世界で初めて成功した。分離された抗FVIII抗体は強い阻害活性を有するとともに、ベルギーのグループがほぼ同時期にEBトランスフォーム法で分離した別のヒト抗FVIII抗体と同一のH鎖可変領域由来であり、CDR H–3に類似した配列が存在するなど興味深い結果を示した。

また、独自に作製したヒト抗体ライブラリーは、多様性は小さかったものの鹿児島大学などとの共同研究により、その可能性を広く示した(論文発表20報、学会発表120以上)。ファージ抗体技術は、さらにin silicoや進化工学技術と組み合わせて、抗原性を低下させたり、物性を改良したり、試験管内で親和性を向上させることができるDesigned therapeutic antibody創製のコア技術として確立した。

このファージ抗体法の実用化に際しては、ライセンス問題が非常に大きな課題であったが、2009(平成21)年にファージ抗体に関する多くのライセンスのOne–stop shopの権利を有する米国Xoma社との契約によりその実施の障害を取り除くことに成功した。この契約によりXoma社と共有したヒト抗体ライブラリーは、世界でも最大級の良質なもので、当所はヒトの生体内の抗体産生系を十分に模倣した有力な武器を手にした。

(2)抗体医薬へのチャレンジ

この20年の間、当所の抗体医薬創成技術は大きな進歩を遂げたが、その抗体医薬としての開発には大きな課題があった。そこで、基本方針として「化血研の持つ抗体関連技術(抗体創製技術、製造技術)と主としてパートナー企業が保有する薬理評価力、臨床開発力を活かして、共同プロジェクトとして新規モノクローナル抗体医薬の創出を目指す」を打ち出し、複数のパートナーとの

共同研究開発関係を構築することにより、抗体医薬のパイプラインを確保し、新たな収益の柱として確立することを目指した。

ヒト化抗OPN抗体R2K1は臨床開発まで進め、またその受容体の一つのヒト化抗体も臨床開発に向けた研究を進めている。さらに、研究段階に留まったが、通常は取得することが困難なグルカゴンについても、当所抗体ライブラリーから世界で初めて低濃度でも機能を阻害する抗体を分離することに成功した。

また、外部との共同研究により複数のGタンパク質共役受容体に対する機能阻害抗体を世界に先駆けて取得することに成功した。しかしながら、疾患モデルにおける候補抗体の薬効発現メカニズムの複雑さから臨床開発には進めず、in vitroでの阻害活性と病態における標的分子の関係の解析の重要性を改めて認識した。

さらに、アカデミアと創薬ターゲットの共同研究を並行して進めた。特に抗ヒトIL–18抗体については兵庫医科大学、鹿児島大学と共同でJST育成プログラム（2007〈平成19〉年10月から2010〈平成22〉年3月）に採択され、基礎から臨床応用を目指した研究開発の展開を目指した。多くの研究成果は得られたものの、このプログラムの際に検討した候補抗体の課題もあり、開発を断念した。

この育成プログラムの後に、当所ではXoma由来ヒト抗体ライブラリーから非常に優れた性状を有するヒト抗ヒトIL–18抗体を分離することに成功した。IL–18は各種疾患や感染時の増悪など、各種の病態に関与することが報告されており、今後の展開が期待される。

また、熊本大学とは熊本地方に多い遺伝病の一つである家族性ポリニューロパチーの原因となっている変異型TTRの病態改善抑制を目指した抗TTR抗体の創製についても検討を進めた。この研究には鹿児島大学、東京大学と行ったアルツハイマーの原因と考えられるAβのアミロイド化阻害抗体の研究成果が大きく寄与した。独自の候補抗体スクリーニング系とTTRの線維化阻害評価システムなどの評価系を構築することにより、認識エピトープが異なり、異常型のみを認識するヒト抗ヒトTTR抗体およびヒト化抗ヒトTTR抗体（RT24）を創製することに成功した。薬効評価モデルが不十分な為にこれらの抗体の臨床開発への判断は現時点で難しい状況であるが、研究の進展とともに評価への道が開けることを期待したい。

(3)抗HIV抗体開発の経緯

抗HIVモノクローナル抗体の臨床応用は、既存の抗HIV薬とは異なる作用機序を有する新薬開発への挑戦であり、その経緯については『化血研五十年史』に記載した。

開発候補として選択した候補抗体RC25は、動物を用いた前臨床安全性試験を実施したところ、RC25がサルに対し溶血性貧血の副作用を示したため、開発が足踏みした。種々の調査の結果、RC25は比較的高い等電点を示すため、抗体の陽性荷電と赤血球膜表面の陰性荷電が相互作用し、溶血反応を引き起こしている可能性が考えられた。この問題を解決するため、RC25の等電点を下げるように可変領域のアミノ酸配列を改変した。その結果、抗体機能を低下させることなく副作用を著しく軽減させるRC25改変体を樹立し、この抗体を開発コードKD–247（国際一般名：suvizumab）と命名した。

KD–247の薬理作用を調べる研究として、熊本大学医学部内科学第二講座、エイズ学研究センターと共同で、HIV感染患者由来の末梢血単核細胞および血漿中のウイルスを用いたex vivo中和試験を行った。来院された患者様から提供された血液から血漿や細胞を分離し、化血研でKD–247を添加して培養した検体中のウイルス量を定量する試験を繰り返した。この試験により、KD–247が臨床分離ウイルスを有効に中和する効果が確認された。さらに、国立感染症研究所エイズ研究センターと共同で、ウイルス感染動物モデ

ルを用いてKD–247の効果を評価し、KD–247が単に末梢血中でのウイルス量を低減させるのみならず、リンパ節中の免疫細胞の減少を阻止する効果も有することを明らかにした。

これらの薬効を裏付ける試験は、KD–247の臨床応用に向けて極めて有望な結果であり、臨床試験の開始を目指して試作研究部において準備を進めた。

3)組換えタンパク質製剤

1990年代後半に、第1研究部において、当所の重要な事業領域の一つである血液製剤事業(血液製剤研究部および第3製造部担当)に着目した新規医薬品化の研究を開始した。

まずは遺伝子組換え血液製剤の研究であった。1998(平成10)年、血液凝固因子であるトロンビンおよびフィブリノゲンの遺伝子組換え高発現の研究を開始した。開始当初はトロンビン、フィブリノゲンに加えて、ハプトグロビン、アプロチニンなどもターゲットとして検討を開始した。発現宿主としては当初大腸菌や酵母といった微生物系を利用した系を中心に、tPA(tissue–Plasminogen Activator)などの開発で培った大腸菌発現系の技術を利用した検討を試作研究部と第1研究部の連携で実施した。しかしながら、微生物系でのトロンビン、フィブリノゲンの発現は困難を極め、最終的には、動物細胞を利用した発現系において、トロンビン、フィブリノゲンの高発現に成功し、組換えシート製剤(FS製剤)として、2014(平成26)年に開発テーマへ移行した(詳細後述)。

もう一つの流れが、血液製剤の原料となるプラズマからの新規有効成分の探索である。血漿分画製剤の製造工程の廃棄画分を有効利用することを目的として、新たな生理活性物質の探索を第1研究部と血液製剤研究部の連携で開始した。

1994(平成6)年に、O'Reilly博士らによりプラスミノーゲンの内部断片であるアンジオスタチンによる血管新生阻害作用の報告がなされ、この情報を基に1995(平成7)年、当所においても、医薬品化の可能性の検討を開始した。しかしながら、2002(平成14)年、目的の活性が認められず本テーマを中止した。

2000(平成12)年にはアンチトロンビンIII(ATIII)製造工程の硫安沈殿廃棄画分から、過酸化脂質による細胞死を抑制する新規機能タンパク質としてセレノプロテインPを見出し、脳梗塞や肝臓移植などにおける虚血再灌流傷害での臓器保護効果への適用、神経変性症、炎症性疾患への適用を検討した。しかし、本テーマは、2003(平成15)年、明確な医薬品としての薬効が定まらず、開発への移行を断念した。

(1)ADAMTS13の発見

2001(平成13)年、血液凝固関連因子として当時最後と目されていたフォンヴィルブランド因子(VWF)のプロセッシング酵素、VWF切断酵素(VWF–cleaving protease:VWF–CP、後にADAMTS13と命名)が、当所を含む日欧米の三極でほぼ同時に発見され、米国血液学会、国際血栓止血学会、日本血栓止血学会で話題となった。

この酵素のクローニング競争は、1996(平成8)年、Furlanら(スイス)のグループによる酵素活性の測定法の開発とこれに基づく部分精製の報告が『Blood』誌に掲載され、化血研もこの競争に参加した。当初は血液製剤研究部においてFurlanらの報告の追試を行い、活性の追試はできたが単離同定までには至らず中断、その後、第1研究部との連携で単離同定を再開した。

ここで、VWF切断酵素、ADAMTS13について、その発見までの経緯を概説する。

ADAMTS13の酵素活性の著減が原因とされる血小板減少性紫斑病(TTP)が知られている。これは国が指定する難病の一つであり、脳や腎臓などの毛細血管に血小板血栓が多発することに起因する精神神経症状・腎障害・血小板減少症・細小血管障害性溶血性貧血・発熱の五つを主徴とする致死性の疾患である。その発症機序は、この酵素が発見されるまで詳細は不

明であった。上述したように、1996（平成8）年に、Furlanらにより発見された以降世界中でこの酵素を単離し、その遺伝子をクローニングするための研究が行われた。

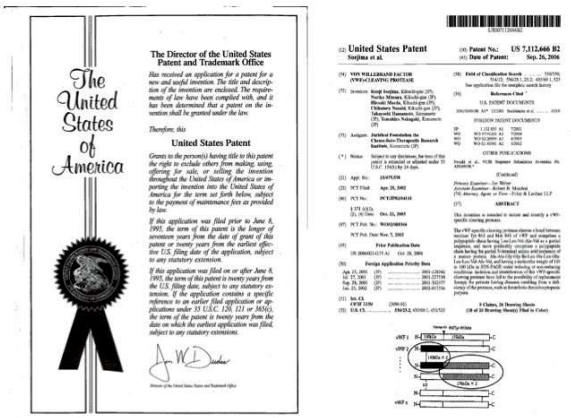
当所でも、血漿（Cohn Fraction I）から、ゲル濾過、陰イオン交換クロマトグラフィー、分取SDS–PAGEによりこのVWF–CPの単離に成功し、そのN末アミノ酸配列29残基（AAGGILHLELLV–）を決定するとともに、約5kbに及ぶcDNAの塩基配列、それから推定されるアミノ酸の全配列（1,427残基）を決定した。この1,427残基からなる本酵素の他のタンパク質との相同性解析から、VWF–CPは、ADAMTSファミリーに属する新規の金属プロテアーゼであることを明らかにした（ADAMTS13と命名、13番目のADAMTSに属するタンパク質という意味）。さらに、VWF–CP遺伝子はヒト染色体9q34上に位置し、29個のエクソンに分断され、約40kbに及ぶこと、ノザンブロット解析からVWF–CPは肝臓で特異的に発現していること、VWF–CPのmRNAには複数のスプライシングパターンが存在することなどを明らかにし、これらの知見については特許出願するとともに、JB誌に報告した（J Biochem〈Tokyo〉,130：475–480,2001）。

これら一連の研究については、ほぼ同時期にスイスや米国の研究グループからも報告された。N末アミノ酸配列については、Furlanら（Blood,98：1654–1661,2001）やFujikawaら（Blood,98：1662–1666,2001）により、遺伝子に関してはZhengら（J Biol Chem,276：41059–41063,2001）さらに家族性（先天性）TTPの患者家系の染色体遺伝子のポジショナルクローニングによってもADAMTS13をコードする遺伝子に異常があることがLevyら（Nature,413：488–494,2001）により報告された。これらの報告が同時期に行われたのは、当時世界中を巻き込んで解析が進められていたヒトゲノム解析プロジェクトの進展ともリンクしていたと推定された（図2）。

正常止血：VWFは本来血小板凝集の際の血小板と血管内皮下組織のコラーゲンとの間の橋渡しを行う。血管内皮傷害部位において生じる血小板凝集はADAMTS13により適当なサイズに止まるように制御されている。また、正常血管内では血小板凝集は容易に生じないように血中に生じたULVWFは速やかに切断される。

TTP：血中をULVWFが循環するようになり、もはや傷害部位に限らず、細動脈などのVWFの構造変化を来たすようなずり応力下では、自発的な血小板凝集が全身の血管内で生じる可能性がある。血中で生じた血小板凝集塊は塞栓となるかもしれない。また、血栓で細くなった血管では、赤血球が血栓と衝突して、物理的なストレスで破壊され、溶血を起こし、貧血を生じることになる。

図2:ADAMTS13の機能



ADAMTS13米国特許登録証

このADAMTS13については、2007（平成19）年、化血研の保有する遺伝子特許をバクスター社へworld–wideでの開発権としてライセンスするとともに、2014（平成26）年から、日本を含め、遺伝子異常が原因で起こる先天性TTP患者への酵素補充療法の国際共同治験が進行中である。

バクスター社とのライセンス契約時の記念写真

またこの酵素については、TTP以外への適応も注目され、出血のリスクの少ない抗血小板薬として、心筋梗塞、脳梗塞などの虚血再灌流傷害への適応も期待される。

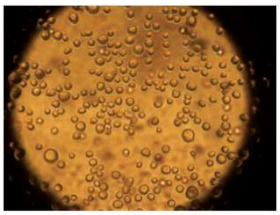
(2)遺伝子組換えフィブリノゲン、トロンビンの高発現系の確立

血液由来成分の組換え化は、安全性向上と安定供給確保の他、献血由来血液製剤では不可能である海外展開も可能となり、事業展開を図るうえでも重要な戦略と考えられた。

特にフィブリノゲンの組換え化は血液由来製剤での感染リスクなどからニーズは高く、フィブリン糊製剤としての開発には大きな展開が期待できる。一方で、フィブリノゲンは3種類のポリペプチド(α、β、γ)がそれぞれ2本ずつ会合し、6本のポリペプチドからなる分子量約340,000の巨大で複雑な構造を有するタンパク質であるため、動物細胞、牛のミルク、カイコ生体などでの組換えフィブリノゲン発現が報告されているものの、発現量や生産性、特にα鎖の易分解性などから実用化レベルには全く達していない状況であった。

フィブリノゲンの高発現系の実現に向けては、当所でも多くの試行錯誤を行ったが、発現量の不足とα鎖の分解への対応へは困難を極めた。そこで、親株の見直し、選定に加え、高発現や安定性を考慮した遺伝子構造の改良やインシュレーターを導入した新規発現プラスミドを再設計した。その上で、総数約4,700種の形質転換細胞のスクリーニングから、MTX(メトトレキセート)添加による遺伝子増幅を行う地道な検討を行い、従来の10～100倍に発現量が向上した複数の継代安定性に優れた高発現細胞株の取得に成功した。さらに、培地・培養条件の改良を行い、2010(平成22)年、ファーメンター培養においてα鎖の分解が少なく1.5g／L以上の高発現を示す、実用化レベルの組換えフィブリノゲン発現細胞と生産系の確立に成功した。

遺伝子組換えタンパク質高発現細胞の作製の為の細胞操作



無血清培地で浮遊化したCHO細胞

無血清培地による浮遊培養

CHO細胞の無血清培地による浮遊(スピナー)培養

Fbg高発現CHO細胞のファーメンターを用いた高密度培養

トロンビンは止血作用においてフィブリノゲンをフィブリンに変換する酵素であり、組換えフィブリン糊製剤の実現には重要な構成成分である。第1研究部では長年、トロンビンの組換え化に向けて、前駆体であるプロトロンビンの大腸菌、酵母、動物細胞を宿主とした系での発現やリフォールディングでの調製検討を行ったが十分な成果は得られなかった。そこで、前述の組換えフィブリノゲンの宿主－ベクター系および培養系を用いたプロトロンビン発現細胞の作製を試みた結果、ファーメンター培養において1.5g／Lの発現を示す高発現株の樹立に成功した。これは、組換えトロンビ

ンの実用化に成功したZymo Genetics社が公表している成績に劣らない発現量である(図3)。

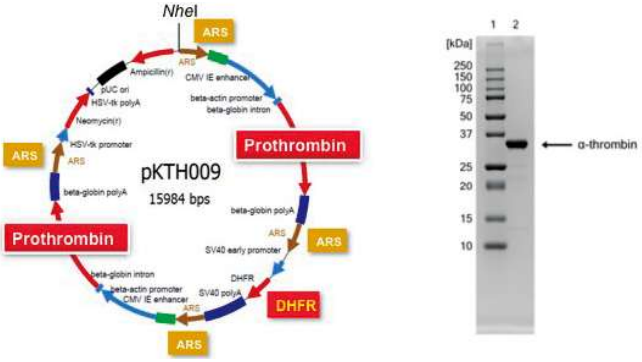


図3:プロトロンビン発現プラスミドと精製組換えα-トロンビン

さらに、このトロンビン前駆体を活性化する蛇毒由来の酵素、エカリンについても同様の動物細胞を宿主として大量に発現させることに成功し、従来技術では達成できなかった血液由来成分を完全に排除した安全かつ低コストのヒトトロンビンを大量に供給することを可能とした。この組換えヒトトロンビンは酵素化学的性状においてヒト血液由来のトロンビンと同等であった。

これらの組換えヒトフィブリノゲン、組換えヒトトロンビンの高発現をベースに、新規フィブリンシーラントの共同研究開発を開始し、臨床応用を目指すことにした。

4)バイオ医薬品を取り巻く技術革新の流れ

当所が保有しているバイオ医薬品の基幹技術は抗体関連や遺伝子組換え技術に留まらず、その蛋白質医薬の生産性向上と分析技術にも強みを有し、発展を続けてきた。

(1)組換えタンパク質高発現技術

まず、当所が有する組換えタンパク質発現の基幹技術として、CAGベクターを外しては語れない。CAGベクターは、1989(平成元)年熊本大学に在籍しておられた宮崎純一先生らが構築された、サイトメガロウイルスのエンハンサーとニワトリのβアクチンプロモーターのキメラ構造およびウサギのβ–グロビン遺伝子のpolyAシグナルサイトを組み合わせた組換えタンパク質高発現ベクターで、化血研がその基本特許を出願した。遺伝子を導入、発現させる細胞の制限が無いため、研究者が選択する高発現ベクターとして第1番目にランクされ、様々な細胞でのタンパク質発現やTgマウスへの応用例など報告も多く、組換えタンパク質高発現系構築の大きな武器となった。

CAGベクターは、遺伝子増幅法、インシュレーターによる遺伝子安定化法を組み合わせることで進化を続け、抗体医薬や組換えトロンビン、組換えフィブリノゲン高発現細胞の構築に大きな成果を上げてきた。これまでに複数の高発現ベクターシステムが報告、実用化されているが、CAGプロモーターを軸とした発現システムは、当所の組換えタンパク質高発現系の柱の一つとして今後も期待される。

また、当所では相同組換え(homologous recombination)法や人工染色体を用いた培養細胞による組換えタンパク質生産の増強や安定化にも取り組んだ。人工染色体については、この分野の第一人者である鳥取大学押村光雄先生のもとに研究員を派遣し、ヒト人工染色体、マウス人工染色体などを用いた研究を行った。いずれの場合も技術的な成果を上げたものの、応用には至らなかった。

2002(平成14)年からは、トランスジェニックウサギによるヒトポリクローナル抗体の作出の試み、またトランスジェニックニワトリによる卵中への血液凝固第VII因子の高発現の検討などを行ったが、最終的には当初想定していた生産性、性能が確立できず2006(平成18)年に中止した。

様々な遺伝子工学的手法を用いた細胞レベルでの高発現の取組みを継続したが、細胞レベルでの発現量は数倍向上したに過ぎなかった。組換えタンパク質生産の飛躍的進歩は、培地の改良と高密度浮遊培養系、フェドバッチ培養法などによるところが大きく、この点は試作事業部の項で触れられる。

(2)組換えタンパク質の分析技術

組換えタンパク質の分析技術はこの20年で急速に進歩し、当所でもその技術の導入や応用に注力してきた。特に表面プラズモン現象や微小環境での熱量変化測定技術の発展に対しては積極的に対応し、研究部としては国内でのオピニオンリーダーの一角を占める存在となった。

(i)相互作用解析技術

発現した組換え抗体やタンパク質の相互作用解析に表面プラズモン現象(SPR法)を応用したBIAcoreが上市されると、それまでゲル沈やELISAなどの平衡状態の反応でしか見えていなかった抗原抗体反応、タンパク質相互作用が速度論的に解析できるようになり、観察できる世界が激変した。

当所で1996(平成8)年、BIAcoreを導入し、その有用性から2000年代に入ると、BIAcore2000(高感度高精度化)を、さらに、試作事業部では研究用のみならず開発から製造工程での品質管理も視野に入れ、HSAとリガンドの相互作用解析を目的として、低分子化合物とタンパク質の相互作用が可能となるBIAcore3000を追加導入した。その目的とスペックの向上に応じて応用範囲は広がり、2009(平成21)年に導入したBIAcoreT100(その後、T200へversion up)では抗原抗体反応などの相互作用の熱力学的解析が可能になった。これにより新たな組換えタンパク質の改変への道が広がり、抗体医薬や新規組換えワクチンの設計に活用された。

BIAcoreT200を用いた組換えヒト抗体の相互作用解析

なお、SPR法は、抗体医薬の候補抗体の親和性に関する速度論的解析やエピトープ解析、抗薬剤抗体の解析、ワクチン投与時の反応解析など、世界的な応用の広がりから、2013(平成25)年に日本薬局方に掲載された。

(ii)構造・安定性解析

2000年代になると、研究段階から性状を考慮した組換えタンパク質の設計とその解析が要求され、タンパク質の凝集体分析に効果を発揮する光散乱分析(動的光散乱、静的光散乱)、タンパク質の二次構造分析などに力を発揮する遠紫外円偏光二色性(CD)スペクトルおよび蛍光分析機を導入し、応用範囲を広げた。

さらに、2008(平成20)年には当時の最新鋭機であった示差走査熱量測定計(Differential Scanning Calorimetry, Microcall社VP–DSC Micro Calorimeter)を導入し、その解析と設計力の向上を図った。本機は微小サンプルで安定的にタンパク質の構造変化に伴う熱量変化を測定することが可能で、組換えタンパク質の安定性解析に大きな力を発揮するとともに、製剤化のための組成のスクリーニングにも威力を発揮する。これまでに、数々の抗体医薬の設計や製剤の設計などに応用された。

DSC解析装置測定風景

(iii)質量分析技術の進展

研究部、試作事業部などに複数の新鋭機を導入し、組換えタンパク質の糖鎖や化学修飾、欠失などの解析技術を向上させた。2013(平成25)年にはイオンモビリティ分析が可能な最新鋭のLC–Mass分析器Waters SYNAPT G2–Siを導入した。

LC-Mass分析器解析風景

質量分析手法の飛躍的な進歩によりタンパク質を物質として、物理化学的に解析、同定できるようになり、タンパク質医薬品の特性分析はほぼ低分子医薬品と変わらない高い水準が要求されるようになった。

(3)次世代技術の潮流

特に分子生物学の領域では、1990年代から2000年代初頭までの技術革新はPCR法の改良(複製精度の向上やリアルタイム解析)、サンガー法に基づくDNAシークエンス法の多検体処理化など、従来技術の延長であった。しかし、2003(平成15)年のヒトゲノム解読、2006(平成18)年のiPS細胞の発見を境として、急速に発展した。

代表例として、アレイ技術(DNAアレイなど)やサンガー法に基づかない次世代シークエンサーの登場とビッグデータに基づく解析技術の進歩(データマイニング)があり、一方で、一分子生物学、一細胞生物学と言われる一つの細胞、分子の挙動から生命現象を読み解く手法の進展が挙げられる。当所では、これらの技術革新の情報にも対応し、次世代シークエンサーや解析技術など必要な重点技術や機器の導入を継続している。

菊池研究所の桜

3. 人体用ワクチンの研究開発をめぐるこの20年

1994(平成6)年の予防接種法改正後、特にインフルエンザワクチンの売上げは急速に低下した。さらに、わが国における新しいワクチンの開発も、1995(平成7)年のA型肝炎ワクチンの実用化以来停滞した。日本全体で新しいワクチンの開発を行う機運が低下し、化血研でもワクチン分野からの撤退も議論され、この20年の初期は、当所のワクチン開発においては暗黒期であった。

その中でも、ワクチンの研究開発を継続し、2011(平成23)年のVero細胞由来日本脳炎ワクチンの承認を契機に、鶏卵由来新型H5N1インフルエンザワクチン、DPT–IPV4種混合ワクチンおよび細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの製造販売承認を取得した。Vero細胞由来日本脳炎ワクチンおよび鶏卵由来新型H5N1インフルエンザワクチンは、研究部と第1製造部が共同で開発したワクチンで、病理部、医薬開発部など化血研全体で得た承認であった。

さらに、2009(平成21)年の新型H1N1インフルエンザによるパンデミックの際には、ワクチン製造をリードし、メーカーの中で最も多いワクチンを製造した。細胞培養H5N1インフルエンザワクチンは、GSK社との共同開発で達成した。この様に、低迷状態で始まったワクチン開発も、順調に発展した。

その後、世界的にも最も患者数の多いデング熱のワクチン開発に、タイのマヒドン大学と共同で着手し、その他、新規ワクチンの研究など、次の20年に向けた取組みを始めた。

1)細胞培養日本脳炎ワクチン

日本脳炎は、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引き起こされる急性感染症である。媒介蚊が存在する東南アジアが流行地であり、今も年間約5万人の患者発生が推計されている。日本ではワクチンの流通、養豚業の大

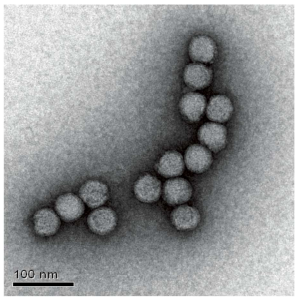
規模集約化によってウイルス増殖宿主であるブタとヒトの生活環境の物理距離が大きくなったこと、住宅環境の改善や殺虫剤の使用により蚊に刺される機会が減少したことなどにより、ウイルスは毎年ブタでは検出されるものの、ヒトでは高齢者を中心に数人の患者発生に止まっている。

日本脳炎ワクチンは、1954(昭和29)年に、マウスをウイルス培養基材として開発された。すなわち、生きたマウスの脳にウイルスを接種し、発症したマウスの脳を集め、ここから日本脳炎ウイルスを得てホルマリンで不活化したものをワクチンとした。その後、科学技術の発展に伴い、物理的化学的手法により精製度は向上したが、ワクチン製造に大量のマウスを用いることによる品質管理や安定生産の難しさ、また、動物愛護の観点で問題が残された。

日本脳炎ワクチン接種後の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)発生率は100万人に1人程度と極めて低頻度であるものの、マウス脳を使うことによる理論的なリスクがあるとされてきた。2005(平成17)年に、日本脳炎ワクチン接種後のADEMの症例が健康被害認定を受け、厚生労働省から積極的接種勧奨差控えの勧告が発出された。これを機に細胞培養技術を用いたワクチンの登場に大きな期待が寄せられた。

マウス脳に代わるウイルス培養基材としてVero細胞を採用した。Vero細胞は1962(昭和37)年に千葉大学医学部(当時)の安村美博博士によって確立されたアフリカミドリザル腎臓由来の株化細胞で、海外では既に狂犬病ワクチンやポリオワクチンの製造に用いられた実績のある細胞である。製造株としてはマウス脳由来ワクチンと同じ北京株を用い、Vero細胞とともにシードロットシステムを採用し、常に同等の品質の材料で製造を行うことが可能である。

Vero細胞を大容量のステンレスタンク内のマイクロキャリアー上で培養し、これに日本脳炎ウイルスを接種して培養する。得られたウイルスは限外ろ過膜で濃縮後、ホルマリンで不活化し、精製工程では従来のマウス脳由来ワクチンに用いていたしょ糖密度勾配超遠心法に、高純度化を目的として、ウイルス特異的なクロマトグラフィーを用いた精製法を追加した。これによりVero細胞由来のたん白質およびDNAは、それぞれ1投与量当たり数ngおよび数pgにまで精製された。当所の細胞培養由来日本脳炎ワクチンは2011(平成23)年1月17日に「エンセバック皮下注用」として製造販売承認を取得した。

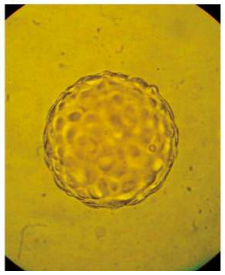


不活化日本脳炎ウイルスの電子顕微鏡写真

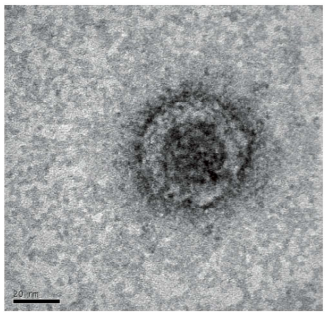
本剤開発の過程において、日本脳炎と同様に蚊媒介性の感染症であるウエストナイル熱に対するワクチンの研究開発も実施した。ウエストナイル熱は日本脳炎ウイルスと同じフラビウイルス科に属するウエストナイルウイルスによる急性感染症である。行動範囲が広範な鳥類全般の体内で増殖してウイルスが広まり、感染した鳥類を吸血した蚊がヒトを吸血することにより感染する。従来はアフリカおよびヨーロッパに見られる感染症であったが、1999(平成11)年の米国北東部でのアウトブレイクから7年間で、アラスカ州とハワイ州を除く米国全土に拡がっている。

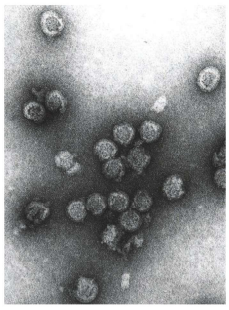
当所は長崎大学熱帯医学研究所と共同でウエストナイルワクチンの研究を行った。ウエストナイルウイルスは、日本脳炎ウイルスと同様にVero細胞で効率よく増殖するため「エンセバック皮下注用」と同様の方法で不活化ワクチンを試作した。試作ワクチンはマウスにおける発症防御試験において、完璧な発症防御が確認された。今後、流行の状況を見極めながらワクチン開発の是非を判断することにした。

5Lスケール培養槽


Cytodex 1上で増殖したVero細胞

Vero細胞を用いたウエストナイルウイルスの培養





不活化ウエストナイルウイルスの電子顕微鏡写真

2）沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン

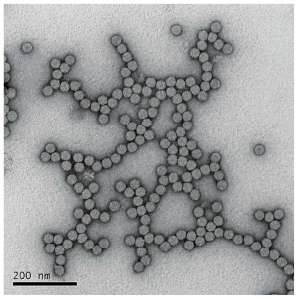
2015（平成27）年現在、ポリオの流行はアフリカと中東の一部に限局し、散発的に輸入ポリオ例が発生している。しかし、1950年代には日本国内でも5,000人を超える患者が発生していた。当時国内にはワクチンがなく、国内メーカーは共同で不活化ワクチンの開発を進めていたが、「ワクチンよこせ運動」など、ワクチンを求める強い世論が起こり、1961（昭和36）年に当時の古井喜実厚生大臣が政治的判断でカナダとソビエト連邦（当時）からセービン株生ポリオワクチン（OPV）を緊急輸入した。このOPVを絨毯方式で投与することで国内のポリオの流行は2～3年で見事に鎮静化した。

その後、セービン株導入により国産OPVが開発されて流通し、1980（昭和55）年以降、野生株によるポリオ患者は発生していない。しかし、ワクチン由来のポリオウイルスによるポリオ麻痺（VAPP）が極めて低い確率（486万例に1例）で発生し、OPVを投与された乳幼児または周囲でのポリオ麻痺の発生が問題となった。

当時、OPVのみをポリオワクチンとして採用していた国は、先進国では日本だけであり、早急な不活化ポリオワクチン（IPV）への切替えが求められた。さらに、2000（平成12）年に日本を含む西太平洋地域での野生株ポリオの根絶宣言が出されると、IPVを求める機運がさらに高まった。海外においてIPVは、乳幼児の負担軽減や利便性の観点からDPTワクチンとの混合ワクチンが既に使用されていた。

国内でもポリオワクチンの高い接種率を維持するために4種混合ワクチンの開発が望まれ、2004（平成16）年から医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業「混合ワクチンの品質確保に関する研究」の一つとして、国立感染症研究所を中心に当所を含む国内メーカーが参画して開発が開始された。

当所はIPVとして、海外で使用実績のある強毒株由来のIPVではなく、日本ポリオ研究所（当時）が開発を進めていた生ワクチン株であるセービン株由来のIPVを選択し、当所のDPTワクチンとの混合で、チメロサールなどの防腐剤を含まず、更なる利便性を求めたプレフィルドシリンジの4種混合ワクチンの開発を開始した。



不活化ポリオウイルス（3型Sabin株）の電子顕微鏡写真

当所は阪大微生物病研究会とともに日本ポリオ研究所の製造体制の確立に協力しつつ、臨床薬理試験（Phase I）、探索的試験（Phase IIa）、用量設定試験（Phase IIb）および検証的試験（Phase III）を段階的に進め、2012（平成24）年1月に製造販売承認を申請した。2010（平成22）年4月に厚生労働省が当所を含む国内ワクチン

開発メーカー4社に対し、不活化ポリオワクチンの開発促進を要請していたこともあり、医薬品医療機器総合機構での審査は極めて迅速に進められ、申請から半年後の2012（平成24）年7月27日に、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン「クアトロバック皮下注」として、阪大微生物病研究会とともにセービン株由来のIPVを含む混合ワクチンが世界で初めて承認された。

同2012年11月から接種が開始され、定期接種ワクチンとして広く使用されている。翌2013（平成25）年スイスのジュネーブで開催されたWHO会議の報告では、日本もIPVの使用国として認定され、ワクチンギャップの一つが解消された。

3）沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）

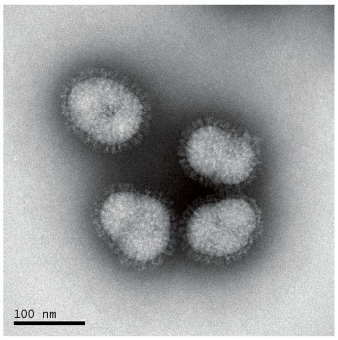
1997（平成9）年、この年は人々の感染症やワクチンに対する考え方が大きくシフトした年であった。この年の5月、香港において新型A／H5N1亜型高病原性鳥インフルエンザ（新型H5N1インフルエンザ）ウイルスがヒトへ感染、6人が死亡、推定で18人の感染が報告された。このウイルスに由来する新型H5N1インフルエンザの発生は、人類がかつて経験したことのない大きな脅威となった。

その後、ヒトへの感染は一旦終息したかに見えたが、2003（平成15）年に入り、ベトナム、インドネシアで感染が拡大、同時期に起こった重症急性呼吸器症候群（SARS）も大きく影響し、再び、パンデミックの危機が浮上した。同2003年10月に厚生科学審議会感染症部会に設置された「新型インフルエンザ対策に関する検討小委員会」により、新型インフルエンザウイルスが出現した場合における基本的な対応方針が示された。さらに、2005（平成17）年11月には、WHOが公表した「WHO Global Influenza Preparedness Plan」を基準として「新型インフルエンザ対策行動計画」が取り纏められ、関係府省庁が連携・協力し、政府一体となって万全の備えと対策を講じることが確認された。沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）は、この行動計画およびガイドラインに即して使用されることになった。

2005（平成17）年8月、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構、国立感染症研究所、および社団法人細菌製剤協会の当所を含むインフルエンザワクチン製造4所社が、ワクチンの開発方針について討議した。新型H5N1インフルエンザウイルスに対するヒトの免疫応答が非常に弱く、インフルエンザHAワクチンおよび免疫原性が高いとされる全粒子ワクチンのいずれでも有効性が認められないことが報告され、ワクチンの免疫原性をさらに向上させるためにアジュバント添加の必要性が強く示された。

これを受け、当所は、製造株にA／Viet Nam／1194／2004（H5N1）をリバースジェネティクス法で弱毒化されたウイルス株（NIBRG–14株）を用い、アジュバントとして水酸化アルミニウムゲルを添加した全粒子ワクチンの開発に着手した。

NIBRG–14株を製造用株としたワクチンの原液および製剤を製造し、物理的化学的性質を確認した後、非臨床試験を実施した。動物での免疫原性および安全性を確認した後、2007（平成19）年に健康成人男性120人を対象に第I相臨床試験を、同年に成人被験者330人を対象に第II／III相臨床試験を実施した。抗体測定にはウマ赤血球を用いたHI試験が採用され、当時、唯一測定系を有していた当所臨床検査センターが、化血研を含め全所社の臨床試験検体の測定を行った。本剤接種後のHI抗体陽転率は70.2％、中和抗体陽転率は86.0％であり、副反応も臨床上危惧されるものはなく、2010（平成22）年10月27日に製造販売承認を取得した。



不活化インフルエンザウイルス（H5N1亜型インドネシア株）の電子顕微鏡写真

2006（平成18）年6月には希少疾病用医薬品の指定（指定番号：第187号）を受けた。

本剤は、新型インフルエンザ対策行動指針に基づき、2008（平成20）年からプレパンデミックワクチンとしての原液備蓄が進められ、異なるクレードのインドネシア株、安徽株、青海株原液の備蓄に貢献した。また、承認後も、国立病院機構の主導により、同剤を用いた臨床研究が2010（平成22）年から2013（平成25）年まで実施され、プレパンデミックワクチンとしての有用性が確認されるとともに、異なるクレードのワクチンを接種した場合の交差反応性の拡大など興味深い成績も得られた。

4）「MMR–II」ワクチン

世界では多くの国で乾燥弱毒麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン（MMRワクチン）が承認され、さらに定期接種が実施されている。しかし、日本では、2005（平成17）年にMRワクチンが承認、翌2006（平成18）年に定期接種として導入されたが、MMRワクチンは1993（平成5）年のワクチン接種中止以降、市販されておらず、ワクチンギャップの象徴となっていた。

日本では、1989（平成元）年に国内3社（当所を除く）の国産MMR（統一株）ワクチンの使用が開始された。しかし、間もなくして無菌性髄膜炎が約1人／1,000人の頻度で報告され、その原因が統一株ワクチンに含まれるムンプスウイルス占部株由来であることが判明した。そこで、各社は、自社のムンプス株を用いた国産MMR（自社株）ワクチンの販売を開始したが、それでも無菌性髄膜炎の報告は収まらず、1993（平成5）年にMMRワクチンの接種は見合わせとなった。

このような状況の中、1991（平成3）年に、日本小児科学会からMMRワクチンの重要性を鑑みて、「外国のMMRワクチンを検討することも望まれる」との一文が入った要望書が当時の厚生省に提出された。そこで、当所は、安全で有効なMMRワクチンが必要との社会的要請に応えて、その当時世界66ヵ国で承認され、既に小児に3億ドース以上の接種実績があった「MMR–II」を国内に導入すべく、1993（平成5）年にメルク社と契約を締結した。

翌1994（平成6）年に前臨床試験を実施、同1994年に前期第II相臨床試験、1996（平成8）年に後期第II相臨床試験を開始して、2001（平成13）年には第III相臨床試験を終了した。開発で得られた試験成績を総合的に判断して、2003（平成15）年に輸入承認申請書を提出した。

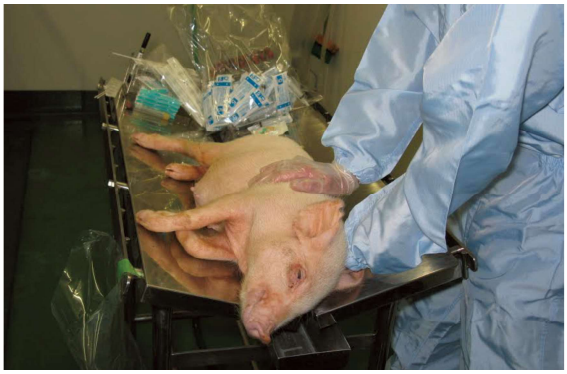
5）新規ワクチンの開発

（1）インフルエンザワクチン

インフルエンザHAワクチンは、その安全性を背景とした高い接種率によりインフルエンザの流行防止に大きく貢献している。しかし、その反面、効果に関しては必ずしも絶対的ではなく、特に小児および高齢者における有効性向上は大きな課題であり、数々の新規ワクチンの研究開発が試みられた。

当所においても、2006（平成18）年に、文部科学省科学技術振興調整費「重要課題解決型研究等の推進 生体成分粘膜アジュバントによる戦略的予防」（徳島大学・医　木戸博教授）の委託研究に参画し、サーファクタントを利用した経鼻接種インフルエンザワクチンの研究を行った。化血研以外にも、阪大微研会が、それぞれの鶏卵由来HAワクチンおよび全粒子ワクチンを抗原として評価を行った。サーファクタントは、日本精化

（株）がGMPグレードで製造し、この他、大阪大学、東北大学、国立国際医療センター、財団法人ライフ・エクステンション研究所が参画した。当所は主に薬効試験を担当し、ミニブタを用いた感染防御試験などを行った。



ミニブタを用いたインフルエンザウイルス攻撃試験

試験系の立ち上げは大変困難であったが、A／広島／52／2005（H3N2、野生株）株を用いることにより成功に至った。粘膜IgAや血中HI抗体誘導に対するアジュバント効果が確認され、感染防御も成立したが、注射によるインフルエンザHAワクチンに比べて、接種回数が3回必要であること、用量を少なくとも倍の30μgHAにする必要があること、血中のHI抗体の上昇が劣ることなどから、総合的に見て、HAワクチンの皮下接種法に比べ、優位性を示すことは困難と判断し、本プロジェクトは2010（平成22）年に終了した。

その後、化血研では細胞培養インフルエンザワクチンや4価ワクチンの開発を行ってきた。さらに、国内外で60μgHAを含む高用量ワクチンや皮内接種、ウイルス間で保存性の高い領域をターゲットとしたワクチンの研究開発が進められており競争は熾烈である。より優れたインフルエンザワクチンの開発は現在も大きな課題である。

（2）混合ワクチン（DTaP–IPV–Hib）

DPTワクチンをベースとし、ヘモフィルスインフルエンザ菌b型（Hib）、B型肝炎（HepB）ワクチン、不活化ポリオ（IPV）ワクチンを含む混合ワクチンは諸外国では早くから接種が進められたが、国内開発は大きく立ち遅れ、ワクチンギャップとして問題視された。当所では、2004（平成16）年、DPT–IPVワクチンの開発を開始したが、それ以降の混合ワクチン開発は後手に回っていた。

国内では2007（平成19）年に「アクトヒブ」がHibワクチンとして初めて承認されたが、依然として混合製剤の開発はなされず、その一方で、肺炎球菌ワクチンやロタウイルスワクチンが導入され、乳幼児のワクチン接種スケジュールは過密を極めた。医療現場でワクチンへの関心が大きく高まり、2012（平成24）年5月の「予防接種制度の見直しについて（第二次提言）」において混合ワクチンの開発が強く求められた。

このような中、第2研究部では、2011（平成23）年にHibワクチンの自社製造を目指し、南アフリカ共和国The Biovac Instituteから製造技術を導入、DPT–IPV–Hib 5混ワクチンの開発を本格的に開始した。2013（平成25）年には試作研究部に主管を移し開発体制を強化、同2013年に非臨床試験を開始、翌2014（平成26）年に第I相臨床試験を開始した。（後記：その後、第II相臨床試験を経て、2018〈平成30〉年には第III相臨床試験に着手した。）

南アフリカ共和国喜望峰にて

（3）デング熱ワクチン

デング熱は、ネッタイシマカ、ヒトスジシマカによって媒介される4種の血清型のデングウイルスによって引き起こされる急性感染症である。媒介蚊が常在する熱帯亜熱帯地域に流行がみられ、

WHOの報告では地球人口の約半数が感染のリスク状態にあるとされている。特に近年の熱帯亜熱帯地域の都市経済の発展による人口の増加と集中により爆発的に感染者が増加しており、2010（平成22）年の感染者は約3億9,000万人で、うち約9,000万人が入院加療を必要としたと推計されている。

デングワクチンの開発は、海外では1940年代から行われてきた。当初はデングウイルスを動物や細胞で継代して弱毒化したウイルスを用い生ワクチンが主に検討された。また、2000（平成12）年以降は、遺伝子工学的手法を駆使した様々なワクチンが検討されてきた。特に黄熱ウイルスや弱毒または遺伝子改変デングウイルスをバックボーンとした4価キメラウイルスワクチンの臨床開発が積極的に進められてきた。2015（平成27）年に、サノフィーパスツール社の「Denvaxia」がライセンスされたが、9～45歳の事前抗体陽性者しか接種できず、さらに6ヵ月間隔で3回の接種、すなわち1年の期間を要するなど、問題が多い。

タイのマヒドン大学は古くから積極的にデングワクチン開発に取り組み、1980年代から初代イヌ腎（PDK）細胞などを用いて作出した細胞継代弱毒生ワクチンを開発し、サノフィー社とともに臨床開発を進めた（Set1株）。しかし、継代細胞として唯一PDK細胞を用いなかった3型ウイルスの弱毒化が不十分で、これによる副作用と他の型への干渉による低い免疫原性が明らかになり、開発は中止された。

マヒドン大学は、その後も独自にPDK細胞を用いてワクチン候補株の作出研究を継続し、プラークサイズ、温度感受性、乳のみマウスに対する神経毒力などで弱毒性が確認された新たな株を作出した（Set2株）。新たな候補株による4価の実験的ワクチンはサルにおいて良好なバランスの免疫原性が確認された。

化血研は2011（平成23）年にマヒドン大学とSet2株の導入契約を締結し、細胞継代4価生デングワクチンの開発に着手した。工業生産に必要なウイルスシードのバンキング体制の整備、サルなどの動物モデルでの免疫原性と安全性などの評価を進めた。その結果、1回の接種で4種の血清型全てに3年以上続く高い抗体価を付与することが明らかとなり、安全性についても特段の問題は認められなかった。（後記：この結果を踏まえ、2018〈平成30〉年にオーストラリアにおいて第I相臨床試験に着手した。）

(4)ラショナルワクチンデザイン

感染症を引き起こす病原体は、従来型ワクチンで十分な効果を得ることが出来るClass I病原体と、従来型ワクチンや病原体感染歴では十分な防御免疫を獲得出来ない厄介なClass II病原体とに大別される。Class II病原体の克服が難しい理由として、それらが有する様々な免疫逃避機構が指摘されている。人類はこれまでClass I病原体に対する数多くの有効なワクチンを開発し、それらの引き起こす感染症の脅威に打ち勝ってきた。そして今後のワクチン開発の焦点は、Class II病原体へと移りつつある。

従来型ワクチンは、しばしば主要な防御抗原上のT／B細胞エピトープが十分には同定されておらず、その為、作用機序が不明確である場合も少なくない（ブラックボックス型）。そこで、特にアンメットニーズの高いClass II病原体に対して十分な有効性を有するワクチンを創製する為に、ワクチン抗原上のT／B細胞エピトープを網羅的に解析し、その情報を基に、抗原上の不要あるいは有害な部分を除外し、有益な部分を最適化した理想的なワクチンを設計しようという試みが、ラショナルワクチンデザインである。それは即ち、Class II病原体の好ましくない免疫偏向（免疫逃避）に対する免疫矯正（Immune refocusing）の試みであると言える。

近年、MHC Class II拘束性T細胞エピトープ（CD4T細胞エピトープ）の中に、多種類のMHC分子と結合し得るプロミスキュアスエピトープ（万能型エピトープ）や、制御性T細胞（Treg）の

誘導を介して免疫応答を抑制し得るTregitopesなどが存在することが見出されており、ラショナルワクチンデザインを行う上で、それぞれ有益性の高いエピトープ、有害なエピトープとして注目されている。

また、B細胞エピトープに関しても、特に免疫原性の高い非中和エピトープ、あるいは中和エピトープであっても変異の激しいものはデコトープと呼ばれ、デコトープがエサ（オトリ）となって、宿主の免疫反応をそこに偏向させることによって、防御活性発現に重要な中和エピトープ（有益エピトープ）に対する十分な免疫応答を減弱・回避しているという考え方が近年注目されてきている。実際に、HIVやインフルエンザウイルスなどの各種病原体抗原においてデコトープの存在が示唆されている。

当所では、幾つかのClass II病原体を研究開発のターゲットとして、(i)網羅的なT／B細胞エピトープマッピング・機能分類情報の統合、(ii)有害エピトープの除去と有益エピトープの強調による免疫矯正の最適化、(iii)マルチエピトープ型ワクチン設計によるエピトープ間相乗効果の効果的誘導、(iv)蛋白工学的アプローチ（熱力学的解析、結晶構造解析）によるラショナルな抗原設計、などの多角的な検討を行いながら、アカデミアのラショナルワクチンデザイン手法とは本質的に異なる化血研オリジナルな研究方法論を模索・展開している（図4）。

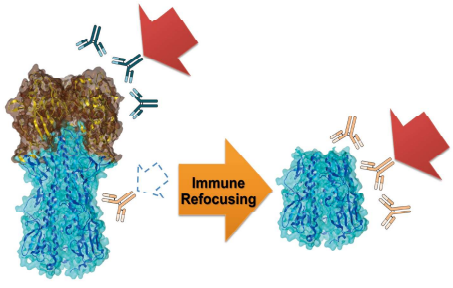


図4:抗原改変によるImmuno Refocusing

(5)マイクロニードル（MN）ワクチン

ワクチンと言えば、注射器を使用して皮下や筋肉内に接種するものが主流である。その一方で、皮膚は環境中の多くの病原体の侵入を防ぐ最前戦の器官として働き、ランゲルハンス細胞に代表される抗原提示細胞が豊富に存在することから、ワクチンの接種部位として以前より注目されていた。これまでも注射器を用いて皮膚内に接種する方法（Mantoux法）が報告されてはいるが、手技に熟練を要し、確実な皮膚内接種は困難であるとの理由から、皮下や筋肉内に代わるワクチンの接種経路として普及することはなかった。

しかし、近年、皮膚内に簡便に、かつ確実に薬剤をデリバリーできる様々なデバイスが開発され、ワクチンへの応用が始まっている。当所でもより有効で利便性の高いワクチン開発を目指してこれらのデバイスに着目し、経皮投与型ワクチンの研究開発に着手した（図5）。

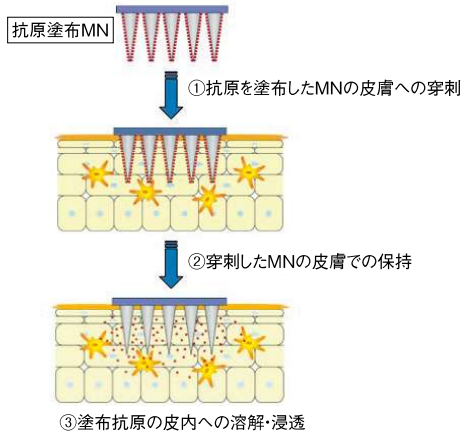


図5:MNワクチンによる抗原投与イメージ
MNに塗布されたワクチン抗原は、①皮膚に穿刺後、②そこに穿刺状態で保持されている間に、③皮内に存在する体液により溶解し、皮膚内に浸透する。

4. 動物用ワクチン・薬の研究開発をめぐるこの20年

1）鶏用ベクターワクチン

ワクチネーションの省力化、ワクチンプログラムの簡素化は、ワクチン投与に関わるコストの削減や被接種動物におけるストレス軽減の観点から重要である。1万羽単位で飼育されている鶏の場合には特に切望されている問題である。この課題

を解決すべく、鶏のヘルペスウイルスであるマレック病ウイルスのベクター化について研究を開始した。

マレック病ウイルス（生ワクチン株）の特徴は、生まれたての雛、あるいは孵化直前の発育鶏卵への1回の投与でワクチン効果を発揮し、かつその効果が生涯持続することである。この特性を生かし、他の病原体の感染防御抗原を発現させるシステムの開発を行った。最初のターゲットとしては、ニューカッスル病を選んだ。ニューカッスル病は鶏のパラミクソウイルスに起因する疾病であり、強毒株の感染による死亡率はほぼ100％である。農場ではワクチンによりその発生が防がれているが、複数回の投与が必要である。

ニューカッスル病ウイルスの主要な防御抗原はF蛋白である。このF蛋白の発現カセットを、マレック病ウイルスゲノムの非必須領域に挿入することで、組換えマレック病ウイルスを構築した。構築した組換えウイルスは、マレック病およびニューカッスル病の双方に対して防護効果を示し、両ウイルスに対する移行抗体保有雛に免疫した場合においても、1回の接種で終生に亘って両疾病に対する防御免疫を賦与することに成功した。

ベクターワクチンの野外試験農場

1日齢ヒナへのベクターワクチンの投与

このワクチンに関して、2004（平成16）年12月に製造販売承認を申請し、2010（平成22）年8月9日に「セルミューンN」の承認を受けた。ニューカッスル病の抗体測定はHI試験で実施されているが、F蛋白に対する抗体測定用ELISAも開発した。本ELISAは、HI試験よりも防御との相関が高いことを確認した。

ニューカッスル病の次のターゲットとして、コロナウイルスに起因する伝染性気管支炎およびビルナウイルスによる伝染性ファブリキウス嚢病の防御に取り組んだ。いずれの疾病に対しても1回の投与で防御免疫を賦与する組換えウイルスの構築に成功した。しかしながら、移行抗体保有雛での効果は十分ではなく、さらなる検討が必要である。

2）鶏用オイルワクチン

（1）伝染性コリーザコンポーネントワクチンの開発

ワクチネーションの省力化の観点からは、混合化の推進も重要である。飼育期間の長い採卵用鶏には、オイルアジュバントを用いた混合不活化ワクチンが用いられているが、混合する抗原数が増えるにつれ副反応も強くなり、また接種液量も多くなるという課題がある。これらの問題を解決すべく、防御抗原のコンポーネント化の検討を開始した。

最初に取り組んだのが伝染性コリーザである。本疾病は、グラム陰性菌である*Avibacterium*（旧 *Haemophillus*）*paragallinurum*（以下、コリーザ菌）に起因し、顔面浮腫や呼吸器症状などに加え産卵低下を起こす。

菌体に対する抗体をプローブとして抗原のスクリーニングを行い、菌体表面に存在する分子量210kDaの赤血球凝集（HA）活性を有するタンパク質（p210）を同定した。

国内ではコリーザ菌の3種の血清型のうちA型とC型による発生が認められるが、その両者に対して本p210が防御抗原として働くことを確認した。ただし、本蛋白は推定分子量が約21万kDaと巨大であり、大腸菌における生産性は非常に低い

ものであったことから、防御抗原として必要な部分の絞り込みを行った。その結果、領域2（図6参照）のみで十分な防御効果を示すことを見出した。ただし、C型菌の発現画分が可溶性であったり不溶性であったりと不安定であったことから、A型菌の領域2と連結して融合蛋白とし、積極的に不溶性画分に発現させる戦略を取った。その結果、精製が容易になるとともに、A型とC型のワクチンが一度の培養で製造可能となり、製造原価の低減にもつながった（図6）。

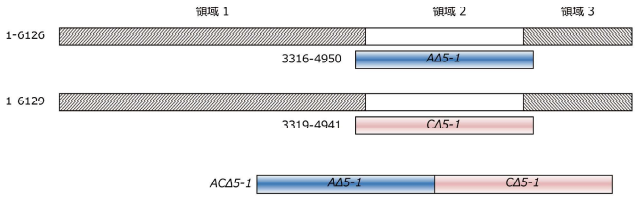


図6:伝染性コリーザの防御抗原模式図
A型とC型では領域2の配列のみが異なる。両型の領域2を融合して発現。

本組換え抗原はHA蛋白由来ではあるがHI抗体を惹起しなかったため、新たに抗体測定用ELISAを構築した。本ELISAは、A型、C型それぞれに対する抗体を識別可能であることに加え、従来のHI抗体価よりも、防御効果とより相関することを確認した。

(2)サルモネラコンポーネントワクチンの開発

コンポーネント化の次のターゲットとして、サルモネラに取り組んだ。サルモネラ菌の防御抗原としては、細胞壁の構成成分であるO抗原がマウスにおいて報告されていた。しかしながら、O抗原はエンドトキシンの本体であるLPSの糖鎖部分であり、ワクチンとして使用するにあたっては、毒性との分離が必要である。

まず、鶏においてもO抗原の有効性を確認すべく、サルモネラ菌から精製したLPSをオイルアジュバントと混合して鶏に免疫した。その結果、従来の菌体ワクチン以上の防御効果が確認された一方、懸念された安全性については予想に反して認められなかった。菌体ワクチンの場合には投与部位の腫脹を認めることがあるが、LPSワクチンにおいては副反応の発現率は低く、LPSの純度が高くなるにつれて副反応は低減した。

ワクチン効果は、菌株が異なっても同じO血清型のサルモネラ菌であれば有効であることが確認された。鶏のワクチンとしては、O4、O7、O9など複数の抗原を混合する必要があるが、各O抗原型の菌体を混合していた従来のワクチンと比較すると副反応は大きく低下し、同時にワクチン液量も大幅に低減された。すなわち、LPSワクチンを開発したことで、オイルワクチンの更なる多価化が可能となった。

(3)細胞培養EDS（産卵低下症候群）ワクチンの開発

コンポーネント化とは離れるが、アデノウイルスであるEDSウイルスの細胞培養化にも取り組んだ。

EDSウイルスは鶏の産卵低下の原因となり、EDSに対するワクチンは採卵用鶏にとっては欠かせない。製造にはアヒルの発育卵を用いていたが、国内には供給メーカーがなく海外から輸入していた。しかしながら、海外からの原材料の調達は、不測の事態により供給停止の危険性を有することから懸念材料であった。

この課題を解決すべく、アヒル卵を使用しない製造方法として、大腸菌を用いた組換え化とウイルスの細胞培養の二通りの方法に取り組んだ。EDSウイルスはアヒルに由来するウイルスである。そこでフランスのVivalis社（後に、Valneva社）が作出したアヒル幹細胞であるEB66細胞を検討したところ、良好な増殖性を示すことが確認された。

一方、大腸菌を用いた組換え化の検討も行った。抗原としてはウイルス粒子表面のファイバー蛋白の一部を発現させたが、こちらも良好な防御効果を示すことを確認した。

アヒル卵以外に二つの手段を得たが、生産性などの観点から細胞培養を選択した。

(4)新オイルバックスワクチンの開発

当所における鶏製剤の主力製品は、「オイル

バックス7」である。ワクチン抗原として、ニューカッスル病ウイルス、伝染性気管支炎ウイルス2種、マイコプラズマ・ガリセプチカム、伝染性コリーザA型菌およびC型菌、EDSウイルスの7種を含有する。これらの構成成分のうち、伝染性コリーザを組換え抗原に、EDSウイルスを細胞培養由来の抗原に変更した新「オイルバックス7R」および関連製剤（「オイルバックス5R」、「オイルバックス6R」）の開発をワクチン製造3部（後に、動物薬事業部門製造部）において行い、2013（平成25）年7月30日に製造販売承認を得た。

同様に、LPSを主成分とする新しいサルモネラ3価ワクチンである新オイルバックスSETi、およびこの新オイルバックスSETiと新オイルバックス7を合わせた「オイルバックス10」の製造販売承認を2014（平成26）年12月に申請した。

3）鳥インフルエンザ

2004（平成16）年1月に79年ぶりに国内で高病原性鳥インフルエンザ（A／H5N1）が発生したことを受け、動物用生物学的製剤委託事業として鳥インフルエンザ（H5N1およびH7N7）のワクチン開発を国内動物用ワクチンメーカー3社と共同で開始した。

北海道大学が作出したシードウイルスを用い、4所社の協力によってワクチンは極めて短期間に開発され、2006（平成18）年9月にオイルアジュバント加不活化ワクチン「オイルバックスAI」の製造販売承認を申請し、翌2007（平成19）年1月15日に承認された。なお承認の内容は、H5N1、H7N7または動物用生物学的製剤基準において定める株とされた。

4）コンパニオンアニマル用製剤の開発

（1）「キメロン–HC」

当所の動物用製剤において、有効成分組換え化の先駆けとなったものは「キメロン–HC」である。ネコヘルペスウイルス1型（FHV–1）およびネコカリシウイルス（FCV）に対するマウス中和モノクローナル抗体を作製し、それぞれの定常領域をネコ型化した。「キメロン–HC」はこれら2種類のキメラ抗体の混合製剤である。

FHV–1およびFCVは、ともにネコに風邪様の症状を引き起こす。ワクチンで予防可能であるが、ネコにおいてはワクチンの接種率が低く発症例の多い病気の一つであり、いずれも特異的な治療法はない。

作製したキメラ抗体は、両ウイルスによって引き起こされる症状に対して軽減効果を示し、副作用も認められなかった。

本製剤は、1995（平成7）年10月に、猫ウイルス性鼻気管炎およびネコカリシウイルス感染症を適用として製造承認申請を行い、翌1996（平成8）年9月25日に承認を得た。その後、動物薬で世界初の組換えキメラ抗体「キメロン–HC」として、1998（平成10）年2月に発売した（その後、販売を中止）。

（2）イヌ・ネコサイトカイン

まず、インターフェロン誘導因子として知られていたインターロイキン12（IL–12）に関する研究を実施した。イヌおよびネコの脾臓由来のmRNAから各IL–12の全長cDNAを合成し、動物細胞による大量発現に成功した。ネコのIL–12遺伝子については特許を取得した。いずれのIL–12も、in vitroにおいてインターフェロンγ産生誘導活性を示したが、先行していたイヌIL–12において十分な有効性をin vivoにおいて確認できなかったため、両者の研究を中断した。

次に、ネコの貧血改善薬としてエリスロポエチン（EPO）の研究を開始した。SFT–34細胞で発現させたネコEPOは、EPO依存性に増殖する細胞において活性が確認できたものの、マウスおよびネコでの造血活性は確認されなかった。一方、CHO細胞由来ネコEPOについては、マウスでの造血活性を確認した。しかしながら、他テーマを優先するためにその後の研究を中断した。

(3)イヌ・ネコアルブミン

アルブミンは人体用製剤としては古くから火傷や出血性ショックの治療薬として使用されてきた。動物用製剤としてはなかったことから、ヒトの組換えアルブミンの技術を取り入れ、イヌおよびネコアルブミンに関する研究を開始した。イヌおよびネコの肝臓からアルブミンcDNAを取得し、酵母による大量発現に成功し高純度の製法を確立したが、他テーマを優先するためにその後の開発を中断した。

5. 病理部

1985(昭和60)年の菊池研究所開設に伴い創設された病理部は、非臨床試験および実験動物の管理をとおして新薬開発を推進する役割を担うとともに、電子顕微鏡検査・病理組織検査などによって他各部門の課題解決に協力してきた。

人体用医薬品の開発においては、それまでのワクチンおよび血液製剤にバイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)が加わった。一方1990年代より日米EUの3極で開始されたInternational Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH)により、医薬品開発に関わる日米EU共通の各種ガイドラインが制定され、非臨床試験に関しても新薬開発に必要な試験の種類や開発における各試験の実施時期などのガイドラインが整備された。

さらに2010(平成22)年には感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインが制定された。以後病理部では、ワクチン、血液製剤およびバイオ医薬品の非臨床試験をこれらのガイドラインを基本として設計・実施した。さらに、年々増加する非臨床試験に対応するとともに当所の非臨床試験に係る人および施設をできるだけ効率的に用いるという観点から、外部の試験受託機関も利用しながら非臨床試験を進めた。

また動物用医薬品の開発については、1991(平成3)年に農林水産省GLP省令に適合したGLP試験施設・組織を立ち上げて以来、ニワトリ、ブタおよびウシ用ワクチンの安全性試験を実施してきた。国内の動物用医薬品メーカーとしてはGLP適合施設を有する数少ない企業として、その利点を生かし、開発品の短期開発に協力した。農林水産省のGLP適合性調査も2015(平成27)年時点までに6回受け、いずれも適合と判定された。動物用医薬品も人体用医薬品と同じ理由で、非臨床試験を外部の試験受託機関も利用しながら進めた。

非臨床試験の技術は、新薬の開発ばかりでなく上市後の製剤の改良および使用法の開発などにも有用である。病理部では種々の臨床場面での有効性を潜在的に有する「ボルヒール」について、営業部門および外部医師らと協同で新しい使用方法の開発に取り組んできた。「ボルヒール」の様々な新しい使用法を開発してユーザーに提供することにより、「ボルヒール」の医療現場での有用性の向上に寄与した。また使用法の検討を行う中で、外部の医師から高度な薬効評価技術などの指導を受け、これは病理部の技術の向上に大いに寄与した。

新医薬品の開発には動物試験が必要であるが、当所ではワクチン、血液製剤に加えてバイオ医薬品の開発へと開発テーマが拡大するに伴い、創薬研究などに様々な動物試験が必要となった。また使用される動物種も増え、免疫不全動物や遺伝子操作動物も導入されるようになった。これらの実験動物を適切に管理することは病理部の重要な責務の一つであり、多種の動物を種毎に適切に飼育管理する設備および技術を整備して対応した。

一方、動物試験が動物福祉に配慮して実施されるよう管理するため、1999(平成11)年に社内規則を制定した。また、動物実験委員会を組織し、動物試験が3Rs(代替法の利用:Replacement、動物利用数の削減:Reduction、苦痛の軽減:Refinement)に基づいて実施されるよう監視・指

導するとともに、動物福祉に配慮した実験動物の飼養を推進した。2012（平成24）年には、動物試験に関する厚生労働省の基本指針への適合性について第三者（ヒューマンサイエンス振興財団）の評価を受け認証を得た。

この他、病理部では保有する電子顕微鏡観察技術および病理検査技術を当所の様々な業務に役立てるため、各部門からの依頼に対応してきた。いずれの検査も主に創薬研究に関する依頼であるが、電子顕微鏡観察に関してはワクチンの生産増加、製剤改良への取組みなどを反映して、創薬研究以外にもインフルエンザワクチンを始めとした製剤の超微形態学的評価などの検査依頼が増加した。また、観察手法も透過型・走査型電子顕微鏡による一般的な観察手法に加えて、クライオ電子顕微鏡観察および3次元解析にも対応できるよう、設備・技術を整備した。

電子顕微鏡観察

6. 医薬開発部

医薬開発部は、非臨床試験での動物における有効性、安全性が確認された後のヒトにおける臨床試験を担う部署として、1985（昭和60）年10月1日に研究管理部（学術開発課、情報調査課および開発管理課）として発足した。1996（平成8）年12月1日に研究部門の組織改編により、独立して医薬開発部と名称を変更し、医薬開発第1課および医薬開発第2課の2課体制とした。その後、2004（平成16）年7月1日には、各テーマの臨床試験運営とモニター業務などを主とする前述の2つの課に、データ・マネージメントや統計解析などを担う開発推進課を加え、3課体制とした。

研究管理部学術開発課として発足した当初は、組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）「ビームゲン」などの臨床開発に取り組んだ。

その後、旧GCP（1990〈平成2〉年10月～1997〈平成9〉年3月）下で、①共同開発品である乾燥濃縮人活性化プロテインC「アナクトC」の3つの領域（汎発性血管内凝固症候群〈DIC〉領域、プロテインC〈PC〉欠乏症領域〈希少疾病用医薬品指定：PC欠乏症のうち、先天性PC欠乏症に起因する表在性・深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、電撃性紫斑病〉、心筋梗塞領域）、②乾燥濃縮人血液凝固第VIII「コンファクトF」の適応拡大（フォンビルブランド病）、③乾燥濃縮人活性化血液凝固第VII因子（MC–7、希少疾病用医薬品指定）、④共同開発品であるペントスタチン注射剤「コホリン」、希少疾病用医薬品指定）、⑤共同開発品である乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン「エイムゲン」、⑥低温適応変異インフルエンザ生ワクチン（KI–207）、⑦経鼻接種不活化インフルエンザワクチン（K–216）、⑧初の海外（メルク）からの導入品である乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン（KM–248）、⑨導入品である遺伝子組換え組織プラスミノーゲンアクチベーター（FKK–138）、⑩共同開発品である乾燥スルホ化人免疫グロブリン「献血ベニロン–I」の適応拡大（ギラン・バレー症候群〈希少疾病用医薬品指定〉）および⑪慢性炎症性脱髄性多発性根神経炎（CIDP）の開発を進めた。

医薬開発部の業務の中で大きく変化した環境の一つが電子化であった。新GCPに対応するために各種コンピュータシステムを導入し、治験実施の効率化を進めた。

まず、GCP管理システムである「DDworks21」は、GCPに規定されている治験の準備、治験の管理および医療機関での治験の実施に関する文書類の作成、入手・提供などの管理、モニタリング報告書作成、治験薬管理、治験計画届出書

作成（HML形式）などに威力を発揮した。

次に、データ・マネージメント業務には「DM–21」を用い、治験担当医師が作成した症例報告書のデータを入力することで、治験成績のデータベース作成に貢献した。その後は、「Electric Data Capture（EDC）」システムを導入したため、その役目は次第に低下した。

EDCシステムとしては、紙ベースの症例報告書の代わりに症例報告書フォームをUSBメモリー化、治験担当医師自身がデータを入力し、治験依頼者に送信することでサーバーにデータベースを直接作成する方法の「サテライト」を足掛かりに、世界標準となっているWeb上でデータを取り扱う「Rave（レイヴ）」の活用を開始した。このようなEDCシステムは、治験期間の短縮化および省力化に貢献した。

申請時に提出を求められる臨床電子データの標準であるCDISC（Clinical Data Interchange Standards Consortium：臨床データ交換標準コンソーシアム）にも取組みを開始した。今後も医薬品開発のあらゆる方面で電子的な対応へと移行することが予想される。

新GCP施行（1998〈平成10〉年4月）以降の臨床開発では、①沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）、②乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「エンセバック皮下注用」、③沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン「クアトロバック皮下注シリンジ」、④乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン（H5N1株）、⑤乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子「バイクロット配合静注用」の開発を進め、製造承認または製造販売承認を取得した。

7. 研究推進部

1）研究推進部の変遷

約30年前の1988（昭和63）年当時、研究推進部の前身である研究管理部は、開発管理課、特許課、学術開発課の3課と洗浄センターから構成されており、研究系の業務については研究開発部の研究企画室が担当していた。しかしながら技術の進歩と共に化血研の研究内容も多岐に渡る時代となり、包括的かつ専門的に研究を統括する部門の必要性が高まった。

そのような時代背景の中、1996（平成8）年12月1日に学術開発業務を担当していた医薬開発第1課および第2課を医薬開発部として独立させ、また研究企画室を研究管理部へ移管した。さらに翌1997（平成9）年7月1日には、研究管理課と研究企画室を統合して研究管理課とした。研究管理部は、研究管理課と特許課の2課構成となったが、2003（平成15）年8月1日に研究管理部を研究推進部と改称し、研究推進室を新設、さらに特許課を知的財産室と改称し、1課2室体制とした。

2010（平成22）年10月1日には、新たなセクションとして法務室、事業推進室を新設したが、2013（平成25）年5月1日の組織改変時に事業推進室を全所的な業務を担う部署として分離・独立させ経営企画部を設置、また同2013年10月1日に法務部門を新設し、法務室を分離・独立させて法務部を設置した。研究推進部は研究推進課、知的財産課、研究管理課の3課体制となった。

2）研究推進部の役割

化血研が継続発展するためには世の中の役に立つ医薬品、製品力（競争力）のある医薬品をタイムリーに提供することが必要である。これを達成するのが研究部門、開発部門の役割であるが、研究推進部は、研究開発部門としてタイムリーに上市することに責任を負う部署である。

研究推進課は各事業部門と研究部門を繋ぐ重要な役割を担っている。当所の開発ロードマップ・製品ロードマップを常に意識し、当所が発展するために必要なテーマを探し、ラインナップとして採用するための評価を関連部署と共同で行う。また進行している研究開発テーマに深く関与し、進捗状況や課題を把握するとともに、課題につ

いては主管部署と共同で解決を図る。他社とのアライアンスなどにおいては、契約ならびに推進窓口業務を担う。また研究担当理事のスタッフとして、研究部門のみならず、他事業部門に関わる諸問題の解決策などを担当理事に提案する。

知的財産課は当所の知的財産全てに関与する部署であるが、研究部門においては開発テーマの知財戦略構築に、主管部署と共同で責任を持つ。近年、知的財産に関する課題は非常に複雑化しており、申請直前になり特許問題で開発がストップするケースも起こりうる状況にある。これらを回避するため外部リソースも有効に活用しつつ、当所の権利を確保するとともに、担当部署とともに障害となる特許の回避策を練る。

研究管理課は研究部門が研究に集中し、確実に進捗できるよう影となりバックアップする部署である。その業務は多岐に渡っており、研究開発に係る予算管理、公的予算の管理、化血研が公益事業として行っている阿蘇シンポジウム、熊本大学とのジョイントセミナーなどの運営、ならびに所内の各種委員会などの事務局業務を担当している。

この中でも近年は研究倫理審査委員会、組換えDNA実験安全委員会などは特に重要度が増しており、研究管理課における負荷も大きくなっている。さらには図書室の管理業務、行政や近隣住民の対応と、幅広い業務を担当する部署である。

阿蘇シンポジウム会場風景

第7章
研究部門のこの20年の歩み
II. 試作部門（試作研究部・試作事業部）
［1996（平成8）年～2015（平成27）年］

1. 試作部門の動向

1）はじめに

試作部門は、純国産技術で開発された日本初の遺伝子組換え医薬品「ビームゲン」の開発プロジェクトチーム「YB–12」が母体となり、発展した部門である。“試作”の冠名が付いた部署名、英語表記の「試作研究部（Applied Research Department）、試作事業部（Biologics Development & Production Department）」には、バイオの研究成果を医薬品にまで仕上げることへの想いと決意が込められた。試作部門では、バイオ医薬品の製造法・分析法の研究開発から、GLP原薬の製造、製剤処方設計、治験薬製造、安定性試験、工業化研究、製造承認申請、工場立上げ、そして商用生産まで、「モノづくり」に関する研究開発全般と開発した医薬品の生産を担ってきた（表1）。

表1：試作部門の年表

1984年	YB–12チーム編成
1987年	研究開発部内に試作研究課発足 YB棟（ビームゲン製造棟）竣工
1988年	組換えB型肝炎ワクチン「ビームゲン」上市
1990年	試作棟竣工
1996年	試作研究部発足
1998年	「キメロン–HC」（世界初動物用キメラ抗体）上市
2005年	KR工場（組換えアルブミン原液製造棟）竣工 「ソマゾン」出荷開始
2006年	NA棟（治験薬の製剤化棟）竣工
2008年	試作事業部、試作研究部に分離 組換えアルブミン（添加剤用途）のグローバル上市
2013年	FC棟（細胞培養インフルエンザワクチン原液棟）竣工
2014年	「乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用“化血研”」製造承認取得 試作事業部がワクチン事業部門に吸収統合 KM棟（ビームゲン新製造棟）竣工

2）組織の変遷

1996（平成8）年12月の研究部門の組織改編に伴い、研究開発部から試作研究課を分離・独立して試作研究部を発足させ、試作研究室を新設、また第1製造部から第3課を移管して製造室と改称した。2008（平成20）年3月には、試作研究部を「試作研究部（試作研究第1課および試作研究第2課）」と「試作事業部（試作事業第1課および試作事業第2課）」に分割し、試作研究部はGSK Biologicals社（以下、GSK社）との「細胞培養新型インフルエンザワクチンの開発」に特化集中した。一方、試作事業部はそれ以外の組換え医薬品の製造と組換え蛋白質の開発を全て担当することとなった（表2）。

表2：試作事業部および試作研究部の担当業務

試作事業部	製造	・ビームゲン ・ソマゾン ・組換えアルブミン（添加剤）
	開発	・組換えシート状フィブリン糊製剤（2011年～） ・FC棟の立上げ（2013年～）
試作研究部	開発	・細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株） ・5混（DPT–IPV–Hib）ワクチン（2013年～） ・肺炎球菌ワクチン（2013年～）

2014（平成26）年4月、事業部門制導入に伴う組織再編により、試作部門の試作事業部をワクチン事業部門に統合して第3製造部とした。その際、「組換えシート状フィブリン糊製剤」の開発業務は分画事業部門に移管し、また、FC棟の維持管理業務は試作研究課に移管した。

一方、試作研究部に関しては、人体用ワクチン

の実用化に向けた開発を担う部門として再出発した。また同時に、主体的に柔軟で機動的な組織運営ができるよう「課制」を廃止して、下表のとおり「グループ制」を導入した（表3）。

表3:グループ制導入に伴う業務分担

第一グループ	・細胞培養インフルエンザワクチン（プロトタイプ）の開発 ・細胞培養季節性インフルエンザワクチンの開発
第二グループ	・5混（DPT-IPV-Hib）ワクチンの開発 ・肺炎球菌ワクチンの開発
第三グループ	・日本脳炎マイクロニードルワクチンの開発

3)「ビームゲン」の開発

“バイオテクノロジー”、1970年代末、世界はこの先端技術をどのように応用するかということに注目していた。その中で化血研は、「バイオテクノロジー（細胞融合・遺伝子組換え技術など）を活かした医薬品を生み出したい」と考えていた。当時の研究部門のトップ（大友理事）はある決断を下した。「1990（平成2）年までに、化血研から遺伝子組換えB型肝炎ワクチンを世に送り出す」。1980（昭和55）年、化血研は厚生省（後に、厚生労働省）の指揮のもと、科学技術庁のプロジェクト「遺伝子組換え技術によるワクチンの生産開発」に参加した。

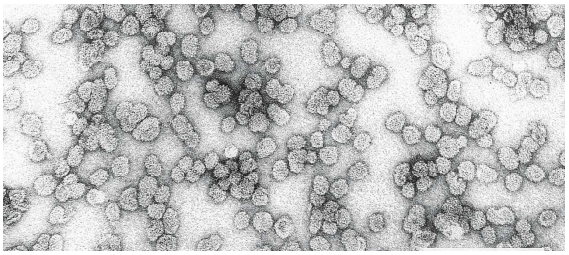
開発当初、化血研内の研究チーム（DNAチーム）には4人の研究員が配属された。研究班のリーダーであり、遺伝子組換え技術のパイオニアでもあった大阪大学細胞工学センター・松原謙一教授の研究室に、DNAチームの研究員が派遣された。化血研からの派遣研究員は遺伝子組換え技術においては素人であり、田舎者が急に都会に出て右往左往するようなものであった。しかし、目標は明確であり、それは「遺伝子組換え技術でワクチンをつくること」であった。

松原謙一教授（写真右）

世界の一流企業との競争、慣れない研究室での新しい技術を用いた実験、研究は悪戦苦闘の日々が続いた。当時は、遺伝子組換え技術を用いたワクチンは世界的にも前例が無く、「どのようにしてワクチンの抗原となるB型肝炎ウイルスの表面抗原（HBs抗原）を増やすか？」という段階から考えねばならなかった。HBs抗原遺伝子のベクター、そして宿主を選定することから始めた。

当時、遺伝子組換えの宿主として選択されていたのは、“大腸菌”であった。当然、HBs抗原も大腸菌で生産できると考えられていたが、発現量は非常に少なかった。また、HBs抗原をワクチンの抗原とするには、B型肝炎ウイルスキャリアーの血液中に存在するHBs抗原と同様、HBs抗原ペプチドが脂質二重膜に埋まり込んだ粒子構造を形成させる必要があったが、膜系が発達していない原核生物の大腸菌ではHBs抗原粒子を形成させることはできなかった。宿主を変更せざるを得ず、一からの出直しとなった。

次の手段として動物細胞では上手くいったが、当時は工業的に量産できる技術ではなかった。そこで、細胞内に高等生物と同じ膜系をもつ真核生物である酵母を試したところ、HBs抗原粒子を菌体内に発現させることに成功した。酵母は古くからパンや酒類の生産に利用されている有用微生物であること、そして遺伝的な背景が詳細に研究されていることから、高い安全性が求められる医薬品の生産手段として適していると考え、酵母を宿主として選択した。このとき、HBs抗原の工業的生産が可能になる道が初めて開かれた。



酵母由来HBs抗原粒子

1984（昭和59）年、この産学協同の研究成果を受けて、化血研では酵母を宿主とした遺

伝子組換えB型肝炎ワクチンの開発プロジェクトチーム「YB–12」(Yeast derived Hepatitis B vaccine–12人)を発足させた。チームメンバーは、研究開発部と血液製剤プロジェクトチーム(後に、分画事業部門)から集め、分子遺伝学・臨床検査試薬・毒素研究・蛋白精製・有機化学・プラント工学分野など、多岐にわたる専門分野や経験を有する若手所員で構成した。

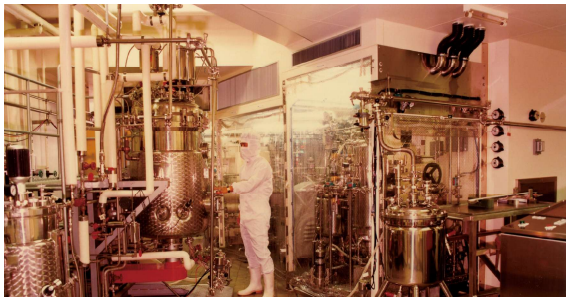
YB–12チーム(上段:京町研究所、下段:本所)

開発プロジェクトチームは発足したものの、当所にとって酵母の大量培養や酵母細胞内からタンパク質を抽出・精製することは初めての経験であった。最初は、培養器として20L瓶10本を並べ、その中で酵母を培養した。このために、観賞魚水槽用に販売されていたエアーストーン(ポンプで通気すると小さい気泡を水中に分散させる焼結フィルター)を購入し、20L瓶へのエアレーションを行った。まさに“金魚鉢方式”であった。

1984(昭和59)年、本所の本館2階にパイロットプラント(LS–1培養室)を設置した後は、300L培養槽による大量培養に切り替え、150回以上の試作製造を繰り返した。ビームゲンの製造技術には、柔軟な発想により当時としては革新的な技術が詰め込まれた。

培養後の酵母のハーベストには、一般的に利用される大型遠心機に代る簡便な方法として、水処理分野で広く利用されていた中空糸膜(MFモジュール)によるクロスフローろ過方式を採用した。酵母の破砕法に関しては、酵母の細胞壁は細胞壁グルカンや蛋白質、脂質からなる強固な構造をとっているため、菌体内からHBs抗原を抽出するのは容易ではなく、酵素処理法やグラスビーズ法、超音波破砕法といった実験室でよく使われる破砕方法では満足する結果が得られなかった。そこで、食品や化学工業の分野において乳化・分散などのプロセスに使用されていた高圧ホモジナイザーに着眼し、大スケールで酵母の菌体内からHBs抗原を効率よく抽出できる方法を確立した。

しかし、酵母を破砕すると内在性のプロテアーゼ(蛋白質分解酵素)が細胞から放出され、目的蛋白質であるHBs抗原が分解されるという新たな難題が待ち受けていた。酵母からの目的蛋白質の抽出・精製はプロテアーゼとの戦いでもあり、この除去をいかに早く、いかに効率的にできるかが最重要ポイントとなった。数ヵ月かけて試行錯誤を重ねた結果、尿素処理・等電点沈殿・膜分画法などを組み合わせた前処理法により、製法開発上の最難関課題を克服した。



LS–1培養室

中曽根元首相（写真右）LS-1培養室の見学風景（1984年10月4日）

ビームゲン開発では、多岐にわたる個別の課題に対してメンバー全員が一つになって知恵を出し合った。朝礼がそのまま検討会に移行し、夕方まで議論が続くことも珍しくなかった。酵母の大量培養、HBs抗原の精製、製剤化、分析法、臨床試験、日本で初めての遺伝子組換え医薬品の承認申請、プラント設計、工場立上げなど、多くの課題もみんなで力を合わせて乗り越えた。

所内の期待を背負った「ビームゲン」の開発は、若いメンバーの一人ひとりが、それぞれの持ち場で、「自らのミッションを必ずやり遂げる」という強い信念を持って地道な努力を積み重ね、それをチーム力として結集することによって、プロジェクト発足から4年目の1988（昭和63）年に、日本初の純国産技術を用いた遺伝子組換えワクチンとして製造承認を取得し、上市に至った（図1）。

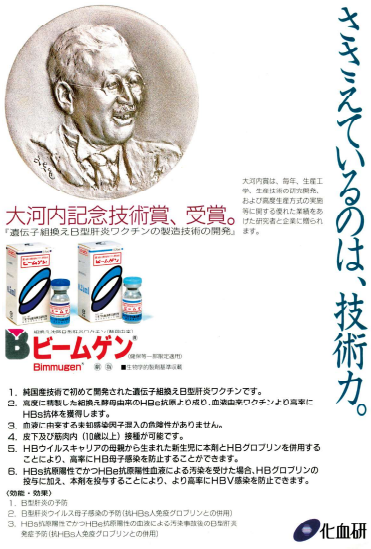


図1:ビームゲン発売時の営業資料

4)「ビームゲン」に続け

ビームゲンの上市で弾みがついた研究開発部では、これに続けと遺伝子組換え技術を利用したコンポーネントワクチンの研究に注力し、単純ヘルペスワクチンや日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン、狂犬病ワクチンなどの検討を進めた。その中で単純ヘルペスワクチンについては、ビームゲンの培養設備（2,000L培養スケール）を利用して、試作研究課がgB蛋白発現酵母の大量培養と精製を行い、次のワクチン開発候補となったが、海外他社が保有する特許の許諾を受けることができず開発を断念せざるを得なかった。

また、その他のワクチン候補に関しても、開発テーマに移行できる研究成果は得られず、1989（平成元）年には研究部門での研究テーマの重点をワクチンから治療薬へと転換したこともあって、試作部門でのワクチン開発は、1998（平成10）年に開始した日本脳炎ワクチン（細胞培養応用医薬品）の開発まで10年余り途絶えた。

ビームゲンの培養設備（2,000L培養槽×2基）

2. 試作部門の20年の展開

1)国内製薬企業との戦略的アライアンス（技術先導型の研究開発）

1990（平成2）年には、6つの培養室を有する3階建の「試作棟」をYB棟に連結して建設し、多品目の組換え医薬品（酵母由来・大腸菌由来・動物細胞由来）を同時に開発できる基盤を整備した。

一方、ビームゲンの開発成功を受けて、組換え医薬品の開発経験や製造技術はないが新薬のシーズを有する国内製薬企業や大学から、化

血研への組換え蛋白質の製造依頼が相次いだ。

当時、試作研究課としては、研究部門からの開発テーマを待つだけでは新薬パイプラインの充足が困難な状況にあった。そこで、組換え蛋白質の発現から治験薬製造までをワンストップで担当できる「化血研の強み」を生かし、単なる受託生産ではなく、“対等”の共同開発にこだわり、組換え蛋白質の医薬品化を目指した国内製薬企業との戦略的アライアンスを積極的に推進することとした。当所における「技術先導型の研究開発」の始まりであった。

1989（平成元）年に2社との共同開発を開始した。一つは、「改変型の組換え組織プラスミノーゲンアクチベーター（改変型tPA）」で、もう一つが「組換えヒトカルボキシペプチダーゼ阻害因子（CPB–I）」であった。

2）新薬開発の厚い壁

改変型tPAとCPB–Iを皮切りに、その後も数社との共同開発を実施し、その多くは臨床開発まで進んだ。しかし、今日までゴールに漕ぎつけた開発品はなく、新薬開発の難しさを思い知らされた20数年間でもあった。

（1）急性心筋梗塞治療薬（血栓溶解剤）：改変型tPA

急性心筋梗塞は致死率の高い疾患である。その治療法の一つがtPAによる血栓溶解療法であり、文字通り心筋梗塞を起こしている血栓を溶解して血流を復活させるのを目的としている。

当時、第一世代の遺伝子組換えtPA（天然型tPA）は、半減期が短いため、60分間の点滴静注が必要という点で問題を有していた。共同開発先によって創製された改変型tPA（K2P型）は、第一世代より半減期が長く、ボーラス投与（急速静注）が可能な第二世代tPAとして提案された。役割分担は、当所が製法開発、治験薬の製造・品質管理を担当し、共同開発先が臨床試験を担当した。

製法開発においては、試作研究課内に開発チームを2チーム編成し、一方が大腸菌を、他方が動物細胞を宿主としたコンペティション方式の開発体制を採用し、最終的に生産性の利点から大腸菌を選択した。

ビームゲンの開発に成功して間もない試作研究課は、初めての大腸菌を使った組換え医薬品の製法開発に意気揚々とチャレンジしたが、いざスケールアップを始めると、これまでに経験したことのない新たなトラブルや技術的課題に次々と直面した。

大量培養（300L）では、培養途中で黄白色に懸濁した培養液が、突然琥珀色の透明溶液に変化する事態に連続して見舞われた。最終的にはファージ汚染によることが分かり、問題解決に至ったが、最初は「何が起こったのか」と原因が全く分からず、まさに「狐につままれた」状態であった。精製工程では、工業スケールでのリフォールディング（4,000Lスケール）や類縁物質分離は困難を極めたが、課内の英知を結集してこれを克服し、数十回の試作製造を通じて改変型tPAの大量生産技術を確立した。

改変型tPAの大量生産技術の一つとして開発した「膜技術による大腸菌の菌体分離・封入体分離技術」は、プラットフォーム技術として、以後のソマゾンなどの開発に生かされた。また、改変型tPAの細胞培養に関しては、1990（平成2）年には他社に先駆けて500Lスケールの浮遊培養（無血清培養）を成功させるなど、当所の大量細胞培養技術の向上に大きく寄与した。

1997（平成9）年から1999（平成11）年にかけて第III相臨床試験（二重盲検比較試験）を実施した。しかしながら、対照薬との同等性が検証されず開発を中止した。

（2）角膜上皮障害治療用の点眼剤：CPB–I

本物質が、DIC（広汎性血管内凝固）の発生原因物質であるTissue Factorを阻害し、凝固を根本から阻止できるDICの次世代治療薬となる可能性が期待され、共同開発先からの提案を受

けて共同開発に着手した。役割分担は改変型tPAと同様、化血研は製法開発、治験薬の製造・品質管理を担当した。当所では酵母による発現系を構築し、300L培養スケールの製造方法を開発し、非臨床試験まで進めたが、毒性の問題から抗凝固薬としての開発を1994（平成6）年に中止した。

その後、共同開発でCPB–Iがウサギ角膜上皮細胞の伸展を促進することを見出し、角膜上皮創傷疾患への臨床応用が期待されたため、1996（平成8）年からCPB–Iの点眼剤としての共同開発を開始した。2001（平成13）年に第I相臨床試験、翌2002（平成14）年～2007（平成19）年に第II相臨床試験を実施した。しかしながら、有効性、用量反応性ともに認められなかったため、開発を中止した。動物モデルを用いてヒトでの効果を予測することの難しさを痛感させられた。

(3)ダニアレルゲン減感作療法剤：C8／119S

1997（平成9）年に、減感作療法によるダニアレルゲンのアレルギー治療薬（C8／119S）について共同研究を開始した。試作研究部では、大腸菌による300L培養スケールの製造方法を開発した。2002（平成14）年には共同開発を開始し、第I相臨床試験まで開発を進めたが、治験対象者のリクルートが進まず、2006（平成18）年に開発を中止した。

(4)腎性貧血治療薬：エリスロポエチン(EPO)

2003（平成15）年、医薬品メーカーから、EPO製剤治験薬の製造依頼を受けて、共同開発を開始した。試作研究部では、2007（平成19）年には、共同開発先から移管を受けたセルバンク（組換えBHK細胞）を用いて50L培養スケールでの製造方法を開発したが、臨床試験に移行する段階で、共同開発先の社内事情により2008（平成20）年に開発を中止した。

3）抗体医薬への挑戦

1990年代に入ると、研究部門ではモノクローナル抗体の研究から医薬品化に向けて本格的に動き始めた。試作部門はその受け皿として、YB棟および試作棟の大型ファーメンター（最大2,000Lスケール）を利用し、動物細胞の大量培養技術を他社に先駆けて立ち上げ、大量生産への道を切り開いた。以下に、これまでチャレンジした3つの抗体医薬品について紹介する。

(1)「キメロン–HC」

モノクローナル抗体の医薬品化に向けた最初の成果が、1996（平成8）年9月25日に製造承認を取得し、1998（平成10）年に上市した「キメロン–HC」であった。ネコの主要な呼吸器疾患であるネコウイルス性鼻気管炎（FVR）およびネコ・カリシウイルス感染症（FCI）の治療薬であり、動物薬では世界初の組換えキメラ抗体を用いた抗体医薬品となった。

試作研究部製造室で、ビームゲン設備（2,000L培養スケール）を用いて、2種の組換えマウスミエローマ細胞のキャンペーン生産を行い、精製した「抗猫ヘルペスウイルス1型抗体」と「抗猫カリシウイルス抗体」を、バイアル1本当たり各20mg（計40mg）を充填し、製剤とした。

本品は大日本製薬株式会社を通じて販売され、ユーザーからは、皮下1回注射でよいことや、有効性に対して高い評価を受けたものの、市場では「インターキャット」と競合し、相対的に高額なため価格面から苦戦を強いられた。その後、販売を中止した。

キメロン-HC

(2)抗HIV(ヒト免疫不全ウイルス)薬:抗HIV抗体
(開発番号:KD–247)

血液製剤によるHIV感染者の救済に向けた取組みとして、抗HIV抗体の医薬品化に向けた研究を1992(平成4)年に開始した。その成果を受けて、1996(平成8)年に、抗HIV抗体(KD–247)の量産化検討を開始し、翌1997(平成9)年には2,000L培養スケールの細胞培養技術を確立した。

2000(平成12)年に健康な成人男性を対象にした第I相臨床試験を英国のCRO(医薬品開発業務受託機関)で実施し、安全性・忍容性、並びに天然のヒト抗体と同等の血中半減期であることを確認した。次いで、2007(平成19)年から2011(平成23)年までの5年間、HIV感染者を対象としたPOC(Proof of Concept:概念実証)試験をCROに委託して米国で実施し、当所としては初めて米国治験を完遂させた。

その結果、安全性・忍容性が確認された。また、既存の抗HIV薬とは異なる免疫療法特有の効果も示され、血中からKD–247がクリアランスされた後にもウイルス量の低下傾向が維持された。

しかしながら、抗HIV薬の進歩に伴い、HIVの治療環境は開発開始時点とは大きく変化している状況の中で、KD–247の医薬品化は容易ではなく、海外企業への技術導出なども模索したが見つからず、2014(平成26)年にKD–247の開発継続は困難との判断に至り、22年間に亘って続けてきた研究開発を終了した。

(3)関節リウマチ治療薬:抗オステオポンチン抗体
(抗OPN抗体)

2000(平成12)年の中頃を過ぎると、アメリカでの抗体医薬の隆盛を背景として、1990年代前半のバブル崩壊期にバイオ医薬品開発から撤退していた国内大手製薬企業がこぞって抗体医薬の開発に名乗りを上げ、抗体医薬のブームが到来した。

当所ではこのブームに先駆け、関節リウマチ治療をターゲットとし、大手製薬メーカーと抗OPN抗体の共同研究を2001(平成13)年に開始した。関節リウマチ動物モデルの好成績を受けて、2004(平成16)年から共同開発に移行した。

試作事業部では初めてのグローバル開発品であり、本開発を組換えアルブミンと並ぶ最重要開発テーマに位置づけた。2006(平成18)年、試作棟内に海外GMP(EU–GMP)に対応した最新鋭の細胞培養パイロットプラント(2,000Lスケール)を構築し、1バッチ当たり数キログラムオーダーの大量生産技術を確立した。

共同開発先は、化血研で製造した治験薬を用い、2006(平成18)年から欧州6ヵ国で関節リウマチ患者を対象としたPOC試験を実施したが、残念ながら有効性が認められず、2010(平成22)年に開発中止を決定した。

抗OPN抗体は満を持して臨んだビッグプロジェクトであったことから、関係者一同は大きく落胆した。また、動物モデルを用いてヒトでの効果を予測することの困難さを改めて痛感させられた。

抗OPN抗体の培養設備

4)血液製剤の組換え化

(1)組換え活性化プロテインC(rAPC)

当所ではDICを適応症とした血漿由来活性化プロテインCの開発を進めていたが、原料であるヒト血漿が有限であり、かつ高価であったことから、DIC以外の適応症に対してはrAPCを用いて開発する方針とし、1992(平成4)年に大手製薬メーカーとの共同研究に着手した。

脳梗塞をターゲットとして開発を進め、1998(平成10)年に第I相臨床試験を実施したが、そ

の後の動物病態モデルを用いた薬効試験で明確な有効性が得られず、2002（平成14）年に開発を中止した。

（2）組換え血液凝固第VIII因子

1993（平成5）年に輸入組換え第VIII因子製剤の供給が始まると、国内の血液由来第VIII因子製剤は組換え品に席巻され、シェアが大きく低下した。この様な状況下、2001（平成13）年に、組換え第VIII因子製剤の一つである「コージネイト（Kogenate）」が国内で欠品する事態となり、国産の組換え第VIII因子製剤を求める声が大きくなった。

当時、当所における動物細胞を宿主とした組換え蛋白の開発能力は、設備も含めて第一次の開発当時とは比較にならないほど向上しており、技術的には十分成功が見込めると判断し、2002（平成14）年に試作研究部と血液製剤研究部が協力して開発に着手した。

バイオ後続品の考え方で進めることとし、遺伝子の塩基配列は「コージネイト」と同一、宿主細胞も同じくBHK細胞とした。目標の発現量を示す細胞株の樹立と10L培養槽での培養と精製には成功したものの、他の開発テーマを優先させるとの判断から、2006（平成18）年に開発を終了した。

（3）組換えアルブミン(開発番号：KD–294)

血漿由来人血清アルブミン製剤（HSA）は、約50年にわたる臨床使用においても全くウイルスなどの感染の歴史がなく、血漿分画製剤の中でも最も安全性の高い製剤であると認識されてきたが、国内で1997（平成9）年に、バクスター社（後に、Shire社）がCJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）を発症したドナーに由来するHSAの回収を行った。これを契機に、HSAに対する安全性への懸念が一気に広まっていった。

その結果、それまでワクチンや蛋白製剤の安定剤として広く使用されてきたHSAは次々に代替物質へと切り替わっていった。一方、血漿分画製剤の国内自給化は、わが国では1980年代から進められてきたが、1999（平成11）年当時でもその7割強を海外からの輸入製剤（330万本）に依存していた。このように、HSAには人血液を原料とすることに起因する安全性のリスクと国内自給化の達成という2つの課題を抱えていた。

一方、HSAを遺伝子組換え技術で生産しようとする研究は、1980年代から世界中で行われてきた。しかし、実験室レベルでは成功するものの、臨床的には1回に数十グラムのHSAが投与されることから、その医薬品化においては、従来の組換え医薬品とは全く異なる次元での低コスト化、高純度化、そしてトンスケールの量産といった障壁が立ちはだかって、ほとんどの企業が断念することとなった。

そのような状況の中、1997（平成9）年にミドリ十字株式会社（後に、田辺三菱製薬株式会社）はピキア酵母を用いた組換えアルブミンの製造承認を申請し、1999（平成11）年には北海道に年間100万本の生産能力を有する商用工場を建設した。

当所は1999（平成11）年2月に、外資血液製剤メーカー大手と組換えアルブミンの技術移管および共同開発契約を締結し、国内2番手として、血漿由来アルブミン製剤と同じ効能・効果、用法・用量で製造承認を取得することを目的とした組換えアルブミン（KD–294）の開発を開始した。

化血研において、共同開発先から移管を受けた生産株のジャーファーメンター培養実験を進める中で、生産株の発現量が期待した数値より低いことが判明した。この問題に対応するため、当所では移管を受けた生産株を用いて非臨床試験と第I相臨床試験まで開発を進めながら、一方で共同開発先に生産株の改良を委託し、開発計画の遅延を最小限に抑える戦略を取った。試作研究部からは、これを支援するために研究員3人を共同開発先に派遣した。

その結果、当初計画どおり2002（平成14）年に目標とした従来生産株の1.5倍の生産性を有する新生産株の構築に成功した。これにより、先行

するピキア酵母と比べて、単位時間・単位培地容積当たりの生産性は約3倍となった。新生産株については、従来生産株との同等性検証を行った後、2005（平成17）年に新生産株を用いた第II相臨床試験を開始した。

KD–294の第III相臨床試験用の治験薬製造と上市後の初期生産を目的としたKR（Kikuchi Recombinant）工場の建設プロジェクト（第1期）が2002（平成14）年にスタートした。2003（平成15）年には基本設計の内容がcGMP対応として適切であるかどうかを確認するため、米国食品医薬品局（FDA）とのタイプCミーティング（Type C Meeting)を行った。Type C Meeting の結果を反映させ、2004（平成16）年、菊池研究所においてKR工場の建設工事を開始し、翌2005（平成17）年に竣工した。

KR工場の立上げは、試作研究部の技術員22人が担当した。一方、試作研究部の研究員5人は、酵母由来成分の除去に注力し、改良研究と品質管理を担当した。試験製造を重ね、2007（平成19）年に高品質・高収量（1バッチ当たり蛋白量として50kg）の生産体制を確立し、添加剤用途での組換えアルブミンの商用生産を開始した。

KR工場で製造した組換えアルブミン原液は、NA（New Applied research）棟2階の充填施設に運搬、KR工場メンバーが50mLバイアルに充填して製剤化（3,000本／ロット）し、2008（平成20）年から共同開発先への出荷を開始した。共同開発先はグローバルでの添加剤事業を開拓し、2010（平成22）年に組換えアルブミンは米国のドラッグマスターファイル(DMF)へ登録された。

販売名は当初、培養用途をイメージして「albucult」と命名されたが、より高付加価値化へのイメージ転換を意図し、2013（平成25）年に「Recombumin Alpha」に変更された。本剤は、人工心肺装置のコーティング剤や組織接着閉鎖剤、人工授精用培地添加剤、再生医療用培地添加剤、低分子抗がん剤やペプチド製剤のドラッグデリバリーシステム（DDS）用担体など幅広い最先端の医療用途で利用されている。

KR工場

組換えアルブミン功績表彰祝賀会（2009年）

KR工場メンバー（2011年）

NA棟（2006年竣工）

組換えアルブミン製剤

(4)組換えシート状フィブリン糊製剤(開発番号:KTF–374)

化血研の「遺伝子組換え技術」と国内大手メーカーが保有する「高機能繊維製造技術」を融合させ、画期的な医薬品を創製することを目指し、2010(平成22)年5月に上記メーカーと「止血・接着効果の高い外科手術用シート状フィブリン糊接着剤:KTF–374」に関する共同研究を開始した。

KTF–374の共同研究で良好な結果が得られ、2011(平成23)年7月、試作事業部内に短期プロジェクト「FS(Fibrin Sheet)製剤プロジェクト」を発足させ、抗OPN抗体用の動物細胞培養設備を活用し、フィブリノゲンとトロンビンの量産化技術の開発を加速させた。

2013(平成25)年1月に、計画通り目標とした生産性を有する量産化技術(400L培養スケール)を確立したことから、同プロジェクトを解散し、本開発の主管を第1研究部に移した。新体制のもと、試作事業部は非臨床試験用の原薬製造、分析法の開発、そして共同開発先の製剤化検討用の原薬供給を担当し、同2013年11月に前臨床試験を開始した。

5)細胞培養技術のワクチンへの応用

1990年代後半に入ると、人体用ワクチンに脱生物由来原料が求められるようになり、試作部門が主体となって細胞培養技術を用いた新たなワクチン開発を進めることになった。

試作部門で培われたバイオ医薬品の大量生産技術やモノクローナル抗体の細胞培養技術は、新たなワクチン開発におけるプロセス開発、スケールアップ、プラント設計に大いに活用され、新薬上市に貢献した。

以下に、細胞培養日本脳炎ワクチン「エンセバック」と細胞培養新型インフルエンザワクチン(H5N1)について、試作研究部で担当した業務を中心に紹介する。

(1)細胞培養日本脳炎ワクチン「エンセバック」

1998(平成10)年に、第2研究部との共同で、Vero細胞を用いた日本脳炎ワクチンの製法検討に着手した。スピナーフラスコでのマイクロキャリアー培養から始め、50L培養スケールへ、さらに600L培養スケールへとスケールアップして治験薬の製造方法を確立した。

また、2001(平成13)年後半からは、第1製造部への技術移管のため、同部の技術員2人が試作研究部での製法検討に参加した。600L培養スケールで製造した治験薬を用いて、同2001年に第I相臨床試験を実施した。

翌2002(平成14)年からは、第1製造部が治験薬製造を引き継ぎ、2011(平成23)年1月17日に「エンセバック皮下注用」として製造販売承認を取得した。

(2)新型インフルエンザワクチン(H5N1)

2003(平成15)年から東南アジア、中東などで鳥インフルエンザ(H5N1)が流行し、人に感染、死亡する例も出始め、新型A/H5N1高病原性鳥インフルエンザ(新型H5N1インフルエンザ)のパンデミック発生のリスクが高まった。このため、日本政府は、2005(平成17)年12月、新型インフルエンザ対策を迅速かつ確実に講じるため、「WHO Global Influenza Preparedness Plan:WHO世界インフルエンザ事前対策計画」に準じて、「新型インフルエンザ対策行動計画」を策定した。

2008(平成20)年にGSK社が保有する細胞培養技術(EB66浮遊細胞+AS03アジュバント)の

技術導入のためGSK社と共同開発契約を締結し、パンデミックワクチンの開発を開始した。

GSK社からの技術移管と製法開発は、試作研究部が担当した。開発開始1年後の2010（平成22）年には、試作棟にて45L培養スケールでの治験薬製法を確立し、翌2011（平成23）年に第I相臨床試験を開始した。

一方、2010（平成22）年7月、当所は、日本政府が公募した「新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業（第一次事業）」において、鶏卵培養法生産能力強化事業と細胞培養法開発事業（第1次：実験用生産施設整備等）の両方で採択を受けた。

試作研究部では細胞培養法開発事業の助成金31億円を活用して試作棟を改造・増築し、第II相・第III相臨床試験用の生産設備（600L培養槽）並びにスケールアップ検討用の生産設備（1,200L培養スケール）を設置した。

2012（平成24）年には、その600L培養槽により製造した治験薬を用いて第II相臨床試験と第III相臨床試験を相次いで実施し、翌2013（平成25）年3月に製造販売承認を申請した。第I相臨床試験開始から製造販売承認申請まで2年という期間は、これまでにない短い期間であった。

臨床試験と並行して1,200L培養槽を用いたスケールアップ検討を行い、当所が開発した撹拌動力をキーファクターとする培養技術は、ウイルス生産性を低下させることなく、かつ下流工程の収率向上にも寄与できる優れた培養技術であることを検証した。

日本政府は、「新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業」の第一次事業に続いて、新型H5N1インフルエンザのパンデミックが発生した場合、半年間で全国民分のワクチンを準備できる体制を2013（平成25）年度までに構築するため、「新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業」の第二次事業として、細胞培養法開発事業（第2次：実生産施設整備等）の公募を行い、2011（平成23）年8月に化血研を含む4社を採択した。

各社の分担生産量は、化血研：4,000万人分、武田薬品工業株式会社：2,500万人分、北里第一三共ワクチン株式会社：4,000万人分、阪大微生物病研究会：2,500万人分と決まった。なお、実生産体制を卵ではなく細胞培養技術によって整備する理由は、発育鶏卵では全国民分のインフルエンザワクチンを製造するのに、1年半から2年を要するためである（図2）。

当所は助成金240億円を活用して、生産設備の建設を2011（平成23）年10月に開始した。生産設備の全体は、原液棟建設（菊池研）、配送センター建設（菊池研）、製剤設備増設（本所）の大きく3つからなり、試作研究部／試作事業部は原液棟（FC棟：Influenza〈Flu〉virus Cell culture 棟）を担当した。

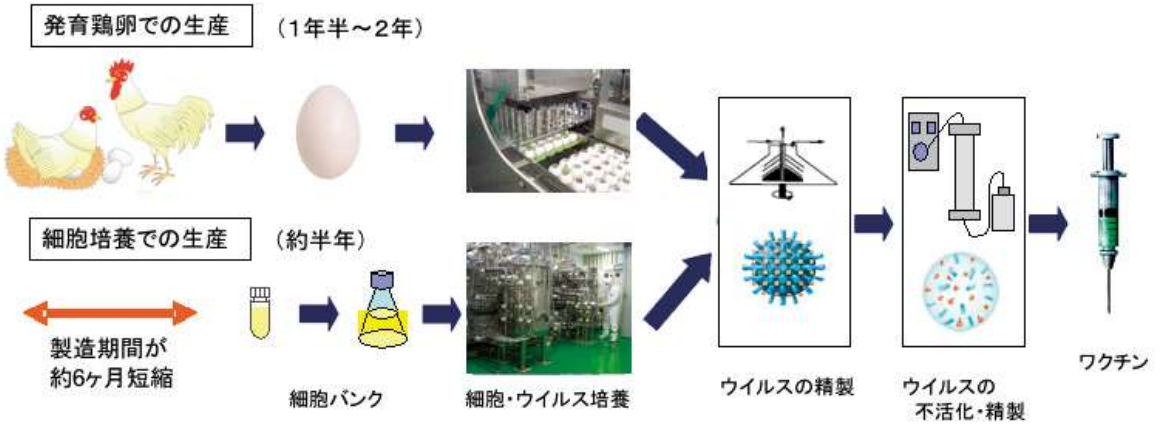


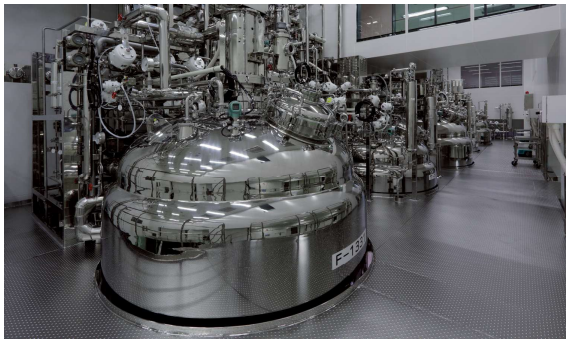
図2:インフルエンザワクチン生産期間の比較

FC棟は菊池研のNA棟の隣に建設し、2013（平成25）年3月に竣工した（RC造、地上6層、地下1層、延床面積13,328m^2）。主要設備としては、3基の4,500L培養槽（ウイルス培養槽）を設置し、ワクチンの原液棟としては化血研では最大規模となった。竣工後は設備のバリデーション（IQ〈据付時適格性確認〉／OQ〈稼動性能適格性確認〉）を急ピッチで行い、同2013（平成25）年7月からは、試作事業部を主体として試作事業部、試作研究部、ワクチン製造1部、同2部および同3部の協力体制で実生産スケールの試験製造を開始した。次いで、同2013年12月末に実生産バリデーションを開始し、翌2014（平成26）年2月に予定通り原液製造を終了した。

同月、医薬品医療機器総合機構（PMDA）によるGMP適合性調査を受け、2014（平成26）年3月24日に「乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用“化血研”」の製造販売承認を取得し、第2次事業の目標とされた2013（平成25）年度中の実生産体制の整備を達成した。これにより、パンデミック発生時には、ウイルスを受け取ってから3.5ヵ月で、4,000万人分の原液を十分な余裕をもって生産できる体制が構築された。

また、2014（平成26）年には、追加公募で選ばれ、2017（平成29）年度中に1,700万人分の増産体制を構築することになった。第二次事業と合わせて、日本人の半数近い5,700万人分を担うことになり、「化血研が熊本の地で日本を守る」という大きな責任と強い意気込みを全所員が感じた。

FC棟



ウイルス培養槽（4,500L）

超遠心分離機

AS03アジュバント製造設備

6）ナショナルメーカーとしてのワクチン・ギャップへの対応

ヘモフィルスインフルエンザ菌b型（Hib）ワクチンの開発を開始した。Hibワクチンは、抗原となるHib莢膜多糖体のPRP（Polyribosyl Ribitol Phosphate）と破傷風トキソイドのコンジュゲートワクチンとすることを方針とした。培養したHibから莢膜多糖体を取り出し、トキソイドを化学的に結合させるコンジュゲートワクチンの製造は初めてであるが、当所が製造している破傷風トキソイドを利用できることが利点となる。

Hibワクチンは、サノフィの乾燥ヘモフィルスb型ワクチン「アクトヒブ」しか承認されていない。小児

用として非常に重要なワクチンであることから、ナショナルメーカーとして国産できる体制の確立を目指し、単味ワクチンではなく、DPT–IPV（4種混合ワクチン）をベースにした5種混合ワクチンとして、2013（平成25）年に開発を開始した。同2013年、試作棟にBS–2培養設備（50L培養槽）を設置して、治験薬生産体制を整備し、2014（平成26）年に第I相臨床試験を開始した。

また、2013（平成25）年には、海外からの輸入に依存している別のワクチンについても、国産化に向けて海外からの技術導入を開始した。

海外企業での技術移管

7）組換え医薬品の供給

（1）「ビームゲン」

B型肝炎（HB）ワクチン開発の歴史を振り返ると、1964（昭和39）年ブルームバーグ（Blumberg）によるオーストラリア抗原（後に、HBs抗原と改称）の発見を契機に、B型肝炎ウイルス（HBV）に関する研究は急速な進展を遂げた。日本ではこの発見から10年足らずの1972（昭和47）年には、献血血液のスクリーニングにHBs抗原検査が導入され、輸血による肝炎の発症は激減した。

当所では、1985（昭和60）年にHBs抗原陽性の血液からHBs抗原を精製して不活化処理後、アジュバント（水酸化アルミニウム）に吸着させたHBワクチン（第一世代）を開発、上市した。

1986（昭和61）年から、国はこのワクチンを用いたHBVの母子感染防止対策事業を開始した。1987（昭和62）年には三重大学附属病院に勤務する医師2人が院内でHBVに感染して死亡する事件が発生し、事態を重視した厚生省（後に、厚生労働省）は、全国の国立病院、療養所の医師や看護婦らの医療従事者約3万人を対象としてHBワクチンの予算化を行うなど、母子感染防止対策事業に加えて医療従事者の感染予防についても国による対策が講じられることとなった。

しかしながら、血液由来のHBワクチンは、HBVキャリアの血液を原材料とするため量産には適さないこと、血液に由来する未知の感染性因子を完全には否定できないことなどの問題もあり、当時並行して開発が進められていた遺伝子組換えワクチン（第二世代）への期待が一気に高まった。

このような中、1988（昭和63）年3月、「ビームゲン」の製造承認申請並びに米国メルク社（後に、MSD社）製の「ヘプタバックス」（輸入品）の輸入申請が認可され、当所は1988（昭和63）年7月に「ビームゲン」の発売を開始した。

薬事面に関して、1990（平成2）年、「B型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）」および「HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）」が効能・効果として追加承認された。

B型肝炎ウイルス母子感染予防の用法・用量変更に関しては、母子感染の予防は早期の予防が重要だとされながら、国内の用法・用量ではB型肝炎ワクチン接種開始時期は生後2ヵ月以降とされていたため、日本小児栄養消化器肝臓学会および日本産科婦人科学会から新生児への投与に関する要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」および「薬事・食品衛生審議会」で検討、評価された結果、要望内容の用法・用量は医学薬学上公知であると認められ、公知申請（医薬品の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度）により2014（平成26）年3月17日、ビームゲンと抗HBs人免疫グロブリン「ヘパトセー

ラ筋注200単位／mL」のB型肝炎ウイルス母子感染予防の用法・用量で新生児への投与を可能にする承認を取得した。

チメロサールに関しては、ワクチンの保存剤として長年に亘って添加されていたが、アレルギーが問題となり、可能な限りこれらを減量・削除することが望ましいと考え、1993（平成5）年、チメロサールの含有量を従来の 1／10（0.0025mg／0.25mL、0.005mg／0.5mL）に減量したビームゲンの製造承認を取得した。

他方、厚生省医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成12年9月19日付）に基づく販売名変更承認を2013（平成25）年7月に取得し、販売名の「ビームゲン」は製剤規格毎に「ビームゲン注0.25mL」および「ビームゲン注0.5mL」へ変更した。

ビームゲン

業界動向に関して、ビームゲン上市後の数年の間に酵母由来3品目（ミドリ十字株式会社製、阪大微研会製、武田薬品工業（株）製）、およびチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞由来1品目の組換えHBワクチン（三菱化成工業株式会社製）が相次いで許可された。また、1996（平成8）年にはヒトの肝癌から樹立されたhuGK–14細胞（ヒト培養細胞）由来のHBワクチン（明治乳業株式会社製）も認可された。

このように、1990年代にはHBワクチンメーカーは乱立状態となったが、2000年代に入ると後発各社は相次いで販売を中止し、2008（平成20）年に明治乳業（株）も販売を中止したことで、国内に流通するHBワクチンは化血研の「ビームゲン」とMSD社の「ヘプタバックスII」（輸入品）の2品目となり、「ビームゲン」の国内シェアは約90％を占めた。結局、1988（昭和63）年に他社に先駆けて上市した2製品が存続することとなった。

供給面に関して、1988（昭和63）年から2013（平成25）年度までのビームゲンの販売実績を振り返ると、1人3回接種されたと仮定して400万人以上に接種された実績を有しているが、この間、重篤な副作用は一例も発生していない。

製法改良に関して、他社に先駆けてチメロサールの減量を推進し、前述の通り、1993（平成5）年にチメロサールの含有量を従来の1／10に減量したビームゲンの製造承認を取得した。結果的には、このことは業界全体にも影響し、ワクチンのチメロサール削減に拍車をかけることになった。

2000年代後半には、チメロサールを2–フェノキシエタノールに置き換えたチメロサールフリー製剤の開発を行ったが、培地成分（酵母エキス）のロット間差への対応、生産性向上、そして2012（平成24）年以降は増産対応といった課題を優先したため、同2012年に開発を中止した。その後、保存剤を全く含まない保存剤フリー製剤に切り替えて開発を進めている。また、長年の懸案であった完全合成培地の開発に目途がついた。

生産体制の整備に関して、試作事業部では2011（平成23）年から始まったHBワクチンの急激な需要増に対応すべく、YB棟での増産体制を進めるとともに、竣工から四半世紀余りが経過したYB棟（1987年竣工）で、将来のユニバーサルワクチネーション（UV：WHOから推奨されている全出生児を対象としたHBワクチン接種）への生産対応を担うのは困難との判断から、製造設備の更新と生産能力の増強を目的として、2013（平成25）年6月に、KR工場隣にYB棟の2倍の生産能力を有する新原液棟「KM（Kikuchi Microorganism）棟」（本培養槽4,000L×2基）の建設を開始し、翌2014（平成26）年9月に竣工した（総工費45億円）。

KM棟

最後に、日本ではB型肝炎ウイルス（HBV）によるB型肝炎の撲滅を目指し、1986（昭和61）年から「B型肝炎母子感染防止事業」（セレクティブワクチネーション）が実施されてきたことで、新生児のHBVキャリア発生率は劇的に減少した。当初、B型肝炎ワクチンはHBVキャリアの血液から精製したHBs抗原を使って製造されていたが、ビームゲンが上市されたことで、安全性が高いB型肝炎ワクチンの安定供給の道が開かれた。「ビームゲン」の歴史は、「B型肝炎母子感染防止事業」を支え、新生児のHBVキャリアの発生減少に貢献してきた歴史でもあった。

一方で、近年、幼児期において、父子感染などの家庭内感染や保育園などの集団生活における水平感染が問題となっている。また、成人期においては、HBVの遺伝子型として欧州由来のジェノタイプAが性感染症として広がりつつあり、急性肝炎の10％が慢性化することが新たな問題となっている。

日本、英国、北欧の数ヵ国を省く180ヵ国以上で、既にUVが導入されており、わが国でも、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会基本方針部会でB型肝炎ワクチンの定期接種化が議論され、2015（平成27）年1月9日に開催された部会において定期接種化に向けた意見がまとめられた。標準として0歳の間に生後2ヵ月から計3回の接種を行うことが主な内容であった。

さらに、2015（平成27）年1月15日開催の第6回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会で小児へのB型肝炎ワクチンの定期接種化に関する審議が行われ、2013（平成25）年度までに「さらなる検討が必要」とされていた、小児期のHBV水平感染の実態把握や、遺伝子型の異なるHBVへの交叉反応といった技術的課題の検討が全て完了したことが報告された。「全出生児へのユニバーサルワクチネーションにより、B型肝炎による社会的疾病負荷のさらなる軽減につながると考えられる」などの提言案が了承された。

(2)「ソマゾン」

ソマゾンは藤沢薬品工業株式会社（後に、アステラス製薬株式会社）で開発され、1994（平成6）年に製造承認取得されたオーファンドラッグ指定の遺伝子組換え医薬品（大腸菌由来）である。ヒトのソマトメジンC（インスリン様成長因子–I）と同一構造で、インスリン様作用および成長促進作用を有する。本剤の適応疾患は、「インスリン受容体異常症及び成長ホルモン抵抗性小人症」であり、1995（平成7）年に藤沢薬品工業（株）より販売が開始された。

1997（平成9）年に藤沢薬品工業（株）からソマゾンの製造承継の打診を受け、試作研究部では、改変型tPA製剤開発で培った大腸菌を用いた組換え医薬品の生産技術や、商用生産用として構築したR棟4階の設備を生かした製法改良を行い、高品質な製剤の安定的生産を実現した。

2004（平成16）年にソマゾンの製造承認を承継し、翌2005（平成17）年1月に藤沢薬品工業（株）への製品出荷を開始した。試作研究部の本拠地は菊池研究所であったが、ソマゾンチームだけは本所TM棟に記録室を構えた。

2005（平成17）年4月に施行された薬事法改正により、医薬品の承認許可制度が従来の「製造業許可・製造承認」から「製造販売業許可・製造販売承認」へと変更されたのを受け、本品の製造承認のライセンスをアステラス製薬（株）に戻し、化血研はアステラス製薬（株）からの製造委託という関係で生産を継続した。製造は試作研究部の製造部員が担当し、年間5,000～6,000本の計画を

欠品することなく安定的に製造し、アステラス製薬(株)へ供給した。

しかし、本所の再編建設計画の中で、ソマゾンの精製設備がある本館が撤去予定となったため、ソマゾンの製造をアステラス製薬(株)へ技術移管し、当所で11年間に亘って継続したソマゾンの生産を2016(平成28)年3月で終結することとなった。

ソマゾン

8)おわりに

試作研究部が発足した1996(平成8)年当時の化血研を振り返ると、1994(平成6)年の予防接種法改正によりインフルエンザワクチンが任意接種に変わったのを境に、インフルエンザの予防接種者は激減し、その影響により人体用ワクチンの売上高は約20億円(全所売上高の9%)にまで落ち込んでいた。当所において、人体用ワクチンは先行きの見えない厳しい状況にあった。

このような厳しい経営環境の中で、試作研究部は研究部門の果たすべき使命として、遺伝子組換え技術を応用した新たな事業の柱づくりに取り組んできた。試作研究部の製造技術力の強みを生かして、国内外の製薬企業との共同開発を積極的に推進し、改変型tPAをはじめとして、組換えAPC、組換えアルブミン、抗OPN抗体の開発といった大型テーマにチャレンジしてきたが、いずれも製造技術の開発には成功したものの、上市には至らなかった。

第8章
信頼性保証部門のこの20年の歩み
[1996(平成8)年～2015(平成27)年]

1. 信頼性保証部門の成立ちと役割・ミッション

1)信頼性保証部門の成立ち

1990(平成2)年4月1日、部門制の導入に伴い、研究、生産、営業、薬事、総務、企画の6部門および1プロジェクトが発足した。

信頼性保証部門の前身となる薬事部門は、技術部(品質管理課および生産技術課)、病理部(安全性試験センター、病性鑑定センターおよび臨床検査センター)、薬事部(医薬情報室およびQAU〈Quality Assurance Unit:品質保証部門〉)の3部で構成された。1993(平成5)年8月1日には、技術部を品質管理部へ改称し品質保証室を設置した。2002(平成14)年11月1日には、試薬・臨床検査部を生産部門から薬事部門へ移管した。翌2003(平成15)年5月1日に、薬事部門に品質保証部を新設し、薬事部門は薬事部、品質管理部、病理部、試薬・臨床検査部および品質保証部の5部体制となった。翌2004(平成16)年4月1日には試薬・臨床検査部を廃止し、臨床検査センターを品質管理部へ移管した。

2005(平成17)年4月1日、薬事部門を信頼性保証部門へ改称した。また、薬事部を医薬安全管理部へ改称し、病理部を研究部門へ移管した。この時点では、品質保証部、品質管理部および医薬安全管理部の3部で信頼性保証部門が構成された。2013(平成25)年7月1日、品質保証部の薬事室を分離・独立させて、信頼性保証部門に薬事部を設置した。また2014(平成26)年4月1日の改組で臨床検査部を設置、同2014年9月1日の改組で臨床検査部門を設置して、臨床検査部を同部門へ移管した。その結果、信頼性保証部門は、品質保証部、品質管理部、医薬安全管理部および薬事部の4部体制となった。

2)信頼性保証部門の役割・ミッション

信頼性保証部門各部の関わりは、医薬品ライフサイクルの各ステージで厳密に区分される訳ではなく、開発から製造販売後まで一連の業務に対して、部門内で密に連携している(図1)。

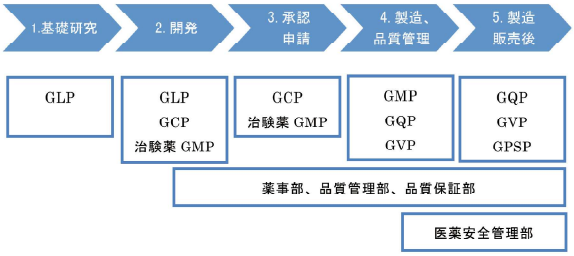


図1:医薬品ライフサイクルと信頼性保証部門の関わり

部門の各部業務概要は以下の通り。

(1)品質管理部:医薬品原材料規格適合性確認、試験法適格性確認、工程内管理試験、品質管理試験および製品安定性監視試験を担当。

(2)品質保証部:治験薬GMP(Good Manufacturing Practice)の運用管理、GMP運用管理、

製品の製造所からの出荷可否および市場への出荷可否を担当。
(3)医薬安全管理部：製造販売後安全管理、再審査制度および再評価制度への対応を担当。
(4)薬事部：製造販売承認申請（新規／一変）、承認申請資料の信頼性保証、製造販売業等許可、GMP適合性調査申請などを担当。

2. 信頼性保証部門の各部の展開

1)品質管理部門の展開

(1)品質管理部の組織変遷

1971（昭和46）年12月21日の組織編成で、生産管理部に検査課を設置、当時それぞれの製造部署で実施していた検査業務を集中して実施することになった。

1974（昭和49）年、厚生省薬務局長通知によりGMP基準（「医薬品の製造及び品質管理に関する基準」）が公表され、1980（昭和55）年には厚生省令として公布された。これにより医薬品の製造管理体制において、品質管理部門は製造部門から独立していることが求められ、1982（昭和57）年10月1日、技術部を新設し、生産管理部検査課と血液製剤プロジェクトチーム第3課を同部へ移管した。1985（昭和60）年10月1日、技術部検査課を品質管理課に改称した。

1990（平成2）年4月1日、部門制導入の組織改編に伴い、薬事部門は、技術部、病理部、および新設の薬事部（医薬情報室とQAU）の3部体制となった。

1993（平成5）年8月1日の改組で、技術部を品質管理部に改称し、技術部品質管理課と同部生産技術課を、それぞれ品質管理部品質管理課と同部生産技術課に改称した。また品質管理部に品質保証室を設置した。

1994（平成6）年7月1日、品質管理部品質管理課を品質管理第1課、同第2課および菊池品質管理室に改組、生産技術課を生産管理部へ移管した。1996（平成8）年7月1日、品質管理部品質保証室を薬事部へ移管した。同1996年12月1日、品質管理部に品質管理第3課を設置し、3課1室体制とした。

1999（平成11）年11月1日には、品質管理部品質管理第1課、同第2課、同第3課を、それぞれ品質管理課、品質検査第1課、同第2課に改称した。2003（平成15）年5月1日、品質管理部品質検査第1課の業務（KQ運用管理、文書管理、クレーム処理など）を、品質保証部品質保証第2課へ移管し、品質管理課を品質検査第1課に改称した。同2003年8月1日、血漿分画製剤の試験検査を担当していた血液製剤研究部第3課を品質管理部へ移管し、品質検査第3課とした。

2004（平成16）年4月1日、試薬・臨床検査部を廃止して、同部臨床検査センターを品質管理部へ移管、品質管理部臨床検査センターとした。また、同2004年4月に品質管理部長付きチームを部内に設置して、品質管理部内のcGMP（current GMP）対応に向けてのタスクフォースとした。

2005（平成17）年4月1日の改組で、薬事部門を信頼性保証部門へ改称した。2007（平成19）年4月1日の改組で、品質管理部品質検査第1課、同第2課および同第3課を、それぞれ品質管理課、品質検査第1課、および同第2課に改称し、業務の分担を見直した。すなわち、品質管理課は、原料および資材の受入試験と試験室管理業務（ドキュメント管理、LIMS〈Laboratory Information Management System：ラボラトリー情報管理システム〉管理、試験検体管理、試験室手順管理、部内GMP整備など）を担当し、品質検査第1課は、一般理化学試験を中心に血液凝固関連の試験を、また品質検査第2課は、無菌試験、マイコプラズマ試験、生菌数試験などの微生物学試験、ウイルス学(in vitro)試験、および動物製剤関連の特殊試験を担当とした。

2012（平成24）年10月1日、蛋白製剤研究部からNAT（Nucleic acid Amplification Test：核酸増幅試験）チームが業務と共に品質管理部品質

管理課へ異動した。この頃から、新製品の上市に合わせて開発担当者が自分の担当した製品の品質試験業務を持って品質管理部へ異動する流れができ、「クアトロバック」および「バイクロット」では、それぞれ研究開発部および蛋白製剤研究部から、合わせて5人が品質管理部へ異動した。

2014（平成26）年4月1日の改組で、臨床検査センターを品質管理部から臨床検査部へ移管し、品質管理部は、品質管理課、品質検査第1課、品質検査第2課および菊池品質管理課の4課体制となった。さらに同2014年10月1日の改組で、品質管理課が担当していたNAT検査、原材料の受入試験および最終製剤試験を新設の品質検査第3課へ移管し、5課体制とした。

(2)品質管理部のミッション

品質管理部のミッションは、「医薬品の原材料、製造工程、製剤のGMP試験を迅速・確実・的確に実施し、化血研の生産／新製品開発における品質管理活動に寄与するとともにGMP試験室管理活動を適切に実施し、科学的データによる製品品質の保証に寄与する活動を行う。」である。すなわち検査だけではなく、当所製剤の品質を科学的なデータに基づき保証する役割を担っており、開発の初期段階から関与することが求められる。

(3)試験数増加への対応とGMP信頼性強化

品質管理部で試験を行う検体数は、2005（平成17）年から2014（平成26）年の10年間で約1.4倍に増加した（2005年：8万5,131件、2013年：11万8,476件、2014年：11万8,649件）（図2）。

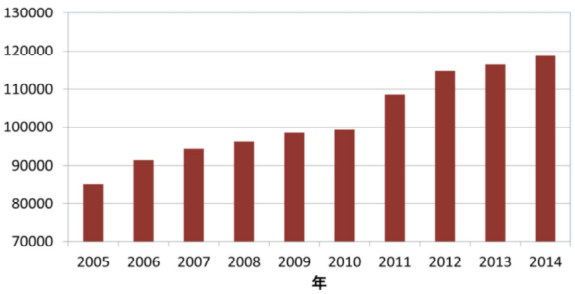


図2:製剤GMP試験（年間検体数）

その要因は、「エンセバック」、「クアトロバック」、「バイクロット」など新製品の上市、インフルエンザワクチンおよびビームゲンなど既存製品の増産によるものである。一方で、人員は2005（平成17）年4月の166人から、2015（平成27）年1月時点では1.1倍の183人にまで増加した（図3）。検体数の増加に加えて、年々高度化・複雑化する規制要件への対応も求められ、一人当たりの負荷は増大した。

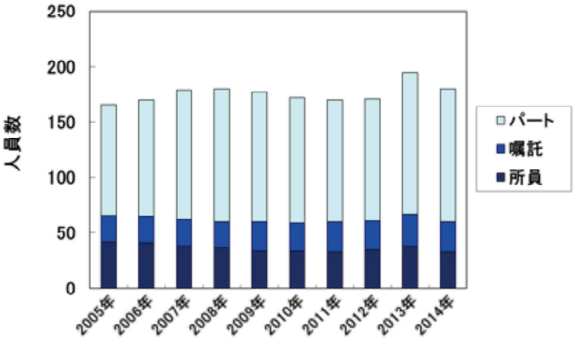


図3:品質管理部の人員構成推移

品質管理部では以下に記すとおり、試験の効率化とデータの信頼性を向上させる観点から、試験管理体制の強化、試験の自動化やLIMSなどを導入し、更なる効率化と信頼性向上に取り組んだ。

①原材料管理への取組み

当所で原材料の管理を品質管理部門で行うようになったのは、技術部検査課時代の1989（平成元）年である。当初は、受入試験の対象は小分材料と包装資材のみであり、原料の管理は製造現場任せであった。GMP体制下で原料の受入試験を開始したのは、1993（平成5）年の品質管理部発足後であった。当時の対象品目数は94であったが、2014（平成26）年4月時点では438に増大した。その理由は、以前は主要な原材料についてのみ受入試験を行うことで良かったが、その後医薬品製造に用いる全ての原材料について受入試験が求められたことによる。

品目数の増大に対応するため、2008（平成20）年、原材料管理のためのLIMS（通称：RMシス

テム）をソフト開発会社と共同で開発・導入し、試験管理の省力化と信頼性の向上を図った。

②LIMSの導入

2000（平成12）年以前、各検体の試験結果報告書は手書きで、また国家検定時に提出する自家検定報告書については、初期のワードプロセッサーで作成していた。これらの作業には多くの人手を要し、記載内容の再確認と修正作業にはさらに多くの労力が必要であった。この作業形態では検体数の増加に対応できないことから、試験結果の転記ミスなどの防止、試験操作および試験管理の強化と試験の信頼性向上および管理作業の効率化を目的に、LIMS（通称：KQシステム）を、制御機器メーカーと共同開発し導入した。まず血漿分画製剤で導入し、次いで人体用ワクチン、さらに動物用製剤へ導入した。

医薬品の製造管理・品質管理に用いるコンピュータシステムは、コンピュータ化システムバリデーション（CSV）に対応することが必須である。CSVについても求められる要件は年々強化され、これに対応して改良を重ねたことで、KQシステムは、導入当初とは別物と呼べるほど高度化した。2014（平成26）年には、さらに監査証跡の機能を追加するなど最新のCSVに対応した改修を行った。

KQシステムで管理する血漿分画製剤、人体用ワクチン、動物用製剤は製造方法が大きく異なり、生物学的製剤に特有の製造管理の難しさもある。これらを一つの製造所で生産する当所は希な存在であり、これらの製剤の製造工程に適合する形で構築し、進化させたKQシステムも他に類がない。

2012（平成24）年10月1日から、人体用ワクチンの国家検定時に製造・試験記録等要約書（Summary Lot Protocol：SLP）の提出が義務付けられた。SLPでは、製造情報、原材料情報、試験情報などの記載が必要であり、製造情報および原材料情報を管理しているMES（Manufacturing Execution System：製造実行システム）と試験情報を管理しているKQシステムから自動的に必要な情報を取り出してSLPを作成するコンピュータシステム（SLPシステム）をソフト開発会社と共同で開発・導入した。

③血液製剤の安全性確保（ミニプールNAT試験の導入）

1997（平成9）年に日本赤十字社（日赤）は、献血者血漿の500人プール血漿検体を用いて、HIV（Human Immunodeficiency Virus：ヒト免疫不全ウイルス）、HCV（Hepatitis C Virus：C型肝炎ウイルス）、HBV（Hepatitis B Virus：B型肝炎ウイルス）のミニプールNAT試験を開始した。当所でも日赤原料血漿の受入時のスクリーニングとして、1998（平成10）年に500人プール血漿でのNATスクリーニング検査（HIV、HCV、HBV）をGMP試験として開始した。

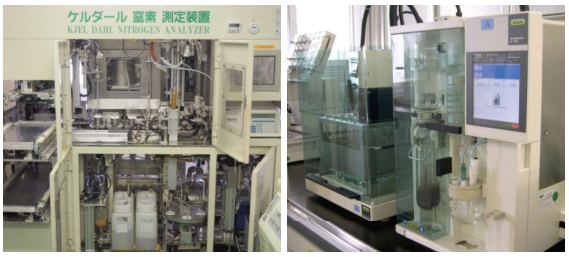
2000（平成12）年2月に、日赤が50人プール血漿でのスクリーニング検査を開始したのに伴い、同2000年12月に当所でのHIV、HCV、HBVのNATスクリーニング検査は中止したが、日赤で実施されていないヒトパルボウイルスB19（Human Parvovirus B19：PVB19）（1999年4月開始）およびHAV（Hepatitis A Virus：A型肝炎ウイルス）（2000年12月開始）については、ミニプールNAT試験を受入時のスクリーニング検査として、2014（平成26）年現在も継続して実施している。

当所では、NAT試験の効率化のために、核酸自動抽出機・NAT試験機（自動増幅・検出機）などの導入を行い、2004（平成16）年5月にはミニプールNAT試験に特化したLIMS（通称：MPNシステム）を制御機器メーカーと共同で開発し導入した。また、2011（平成23）年2月には、ミニプール作業の効率化と作業安全衛生の観点から、自動採取機を地場企業の機械設計・製作会社と共同で開発し、ミニプール作業の自動化にも成功した。2014（平成26）年には、HAVおよびPVB19を同時検出できる自動分析機を導入し更なる自動化・効率化を進めた。

ミニプール自動採取機

④その他の試験室設備の強化

1995(平成7)年に、増加する蛋白測定試験に対応するため、全自動ケルダール分析装置を地場企業の機械設計・製作会社と共同開発し導入した。



(左)旧ケルダール測定装置、(右)新ケルダール測定装置

2006(平成18)年9月には、動物を用いた品質試験専用設備として菊池研究所内にKL棟を建設し、マウス、モルモット、ラット、ウサギなどの小動物を用いた品質試験を開始した。2007(平成19)年3月には、無菌試験やマイコプラズマ試験を中心にウイルス試験なども実施可能な品質試験棟(QL棟)を本所に建設した。これに伴い、一部の無菌試験がアイソレータ設備を用いて実施できるようになった。

理化学試験は、本館2E棟および本館BN棟に分散して実施しているが、近年の検体数増加に伴い理化学試験設備の強化を検討する時期となっている。

全自動エンドトキシン測定装置

2)品質保証部門の展開

(1)品質保証部の組織の変遷と品質保証

1993(平成5)年4月の薬事法改正でGMP適合が製造業の許可要件となり、更なるGMP強化のために、同1993年8月1日、技術部を品質管理部に改称するのを機に品質保証室を設置した。1996(平成8)年7月1日に品質保証室を品質管理部から薬事部へ移管した。さらに2003(平成15)年5月1日には品質保証部を新設して、薬事部から品質保証室と医薬監査室を品質保証部へ移管し、同時に品質管理部から品質管理課の業務を移管して、品質保証部は品質保証第1課、同第2課および医薬監査室の2課1室の体制となった。

2005(平成17)年4月1日、薬事部門を信頼性保証部門に改称し、薬事部から薬事室を品質保証部へ移管するとともに、薬事部を廃止し、安全性情報室と市販後調査室からなる医薬安全管理部を新設した。2013(平成25)年7月1日には、信頼性保証部門に薬事部を新設するのに伴い、品質保証部の薬事室を薬事部へ移管して薬事管理課と改称し、同時に品質保証部品質保証第2課の品質情報処理業務を薬事部の品質情報課へ移管した。

2014(平成26)年11月1日には、信頼性保証部門組織の見直しに伴い、品質保証部の医薬監査課(同2014年4月1日に医薬監査室を改称)を薬事部に移管し、同時に薬事部の品質情報課を品質保証部に移管して、品質保証部は品質保証第1課、品質保証第2課および品質情報課の3課体制となった。

(2)化血研におけるGMPへの取組み

品質保証部が関わった大きな事象としては、1995(平成7)年3月1日に「バリデーション基準」が発出され、バリデーションが製造業の許可要件(翌1996年4月1日施行)とされたことから、当時実績がなかったバリデーションを製造部および品質管理部に定着させるため、1995(平成7)年2月にバリデーションプロジェクトを発足させ全所展開を開始した。

また同1995年12月のDPT異物混入による回収を契機として、翌1996(平成8)年2月に原因究明および対応策実施のために、菊池研究所からも大勢の研究員を動員し、品質向上プロジェクトチームを発足させ活動を開始した。

翌1997(平成9)年3月31日には、改正GCP(Good Clinical Practice)省令に関連し、「治験薬GMP基準」が発出されたため、それまで存在した治験薬GMPのシステムを大幅に見直し、同1997年10月に新たに構築したK–治験薬GMPシステムを稼働させた。

1999(平成11)年1月には、それまで存在したGMPシステムを大幅に見直し、新たに構築したK–GMPシステムを稼働させた。

2003(平成15)年7月にはcGMP対応を踏まえた新たなシステムとして、変更管理システムおよび逸脱処理システムをK–GMPのシステムに組み入れて運用を開始し品質システムを強化した。

2004(平成16)年4月の医薬品医療機器総合機構(PMDA)設立に伴い、それまでGMP査察の主管であった厚生労働省監視指導・麻薬対策課に代わり、GMP査察はPMDAにより実施されるようになった。

翌2005(平成17)年4月には、改正薬事法により承認・許可制度が見直されて製造販売業が新設され、製造業者との分離が規定されたため、それを踏まえ4月にK–GQP(Good Quality Practice)システムの構築およびK–GMPシステムの全面見直しを行い、GQPとGMPの業務を明確に規定し両立したシステムとした。

2006(平成18)年10月には、医薬品メーカーとしての品質方針を明文化するためにK–GMP管理規則に、品質方針、基本理念、行動指針を規定した。

翌2007(平成19)年10月には、品質システムを強化するため製品品質年次照査のシステムを導入した。

2012(平成24)年10月には、感染研により人体用ワクチンの国家検定申請に関してSLPの提出が導入され、対応を進めた。

翌2013(平成25)年4月には、品質システムを強化するためCAPA(Corrective Action & Preventive Action:是正措置・予防措置)システムを導入した。

2014(平成26)年4月には、2013年8月30日の改正GMP省令に規定されたリスクマネジメントの概念を取り入れたK–GMPシステムへ更新した。

(3)品質保証部のミッション

品質保証部のミッションは、GQPおよびGMPの導入・運用管理・監査で、製造委託業者および原材料等納入業者との品質保証協定の締結、納入業者監査対応など、全所的な整備と推進を目的としており、同様に治験薬GMPにも対応している。

(4)査察への対応状況

1998(平成10)年10月に厚生省(後に、厚生労働省)による第1回目のGMP査察が実施された。当時は製造業許可更新や品目追加許可を得るためのGMP査察ではなく通常査察として実施され、2001(平成13)年10月まで、計10回にわたりGMP通常査察が実施された。

2002(平成14)年2月に菊池研業更新およびDPTシリンジ品目追加許可前査察が実施され、その後2004(平成16)年1月までに、「ヒスタグロビン」品目追加許可前、「日本脳炎“化血研”シリンジ」品目追加許可前、「乾燥細胞培養痘そうワクチンLC16“化血研”」品目追加許可前および「乾燥ガスえそ抗毒素」品目追加許可前の計5回の査察が実施された。

2004(平成16)年4月に設立されたPMDAへ

GMP適合性調査の権限が移管され、PMDAによるGMP査察は2004年6月の製造業許可更新前査察に始まり、2014(平成26)年12月の「ノバクトM静注用 500単位、1000単位、2000単位」製造販売承認前のGMP査察まで計61回実施された(書面調査含む)(図4)。

図4:査察件数の推移

(5)品質情報への対応

品質情報業務では、医療機関からの品質などに関する苦情・問合せに対して、関連部署・販社と連携し速やかに適切な対応を行い、医療機関からの信頼性を確保することを目的としている。

品質苦情処理業務は、20年前の1994(平成6)年当時、品質管理部品質管理第1課が担当していたが、2002(平成14)年に成立した「改正薬事法」が2005(平成17)年4月1日に全面施行されるのに伴い、製造販売業許可、製造販売承認、生物由来製品の安全確保対策の充実などに対応するため、2003(平成15)年5月1日に新設した品質保証部品質保証第2課へ業務移管した。さらに、2013(平成25)年7月1日に品質保証部品質保証第2課を分割し、新設した薬事部品質情報課に業務を移管した。その後、2014(平成26)年11月1日には、信頼性保証部門組織の見直しに伴い、薬事部にあった品質情報課を品質保証部に移管した。

品質苦情の受付件数は1994(平成6)年度当時、年間100件に満たなかったが、その後の販売製品数の増加に伴い、2003(平成15)年度に過去最高の536件となり、その後も年間300件程度で推移した。

このような状況の中、1997(平成9)年度には、走査型電子顕微鏡(SEM)およびX線マイクロアナライザーを新規導入し、異物分析能力アップにより苦情処理レベルの向上を達成した。また苦情処理件数は新製品の発売や製剤の改善・改良に伴い増加する傾向があるが、それらを含めた苦情処理件数増加への対応として、製品苦情を未然に防ぐという観点から、製品苦情対応部署としての経験を活かして製剤設計支援の取組みを開始した。

しかしながら、当所の製造販売製品数および販売数量の増加、各種規制の改正・強化などへの対応案件が増加し、製造業者も含めた多くの現場が多忙を極める中、製造トラブルや逸脱事例の発生により、2014(平成26)年には3件の製品回収を経験した。実際の回収作業においては、回収処理プロジェクトの事務局を務め、大きなトラブルもなく回収作業を完了し、当所の製品回収システムが適切に機能することを確認した。

一方、医療現場や医療ニーズの多様化などにより、品質苦情以外の品質情報に関する問合せが年間20件程度あり、件数としてはそれほど多くはないが、問合せ内容の高度化・複雑化によって定型業務と異なりより慎重な対応や判断を要し、多くの工数を要する場合も増えてきた。

3)医薬安全管理部門の展開

(1)医薬安全管理部の組織の変遷

1967(昭和42)年9月に、PMS(Post Marketing Surveillance:製造販売後調査)制度が導入され、製薬企業からの医薬品副作用報告が行政指導として課せられることになった。1979(昭和54)年10月の薬事法改正で、医薬品副作用報告制度に加え、新医薬品の医薬品再審査制度(以下、「再審査制度」という)および医薬品再評価制度(以下、「再評価制度」という)が法制化され、翌1980(昭和55)年4月に施行された。これらのPMS制度に対する業務は、当初は営業部学術

課で実施していたが、1988(昭和63)年5月に「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(Good Post–Marketing Surveillance Practice:GPMSP)案」が公表されたことを受けて、同1988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」を新設し、PMSへ対応した。なお、GPMSPは1993(平成5)年4月1日に新医薬品に適用され、1997(平成9)年4月1日に省令化された(以下、「GPMSP省令」という)。

1990(平成2)年4月1日の薬事部発足に伴い、医薬情報室を同部に編入し、2004(平成16)年4月1日には、副作用・感染症報告制度(1997年の薬事法改正により、感染症報告が追加された)への対応を主業務とする「安全性情報室」と、再審査制度、再評価制度への対応を主業務とする「市販後調査室」に改組した。同2004(平成16)年9月22日に「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令(Good Vigilance Practice:GVP)」(以下、「GVP省令」という)が、同2004年12月20日に「製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(Good Post–marketing Study Practice:GPSP)」(以下、「GPSP省令」という)が発出された。2005(平成17)年4月1日にはGPMSP省令が廃止され、GVP省令およびGPSP省令が施行された。これに伴い、安全性情報室と市販後調査室からなる医薬安全管理部を新設した。2014(平成26)年4月1日、安全性情報室および市販後調査室を安全性情報課および市販後調査課に改称した。

(2)医薬安全管理部のミッション

医薬安全管理部のミッションは、PMS制度の趣旨に基づいて、当所が製造販売している医薬品の安全性および有効性に関する情報を収集・評価し、必要な安全確保措置を行うことにより、医薬品の安全かつ有効な使用を確保することにある(図5)。

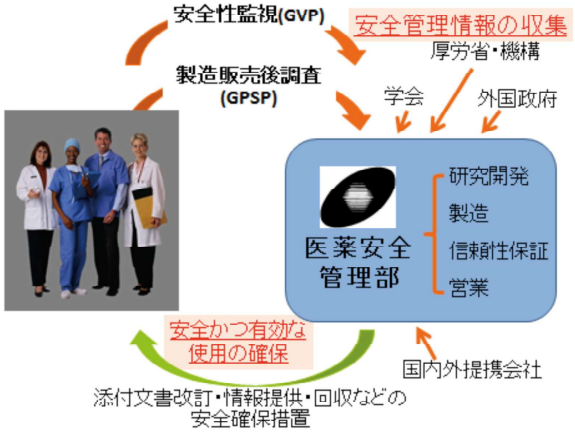


図5:医薬安全管理部のミッション

(3)PMS制度と医薬安全管理部の業務

日本のPMS制度は、大きく分けて副作用・感染症報告制度、再審査制度および再評価制度の3つの制度よりなる。医薬品の承認までに臨床試験などで得られる情報は限られているが、販売開始後は、医学的背景の異なる極めて多数の人へ使用されることになる。このため副作用・感染症報告制度では、承認を受けた医薬品の安全性・有効性に関する情報を医療機関、文献・学会、規制当局、外国政府および国内外の提携企業から、また所内関連部門から収集し、さらにその情報を評価し、必要に応じて当局へ報告するとともに、添付文書改訂、医療機関への情報提供などの適切な安全確保措置を実施して、被害を最小限にすることが求められている。

再審査制度では、新医薬品などの製造販売承認後、一定期間(4～10年間:原則として8年間)、使用成績調査などの製造販売後調査による情報収集を行い、承認時に得られた新医薬品の品質・有効性・安全性を再確認し、その結果を当局へ再審査申請することが求められている。

再評価制度は、承認された医薬品について現時点での医学、薬学の学問的水準に基づき品質・有効性・安全性を見直す制度であり、再評価の指定を受けた医薬品について、情報を収集、評価して当局へ再評価申請することが求められている。

人体用製剤では、安全性情報課が副作用・

感染症報告制度に対応し、市販後調査課は再審査制度、再評価制度に対応した。動物用製剤についても、農林水産省から同様のGVP省令、GPSP省令が定められ、市販後調査課が動物薬の副作用・感染症報告制度、再審査制度、再評価制度の全てに対応した。このほか、当所が製造販売する医薬品の多くは生物由来製品（細胞、組織等に由来する原材料を用いて製造される医薬品や医療機器）であり、製造販売業者は感染症定期報告制度（生物由来の原材料に関連する感染症に関する論文その他の情報を評価して、定期的に当局へ報告する制度、2003〈平成15〉年7月から実施）が義務付けられたため、安全性情報課および市販後調査課は、人体用製剤および動物用製剤の感染症定期報告制度にも対応した。

(4)医薬安全管理部の業務の推移と今後の課題

安全性情報課で実施している人体用製剤の副作用・感染症情報（以下、「副作用等情報」という）の収集は、1995（平成7）年には53例、当局への報告数が29例であったが、2013（平成25）年にはそれぞれ1,259例、125例と大幅に増加した（図6）。

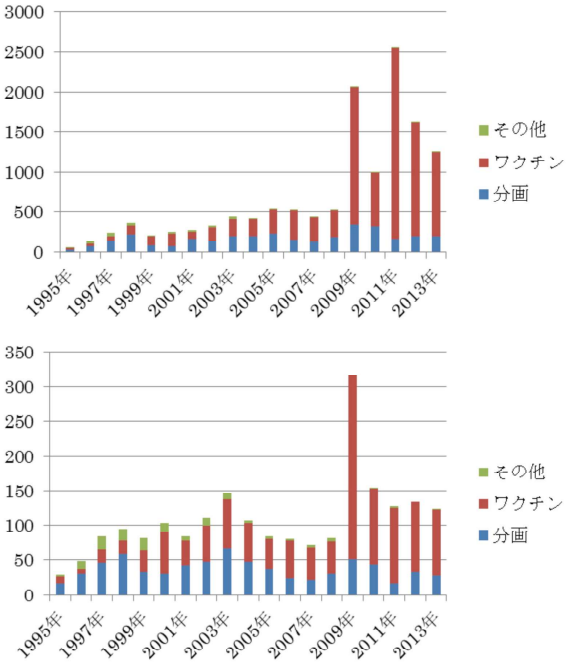


図6:人体用製剤のGVP業務量の推移
（上段:副作用等情報の収集数、下段:当局への報告数）

これは主に新医薬品の承認および既存薬の適応拡大により、当所で製造販売される製剤の種類および数量が増加したことによる。

2009（平成21）年度にはワクチンの副作用等情報の収集数が大幅に増加した。この年は世界的に豚型の新型A／H1N1インフルエンザ（新型H1N1インフルエンザ）が流行し、当所は季節性のインフルエンザワクチンに加えて、新型H1N1インフルエンザワクチンを製造販売した。当局は医療機関と直接契約を結び新型H1N1インフルエンザワクチンの接種体制を整備したが、契約の中で新型H1N1インフルエンザワクチンの副作用等情報を当局に直接報告することを求め、収集した情報を製造販売業者へ通知する対応を取った。このため、当所は季節性と新型の両インフルエンザワクチンの副作用等情報を収集し、かつ、新型H1N1インフルエンザワクチンについては、通常の医療機関からの副作用等情報の入手に加え、当局からの情報も入手することとなった。同2009年10月に新型H1N1インフルエンザワクチンの接種が開始されると、副作用等情報の収集数は激増し、一時はひと月当たり例年の10倍程度まで増加したが、課の垣根を越えて部員が一丸となって協力し、また他部門からの協力も得ることにより、大過なく対処することができた。

なお、副作用等情報の収集数が大幅に増加したものの、製剤の安全性に問題がなかったことは、所内での検討はもとより「平成22年度厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会及び新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会の合同検討会（第1回、第2回）」においても確認された。

2011（平成23）年度もワクチンの副作用等情報の収集数が増加しているが、製造販売後調査の実施数の増加と、「エンセバック」の市販直後調査（販売開始後6ヵ月間、医療機関へ確実な情報提供、注意喚起を行い、副作用などの発生を迅速に収集し、必要な安全対策を行う、GVP省令に基づく制度）の実施の影響を受けたものである。

市販後調査課では過去20年間（1995〈平成7〉年～2014〈平成26〉年）に、12品目の人体用製剤について20件の製造販売後調査（使用成績調査〈承認条件に基づかない自主的な3つの使用成績調査を含む〉、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）を実施し、5製剤の再審査申請を行った（**表1**）。その結果、5製剤全てにおいて、承認申請時の安全性・有効性が確認され、当局から、承認の継続を認める再審査結果通知を受けた。また、1992（平成4）年8月に、「献血ベニロン–I」および「献血静注グロブリン“化血研”」が再評価指定を受け、収集した資料を添付して再評価申請を行い、2001（平成13）年8月に承認の継続を認める再評価結果通知を受けた。

動物用製剤においても、副作用・感染症報告制度に適切に対応してきた。また、承認条件に基づいて使用成績調査を実施した結果、過去20年間に鶏用製剤15製剤、豚用製剤10製剤、牛用製剤4製剤、その他5製剤の計34製剤の再審査申請を行い、全ての製剤で承認の継続を認める再審査結果通知を受けた。さらに、再評価制度への対応も適切に行った。

PMS業務に大きな変化を与える最近のトピックとして、「医薬品リスク管理計画」（Risk Management Plan：RMP）の導入が挙げられる。RMPは、医薬品のリスクを適切に管理するため、安全性上の検討課題を明らかにし、検討課題に関する必要な情報を収集するための計画（医薬品安全性監視計画）とともに、適正使用のための方策（リスク最小化計画）を立案し実施するものである。RMPの指針と策定に関する2つの通知が2012（平成24）年4月に発出され、その確実な履行を図ることを目的として、2013（平成25）年3月に「改正GVP省令」と「改正GPSP省令」が公布され、2014（平成26）年10月より施行された。この改正は、GVP業務として行われる医薬品の安全性・有効性に関する情報の収集・評価、安全確保措置の実施と、GPSP業務として行われる使用成績調査などによる安全性・有効性に関する情報収集・評価を、RMPの下に一体化して管理することを製造販売業者に求めたものである。これらの改正に対応するために、安全性情報課と市販後調査課は、医薬安全管理部のミッションである「製造販売後の医薬品の安全かつ有効な使用の確保」のため、さらに緊密に連携して業務に取り組んでいく必要がある。

4）薬事部門の展開

（1）薬事部の組織の変遷

薬事部の名称は、1990（平成2）年4月1日に、市販後調査業務を担当する医薬情報室とQAUからなる薬事部が発足したのが初めてである。その後、1996（平成8）年4月1日に、薬事機能の強化を目的として薬事部に薬事室を新設したが、2005（平成17）年4月1日には、医薬安全管理部の発足に伴い、薬事室を品質保証部へ移管することになり、一旦、薬事部の名称は消滅した。

人体用医薬品および動物用医薬品の製造承認申請などの業務は、生産管理課で実施してきたが、1996（平成8）年12月1日に薬事部に薬事室を設置したことを機に、薬事室に移管した。また、人体用医薬品の新薬の製造承認申請業務は、1985（昭和60）年10月1日、菊池研究所に研究管理部学術開発課を新設したのを機に学術開発課が担当することになった。1996（平成8）年12月1日の研究部門の大幅な改組時に、医薬開発部（第1課および第2課）を設置し、新薬の製造承認申請業務を研究管理部から医薬開発部へ移管した。その後も組織変遷を伴いながら臨床試験実施とともに新薬の承認申請業務を医薬開発部で担ってきた。その後、新薬の製造承認申請品目が増加したため、2012（平成24）年4月1日に、新薬承認申請の専門の組織として、医薬開発部に開発薬事課を設置した。

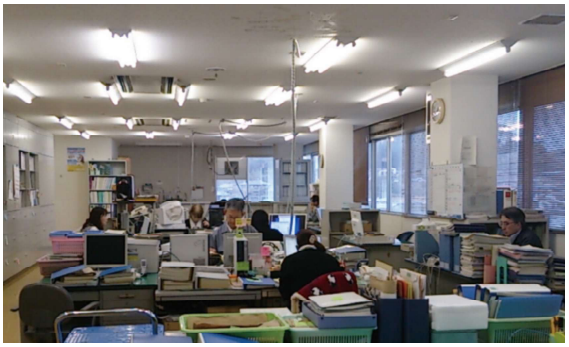
一方、人体用医薬品の一変申請（後発新規申請を含む）については、1996（平成8）年12月の発足以来、薬事室が担当してきたが、薬事室は、2005（平成17）年4月1日に薬事部を医薬安全管理部に改称した際に品質保証部に移管された。その後、

表1:人体用製剤のGPSP業務の推移(1995年以降に調査を開始、または再審査申請を行った製剤・適用)

製剤名(適用)	承認日	再審査期間	製造販売後調査	再審査申請
ノバクトM (血液凝固第IX因子欠乏患者の出血傾向の抑制)	1991/10/4	6年	使用成績調査	1997/12/23
コホリン (成人性T細胞白血病リンパ腫、ヘアリーセル白血病)	1994/4/1	10年	使用成績調査	2004/6/22
エイムゲン (A型肝炎の予防)	1994/10/5	6年	使用成績調査 特別調査	2000/12/27
アナクトC (深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症)	2000/9/22	10年	使用成績調査 特別調査 市販後臨床試験	2010/12/21
献血ベニロン–I (ギラン・バレー症候群)	2000/12/12	10年	使用成績調査	2011/3/11
献血ベニロン–I (川崎病の急性期)[1]	2003/7/1	なし	使用成績調査(3年)	なし
献血ベニロン–I (4適用)[2]	–	なし	使用成績調査(2年)	なし
アナクトC (電撃性紫斑病)	2006/10/20	10年	使用成績調査 特定使用成績調査	2017/1/16
献血ベニロン–I (チャーグ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎)	2010/1/20	10年	使用成績調査	–[5]
献血ベニロン–I (低又は無ガンマグロブリン血症)[3]	2010/5/13	なし	使用成績調査(4年)	なし
沈降インフルエンザワクチンH5N1 (新型インフルエンザH5N1の予防)	2010/10/27	10年	使用成績調査	使用成績調査はパンデミック時に実施
エンセバック (日本脳炎の予防)	2011/1/17	8年	使用成績調査 特定使用成績調査	–[5]
インフルエンザHAワクチン (インフルエンザの予防)[4]	2011/8/8	4年	特定使用成績調査	2015/10/29
クアトロバック (百日せき、ジフテリア、破傷風及び急性灰白髄炎の予防)	2012/7/27	8年	使用成績調査	–[5]
乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1 (新型インフルエンザH5N1の予防)	2014/3/24	10年	使用成績調査 製造販売後臨床試験	使用成績調査はパンデミック時に実施
バイクロット (血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制)	2014/7/4	10年	使用成績調査	–[5]
乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンプロトタイプ (パンデミックインフルエンザの予防)	2015/3/26	10年	使用成績調査 製造販売後臨床試験	使用成績調査はパンデミック時に実施

1) 再審査対象外とされたが、承認条件であることから実施した使用成績調査
2) 最新の安全性・有効性情報を収集するために実施した企業主体の自主的な使用成績調査。低又は無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病の急性期の4適用を対象として実施
3) 低又は無ガンマグロブリン血症に対する用法・用量の変更承認を受けて、安全性・有効性情報を収集するために実施した企業主体の自主的な使用成績調査
4) インフルエンザHAワクチンの小児用量一変に伴う特定使用成績調査
5) 調査実施中

申請部門は同一部門の中で情報を共有し、業務を遂行するという趣旨に基づき、2013(平成25)年7月1日に、薬事部を新設し、品質保証部から薬事室を移管して薬事管理課へ改称、品質保証第2課の一部を移管して品質情報課を設置した。また、医薬開発部から開発薬事課を移管して3課体制とした。



新しく発足した薬事部の風景

その後、2014(平成26)年11月1日には、信頼性保証部門組織の見直しに伴い、薬事部の品質情報課を品質保証部に移管、品質保証部の医薬監査課(同2014年4月1日に医薬監査室を改称)を薬事部に移管し、3課体制(開発薬事課、薬事管理課および医薬監査課)となった。

なお、医薬監査課の設置は以下の経緯である。1982(昭和57)年3月、新医薬品の承認申請に添付される動物実験データなど(安全性に関する非臨床試験)の信頼性確保を目的とした「医薬品の安全性試験の実施に関する基準(Good Laboratory Practice:GLP)」が公表された。それに先立ち、当所では同1982年1月に「GLP検討委員会」を発足させ、菊池研究所の開設を機に、1985(昭和60)年10月1日、菊池研究所に臨床病理部を新設した。1989(平成元)年4月1日には、GLP対応の一環として医薬監査課の前身であるQAUを設置し、「GLP調査」業務を開始した。1990(平成2)年4月1日には、上記のとおり医薬情報室とともに薬事部を構成することとなり、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)」の施行に合わせ「GCP自主監査」業務を開始した。1997(平成9)年7月1日には薬事部医薬監査室と改称し、2003(平成15)年5月1日の薬事部の消滅時には品質保証部に移管した。2014(平成26)年4月1日、医薬監査課とさらに改称ののち、同2014年11月1日に薬事部に組み入れた。

(2)薬事部のミッション

①製造販売承認申請、一部変更承認申請などの承認取得

申請前に当局(医薬品医療機器総合機構、動物用医薬品検査所)との相談制度を利用し、承認申請書の添付資料となる試験成績について、事前協議を行い、審査時に追加資料を要求されることなく、所定の期間内に承認を取得し、スムーズな製品上市につなげる。

また、今後申請が予定されている開発品目への薬事的支援を行うとともに、承認申請書の記載内容のレベルアップを図り、円滑な当局審査が実施されるよう努める。

②薬制業務の適切な実施

医薬品製造販売業許可更新、医薬品製造業許可更新、GMP適合性調査申請、および原薬などに係る薬事手続きを的確に実施し、医薬品の製造、供給体制を滞りなく維持していく。

③薬事規制の遵守状況の調査、監査などの実施

人体用医薬品および動物用医薬品のGLPおよびGCP規制に対する遵守状況の調査、監査を適切に実施し、製造販売承認申請書に添付する各資料の信頼性確保を図っていく。また、承認された品目については再審査申請に係る業務のGPSP規制遵守状況および製造販売に係る業務においてはGQPおよびGVPの各規制の遵守状況を点検し、当所における各業務の薬事規制の遵守を適切に確保していく。

医薬品の製造販売承認、製造業許可などに関する法規制は絶えず動いている。よってその動向を常に見据え、迅速な法規対応を進めていく必要がある。また、所内の研究部および製造部と

十分なコンタクトを保ち、迅速な製造販売承認の取得を目指していく必要がある。

(3)化血研を取り巻く規制環境の変遷

①薬事法改正の変遷

現行医薬品医療機器等法(2014〈平成26〉年11月25日に薬事法を改称)は1961(昭和36)年2月1日に施行(1960年8月10日公布)されたが、その直後から、サリドマイド事件を契機とした医薬品の安全対策の重要性が、またビタミン剤・肝臓薬などの薬効に関連した有効性評価の重要性が注目されるところとなり、1967(昭和42)年に審査の厳格化および安全対策の強化が図られ、1971(昭和46)年には行政指導として医薬品再評価が実施されることとなった。

品質の確保については「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」(GMP)が1976(昭和51)年から実施された。1983(昭和58)年に「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」(GLP)、1990(平成2)年10月に「医薬品臨床試験の実施の基準」(GCP)、1991(平成3)年4月には「医薬品の市販後調査の基準」(GPMSP)が制定された。1993(平成5)年10月には希少疾病用医薬品などの研究開発の促進、審査事務の改善などを図るため薬事法の一部改正が施行された。その後、2002(平成14)年には、生物由来製品の安全確保対策の充実、市販後安全対策の充実と承認・許可制度の見直しなどを主な目的とした改正薬事法が成立した。

2005(平成17)年4月1日には、改正薬事法が全面施行され、製造販売承認制度が導入された。製造販売業の許可要件として「製造販売後安全管理基準」(GVP)、「品質管理基準」(GQP)が規定され、また、総括製造販売責任者、安全管理責任者、品質保証責任者の設置、遵守事項なども定められた。国際的に整合性のとれた承認審査制度を運用するため、「原薬等登録原簿(マスターファイル:MF)制度」が導入され、GMP適合性調査が承認要件となった。なお、従来のGPMSPから、GVP並びに「製造販売後の調査及び試験の実施基準」(GPSP)に改定された。

2007(平成19)年には新医薬品のうち、既に製造販売の承認を与えられている医薬品と有効成分が異なる医薬品(希少疾病用医薬品を除く)の再審査期間が6年間から8年間とされ、また、後発医薬品の薬価基準収載が年1回から年2回とされた。

2013(平成25)年11月27日には、「薬事法等の一部を改正する法律」が成立し、「薬事法」は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(医薬品医療機器等法)と改められ、2014(平成26)年11月25日に施行された。

当所を取り巻く主な法規制の変遷を「**表2:法規制の変遷**」として、章末に記載する。

②動物用医薬品の規制動向

2014(平成26)年現在、動物用医薬品に係る「薬務行政」は、「農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課」並びに「同省動物医薬品検査所」により運営が行われている。前者は動物用医薬品の製造販売業、製造業の許可、薬事監視・指導などを行い、後者は動物用医薬品の承認審査、再審査・再評価、GMP適合性調査、国家検定、技術的指導などを行い動物薬事に関する技術的対応機関としての機能を有する。

品質の確保に係る規制として、動物用医薬品では1969(昭和44)年に発出されたWHO勧告の動物用医薬品に係る内容を踏まえ、社団法人動物薬事協会(後に、公益社団法人日本動物用医薬品協会)による実態調査・基準内容の検討に基づき基準案が作成された。1986(昭和61)年にその基準案に基づく農林水産省畜産局長通知が発出され、各所社の自主的な対応の後、1991(平成3)年に「動物用医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」(動物GMP)が新たに省令化され施行された。

安全性に関する非臨床試験に係る規制としては、1997(平成9)年に「動物用医薬品の安全

性に関する非臨床試験の実施の基準」（動物GLP）が省令化された。

また、臨床試験の実施に係る「動物用医薬品の臨床試験の実施の基準」（動物GCP）並びに市販後調査に係る「動物用医薬品の市販後調査の基準」（動物GPMSP）についても、1997（平成9）年に各々省令化された。

さらに、2005（平成17）年4月の改正薬事法の全面施行時においては、人体用医薬品と同様に「製造販売後安全管理基準」（動物GVP）、「品質管理基準」（動物GQP）が製造販売業許可の要件とされ、総括製造販売責任者、安全管理責任者、品質保証責任者の設置、遵守事項なども定められた。なお、動物GVPは動物GPMSP規制内容のうち安全管理に係る規制部分が分割されたもので、製造販売後調査に係る規制部分については「製造販売後調査及び試験基準」（動物GPSP）として公布、施行された。動物用医薬品の薬務規制は、人体用医薬品の規制に同調しつつ、動物用医薬品の有効性・安全性の確保、食の安全の確保などを目的として種々の改変が実施された。

（4）薬事規制動向への対応

①生物由来原料基準への対応

生物由来原料基準は、2003（平成15）年5月20日に制定された。その制定の目的は、「人その他の生物（植物を除く）に由来する原料又は材料について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準を定めることにより、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保すること」とされた。

生物由来原料基準が制定される以前に製造承認を取得していた製品については、2003（平成15）年10月29日までに本基準への適合を明確にするための一部変更承認申請（いわゆる法生申請）を行う旨の通知が発出された。法生申請においては、当該基準の対象となるヒトまたは動物由来の原材料から製造される原料または材料を使用した製品について、生物由来原料基準への適合を明確にするために、由来動物、使用部位、健康なヒトまたは動物由来であること、実施した検査項目と検査方法、病原体の不活化／除去処理方法の記載が求められた。さらに、ウシ等由来原料については、原産国を記載するとともに、反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないことを明記することが求められた。

これら既存製品の法生申請の審査では、ワクチンの製造に用いる種ウイルスや細菌（シード）の調製記録、製造に使用された原料の製造記録までトレースが要求された。20年以上も前に製造されたマスターシードなどでは、その製造記録などを基に原料メーカーの製造条件やウイルス安全性情報を入手しなければならず、長期間を要した。当該情報の入手が難しい場合は、原料メーカーを訪問した上で監査にて確認するなど多くの労力と時間を要した。

さらに、2009（平成21）年には「生物由来原料基準に規定する原材料の取り扱い」および「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」の通知が発出され、副次原料やマスターシードなどの取扱いが明確となった。すなわち、使用原料が生物由来原料基準を満たしていないものについては、不活化ワクチンであっても製造工程中でのウイルスクリアランスデータの提出や製造工程中での迷入ウイルス否定試験の追加などが必要となった。当所では、これらの対応を通じて多くの情報やノウハウを蓄積することができた。

②CTD申請への対応

CTD（コモン・テクニカル・ドキュメント：国際共通化資料）は、承認申請書に添付すべき資料の編集作業の重複を軽減し、また日米EUにおける新医薬品に係る情報交換を促進することにより、有効かつ安全な新医薬品の迅速な提供に資す

ることを目的として、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)において合意されたものである。

日本では、2003(平成15)年7月からCTDによる新薬申請が義務化され、当所では、2004(平成16)年4月に「アナクトC」(電撃性紫斑病適応追加)で初めてCTD申請を行い、以降、多くの品目でCTD申請を行った。

さらに、新薬申請はほとんど「電子化CTD(eCTD)」申請に移行し、近く義務化される予定である。eCTDは、CTD第3部～第5部の紙印刷が不要となること、また、リンク作成により資料参照が容易となることなどのメリットがあり、CTDの品質向上、内容の充実、審査業務の効率化および申請準備作業の効率化が期待されている。当所では、2014(平成26)年9月に狂犬病ワクチン「Rabipur」のeCTD申請を実施した。

③2005(平成17)年薬事法改正への対応

2005(平成17)年4月施行の改正薬事法により、「製造販売業許可」、「製造販売承認」が新設された。製薬会社は、医薬品の製造販売承認および製造販売業許可を取得し、自分の工場で製造しなくても、他のメーカーに製造を全面委託することが可能となった。

さらに、改正薬事法で製造販売承認書に求められる記載事項が変更されたことに伴い、新たな記載方法に適合するよう旧承認書の記載事項を整備して届出を提出することが必要となった。この対応のため、2007(平成19)年9月、所内に記載整備ワーキンググループ(第1製造部、第2製造部、製剤部、品質管理部および品質保証部)を設置し、具体的な作業を開始した。翌2008(平成20)年に乾燥細胞培養痘そうワクチンとボルヒールの記載整備届を提出した。この2製剤を先行事例として他の製剤に展開し、2009(平成21)年8月に残りの53製剤全てについて記載整備届出書を提出した。

④販売名変更代替新規申請への対応

類似名称の医薬品を取り違えることなどによる医療過誤を防止するために、販売名を適切なものに変更するよう2000(平成12)年に通知が出された。その後、業界としての取組みは進まなかったことから、日薬連は各企業に対して早急な対応を促す通知を発出した。このような状況を踏まえて、当所は2007(平成19)年に対象製剤の販売名変更代替新規申請を行い、承認取得後、順次新販売名に変更した。

新販売名の規定は、「ブランド名＋剤型＋含量」を原則とすることとされた。以下にベニロンの例を示す。

〈例〉旧販売名:「献血ベニロン」⇒新販売名:「献血ベニロン静注用2500mg」

＜資料編＞

【薬事規制に関わる参考情報】

1. 日本薬局方と生物学的製剤基準

1)日本薬局方

日本薬局方の初版は、1886(明治19)年6月25日に発布され、翌1887(明治20)年の7月に施行された。日本薬局方は薬事法第41条に基づき、「医薬品の性状及び品質の適正を図るため」に薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、厚生労働大臣が定め、公示される。医薬品の開発・試験技術の向上に伴って改訂が重ねられており(かつては10年に一度、1976〈昭和51〉年の第九改正から5年に一度、1986〈昭和61〉年の第十一改正から追補も発行)、2015(平成27)年時点での最新版は、2011(平成23)年3月に公示された第十六改正日本薬局方である。収載された薬品数は、初版では468、第十六改正では1,764である。

日本薬局方の第14改正、15改正、16改正

また、日本薬局方には、医薬品の試験に用いるさまざまな試験方法が定められている。「一般試験法」として、窒素定量法などの化学的試験法、クロマトグラフィーや分光学的測定法などの物理的試験法、エンドトキシン試験法や無菌試験法などの生物学的試験法／生化学的試験法／微生物学的試験法、注射剤の採取容量試験法などの製剤試験法、容器・包装材料試験法および標準品などが掲載され、「参考情報」としては、日本薬局方生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件、培地充てん試験（プロセスシミュレーション）など、さまざまな情報が掲載されている。

医薬品の開発や製造、販売がグローバル化する中、1990（平成2）年、欧州評議会の欧州医薬品品質部門、日本の厚生労働省および米国薬局方の代表者によって構成される三極薬局方検討会議が設立され、三極（米国、欧州、日本）の間で薬局方の調和が進められた。なお、調和の進捗状況は2003（平成15）年11月に設立されたICH Q4B専門作業部会によって、適宜報告されている。2013（平成25）年3月に「エンドトキシン試験法」、2014（平成26）年4月に「製剤均一性試験法」が施行された。

2）生物学的製剤基準

ワクチンや血液製剤などの生物学的製剤に関する基準は、1949（昭和24）年5月に「百日咳ワクチン基準」が制定されて以降、個別に制定され、製造法、試験法などには技術的な相違があり、用語の統一も成されていなかった。より良い品質のワクチン供給を図るため、中央薬事審議会の下、1968（昭和43）年から検討が進められ、1971（昭和46）年7月17日、厚生省告示第263号として「生物学的製剤基準」が公示された。この基準の主要部分は、「まえがき」、「通則」、「医薬品各条」および「一般試験法」からなり、「通則」にはこの基準の性格、各製剤に共通の用語・記号などの定義が記載され、「医薬品各条」には製剤毎に、原材料や製法に関する規格、原液や最終バルクなどの試験・規格など、また貯法や有効期間などが記載された。「一般試験法」には各製剤に共通した試験法、標準品や参照品など、また試薬・試液などが記載された。

その後、1985（昭和60）年10月2日と1993（平成5）年10月1日には、生物学的製剤に関する技術の急速な進歩と試験法の発達などの状況に対応して全面改正された。

さらに、薬事法の改正、生物由来原料基準の制定、日本薬局方並びにWHO基準などの国際的な基準との整合性を確保する観点から見直しが行われ、2004（平成16）年3月に全面改正され、2013（平成25）年9月12日に一部改正された。当所では改正内容の取込みと必要な一変申請や軽微変更届出を行った。

＜大改正の概要＞

①1985（昭和60）年10月の生物学的製剤基準改正

1971（昭和46）年に制定されて以来全般的な見直しが行われておらず、その後の生物学的製剤に関する技術の急速な進歩および試験法の発達などの情勢に対処し、時代に即した基準とするため全面改訂された。例えば以下のような改訂が実施された。

・HBs抗原陽性の血液は血液製剤の原料としてはならない旨明記された。
・一般試験法については全面的な検討が行われた。

②1993(平成5)年5月の生物学的製剤基準改正

前回改正後の技術進歩、各種新試験法の開発などにより時代に即した改善が求められるようになった。このような状況に対処するため全面改訂された。例えば以下のような改訂が実施された。

・通則の力価については標準品との比較により定めることを原則とし、国際標準品のあるものについては、国際単位と力価の関係が明記された。
・血液製剤総則については採血時に行わなければならない試験から梅毒血清学的試験を削除し、抗HIV抗体および抗HCV抗体の試験が追加された。また、HBs抗原、抗HIV抗体または抗HCV抗体が陽性の血液は、医薬品各条で規定するものを除き、血液製剤の原料として用いてはならないこととされた。

③2004(平成16)年3月の生物学的製剤基準改正

生物学的製剤の製造管理・品質管理技術の向上に鑑み、試験内容の簡素化・合理化を図るとともに、科学技術の進歩に即した試験方法などへの対応および日本薬局方や諸外国における同様の基準との整合性を図ることを目的とし、所要の変更・整備が行われた。

また、人または動物の生物由来原料を用いた各種の製品における安全性の確保が薬務行政の重要な問題として取り上げられ、その結果、2005(平成17)年4月1日に「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律」が施行された。この法律に則した「厚生労働大臣が指定する生物由来製品及び特定生物由来製品」および「生物由来原料基準」の2つの告示が公表されると同時に、「生物学的製剤基準」は、「生物由来原料基準」に統合された従来の原材料の選択基準に係る部分が削られ、製品各条に係る基準という性格のものとして改めて整理された。改正薬事法の下で、「生物学的製剤」という用語も血液製剤、ワクチン、抗毒素などの製品に対して残ることとされた。

3)動物用生物学的製剤基準

動物用生物学的製剤基準(以下、当基準)は、医薬品医療機器等法(旧薬事法)に基づき動物用ワクチンなどの生物学的製剤の製法、性状、品質、貯法などについて規定するために定められた基準であり(農林水産省告示)、わが国で流通・販売される動物用ワクチンなどは、当基準に適合しなければならない。

当基準は、これまで以下の経過で公布、改正された。

① 1972(昭和47)年2月:基準制定(血清8種類、ワクチン29種類および診断液18種類の計55種類を収載)
② 1987(昭和62)年5月:第一次全面改正(製法などにGMPの趣旨を取り込み、血清6種類、ワクチン42種類および診断液22種類の計70種類を収載)
③ 1989(平成元)年7月:再審査が終了したワクチンを医薬品各条に収載するための基準の一部改正(以後、逐次、再審査終了ワクチンを製剤基準に追加収載)
④ 2002(平成14)年10月:第二次全面改正(血清7種類、ワクチン108種類、診断液23種類の計138種類を収載)
⑤ 2008(平成20)年3月:シードロットシステムの導入のため、通則、一般試験法および規格についての一部改正

1987(昭和62)年5月の当基準の全面改正においては、動物用生物学的製剤の製法などにGMPの概念が導入された結果、その前後で国家検定合格率が上がり、わが国で流通・販売される動物用ワクチンなどの製品品質が向上したとの行政側判断が行われた。

2008(平成20)年3月に導入されたシードロットシステムは、動物用ワクチンの製造および品質管理制度の一つであり、ワクチンの品質検査において従来から重きを置いていた最終小分製品の検査に加え、製造用のウイルス株、細菌株、培養細

胞などのシード（上流段階）に関する規格を定め、製造工程における継代数の制限や検査・記録などを行うものである。このシステムの導入に伴い、シードロットシステムを適用し承認された生物学的製剤は、法定伝染病に対するワクチン、狂犬病予防法に基づいて使用されるワクチンおよび再審査が終了していないワクチンを除き、国家検定対象から除外された。

当所においては、2010（平成22）年から2014（平成26）年にかけて積極的にシードロットシステム適用のための承認申請を行い、33品目について承認を得た。33品目のうち17品目については国家検定が免除され、製品の出荷までの期間が短縮し、さらに国家検定費用が生じないこととなった。国家検定が免除されない残りの16品目についても、国家検定試験項目がウイルス含有量試験などの主要試験項目のみとなり、国家検定試験項目削減に伴い検定費用が減免された。シードロットシステム適用により、生産コスト、自家検査コストの削減に大きく結びついた。

表2:法規制の変遷

年度	薬事法、関連基準等	GMP・GQP	GVP・GPSP	当所での対応
昭和36年(1961年)	現行薬事法公布・施行			
昭和37年(1962年)		アメリカでGMP制定		
昭和42年(1967年)			副作用企業制度発足	
昭和46年(1971年)	生物学的製剤基準制定			生産管理部に品質管理試験を行う検査課設置
昭和51年(1976年)		GMP通知による行政指導開始		
昭和54年(1979年)	薬事法改正(再審査・再評価制度、企業の報告義務化等)			営業部にて副作用企業報告等への対応を開始
平成55年(1980年)		GMP省令化	副作用企業報告制度開始	
昭和57年(1982年)				GMP運用開始
昭和63年(1988年)			GPMSP公表	GPMSP 対応部署として医薬情報室を新設
平成 5年(1993年)	生物学的製剤基準改正		GPMSP通知施行(新医薬品対象)	
平成 6年(1994年)		GMPの製造業 許可要件化	副作用報告基準の見直し GPMSP改正 (全医療用医薬品対象)	
平成 8年(1996年)	薬事法改正(企業の感染症報告・海外措置報告の義務化) セラチン削除指導			ゼラチン削除製剤の開発と申請
平成 9年(1997年)		治験薬GMP及び生物学的製剤等GMP(通知)	GPMSP省令化 企業の感染症報告・ 海外措置報告制度の開始	K–治験薬GMPの導入
平成10年(1998年)	チメロサール削減 通知	GMP査察開始 (通常査察)		チメロ削減製剤の開発と申請
平成13年(2001年)			GPMSP改正 (市販直後調査の導入)	
平成14年(2002年)	薬事法改正(承認許可制度見直し、生物由来原料の安全性確保等)	GMP改正	医師・薬剤師の 副作用報告の開始	
平成15年(2003年)	生物由来原料基準施行 ウイルスバリデーション 基準施行		感染症定期報告制度 の開始	ヒト・動物由来原材料の安全性への対応強化、法生申請開始
平成16年(2004年)	生物学的製剤 基準改正	GQP省令化	GVP省令化 GPSP省令化	
平成17年(2005年)	薬事法改正(承認許可制度見直し、生物由来原料の安全性確保等)の全面施行	GMPの製造販売承認要件化GQP施行	GVP施行 GPSP施行	GQP・GVP・GPSP運用開始 輸出製剤GVP対応 製造業と製造販売業の分離 医薬安全管理部新設
平成21年(2009年)				製造販売承認書記載整備
平成22年(2010年)			医薬品リスク管理計画 (RMP)の指針・策定	RMP対応開始
平成24年(2012年)		感染研SLP制度導入		SLP対応
平成25年(2013年)		GMP省令改正(PIC/S)	GVP省令改正 GPSP省令改正	CAPA導入 GMP・GVP・GPSPの各省令の改正に対応した所内システムの運用を開始
平成26年(2014年)	薬事法改正 (法名改正*、 安全対策強化等)施行		医薬品リスク管理計画 (RMP)施行	

*法名改正:「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(医薬品医療機器等法)

第9章
営業部門のこの20年の歩み
［1996（平成8）年～2015（平成27）年］

1. 営業部門の組織および販売体制の変遷

1）営業部門の組織の変遷

1950（昭和25）年10月3日、熊本県下の販売網として、本所（京町研究所）内に当所全額出資の細菌製剤販売株式会社（細販）を設立、1952（昭和27）年10月2日には、福岡県・沖縄県内の販売網として、福岡市に化血研製剤販売株式会社を設立した。さらに1953（昭和28）年5月25日、関東以北の販売網として、東京事務所から販売部門を分離し、東京都港区白金台に株式会社化血研を設立した。

1954（昭和29）年10月13日に大阪連絡所を設置、その後1961（昭和36）年7月20日に大阪事務所を開設した。また、1955（昭和30）年2月16日、長崎連絡所を設置、その後同1955年7月5日に長崎出張所を開設した。

1971（昭和46）年12月21日の抜本的な組織改編により、初めて組織上に営業部が登場した。当時は、細販販売課、長崎出張所、大阪事務所、販売課および営業企画課を組織した。

1973（昭和48）年12月4日、細販販売課を分離し、細菌製剤販売株式会社営業部販売課として統合した。

1977（昭和52）年6月1日、営業部販売課を販売第1課と販売第2課へ分割し、翌1978（昭和53）年8月1日には販売第1課、販売第2課および営業企画課をそれぞれ営業第1課、営業第2課および学術課へ改称した。

1990（平成2）年4月1日、部門制が導入され、営業部門営業部は、営業第1課、営業第2課、学術課、営業管理課、大阪支所、長崎支所および配送センターを組織した。

翌1991（平成3）年4月1日、営業部の営業第1課、大阪支所および長崎支所の3部署を（株）化血研に移管した。同1991年7月1日には、配送センターを営業管理課に統合、営業第2課を分割して医薬第1課と医薬第2課とし、学術課を学術第1課へ改称して、学術第2課を新設した。

1993（平成5）年6月1日には、（株）化血研の各出先の名称を、東京支店、大阪支店、福岡支店および長崎支店に改称した。

1996（平成8）年3月4日、同1996年4月1日に九州外の人体用ワクチン販売を藤沢薬品工業株式会社（後に、アステラス製薬株式会社）へ委託するのに合わせ、販社への学術支援強化を目的に、営業部に学術第3課を新設した。

1999（平成11）年4月1日、（株）化血研の事業を財団へ移管（解散は同1999年9月6日）するのに伴い、営業部門を1部体制から3部体制とし、営業管理部（営業企画課、学術第1課、学術第2課および学術研修室）、第1営業部（医薬第1課、医薬第2課、エリア学術第1課およびエリア学術第2課）および第2営業部（業務課、営業第1課、営業第2課、東京営業所、大阪営業所、福岡営業所および長崎出張所）とした。翌2000（平成12）年7月1日には、第1営業部にワクチン推進課を新設し、また第2営業部から福岡営業所と長崎出張所を第1営業部へ移管した。

2003(平成15)年11月1日、営業管理部に業務管理課、学術第3課および学術推進課を新設した。

2010(平成22)年2月1日、第2営業部の大阪営業所を廃止した。翌2011(平成23)年1月1日、第1営業部にベニロン推進課を新設した。同2011年3月1日には、第1営業部の福岡営業所を廃止した。

2013(平成25)年7月1日、第2営業部の業務課を廃止し、企画推進課および学術課を設置した。翌2014(平成26)年1月1日には、第1営業部に血友病学術課を新設した。

同2014(平成26)年4月1日、製造、開発および営業の機能を統合した事業部門制を導入するのに伴い、ワクチン事業部門、分画事業部門および動物薬事業部門にそれぞれ営業部を設置した。ワクチン事業部門営業部は、営業管理課、プロダクトマーケティング課、東日本学術課、西日本学術課、九州学術課および長崎出張所を組織し、分画事業部門営業部は、営業管理課、プロダクトマーケティング課、血友病学術課、ベニロン学術課、エリア学術課、九州学術第1課および九州学術第2課を、また動物薬事業部門営業部は、営業管理課、営業第1課、営業第2課、東京営業所およびテクニカルサポート課を組織した。

2)市場環境の変化に対応した販売体制の変遷

(1)人体用ワクチンの販社委託

1994(平成6)年の予防接種制度改正により、定期接種において義務規定から努力義務規定(勧奨接種)となった。インフルエンザワクチンにおいては個人の責任で予防するという考えを取り入れ、定期接種から任意接種へと変更になった。医療を受ける個人の意思を尊重する流れの中で、接種形態も集団から個別接種へと移行していった。

1996(平成8)年4月、九州外の人体用ワクチン販売を藤沢薬品工業(株)へ委託し、フジサワブランドとして販売を開始した。それに先立ち、同1996年3月4日には、販社の学術支援強化を目的に、営業部内に学術第3課を新設し、学術支援活動をスタートさせた。

当時は、ワクチンの副反応問題が社会問題としてクローズアップされ、国民世論が予防接種そのものに対して後ろ向きで、予防接種率は極端に低下し、人体用ワクチン事業はまさに冬の時代でもあった。

また、1990年代後半から、添加物、特に安定剤として広く添加されていた「ゼラチン」によるアレルギー、アナフィラキシー・ショックの問題や水銀化合物であるチメロサールによる副反応問題が発生し、各所社が競ってゼラチンフリーおよびチメロサールフリー製剤の開発で凌ぎを削った。当所でも、ゼラチン削除、チメロサール減量の改良が進められ、1997(平成9)年度にDPT(ジフテリア・百日せき・破傷風)関連製剤の改良品に切り替えた。さらに、チメロサールフリー化への対応と利便性向上を目的に、各所社がシリンジ製剤化を進め、2003(平成15)年頃からDPT製剤やインフルエンザワクチンのシリンジ製剤が市場へ導入されるようになった。

2010(平成22)年10月、化血研が単独で販売・販促活動を行っていた九州エリアにおいて、当所とアステラス製薬(株)は、両社による共同販促活動を行うコ・プロモーション体制に移行した。それまでは、化血研ブランドとアステラスブランドが存在していたが、これにより全国統一ブランドが実現した。

2011(平成23)年4月、「乾燥組織培養日本脳炎ワクチン」(販売名:「エンセバック」)を上市、さらに翌2012(平成24)年10月には、「沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン」(販売名:「クアトロバック」)を上市し、人体用ワクチン部門の飛躍的成長に大きく貢献した。

(2)MR資格認定制度

1965(昭和40)年頃から1980年代にかけて、医薬品市場は過度の「添付販売」や「景品販売」あるいは接待が行われ、熾烈なシェア争いが繰り返されていた。そのため、医薬品本来の品質・

有効性・安全性とは無関係に医薬品が処方されたケースもあり、製薬企業への批判が集まった。

製薬業界は、1976(昭和51)年に「倫理コード」を定め、1979(昭和54)年には自主規範として策定した「MR教育研修要綱」に基づいて研修制度を開始した。1991(平成3)年には、製薬業界において「プロパー」という呼称を「MR」(Medical Representatives:医薬情報担当者)に変更した。翌1992(平成4)年には、1991(平成3)年に改正された独占禁止法の施行により、MRの納入価格への関与が禁止され、流通と医療機関との自主性によって価格が決定される仕組みへと業界のシステムが変更された。

日本製薬工業協会(製薬協)は、自主規制のルール作成に取り組み、1993(平成5)年に「医療用医薬品プロモーションコード」を作成した。その中で、MRの行動基準が示され、MRは、医薬品の適正使用のため医薬品の品質、有効性、安全性などに関する情報の提供、収集および伝達を主な業務として担当することになった。

1994(平成6)年、「医療におけるMRのあり方検討会報告書」(厚生省薬務局長私的検討会)が公表され、MRの資質向上に資格認定が必要と示唆された。これを受け、同1994年、製薬業界で「MR資格認定制度検討会」が発足し、MR資格認定制度の検討が開始された。

翌1995(平成7)年には同検討会の報告書が公表され、公正な第三者機関によるMRの認定制度が必要と結論された。1997(平成9)年、「財団法人医薬情報担当者教育センター(MR教育センター)」が設立され、同1997年12月、全国11地区において第1回MR認定試験が実施された。当所からは13人が受験し、全員が合格した。

その後、翌1998(平成10)年から2000(平成12)年までは年に2回MR認定試験が実施されたが、2001(平成13)年以降は、年に1回(12月)、東京と大阪の2地区で実施されている。当所からは毎年受験しており、2014(平成26)年度までに、140人が試験に合格し、MRの認定を受けている(図1)。

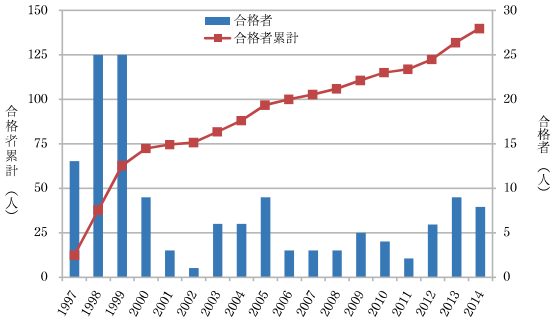


図1：年度別MR認定試験合格者および累計

MR認定試験科目は、「疾病と治療」、「薬理学」、「薬剤学」、「医薬概論」、「PMS(Post Marketing Surveillance:市販後調査)」および「添付文書」の6科目で始まったが、2012(平成24)年度からは、「医薬品情報」、「疾病と治療」および「医薬概論」の3科目に統合された。

MR資格の有効期間は5年間となっており、化血研内で実施しているMR認定研修を受講し、5年間の認定研修終了報告により更新される。所内MR認定研修は、第1回MR認定試験に向けて、1995(平成7)年、当所営業部内に教育研修チームを発足させ、1999(平成11)年4月には営業管理部に学術研修室を設置した。2003(平成15)年11月に学術推進課に改称し、2014(平成26)年4月1日の組織改編時に、人事部人材開発課に業務を移管した。

また、財団法人医薬情報担当者教育センター(後に、公益財団法人MR認定センター)は、MRが医薬品の普及と適正使用を推進して、医療の一端を担うという使命が果たせるよう、MR教育研修と認定試験制度に基づく事業を行ってきた。2007(平成19)年12月で創立10周年を迎え、その記念事業の一環としてMR懸賞論文を募集し、審査の結果、当所営業部MR中野智己が九州大学病院での注射用アナクトC投与をテーマにした「命に関わる仕事に触れ」で、応募総数128編(企業数38社)の中から特選(2人)の一人として受賞した。

受賞論文は論文集として出版され、メディアや薬系大学への広報活動並びに製薬企業の研修資材として活用されている。(本誌第9章末に、受章論文『命に関わる仕事に触れ』を掲載)

MR論文コンクール表彰式

(3)株式会社化血研の設立と解散

(株)化血研の設立を遡れば、1950(昭和25)年10月3日に財団法人化血研が熊本県下の販売網として細菌製剤販売株式会社を設立し、次いで1952(昭和27)年10月2日に福岡県および沖縄県内の販売網となる化血研製剤販売株式会社を設立、翌1953(昭和28)年5月25日には(財)化血研の東京事務所から販売部門を分離独立すべく、(株)化血研(静岡県および長野県より東のエリアを担当)をいずれも(財)化血研の100%出資で設立したことに端を発する。

その後、(財)化血研の業容拡大に伴い、その3社は主に人体用・動物用ワクチンの販売を担当して発展してきたが、合理的経営を推進するために3社の組織機能を全面的に統合し、1987(昭和62)年10月1日に「株式会社化血研」として再スタートした。(株)化血研の販売網以外のエリアについては、(財)化血研の営業部が営業部第1課、大阪支所、長崎支所として管轄していたが、さらに効率よい運営を目指して、1991(平成3)年4月1日に、(株)化血研に営業部の営業第1課、大阪支所および長崎支所を統合して全国全域に拡大した。

1996(平成8)年9月に「公益法人の設立許可及び指導監督基準」が閣議決定され、さらに翌1997(平成9)年12月の指導監督基準の改定により「公益法人は株式保有原則禁止」が打ち出され、当所もその対象となった。持ち株子会社保有が禁止なら売却か解散かしか選択肢がなく、所内に1998(平成10)年1月に発足した公益法人問題委員会でさまざまな側面から議論を重ねた。

その結果、(株)化血研から(財)化血研へ事業を移管することになり、1999(平成11)年4月に商法上の「財団への営業譲渡手続き」によって行われ、同1999年5月の定時株主総会において9月に解散することが決議された。そして、同1999年9月6日、「株式会社化血研」は49年にわたる歴史に幕を閉じた。(株)化血研の業務が(財)化血研に事業移管された4月1日には、営業部を1部体制から3部体制として運営することとなった。分画製剤と人体用ワクチンの販売担当が第1営業部、動物薬の販売担当が第2営業部、物流・学術などのスタッフを営業管理部として組織した。

解散前後の(株)化血研および移管後の販売体制の変遷を以下にまとめた。

- 1995(平成7)年4月:中国および四国9県のエリアを福岡支店から営業1課、大阪支店に移管
- 1995(平成7)年7月:東北駐在所閉鎖
- 1996(平成8)年4月:九州以外の人体用ワクチンを藤沢薬品工業(株)に販売委託、(株)化血研の主な業務は、九州外が動物薬の販売、九州内は人体用ワクチンおよび動物薬の販売を担当
- 1999(平成11)年4月:(株)化血研の業務を財団に移管(第2営業部が発足し、営業第1課、営業第2課、長崎出張所、福岡営業所、大阪営業所および東京営業所の6拠点体制)
- 1999(平成11)年9月:(株)化血研解散
- 2000(平成12)年7月:九州内の人体用ワクチンの営業を第1営業部ワクチン推進課に移管し、第2営業部は動物薬に専業化(福岡営業所と長崎出張所は第1営業部へ、動物薬は営業第1課、営業第2課、大阪営業所、東京営業所の4拠点体制)
- 2010(平成22)年2月:大阪営業所を廃止し3所課体制に(旧大阪営業所エリアを営業第2課へ、営業第2課の北部九州エリアを営業第1課に再編)
- 2010(平成22)年4月:大日本製薬(株)との小動物製剤の販売提携を解消し、狂犬病TCワクチン“化血研”も自販に
- 2010(平成22)年7月:物流機能は、1999(平成11)年当時の本所、長崎出張所、福岡営業所、

大阪営業所および東京営業所の5拠点から、本所および東京営業所の2拠点に完全に集約

・2010（平成22）年12月：これまで一部の動物用製剤を販売委託していたDSファーマアニマルヘルス（旧：大日本製薬株式会社）との動物用製剤の販売契約を解消

（4）九州エリアにおけるコ・プロモーションの開始

九州エリアにおいては、これまで化血研が単独で販売・販促活動を行ってきたが、当所の営業基盤と販社の営業力のシナジー効果発現を期待して、化血研／販社のコ・プロモーション体制で行うことになった。アステラス製薬（株）とは、2010（平成22）年10月から「人体用ワクチン」および「血漿分画製剤」を対象品目として、帝人ファーマ株式会社（旧帝人株式会社）とは、翌2011（平成23）年4月から「献血ベニロン」および「アナクトC」を対象品目として、共同販売促進活動を展開する体制となった。この体制により、従来からの高いシェアに加えて拠点医療機関に対する高いMRカバー率や卸に対する各種施策の展開が可能となった。

さらに、従来は化血研ブランドと販社ブランドに分けて包装していたが、これ以降は販社ブランドのみに統一され、包装の効率化、ブランドを分けることに伴う廃棄ロスの減少、九州卸受発注・配送業務の削減にも効果をもたらした。

また、販社への完全販売委託ではなく、コ・プロモーションとすることにより化血研営業力の維持・拡大も図ることができた。

なお、抗悪性腫瘍剤「コホリン」は、2011（平成23）年4月から九州エリアにおいても、本州地区と同様に日本化薬株式会社に販売委託することとなった。

2. それぞれの事業部門における対応

1）分画事業部門

この20年間の血漿分画製剤の売上げは、薬価改定、適正使用の強化、他社同種同効品の上市または適応追加およびDPC／PDPS（診断群分類包括評価、2003〈平成15〉年開始）の影響がある中で大きな増減は無いが、2006（平成18）年度以降は漸減傾向である（図2）。そうした中、2014（平成26）年11月に上市した国産初の血友病インヒビター製剤である「バイクロット」には売上げの反転を期待したい。

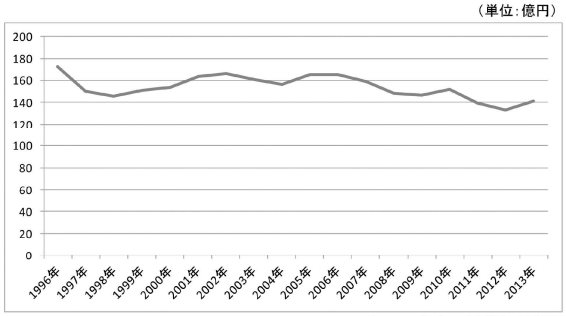


図2：分画製剤の年度別売上推移（1996年～2013年）

当所の血漿分画製剤の主力製品は、ベニロン、ボルヒール、血液凝固因子製剤とアルブミン製剤である。この20年間の中で、「ベニロン」は適応追加取得、「ボルヒール」は塗布器具の開発・改良や効果的な塗布方法の提案型プロモーションを図り、また国内自給の流れの中で大きく販売数量を伸ばしてきた一方、2年毎に実施されている薬価改定の影響を大きく受けている。両製品の2015（平成27）年時点での薬価は、1996（平成8）年度の薬価の約2／3まで低下している。また血液凝固因子製剤は、遺伝子組換え製剤の上市、アルブミン製剤は、DPC／PDPSと適正使用の強化が大きく影響し、両製品ともに厳しい状況が続いている。

「ベニロン」は、2000（平成12）年のギランバレー症候群に対する承認取得、2010（平成22）年のチャーグ・ストラウス症候群およびアレルギー性肉芽腫性血管炎における承認取得といった稀少疾患への適応追加により、難治性疾患に苦しむ患者様のQOL向上に貢献してきた。また、2003（平成15）年の川崎病2g／kg単回投与量追加承認取得、2010（平成22）年の低又は無ガンマグロブリン血症の用量改訂の承認など、患者様や医師のニーズに応える用量追加・改訂を行ってきた。

このような医療への貢献と適応・用量追加に

よる投与機会増加によって、薬価改定やDPC／PDPSの影響がある中でも一定の売上げを維持してきた。さらに稀少疾患への適応拡大のための臨床試験を実施しており、引き続き当所の血漿分画製剤の一翼を担う製品として期待されている。

また一方で、2001（平成13）年の大量投与が増加していくことに対応した5g規格の追加、コアリング防止および針刺し防止の観点からオールプラスチック製の溶解液注入針の導入など、ユーザーにとって使い勝手の良い製品を目指した改良改善にも取り組んできた。販売面では2011（平成23）年にベニロン推進課を新設、販社に対する学術支援を開始することにより、九州のみならず全国での売上げ増加を図った。

「ボルヒール」は、心臓血管外科、脳神経外科および呼吸器外科を主要3領域と設定し、安全性や利便性の訴求に加え、塗布器具の開発・改良や効果的な塗布方法の提案型プロモーションを行ってきた。より効果的な塗布方法を目指し、スプレーや胸腔鏡下手術時のエンドスプレーなどの塗布器具を開発し、有用な塗布方法として、A液を先に接着面に擦り込んでおく擦り込みスプレー法（Rub＆Spray法）やポリグリコール酸不織布シートとRub＆Spray法の併用法などを考案してきた。これらの活動により国内で3番目の上市であったにも拘わらず、シェア・物量とも成長を続け、組織接着剤供給量の5割弱を獲得するまでに至った。

競合他社は1998（平成10）年にシート状のフィブリン糊を国内で上市し、2011（平成23）年には製品改良を行った。国内フィブリン糊市場は高齢化社会や技術の進歩を背景に手術件数は右肩上がりを続け、それに伴い成長してきたが、近年は低侵襲手術の普及や対抗品となる医療機器・材料が次々と上市され、市場の成長および売上げは横ばいになってきている。今後は、売上げを確保するために、さらにボルヒールの特性を生かすことがテーマとなる。

一方アルブミンは、DPC／PDPSが開始された2003（平成15）年以降は入院医療費が定額払いとなり、病院側の薬価の安い外国製剤へのシフトおよび適正使用推進による市場の縮小などの影響により2003（平成15）年をピークに売上げは大きく減少している。

凝固因子製剤も遺伝子組換え製剤の上市により徐々に影響を受けて売上げが減少した。2014（平成26）年11月11日に上市した血友病インヒビター治療用製剤としての乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子（販売名：「バイクロット配合静注用」）、「ノバクトM」の高濃度化一変申請（同2014年）、並びに血友病学術課の新設（同2014年4月1日）による「バイクロット」全国自販体制の構築により、市場競争力とプロモーション力の強化を図った。特に「バイクロット」は、インヒビターを保有する血友病患者に対し止血治療に要する投与回数と投与用量の削減による患者様のQOL向上、並びに国産初のインヒビター製剤による国内供給体制の向上に寄与するものと考える。

献血ベニロン-I静注用5000mg

ボルヒール組織接着用

献血アルブミン25“化血研”

バイクロット配合静注用

2）ワクチン事業部門

この20年間の人体用ワクチンの売上げは、約13倍の急激な成長と変化を遂げた。1994（平成6）年の予防接種制度の改正により、インフルエンザワクチンの需要は大幅に減少した。さらに、これまでの集団接種を中心とした接種形態から、各医療機関で接種する個別接種が中心となり、銘柄決定や購入形態も自治体から医療機関に移行し、従来の販売体制では対応できない環境となった。こ

の環境の変化に対応するため、1996(平成8)年には、これまでの全国自販体制を見直し、九州外は藤沢薬品工業(株)へ販売を委託した。

また製品に関しても、添加物の除去・低減、シリンジ製剤などの改良・改善も加えながら徐々に既存製品の売上げを伸ばした。

さらに、後述する2001(平成13)年の高齢者への定期接種を契機としてインフルエンザワクチンの需要が毎年伸長し、2005(平成17)年のマウス由来日本脳炎ワクチンに対する接種勧奨の控えおよびMR(麻しん・風しん)ワクチンの定期接種化に伴う2006(平成18)年のおたふくかぜワクチンと風しんワクチンの販売休止もあった中で、人体用ワクチン事業を支え続けてきた。

そして、2011(平成23)年4月に上市した乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「エンセバック皮下注用」および2012(平成24)年10月に上市した四種混合ワクチン「クアトロバック皮下注シリンジ」(DPT–IPV)により売上げを急伸することができた(図3)。

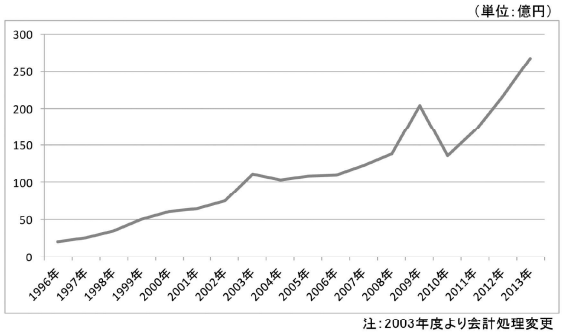


図3:ワクチンの年度別売上推移(1996年～2013年)

わが国の予防接種制度は、その時々の社会環境の変化により見直しが続けられてきた。1994(平成6)年の改正では、感染症患者および死亡者の激減、個人の意思の尊重などが優先的に考慮され、また予防接種禍訴訟における司法判断が大きく影響を及ぼした。

こうした結果、日本の予防接種制度は海外先進国と比べて立ち遅れており、ワクチン後進国と言われ、「ワクチン・ギャップ」があると指摘されることになった。かつて日本のワクチン行政は世界でもトップグループに属していたが、1990(平成2)年から2005(平成17)年までは、目立った動きがなくなってしまった。この間、欧米ではHib(ヘモフィルスインフルエンザ菌b型)ワクチン、肺炎球菌ワクチン、MMR(麻しん・おたふくかぜ・風しん)ワクチンの2回接種などを導入したため、そのギャップはさらに大きくなっていった。2010(平成22)年に新型インフルエンザワクチンの輸入が特例承認された以降は、Hibワクチン、肺炎球菌ワクチン、子宮頸がんワクチンおよびロタワクチンが輸入承認され、急速にそのギャップは埋まりつつある。

三種混合ワクチン(DPT)は、定期接種ワクチンで乳児期において重要なワクチンである。当所は1997(平成9)年12月にゼラチンフリー製剤へ変更し、2003(平成15)年6月にはシリンジ製剤を品揃え、さらに2012(平成24)年6月にはチメロサールフリーのシリンジ製剤を上市した。

また2012(平成24)年10月には、不活化ポリオを加えた国内初の四種混合ワクチンである「クアトロバック皮下注シリンジ」(DPT–IPV)を上市した。本ワクチンは、DPTワクチンに不活化ポリオワクチン(セービン株)を加えた国内初の四種混合ワクチンであり、接種の回数が減少し、被接種者の負担が軽減された。2013(平成25)年には、分画製剤を含めた当所製剤の中でトップ製品となった。

日本脳炎ワクチンは、ADEM(急性散在性脳脊髄炎)の副反応報告を発端に、2005(平成17)年5月、接種勧奨が控えられた。脱マウス由来が求められ、培養宿主としてVero細胞を使用した乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「エンセバック皮下注用」を2011(平成23)年4月に上市した。本ワクチンは、従来のマウス由来ワクチンと同じ北京株ウイルスをアフリカミドリザル腎臓由来のVero細胞で増殖させ、培養液からウイルスを回収して濃縮し、ホルマリン不活化したものである。凍結乾燥製剤で安定性に優れ、チメロサールなどの保存剤は含まない。また、製造工程中のアフィニティークロマトグラフィーでは、クロマト担体に宿主細胞由来成分などは吸着せず、ウイルス抗原だけが特異的に結合して分離できるため、マウス由来ワクチンに比べて、

より純度の高いワクチンとした。先発他社より2年遅れとなったが、販社との連携が奏功しワクチン事業部門の大きな柱の一つへと成長した。

インフルエンザワクチンは、1999（平成11）年、インフルエンザ罹患をきっかけに高齢者の肺炎死亡が社会問題化してワクチンの見直し機運が高まり、2001（平成13）年に高齢者への定期接種（二類疾病）が開始された。

2009（平成21）年には豚型の新型A／H1N1インフルエンザ（新型H1N1インフルエンザ）の発生により、季節性インフルエンザワクチンの製造を途中から新型H1N1インフルエンザワクチンに切り替えて、緊急生産の対応を図った。翌2010（平成22）年1月、政府は海外2社の新型H1N1インフルエンザワクチンの緊急輸入を認め、承認審査を簡略化した薬事法上の特例承認を初適用した。

また2011（平成23）年8月には、季節性インフルエンザワクチンの小児への用法・用量が変更となった。背景として、わが国ではインフルエンザワクチンの小児用量が少ないために十分な免疫を獲得していないのではないかとの専門家を中心とした意見も少なくなかったことから、これらの問題点を解決するために、小児用量をWHOの推奨用量に変更するための臨床試験を行った結果、有効性・安全性に問題ないと判断され、一部変更承認を受け変更された。

また、米国で山形系・ビクトリア両系統のB型ワクチン株を用いた4価インフルエンザワクチンの導入が開始されたことを受け、わが国でも2014（平成26）年、生物学的製剤基準の改定とともに4価インフルエンザワクチン製造承認取得に向けた臨床試験が実施され、2015（平成27）年度のワクチンから実用化された。

一方、2011（平成23）年8月、細胞培養法により全国民分の新型インフルエンザワクチンを約半年間で生産できる体制の構築を図る公募事業の採択を受け、GSK社と共同開発を行い、2014（平成26）年3月24日に「乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用“化血研”」の製造販売承認を取得した。

1988（昭和63）年に上市したB型肝炎ワクチン「ビームゲン」は、純国産技術で開発された遺伝子組換えワクチンである。任意接種ワクチンとして、医療従事者を中心とした感染防止対策の他、母子感染予防、汚染事故時の発症予防で使用されている。上市当初は国内外から数社が参入していたが、2005（平成17）年時点で3社となり、2008（平成20）年には、さらに1社が撤退し、2社販売となった。

2013（平成25）年4月からワクチン分科会・基本方針部会でB型肝炎ワクチンの定期化への検討が続けられ、2015（平成27）年1月、B型肝炎ワクチンの定期接種化に関する技術的検討が終了し、定期化することが了承された。当所も来るべくユニバーサルワクチネーション化への対応として、新工場を立ち上げ、増産体制の準備を進めるとともに、販路拡大を目指すべく第一三共株式会社と提携し、2015（平成27）年1月にはアステラス製薬（株）との併売体制を敷いた。

クアトロバック皮下注シリンジ

エンセバック皮下注用

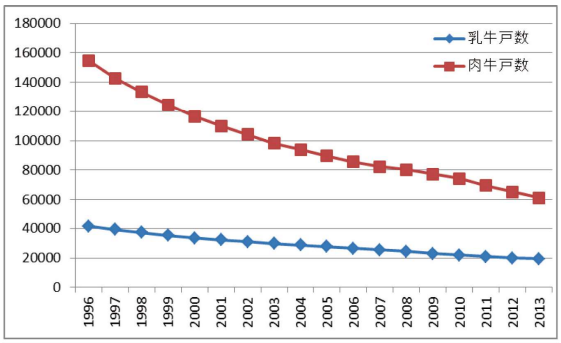
インフルエンザHAワクチン“化血研”

ビームゲン注　0.25mL、0.5mL

3）動物薬事業部門

1996（平成8）年から2015（平成27）年までの20年間における動物薬事業の市場環境は、国際情勢の変化とともに少しずつ様変わりしてきた。第一に、1994（平成6）年の「ガットウルグアイラウンド合意」に基づく畜産物の輸入制限撤廃・関税化と段階的税率引下げによる輸入量増大に伴い、国内生産は戸数大幅減少・規模拡大につながったこ

と(図4)(図5)、第二に、米国の政策としてトウモロコシからのエタノール生産が実施され飼料高騰を招いたこと(発展途上国の経済発展に伴う需要増、石油高騰による運賃高騰もそれに拍車をかけた)、第三に、規模拡大とともに新たな疾病が発生した反面、飼養衛生管理が高度化し、疾病コントロールに寄与してきたこと、などが挙げられる。



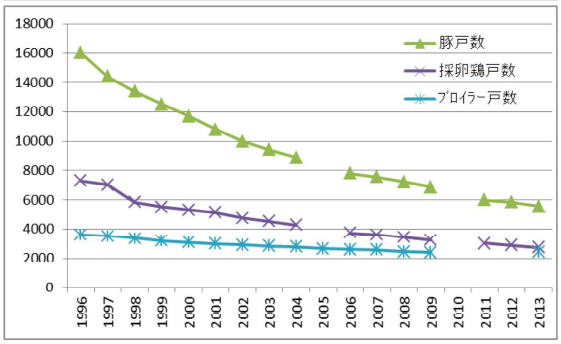
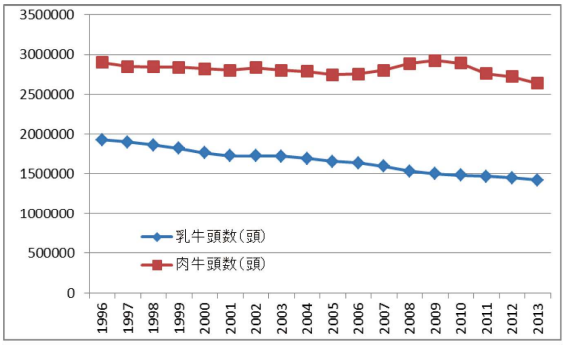


図4：1996-2013年の国内における飼養戸数の推移



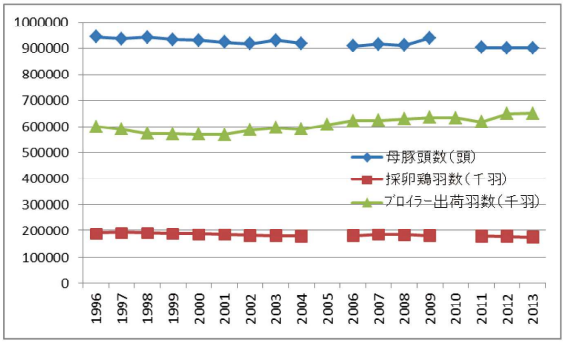


図5：1996-2013年の国内における飼養頭羽数の推移

この20年間の当所動物薬の売上げは、2002(平成14)年までの拡大期とそれ以降の停滞期に分けられる。前者は、「牛異常産三種混合ワクチン」、「豚繁殖・呼吸障害症候群(PRRS)生ワクチン」、「スイムジェンART$_2$」、「レスピフェンドMH“化血研”」、「オイルバックス7」および「オイルバックス6」といった大型製品の上市と、(株)化血研解散により組織が一体運営されるようになったことが大きく寄与したと考える。

その後は、外資系企業の国内市場への本格参入により、特に鶏用製剤において競争が激化したこと、牛用製剤数品目の販売中止・開発改良休止、PRRS生ワクチンの外資系企業との業務提携が解消(2007〈平成19〉年)されたことなどの理由で停滞を余儀なくされた。しかし、2013(平成25)年からは、「フォステラPCV“化血研”」の上市、さらに豚流行性下痢(PED)の流行(後述)で豚用製剤の売上げが拡大し、反転傾向にある(図6)。

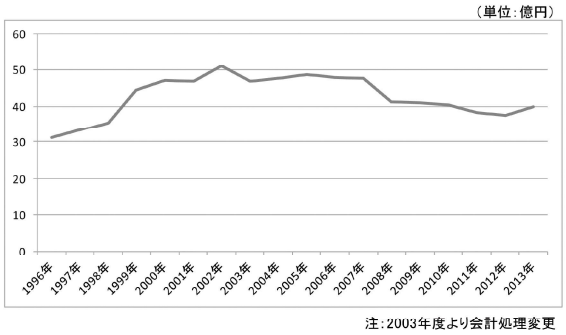


図6：動物薬の年度別売上推移(1996年～2013年)

製品群別にみると、鶏では、1993(平成5)年10月の「オイルバックスNB$_2$AC」上市以降、オイルバックスシリーズの製品ラインは10品目となった(表1)。

また、アビテクトシリーズを始めとした生ワクチンも11品目となり、充実した製品ラインを活かし、大手生産者を中心に直接訪問して生産現場の成績改善に貢献しながら順調に売上げを拡大した。特に、大型化・多段化した成鶏舎ではワクチンの追加投与がやりづらいことや、鶏卵の安全性確保の観点から抗菌剤が使えず、免疫持続が長く追加投与が不要、注射回数はできるだけ減らしたいというニーズに応えたオイルバックスシリーズはこの20年間で大きく成長した製品群である。

表1：オイルバックスの製品ラインアップ

製品名	対象鶏	成分							
		NDV	IBV	Apg	Mg	EDSV	サルモネラ	IBDV	ARV
オイルバックス7R	主に採卵鶏	○	○2価	○2価	○	○			
オイルバックス6R	主に採卵鶏	○	○2価	○2価	○				
オイルバックス5R	主に採卵鶏	○	○2価	○2価					
オイルバックスNB_2	主に採卵鶏	○	○2価						
オイルバックスMG	主に採卵鶏				○				
オイルバックスEDS–76	主に採卵鶏					○			
オイルバックスSETi	主に採卵鶏						○3価		
オイルバックスNB_2GR	主に種鶏	○	○2価					○	○
オイルバックスNB_2G	主に種鶏	○	○2価					○	
オイルバックスReo	主に種鶏								○

NDV：ニューカッスル病ウイルス、IBV：鶏伝染性気管支炎ウイルス（2価は練馬E10株・TM–86EC株を含む）、Apg：アビバクテリウム・パラガリナルム（2価はA型・C型を含む）、Mg：マイコプラズマ・ガリセプチカム、EDSV：産卵低下症候群ウイルス、サルモネラ（3価は血清型Enteritidis・Typhimurium・Infantisを含む）、IBDV：鶏伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス、ARV：トリレオウイルス

また、鶏の品種改良が進み、高生産性へと進化する過程で、「ワクチンの副反応はできるだけ少ない方がよい」というニーズが次第に強くなってきた。その改良の観点から、伝染性コリーザ（病原菌名：アビバクテリウム・パラガリナルム）は死菌ワクチンから組換え精製抗原ワクチンに変更し、2015（平成27）年から「オイルバックス5R」、「オイルバックス6R」および「オイルバックス7R」の“R”シリーズとして順次上市した。今後、お客様のニーズに浸透していくことが期待される。

豚では、「豚パスツレラトキソイド“化血研”」、「スイムジェンART_2」および「スイムジェンTGE／PED」の3品目が独自開発で、また市場の伸びが期待されたPRRS、豚マイコプラズマ性肺炎（MPS）、豚サーコウイルス2型（PCV2）感染症の3疾病についてはスピードが優先され海外メーカーとの提携という形で、それぞれ「インゲルバックPRRS生ワクチン“化血研”」、「レスピフェンドMH」および「フォステラPCV“化血研”」として製品ラインに加わった。

その中で「豚パスツレラトキソイド“化血研”」および「スイムジェンART_2」の2品目は、直接の病原因子が皮膚壊死毒素（DNT）という毒素によって起こることに着目して開発した「トキソイド」タイプのワクチンである。この2品目は、生産農場における豚委縮性鼻炎（AR）対策に大きく貢献し、生産者の皆様から感謝されることも多かった。その結果、高いシェアを獲得することができ、豚萎縮性鼻炎の発生は激減することとなった。次のステップとして、お客様の「注射の手間を省きたい」というニーズに応えることが重要な課題である。

また、2013（平成25）年9月から豚流行性下痢（PED）が国内で大発生し、2015（平成27）年現在でもまだ完全には治まっていない。大発生に伴い、「スイムジェンTGE／PED」が普及し、当所の業績に大きく寄与することになったが、養豚の生産現場では、哺乳豚が早期に暴露された場合を中心に、効果が十分得られないとの指摘が相次いだ。ワクチンの効果は、死亡率の軽減、母豚の早期回復として認められ、経済効果も確認されているが、今後は、期待されるワクチン効果とその限界、併せて必要な衛生対策などの正しい情報の普及に努めなければならない。

生産者の規模が拡大し、飼養衛生管理が高度化するに伴い、動薬メーカーに求められる知識レベルも次第に高くなってきた。それに対し、畜産現場で製品を的確に応用できるよう営業担当者の教育研修や、検査サービスおよび技術支援体

制の充実を図ってきた。MR活動も、製品の販売のみならず「生産現場の成績改善」を主眼に展開している。

検査体制については、東京営業所内でも一部の検査項目を実施していたが、2003（平成15）年以降は菊池研究所の第2製造部病性鑑定室（2007年に動物臨床検査室へ改称）に集約して効率化を図った。

同様に技術支援体制についても、2014（平成26）年4月1日の事業部門制導入時に、営業部の学術課と製造部の動物臨床検査室を統合して、動物薬事業部門営業部内に「テクニカルサポート課」として設置し、製造開発の技術員と一体となって技術支援業務に当たることとした。

オイルバックス7R

オイルバックスSETi

スイムジェンART$_2$

スイムジェンTGE/PED

MR認定センター設立10周年記念論文コンクール表彰論文【特選】

特選
「命に関わる仕事に触れ」

中野智己（財団法人化学及血清療法研究所 第一営業部 福岡営業所）

会社へ一本の電話が入った。相手は、K大学病院小児科のA先生であった。用件は、『電撃性紫斑病疑いの患者がおり、弊所の治療薬「B」を使うかも知れない』という内容であった。初め自分の耳を疑った。何せ電撃性紫斑病とは、国内での年間発症例数は約十例、極めて稀な疾患であり、しかも「B」は低用量の小児でも1回の治療費が数百万円かかる超高額な治療薬なのである。

その足でA先生を訪問した。事態は相当深刻であった。患者は1歳の女の子。細菌感染症を契機に、敗血症さらにDIC（注1）へと進展し、四肢が壊死する電撃性紫斑病を引き起こしていた。血栓が頭に飛び、脳梗塞も合併していた。どんな治療を施しても全く改善の兆しが見られず、こうしている間にも壊死は進行している。一刻を争う事態であった。

しかし「B」はどこの卸にも在庫されていない、極めて稀で高額な医薬品である。さらに難解なことに、本症例が「B」の保険適応となる「先天性PC（＝プロテインC：血液凝固を抑制する働きを持つ）欠乏を伴う」ことを満たしているかどうかも、現時点で不明であった。もし後になり、適応を満たさないことが明らかになれば、数百万円の治療費は全て患者家族の自費で支払わなければならないリスクを背負っていた。そのことも含めた家族への説明と同意を経た上でなければ、「B」の投与は行えないという状況であった。

不幸中の幸いに、隣県の弊所配送センターに薬はあった。「わかりました。私は今からすぐに薬を取りに行きます。説明終了後すぐに投与を行うか否かを電話で知らせて下さい。」と言い残し、私は配送センターへ向かった。患者の家族にとっては、想像を絶する苦渋の決断を強いられたことだろう。それでも瀕死の幼い我が子を目の当たりにし、最後の手段として説明された治療法が仮に数百万円を要するものだとして、それを断るはずはなかった。私は薬とともに学術担当者を引き連れて再び病院へと向かった。入念に、投薬前の確認、情報提供を行うと、速やかに「B」が投与された。

奇跡が起こった。数日後、見事に四肢の壊死が消失した。命を繋ぎ止めることさえ困難、仮に助かっても四肢の切断は免れないと覚悟を決めていたA先生が、目に涙を浮かべ「こんなに感激した事は、医者になってから数える程もない」と喜んだ。それを聞いた私も涙が溢れた。MR＝「人の命に関わる仕事」、これを心の底から実感した。ちょうど私にも2歳と4歳の子供がいた。患者の親御さんの気持ちも痛い程わかる。そういった感情も相俟って、この時のことを思い出すと今でも涙がこぼれる。かけがえのない体験であった。

実は、このA先生には、過去に何度か厳しく叱られた経験があった。普段はとても優しいが、仕事にはプライドと厳しさを持って臨む一面を持つ。ただ、中には言い訳の立つような場面もあった。しかし、この時私はこう考えた。MRは医薬情報のプロである。プロである以上、叱られたりクレームをつけられるような隙を作ったとすれば、それは全て自分の落ち度である、と。政治家が失言を発し国民から非難を浴びる時、プロスポーツ選手が結果を残せずファンからブーイングを浴びる時、決して言い逃れはきかない。これと同じである。隙を作ってしまった以上、反省し、今後に活かし、より隙がなく完成度の高いMR活動を目指さねばならないと思うように心を切り替えた。そういう考えに至らしめてくれたA先生との今回の出来事であるからこそ殊更、感慨深いものであった。

弊所への就職活動時の面接を思い出す。なぜ弊所を選んだのか？その最大の理由－私は幼少時代の大親友と学生時代の大切な後輩、2人のかけがえのない命を失った経験がある。

人一倍、命の尊さについて考えた。そして、人の命に関わる仕事がしたいと考えた。これが、MRをする上での私の原点である。一体どのような活動をすればよいのか、疑心暗鬼に陥ったことも何度もあるが、今回の事例以外にも、MRとして嬉しさの込み上げる場面、人の命に関わったことを実感できる場面に幾度となく遭遇した。そして、MRになり早十数年が経ち、疑心暗鬼に対する解答を見出したかというと、まだまだ暗中模索といった部分もある。ただ一つ自信を持って言えることは「人の命に関わる」という自覚と誇りは決して忘れてはならないということである。それを持てば、自ずと責任ある活動を行う。そして、自覚と誇りと責任を伴う活動には、さらに自ずと自信が伴う。十数年のMR活動から得た結論としては、随分とシンプルだが、シンプルな中で多くの感動にこれからもめぐり合いたい、そう思っている。

注1）DIC：播種性血管内凝固症候群

第10章
総務部門のこの20年の歩み
［1996（平成8）年～2015（平成27）年］

1. 20年の総務部門組織の変遷を俯瞰して　―役割と使命―

1）業務の高度化・専門化の中で

総務部門は、2011（平成23）年4月1日に人事部が発足したことに伴い、総務部、人事部および経理部の3部体制となった。1990（平成2）年4月1日の部門制導入以来、総務部、経理部の2部体制が長く続いた。歴史的には総務部が最も古く、1948（昭和23）年11月1日に総務部（企画課、庶務課、会計課、資材課および販売課）が設置され、1962（昭和37）年4月1日に総務部に労務課が新設された。歴史を経る中で庶務課を総務課へ、労務課を人事課へ、そして会計課を経理課へ改称した。その後、それぞれの課が業務の高度化・専門化を進めていく過程の中で、部として独立することになった。

2）総務部の変遷

まず、総務部そのものの動きとしては、総務部の庶務課を1996（平成8）年7月1日付で総務課と改称した。総務課は、その名の通り福利厚生や安全衛生を中心として、明確に区分されない広範な業務を遂行してきた。一方、環境問題取組みへの所内外からの要請に応えるべく、環境管理室を2002（平成14）年4月1日に総務部内に発足させた。これに先立ち、2000（平成12）年9月1日には、独立（どの部にも属さない）のECOプロジェクトを発足させ、プロジェクトはリーダーを含め5名で構成した。プロジェクトの使命は、環境マネジメントシステムの国際規格ISO14001の認証取得であった。これは、プロジェクトメンバーの努力と本所内全部署・従業員が協力し2001（平成13）年11月22日付で取得した。

また、その後、高圧ガス保安協会ISO審査センターによる更新審査・定期審査でも重大な指摘事項もなく終了した。2008（平成20）年11月1日に環境管理室を総務課と統合し、環境総務課とした。総務部は関係行政機関や業界団体との折衝を受け持つ東京事務所を抱えていたが、業務の関連性から、2010（平成22）年7月1日に生産管理部へ移管した。2011（平成23）年4月1日に、環境総務課を環境安全課と総務厚生課に分割した。環境安全課は、環境総務課の業務のうち、環境と安全・衛生を主業務として再スタートし、総務厚生課は本来の総務・厚生関連を主業務として、スタートした。また同時に、総務部人事課を人事部として独立させ2課体制とした。2014（平成26）年7月1日付で、菊池研究所の施設設備規模拡大とそれに伴う従業員増大により、菊池研究所内に菊池総務課を新設し3課体制とした。

総務部の役割は、縁の下の力持ちとして従業員にとって身近で直接関連するサービス業務を担い、一方では企画業務としてISO14001認証取得、EAP相談室設置などのメンタルヘルスへの取組み、新たな福祉施策の立案・実施など、ここ20年で時代の要請に応える活動を強化した。

安全・衛生環境が整い安心して働ける職場、後顧の憂いなく働ける福祉・厚生施策、地球環境保全への貢献など、これらの更なるレベルアップへの取組みを開始した。

3)人事部の発足

人事部の歴史は、「化血研四十年史」を紐解くと、人事部門としての独立のセクションとしては1962(昭和37)年4月1日付で総務部労務課という名称が出てくる。人事部そのものの歴史は浅いが、人事・労務管理業務としては古い歴史を持つ。その後、総務部人事課の歴史を経て、2011(平成23)年4月1日付で人事部が新組織として発足した。同時に、人事課と人材開発課の2課体制となった。

人事課は、配置・評価・処遇などの人事諸施策展開により各現場の人事管理を支援し、個人と組織の活性化を図ることを中心に活動している。一方、人材開発課は採用・育成を主とした人事施策展開により、人的資産の価値を高め、同じく組織の活性化を図ることを目的として活動している。

人事部の主たる業務は、いかに優秀な人材を採用し、育成して当所資産(真の経営資産)としていくかであり、これらが中心課題となる。化血研の存続発展を支えるのは経営資源のヒト・モノ・カネ・情報であるが、モノやカネ・情報はヒトが働きかけて初めて経営資源になる。しかも、カネ、モノに比べヒトの能力は無限であり、付加価値を産み出す宝庫である。よって、優秀な人材の採用と能力発揮のための育成が最大の命題となる。

これらについて、この20年を振り返れば、従業員規模は1,900人弱までにもなったが、従業員の増加ほどに付加価値は伸びなかった。結果、重要な経営評価指数である一人当たりの労働生産性は必ずしも大きくは伸びていない。これは反省すべき点である。しかし、その他の経営数値は、年度で区切れば山・谷はあったが、大きな潮流としては右肩上がりの傾向であった。

4)経理部の新たなスタート

経理部の歴史を遡れば、1971(昭和46)年12月21日付で総務部経理課が組織として発足した。

1990(平成2)年4月1日付で総務部から分離して経理部を設置し、経理課、電算室および監査課の2課1室体制とした。その後、2011(平成23)年1月1日付で経理課から財務課を分離独立させ、経理課、財務課および情報システム課(電算室を名称変更)の3課体制とした。2011(平成23)年7月1日付で情報システム課を生産管理部に移管し、経理課と財務課の2課体制とした。

経理部各課のミッションは次の通りである。経理課は全所的スタッフとして会計／税務処理を行い、過去および現在の経営状況の金銭的評価側面における説明責任を負い、節税や予算制度の運用、事業性分析・評価などを通じて将来の収益性の向上を図ることにある。

一方、財務課は、当所が営々と蓄積してきた資金を安全かつ有利な運用により、その価値の最大化を図り、種々の投資計画に対して適時適切に資金を供給することにある。また、資金を含む当所保有資産の適切な管理を行うことも使命としている。

したがって経理部のミッションは、当所の発展に、管理会計・財務会計・税務会計を実行することにおいて寄与することである。すなわち、経理部は経営資源の一つである資金・資産を預かる部署である。経営の成績が総て金額という数値で反映されるとすれば、それは決算数値である。決算数値をベースとして経営のマネジメントサイクルを回転させて経営活動を行うため、事業内容・結果が適正に表示されなければならない。また、資金は研究開発・設備投資の源泉となり、運用資金ともなる。全従業員の知恵と汗の果実であるため、安全・確実・適正に運用し、最後に過不足なく、無駄なく、税務法令順守に基づき納税する。

経理部のイメージは、ややもすると税務会計を中心として受け身のビジネスと思われがちであるが、最重要課題であった国の公益法人制度改革に対応し財団法人から一般財団法人への移行、中国合弁事業進出・撤退の始末、痘そうワクチン課税訴訟施設補助金問題への対応、会計監査人の導入など、種々の課題に全所の協力を得ながら

対応した(図1)。積極的に活動した20年でもあった。

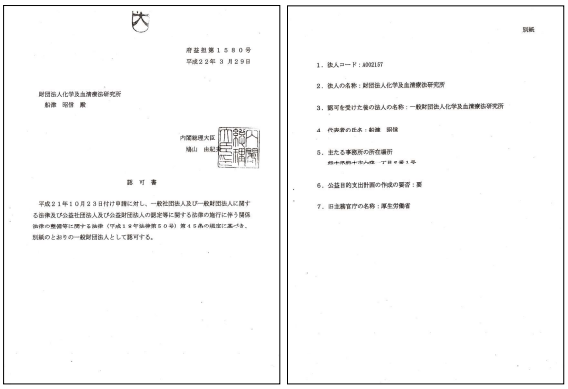


図1:一般財団法人認可証

規模の拡大により、2011(平成23)年7月1日付で、法人税と消費税の課税標準の調査および検査は熊本国税局調査査察部特別国税調査官の所掌となったが、企業として、それなりの社会的認知を得た証左かもしれない。実調査は2014(平成26)年1月に実施された。

2. 総務部門(総務部)のこの20年の展開

1)環境関連

(1)熊本市との公害防止協定締結

1988(昭和63)年11月28日に、熊本市と公害防止協定を締結した。事業活動に伴う公害の防止が企業の社会的責任であることを認識し、地域住民の健康と生活環境の保全を図るべく、公害防止関係法令およびこの協定に定める規定に基づき報告などを実施した(図2)。

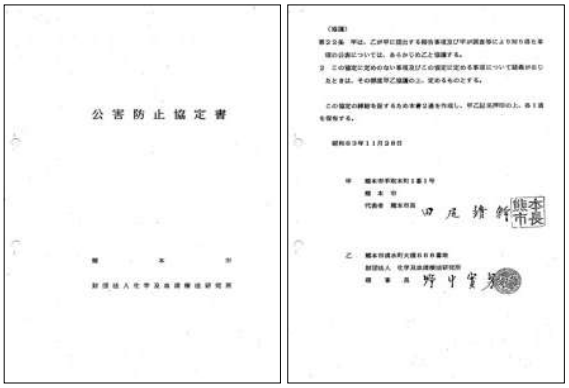


図2:熊本市との公害防止協定書

(2)化血研の森林(もり)活動

1996(平成8)年7月25日に、熊本営林局(後に、九州森林管理局)と分収造林設定契約を締結した。内大臣国有林の内6.24haを借用して、1997(平成9)年から約1万9,000本の植林を行った。樹種は、広葉樹のケヤキ、カツラ、カエデ、ブナ、ヤマザクラ、コブシなどである。その環境貢献度は、年間で貯水量4,300t、二酸化炭素吸収量約24tに相当する。

化血研の森林

(3)ISO14001認証取得

2001(平成13)年11月22日、本所において環境マネジメントシステムの国際規格「ISO14001:1996」の認証を取得し、2013(平成25)年9月に、4度目の更新審査を終了した。また、改定された規格「ISO14001:2004」への移行審査を2005(平成17)年10月に終了した(図3)。

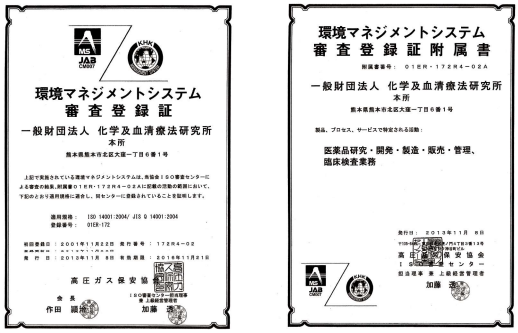


図3:環境マネジメントシステム審査登録証(本所)

菊池研究所および阿蘇支所では、2003(平成15年)年度からISO14001に準じた環境マネジメントシステムを構築し、廃棄物削減、毒劇物・危険物管理の強化などを中心とした環境管理活動を展開した。さらに、東京事務所、福岡営業所、

長崎出張所および配送センターにおいても、省エネルギー、廃棄物削減などのエコオフィス活動を推進した。

(4)クリーン大作戦

2003(平成15)年から毎年6月の第1日曜日に、熊本市で開催される地域一斉清掃活動に合わせて、毎回新入職員を含め100人前後が参加し、本所および本所周辺で近隣住民と一緒に清掃活動を続け、身近な外部とのコミュニケーション活性化を推進した。

クリーン大作戦

(5)阿蘇支所環境保全協議会

2003(平成15)年4月1日に、阿蘇町(後に、阿蘇市)と環境保全協定を締結した。2002(平成14)年に、阿蘇支所内で発生した重油漏えい事故を教訓にして、当所の事業活動による公害および微生物による健康被害の発生を未然に防止し、自然環境の保全および地域住民の生活環境を確保することを目的とした。地域住民と連携した検査立合いや結果報告、野焼き作業への協力などを通じて、信頼関係の維持強化に努めてきた。

阿蘇環境保全協議会

(6)水田湛水事業

2005(平成17)年4月26日、水循環型営農推進協議会と「白川中流域における水田湛水推進に係る協定」を締結した。当所の生産活動で利用する地下水量を自然に還元する目的で、大津・菊陽地区の水田から転用された畑に、作物を植え付ける前の約3ヵ月間、農業用水を湛水(水を溜めること)して地下水の涵養を行っている。これまで、当所の年間水使用量約50万tに対して、100%超の地下水還元を達成しており、今後も世界的な地下水都市である熊本地域の地下水源の保全に貢献していく。

白川中流域水田湛水事業

(7)その他内部活動

2001(平成13)年4月25日に発行を開始した「環境ニュース」を通じて、所内の環境意識と職場のコミュニケーションの向上を図った。

2004(平成16)年から毎年環境報告書を作成し、当所ホームページに掲載することで、環境保全活動に関する外部への情報発信を行っている。

(8)外部からの表彰

1999(平成11)年、第13回肥後の水資源愛護賞を受賞した。

2011(平成23)年、第25回肥後の水とみどりの愛護賞を受賞した。

2014(平成26)年、第23回くまもと環境賞くまもと水の国賞部門熊本県知事表彰を受けた。

第25回肥後の水とみどりの愛護賞受賞

第23回くまもと環境賞くまもと水の国賞部門県知事表彰受賞

2)福利厚生関連

(1)慰安旅行形態の変遷

1973(昭和48)年以来、夏7月に部単位で1泊2日または2泊3日で実施していた慰安旅行であったが、若年層の参加率が低下し、選択肢の拡大などの要望が高まった。1998(平成10)年から季節も秋10月に、これまでとは大きく異なる①職場コース(従来型)、②有志コース、および③業者コースの3コース(行先別選択制)で実施することとし、宿泊コースだけでなく、日帰りコースも設定した。同時に、補助対象を職員だけでなく専任パートタイマーにも拡大したため、対象者・参加者が増加した。

しかしながらその後、子供同伴での参加増、日帰りコースへの参加増、さらに小グループでの参加増などが目立ち始め、慰安旅行本来の目的「①職員相互の親睦・連帯を深める。②職員の慰労を行い、心身のリフレッシュを図り明日への活力を醸成する。」に戻るべきとの意見も出てきた。この様な動きを受け、2013(平成25)年に部単位の職場コースのみを実施し、2014(平成26)年には全所的業者コースのみを実施した。2015(平成27)年には事業部門・部門内でのコース選択制とした。

(2)定期健康診断の日本赤十字社熊本健康管理センターへの一本化

これまで複数の施設(日赤健康管理センター、成人病予防協会、中央病院、済生会病院、養生園、山鹿市立病院、阿蘇中央病院など)に委託していた定期健康診断を、2003(平成15)年から事務作業効率、健診料低減、健診項目の追加・変更の利便性などの向上を図るため日赤健康管理センターに一本化した。これにより、健康診断のレベルが向上するとともに、日赤健康管理センターから直接、健診のデータを継続的に受領できるようになり、当所健康管理室での健診後フォローも向上した。

(3)AED(自動体外式除細動器)の導入

従業員などが、心臓の不整脈などの異常をきたした際に利用することを目的とし、AEDを2007(平成19)年に本所へ購入・設置した。その後、本所に5台、菊池研究所に3台、阿蘇支所に1台、合計9台を設置した。できるだけ多くの方がAEDを使用できるよう、新規購入時・更新時などに講習会を実施した。

(4)BzitおよびSFIDAの導入

従業員の増加、業務内容の広域化、グローバ

ル化および高度化を背景として、出張業務の頻度が上昇し、特に航空機を利用した出張が大部分を占める状況になった。航空券代の削減を目的に2008（平成20）年10月、JTBが提供するBzit航空券購入システムを導入した。

通常の金額より割安で航空券を購入でき、航空券購入・変更・キャンセルの手続きが非常に簡便であり、また費用効果は、2008（平成20）年度の出張旅費が6億6,500万円だったものが、翌2009（平成21）年度には6億2,200万円と減少し、航空券購入費用から計算すると毎年3,000万円以上の経費を節減した。

Bzitと同様に、国際線に関しては、2014（平成26）年４月にHIS社のSFIDAシステム（24時間対応の格安航空券・海外ホテル自動予約システム）を導入し、航空券代・ホテル代のコスト低減、発注・支払などの事務工数削減、滞在先管理（BCPに活用）などの成果を出している。

（5）東京薬業健康保険組合（薬業健保）への移行

2007（平成19）年当時、厚生労働省社会保険庁を年金記録問題などにより解体し、政府管掌健康保険関係は新たに全国健康保険協会（協会けんぽ）を設立する動きがある中、他の健康保険組合への移行が自由化された。この機会を捉え、2008（平成20）年10月に、薬業健保に移行した。同2008年10月には、社会保険庁の健康保険の扱いを分離して全国健康保険協会が設立され、2010（平成22）年1月に社会保険庁は廃止された。

協会けんぽと薬業健保の保険料率の差は1％～2％超あり、2010（平成22）年度以降、毎年5,000万円以上の支払い保険料の削減を達成した。健康保険料は労使折半であるので、従業員の健康保険料の負担が減少し、更には、高額医療費補助、人間ドック補助（扶養者を含む）、健診費用補助などの付加給付特典があり、被保険者全体がそのメリットを享受した。

また、薬業健保移行に伴い、2011（平成23）年に、薬業健保が推奨する制度の一つである35歳未満婦人科健診制度を導入し、検診を開始した。受診率は約70％で、薬業健保の平均受診率を上回った。

3）電話関連

（1）PHS導入

本所の電話交換機の更新を契機に、利便性および生産性向上の観点から、PHS（Personal Handy–phone System：簡易型デジタル電話システム）導入を検討し、新たにPHS 940台（内線専用：690台、直接外線使用可：250台）を購入、2008（平成20）年1月15日に運用を開始した。

その後、アンテナの整備、機種更新などを進めると同時に、スマートフォンとの棲み分けを行った。また、従業員の増加とともに、使用頻度が高くなり、2015（平成27）年12月末日現在での稼働台数は、約1,100台（内線専用：約1,000台、直接外線使用可：約100台）となった。

（2）スマートフォン導入

MRなどは従来、ポケベルまたはテレフォンカードなどを業務に使用していたが、1995（平成7）年頃から携帯電話を徐々に導入してきた。また、ノートパソコンの普及によりデータ通信カードも導入し、2012（平成24）年時点での契約台数は、携帯電話170台、データ通信カード190台となった。

また、①セキュリティの向上、②BCP（事業継続計画）対策、③通信費低減および④利便性向上を目的としてスマートフォン導入を検討し、2012（平成24）年6月に、ライン管理職、MR、治験モニターなどを中心に、約260台を導入した。ほとんどの携帯電話およびデータ通信カードを契約解除し、また、スマートフォンの導入により、メール情報を何時でも何処でも利用可能となった。その後、利用数は徐々に増加し、2014（平成26）年の更新時契約台数は、303台となった。

3. 人事部門のこの20年の展開

1）人事諸制度の動き

（1）生産性向上に資する能力主義の推進

①能力主義（資格制度）の導入の基本的考え方

当所では、総合的人事管理の基本となる職能資格制度を導入し、賃金制度、評価制度、教育制度など全般の人事制度制定に反映させている。労使は運命共同体であり企業発展の基本となる生産性向上（付加価値の向上）に労使双方で取り組むことを前提として謳っている。

②資格制度の変遷

1968（昭和43）年頃から業界の業績低迷とともに、当所の業績も停滞を余儀なくされていた。そのような背景を基に、1970（昭和45）年6月に、労使双方からなる人事制度改善委員会を設置し、約半年間の検討・審議を経て、改善案を労使双方の機関に答申した。それぞれの機関の決定を受けて、1971（昭和46）年4月1日、資格制度を導入した。制度の骨子は、職務遂行能力を重視するが年功も配慮すること、昇格基準を明らかにすること、人事評価システムを全所員に開示し評定後面接を義務づけたことなど、当時の制度としては非常に進歩的であった。

しかし、制度導入直後の協定更新の際、能力主義を緩和する方向で修正することになり、一時後退した格好となった。

1980（昭和55）年、制度導入後10年が経過し、人事制度改善委員会で総合的な見直し作業に入った。10年間の総括として、「知識集約化」（職務構成において、III等級以上の職務従事者のウェイトが高まる）が進み、同時に、生産性が向上（一人当たり付加価値で5倍以上に）し、労働分配率は著しく低下（60％台→20～30％台へ）したと評価した。大局的には、経営改善に寄与する制度であると結論付けた。

1983（昭和58）年4月1日の定年延長（従前の57歳から60歳に延長し、資格毎に資格定年を定めた）を機に、1971（昭和46）年の導入時並みの能力主義への変更（「昇号基準」を能力〈決点〉に対応させ、「昇格基準」の「自動昇格」を廃止するなど）を実施した。

その後は、運用上の小規模な改善を進めたが、時の経過とともに現状と噛みあわない部分が生じてきた。制度導入の狙いとしていた「知的労働を主体とする高度職務構成」への移行は、業容、主たる経営数値から判断するに、大きな潮流としては実現しつつあったが、一人当たりの労働生産性は必ずしも大きくは伸びなかった。

そこで、2002（平成14）年から2007（平成19）年にかけて、能力主義の進展と成果主義の一部導入などを趣旨とした「賞与支給方式の変更・目標管理制度の導入」を図り、全所員対象の研修を実施後、「半期ごとの目標設定⇒実績査定」のサイクルを試行した。その後、上席技師・主事以上を対象として賞与への反映も実施したが、目標レベルの設定において、研究から営業までと多岐にわたる部門間における不公平感などがどうしても拭い取れず、結果的に導入を中断した。

職能資格制度導入後40年余を経て、当所を取り巻く環境は大きく変わり、化血研自体も、その規模や人員構成、組織などが変化し、人事制度と現状との乖離が広がってきた。能力主義の本格的推進や生産性概念の徹底、国家的要請となる雇用延長対応を達成するために、現行制度のシステム・運用の棚卸を行い、導入当時の基本精神は堅持しながら時代の変化に適応するための改善に取り組んだ。

2014（平成26）年、人事制度改善委員会が人事制度改善案を答申し、全職員に提示した。2015（平成27）年4月、当所人事制度への大幅な改善を図った。化血研の成長・発展に必要不可欠な「人材力の強化」および「組織の活性化」という視点を軸に、「人材育成」、「採用／配置／異動」、「処遇」および「評価」の制度全面に及ぶものであった。所員コースの複線化（従来の専任職嘱託、技術・事務嘱託などが「技能職」所員となる）、ローテーション運用ルール・手順の改定、昇格審査方

法の見直し、および能力主義の適正化（年功配慮色の強い処遇部分の見直し）などを柱とした。

（2）嘱託制度／パートタイマー制度の変遷

当所は、基幹職たる資格制度所員を中心としながらも、①技術・事務嘱託、②技術・事務嘱託を満了後、登用された専任職嘱託、③60歳以降の専門職嘱託、④パートタイマーなど多様な従業員で事業を運営してきた。

①技術・事務嘱託制度の変遷

技術・事務嘱託は、1983（昭和58）年に第一期生が入所した。元来は5年間の有期雇用（1年契約を4回更新が限度）であった。やがて、当所内部でキャリアを伸ばしたいと志向する嘱託が現れ、経営側も本人たちの蓄積した技術をより長く生かしたいと考えるようになった。1990（平成2）年度末に満了予定だった技術・事務嘱託から、更新限度を7回に変更し、同時に所員登用制度を新設した。1995（平成7）年、この制度により、資格制度所員となった第一期生が3人誕生した。

技術・事務嘱託研修

②専任職嘱託制度の創設

その後、厳選された少数が所員登用されたが、「狭き門」であることに加え、必ずしも「将来の幹部候補」を望まないエキスパート志向の者が少なからずおり、登用制度とのミスマッチが生じてきたため、2007（平成19）年、「専任職嘱託制度」の運用を開始した。技術・事務嘱託満了後、所員登用コースと並立するコースとして創設し、この年、審査を通過した第一期生9人が誕生した。2014（平成26）年度までの登用者数は、専任職嘱託約40人を数える（所員30人余）。

③専門職嘱託制度の変遷

1981（昭和56）年、「高齢者専門職嘱託制度」を導入した。1983（昭和58）年の人事制度改善における定年延長に先立ち、高齢者雇用の社会的要請に対応したものである。その後、2010（平成22）年4月1日に、「高齢者」の冠を外し、現在の「専門職嘱託制度」へと改定し運用を開始した。所員を雇用定年退職した後、引き続き勤務することを希望する者が、労使協定の基準に該当する場合、その能力、技術、健康状況などをもとに、再雇用後の職務内容、配置、等級格付を定めた。最長で65歳までの継続雇用を可能とした。

④パートタイマーの活用

昭和40年代に採用を開始したパートタイマーは、1978（昭和53）年には100人に達する規模となり、パートタイマー就業規則を制定し、雇用管理の標準化を図った。実験補助など若干の専門性を要する職務を担当する者の中には、大卒のパートタイマーが増加することになり、1989（平成元）年にはパートタイマー給与規定を改定し、賞与支給の対象となる「技術パートタイマー」（後の「専任パートタイマー」）を「一般パートタイマー」とは区別して処遇することにした。1999（平成11）年に、勤続期間、勤怠、人事評定および契約時間などの要素をもとに評価した貢献度に応じて賞与額を定める方式に整備した。2009（平成21）年には、改正パートタイム労働法に沿う形で、専任パートタイマーの賞与の増額、一般パートタイマーに皆勤手当を付与するなどの処遇を変更するとともに、6ヵ月毎の労働契約更新時の面談方法の改善など、現場の雇用管理の標準化を図った。

2014（平成26）年時点で、パートタイマーは900人弱（専任パートタイマー:360人、一般パートタイマー:530人程）が在籍し、業務の大きな支えとなっている。

(3)時代や社会の変化に適応したワークライフバランス施策

上記のように、所員以外の従業員層も、必然的に長期雇用化が進み、人生の各種イベントを理由に、仕事に完全注力できない時期も生じてきやすい。折柄、世間でも従来の男性正社員を中心とした労働施策を脱し、年齢、性別、正規／非正規の別を超え、多様な従業員層を適切に組み合わせて事業発展につなげていこうとする機運が高まってきた。当所においても、2009(平成21)年、熊本労働局から「ワークライフバランスモデル事業所」としての活動を勧められ、2011(平成23)年の「行動計画」作成へと歩みを進めた。

①仕事と家庭の両立支援策の充実

育児や介護など、様々なライフイベントを超え、業務や能力向上に集中できる環境の整備を図ることを宣言したものである。育児休業のために「保存有給休暇」を用いることを可能とする制度変更は、男性の育児休業取得にもつながった。既に5人以上の男性職員が取得実績を有する。

「次世代育成支援対策推進法」に基づき、行動計画を策定した企業のうち、行動計画に定めた目標を達成し、一定の基準を満たした企業は、「子育てサポート企業」として、厚生労働大臣の認定を受けることができるが、地道な努力を継続した結果、当所は2015(平成27)年2月に認定の証である「くるみんマーク」を取得した(図4)。

図4:「子育てサポート企業」としての認定の証「くるみんマーク」

②心と体の健康づくりの推進

2000(平成12)年以降、厚生労働省が順次打ち出すメンタルヘルスに関する各種指針に準拠する形で展開した。「EAP(Employee Assistance Program:外部の専門家による心理相談体制)」、「セルフケア」および「ラインケア」の各研修、また各種サーベイ(職業性ストレス簡易調査および快適職場調査)および二次予防～三次予防(不調者対応・診療・休職・復職など)の所内用手引書を作成し、管理職を対象に配布した。

③恒常的な長時間労働の解消

2006(平成18)年4月、労働安全衛生法の改正に伴い、長時間の残業をした職員については、産業医面談を実施する仕組みを導入した。2012(平成24)年11月から、法令が定める基準よりも短時間の残業で面談の対象とし、かつ管理職も対象とするなど、面談対象を拡充、心身不調の兆候を早期発見し、予防につなげる活動を強化した。「心と体の健康づくり」と「長時間労働解消」については、2011(平成23)年以降、総務部へ主管を移管した。

2)採用と人材育成

(1)全所一体で取り組む新卒採用活動

2009(平成21)年の新型H1N1インフルエンザワクチン製造などで、マスコミへの登場が増えるにつれて、就職先としての当所のネームバリューおよび採用ブランドも上がった。国家的な防疫体制の一翼を担う企業として学生に印象付けられたことで、九州に限定されることなく、広く日本全体から応募があることは、潤沢な母集団形成につながり、「量が質を生む」ことも期待された。

本所での採用説明会だけでなく、東京、大阪および福岡での採用説明会を開催するとともに、全会場に若手職員がゲストとして同席し、仕事に対する使命感や、厳しいながらも協力し合う職場風土を率直に伝えることとした。

採用説明会（担当者は1シーズンに延べ5,000人近い学生と顔を合わせる）

(2)この20年の新卒採用概要

この20年間を2期に分けて、所員の新卒採用数を見ると、前半にあたる1995（平成7）年～2004（平成16）年が16人弱／年、後半にあたる2005（平成17）年～2015（平成27）年が30人弱／年と倍増した。背景には、団塊の世代の引退、人体用ワクチン部門の業容拡大および営業部門の戦略変更などがある。一方、技術・事務嘱託は、多少の増減はあるものの25人／年のペースを維持した。

(3)研究から営業まで

―インターンシップへの取組み―

新卒採用の解禁時期は、行政や業界団体の意向で変化した。採用の解禁時期を前倒しで実施できるインターンシップは採用活動に大きく影響し、当所でも、研究、製造、生産技術および品質管理などの部署で、2週間のプログラムでインターンを受け入れていた時代もあった。その後、現場の労力も考慮し、営業部門や研究部門の支援を得て、人事部の主催で受け入れることへ変更した。さらに、企画主催の受入れに加わる形での短期（2日～4日）プログラムへと再構築を図った。理系・文系を問わず、化血研への志望動機形成に大きく寄与するイベントとなった。

(4)教育体系と外部研修

人材育成の中心は、担当職務を通して、仕事に直結する能力・技術を向上させるOJTである。特に、新卒で最初に配属された現場での指導を重視してきた。2011（平成23）年以降、新入所員を計画的に育成するため、OJT担当者およびメンターなどの教育体制を整備した。

①階層別研修

新入職員研修については、入所後3ヵ月間の基礎講座や現場実習（研究、製造、営業）などのプログラムを設定し、中盤には、外部の合宿研修として「新入大卒特別錬成講座」（他社の新入社員と合同）に参加させてきた。この研修は、1977（昭和52）年以来、毎年参加させ、企業人としての精神的な核を築く機会とした。

2013（平成25）年の新入職員研修以降、外国人講師と英語のみによる丸二日間のコミュニケーション研修を導入した。また、その後の昇格審査受験要件に一定のTOEIC（国際コミュニケーション英語能力テスト）スコアを設定した。

一方、技術・事務嘱託は、2～3週間の基礎講座などの導入研修を経て、4月中に各職場へ配属してきた。

阿蘇支所現場実習

チームビルディングやマネジメントサイクルを実践的に学ぶ屋外研修「クロスラリー」

新入大卒特別錬成講座

昇格時の「管理入門」や「管理概論」の各研修は、新たな資格で求められる資質などを学び、能力向上の方向性を見定めることを目的に実施してきた。また、「管理職研修」および「経営戦略実践講座」などは、管理職としての各階層に必要なマネジメントスキルや、経営環境の将来予測などに基づく戦略形成力の習得を中心に実施してきた。

②機能別研修

資格・階層に関らず誰もが参加できる研修として、免疫学、遺伝子工学および微生物学などのバイオサイエンス科目を中心とした、化血研基礎講座（ナイトセミナー）を継続的に実施した。

MR教育およびGMP教育では、制度上または法的に受講が必須であり、教育計画の作成、受講記録を制度化した。

2014（平成26）年に、モノづくりの技術継承を目的とした「工程別技術研修」および「ハードから見たGMP研修」を新設した。

③自己啓発

1984（昭和59）年に、「化血研通信教育講座」を導入し、100種類ほどのコースから、自分の伸ばしたいビジネススキルに関するコースを選び、修了した場合、受講料の半額を所から補助した。

2007（平成19）年には、TOEIC受験料補助制度も新設し、500点以上で受験料の半額を所から補助した。

④選抜型の外部研修

外部への他流試合をきっかけにさらに成長することを目的として、「新入大卒特別錬成講座」受講後も、各階層で選抜された所員を対象に、「若手リーダー錬成講座」、「課長級管理職錬成講座」および「次世代経営者錬成講座」などの外部合宿研修に参加する機会を設定した。

また、1959（昭和34）年創設の「九州生産性大学経営講座」で開設される、経営戦略、マネジメント、財務、法務、マーケティング、コストダウンなどのコースに、毎年10人程度を対象に参加する機会を設定し、九州の多数の企業から派遣される受講者と議論する場となった。当所の受講者は延べ400人を超えており、論文執筆では各コースの「優秀論文」として多くの所員が表彰された。

⑤留学制度

新しい技術や知識などを習得させるために、所員を国内外の外部アカデミー、研究機関および企業などへ派遣し、事業成長の「土壌」となる人材を育成することを目的として留学制度を設置した。この制度により、国内外の医学系大学（海外は米国／英国が中心）、国立の試験・研究機関、慶応義塾大学ビジネススクールなどへ多くの所員を派遣した。

⑥その他（国際インターンシップの受入れ）

1999（平成11）年～2002（平成14）年、JETRO（日本貿易振興機構）が支援する国際インターンシップ制度に基づいて、米国・カナダから大学生・大学院生の研修生4人を、それぞれ1年～1年半の期間、研究部門の実験施設などで受け入れた。

4. 経理部門のこの20年の展開

1）公益法人問題への対応

（1）閣議決定「公益法人の設立許可及び指導監督基準」への対応

村山富市内閣時代の1994（平成6）年頃から、総理府を事務局として行政改革委員会が設置（同1994年12月）されるなど、行政改革が重視されるようになった。行政改革における論点は、特殊法人、規制緩和および郵政事業などであり、特に特殊法人は天下り問題などで大いにマスコミを賑わせた。また、自民党行政改革推進本部規制緩和委員会の調査により、規制緩和の障壁として公益法人（財団法人および社団法人）の在り方が問題視されるようになった。1996（平成8）年1月、同規制緩和委員会によって公益法人の在り方が問題として提起され、同1996年3月以降、与党行政改革プロジェクトチームが継承し、その検討内容が同1996年7月「公益法人の運営等に関する提言」として政府に提出された。政府は、これを契機に公益法人に対する指導監督の強化を打ち出し、同1996年9月20日に「公益法人の設立許可及び指導監督基準」（以下「指導監督基準」と記す）を閣議決定するに至った。

全8条からなるこの基準には、改善課題として捉えるべき2点の事項があった。1点は「過大な内部留保の禁止」、2点目は「株式保有の制限」である。特に後者については、1997（平成9）年12月の指導監督基準改定により、株式保有の「原則禁止」色が強く打ち出された。さらに処分期限を「1999（平成11）年9月一杯」として明確に定められ、株式を保有する全ての公益法人はこれに対処せざるを得ない状況となった。

当時、化血研は2つの完全子会社（株式会社化血研および化血研ビジネスサービス株式会社〈KBS〉）の他、指導監督基準に抵触する数社の株式を保有していたため、1998（平成10）年1月5日に「公益法人問題委員会」を発足させ、基準に対応するための方策の検討に着手した。

2つの課題のうち、内部留保については、その額が1年分の事業支出の30％を超えないことが目安と示されていたが、将来に向けた研究投資や設備投資のために資金を厚く蓄積しておく必要があり、結論として、金融資産の多くを、使途を限定しかつ容易に取り崩しのできない「特定目的引当資産」として整理し、内部留保から除外することで基準を満足させた。

一方、株式保有の「原則禁止」において、「原則」から外れるものは、①資金運用の一手段として保有する場合、②基本財産とすることを指定して寄附された場合の2つだけとされ、当所にとって、株式の全部を保有している（株）化血研とKBSを、①1999（平成11）年9月までに全ての保有株式を第三者に売却して存続させる、②1999年9月までに解散・清算する、のいずれかの選択肢しか残されていなかった。

（株）化血研は当所の販社として重要な機能を担っており、第三者に売却した後、万一にも良好な関係が崩れるようなことがあってはならない。また、社員のほとんどは当所からの出向者であり、第三者への売却による出向者への影響は計り知れないものがあった。さらに、当時の（株）化血研の資産規模から考えると、純資産評価による売却価額は17億円程度と想定され、買収しようとする第三者の発掘自体が困難を極めることは間違いなかった。結論として、（株）化血研を解散・清算する形で株式を処分するということに落ち着いた。

しかしながらこの事は同時に、（株）化血研が従来行ってきた事業を、全て当所が引き継ぐことを意味する。最優先課題は、何より（株）化血研における当所製品の売上げを維持しつつ当所に事業を統合することであった。このため、1998（平成10）年12月に、営業部営業管理課と（株）化血研本社管理課を中心とするワーキンググループを編成し、この課題に対応した。

本件に関する厚生省への照会において、当所への継承を予定していた事業のうち、エンドユーザーへの直販は財団法人としては好ましくないと指摘された。これを受け、エンドユーザーへの販売業務は、取引先卸各社への移管や廃止の手続きを行った。

（株）化血研から当所への事業移管は、商法

上の営業譲渡手続きによって行ったが、実質的には合併であった。これに際しては、予め1998（平成10）年12月21日に「事業譲渡契約書」を交わし、事業譲渡日を1999（平成11）年4月1日と定めて実行に移された。現金預金を除き譲渡対象となった営業用資産よりも負債が大きかったため、譲渡の対価は（株）化血研から当所への8億2,218万円の支払いとなった。

1999（平成11）年5月25日、定時株主総会において（株）化血研の解散が決議され、1950（昭和25）年10月1日の細菌製剤販売株式会社設立以来50年近くの歴史に幕を下ろすこととなった。

一方、KBSについては、資本金1,000万円、純資産約2,500万円と規模が小さかったため、200株の発行済株式を小口に分割して売却するというスキームを採用した。但し、当所とKBSは各種業務の委受託を相互に行っており、永続的な協調が必須条件であったため、KBS株の売却先の多くを当所の理事および部長とし、退任・退職時には後進への譲渡を依頼し、常に現職の当所関係者で株式の殆どを保有できるようにした。

(2)法制度の整備と対応法人の決定

2002（平成14）年3月29日、「公益法人制度の抜本的改革に向けた取組みについて」が閣議決定され、2005（平成17）年までに法制上の措置を講じることが明らかにされた。また、これを受けて同2002（平成14）年8月2日に「公益法人制度の抜本的改革に向けて（論点整理）」が公表された。同論点整理では、非営利法人制度のあるべき姿として、「①簡便な方法で法人が設立できる（簡便性）、②「公益性の判断」がされる場合は、その基準ができるだけ客観的かつ明確な形で示されている（客観性）、③民間の自主性を尊重する観点から、法人の設立や活動への行政の関与が最小化されている（自律性）、④法人運営やその活動の姿が広く国民に分かりやすいものとなる(透明性)、⑤時代の変遷や活動内容の変化に応じ、法人の位置付け等が柔軟に見直される（柔軟性）」が記載されていた。

また、「公益法人制度を抜本的に改革するという趣旨からすれば、現存する公益法人についても改革後の非営利法人制度の姿に合わせた整理が必要である」とされており、相当程度の影響を受けることが予想された。

これを受け、2003（平成15）年6月27日に「公益法人制度の抜本的改革に関する基本方針」が、翌2004（平成16）年12月24日に「今後の行政改革の方針」が、それぞれ閣議決定された。これにより、準則主義（特別な許認可なしで法律に従った手続）によって設立できる新たな非営利型法人の類型と、従来各官庁の裁量に任されていた公益法人の設立許可、即ち主務官庁制の見直しなどが明らかにされた。

(3)新制一般財団法人への移行

2006（平成18）年6月2日、①一般社団法人及び一般財団法人に関する法律（以下「一般法人法」）、②公益社団法人及び公益財団法人の認定等に関する法律（以下「認定法」）、③一般社団法人及び一般財団法人に関する法律及び公益社団法人及び公益財団法人の認定等に関する法律の施行に伴う関係法律の整備等に関する法律（以下「整備法」）の、いわゆる公益法人三法が公布された。

これら三法の施行は2008（平成20）年12月1日であり、何より問題だったのは、施行より5年以内に一般財団法人への移行認可申請をするか、公益財団法人としての認定申請をするか、あるいは営利法人などの全く異なる法人形態を採るかのいずれかを行わなければ解散となる旨が整備法に謳われていたことである。

当所ではこれに対応するため、同2006年6月1日付で「公益法人問題検討対策委員会」を発足させ、実務的検討を開始した。

委員会で、法律を始め、施行規則やガイドラインを仔細に検討した結果、当所の場合は公益財団法人として認定申請をすることは事実上無理

であり、現実的には一般財団法人への移行を申請する以外に道はないという結論に達した。公益財団には、毎期の収入と支出を均衡させるという規定があり、自ら獲得した利益を蓄積して将来の研究開発投資や設備投資に備えるという当所のような法人にとっては対応不可能であった。

一方、一般財団法人として移行申請する場合であっても決して道は平坦ではなかった。例えば、公益目的支出計画である。

化血研の設立以来、2006（平成18）年3月期までの間で蓄積された純資産は1,055億円に上っていた。これは、公益事業を行う公益法人であることを前提に税務上の優遇などを受けて蓄積されたものである。一般財団に移行すると、法的にはその事業に公益性を求められないため、整備法は、これを公益目的のためにのみ支出することを担保させるため、移行時点の純資産総額を将来に亘って公益目的事業のために支出してゼロとする計画の提出を求めていた。これが公益目的支出計画である。

当時は、研究開発から製造販売に至るまで、一貫して公益目的事業と認識していたが、事業が順調であれば利益を生じるため、公益目的支出計画は永遠に完了しない。この点については内閣府公益認定等事務局と数次に亘る相談を重ねた結果、研究および開発を柱に公益目的事業として位置づけ、収益を生む製造販売事業は公益目的事業から除外することで理解を得られた。

この他、「一般法人法」に則ったものとすべく法人の機関を全て見直し、新たに評議員選定委員会を設置するなどとした定款の変更案を作成、土地・建物を時価評価して純資産相当額を圧縮するといった作業の末、2009（平成21）年10月23日付で一般財団法人への移行認可申請を行った。2012（平成24）年3月29日に認可書を受け、同2012年4月1日付で一般財団法人への移行登記を無事完了した。

2）中国合弁会社

（1）設立と子会社化の経緯

1996（平成8）年3月22日、当時、当所の100％出資会社であった（株）化血研は、中国黒龍江省畜牧局傘下の国営企業・黒龍江省生物制品一廠（以下「一廠」）と折半出資で期間20年間の合弁契約を交わした。この合弁の目的は日本の技術と中国のリソースを活用し、中国市場をターゲットとした動物用ワクチンの製造販売を行うことにあった。

この契約を受けて、中国政府当局に対して合弁会社設立許可申請が行われ、同1996（平成8）年3月26日、営業許可証が発行されたことをもって、日中合資・黒龍江化血研生物技術有限公司が設立登記された。出資金額（出資比率50：50）は合計720万米ドル、日本側は現金で出資、中国側は主に現物で出資した。

事業所用地としては、中国側出資者である一廠の一部敷地の使用権が現物出資された。

ところがこの後、（株）化血研の解散が決まったため、合弁会社への対応が問題として浮上した。（株）化血研が解散すると、その後の清算作業において（株）化血研の全ての資産を現金化しなければならず、この合弁会社自体も売却により現金化しなければならない。ところが、この合弁会社を購入しようという第三者を探すのは困難を極めると思われた。最も単純な方法は、当所が買い取ることであるが、そうすると今後は合弁会社が指導監督基準の株式等保有禁止条項に抵触することになる。

改めて指導監督基準およびその運用指針を仔細に検討した結果、株式保有を許容するとされる「財団法人において、基本財産として寄附された場合」を利用することとなった。即ち、（株）化血研が解散する前に、当所に合弁会社を「基本財産とすることを指定して寄附」するというスキームである。

1999（平成11）年3月31日、（株）化血研は、その保有する合弁会社の出資持分の全部を当所

に寄附し、当所はこれを1億円と評価して、基本財産に組み入れた。

(2)合弁会社としての展開と成果

合弁会社は、当所からのワクチン製造株および技術供与により中国国内のライセンスを取得し、1998(平成10)年12月25日のIBD生ワクチンを始めとし、MD乾燥生ワクチンおよび凍結ILTワクチンを発売した。しかし、なかなか当初想定したような売上げや利益は得られず、毎期赤字決算が続いた。そもそも、当所で上市している製品のワクチン製造株および技術資料を基に中国で次々と開発・申請して製造・販売に繋ぐというビジネスモデルが想定されていたが、実際には想定とは異なり後続の製品群の申請作業も遅々として進捗しなかった。

当初方針は中国国内をターゲットとしたものであったが、これを軌道修正して合弁会社で製造した製品を日本に輸出し、これを当所が販売するという策を並行して取ることとなった。まず、コスト面で双方にメリットが見いだせたEDS-76ワクチン原液を供給することとなり、1999(平成11)年9月2日を皮切りに数次に亘って当所へ向けて輸出した。これにより合弁会社は資金繰りに一息つくことができたものの、これに頼る財務体質となってしまった。また、受け入れた製品に、品質的に瑕疵があるなどの問題が見受けられた。その後も、凍結MD生ワクチンなど、数種のワクチンの導入を検討したが、実現には至らなかった。

(3)中国からの撤退

当所側は、合弁会社製品の日本への輸出、日常経営権の日本側への移管や合弁会社からの技術研修生の受入れなど、合弁会社の経営改善策を継続的に実行したが、売上げの低迷およびその改善の見通しが立たず、中国側出資者との意見の対立も多かったことなどから、徐々に中国からの撤退を視野に入れるようになった。

2006(平成18)年5月10日に開催された董事会で、化血研側は撤退を申し入れたが即時撤退は却下されたため、翌2007(平成19)年3月28日からの董事会において、当所側が再び撤退を動議した。2日間に亘る極めてタフな交渉の結果、中国側出資者は880万元(当時のレートで約1億3,200万円)で当所の持ち分を買い取り、その撤退を認めるという内容で合意を見ることとなった。

当時、基本財産を処分するためには理事会決議に重ねて厚生労働省の承認が必要であった。この点については、代替資産として1億円の国債を基本財産に繰り入れるという前提で承認を得た。

3)ERP(Enterprise Resource Planning)システムの導入

(1)導入前の問題点

そもそも化血研における原価計算は、決算時、年に1度だけ結果を求めるものであり、決算完了によって初めて、販売した製品の価格や棚卸額が判明する状況であった(実際総合原価計算)。即ち、期中にどの程度の売上原価が発生し利益がどれだけ生じているのかの確定数値を得られなかったことは勿論、期中において見積もった着地点積の精度も甚だ低いものであった。

棚卸を始めとした経営数値の予測精度を高めるべきという声は以前から上がっていた。しかし、当時のシステムのまま、四半期決算や月次決算を導入して予測数値をきめ細かく補正する如き手法は困難であり、システムの変更を伴う抜本的な対策が求められていた。

このような中、原価計算システムを再構築することを目的に「原価計算改善プロジェクトチーム」を立ち上げた。原価計算改善プロジェクトで、改善の方向性について検討した結果、次のような問題点が明らかとなった。

まず、原価や棚卸額の予測ができないのは、原価計算システムだけの問題ではない。販売計画が変動すれば、原材料仕入れや生産計画が変動するのは当然であり、これらによって棚卸も変動する。したがって、棚卸は購買、生産、販売、経

理などの基幹システムの連携によってしか把握できない。しかし、当所の基幹システムは統合されていないため、棚卸などの変化の動向を把握することができなかった。

また、当所のシステム群は、それぞれの担当部門で独自に開発・改良されてきたものであり、担当部門での使い勝手は考慮されているが、他の基幹システムとの連携はほとんど配慮されていなかった。つまり「個別最適化」はされているが、トータルの経営管理システムとして「全体最適化」されておらず、全体の経営成績を容易にアウトプットできなくなっていた。さらに、基幹システムが統合されていないために、各システム間でデータの連携を行う際には、余計な手間が掛かるものとなっていた。

(2)システムの選定と開発

当初は原価計算の改善を目指して発足したプロジェクトであったが、製造から販売にいたる基幹システムの全面的置き換えと一本化は不可避であると考えられた。また、これを実現するパッケージソフトウェアとして、基幹システムを統合しており、リアルタイム処理を前提とするドイツSAP社のERP(当時の製品名は SAP R／3)が候補として挙げられた。

2001(平成13)年当時、ERPは既に内外の大手製薬企業においては多数導入されており、業界における事実上の標準となりつつあった。ただし、当所の規模で導入した事例は見当たらず、そもそも当所に導入できるのか不明瞭であったため、同2001年11月、まずは医薬向けの導入実績を多数有する日立製作所に依頼して、導入可能性の調査を実施した。

3ヵ月の導入可能性の調査の結果、SAP R／3と併せて、同システム専用のテンプレート"BMP"を導入することで、種々の改善が図られそうだと考えられた。これを受け、2002(平成14)年3月25日の常勤理事会にて本格導入を決定した。

2002(平成14)年度は、ERPの導入のため、生産、生産管理、資材、営業(配送センターを含む)および経理からそれぞれ2人～3人のメンバーを選出し、当時の業務をERPに載せ替えるための検討および作業を行った。なお、基本的な開発方針としては、SAPに用意されているビジネスモデルが最大限最適化されているという前提に立った。

(3)リリース後の効果およびシステムの改修

2003(平成15)年4月1日、無事SAP R／3がリリースされた。これにより、それまで見えなかった在庫数量が翌日には正確に把握できるようになるなど、棚卸数量・額の把握は飛躍的に進歩した。また、標準原価制度を採用することも相まって、売上げの都度、売上総利益を把握できるようになり、導入までは大変な苦労があったものの、ようやく月次決算が可能な環境が整った。

SAP ERP導入後の開発ベンダーへの感謝状贈呈式(2003年5月)

その後、本システムは、1度のバージョンアップとアーカイブシステムの導入を経て継続稼働している。

しかし、再び原価周りの改善が求められ、2014(平成26)年現在、期首の組織変更対応と併せて大幅な改造を進めている。

第11章
経営企画部門のこの20年の歩み
［1996（平成8）年～2015（平成27）年］

1. 経営企画部門の展開

1）経営企画部門の組織の変遷

2014（平成26）年4月1日の事業部門制導入時に、企画部門に法務部門を統合して経営企画部門となったが、前身の企画部門は当所の中でも長い歴史を持っている。化血研創立当時は、事務室と製造現場といった漠然とした組織であったが、1947（昭和22）年7月9日の組織改編時に、総務部、製造部および研究部とともに企画室を設置した。

翌1948（昭和23）年11月1日には、実験医学研究所との合同（同1948年5月）を機に組織を見直し、庶務課など他の4課とともに企画課として総務部に組織した。1958（昭和33）年11月22日には、総務部の企画課と庶務課を廃止し、新たに総務課を設置して、企画課の名称は一旦消滅したが、その後、1963（昭和38）年4月1日の組織改編時に、総務部に企画課を設置した。

1971（昭和46）年12月21日に実施した抜本的な組織改編において、第1製造部、第2製造部、生産管理部、営業部、総務部および研究開発部とともに企画室として設置し、6部1室体制を組織した。

1990（平成2）年4月1日、6部門および1プロジェクトからなる部門制を導入し、企画部門は企画部単独で組織した。この20年の経営企画部門の変遷について振りかえれば、1998（平成10）年7月1日に、経理部から監査課を企画部へ移管し、2004（平成16）年8月1日には、企画部に企画課を設置した。

2013（平成25）年5月1日、企画部門の機能としての「開発テーマのポートフォリオ（投資分析・優先度評価）」および「中期経営計画に定めた全所的な経営課題のローリング・リソース配分の強化」を目的として、企画部を分割し「経営企画部」と「経営管理部」を設置した。また経営企画部は経営企画課、経営管理部は広報コンプライアンス課、秘書課および監査課を設置した。

2014（平成26）年4月1日、経営企画部、経営管理部および法務部を経営企画部門として組織し、経営企画部は、2012（平成24）年10月1日に研究推進部に新設された事業推進室を研究推進部から移管・改称し事業開発課および経営企画課とした。経営管理部はコンプライアンス課を法務部へ移管して、経営管理課および監査課で組織した。法務部は、2010（平成22）年10月1日に研究推進部に法務室として設置し、2013（平成25）年10月1日には法務部門法務部（法務室）として組織していたが、経営企画部門に組み入れ、法務部はコンプライアンス課および法務室により組織した。さらに、2014（平成26）年7月1日に法務部は法務・コンプライアンス部へと改称した。

同2014年10月1日、経営企画部事業開発課をワクチン事業部門事業推進部へ移管し事業推進課と統合した。

2）企画部門としてのこの20年の展開

2013（平成25）年5月に経営企画部と経営管理部に分割するまで、企画部として多様な業務を

遂行してきた。

業務内容としては、中期経営計画（中計）の立案・策定業務、経営に関わる定例会議（役員会、常務会、理事会、合同会議、部長会、開発委員会、業務計画説明会、経営戦略会議など）の事務局業務をはじめ、外部・内部への広報活動（プレスリリースや取材対応などの企業広報業務および所内広報業務、役員のスケジュール管理、来客対応など）を行う秘書業務、個人情報保護法などの企業法務に関する業務、会計監査や業務監査などの内部監査業務を、また労使団体交渉や経営協議会との対応窓口（2013〈平成25〉年5月に人事部へ移管）、不動産の売買窓口（2013〈平成25〉年5月に総務部へ移管）、TQC活動事務局（2013〈平成25〉年5月に生産技術部へ移管、同2013年8月の第32期TQC全所大会終了をもって休止）や提案制度の事務局業務（2013〈平成25〉年5月に生産技術部へ移管）など、広範囲にわたっていた。これまでの業務の重要な取組みの一部を以下に記す。

業務計画説明会

TQC大会表彰

(1)薬害HIV訴訟と和解への対応

1989（平成元）年5月、非加熱の血液凝固因子製剤によるHIV感染を理由として、大阪地裁へ国とメーカー2社に対する損害賠償の提訴が行われ、さらに同1989年7月の大阪地裁の第二次訴訟で、国と当所を含む5社が提訴された。1995（平成7）年3月に東京地裁で結審し、同7月には大阪地裁で結審したのに伴い、同年10月に裁判所から和解の具体的内容が示された。交渉の結果、翌1996（平成8）年3月に和解に至った。

この間、数十社もの新聞・雑誌・テレビなどからの取材が殺到し、連日の取材対応や、患者様への謝罪に伺うなど和解に向けて最大限努力し、真摯に対応を行った。

(2)個人情報保護法への対応

2005（平成17）年4月に、「個人情報保護法」が全面施行されるのに伴い、所内体制を整備すべく2004（平成16）年12月に検討委員会およびワーキンググループを設置して検討を開始し、「個人情報保護方針」、「個人情報コンプライアンスプログラム」、「個人情報保護体制」、「個人情報保護規定」などの策定を行い、管理職や従業員向けの教育訓練を実施するなど、法施行に臨む体制を整備した。

(3)公益通報者保護法への対応

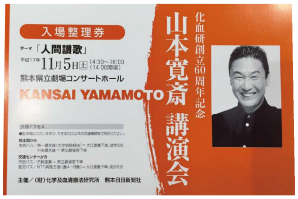
事業者内部からの通報により、企業不祥事が相次いで明らかになったことを契機に、企業や行政機関の労働者が組織内の法令違反行為を、①労務提供先、②行政機関、③マスコミまたは消費者団体などのいずれかに通報した場合に、解雇などの不利益な取扱いから保護し、事業者の法令遵守経営を強化することを目的に、「公益通報者保護法」が2006（平成18）年4月に施行されたのに伴い、2007（平成19）年3月に、「公益通報者保護規定」策定と周知、公益通報窓口の設置などを事務局として対応した。

(4)60周年記念事業

2005(平成17)年度に創立60周年記念事業の一環として、当所の歴史を写真中心にまとめた小冊子を発行し、また所内報『いしがき』の抜粋版を別冊として編集した『化血研60周年記念誌』を発行した。

また、同2005年11月5日、熊本県立劇場において、デザイナーの山本寛斎氏を招いての「化血研創立60周年記念講演会」を開催し、所外の一般来場者を含め約1,500人の聴講があり、大盛況であった。同2005年12月28日には、ホテルキャッスルにて「創立60周年記念式典」を挙行した。

化血研60周年記念誌



60周年記念講演会入場券

60周年記念講演会採録

(5)『実験医学研究所の軌跡』の発刊

「財団法人実験医学研究所」は、1926(大正15)年の設立以来、戦前・戦中において、血清・ワクチンの開発・製造および臨床検査を事業としてきたが、1945(昭和20)年に「財団法人化学及血清療法研究所」(厚生労働省所管)が設立されたのに伴い、血清・ワクチンの開発・製造事業を当所に移管した。その後は臨床検査を主とする事業により、戦後の混乱期の中で公衆衛生の向上に貢献してきた。

しかしながら、平成に入ってからの臨床検査事業は受注競争の激化や保険点数の引下げの影響を受けて外部環境が悪化する中、主たる事業収入が当所からの受託事業のみで、さらに低金利の影響で基本財産運用収入も多くは見込めない状況となり、事業運営が極めて困難となった。残余財産の帰属を化血研として、文部科学省の許可を得て、実験医学研究所は2002(平成14)年12月、永年の歴史に幕を下ろした。

当所が主たる事業を承継し、実験医学研究所と協力関係にあった経緯を踏まえ、実験医学研究所創立の精神と1926(大正15)年から始まる76年にも及ぶ歴史を後世に文書として残すため、同研究所に関する過去の資料を収集・整理し、関係された方々にもインタビューを重ねて編集を進め、2007(平成19)年10月に『実験医学研究所の軌跡』(全71ページ)を発刊した。

実験医学研究所の軌跡

(6)公益法人問題への対応

1996(平成8)年9月20日の「公益法人の設立許可及び指導監督基準」の閣議決定を受け、1998(平成10)年1月5日、所内に「公益法人問題検討委員会」を発足させた。当面の問題として、株式保有の「原則禁止」により、1999(平成11)年9月末までに株式を処分する必要があり、当所の完全子会社のうち株式会社化血研は1999(平成11)年4月1日に(財)化血研へ事業を譲渡し、同1999年9月6日に解散した。一方、化血研ビジネスサービス株式会社(KBS)は、株式を(財)化血研の理事および部長に売却した。

また、2006(平成18)年6月2日に公布された「公益法人制度改革関連三法」の施行日が2008(平成20)年12月1日であり、施行から5年以内に、これまでの財団法人から「公益財団法人」もしくは「一般財団法人」に移行する必要があった。これに対応するため、2006(平成18)年6月1日に「公益法人問題検討対策委員会」を発足させた。内閣府公益認定等委員会への相談や厚労省対応、および当所の方向性を検討するための情報収集を行い、所内外関係部署と協議を実施し、移行申請実務を遂行した。また、移行に伴う名称変更対応ワーキンググループの事務局として、円滑な移行体制の整備を推進・フォローした。

2009(平成21)年10月23日には、公益認定等委員会に移行認可を申請し、複数回に亘る詳細な照会事項への対応を経た後、2010(平成22)年4月1日付で「一般財団法人」への移行を完了した。

(7)新型インフルエンザへの対応

「インフルエンザパンデミック(新型インフルエンザ)」(Pandemic:感染爆発や汎発流行)は、1918(大正7)年の「スペイン風邪(A／H1N1型)」、1957(昭和32)年の「アジア風邪(A／H2N2型)」および1968(昭和43)年の「香港風邪(A／H3N2型)」に見ら

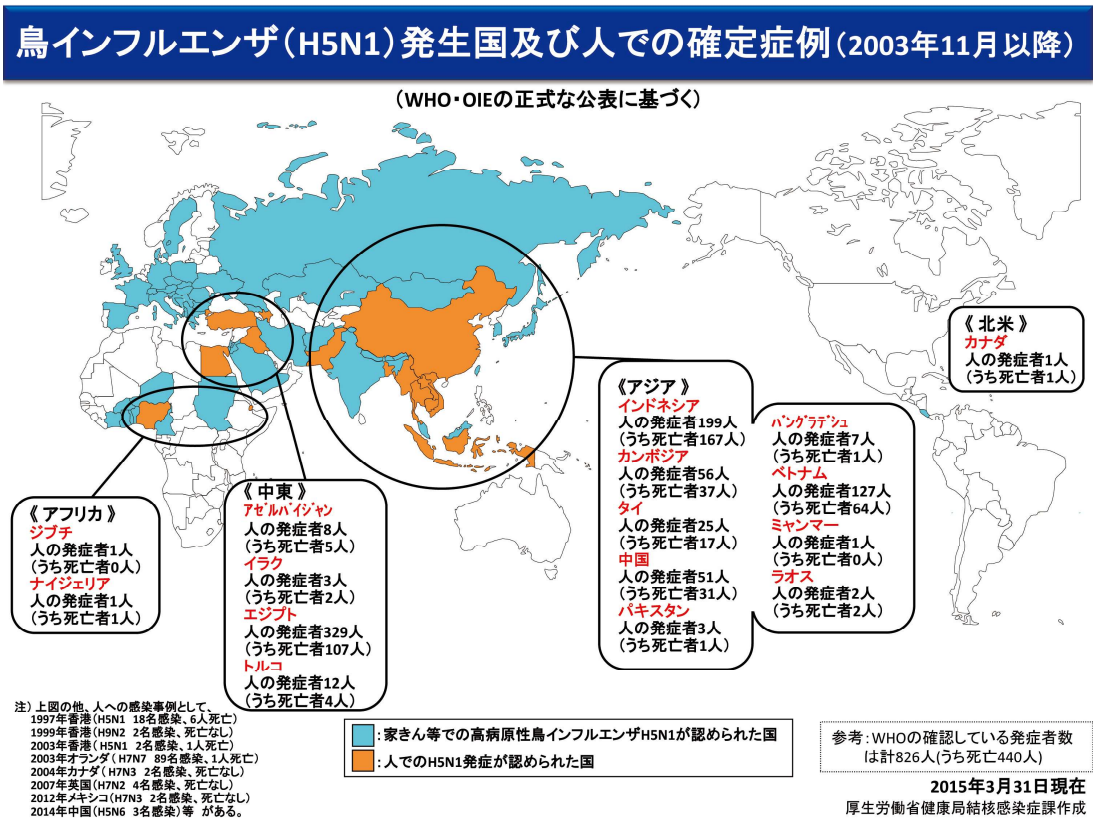


図1:鳥インフルエンザの発生状況と人での発症事例

れるように、数十年に1回は発生すると言われている。

1997(平成9)年5月に香港で発生した新型A／H5N1高病原性鳥インフルエンザ(新型H5N1インフルエンザ)が一旦終息した後、2003(平成15)年後半から再流行し、アジアから中東、アフリカへと拡大して、国内での発生も危惧されることとなった(図1)。

2005(平成17)年11月、わが国でも「新型インフルエンザ対策行動計画」が策定され、新型H5N1インフルエンザへの対応が進められた。2007(平成19)年には、新型H5N1インフルエンザワクチンの国家備蓄が決定され、当所においては、ワクチン原液製造の準備を開始するとともに、2008(平成20)年3月に「新型インフルエンザ対策準備委員会」を発足させ、準備委員会および個別検討グループにおいて予備調査を行い、対応概要を検討した。

同2008年4月には、「①研究所は、新型インフルエンザ蔓延のリスクの低減、拡大防止に向けての社会的役割を果たすために、従業員とその家族に対し、安全対策を講じる。②研究所は、安全対策が確保され得る限り、(プレ)パンデミックワクチン生産・供給業務を継続する。」という危機管理ポリシーのもとに、所長を本部長とする「新型インフルエンザ対策本部」、対策の実務組織となる「新型インフルエンザ対策委員会」、情報収集のための「新型インフルエンザ情報収集ワーキンググループ」、および事業継続のための実務部隊となる「新型インフルエンザ対応チーム」の4つの組織からなる「危機管理体制」を発足させた。

その他、「新型インフルエンザ対策行動計画」を策定し、全所に展開を図り、対策を本格化した。その後、同2008年7月から9月にかけて、全従業員向けに教育訓練を実施した。また、同2008年9月から12月には、共通事項である安全・衛生対策(診療対策)、出張や出先の対応、人事処遇方針などを検討し、翌2009(平成21)年1月から2月には、衛生用品・薬剤のリストアップを行い、備蓄を完了した。また、所内危機管理レベルおよび部門別の運営体制を詳細に検討した。

2009(平成21)年春、期せずして豚型の新型A／H1N1インフルエンザ(新型H1N1インフルエンザ)がメキシコで発生し、夏から秋にかけての世界的な大流行により、国内でも多くの感染者が発生した。

既に、新型H5N1インフルエンザウイルス(致死性・感染性の強いウイルス)のパンデミック対策を前提としたBCP(事業継続計画)を作成していたため、今回の新型H1N1インフルエンザにおいては「国内発生時点でMR活動を制限し、所内危機管理レベル3(レベル0から5まで設定)では継続事業以外は休止する」などとした対策は、過剰と言える内容であった。またWHOも、国民生活や経済活動を過度に制約する対策を勧めておらず、「軽症者が殆どという『実態』に『対策』を合わせるべき」とコメントしたことも踏まえ、当所において

表1：新型インフルエンザ危険度(ケース)別のBCP

ウイルス危険度(ケース)	BCP(事業継続計画概要)
マイルダーケース (季節性～アジア・香港風邪： 致死率0.05～0.2%程度) 【今回のケース】	・原則として通常業務を維持 ・発病者自宅療養 ・職場内予防対策(非薬学的：公共交通機関マスク着用、手洗励行等) ・国の方針を見極めつつ、渡航・出張や来客・受入制限適宜実施 ・部分休校等による一時的な休務者発生に対応(各部署で融通)
シビアケース (スペイン風邪：致死率2%程度)	・通常業務を継続しつつ、国内発生拡大状況(労働力確保状況)に応じて業務縮小の判断 ⇒必須医薬品(凝固因子製剤、法定伝染病ワクチン及びパンデミックワクチン等)の生産に集中 ・発病者自宅療養 ・全域休校等による1ヶ月程度の休務者発生に対応 ・職場内予防対策(非薬学的：公共交通機関マスク着用、手洗励行等) ・パンデミックワクチン生産部門職場内予防対策(薬学的：抗ウイルス薬)
ワーストケース (H5N1：致死率数＋%)	・国内発生早期に業務大幅縮小の判断・出社従業員数制限 ⇒パンデミックワクチン生産に集中しつつ、最悪のケースは事業停止も視野(安全確保優先) ・発病者自宅療養 ・全域休校等による長期間の休務者発生に対応 ・職場内予防対策(非薬学的：公共交通機関マスク着用、手洗励行等) ・職場内予防対策(薬学的：抗ウイルス薬)実施者のみ出社

は、流行しているウイルスの病原性（ケース）に合わせた対策を取ることとし、その病原性の変化・変異に合わせて比較的柔軟な運用を適用できるようにBCPを見直し、ウイルス危険度ケース（マイルダーケース、シビアケース、ワーストケースの3段階）別の対応方針を追加で策定した（表1）。

今回は「マイルダーケース」を適用し、日本政府対処方針／行動計画を勘案しつつ、所内対策本部／委員会を随時開催し、流行状況に応じた所内危機管理レベルを設定し、逐次緊急告知を発して対策を全従業員宛て周知するなどの対応を行った。「マイルダーケース」の中でも、2009（平成21）年11月には危機管理レベル3まで到達した。

当時は、「通常業務は維持しながら、感染リスクの低減を徹底する」の対応方針のもとに、見学・来客の受入れ制限によって、人的交流を一定程度制限し、体調不良者への休務や自宅待機指示、出勤者への健康管理対策（うがい、手洗い、マスク着用）の実施および感染リスク低減の徹底を図った。また、要員計画の立案を行い、必要資材の予約や備蓄および仕掛品や製品の在庫積増しの検討を実施した。

2010（平成22）年3月には、流行の沈静化を判断し、危機管理体制を解除した。

なお、当所は2009（平成21）年7月に新型H1N1インフルエンザワクチンの製造を開始し、国内メーカー製造量の約4割に相当する、2,350万人分を製造・供給した。

新型H1N1インフルエンザワクチン包装工程

(8)新管理棟建設への対応

2009（平成21）年度、「本所整備の推進」と「将来の新製造棟の建築スペースの確保」を目的として、新管理棟を建設することとした。本所整備の推進とは、管理棟を含む老朽化した本館を段階的に解体し、解体したスペースに順次新製造棟を建設する計画であり、配置上、解体に伴う移転の容易性から、最初に管理棟を解体することとした。

この計画を基に、まず管理棟機能の移転先として新管理棟建設を進めた。企画課は新管理棟建設設計プロジェクト運用事務局として、鹿島建設（設計担当）との協議実施や、新管理棟に関する機能コンセプト案の検討、新管理棟の設計・運用、移転スケジュールなどを関連部署と協議しながら進めた。新管理棟は2010（平成22）年10月に着工し、翌2011（平成23）年11月に竣工した。

竣工式には、県内で活躍されている地場企業・団体のトップ約200人を招待し、新管理棟と同時期に竣工したM1棟（人体用ワクチン製造）の見学会並びにお披露目会（ホテルキャッスルにて）を開催した。

新管理棟・M1棟見学会①

新管理棟・M1棟見学会②

新管理棟・M1棟お披露目会

(9)製薬協「透明性ガイドライン」などへの対応

製薬企業は、革新的で有用性が高く、より安全な医薬品の開発を通じて、人々の健康と福祉の向上に貢献することを使命としている。このため、製薬企業は適切な産学連携のもと、研究者、医療関係者および患者様団体などと相互の信頼関係を構築し、倫理的で患者の立場に立った最適な医療が行われるように努めることが求められている。この観点を踏まえ、医療用医薬品のプロモーション活動にあたって、不適切な処方誘引を招かないよう、1994(平成6)年2月「化血研医療用医薬品プロモーションコード」を策定し、以降法改正への対応など数次の改定を行ってきた(事務局は営業管理部学術推進課)。

さらに、日本製薬工業協会(製薬協)が2011(平成23)年1月19日に「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」を策定したことを受け、当所では利益相反問題も含め、化血研から医療関係者、医療機関への金銭支払いなどについて情報公開を行い、適切な説明責任を果たすため、2012(平成24)年3月、「一般財団法人化学及血清療法研究所 医療機関等との関係の透明性に関する指針」を策定した。この指針により、医療関係者、医療機関などの同意のもと、2013(平成25)年度から情報公開を実施している。

その後、製薬協はこれまでの「医療用医薬品プロモーションコード」をさらに発展させ、営業・マーケティング部門のプロモーション活動にとどまらず、会員会社のすべての役員・従業員と、研究者、医療関係者、患者様団体などとの交流を対象とした「製薬協コード・オブ・プラクティス」を2013(平成25)年1月に策定し、同年4月から施行することとなった。当所は、「化血研コード・オブ・プラクティス委員会」を設置し、この施行に合わせて、同2013(平成25)年4月、同コードの趣旨に沿う形で、行動規範・基準を明記した独自の「化血研コード・オブ・プラクティス」を制定した。

(10)広報活動

社会経済情勢の変化に伴い、近年、企業広報の役割が高まっている。企業における広報の活動領域が広がり、広報が経営機能の中枢としての役割を期待される状況がより鮮明になってきている。

新たな使命(ミッション)として、「『広報は経営機能の一環』および『経営に貢献する広報』を目指し、企業の永続発展に繋げる」と設定した。

「経営機能の一環」である広報の役割とは、「①創立の理念、ビジョン、経営方針、事業方針などを、メディアを通じて外部に上手く伝え、積極的に情報開示する、②経営者の考え方や企業のビジョン・戦略を従業員に浸透させる」ことである。

また、「経営に貢献する広報」とは、「①企業イメージ(ブランド)を構築する、②長期的に優秀で多様な学生を獲得する機会を維持・向上する、③社内外のニーズや意見を経営トップに伝え、同時に会社の姿勢・方針を社会へ伝える、④自社の経営数値、製品の有効性・安全性などについて徹底した情報公開を行う」ことにより、社会に対する説明責任の義務を果たし、企業の長期的価値を高めることである。広報の役割をしっかりと認識し、広報機能の充実を図ることがリスクマネジメントに繋がり、ひいては企業の永続発展にも貢献する。

当所の企業広報(PR)の基本的な方向性とは、以下のとおりである。

①「一般財団法人」に移行したことを受け、より民間に近い企業体(法人)として、地域や社

会に対して広く説明責任を果たす。

②各種プレス発表やホームページでの情報公開、地元でのCM展開などを通じ、生物学的医薬品分野において、世界に通じる技術力・開発力を持つ、魅力ある法人であることを継続して広報する。

③経営情報（決算状況、業務計画・実績など）を適時・適切に開示し、何をしている法人かを外へ知らしめる努力をし、風通しの良い法人を目指す。

④経営層の思い・考えを所内（従業員）へ伝えることを通して、良好な労使関係を維持・継続する。

この方向性を踏まえて、広告、テレビCM（2012〈平成24〉年12月放映開始）、「火の国まつり」への参加などの新たな試みにより、広報活動を拡大させた。このことは、一般の皆様に「化血研」をよく知っていただき、企業イメージをアップさせる効果があった。

テレビCM

火の国まつり

2. 経営企画部門の各部門（部）の展開

1）経営管理部のこれまでの展開

2013（平成25）年5月1日に「経営管理部」を設置し、2014（平成26）年4月の事業部門制導入に向けた諸準備を開始した。所内の様々な経営課題に関する協議をしっかりと実施できる体制を整備すること、および各事業部門の戦略・課題にフォーカスを当てた議論の場を設け、事業部門制の円滑な導入に資することを主な目的として会議体の整理・変更を実施した。

広報活動として、プレスリリースやマスコミ対応、化血研紹介PV（プロモーションビデオ）の全面改訂、細胞培養インフルエンザワクチン関連新製造棟のPV製作および化血研パンフレットの全面改訂を実施した。また、化血研ホームページも事業の発展とともに適宜改訂中である。

公式ホームページ

2）経営企画部のこれまでの展開

2013（平成25）年5月1日、企画部門の機能である、①経営戦略＆中期経営計画（各事業／研究戦略＆計画）の策定、②製品戦略の策定とそ

れに基づく開発テーマの評価（投資分析・優先度評価）と進捗管理、③経営課題や経営システムに関する改善提案の強化、を目的として「経営企画部」を設置した。

「経営企画課」は、経営戦略の核となる中計策定およびローリング（各事業部門、研究部門および各機能部門）の実施、中計を実行するために必要な全所調整および対応策の提案と実施を担当とした。また、各種の経営課題および問題点を検討するために、人事制度などの全所的課題改善および個別課題対応などの各種タスクフォースの立上げ、経営上の課題や問題点の分析、改善・対応策の提案を担当している。

「事業開発課」は、現行および新規の事業開発（事業戦略と提携戦略）の推進・評価提案を主な目的として、提携および事業戦略の検討・立案、外部との事業提携・ライセンス交渉の統括・推進を担当し、新規事業に関する可能性を、関連部門と連携しながら、外部機関・企業との提携可能性を含めて評価し、実施判断に必要な調査・交渉を担当とした。

3）法務・コンプライアンス部のこれまでの展開

「法務・コンプライアンス部」は、研究推進部知的財産室の重要な機能の一つとして、法務機能が意識されたことが始まりである。当所の業務拡大に伴い対外的な業務が増加し、法務的対応が研究推進部という範囲では収まらなくなってきたこと、全所横断的に3事業領域の事業展開を見据えた体制（機能別部門の法務対応能力の改善・強化を含む）を構築していくことが必要となったため、2013（平成25）年10月に「法務部」として設置した。その後、法務機能にコンプライアンス機能を加え、2014（平成26）年4月に経営企画部門に統合した。

各事業領域における全所重点必達課題への達成に向け、戦略法務として各事案に対し企画・検討段階から関与し、契約構造の立案、契約案の作成から交渉および締結後のフォローを含め、各部門メンバーの一員として責任の一翼を担っている。コンプライアンス機能については、全所的なコンプライアンス体制の整備と意識の向上を図ることを目的として、透明性ガイドラインに基づく公開情報の適切な開示、所内ホットラインの充実、コンプライアンス、公正競争規約、プロモーションコードおよび公務員倫理規程の周知徹底を主業務とした。

第3部

化血研のこの3年の歩み

［2015（平成27）年5月～2018（平成30）年7月］

第1章
化血研最大の危機

1. 危機対応

2015(平成27)年、1945(昭和20)年12月26日の化血研創設から70周年となる年を迎えた。人体用ワクチン事業を基盤として化血研が創設されて以来、1946(昭和21)年の腸チフス・パラチフス問題による「初代太田原所長の退陣」および「化学及血清療法研究所の改称指示」、1948(昭和23)年の「京都ジフテリア禍事件」を乗り越え、1951(昭和26)年には動物用製剤事業の開設、1954(昭和29)年の血液銀行の開設、1965(昭和40)年の血漿分画製剤事業の開設と事業を拡大し、人体用ワクチン事業、動物用製剤事業および血漿分画製剤事業を3本柱として発展した。

2013(平成25)年度の売上高は、人体用ワクチン事業が268億円、動物用製剤事業が38億円、血漿分画製剤事業が142億円、合計470億円を達成し、創設の目的である「予防医学に関する研究を行うと共に生物学的製剤等の製造と頒与に従事し、広く公衆衛生の進歩を図り、兼ねて自然科学の昂揚に資すること」において、その目的とする事業展開を達成しつつあった。

しかしながら、2015(平成27)年5月28日～29日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)による立入検査(特別調査)が実施され、当所が製造する国内献血由来血漿分画製剤の12製品26品目について、製造販売承認書(以下、「承認書」という)と異なる製造方法により製造されているという不正行為が判明した。

当所は、不正行為判明後の2015(平成27)年7月に内部調査委員会を発足させ、当該不正行為の発生原因とその背景の調査、再発防止の策定などを開始した。また、同2015年8月にPQS(Pharmaceutical Quality System:医薬品品質システム)プロジェクトを発足させ、外部専門家の助言のもと、信頼性保証体制の改善方針策定およびPQSの抜本的な再構築を開始した。さらに、同2015年9月9日に外部専門家からなる第三者委員会を設置した。本委員会において当該不正行為を行うに至った経緯、動機、コンプライアンス体制などを巡る事実関係の調査が実施され、その結果と再発防止策の提言を含む「第三者委員会報告書」(本誌第3部末に、第三者委員会報告「調査結果報告書〈要約版PDF〉」を掲載)が取り纏められた。

2015(平成27)年12月14日には、厚生労働大臣の記者会見において、当所への要請として「化血研は医薬品製造販売業を継続することを前提とせずに、体制の抜本的な見直しを行うことを早急に検討するように要請する」旨の発言があり、さらに、2016(平成28)年1月18日から同年5月6日まで、国内製薬企業として最長となる110日間の業務停止命令(厚生労働省発薬生0108第1号)の処分を受けた。

当所では、人体用ワクチンおよび血漿分画製剤の全ての製剤について、承認書の製造方法との相違を洗い出し、2016(平成28)年5月末までに相違解消のための承認書記載事項の一部変更(以下、「一変」という)承認を得た。しかしながら、その後、いくつかの製剤で承認書製造方法との相

違が解消されていない事案が確認されたことを契機に、翌2016(平成28)年10月4日付の厚生労働省発薬生1004第47号弁明通知書(以下、「47号弁明通知」という)、厚生労働省発薬生1004第48号命令書(以下、「48号報告命令」という)および厚生労働省発薬生1004第49号命令書(以下、「49号報告命令」という)を受領した。当所は、47号弁明通知に対する弁明書および48号報告命令に対する報告書を2016(平成28)年10月18日に厚生労働省へ提出した。また、49号報告命令に従い全35品目について、承認書との相違を職員311人が2ヵ月かけて約60万ページの調査を行い、同2016年12月2日に、その結果をまとめた報告書を厚生労働省へ提出した。調査の際に確認された承認書の記載整備が必要と判断した事項は、厚生労働省と製剤の優先順位を協議しながら適宜承認書の一変承認を申請した。

当所の違反行為は、国民の生命、健康を預かる医薬品製造販売業者、製造業者としてあるまじきものであり、深い反省のもと、厚生労働省からの行政指導(事業譲渡)も踏まえ、当所が揺るがした医薬品に対する信頼を少しでも回復すべく、また、医薬品製造販売業者としての信頼を回復するために、全力を挙げて改善活動を進めた。

その活動においては、組織的欺罔および隠蔽を生じさせた最大の原因は当所の閉鎖性、独善性であることを肝に銘じ、ガバナンス体制およびコンプライアンス体制を見直し、組織体制および運営体制の抜本的な見直しに取り組んだ。また、承認書との齟齬を再発させないために、当所医薬品の製造管理および品質管理を法令に則り適切、かつ、実効的に運用するために、GQP(Good Quality Practice:医薬品の品質管理基準)・GMP(Good Manufacturing Practice:医薬品の製造管理及び品質管理基準)上の問題点の解決に取り組んだ。

具体的な取組みとして、

①医薬品品質システム(ICH–Q10)を構築し、経営陣の指示の下、適切な資源の確保や必要な法令上の手続きなどを迅速かつ的確に進めることができる体制とした。

②総括製造販売責任者を理事長直轄とし、総括製造販売責任者が業務を適正に遂行しやすい体制とした。さらに、理事会運営規則の理事会の決議事項に「製造販売業における三役の選任」を明記し、理事の職務権限規程に、理事長の職務権限として「製造販売業における三役を任命する」旨追加した。

③薬事部門の強化として、外部専門家の採用および所内人事異動による人的補強を行った。承認書とGMP文書との間の齟齬など再発防止の観点から、GMP変更管理の際の薬事部への事前相談や薬事部の変更提案会議への参加などの手順を追加した。

④企業風土の改革、経営姿勢と職員個々の遵法精神の醸成を目的としたコンプライアンス教育を継続実施し、また、医薬品製造販売業に携わる者として全役職員の役割と責任の認識、および各人の業務に必要な事項の教育を目的としたPQS教育およびGMP教育を継続実施することの手順を追加した。

以上の取組みに加えて、当所の医薬品品質システムをより適切に機能させるために、役割・権限とそれに紐付く責任を明確にして属人的な対応に歯止めをかけ、より適切な管理体制に基づく意思決定ができる組織体を目指した。そのために、従業員一人一人においても法令遵守の精神と与えられた役割・責任を再認識し、新体制の下、当所製品をご使用の患者様、医療関係者の皆様並びに関係される皆様の信頼回復に向け、全所一丸となって組織の再生と信頼回復をめざして継続的な改善を進めることとした。

2017(平成29)年11月27日から翌2018(平成30)年3月15日までに、血漿分画製剤および人体用ワクチンについて、4回のPMDAによる定期のGMP適合性調査が実施された。2018(平成30)年5月29日に血漿分画製剤の結果通知、同2018年6月28日に人体用ワクチンの結果通知を受領し、

いずれも「特に問題となる事項はない」との判断を得た。

GMP適合性調査風景

問題発生以後、信頼の失墜による患者様、医療機関、規制当局、県、関連する取引先、共同研究機関、地元の皆様、製品の供給をカバーして頂いた同業の企業など多くの方々に、多大なご迷惑とご心配をおかけすることになった。

当所でもこの間、一連の対応に、精神的、肉体的に疲れ、100人を超える職員が離職する事態も発生したが、営業前線での対応とバックアップ、製造部門での対応、信頼性保証部門での対応など全部署にわたり、約1,900人の従業員が一丸となって取り組んだ。またその家族の精神的、肉体的な苦痛は計り知れないものとなった。

2. KMバイオロジクスへの事業譲渡

2015(平成27)年5月29日の不正問題発覚の後、翌2016(平成28)年6月19日に当所の経営陣(理事8人、監事1人)が辞任し、外部から3人の理事が就任した。その後、監事2人が外部から就任し、評議員についても当所出身の評議員は全員退任した。

その後、2015(平成27)年12月14日の厚生労働大臣による当所への要請「医薬品製造販売業を継続することを前提とせずに、体制の抜本的な見直しを行うこと」を受け、財団での事業継続、株式会社に製造販売業を部分事業譲渡することなど様々な打開策を検討した。

当所従業員も含め、全てのステークホルダーのためには、次の三つの事項、

①熊本での医薬品製造販売業の確保(熊本操業)
②人体用ワクチン、血漿分画製剤、動物用製剤の3つの事業(臨床検査センターを含む)の継続(3事業一体)
③全職員約1,900人の雇用を守る(1,900人の雇用維持)

を確保することに主眼を置いた。

いくつかの企業から事業譲渡に関する提案を受け、それぞれの案を検討していった。その間、通常業務と並行してデューデリジェンス(M&Aに際し企業の資産価値を適正に評価する手続き)、新会社への準備としてのPMI(Post Merger Integration:M&A後の経営統合、業務統合などの総合プロセス)、GMP適合性を確保するためのGMP整備、一変承認申請など膨大な業務に取り組んだ。

最終的には、熊本県、熊本県企業連合、明治グループにより構成されたコンソーシアム提案が、当所が求める条件に適合するものであった。感染症、動物薬の事業領域が合致し、さらに海外展開力に優れた明治グループとの連携は、相乗効果が期待できるものであった。

理事会、評議員会で審議を尽くし、2017(平成29)年12月12日には、コンソーシアム(出資比率:熊本県2%、熊本県企業連合49%、明治グループ49%)との間で、基本合意の契約を締結、その後、翌2018(平成30)年3月13日の「事業の一部譲渡などに関する株式譲渡契約書」締結を経て、2018(平成30)年7月1日に現物出資、翌日の7月2日に医薬品製造販売業の事業譲渡を完了した。これに伴い、当日付で新会社「KMバイオロジクス株式会社」が発足し、新生一般財団法人化学及血清療法研究所がスタートした。また、当所従業員の100%(1,905人)がKMバイオロジクスへ移籍し、当所の歴史で最も厳しい時期となった3年2ヵ月にピリオドを打つことになった。

薬害に関しては、HIV訴訟和解の日を3月29日、この度の不整合が判明した5月29日をコンプライ

アンスの日に設定し、「決意の碑」を、2017（平成29）年2月9日に建立した。その両日については、これからもKMバイオロジクス（株）と（一財）化血研は講演などの行事を共催予定である。

当所の将来性ある人材の全てを新会社KMバイオロジクス（株）に移籍した。製薬企業として日本初のビジネスモデルである産学官からなるコンソーシアム方式を活かすことが可能となる。人、動物、血液の3分野を融合した国内唯一の企業として長い歴史で培ってきたワクチン、血漿分画製剤の技術をベースに、新たなバイオロジクスの可能性に一丸となって挑戦し、KMバイオロジクス株式会社が、国内外から一目おかれる素晴らしい企業になることを期待する。

現在の化血研事務所から望んだ復興中の熊本城風景（2019年3月14日撮影）

第2章
化血研におけるその他の出来事

2015(平成27)年5月の不正問題発覚後の3年余りの間に、多くの出来事が発生した。(本誌第3部第2章末に、「表1:2015〈平成27〉年5月から2018〈平成30〉年7月までの主な出来事」を掲載)

また、この間には、不正問題以外にも熊本を震撼させた熊本地震、熊本地震に伴う菊池研究所厚生会館「こもれび」の建て直し、合志事業所建設などの出来事があった。以下、1.地震発生、2.厚生会館「こもれび」の建て直し、3.合志事業所の竣工、4.「決意の碑」建立、について記載する。

1. 熊本地震

1)地震発生と被害状況

2016(平成28)年4月14日21時26分に熊本県中央部にある益城町近辺を震源とするマグニチュード6.5、震度7の地震(前震)が発生、さらに同月16日1時25分に同地域を震源とするマグニチュード7.3、震度7の地震(本震)が発生した。当所の菊池研究所に近い菊池市で、それぞれ震度5強と6強を記録し、本所がある熊本市北区でも、それぞれ震度5強と6弱を記録した。その後も余震が継続し、7月2日までに、震度4以上が130回、震度5弱以上が21回、5強以上が10回記録された。

当所では、製造設備などで多くの被害を受けたが、特に、菊池研究所の被害が大きく、「ビームゲン」の原液製造棟であるKM棟は大きな被害を受け、製造が一時不能となった。また、菊池研究所厚生会館「こもれび」が壊滅的な被害を受け、建て直しを余儀なくされた。

本所 製造プラント

本所 NS棟

菊池 こもれび

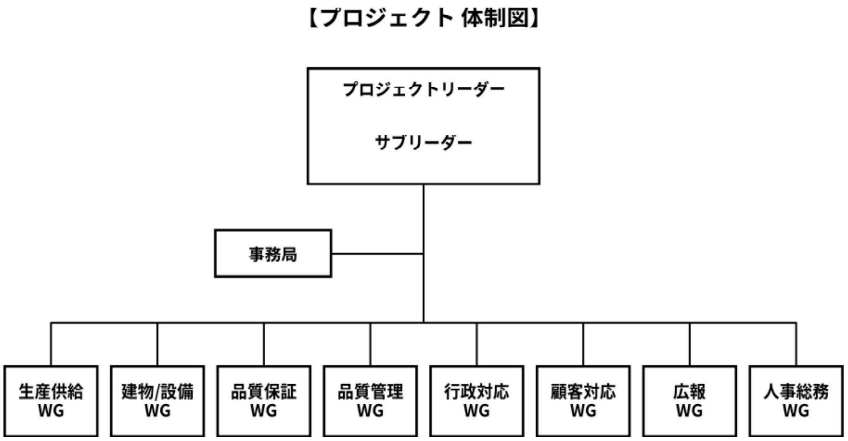
菊池 こもれび内部

震災後は、安定供給への影響を出来るだけ避け、市場への影響を最小限に留めるために、復旧に向けた「震災復旧プロジェクト」を発足させ、一日も早い復旧を目指し活動した(図1)。また、復旧状況を逐次ホームページにアップし、製品の供給状況のお知らせに努めた(図2)。

当所従業員における被害は、住宅の全壊が2件、半壊が30件、一部損壊が549件報告された。

プロジェクト体制（役割分担）

- 目的別に8つのWGを設置し、並行して復旧作業を実施



- 建物設備WG：ハード的被害の調査と復旧計画立案
- 生産供給WG：供給優先順位・復旧優先順位判断
- 品質保証WG：GMP措置の実行と製品・中間品チェック
- 品質管理WG：品質試験の復旧計画立案
- 行政対応WG：復旧計画・進捗状況の報告・相談
- 顧客対応WG：問い合わせ対応と情報提供
- 広報WG：一般向けアナウンス・HP更新
- 人事総務WG：非常時労務管理とメンタルヘルス

図1:震災復旧プロジェクト体制

プレスリリース配信（広報WG）

- 各分科会から整理された情報を集約しHPにて配信
- 復旧状況、製品供給の見通しについて情報を更新

Press Release	口時
「平成28年熊本地震」による影響について（第六報）	2017年1月23日
「平成28年熊本地震」による影響について（第五報_B型肝炎ワクチン）	2016年9月28日
「平成28年熊本地震」による影響について（第四報）	2016年７月1日
「平成28年熊本地震」による影響について（第三報）	2016年6月7日
「平成28年熊本地震」にかかる復興支援について	2016年5月13日
今後の弊所の運営体制等について	2016年5月6日
「平成28年熊本地震」による影響について（第二報）	2016年4月21日
「平成28年熊本地震」による臨時休業のお知らせ	2016年4月18日
「平成28年熊本地震」による影響について（4月16日更新）	2016年4月16日
「平成28年熊本地震Ⅰ（4月14日発生）による影響について	2016年4月15日

図2:ホームページによるプレスリリース配信

2)避難所開設

地震直後に、本所グランド駐車場を地域住民の方々に避難場所として開放、その後、本所厚生会館「ふれあい」を私設避難場所として開設し、250人程の避難者を収容した。厚生会館の水は飲料には不適であったが、停電は無く、地域自治会の方々が各家庭から炊飯器や米を持ち寄り、避難者の皆様におにぎりを提供した。

翌17日には、40人程の当所職員がボランティアとして参加し、避難者の皆様の身の回りのお世話、炊出しの手伝いなどを担当した。また、アステラス製薬(株)をはじめとする取引先から救援物資の申し出などがあり、17日には避難者全員の食料や飲料水を確保できた。

また、4月27日から5月9日のうちの4日間、本所厚生会館に臨時の託児施設を開設し、所内および所外の多くのボランティアのご協力によって、無事運営を終了した。

本所厚生会館 臨時託児施設

2. 厚生会館「こもれび」の建て直し

前記、熊本地震により壊滅的な被害を受けた菊池研究所厚生会館「こもれび」は、使用不能となり、「こもれび」跡地を利用し、延床面積も「こもれび」と同等の新しい厚生会館の建設に着工した。(2018〈平成30〉年9月にKMバイオロジクスの施設として竣工した。)

新たな厚生会館「こもれび」は、「人とつながる、自然を感じる森に囲まれた『みんなの食堂』」をメインコンセプトに、くつろぎや癒しの場を創造し、コミュニケーションを活性化する空間として生まれ変わった。

菊池研究所 新厚生会館「こもれび」外観
(2018年9月撮影)

菊池研究所 新厚生会館
「こもれび」内部
(2018年9月撮影)

3. 合志事業所の竣工

合志事業所は、本所、菊池研究所に続く当所の新たな拠点として、2016(平成28)年6月に着工し、2017(平成29)年10月に竣工した。場所は、本所と菊池研究所の中間地点である合志市の蓬原(ふつはら)工業団地の西側に位置し、敷地面積は約10ha(本所の約2／3)の広さを有する。菊池研究所開設以来、約30年振りの新事業所開設であり、多くの関係部署が協力して建設を進めた。

合志事業所の建設の目的は以下のとおりであった。

①新型インフルエンザワクチンの製造
②人体用ワクチン製剤化機能の効率化
③品質試験機能の再整備
④化血研の機能配置の見直し

パンデミック発生時には、当所が5,700万人分のワクチンを供給する使命があり、合志事業所はワクチン製剤化・供給の拠点として、また、信頼回復に向けた化血研再生のシンボルとして期待されている。

合志事業所 全景（2018年7月撮影）

4.「決意の碑」建立

当所は、薬害HIV訴訟の被告企業として、1996（平成8）年に「安全な医薬品を消費者に提供する義務があることを改めて深く自覚し、医薬品による悲惨な被害を再び発生させることがないよう最善、最大の努力を重ねることを確約する」との誓約を交わし、原告団と和解していた。しかしながら、2015（平成27）年5月に、血漿分画製剤を承認書とは異なる方法で製造し、そのことを隠蔽していたことが発覚した。さらに、同2015年11月に外部専門家による第三者委員会で纏められた「第三者委員会報告書」により、和解以前からの不整合、隠蔽など、医薬品医療機器等法違反であることにとどまらず、和解における誓約を反故にするに等しい極めて重大な背信行為であることが明らかになった。

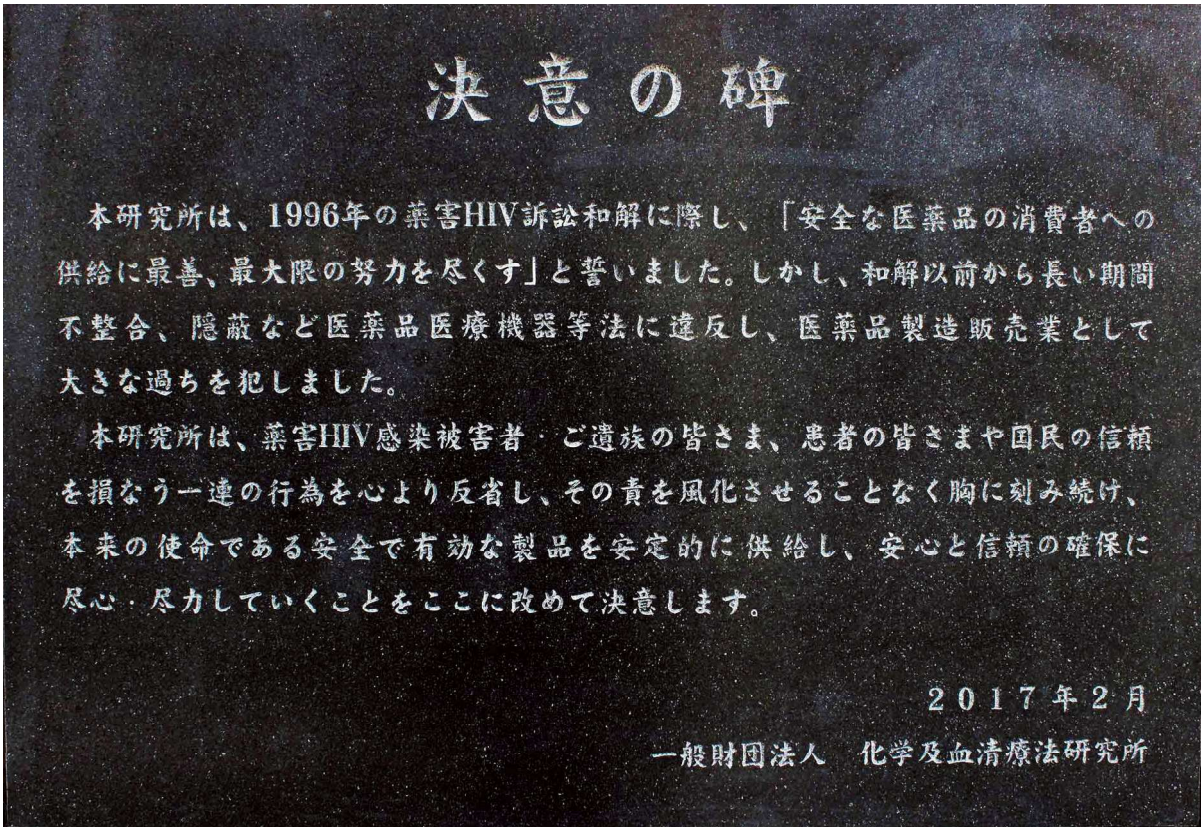
品質・有効性・安全性が保障された製品の安定供給を使命とする医薬品企業として、使用される方々に信頼され、安心して使用して頂くよう日々活動すべきところ、その努力を怠り、大きく信頼を失墜させてしまった。

当所は、このような事態に至ったことを心から反省し、職員一同意識改革に努め、失われた信頼回復をはじめ、ガバナンス・コンプライアンスの改善と安定供給に取り組んでいる。

その一環として、和解における誓約を絶えず肝に銘じ、また今回の不祥事の反省を併せて風化させることのないように、本所の敷地内（厚生会館と新管理棟の間）に「決意の碑」を建立することにした。

2017（平成29）年2月9日に、ご来賓として、「東京HIV薬害訴訟原告団」代表様、「社会福祉法人はばたき福祉事業団」事務局次長様、「大阪HIV薬害訴訟原告団」のご遺族様にご参列頂き、「決意の碑」除幕式を挙行した。

決意の碑 除幕式


決意の碑
本研究所は、1996年の薬害HIV訴訟和解に際し、「安全な医薬品の消費者への供給に最善、最大限の努力を尽くす」と誓いました。しかし、和解以前から長い期間不整合、隠蔽など医薬品医療機器等法に違反し、医薬品製造販売業として大きな過ちを犯しました。
本研究所は、薬害HIV感染被害者・ご遺族の皆さま、患者の皆さまや国民の信頼を損なう一連の行為を心より反省し、その責を風化させることなく胸に刻み続け、本来の使命である安全で有効な製品を安定的に供給し、安心と信頼の確保に尽心・尽力していくことをここに改めて決意します。
２０１７年２月
一般財団法人　化学及血清療法研究所

化血研

決意の碑

表1:2015年5月から2018年7月までの主な出来事

西暦年	月　日	出　来　事
2015年	5月28日・29日	PMDA立入検査(特別調査)(血漿分画製剤)
	6月4日	出荷差止め(血漿分画製剤12製品26品目)
	7月1日	内部調査委員会発足(血漿分画製剤)
	8月1日	PQSプロジェクト発足
	9月1日	報告命令(ワクチン)
	9月9日	第三者委員会設置
	9月18日	厚労省立入調査、出荷自粛要請(ワクチン)
	10月1日	医薬品品質システムの再構築
	10月8日・9日・13日・28日	品質方針解説の説明会
	10月27日・28日	医薬品品質システム教育訓練(従業員)
	11月4日	医薬品品質システム教育訓練(経営陣)
	11月9日・27日	医薬品品質システム教育訓練(従業員)追加
	12月2日	役員の処分並びに再発防止策教育 第三者委員会報告書(11月25日付)受領
	12月3日・4日	厚労省立入検査(特別調査)
	12月14日	厚労大臣記者会見(化血研処分)
	12月21日	コンプライアンス教育
	12月21日・22日	厚労省立入検査(感染症法)
	12月24日	弁明通知書(業務停止)受領
2016年	1月8日	業務停止命令(110日間)受領
	1月15日・18日	コンプライアンス教育(追加)
	1月18日	業務停止開始
	1月25日・26日 2月4日・5日・19日	医薬品品質システム教育訓練(従業員)
	3月29日	薬害エイズ和解の日　教育講演
	4月14日・16日	熊本地震発生
	5月6日	業務停止終了
	6月19日	全経営陣の退陣と新体制発足・評議員の刷新
	7月25日・26日 8月2日・3日・4日	GMP、コンプライアンス教育(熊本地震復旧対応のため5月予定を延期して実施)
	9月6日・7日	厚労省立入検査(特別調査)
	9月8日・9日	PMDA立入検査(震災復旧確認)
	10月4日	47号弁明通知、48号報告命令、49号報告命令受領
2016年	10月18日	47号弁明通知に対する弁明書、48号報告命に対する報告書提出
	12月2日	49号報告命に対する報告書提出
	12月5日～9日	韓国MFDS査察
	12月19日・20日	厚労省立入検査(特別調査)
2017年	3月29日	薬害エイズ和解の日　教育講演
	4月27日・28日	厚労省立入検査(特別調査)
	6月18日	評議委員会にて新体制(木下理事長、藤井隆副理事長、野口敏夫理事)発足
	6月27日	4月27日、28日の立入検査の行政指導に対する是正改善報告提出
	7月19日	事業体在り方検討プロジェクト発足
	8月23日～25日	厚労省立入検査(特別調査)
	10月19日・20日	厚労省立入検査(特別調査)
	11月27日～29日	PMDA GMP適合性調査(血漿分画製剤)
	12月12日	事業の一部譲渡等に関する基本合意締結のお知らせ
	12月18日～22日	PMDA GMP適合性調査(人体用ワクチン)
2018年	1月31日～2月2日	PMDA GMP適合性調査(トキソイド)
	2月9日	「決意の碑」建立、教育講演
	3月12日～15日	PMDA GMP適合性調査(抗毒素)
	3月13日	事業の一部譲渡等に関する株式譲渡契約書締結のお知らせ
	3月15日～5月7日	医薬品品質システム周知教育(eラーニング)
	3月29日	薬害エイズ和解の日　教育講演
	4月2日	KMバイオロジクス株式会社ブランドマーク決定
	5月29日	PMDA GMP適合性調査(血漿分画製剤)結果通知:適合
	5月29日 6月13日・14日	GMPコンプライアンス教育
	6月28日	PMDA GMP適合性調査(人体用ワクチン)結果通知:適合 PMDA GMP適合性調査(トキソイド)結果通知:適合 PMDA GMP適合性調査(抗毒素)結果通知:適合
	7月1日・2日	事業譲渡によるKMバイオロジクス発足と新財団スタート 新会社へ100%の従業員(1905名)移籍

第三者委員会報告書「調査結果報告書(要約版PDF)」

2015 年 11 月 25 日

一般財団法人化学及血清療法研究所　御中

一般財団法人化学及血清療法研究所第三者委員会
委 員 長　吉戒　修一
副委員長　木下　統晴
委　　員　清原　孝雄
委　　員　後藤　智己
委　　員　小室　勝利
委　　員　葉玉　匡美

調査結果報告書（要約版）

第 1　本第三者委員会の設置の経緯等

本第三者委員会（以下「本委員会」という。）は、一般財団法人化学及血清療法研究所（以下「化血研」という。）からの依頼に基づき、化血研が製造する国内献血由来の血漿分画製剤すべてについて、承認書と異なる製造方法により製造されていたという不正行為の問題（結果、厚生労働省は、2015 年 6 月 5 日、化血研に対し、化血研が製造販売する血漿分画製剤のうち 12 製品 26 品目について出荷を差し止めた[1]。）につき、当該不正行為を行うに至った経緯、動機、その他これらを巡る事実関係並びに化血研が製造するワクチン製剤及び化血研の品質管理におけるコンプライアンス体制等を巡る事実関係等の調査を実施してその結果を取りまとめるとともに、その結果に基づく再発防止策の提言を行うために設置されたものである。

第 2　調査結果

1　血漿分画製剤について国に承認された方法と異なる方法で製造していた問題等について、当該違反行為等の不正を行うに至った経緯、動機、その他当該違反行為等を巡る事実関係（品質管理におけるコンプライアンス体制等を巡る事実関係を含む。）

(1) 化血研において、次のとおり、血漿分画製剤における承認書と実製造との不整合[2]及びその隠ぺいを行った事実が認められた。

ア 化血研が製造販売する国内献血由来の血漿分画製剤において、本報告書提出日時点で、31 個の不整合（以下「本件不整合」という。）が存在している。

イ 本件不整合のうち、最も早いものは遅くとも 1974 年頃より行われ、その多くは 1980 年代から 1990 年代前半にかけて生じている。

ウ 化血研が、本件不整合に及んだのは、当時、薬害エイズ問題によって国内の非加熱製剤が加熱製剤に切り替わる中で、国も国内完全需給の方針を打ち出しており、社

1　2015 年 6 月 5 日「一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について」（厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、同局血液対策課）

2　「不整合」とは、承認書記載の製造方法と、製品標準書、製造指図書等記載の製造方法に不一致はないが、これらと実製造の方法とが異なるものをいう。

会的にも血漿分画製剤について加熱製剤への生産増強が要請されていたという状況において、化血研が、血漿分画部門の責任者による強いトップダウンの下、血漿分画製剤の早期の製品化や安定供給を最優先するという方針で開発・製造を急いでいたことに起因する。加えて、当時は、薬事法令の規制が現在に比してそれほど厳格ではなく、当時の化血研内における薬事法令教育が不十分であったことも相まって、化血研では薬事法令に関する認識が薄い中で製法改善ないし変更が行われていた。

エ　遅くとも 1995 年頃までには、化血研の血漿分画部門の一部で虚偽の製造記録を作成するようになり、また、遅くとも 1998 年頃までには、同部門において重大な不整合が厚生労働省等当局の査察により発覚することを回避するために、あたかも承認書に沿って製造しているかのような虚偽の製造記録を組織的に作成するなど、各種の隠ぺい行為に及ぶようになった。また、2014 年以降、新規製品であるバイクロットの承認申請に際し、既に生じている不整合を秘匿する必要性から、虚偽の承認申請書を作成していた。

オ　化血研が不整合や一変承認申請の不備を防止するためには、監督機関との間で緊密なコミュニケーションをとることは必要不可欠であるところ、そのようなコミュニケーションを欠いた化血研の閉鎖性、独善性が本件不整合や隠ぺいを生じさせた最大の原因であると推認される。

カ　血漿分画製造部門出身の前理事長及び現理事長その他の理事の一部は、本件不整合や隠ぺい行為について認識しながらこれを漫然と放置してきており、本件不整合が血漿分画部門という一部門の問題にとどまるようなものではなく、化血研全体の問題であったといえる。

キ　血漿分画部門の徹底的な上記隠ぺい行為により、品質管理や内部監査でも本件不整合を発見することができなかった。もっとも、品質管理部門や品質保証部門の一部の管理職は、本件不整合や隠ぺい行為の事実を認識しながら故意にその事実を明らかにせず、化血研の信頼性保証体制を機能不全に陥らせた。

(2) 本件不整合に係る血漿分画製剤の安全性については、販売前に適正な手続を経た国家検定を受けて合格していること、重篤な副作用の報告がなされたという事実が確認できなかったこと及び第三者委員会において化血研が行った製剤品質への影響についての検討結果の根拠を精査したが、当該根拠に不合理な点は見当たらなかったことなどから、本件不整合に係る血漿分画製剤が人体に対して危険を及ぼすことを示す証拠は見当たらなかった。

2　ワクチン製剤のコンプライアンス体制に関する事実関係

(1) 厚生労働省は、2015 年 9 月 1 日、薬機法 69 条 4 項に基づき、化血研に対し、化血研が製造販売するワクチン製剤等 26 製品（以下「ワクチン等」という。）について、同月 14 日を期限として、①2015 年 8 月時点で、製造販売承認と実製造の齟齬が生じている事項の報告及び②それを挙証する資料の提出を求め（以下「本件報告命令」という[3]。）、同月 18 日、化血研への立入検査を実施した。本件立入検査の結果、厚生労働

[3] 2015 年 9 月 1 日付け「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 69 条第 4 項の規定に基づく資料提出依頼通知書」（薬食監麻発 0901 第 9 号）

省は、化血研に対し、化血研が製造販売するワクチン等について、承認書と製造実態の齟齬等についての厚生労働省への報告が適切になされていないとして、出荷の自粛を要請した。

(2) 化血研は、本件報告命令を受け、本件報告命令に先立つ2014年12月及び2015年7月に実施した調査（以下「既実施調査」という。）以降、新たな調査をすることなく、既実施調査の結果をもとに本件報告命令の調査結果をとりまとめて厚生労働省に提出し、また、既実施調査で報告していた項目の中には承認書と実製造の齟齬が生じていると評価できるものが含まれている可能性があったにもかかわらず、本件報告命令の報告対象から除外したりするなどの対応をとった。化血研の当該対応は、客観的には本件報告命令違反に該当する。もっとも、化血研の当該行為をもって、厚生労働省に対し、承認書と実製造との齟齬を隠ぺいしようとしたとまでは認定できない。

第3　化血研の再発防止策についての評価と提言

1　化血研では、本件不整合及び隠ぺいなどを行った事実を受け、大要以下に掲げるテーマごとに再発防止策を策定し、実施している。

①遵法精神の徹底（厳正処分、コンプライアンス教育）

②経営体制・ガバナンス体制の改革（外部理事・監事の登用、理事・監事人事等の透明化、評議員会の監視機能の強化、人事ローテーションの改善等）

③品質システムの構築（所内PQSプロジェクト立ち上げなど）

④品質システム改革の展開（サイトQA体制構築、納入業者管理、抜き打ち監査の実施等）

⑤上記再発防止策の実施の担保（定期的な報告）

2　上記の化血研の再発防止への取り組みは、本件不整合や隠ぺい、コンプライアンス体制の問題点が生じた原因を分析した上で、策定し、一部実施されたものであり、従来の化血研のコンプライアンス体制、ガバナンス体制、PQS体制等からは大きな前進が見られ、同種事例の再発を防止するために有効な施策である。

本委員会としては、上記の化血研の再発防止策に加えて、化血研における企業倫理の確立、適切なガバナンス体制の確立等を提言したが、今後、これらの施策等が確実に実行されることを強く期待する。

以上

歴代所長プロフィール

年　表

製品名一覧

歴代所長プロフィール

初代所長

太田原　豊一

（1945年12月～1948年3月）

1889年（明治22年）　岡山県津山市東新町生まれ
1914年（大正3年）　私立熊本医学専門学校卒業
1922年（大正11年）　医学博士の学位を授与さる
1924年（大正13年）　医学研究のため欧米各国へ出張
1929年（昭和4年）　熊本医科大学教授に就任、後に学長となる
1945年（昭和20年）　財団法人化学及血清療法研究所創設、理事長・所長就任

第二代所長

山崎　正董

（1948年4月～1948年12月）

1872年（明治5年）　高知県高岡郡佐川町生まれ
1900年（明治33年）　東京帝国大学医科大学卒業
1913年（大正2年）　医学博士の学位を授与さる
1932年（昭和7年）　熊本医科大学名誉教授
1948年（昭和23年）　財団法人化学及血清療法研究所理事長・所長就任
1962年（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

第三代所長

小山　信説

（1948年12月～1956年7月）

1889年（明治22年）　熊本県球磨郡四浦村生まれ
1911年（明治44年）　私立熊本医学専門学校卒業
1926年（大正15年）　財団法人実験医学研究所理事就任
1932年（昭和7年）　医学博士の学位を授与さる
1945年（昭和20年）　財団法人化学及血清療法研究所理事就任
1947年（昭和22年）　新制熊本県医師会会長に当選
1948年（昭和23年）　財団法人化学及血清療法研究所理事長・所長就任

第四代所長

竹屋　男綱

（1956年8月～1970年8月）

1890年（明治23年）　山口県防府市大字鈴尾生まれ
1914年（大正3年）　私立熊本医学専門学校卒業
1922年（大正11年）　医学博士の学位を授与さる
1924年（大正13年）　熊本医科大学教授
1952年（昭和27年）　財団法人化学及血清療法研究所理事就任
1956年（昭和31年）　財団法人化学及血清療法研究所理事長・所長就任
1968年（昭和43年）　学校法人銀杏学園理事長就任

第五代所長

六反田　藤吉

（1970年9月～1984年3月）

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

第六代所長

野中　實男

（1984年3月～1996年2月）

1926年（大正15年）　鹿児島県川辺郡野崎町生まれ
1949年（昭和24年）　熊本医科大学付属医学専門部卒業
1958年（昭和33年）　財団法人化学及血清療法研究所入所
1959年（昭和34年）　医学博士の学位を授与さる
1968年（昭和43年）　学校法人銀杏学園理事就任
1974年（昭和49年）　財団法人化学及血清療法研究所理事就任
1984年（昭和59年）　財団法人化学及血清療法研究所理事長・所長就任
1991年（平成3年）　学校法人銀杏学園短期大学学長就任

第七代所長

酒匂　光郎

(1996年3月～2000年7月)

1931年(昭和6年)　鹿児島県川辺郡知覧町生まれ
1954年(昭和29年)　熊本大学理学部卒業
1957年(昭和32年)　財団法人化学及血清療法研究所入所
1986年(昭和61年)　財団法人化学及血清療法研究所理事就任
1990年(平成2年)　医学博士の学位を授与さる
1996年(平成8年)　財団法人化学及血清療法研究所理事長・所長就任
1997年(平成9年)　学校法人銀杏学園理事長就任
1998年(平成10年)　医療法人杏和会理事長就任

第八代所長

内野　矜自

(2000年7月～2004年7月)

1935年(昭和10年)　熊本県熊本市生まれ
1958年(昭和33年)　熊本商科大学商学部卒業
1958年(昭和33年)　財団法人化学及血清療法研究所入所
1990年(平成2年)　財団法人化学及血清療法研究所理事就任
2000年(平成12年)　財団法人化学及血清療法研究所理事長・所長就任
2001年(平成13年)　学校法人銀杏学園理事長就任
2003年(平成15年)　熊本県経営者協会会長就任

第九代所長

船津　昭信

(2004年7月～2012年6月)

1945年(昭和20年)　熊本県山鹿市生まれ
1969年(昭和44年)　熊本大学理学部化学科卒業
1969年(昭和44年)　財団法人化学及血清療法研究所入所
1988年(昭和63年)　第3製造部長就任
1992年(平成4年)　財団法人化学及血清療法研究所理事就任
2004年(平成16年)　財団法人化学及血清療法研究所理事長・所長就任
2005年(平成17年)　学校法人銀杏学園理事長就任
2012年(平成24年)　一般財団法人化学及血清療法研究所名誉理事長・名誉所長、熊本保健科学大学常勤理事長就任

第十代所長

宮本　誠二

(2012年6月～2016年6月)

1950年(昭和25年)　熊本県菊池市泗水町生まれ
1973年(昭和48年)　京都大学薬学部製薬学科卒業
1975年(昭和50年)　財団法人化学及血清療法研究所入所
1997年(平成9年)　血液製剤研究部長就任
2001年(平成13年)　財団法人化学及血清療法研究所理事就任
2007年(平成19年)　財団法人化学及血清療法研究所常務理事就任
2010年(平成22年)　財団法人化学及血清療法研究所副理事長就任
2012年(平成24年)　財団法人化学及血清療法研究所理事長・所長就任

第十二代所長

木下　統晴

(2017年6月～)

1975年(昭和50年)　熊本大学大学院薬学研究科修士課程修了
1975年(昭和50年)　明治製菓株式会社入社(現MeijiSeikaファルマ株式会社)
1998年(平成10年)　同社岐阜工場品質管理部長
2001年(平成13年)　同社小田原工場品質管理部長
2002年(平成14年)　同社小田原工場長
2007年(平成19年)　同社執行役員信頼性保証センター長、薬品知財管掌、総括製造販売責任者
2016年(平成28年)　財団法人化学及血清療法研究所理事就任
2017年(平成29年)　財団法人化学及血清療法研究所理事長・所長就任

※第十一代所長は、ご本人からの申し出により記載しておりません

年表

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
●GHQ、公衆衛生に関する覚書発表(9.22) ●社団法人細菌製剤協会発足(10) ●ペニシリンの業績によりフレミング(イギリス)らにノーベル医学生理学賞	1945 昭和20年	12.26 ●設立許可(熊本県知事平井章)「財団法人化学及血清療法研究所」創立 12.26 ●太田原豊一初代所長就任(1945.12～1948.3) ●暮れから21年にかけての4ヵ月間にわたり全国7千万人分の痘苗生産(GHQ命令)	●化血研の発祥の地 (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 ●日本国憲法公布(11)	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 ●「破傷風抗毒素」製造承認	4.9 ●主たる事務所移転(古京町無番地元輜重隊跡へ、京町研究所)
●国立予防衛生研究所創立(5) ●日本医師会創立	1947 昭和22年		9. ●化血研労働組合結成 10.17 ●従業員慰安会開催
●予防接種法施行(7.1) ●発疹チフスワクチン買上げのため生産指示(9) ●京都ジフテリア禍事件(11)	1948 昭和23年	4.1 ●山崎正董第2代所長就任(1948.4～1948.12) 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代所長就任(1948.12～1956.7)	5. ●診察室設置
●発疹チフス流行 ●生物学的製剤製造規則制定(3) ●厚生省薬務局に細菌製剤課設置(3) ●種痘再開(6)	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、百日せきワクチン、ジフテリアトキソイド、破傷風抗毒素およびジフテリア抗毒素製造再承認(8品目) 5.2 ●医薬品製造業再許可	1. ●厚生省査察 (厚生省薬務局長名にて) 4.1 ●育英制度実施 6. ●痘苗緊急生産指令 11. ●東京連絡所開設
●朝鮮戦争勃発(6) ●狂犬病予防法制定(8) ●薬価基準制度制定・実施(9)	1950 昭和25年	8.24 ●動物用医薬品製造業許可 10.1 ●機構改定(総務部、技術部、研究部) 10.3 ●細菌製剤販売㈱設立 10.7 ●「ツベルクリン」製造承認 10. ●動物用医薬品製造開始	●GHQから査察(ボーズマン氏)

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
		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	
●第六改正日本薬局方告示(3.1) ●結核予防法施行(4) ●日本、世界保健機構(WHO)に加盟(5) ●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 5.10 ●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	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	1.14 ●「ニューカッスル病予防液」製造承認 3.4 ●「豚コレラ予防液(クリスタルバイオレット不活化)」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 10.2 ●化血研製剤販売(株)設立	
●ワトソンとクリックがDNAの二重らせん構造を提唱 ●ソーク(アメリカ)、不活化ポリオワクチン開発 ●薬価基準大幅改正(90%パルクライン方式)	1953 昭和28年	2.21 ●人用「狂犬病ワクチン」製造承認 5.25 ●株式会社化血研設立 6.19 ●「“化血研”ACD液」製造承認申請 8.12 ●「鶏痘予防液(孵化鶏卵尿膜)」製造承認 12.2 ●「乾燥痘苗」製造承認	1.16~20 ●第1回家畜衛生講習会開催 7.1 ●古京町に血液センター(熊本血液銀行)設置 8.29 ●電子顕微鏡設置(日立製、九州で設置第1号)
●長野泰一ら、ウイルス抑制因子(インターフェロン)を発見	1954 昭和29年	1.27 ●「ワイル病治療血清」製造承認 2.23 ●保存血液製造承認 4.22 ●「蛇毒(蝮・飯匙混合)抗毒素」製造承認 4.23 ●経営危機突破方策研究委員会設置 8.23 ●「日本脳炎ワクチン」製造承認 11.16 ●人血漿製造承認	10.13 ●大阪連絡所開設
●インフルエンザ大流行 ●オチョア(スペイン)、RNAを試験管内で合成 ●ソーク、不活化ポリオワクチンを実用化(4)	1955 昭和30年	4.7 ●「“化血研”乾燥鶏痘予防液」製造承認 9.15 ●「蛇毒(蝮)抗毒素」製造承認 11.5 ●「“化血研”ニューカッスル病予防液(筋注用)」製造承認 11.28 ●「“化血研”気腫そ明ばん予防液」製造承認	2.16 ●長崎連絡所開設、(7.5)長崎出張所と改称

年表

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
●医薬分業制を実施 ●インフルエンザ大流行 ●コーンバーグ（アメリカ）、高分子DNAを合成 ●「採血及び供血あっせん業取締法」公布（6）	1956 昭和31年	8.1 ●竹屋男綱第4代所長（1956.8～1970.8） 11.15 ●「“化血研”気腫そ予防液」製造承認	1.24 ●福岡支所（福岡血液銀行）開設
●セービン（アメリカ）、経口生ポリオワクチンを開発 ●バーネット（オーストラリア）、免疫のクローン選択説を提唱	1957 昭和32年	●アジアかぜ（A/H2N2型インフルエンザ）の流行に伴うワクチン製造 9.10 ●「ジステンパー予防液」製造承認	
●衛生検査技師法公布（4.23） ●国民健康保険法公布（12.27） ●小児マヒ流行、患者数2,000人を超える	1958 昭和33年	4.21 ●「“化血研”日本脳炎高力価予防液」製造承認 ●ソークワクチン試作開始（予研・メーカー）	11. ●シャープレス超遠心機導入
●日本肝臓学会創立 ●米ソでセービン株由来経口生ポリオワクチン実用化	1959 昭和34年	2.27 ●「“化血研”乾燥狂犬病予防液」製造承認 4.18 ●「百日せきジフテリア混合ワクチン」製造承認 11.12 ●「炭疽予防液」製造承認	3. ●ポリオ棟竣工 3.31 ●衛生検査技師養成所設立 4.1 ●医療法人松寿会緑ヶ丘病院発足（後に、城南病院） 6. ●ポリオ課設立
●小児マヒ、ジフテリア、日本脳炎大流行 ●日本臨床血液学会創立 ●バイス（ドイツ）ら、RNAポリメラーゼを発見	1960 昭和35年	7.9 ●「CSG（犬血清ガンマーグロブリン）」製造承認	4.1 ●熊本医学技術専門学校開校（名称変更）
●薬事法改正（医薬品製造業、販売業が許可制となる）（2） ●第七改正日本薬局方告示（4.1）	1961 昭和36年	1.24 ●「“化血研”動物用紫外線不活化狂犬病予防液」製造承認 3.9 ●「“化血研”乾燥ジステンパー予防液」製造承認 3.9 ●「家きんジフテリア予防液」製造承認	2.5 ●長崎支所（長崎血液銀行）開設 7.20 ●大阪事務所開設 9.9 ●創立15周年祝賀式

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
●経口生ポリオワクチン（1,300万人分）をカナダとソビエトから緊急輸入し5歳以下の小児に投与 ●日赤、愛の献血運動始める		4.25 ●「ポリオワクチン」（ソーク株由来不活化）製造承認	
●コレラ予防のため台湾バナナの輸入を禁止	1962 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）
	1963 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、預血のみとする）(8) ●国産経口生ポリオワクチン完成 ●エーデルマン（アメリカ）、抗体分子の1次構造を解明	1964 昭和39年	2.26 ●牛人工授精用希釈液3品目製造承認 3.7 ●「“化血研”犬ジステンパ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	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（アメリカ）ら、遺伝暗号を解読 ●ブランバーグらによりオーストラリア抗原（Au抗原）発見される	1965 昭和40年	3.5 ●「沈降破傷風トキソイド」製造承認 7.1 ●「“化血研”犬伝染性肝炎乾燥ワクチン」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 ●人工授精用細菌抑制剤（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	
●国民健康保険法改正（7割給付実現） ●石坂公成ら、IgEを発見	1966 昭和41年	5.7 ●「ネオC・S・G」（犬血清グロブリン）製造承認 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 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

年表

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
		●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開始 ●厚生省、製薬企業の新医薬品副作用報告制度を通達 ●薬務局長通知「医薬品製造承認等に関する基本方針について」（9.13） ●コーンバーグ（アメリカ）ら、増殖可能なウイルスDNAを合成 ●川崎富作、川崎病を発見	**1967** 昭和42年	2.28 ●「“化血研”豚用トキソプラスマ」製造承認 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
	1968 昭和43年	8. ●香港かぜ（A/H3N2型インフルエンザ）流行に伴うワクチン緊急生産 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：勲二等瑞宝章受章
	1969 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 ●「馬パラチフス血清」製造承認 9.15 ●清水研究所製造業許可 9.18 ●「穿刺用けいとう予防液“化血研”」製造承認	8.1 ●清水研究所開設 8. ●コンピュータ（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
●臨床検査技師制度創設 ●種痘による予防接種事故が社会問題化（6）	**1970** 昭和45年	1.27 ●「鶏伝染性気管支炎生ウイルス予防液」製造承認 3. ●組織制度調査室設置 6.8 ●「鶏伝染性気管支炎不活化予防液」製造承認	3.31 ●鹿児島臨床検査センター閉鎖 4.30 ●鹿児島支所廃止

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
●厚生大臣、種痘禍のため接種中止を了承 ●日本免疫学会創立 ●コラナ（アメリカ）、遺伝子DNAを人工合成		9.1 ●六反田藤吉第5代所長就任（1970.9～1984.3）	
●第八改正日本薬局方告示(4.1) ●集大成生物学的製剤基準制定(7.17) ●多田富雄ら、サプレッサーT細胞発見	1971 昭和46年	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 ●組織の抜本的改編	3.2 ●所内報発行のための編集委員会設置 3.31 ●阿蘇支所に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
	1972 昭和47年	1. ●第1回新製品開発委員会 1.22 ●職務分掌規程施行 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締結 4.1 ●米国メルク社とマレック病（MD）生ワクチンの技術提供契約締結（デプターバック-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締結 5.16 ●「牛流行熱組織培養不活化予防液」製造承認 6.21 ●「デプターバック-HVT」製造承認 8.10 ●静注グロブリン開発着手 11.24 ●「豚伝染性胃腸炎生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	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）
●コーエン（アメリカ）ら、DNA組換え技術を開発 ●22年ぶりに真性天然痘患者（バングラデシュから帰国）発生(4)	1973 昭和48年	2.1 ●経営基本方針の制定 3.15 ●「ジフテリア破傷風混合トキソイド」製造承認 6.11 ●「マレックワクチン“カケツケン”製造承認」	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

年表

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
		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特別プロジェクトチーム発足 12.18 ●「馬インフルエンザワクチン“化血研”」製造承認 12.21 ●「ニューカッスル病生ウイルス予防液LF」製造承認	
●国際赤十字献血年 ●国内最後の真性天然痘患者(インドから帰国)発生 ●「医薬品の製造および品質管理に関する基準(GMP)」薬務局長通知	1974 昭和49年	1.30 ●「牛流行熱生ウイルス予防液」製造承認 4.6 ●「ニューカッスルIB混合生ワクチン“カケツケン”」製造承認 7.26 ●「牛伝染性鼻気管炎生ウイルス予防液」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(共同開発契約締結)	3. ●コンピュータ(オフコンFACOM-230-10)導入 4.29 ●理事石田弘:勲五等瑞宝章受章 11.9 ●理事市原鶴雄:藍綬褒章受章
●百日せきジフテリア破傷風ワクチン予防接種一時中止命令(2) ●ケーラー(独)ら、モノクローナル抗体を作成	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 ●「静注グロブリン」製造承認 11. ●血液製剤輸入原料購入開始	7.1 ●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
●風疹大流行 ●定期種痘の中止 ●予防接種法改正で被害者救済制度創設 ●米国NIH、遺伝子組換え実験指針を発表 ●米仏でウイルスのがん遺伝子を分離 ●第九改正日本薬局方告示(4.1)	1976 昭和51年	2.1 ●「静注グロブリン」発売、日本商事と血漿分画製剤取引契約締結 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
●中学3年女子に風疹予防接種を開始(8) ●ロバーツら、アデノウイルスでイントロンを発見	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	8.5~6 ●第1回阿蘇シンポジウム開催

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
		5.28 ●「アルブミン5％化血研」、「アルブミン20％化血研」製造承認 9.13 ●「アルブミン20％化血研」発売開始 10. ●新生児先天性代謝異常検査開始 ●SPFチェック技術確立	
●ソ連かぜ(A/H1N1型インフルエンザ)大流行、患者300万人 ●米エイズ患者発見 ●農水省が農林水産省に改称(7) ●麻疹定期予防接種開始(10)	1978 昭和53年	6.9 ●「狂犬病精製不活化予防液」製造承認 8.1 ●「コンファクト8」製造承認 9.18 ●「NC混合ワクチン」製造承認	2. ●アルブミン生産用BEプラント完成 4.1 ●第1次長期経営計画(1978～1982)スタート 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)受章 8.31 ●阿蘇支所にHPCD(子宮摘出初乳非投与)豚育成豚舎完成
●医薬品副作用被害救済基金法公布・施行(10.1) ●薬事法改正：新医薬品の再審査・再評価制度化(10.1)	1979 昭和54年	2.16 ●「アカバネ病不活化予防液」製造承認 4.1 ●「コンファクト8」販売開始 5.8 ●「炭そ予防液“化血研”」製造承認 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締結	
●WHO 天然痘根絶宣言(5.8) ●厚生省、種痘を定期予防接種から削除(7.31) ●米で遺伝子工学によるインターフェロン生産に成功 ●米カルフォルニア大学で初の遺伝子治療の試み ●薬事法改正(医薬品の製造管理および品質管理規制として法制化)(9)	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」販売開始 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 11.6 ●「乾燥弱毒生風しんワクチン」製造承認 12.22 ●「牛パラインフルエンザ生ウイルス予防液」製造承認	4.29 ●理事市原鶴雄：勲四等瑞宝章受章 6.16 ●TQC導入 ●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OA機器導入始まる
●ウイルス肝炎研究財団発足	1981 昭和56年	1.29 ●「犬ジステンパー・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テリア破傷風混合ワクチン」製造承認	1.27 ●組換えDNA実験安全委員会発足 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

年表

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
●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) ●第十改正日本薬局方告示(4.1)		4.1 ●日本ワクチン(株)とAR生ワクチン共同開発契約締結 4.16 ●「ILT生ワクチン"化血研"」製造承認 4.16 ●「アカバネ病生ウイルス予防液」製造承認 8.26 ●「乾燥日本脳炎ワクチン1mL」製造承認	8.22 ●本所第2期工事(S棟)竣工式
●厚生省、医薬品安全性試験実施基準(GLP)を制定(3) ●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 ●ブリンスター(アメリカ)ら、トランスジェニック動物を作出 ●米国で血液製剤によるエイズ感染報告	1982 昭和57年	5.19 ●「NB混合ワクチン」製造承認 6.8 ●「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締結 8.27 ●「セロクリット-HBs」製造承認 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締結 11. ●米国Biogen社と組換え第Ⅷ因子の共同研究契約締結 12.23 ●「乾燥弱毒生風しんワクチン」販売開始	3.10 ●理事村方正信・大友信也:大河内記念賞受賞(ベニロンの開発) 4.1 ●販売管理第1次システム開始 5.27 ●放射能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(予防治療)受賞 8.2 ●第1回TQC発表会 8.16 ●酵母による組換え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 12.23 ●所長六反田藤吉:毎日工業技術賞受賞(ベニロンの開発)
●エイズが社会問題化 ●英国でヒツジとヤギのキメラ動物を作出 ●谷口ら、インターロイキン2の遺伝子構造を解明	1983 昭和58年	2.4 ●HBワクチン共同研究契約締結(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締結	4.1 ●第2次長期経営計画(1983～1987)スタート 4.2 ●大橋高明、田代昭:日本化学会化学技術賞(ベニロンの開発)受賞 4.22 ●理事大友信也:科学技術庁長官賞(ベニロンの開発)受賞 6.6 ●資格制度改正(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(4)	1984 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代所長就任(1984.3～1996.2) 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締結	9. ●給与の銀行振込スタート 10.1 ●提案制度導入 10.4 ●中曽根首相来所 11.1 ●生産管理第1次システム開始 12.1 ●六反田文庫設立

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
●辛子蓮根によるA型ボツリヌス菌中毒事故発生(6)		8.1 ●「テタノセーラ」製造承認 8.9 ●ニチメン経由で人体用ワクチン輸出開始	
●日本のエイズ患者第1号確認 ●第Ⅷ因子製剤を加熱処理に変更 ●神経芽細胞腫検診開始 ●生物学的製剤基準の全面改正公示(10.2)	1985 昭和60年	4. ●組換えHBワクチンの臨床試験実施承認 4.16 ●「HBワクチン“化血研”」製造承認 4.16 ●「ヘパトセーラ」製造承認 4.16 ●「ベニロン」(突発性血小板減少紫斑病の適応追加)一変承認 5.15 ●「IBD生ワクチン“化血研”」製造承認 5.30 ●「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン『化血研』」製造承認 7.1 ●「コンファクトF」製造承認 10.22 ●「子豚用TGE生ワクチン“化血研”」製造承認 10.22 ●「IBR・BVD・PI三種混合生ワクチン“化血研”」製造承認 11.11 ●「セロクリット-TP」製造承認	2.25 ●第1回熊大医学部・化血研ジョイントセミナー開催 9.26 ●創立40周年記念講演会(今井通子) 10.22 ●住宅融資利子補給制度導入 10.1 ●安全性試験センター、病性鑑定センター新設 11.19 ●菊池研究所竣工 11.28 ●臨床安全委員会発足 11.28 ●創立40周年記念式典
●母子感染予防にB型肝炎ワクチンを使用開始 ●第十一改正日本薬局方告示(3.28)	1986 昭和61年	2.10 ●「ノバクトF」製造承認 2.24 ●「インフルエンザHAワクチン“化血研”」、「沈降はぶ抗毒素“化血研”」および「沈降まむし抗毒素“化血研”」製造承認 2.24 ●「沈降破傷風トキソイド“化血研”」および「沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド“化血研”」製造承認 8.15 ●「モネイア-HBs」、「モネイア-TSH」および「セロクリット-抗HBc」製造承認	12.26 ●本所厚生会館「ふれあい」竣工
●三重大学において針刺し事故による劇症肝炎死亡例発生(7) ●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	4.27 ●「AR生ワクチン“化血研”」製造承認 8.28 ●「セロクリット-抗HBs」製造承認 10.1 ●販売株式会社三社合併、株式会社化血研となる 12.15 ●「豚パルボ生ワクチン“カケツケン”」製造承認 12.15 ●「EDS-76不活化ワクチン“化血研”」製造承認	3.3 ●遺伝子組換えB型肝炎製造棟竣工

年表

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
●インフルエンザ予防接種、保護者の同意方式導入(8) ●インフルエンザワクチン接種率61.0%から44.8%へ低下		12.15 ●「鶏伝染性コリーザC型ワクチン“化血研”」および「鶏伝染性コリーザ(A・C型)混合ワクチン“化血研”」製造承認	
●米国カイロン社、C型肝炎ウイルス遺伝子の一部分離に成功 ●米国でヒトゲノム計画始まる ●日本脳炎ワクチン製造株を中山株から北京株へ変更	1988 昭和63年	3.29 ●「ビームゲン」製造承認 8.15 ●「ビブリオ病不活化ワクチン“化血研”」製造承認 9.20 ●「乾燥日本脳炎ワクチン“化血研”N」および「日本脳炎ワクチン“化血研”N」製造承認	1.18 ●コンピュータ(ACO610)導入 11.28 ●熊本市と公害防止協定締結
●昭和天皇崩御(1.7)、「平成」へ改元(1.8) ●エイズ予防法施行 ●MMRワクチン接種開始 ●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 平成元年	4.6 ●「クレチン症スクリーニングキット“化血研”」製造承認 4.21 ●「マレック病生ワクチン“化血研”」製造承認 6.6 ●オーエスキー病ワクチンについてアップジョン社と提携契約締結 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“化血研”」製造承認 8.11 ●「イムノスペック」製造承認 12.6 ●「トリレオ不活化ワクチン“化血研”」製造承認 12.6 ●「ニューセロクリット-抗HBc」製造承認 12.8 ●「牛アデノ生ワクチン“化血研”」製造承認	1. ●京町研究所を熊本市へ譲渡開始(～1993.4) 3.14 ●阿蘇支所SPF豚舎竣工 ●旭化成のウイルス除去膜「BMM」を評価
●医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)施行(10) ●国立がんセンター等、C型肝炎ウイルス全遺伝子解読に成功	1990 平成2年	1.29 ●「チュウザン病不活化ワクチン“化血研”」製造承認 4.1 ●組織改編(薬事部発足) 5.24 ●「日本脳炎・豚パルボ混合生ワクチン“化血研”」製造承認 6.7 ●「トロンビン“化血研”」製造承認	3.14 ●理事大橋高明、水野喬介、濱田福三郎、溝上寛、博士大友信也:大河内記念賞受賞(ビームゲンの開発) 4.1 ●生産管理第2次システム開始 4. ●『化血研四十年史』発行 8.8 ●菊池研究所試作棟竣工

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
		6.27 ●寄附行為の変更（熊本県から厚生省へ所管変更） 9.28 ●「ベニロン」（川崎病の適応追加）一変承認 10.3 ●「DHP混合ワクチン“化血研”」製造承認	8.8 ●菊池研究所第2動物棟竣工 10.2 ●マウス自動採脳機導入（当所開発）
●第十二改正日本薬局方告示（3.25） ●公正取引委員会が独禁法ガイドラインを発表（7.11） ●薬価の新仕切価制へ移行	1991 平成3年	2.25 ●「ニューセロクリット-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-HBs」製造承認 6.14 ●「ネスコートクロットAT-Ⅲ」製造承認 6.25 ●「副腎過形成症スクリーニングキット“化血研”」製造承認 7.10 ●「献血ベニロンI」、「献血アルブミン20“化血研”」、「献血アルブミン25“化血研”」および「献血静注グロブリン“化血研”」製造承認 10.4 ●「ノバクトM」製造承認	4.1 ●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（ビームゲンの開発）受賞
●医薬品臨床試験に査察制度導入（10） ●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 ●食鳥処理事業の規制および食鳥検査に関する法律の施行 ●予防接種禍集団訴訟東京高裁判決（12）	1992 平成4年	1.13 ●「ケモセロEIA『HCV-NS-Ab』」製造承認 2.4 ●「IBTM-86不活化ワクチン“化血研”」製造承認 5.25 ●「豚オーエスキー病生ワクチン“化血研”」製造承認 7.24 ●「ニューセロクリット-抗HTLV-1」 11.16 ●「豚コレラ・豚丹毒混合生ワクチン“化血研”」製造承認	3.9 ●配送センター竣工、新配送システム導入 4.1 ●育児休業制度導入 4.4 ●化血研大阪ビル竣工 4. ●功績表彰制度開始 10.1 ●化血研所報『黎明』創刊号発刊
●薬事法改正によりGMP適合が製造業許可要件となる（4.1） ●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）適用（4.1）	1993 平成5年	3.1 ●「オイルバックスNB$_2$G」および「オイルバックスNB$_2$AC」の製造承認 3.1 ●「IBD・Reo混合不活化ワクチン“化血研”」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キットシリーズ製造承認 8.1 ●組織改編（品質管理部発足、品質管理部に品質保証室を新設） 8.31 ●「マレック病Ⅰ型ワクチン“化血研”」製造承認	1.22 ●G棟（動物用ワクチン製造棟）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

年表

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
●MMRワクチン接種一時見合わせ ●予防接種禍集団訴訟名古屋高裁和解(4)、福岡高裁和解(8) ●生物学的製剤基準の全面改正(10.1)		9.17 ●「ニューセロクリット-TP」製造承認 12.1 ●「アンスロビンP」製造承認承継の一変承認 12. ●「MMR-Ⅱ」ワクチンについてメルク社と業務提携	
●予防接種法の一部改正(集団接種→勧奨個別接種、インフルエンザを定期接種から削除)(10月施行)	1994 平成6年	4.1 ●「コホリン」製造承認 5.20 ●「エルジア-LP(a)」製造承認 10.5 ●「エイムゲン」製造承認	3.4 ●S棟(分画製剤製造棟)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
●アフリカでエボラ出血熱が流行 ●製造物責任(PL)法施行(7.1) ●薬事法の一部改正(FD申請への変更)	1995 平成7年	2.24 ●「IBTM生ワクチン“化血研”」製造承認 7.7 ●「豚パスツレラトキソイド“化血研”」製造承認 12.22 ●DPTワクチン異物混入による回収	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
●病原性大腸菌(O-157)による集団食中毒患者多発 ●第十三改正日本薬局方告示(3.13) ●血液行政の在り方に関する懇談会設置(10)	1996 平成8年	2.5 ●DPTワクチン回収を契機として、品質向上プロジェクトチーム発足 2.19 ●藤沢薬品工業(株)と各種人体用ワクチンの販売委託(九州地区以外)に関する契約締結 2.26 ●「アポB測定キット“化血研”」製造承認 3.4 ●酒匂光郎第7代所長就任(1996.3～2000.7) 3.8 ●「牛異常産AK・KB・AN混合不活化ワクチン“化血研”」製造承認 4.1 ●藤沢薬品工業(株)への人体用ワクチンの販売委託(九州地区以外)開始 5.21 ●「牛流行熱・イバラキ混合不活化ワクチン“化血研”」製造承認	3.7 ●東京「エミナンス自由が丘」施工 3.29 ●HIV訴訟和解成立(東京、大阪)

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
		8.28 ●「オイルバックスMG」製造承認 9.25 ●「キメロン-HC」製造承認 11.12 ●「オイルバックスNB_2」および「オイルバックスEDS-76」製造承認 12.1 ●研究部門組織改編(5部体制に)	
●生物学的製剤GMP制定(4.1) ●「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(新GCP)」改正施行(4.1) ●第1回MR認定試験実施(12.14) ●香港でH5N1型鳥インフルエンザがヒトに感染、6人の死亡例発生(5～) ●血液行政の在り方に関する懇談会報告書(12)	1997 平成9年	1.29 ●「オイルバックスReo」製造承認 4.10 ●「ニューセロクリット-TP」(自動分析用)製造承認 6.30 ●「IBD生ワクチン“化血研”L」製造承認 7.1 ●組織改編(血液製剤研究部発足) 7.16 ●「インゲルバックPRRS生ワクチン」ベーリンガー・インゲルハイムへ製造承認承継	3.15 ●植樹祭(環境保全の一環として「化血研の森林」の契約を熊本営林局と締結) 8.8 ●中国合弁会社の製造棟落成 8.27 ●TM棟(一次更衣室)竣工 12. ●『化血研五十年史』発行
●ロタウイルスに対する最初のワクチンが開発される	1998 平成10年	1.16 ●「バイオクリット-HBs」製造承認 2.27 ●「スイムジェンART$_2$」製造承認 8.19 ●「レスピフェンドMH“化血研”」輸入承認 10.22 ●「バイオクリット-抗HBs」製造承認	4.16 ●顧問江藤正信：科学技術長官賞(科学技術振興功績)受賞(TGE生ワクチンの開発) 5.29 ●感染症シンポジウム開催(福岡市)
●「感染症新法」施行(4.1)	1999 平成11年	2.15 ●「牛小型ピロプラズマ病スポロゾイト生ワクチン“化血研”」製造承認 4.1 ●(株)化血研の事業を財団へ移管 10.1 ●組織改編(製剤部発足)	3.10 ●R棟(人体用ワクチン製造、製剤の充填・包装棟)竣工式 7.30 ●第13回肥後の水資源愛護賞受賞 11.19~20 ●第1回阿蘇インターナショナルミーティング(AIM)開催
●介護保険制度創設・実施(4.1)	2000 平成12年	3.10 ●組織培養インフルエンザワクチン開発技術の導入に関してカイロン社と契約締結 3.28 ●経営基本方針改定 3.31 ●試薬事業から撤退 7.27 ●内野矜自第8代所長就任(2000.7～2004.7)	

年表

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
●薬価制度改定（従来の「R幅方式」から「市場実勢価格加重平均値調整幅方式」に変更）(4)		9.22 ●「注射用アナクトC2,500単位」製造承認 12.12 ●「ベニロン」（ギランバレー症候群の適応追加）一変承認	
●予防接種法改正（65歳以上の高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が勧奨接種となり、費用の一部が公費負担に）施行(11.7) ●第十四改正日本薬局方告示(3.30)	2001 平成13年	3.28 ●「オイルバックス6」および「オイルバックス7」製造承認 9.7 ●「ND生ワクチン“化血研”S」製造承認 10.1 ●組織改編（生産技術部発足）	11.22 ●ISO14001認証取得 12.10 ●NS棟（血漿分画製剤製造棟）竣工 12. ●倫理綱領策定
●動物用生物学的製剤基準の全面改正(10.3)	2002 平成14年	3.15 ●「DPT“化血研”シリンジ」製造承認 6.14 ●「オイルバックスNB$_2$GR」製造承認 7.15 ●千葉県血清研究所の閉鎖に伴い、痘そうワクチンなど6製剤を承継 10.11 ●「ヒスタグロビン」を日本臓器製薬から承継 11.26 ●「日本脳炎“化血研”シリンジ」製造承認 12.10 ●FDA対応プロジェクト発足	4.30 ●アスレチック棟およびKBS社屋竣工 12.4 ●F棟（インフルエンザワクチン製造棟）竣工 12.26 ●当所の前身である実験医学研究所が解散
●DPC（定額払い方式）が特定機能病院に導入(4.1) ●「公益法人制度の抜本的改革に関する基本方針」閣議決定(6.27) ●改正薬事法（一部）および血液新法施行(7.30)	2003 平成15年	5.1 ●組織改編（品質保証部発足） 6.26 ●マレック病ウイルスベクターワクチンが薬事審議会で承認、11月から治験開始 7.1 ●「献血ベニロン-Ⅰ」（川崎病2g/kg単回投与量追加）一変承認 10.8 ●「馬フルワクチン“化血研”」製造承認	4.1 ●関連法人である熊本保健科学大学が開学 12.12 ●抗毒素関連施設竣工
●高病原性鳥インフルエンザが戦後初めて国内で発生、海外では死者も発生 ●生物学的製剤基準の全面改正(3.30)	2004 平成16年	4.2 ●「馬フル・日脳・破傷風3種混合ワクチン“化血研”」製造承認 7.27 ●船津昭信第9代所長就任（2004.7～2012.6） 9.24 ●「オイルバックスSET」製造承認 12.13 ●「動物用日脳TCワクチン“化血研”」製造承認	

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
●改正薬事法全面施行(4.1)、市販後安全対策強化、製造販売承認制度、生物由来製品の安全確保など	2005 平成17年	3.9 ●「スイムジェンTGE/PED」製造承認 4.1 ●組織改編(信頼性保証部門、医薬安全管理部発足他) 9.1 ●「インフル"化血研"シリンジ」製造承認 12.12 ●「DPT"化血研"シリンジPF」製造承認 12.27 ●「アンスロビンP1500注射用」製造承認	3.31 ●LC棟(ワクチン製造)竣工 10.7 ●KR工場(組換えアルブミン製造)竣工 11.5 ●創立60周年記念講演会(山本寛斎) 11.15 ●NR棟(新製剤棟)竣工 11.25 ●「鶏用多種混合オイルアジュバントワクチン開発」の功績により農林水産技術会議会長賞受賞 12.28 ●創立60周年記念式典
●第十五改正日本薬局方告示(3.31) ●「公益法人制度改革関連三法」公布(6.2) ●フィリピン帰国者狂犬病2例発生(11)	2006 平成18年	10.20 ●「注射用アナクトC2500単位」(電撃性紫斑病適応追加)一変承認	6.1 ●公益法人制度改革対策検討委員会設置 7.15 ●NA棟(第2試作棟)竣工 9.11 ●KL棟(菊池品質管理棟)竣工
●馬インフルエンザの流行(8)	2007 平成19年	1.15 ●「オイルバックスAI」製造販売承認 5. ●中国合弁会社事業から事実上撤退 6.19 ●「インフルエンザHAワクチン"化血研"TF」製造販売承認	4.1 ●専任職嘱託制度運用開始 ●元所長酒匂光郎:春の叙勲において瑞宝双光章受章
●公益法人制度改革関連三法施行(12.1)	2008 平成20年	3.14 ●「コホリン静注用7.5mg」製造販売承認 6.11 ●中国合弁会社事業からの撤退(譲渡代金回収)完了 8.4 ●「牛ヒストフィルス・ソムニワクチン"化血研"」製造販売承認	
●メキシコで豚型の新型H1N1インフルエンザ流行発生(4) ●厚労省が新型H1N1インフルエンザの流行入り宣言(8)	2009 平成21年	3.3 ●「馬インフルワクチン"化血研"」および「馬インフル・日脳・破傷風3種混合ワクチン"化血研"」製造販売承認 4.30 ●「アビテクトIB/AK」および「アビテクトIB/AK1000」製造販売承認 6.12 ●「テタノセーラ筋注用250単位」製造販売承認	3.31 ●一般臨床検査業務を熊本市医師会検査センターへ移管 10.30 ●高円宮妃殿下来所

年表

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
		6.17 ●「献血グロブリン注射用2500mg“化血研”」および「コンファクトF注射用(250、500および1000)」製造販売承認 6.17 ●「ガンマーグロブリン筋注(450mg/3mLおよび1500mg/10mL)“化血研”」製造販売承認 6.23 ●「ボルヒール組織接着用」、「アンスロビンP500注射用」および「ヒスタグロビン皮下注用」製造販売承認 6.23 ●「献血ベニロン-I静注用(500mg、1000mg、2500mgおよび5000mg)」製造販売承認 7.1 ●「ヘパトセーラ筋注200単位/mL」および「ノバクトM注射用(250、500および1000)」製造販売承認 7.24 ●新型H1N1インフルエンザワクチン緊急製造開始 10.21 ●「アビテクトNB/TM」製造販売承認	
	2010 平成22年	1.20 ●「献血ベニロン-I」(CSSおよびアレルギー性肉芽腫性血管炎改善適応追加)一変承認 1.20 ●「アビテクトMD1」製造販売承認 6.28 ●「ノバクトM静注用(400単位、800単位および1600単位)」製造販売承認 7.6 ●「新型インフルエンザワクチン供給体制整備事業」の採択 8.9 ●「セルミューンN」製造販売承認 10.27 ●「沈降インフルエンザワクチンH5N1“化血研”」製造販売承認	4.1 ●一般財団法人への移行 6.10 ●大阪営業所閉所式
●第十六改正日本薬局方告示(3.24)	2011 平成23年	1.17 ●「エンセバック皮下注用」製造販売承認 3.30 ●「アビテクトIBD/TY2」製造販売承認 7.25 ●「オイルバックスSETi」製造販売承認 11.4 ●「DPT“化血研”シリンジPF」製造販売承認	6.30 ●ER棟(人体用ワクチン検査・包装棟)竣工 11.9 ●M1棟(人体用ワクチン製造棟)竣工
●厚労省が都道府県とPMDAを代表してPIC/S加盟申請(3.9)	2012 平成24年	6.20 ●宮本誠二第10代所長就任(2012.6～2016.6) 7.4 ●「オイルバックスEDS-76x」、「オイルバックス7x」および「アビテクトHVT」製造販売承認	

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
●新型インフルエンザ等対策特別措置法制定(5.11) ●iPS細胞の研究で山中伸弥らノーベル医学・生理学賞受賞		7.27 ●「クアトロバック皮下注シリンジ」製造販売承認 8.10 ●「牛異常産ACA混合不活化ワクチン“化血研”N」製造販売承認	
●GMP施行通知改正(8.30) ●改正薬事法公布(医薬品医療機器等法への改称)、再生医療法公布(11.27)	2013 平成25年	3.15 ●「エイムゲン」小児適用の一変承認 5.1 ●組織改編(企画部を経営企画部と経営管理部へ改組) 7.8 ●「ヘパトセーラ筋注(200単位/1mLおよび1000単位/5mL)」製造販売承認 7.22 ●「ビームゲン注(0.25mLおよび0.5mL)」製造販売承認 7.30 ●「オイルバックス5R」、「オイルバックス6R」および「オイルバックス7R」製造販売承認 9.20 ●「インフルエンザHAワクチン“化血研”シリンジPF0.5mL」製造販売承認	3.22 ●FC棟(細胞培養インフルエンザワクチン製造棟)竣工 3. ●新配送センター竣工
●日本ポリオ研を阪大微研会が吸収合併(4.1) ●「医薬品医療機器等法(薬機法)」施行(11.25)	2014 平成26年	2.17 ●「献血トロンビン経口・外用(5千および1万)“化血研”」製造販売承認 3.17 ●「ビームゲン」接種時期変更の一変承認 3.24 ●「乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用“化血研”」製造販売承認 4.1 ●組織改編(事業部門制の導入他) 7.4 ●「バイクロット」(血友病インヒビター止血治療用製剤)製造販売承認 9.16 ●デングワクチン開発に関する助成金受領契約締結	9.3 ●KM棟(「ビームゲン」製造棟)竣工
	2015 平成27年	1.23 ●「アビテクトSB-1+HVT」製造販売承認申請 2.12 ●「ノバクトM静注用(500単位、1000単位および2000単位)」有効成分高濃度化剤型追加承認	

年表

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
		3.26 ●「細胞培養新型インフルエンザワクチン（プロトタイプ）」製造販売承認	
		5.11 ●「スイムジェンrART$_2$／ER」および「スイムジェンrART$_2$」製造販売承認	
		5.28～29 ●PMDAによる血漿分画製剤不正問題の立入り調査（特別調査）	
		6.4 ●血漿分画製剤出荷差止め（6月5日から出荷自粛）	
		8.1 ●PQS（医薬品品質システム）プロジェクト発足	
		9.9 ●外部専門家による「第三者委員会」設置	
		9.30 ●「スイムジェンER」および「スイムジェンMH／ER」の製造販売承認申請	
		10.15 ●「化血研品質方針」策定	
		12.2 ●第三者委員会調査報告書公開	
	2016 平成28年	1.18 ●行政処分（医薬品製造業の業務停止：1月18日～5月6日）	4.16 ●熊本地震発生（前震4月14日）
	2017 平成29年	5.30 ●木下統晴第12代所長就任（2017.6～）新体制発足	2.9 ●「決意の碑」除幕式
		7.12 ●「オイルバックスS3」および「オイルバックス10」製造販売承認	10.17 ●合志事業所竣工
		12.12 ●「事業の一部譲渡等に関する基本合意書」締結	
	2018 平成30年	3.8 ●合志事業所の業許可申請	
		3.13 ●「事業の一部譲渡等に関する株式譲渡契約書」締結	
		3.23 ●「細胞培養新型インフルエンザワクチン（プロトタイプ）筋注用『化血研』」小児容量変更承認	
		3.23 ●「細胞培養新型インフルエンザワクチンH5N1筋注用『化血研』」小児容量変更承認	
		3.29 ●「細胞培養新型インフルエンザワクチン（プロトタイプ）筋注用『化血研』1mL」少容量剤型追加申請	

行政・医学会他		化血研の開発・組織・経営関連の歴史	化血研の建物・施設・その他の歴史
		3.29 ●「細胞培養新型インフルエンザワクチンH5N1筋注用『化血研』1mL」少容量剤型追加申請 3.30 ●「アビテクトMG」製造販売承認申請 7.2 ●KMバイオロジクスへの事業譲渡 7.2 ●新生化血研の事業所移転（熊本市中央区花畑町4-7）	

品名一　2018(平成28)年6月時点

人体用　品一

ワクチンおよびトキソイド	インフルエンザHAワクチン“化血研”
	クアトロバック®皮下注シリンジ
	エンセバック®皮下注用
	ビームゲン®注0.25mL ビームゲン®注0.5mL
	組織培養不活化狂犬病ワクチン
	エイムゲン®
	沈降破傷風トキソイド“化血研”
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド“化血研”
抗毒素　剤	乾燥まむし抗毒素“化血研”
	乾燥はぶ抗毒素“化血研”
抗　性　　剤	コホリン®静注用7.5mg
血　分画　剤	バイクロット®配合静注用
	ノバクト®M静注用500単位 ノバクト®M静注用1000単位 ノバクト®M静注用2000単位
	コンファクト®F注射用250 コンファクト®F注射用500 コンファクト®F注射用1000
	注射用アナクト®C2,500単位
	アンスロビン®P500注射用 アンスロビン®P1500注射用
	ボルヒール®組織接着用
	献血ベニロン®　静注用500mg 献血ベニロン®　静注用1000mg 献血ベニロン®　静注用2500mg 献血ベニロン®　静注用5000mg
	献血グロブリン注射用2500mg「化血研」
	ヒスタグロビン®皮下注用
	ガンマーグロブリン筋注450mg/3mL「化血研」 ガンマーグロブリン筋注1500mg/10mL「化血研」
	ヘパトセーラ®筋注200単位/1mL ヘパトセーラ®筋注1000単位/5mL
	テタノセーラ®筋注用250単位
	献血アルブミン20“化血研”
	献血アルブミン25“化血研”

動物用　製品一覧

鶏用製剤	オイルバックス®7R
	オイルバックス®6R
	オイルバックス®5R
	オイルバックス®NB_2
	オイルバックス®SETi
	オイルバックス®MG
	オイルバックス®EDS-76
	オイルバックス®NB_2G
	オイルバックス®NB_2GR
	オイルバックス®Reo
	ND生ワクチン“化血研”S
	鶏伝染性気管支炎生ウイルス予防液
	IB TM生ワクチン“化血研”
	アビテクト®IB/AK1000
	アビテクト®IB/AK
	ニューカッスル・IB混合生ワクチン“カケツケン”
	アビテクト®NB/TM
	ILT生ワクチン“化血研”
	IBD生ワクチン“化血研”L
	アビテクト®IBD/TY2
	アビテクト®HVT
	アビテクト®MD1
	凍結ワクチン溶解用液“化血研”S
	ニューカッスル病ウイルス赤血球凝集素
豚用製剤	スイムジェン®$rART_2$/ER
	スイムジェン®$rART_2$
	スイムジェン®ART_2
	豚パスツレラトキソイド“化血研”
	豚伝染性胃腸炎生ウイルス乾燥予防液
	スイムジェン®TGE/PED
	動物用日脳TCワクチン“化血研”
	日本脳炎・豚パルボ混合生ワクチン“化血研”
	豚パルボワクチン“カケツケン”
	豚パルボ生ワクチン“カケツケン”
	レスピフェンド$_{8}$MH
	豚丹毒生ワクチン“化血研”
牛用製剤	牛異常産ACA混合不活化ワクチン“化血研”N
	アカバネ病生ワクチン“化血研”
	炭そ予防液“化血研”
	ツベルクリン
	ブルセラ急速診断用菌液
	アナプラズマCF抗原“化血研”
馬用製剤	馬インフルワクチン“化血研”
	動物用日脳TCワクチン“化血研”
	馬インフル・日脳・破傷風3種混合ワクチン“化血研”
	炭そ予防液“化血研”
犬・猫用製剤	狂犬病TCワクチン“化血研”

編集後記

本誌『化血研史』の編纂にあたっては、2015(平成27)年5月の不正問題発覚まで「化血研七十年史編纂委員会」で進められた編纂作業を踏襲し、2018(平成30)年7月2日の事業譲渡に伴い発足した新生化血研において、同2018年8月に編纂作業を再開することになりました。少ないスタッフでの作業で、本当に発刊まで辿り着けるのか不安な状況が続きました。

そのような中、約3年間のブランクを埋めるべく、株式会社ゆうプランニング、株式会社ジェイ・パッション、大日本印刷株式会社、化血研OBの大隈邦夫様などのご協力を賜りながら、また、KMバイオロジックス株式会社社長の永里様はじめご協力を賜りました皆様には、最終的な原稿内容のご確認をいただき、何とか発刊にまで辿り着くことが出来ました。ご協力を賜りました皆様に深く感謝申し上げます。

尚、そのような状況の中で編纂しました本誌の記述に関しましては、可能な限り資料に忠実に、また慎重に確認、検討を重ねたつもりではありますが、読み難い箇所、整理されていない箇所など、不備な点が多々あろうかと思います。何卒ご容赦の程、お願い申し上げます。

『化血研史』編纂作業を通じて、化血研創業の精神、諸先輩方の苦悩や実績など、積み重ねられた73年間の歴史を改めて振り返ることが出来、今後の新生化血研を築き上げていく上で身の引き締まる思いであります。

今後も、化血研創業の精神である「広く公衆衛生の進歩を図り、兼ねて自然科学の昂揚に資する」べく、公益事業を中心に社会貢献を果たしていく所存であります。

最後に、当時の「化血研七十年史編纂委員会」委員またはワーキンググループメンバーとして、執筆、編纂などに関わった皆様を以下に列記するとともに、深く感謝申し上げます。

2019(平成31)年4月
『化血研史』編纂事務局
古田雅久

2015年5月までの「化血研七十年史編纂委員会」メンバー（あいうえお順　敬称略）

市原秀明、今村隆幸、上田信之、大隈邦夫、大塚幹夫、大津家裕司、緒方洋一、尾本裕昭、甲斐 修、金枝宏樹、金子隆郎、上仲一義、亀井慎太郎、河合 透、川原哲夫、勘米良敦子、城野洋一郎、来海和彦、久米田幸介、小西和昭、駒崎美里、坂口一浩、坂口新吾、坂口正士、志岐 敦、島田英明、菅原敬信、副島見事、園田憲悟、武田堅吾、田崎隆二、田代靖也、田辺哲朗、千北一興、辻 一郎、土井良昭、友清和彦、中垣智弘、中川 孝、中島敏博、中冨 靖、成瀬毅志、馬場健司、濱治和博、濱本高義、福永信人、福山浩一、藤田春雄、本田 隆、本田由紀夫、前田敏宏、正木孝幸、桝田 浩、松田啓二、水野弘道、宮津嘉信、宮原徳治、村上幹郎、森山 毅、矢治博幸、横井公一

化血研史　～2015年までの70年史とそれからの3年間～

発　　刊	2019(令和元)年5月1日
発　　行	一般財団法人 化学及血清療法研究所 熊本県熊本市中央区花畑町4－7　朝日新聞第一生命ビル11階
編　　集	『化血研史』編纂事務局
制　　作	株式会社 ゆうプランニング
	株式会社 ジェイ・パッション
印刷製本	大日本印刷 株式会社

KAKETSUKEN