

# 外国出張報告



生物学的製剤センター製造第2科長 石丸 雅敏

目的・用務：タイ及び周辺国における家畜疾病防除計画に係る短期専門家（ワクチン品質管理）  
出張期間：平成14年7月1日～26日  
出張場所：獣医製剤部（Veterinary Biologics Division）（タイ）

## [用務の内容]

タイ及び周辺国における家畜疾病防除計画は2001年12月から開始された5年間のJICAのプロジェクトであり、今回ワクチン品質管理の短期専門家として派遣された。主な業務は、パクチョン市内にある獣医製造部で製造している生物学的製剤の製造管理及び品質管理（GMP）体制を確立するための指導である。

### 1. 製造施設について

13品目のワクチン及び4品目の診断液の製造は、以下の5つの製造施設で行われている。

- (1) ウイルスワクチン
- (2) 細菌ワクチン及び診断液
- (3) 鶏用ウイルスワクチン
- (4) 口蹄疫ワクチン（2施設）

このうちの(1)及び(2)の両施設は、約70年前に建築されたものであるため、防塵、防虫に対する密閉構造となっていない。よって、作業室の清浄の維持が極めて困難である。無菌製剤を製造するには、作業室が屋外の空気と直接接しないよう密閉性を高めるための改善の必要がある。また、品質検査を行う場所を確保すべきであることを指摘した。

### 2. 組織について

獣医製剤部は、以下の4つの部門から構成されている。

- (1) 総務部門
- (2) 支援部門
- (3) 獣医製剤センター
- (4) 口蹄疫センター

生物学的製剤の製造は、2つのセンター内の製造セクションが担当している。また、これら製造セクションから独立して品質管理部門が設置されている。しかしながら、鶏用ウイルスワクチンを除いて、品質検査は製造に係った者によって、製造に係る場所で実施されている。

製造・品質管理の方法として、日本の制度を講義し、製造所に製品の出荷に対する責任者、製造に関する責任者、品質管理に関する責任者を指名して、組織的に製造を行う体制を早急に構築するよう指導した。（品質検査の場所については、製造施設の項で記載）

### 3. 標準操作手順書（SOP）

製造所において適切な製造・品質管理を行うためには、製造方法のみならず、施設、機器、資材の管理方法、

作業室及び作業員の衛生管理方法、さらには製品に対する苦情処理、回収処理及びこれら手順書に従って各種操作が行われているかを自ら点検するため方法を記載したSOPを製造所として作成・整備しなければならない。このような観点からSOPの整備状況を点検するとき、鶏用ウイルスワクチン部門が最も整備が進んでいたが、整備すべき事項として、以下の点を指摘した（製造所として整備すべき点を含む。）。

- (1) GMP組織と各責任者の責務に関する事項
- (2) 苦情処理に関する事項
- (3) 回収処理に関する事項
- (4) 自己点検に関する事項
- (5) 製造施設の維持管理方法に関する事項
- (6) ラベル、包装資材の保管場所に関する事項
- (7) 作業員の健康状態の確認方法に関する事項
- (8) 製造指図書に関する事項
- (9) 製造の記録に関する事項（製造用シードの規格を含む。）
- (10) 作業所内の空気の採取時期及び場所に関する事項
- (11) 検体の採取方法に関する事項
- (12) 保存品の管理に関する事項
- (13) 検査・試験のための設備・機器の点検・保守（計器の校正を含む。）に関する事項

なお、必要なSOPの整備状況をチェックするには、製造工程のフローチャートを活用することは極めて有用であること及び衛生管理に関するSOPにおける内容は、製造施設の構造設備と関連するため、1で述べた2つの施設の場合には、きめ細かい記載が必要であることを併せて指摘した。

## [所感]

本プロジェクトにおける指導内容は、診断、検疫、ワクチン製造等家畜衛生分野の多岐にわたっており、ワクチンの製造管理及び品質管理に関する事項は、その一分野である。より良い品質のワクチンを供給するために、ワクチンの製造・品質管理体制を早急に構築したいとするタイ国の姿勢が強く感じとれた。今回の講義、指導を踏まえて獣医製造部における管理体制の整備が進展することを期待する。最後に、タイ国スタッフの好意的な応対に心から感謝の意を表したい。

# 外国出張報告



海外病研究部診断研究室長 坂本 研一  
予防研究室長 吉田 和生

目的・用務：口蹄疫防圧ヨーロッパ委員会常設技術小委員会研究部会（EUFMD）

出張期間：平成14年9月15日～22日

出張場所：トルコ（イズミール市）

## 〔用務の内容〕

本委員会は、国連農業食糧機関（FAO）主催によるヨーロッパにおける口蹄疫の防圧に関する技術委員会であり、口蹄疫の疫学や診断・予防に関わる研究技術会議で世界の口蹄疫研究の中核を担っている。参加機関および国は、国連FAO、国際獣疫事務局（OIE）、国際原子力委員会、欧州委員会、欧州口蹄疫委員会、口蹄疫 World Reference Laboratory、アラブ農業開発機関、欧州連合（EU）域内および域外のヨーロッパ各国、トルコ、イスラエルなどヨーロッパ近隣の国、アルゼンチン、スーダンなど20カ国以上で、これにワクチンメーカーが加わり構成されている。EU以外の国からの参加は隔年認められており、日本からの参加は、1998年以來3度目の出席である。4日間にわたる会議の検討課題は、(a)口蹄疫の近年の発生状況、(b)口蹄疫の疫学と防疫体制、(c)病原性と伝播様式、(d)ウイルスの遺伝子性状と抗原性状、(e)診断（ウイルス検出）、(f)診断（抗体検出）、(g)口蹄疫ワクチンとワクチネーションに分類された45演題であり、個々に活発な質疑応答と問題点に対する討議がなされた。

## 〔所感〕

本会議では2001年のイギリスでの口蹄疫の発生時での問題点の総括がなされる一方で、2002年にも依然として韓国でPan Asia strainでの発生が認められ、本株による世界的な拡がりが見られた。また、口蹄疫発生時におけるワクチン使用について論議され、ワクチンを使用すべきという意見があり、それに対する積極的な反対意見はなかった。理由としては今回のイギリスのように何百万もの動物を殺さずに済み、動物愛護の観点から望ましいなど経済疫学的にもワクチン接種の方が合理的であるという意見であった。日本は積極的なワクチン使用に関しては賛成する訳にはいかない。ワクチンを使用するとどうしても問題が複雑になってしまい非特異が付き纏う非構造タンパクを利用したELISAを実施することに陥り、泥沼で苦しい戦いを強いられることが予想される。2000年の発生時にはLiquid phaseのELISA法でもあれだけ苦労があったことを考えるとワクチンの使用には容易には賛成できない。オランダのように時間稼ぎでワクチンを接種し、接種動物をすぐに殺すのであれば、この

ようなワクチンの利用は十分に考えられることである。また、2002年の韓国の口蹄疫では豚での発生にもかかわらず、ワクチンを使用しなかった。前回の2000年にはワクチン85万ドーズを使用したのに、今回は摘発淘汰で対処した。ワクチンを使用すると種々の不利な点があることを彼らは経験したからに他ならない。

口蹄疫が発生した場合には、初動防疫が大切であることはつねに言われていることではある。ワクチンの使用を論議するより、疾病が広範囲に拡大する前にいち早く発見して防疫に当たることが最も重要であることを再認識させられた。

さらに、現在、口蹄疫の抗体測定法で国際標準法となっているLiquid phase ELISA法がOタイプに限りEUではSolid phaseへ移行しつつあり、口蹄疫の抗体測定を考える上で本法の早期の導入が望ましいと判断される。一方、標準検査を用いた抗体価の検討が30にも及ぶ研究所で実施されはじめており我々も考えさせられるところが多かった。

本会議に出席して、口蹄疫に関わる最新の研究内容と種々の問題点を理解できたことならびに口蹄疫の研究者間同士で多くの情報の交換ができたことは大変有意義であった。



# 外国出張報告



プリオン病研究センター 林 浩子

目的・用務：BSE等の新興・再興感染症の危機管理に必要な先端診断技術の開発に関する国際共同研究－BSE等伝達性海綿状脳症（TSE）の発病機構並びに蔓延要因の解明

出張期間：平成14年8月19日～9月16日

出張場所：英国獣医学研究所 ウェイブリッジ（英国サリー州アドレストン）

## [用務の内容]

英国獣医学研究所 (Veterinary Laboratories Agency: VLA) は、環境・食料・農村地域省 (Environment, Food and Rural Affairs: DEFRA) 傘下のエージェンシーです。本部である VLA-Weybridge（ウェイブリッジ）と15カ所の地域拠点から構成され、家畜衛生および公衆衛生に関わる試験研究とサーベイランスを行っています。ウェイブリッジは、1995年以前は中央獣医学研究所 (Central Veterinary Laboratory: CVL) と呼ばれていた歴史ある研究所で、その設立は1894年に遡ります。1986年に Wells 博士らによって初めて BSE が診断されたのが CVL であり、その2年後に疫学調査によって発生原因が肉骨粉であることをつきとめた Wilesmith 博士は現在も疫学ユニットに在職されています。TSE の研究およびサーベイランスは VLA でも最重点課題として大規模に進められています。OIE からはスクレイピーおよび BSE に関する国際リファレンス研究所に指定されており、常に世界中の大学、研究所あるいは企業から研究者や研修生が訪れ活気に溢れていました。ただ、私が出会った人々はすべて先進国出身者であり、BSE 問題の現状の一端を表しているように感じました。

私がお世話になった Electron Microscopy and Immunostudies Unit（通称 EM ユニット）は Stack 博士を長として、さらに2つのセクションに分かれていました。電子顕微鏡を用いて TSE あるいはそれ以外の病気の診断および研究を行っているセクションと、主にウエスタンブロット法 (WB) を用いて野外例や実験感染材料から異常プリオン蛋白質の検出を行っているセクションです。WB 全般と、生化学的検査および研究用生材料の取り扱いが2年前に新築された TSE 専用の生物学的封じ込め施設で行われています。WB のセクションはさらに、各動物種・株における異常プリオン蛋白質の性状の違いを解析している

グループと、英国全土から送付されるスクレイピーおよび BSE 野外例の診断を行うグループに分かれていました。どちらも豊富なスタッフが明確な役割分担の下、それぞれの指示系統に従って手際よく仕事をこなしていました。整備されたマニュアルと、各グループあるいはユニット全体をとりまとめる研究者のマネジメント能力が、合理的な業務体系を可能にしていると感じました。

今回私は WB により、動物衛生研究所で作出された4種類の抗プリオン蛋白質モノクローナル抗体と、英国のスクレイピーおよび BSE 野外感染材料との反応性を調べ、これら抗体の有用性を確認し、各抗体の特性をより明らかにすることができました。今後研究を進める上でこれら異なる性状を示す抗体を有用なツールの一つとして役立てたいと思います。

英国では BSE の発生数がピーク期に比べ著しく減少し、世間の関心も一時ほど高くはありません。しかし一方で羊への BSE 感染の有無に対する懸念が広がっています。これまでも、複数の研究機関から羊に BSE を実験感染させた研究の報告が発表されてきましたが、野外例の有無については今のところ確定することはできません。最近、Stack 博士らは、2種の抗プリオン蛋白質モノクローナル抗体を用いて、その反応性と PrPSc の分子量の違いからスクレイピー感染羊と BSE 感染羊との判別が可能であるという研究結果を報告しました (Acta Neuropathol (Berl) 2002 Sep; 104(3):279-86)。過去にスクレイピーと診断された膨大な量の野外例が、今後この方法によって再度検査されることになっているそうです。

ここ動物衛生研究所においても10月1日にプリオン病研究センターが発足しました。今回の出張で経験し感じたことを忘れず、当研究センターの果たすべき役割の一端を自分が担っているという自覚を持って研究に励みたいと思います。

