

ベトナム社会主義共和国
麻疹ワクチン製造基盤技術移転プロジェクト
中間評価報告書

平成 19 年 12 月
(2007 年)

独立行政法人国際協力機構
人間開発部

序 文

ベトナム社会主義共和国（以下、「ベトナム」と記す）麻疹ワクチン製造基盤技術移転プロジェクトは、ワクチン・生物製剤研究・製造センター（POLYVAC）がWHO-医薬品適正製造基準（GMP基準）に準拠したベトナムGMP基準に合致する麻疹ワクチンを製造できる能力を備えることを目的に、2006年3月から4年間を協力期間として開始されました。

独立行政法人国際協力機構（JICA）は、4年間の本プロジェクトが実施期間の中間地点を迎えるにあたり、ベトナム側と合同でこれまでの活動・成果の達成度を確認し、後半のプロジェクトの方向性及び活動計画を検討・確認するため、2007年12月5日から同年12月20日まで、中間評価調査団を派遣しました。本報告書は、同調査団が実施した調査及び協議の内容と結果を取りまとめたものです。

ここに本調査にご協力を賜りました関係各位に対し謝意を表するとともに、今後のプロジェクトの実施・運営に際し、一層のご協力をお願い申し上げます。

平成19年12月

独立行政法人国際協力機構

人間開発部長 西脇 英隆

目 次

序 文

目 次

略語表

評価調査結果要約表

地 図

写 真

第1章 中間評価調査の概要	1
1-1 調査実施の経緯と目的	1
1-2 調査団構成	2
1-3 調査日程	2
1-4 主要面談者	4
1-5 プロジェクト概要	4
1-6 調査結果総括	7
1-7 調査結果概要	7

第2章 PDMの改訂	13
------------	----

第3章 プロジェクト実績概要	16
3-1 投入実績	16
3-2 活動実績・成果達成状況	17
3-3 プロジェクト目標・上位目標達成見込み	21
3-4 実施プロセス	22

第4章 評価結果	23
4-1 評価5項目による評価結果	23
4-2 GMPの現状	27
4-3 国家ワクチン検定システムの現状	29

第5章 提言・教訓	33
5-1 提 言	33
5-2 教 訓	33

付属資料

1. 協議議事録（ミニッツ）・PDM・評価報告書	37
2. 円卓会議プレゼンテーション資料・議事録	119
3. 評価グリッド	129
4. インタビュー用質問票	135

略 語 表

BPR	Batch Processing Record	バッチ製造記録
C/P	Counterpart personnel	カウンターパート
EPI	Expanded Program for Immunization	予防接種拡大計画
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品適正製造基準
HEPA filter	Highly-efficiency Particle Air filter	空気中の塵埃を取り除くエアークリ ルターの種類
HPAI	Highly Pathogenic Avian Influenza	高病原性鳥インフルエンザ
IQ	Installation Qualification	据付時適格性検証
JICA	Japan International Cooperation Agency	国際協力機構
JPY	Japanese Yen	日本円
MFT	Media Fill Test	培地充填試験
M/M	Minutes of Meeting	協議議事録（ミニッツ）
MMR	Measles, Mumps and Rubella	麻疹、風疹、おたふく風邪（の予防 接種）
MOH	Ministry of Health	保健省
MVPF	Measles Vaccine Production Facility	麻疹ワクチン製造施設
NICVB	National Institute for Control of Vaccine and Biologicals, Viet Nam	国立ワクチン生物製剤管理機関 （National Center for Control of Medico-Biological Products: CENCObI から組織名を変更）
NIHE	National Institute of Hygiene and Epidemiology, Viet Nam	国立衛生疫学研究所
NRA	National Regulatory Authority	国家検定機関
OJT	On the Job Training	職場内訓練
OQ	Operational Qualification	稼動性能適格性検証
PDM	Project Design Matrix	プロジェクト・デザイン・マトリッ クス
PO	Plan of Operation	活動計画
POLYVAC	Center for Research and Production of Vaccines and Biologicals	ワクチン・生物製剤研究・製造セン ター（Poliomyelitis Vaccine Research and Production Center : POLIOVACか ら組織名を変更）
PQ	Performance Qualification	稼動時適格性検証
PV	Process Validation	製造工程適格性検証
PVF	Primary Vaccine Failure	低温保管体制の不備に起因するワク チン効力の低下により免疫が獲得さ れないこと

QC	Quality Control	品質管理
QA	Quality Assurance	品質保証
R/D	Record of Discussions	討議議事録
SOP	Standard Operating Procedure	標準操作手順書
SPF	Specific Pathogen Free	特定の病原体のいない有精卵。麻疹ワクチン原液製造の原材料
SVF	Secondary Vaccine Failure	麻疹の免疫効果が持続せず接種数年後に麻疹に罹患すること
UNICEF	United Nations Children's Fund	国際連合児童基金
VN	Viet Nam	ベトナム国
VND	Vietnamese Dong	ベトナム・ドン（通貨単位）
WFI	Water for Injection	注射用水
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WPRO	Western Pacific Regional Office, WHO	WHO西太平洋地域事務局

評価調査結果要約表

1. 案件の概要	
国名：ベトナム	案件名：麻疹ワクチン製造基盤技術移転プロジェクト
分野：保健医療	援助形態：技術協力プロジェクト
所轄部署：人間開発部第4グループ	協力金額（評価時点）：3.4億円（2007年度末見込み）
協力期間	(R/D)：2006年3月24日～ 2010年3月23日（4年間）
	(延長)：
	(F/U)：
	先方関係機関：ワクチン・生物製剤研究・製造センター（POLYVAC）
	日本側協力機関：北里研究所生物製剤研究所
	他の関連協力：無償資金協力「麻疹ワクチン製造施設建設計画」（E/N：2003年6月署名）
<p>1-1 協力の背景と概要</p> <p>ベトナム政府は1981年以降、予防接種拡大計画（EPI）を国家プログラムとして推進しており、高いEPI接種率を達成する一方で、麻疹ワクチンを除くその他のEPIワクチンについては、国内生産が可能となっている。</p> <p>西太平洋地域において、麻疹は小児罹患率が高く、合併症などにより主要な死因の一つとなっている。ベトナム政府はWHO西太平洋地域事務局の勧告に基づき、麻疹ワクチンの2回接種制を段階的に開始してきており、麻疹ワクチンの国内需要は増大している。一方、国際的には先進国ワクチンメーカーが安価な単体ワクチンの製造からより高利潤のワクチン製造に移行することが予測されており、今後引き続き安価で安定した麻疹ワクチンを確保することが必要となっている。</p> <p>こうしたニーズを背景として、我が国は無償資金協力により、ポリオワクチン研究・製造センター（当時の名称はPOLIOVAC、後にPOLYVACに名称変更）の一部として麻疹ワクチン製造施設の建設を行うことを決定した。同施設はベトナムでは初のケースとなるWHO-医薬品適正製造基準〔Good Manufacturing Practice（GMP）基準〕への合致を目指して設計され、2006年3月に完成した。本プロジェクトは、同施設を拠点として、WHO-GMP基準に合致した麻疹ワクチンの製造技術を移転することを目的として開始されたものである。</p> <p>1-2 協力内容</p> <p>本プロジェクトは、ベトナム国内で品質の高いワクチンが安定供給されることを目的に、国際的な基準に準拠した良質なワクチンを製造する体制の強化を目指している。麻疹ワクチン製造施設スタッフのワクチン製造・品質管理技術の向上、国際基準準拠のための体制強化に関する活動を行うものである。</p> <p>(1) 上位目標</p> <p style="padding-left: 20px;">ベトナムの麻疹の罹患率が減少する。</p> <p>(2) プロジェクト目標</p> <p style="padding-left: 20px;">POLYVACがプロジェクト終了までに、WHO-GMP基準に準拠したベトナムGMP（VN-GMP）基準に合致した麻疹ワクチンを、ベトナムの麻疹対策に必要な分量を製造できる能力を持つ。</p>	

(3) 成果

成果1：POLYVACスタッフがVN-GMP基準に適合した麻疹ワクチン製造技術を習得する。
成果2：製造・品質管理がVN-GMP基準に準拠したものとなる。

(4) 投入（評価時点）

日本側：総投入額 3.4億円（2007年度末見込み）
専門家派遣：2006年度 延べ55人、計49.5人月
2007年度 延べ70人、計52.4人月（予定）
機材供与：21,600千円
ローカルコスト負担：8,098千円（2007年9月末時点）
研修員受入れ：2名
ベトナム側：
カウンターパート（C/P）配置 POLYVACのスタッフ59名
資機材購入：検査機器、製造用資機材等
土地・施設提供：麻疹ワクチン製造施設用地、管理棟内プロジェクトオフィス提供
ローカルコスト負担：原材料購入費用、人件費、光熱費、施設機器維持管理費

2. 評価調査団の概要

調査者	（担当分野：氏名 職位） 団長・総括：中川 寛章 JICAベトナム事務所長 GMP： 村上 仁 国立国際医療センター国際医療協力局派遣協力第一課 医師 協力企画： 衣斐 友美 JICA人間開発部第4グループ感染症対策チーム 職員 評価分析： 城戸 千明 システム科学コンサルタンツ(株) 国際事業本部	
調査期間	2007年12月5日～12月20日	評価種類：中間評価

3. 評価結果の概要

3-1 実績の確認

(1) 成果1の達成状況

予定された技術移転はほぼ計画通り遅滞なく進められてきた。種ウイルスからの原液製造に関する技術移転もほぼ終了しており、POLYVACスタッフは2008年に予定されている種ウイルスからのワクチン製造の製造工程適格性検証（PV）に向けて準備を進めている。日本人専門家からスタッフへの指導は着実に行われ、スタッフが習得した技術のレベルは客観的な格付けシステムで評価されている。

(2) 成果2の達成状況

本プロジェクトはベトナムにおける初のGMP適合事例であるが、日本人専門家による効果的な技術指導により、ワクチン・生物製剤研究・製造センター（POLYVAC）の麻疹ワクチン製造施設におけるGMPシステムの構築が順調に進んでいる。例えば、輸入原液を用いた最初の3バッチ分のワクチンは標準手順書に従って製造され、その工程がバッチ製造記録に適切に記録され、製造部門、最終製造部門、品質保証（QA）部門の部門長によって署名された後、QA部門に適切に保管されていた。

(3) プロジェクト目標の達成見込み

製造に関する技術移転はほぼスケジュール通りに行われ、第一段階である1バッチ当

たり10万本を生産する能力は備えられる見込みである。POLYVACの麻疹ワクチン製造施設におけるGMPのシステム整備に関しても十分な進捗が見られる。これらの達成状況に基づいて判断するところ、プロジェクトはプロジェクト目標達成に向かって進んでいると考えられる。

3-2 評価結果の要約

(1) 妥当性

本プロジェクトは、2006年、日本の無償資金協力により整備されたMVPPF（麻疹ワクチン製造施設）を拠点とする麻疹ワクチンの製造技術移転プロジェクトであり、ベトナムのニーズと開発政策、日本の対ベトナム援助政策に照らし合わせて、妥当性は非常に高い。

WHO西太平洋地域事務局が地域目標として掲げている2012年までの麻疹制圧（ベトナム国家EPI計画では2010年为目标年とされている）に向けて、ベトナムでは2006年までに麻疹ワクチン2回接種制を導入しており、ワクチン需要が増大している。本プロジェクトは、終了時に年間750万本の生産を目標としており、これは2007年のルーティンの予防接種のための国内需要（615万本）をカバーするに十分な量だと判断されるため、目標生産量の妥当性は十分である。しかし、POLYVACの年間生産能力は、2007年に実施された山岳地帯の17省を対象とするキャンペーンのような、特別かつ大規模なキャンペーンの需要量までをカバーできるわけではない。

(2) 有効性

本プロジェクトでは、当初スケジュールに基づき、麻疹ワクチン製造のための基礎的な技術移転が順調に進んでおり、プロジェクトの「成果」がいかにか「プロジェクト目標」の達成に貢献しているかという点で、有効性は十分高いと判断される。プロジェクトの後半では、生産管理とGMP管理の点においてさらなる能力強化が必要であるとともに、核となるスタッフから他のスタッフへの技術移転が必要である。

本プロジェクトの日単位、週単位のスケジュール管理を行う上で、特に有効であったのは、朝礼、夕礼及び週例会議の実施であり、この点は中間評価においてインタビューの対象としたPOLYVACのマネージャーやスタッフ、日本人専門家の全員の意見が一致したところであった。朝礼では各部門におけるその日の活動予定をマネージャー間で共有すること、夕礼・週例会議では各部門の進捗を確認することを目的としていた。

朝礼、夕礼の実施は、日本の工場などでは一般的なマネジメント手法であるが、ベトナム人にとってはなじみがなく、当初は容易には受け入れられなかった。しかし、中間評価の時点では、すでに朝礼、夕礼はPOLYVACの自主的な取り組みとなっており、所長もしくは副所長による司会の下で実施されていた。

さらに、部門間の情報共有を円滑化するため、ワーキンググループが有効に機能していた。5つのワーキンググループ〔キャリブレーション（校正）／バリデーション、ホルマリン薫蒸、環境汚染対策、環境モニタリング、調達〕が組織され、POLYVAC内の複数の部署が関わる問題の解決に向けて定期的なミーティングが実施された。

(3) 効率性

「投入」及び「活動」が適切に行われ、計画通り「成果」の達成に貢献していることから、本件の効率性は高いと評価される。ベトナム側、日本側双方の努力により、プロジェクトの効率性が向上したといえる。

1) スタッフの確保

ベトナム側の取り組みとしては、時宜をとらえて、かつ継続的に、POLYVACに追加の人材を投入したことが、プロジェクト活動の増加に対応していくためには重要な要素となった。プロジェクトの開始以降、ベトナム側の負担により、16人の新規スタッフが雇用された。新規スタッフに対しては、業務に対応できるよう部門長が必要な技術指導を行った。本格生産の段階では現行のスタッフ数では不足することが見込まれるため、今後もプロジェクトの進捗に応じて必要なスタッフの増員が行われる予定である。

2) 予算確保に向けた努力

POLYVACの施設は、その品質及び要求される維持管理費のいずれにおいても前例がなく、施設のみならず機器のほとんどがベトナム初であったため、維持管理費を高額なものとする事となった。このため、予算承認に関わる保健省、財務省、計画・投資省に対して、予算の裏づけを説明するためにPOLYVACは多くの時間を割く必要があった。これまでPOLYVAC幹部の真摯な説明により、必要な予算は確保されてきた。

3) C/Pの日本での研修経験

技術移転の基盤は、本プロジェクト開始以前より強化されていた。WHOやJICAの支援を通じて、北里研究所は、当時ポリオワクチン生産に従事していたPOLYVACのキーパーソンを日本に受け入れ、ワクチン製造に関する技術指導を行ってきた。これらのポリオワクチン生産のキーパーソンは、本プロジェクトにおける麻疹ワクチン生産の中核的存在として活躍している。本プロジェクトの中核的なC/Pが受けてきたこうした日本での研修経験が現在のプロジェクトのベースとして機能し、効率的かつ効果的な技術移転を実現している。

4) 日本人専門家の国内配置と現地派遣の効率的な組み合わせ

日本人専門家の配置は、日本国内での配置との組み合わせにより、現地派遣期間を必要最小限に抑えた効率的なものであった。QA及びGMP文書のドラフト作成は国内配置期間に日本語で行われ、ベトナム語への翻訳がベトナムで行われた。現地派遣期間中は、翻訳した文書を用いた技術指導が集中的に行われた。同様に、日本人専門家によるPQのモニタリング及び試験結果のチェックについても、電話やe-mailを通じて日本から行われ、効率的な指導が行われた。

5) 用語集の作成

ベトナム語と日本語でコミュニケーションをとる場合、言語の違いは最大の障壁の一つであった。そのため、専門用語について、プロジェクト通訳により、日本語、英語、ベトナム語の用語集が段階的に整備され、日本人専門家とベトナム人スタッフのコミュニケーションの円滑化に大きく貢献した。特に、衛生保持のため通訳の立ち入りが許されない区域で行われる製造工程において用語集は大いに活用された。

6) 日本による過去の協力経験の活用

麻疹ワクチン生産についての我が国のこれまでの技術協力経験も、本プロジェクトに効率的に活用されている。日本が無償資金協力による施設整備及び技術協力を行ったインドネシアのビオファルマは、東南アジア地域で唯一WHO-GMPに適合しているワクチンメーカーである。生産工程やドキュメント作成について、ビオファルマの専門家がPOLYVACスタッフに対して講義や指導を行ったことがあり、POLYVACスタッフのモチベーション向上につながっている。

(4) インパクト

本プロジェクトは、ベトナムでは初となる、ベトナムGMP及びWHO-GMP基準に合致し

る。すでに、各部門は一連の生産工程において必要な技術を取得しているが、今後は不測の事態に備えるため、リスクマネジメント能力のさらなる強化が必要である。

4) GMP対応

本プロジェクトはベトナム国内では初となる、国内及びWHO双方のGMP基準に準拠したワクチン生産を目指している。日本人専門家及びQA部門による指導により、POLYVACのスタッフがGMPの基本的なルールに従って作業を行う仕組みの整備については大きな進展を見せているものの、一人ひとりがGMPの意義を十分に理解するというレベルにまでは至っていない。今後は、スタッフの間にGMPの考え方が定着するよう、日本人専門家及びQA部門を中心とした教育の徹底が必要である。

3-3 効果発現に貢献した要因

「有効性」の部分で指摘したように、プロジェクトがここまで遅滞なく進んできた背景には、日、週単位で行われた緻密な進捗管理がある。各部門における日々の予定とその達成状況は朝礼、夕礼において確認され、部門間で共有されるとともに、週単位の進捗状況は週例会議において報告され、問題点があれば適宜関係者を交えて協議が行われた。

また、WHOやJICAの支援を通じて、2002年以来、本プロジェクト開始まで、延べ20人のPOLYVACスタッフが製造や品質管理、GMPに関して北里研究所で研修を受けてきた。こうした研修を通じて築かれたPOLYVACと北里研究所の人間関係が、現在のプロジェクトのベースとして機能し、より高い効率性、有効性に寄与してきた。

3-4 問題点及び問題を惹起した要因

本プロジェクトはベトナム初のGMP基準準拠を目指すワクチン製造プロジェクトであり、GMP対応のためのキャリブレーション及びバリデーションの実施は、ベトナム側にとって経験のない分野であった。必要経費はベトナム側の想定を大幅に上回るものであったため、予算の確保に向けた関係省庁に対する説明には多くの時間を要した。こうした努力の結果、現在ではその必要性について認識も高まり、必要経費が確保されている。

3-5 結論

ワクチン製造に関する技術移転は、ほぼ計画通り遅滞なく、実施されてきている。GMPのシステム整備に関しても全体的にみて十分な進捗を見せている。これは、GMPに合致する施設としてはベトナム初であるにもかかわらず、専門家による効果的な技術移転によるものである。

プロジェクトの残りの期間では、日本人専門家から移転された技術の維持、十分な技術レベルに到達したスタッフから他のスタッフへの技術の普及が求められる。また、GMPシステムを良好に機能させるため、日本人専門家による継続的な支援を受けながらQA部門が全スタッフに対してGMPに関する研修を継続して実施することが重要である。さらに、麻疹ワクチンの大量本格生産に向けて、策定中のジョブディスクリプションにそって、マネージャークラスが計画策定、工程、文書・在庫管理に関するマネジメント能力をさらに向上させることが必要である。

3-6 提言（当該プロジェクトに関する具体的な措置、提案、助言）

- (1) 日本人専門家から移転された技術の維持、内部技術移転システムによる、十分な技術レベルに到達したスタッフから他のスタッフへの技術の普及が求められる。

た生産工程によるワクチン生産の実現を目指しており、他のワクチンメーカーや薬品製造施設にとっても、現行のベトナムGMPコード遵守の模範例となることが期待されている。

また、国内にGMPに準拠したワクチン生産施設ができたことは、ベトナムにおけるNRA（国家ワクチン検定機関）に関わる利害の対立を解決し、6つの必須機能（臨床試験監督、許認可、GMP審査、ロットリリース、リファレンスラボへのアクセス、販売後の副作用サーベイランス）のそれぞれを強化するための動きを促進することにつながっている。WHOによるNRA認定は、今後、国連を通じた輸出に向けて、POLYVACの麻疹ワクチンがWHO事前承認を得るための前提条件である。このように、本プロジェクトは、ベトナムの子どもたちが接種される国内産及び輸入ワクチンの安全性を確保するための、ベトナム国内におけるワクチン規制システムの改善を促す契機をもたらしている。

（5）自立発展性

ベトナムは麻疹ワクチンの国内生産に対してニーズがあることを表明してきている。また、ベトナム政府は本プロジェクトに対して、無償資金協力による施設整備の時期からの累計で見ると円換算で5億円を上回る経費負担を約束しており、政府のコミットメントは非常に高いと考えられる。今後は、販売許可の取得を実現し、ワクチンの政府による購入が保証されることによって、その売上げによる経済的な面でのPOLYVACの自立発展性を確立することが期待される。また、ワクチンメーカーとして組織・体制面や財政面、さらに技術面やGMPに関する面での充実を図り、品質の高い麻疹ワクチン供給拠点としての機能を確立するよう、関係機関による継続的支援が必要である。

1) マネジメント面

自立的な麻疹ワクチンメーカーとなるためには、各部門におけるマネジメント強化が必要である。本プロジェクトはベトナム国内における初めての麻疹ワクチン生産プロジェクトであるだけでなく、国内初のGMP基準に合致したワクチン製造プロジェクトでもある。必要となる原材料及び消耗品の多くは、ベトナム国内では調達できず、調達ルートの検討は困難を極めた。海外からの調達はコスト高にもつながった。場合によっては、日本側が不足を補うために支援を行うこともあった。現在、ベトナム国内での調達可能性の検討や海外業者とのPOLYVACスタッフによる直接連絡など、調達ルート確立に向けた努力が着実に進められているところであるが、今後、POLYVACの麻疹ワクチン製造の自立発展のためには、持続的な調達ルートの確立が不可欠と考えられる。

また、今後のワクチン生産量の拡大に向けて、計画策定、工程管理、文書管理、在庫管理の分野において、策定中の職務規定に応じ、部門長のマネジメント能力の強化が必要である。

2) 財務面

麻疹ワクチンの許認可は今後行われるため、中間評価の時点では麻疹ワクチンによる収入は得られていない。人件費のほか、原材料の調達や機材のメンテナンスを含めた経費（2008年の年間予算は約1億8,400万円）はすべて保健省予算から拠出されている。短期的な自立発展性のためには、今後も保健省が引き続き必要額を確保することが不可欠であるとともに、長期的視点での自立発展のためには、早期の販売許認可実現が極めて重要である。

3) 技術面

日本人専門家による技術移転は、生産工程を細分化し、各工程に最低一人を担当者として確実に技術を習得させることを目指して実施された。今後は技術を習得した担当者から他のスタッフへの技術指導を促進し、部門内での技術移転を進めることが必要であ

- (2) 不測の事態に対応するため、リスク管理能力のさらなる向上が必要である。
- (3) GMPの基本的な考え方を普及・定着させ、GMPシステムを良好に機能させるため、日本人専門家による支援を受けながらQA部門が全スタッフに対してGMPに関する研修を継続して実施することが求められる。
- (4) 麻疹ワクチンの大量本格生産に向けて、POLYVACは自助努力によりマネージャークラスの計画策定、コスト、財務、工程、文書・在庫管理に関するマネジメント能力をさらに向上させる必要がある。
- (5) 原材料の調達及びキャリブレーションやスペアパーツ確保を含む維持管理のための予算を確保する必要がある。
- (6) SPF卵 (Specific Pathogen Free 卵：特定の病原体のいない有精卵で、ワクチン原液製造の原材料) を確保するためには、SPF卵は病原体を含まないことが保証されているものであることから、輸出国に高病原性鳥インフルエンザの家禽への感染が報告されている場合でもSPF卵の輸入を許可するよう保健省は引き続き農業農村開発省を説得することが望まれる。加えて、POLYVACが輸入元の多元化を図ることも必要である。国内生産は可能性のある選択肢ではあるが、多大なコストと時間、技術的専門性を必要とするため容易ではないと考えられる。
- (7) POLYVACの麻疹ワクチンに関するGMP審査、臨床試験、及び許認可が適切かつ遅滞なく行われることは非常に重要である。
- (8) 国家検定機関 (NRA) が可能な限り早くWHOの認証を得られるよう、NRAが備えるべき6つの機能に関する技術的能力を強化すべきである。

3-7 教訓 (当該プロジェクトから導き出された他の類似プロジェクトの発掘・形成、実施、運営管理に参考となる事柄)

本プロジェクトが、全体計画に沿ってほぼ遅滞なく進行している背景として、朝夕及び週単位の会議の実施による緻密なスケジュール管理が効果的に機能しているが、さらに重要であったのは、日本人専門家及びPOLYVACのスタッフによる日々の努力の積み上げであったといえる。本プロジェクトは、ベトナム初のGMP基準に合致したワクチンの製造を目指しているが、この大きな目標を達成するための工程は、一日単位の実績の積み上げにほかならない。工程管理についての本プロジェクトの取り組みは、他の技術移転プロジェクトにおいても参考事例として活用できると考えられる。

プロジェクトの位置図



ベトナム社会主義共和国





品質保証（QA）部門での医薬品適正製造基準（GMP）文書管理体制の確認



品質管理（QC）部門の様子



朝礼の様子



製造部門での培地充填試験（MFT）準備作業の様子



合同調整委員会



ミニッツ署名

第1章 中間評価調査の概要

1-1 調査実施の経緯と目的

ベトナム政府は、乳幼児死亡率、5歳未満児死亡率の低減及び感染症流行の抑止のための有効な手段として、1981年以来、予防接種拡大計画（Expanded Program for Immunization : EPI）を国家プログラムとして実施している。高いEPI接種率を目指す一方で、EPIワクチン（ポリオ、麻疹、ジフテリア、百日咳、破傷風、結核）の自給自足体制の整備に取り組み、現在麻疹ワクチンを除くEPIワクチンの国内生産が可能になっている。

西太平洋地域において、麻疹は小児罹患率が高く、合併症等により死亡の主要因ともなっている。ベトナムでは、ワクチン接種率は1993年以来1回接種で93%以上を維持しているが、PVF（Primary Vaccine Failure : 低温保管体制の不備に起因するワクチンの効力の低下により免疫が獲得されないこと）及びSVF（Secondary Vaccine Failure : 麻疹の免疫効果が持続せず接種数年後に麻疹に罹患すること）の増加により、1997年を境に患者の増加が見られ、2000年には年間19,000例の麻疹患者が発生するなど、7～8年おきに流行が起きており、これは1回接種の効果の限界を示している。WHO西太平洋地域事務局（Western Pacific Regional Office, WHO : WPRO）ではポリオ撲滅後、麻疹制圧を推進しており、PVF及びSVFを防止するため、各国での麻疹ワクチン予防接種を従来の1回接種から2回接種に増やすよう勧めてきている。ベトナム政府もこれに基づき2回の定期接種を段階的に開始してきた。したがって、麻疹ワクチンの国内需要は増加することが予測されるが、一方で国際的には先進国ワクチンメーカーが低価格に押さえられた麻疹ワクチンの製造からより高利潤のワクチン製造にシフトすることが予測されており、今後引き続き安価で安定した単体ワクチンの輸入が可能か懸念されている。こうした状況下、麻疹ワクチンの安定供給のための自国内製造は、国家予算により50%以上が支出されている国家予防接種計画の財政的自立発展性を確保するためにも重要な課題となっている。

このような状況下、ベトナム政府は、麻疹ワクチン製造施設建設計画を策定し、我が国に建設にかかる無償資金協力と、WHO-GMP基準（Good Manufacturing Practice: 医薬品適正製造基準）に合致したワクチン製造を行うための技術協力を要請した。これに応えて、我が国は2003年、麻疹ワクチン製造施設をポリオワクチン研究・製造センター〔POLIOVAC（当時）。後にPOLYVACに名称変更〕の一部として無償資金協力により建設することを決定し、これに引き続きワクチン製造技術に関する技術協力プロジェクトを実施することとなった。

無償資金協力による施設建設は、2004年9月に着工され、2006年3月に竣工した。これと並行して技術協力プロジェクトの計画策定のため、2005年7月に事前評価調査を実施した。その調査結果を踏まえ、2006年3月24日より4年間を協力期間として、POLYVACがWHO-GMP基準に準拠したベトナムGMP（VN-GMP）基準に合致する麻疹ワクチンを製造できる能力を備えることを目的に、本プロジェクトを開始した。

北里研究所の協力により、2006年7月から技術移転活動が本格化し、現在までのところ、最終製造工程の一連の技術移転活動をほぼ完了し、原液製造工程に関する技術移転活動が進められている。また、最終製造工程を経て製造されたワクチンの臨床試験が2008年1月に予定されている。

プロジェクト協力期間の中間地点にあたり、これまでの活動のレビューを行い、効果発現の促進・阻害要因を整理するとともに、これらを踏まえて後半のプロジェクトの方向性及び活動計

画を検討・確認することを目的として中間評価を実施した。

1-2 調査団構成

氏名	担当業務	所属	期間
中川 寛章	団長・総括	JICAベトナム事務所長	2007.12.10 ～12.19
村上 仁	GMP	国立国際医療センター国際医療協力局 派遣協力第一課 医師	2007.12.8 ～12.20
衣斐 友美	協力企画	JICA人間開発部第4グループ 感染症対策チーム 職員	2007.12.8 ～12.20
城戸 千明	評価分析	システム科学コンサルタンツ株式会社 国際事業本部	2007.12.5 ～12.20

1-3 調査日程

	日付	曜日	時間	調査工程
1	12月5日	水	18:10 22:25	成田発ーハノイ着 (城戸団員) (VN959)
2	12月6日	木	9:00	JICAベトナム事務所との打合せ
			10:30	日本人専門家との打合せ・インタビュー
			13:30	POLYVAC所長表敬、評価手法・手順の説明
			14:30	専門家・C/Pによる活動概要説明、現場視察
			15:30	C/Pとの打合せ・インタビュー
3	12月7日	金	9:00	日本人専門家との打合せ・インタビュー
			11:00	C/Pとの打合せ・インタビュー
			14:00	C/Pとの打合せ・インタビュー
			17:00	収集データ分析、評価報告書案作成
4	12月8日	土		収集データ分析、評価報告書案作成
			11:00 15:10	成田発ーハノイ着 (村上・衣斐団員) (VN955/JL5135)
5	12月9日	日	9:00	WHOとの打合せ (WHOベトナム事務所代表)
			12:00	団内打合せ
				収集データ分析、評価報告書案作成
6	12月10日	月	9:00	JICAベトナム事務所との打合せ
			11:00	WHOとの打合せ
			14:00	保健省表敬
			15:00	POLYVAC所長表敬

			15:30	専門家・C/Pによる活動概要説明、質疑応答
			10:30	(城戸団員) 日本人専門家との打合せ・インタビュー
			14:00	(城戸団員) C/Pとの打合せ・インタビュー
				収集データ分析、評価報告書案作成
7	12月11日	火	9:00	(城戸団員) C/Pとの打合せ・インタビュー、評価報告書案作成
			9:00	国家予防接種計画 (NEPI) との打合せ
			10:30	POLYVAC 技術的評価・視察
			14:30	NICVBとの打合せ
8	12月12日	水	9:00	UNICEFとの打合せ
			10:00	POLYVAC 技術的評価・視察
			PM	収集データ分析、評価報告書案作成
9	12月13日	木	8:30	JICAベトナム事務所との打合せ
				ミニッツ案・評価報告書案作成
10	12月14日	金	10:00	POLYVACとの協議 (PDM 改訂、活動・成果達成度、5項目評価)
			13:30	ミニッツ案・評価報告書案作成
			17:30	JICAベトナム事務所との打合せ
11	12月15日	土		ミニッツ案・評価報告書案作成
12	12月16日	日		ミニッツ案・評価報告書案作成
13	12月17日	月	AM	ミニッツ案・評価報告書案作成、ラウンドテーブルミーティング準備
			14:00 16:00	ラウンドテーブルミーティング (保健省関連部署、NICVB、NIHE、POLYVAC、WHO、JICA)
14	12月18日	火	9:00	ミニッツ案・評価報告書案作成、合同調整委員会 (JCC) 資料作成
			14:00	POLYVACとの協議 (ミニッツ・評価報告書の確定)
15	12月19日	水	AM	JCC準備
			14:00	JCC (ミニッツ・評価報告書の概要報告)
			15:30	ミニッツ署名
			23:55	ハノイ発 (VN958/JL752)
16	12月20日	木	6:45	成田到着

1-4 主要面談者

<ベトナム側>

Tran Thi Giang Huong	保健省国際協力局次長
Ta Thanh Van	保健省科学教育局次長
Do Minh Hung	保健省薬事局専門官
Dang Thi Minh Hang	保健省薬事局品質保証課長
Nguyen Xuan Tung	保健省予防医学局
Nguyen Dang Hien	ワクチン・生物製剤研究・製造センター (POLYVAC) 所長
Le Thi Luan	POLYVAC副所長
Le Van Phung	国立ワクチン生物製剤管理機関 (NICVB) 所長
Hoang Thi Hong	NICVB副所長
Dang Duc Anh	国立衛生疫学研究所 (NIHE) 副所長
Do Si Hien	NIHE国家予防接種拡大計画 (NEPI)
Duong Thi Hong	NIHE、NEPI

<日本側>

由谷 倫也	在ベトナム日本国大使館二等書記官
東城 康裕	JICAベトナム事務所次長
小林 洋輔	JICAベトナム事務所所員
秋山 稔	JICA専門家 (保健省政策アドバイザー)

<国際機関>

Dr. Jean-Marc Olive	WHOベトナム事務所代表
Dr. Lokky Wai	WHOベトナム事務所シニアプログラムマネジメントオフィサー
塚本 勝之	WHOベトナム事務所EPI担当官
Dr. Cao Tran Viet Hoa	UNICEF保健栄養課プロジェクトオフィサー

1-5 プロジェクト概要

* 協力期間：2006年3月24日～2010年3月23日

* 相手国実施機関：ワクチン・生物製剤研究・製造センター (Center for Research and Production of Vaccines and Biologicals (POLYVAC) (2006年、POLIOVACより名称変更)

<以下、事前評価表より抜粋>

(1) 協力の目標 (アウトカム)

1) 協力終了時の達成目標 (プロジェクト目標) と指標・目標値

プロジェクト目標：POLIOVACがプロジェクト終了までに、WHO-医薬品適正製造基準 (GMP基準) に準拠したベトナムGMP (VN-GMP) 基準に合致した麻疹ワクチンを、ベトナムの麻疹対策に必要な分量を製造できる能力を持つ。

指標 1 : プロジェクト終了時に年間750万ドースの製造ペースで稼働している。

* (英文PDM 1) POLIOVACで製造されるワクチンのドース数

指標 2 : WHO-GMP基準に準拠したVN-GMP基準に合致することがベトナム国家検定機関 (NRA) により認証される。

* (英文PDM 1) 製造されたワクチンがWHO-GMP基準にそって承認される。

2) 協力終了後に達成が期待される目標 (上位目標) と指標・目標値

上位目標 : ベトナムの麻疹の罹患率が減少する。

指標 1 : 小児の麻疹罹患患者数が4人/10万人以下になる。

* 英文PDMには数値目標の記載なし。

* (英文PDM 1) 指標 2 : 麻疹ワクチンを接種した子どもの数

(2) 活動及びその成果 (アウトプット)

1) 成果 1 : POLIOVACスタッフがVN-GMP基準に適合した麻疹ワクチン製造技術を習得する。

* 英文PDM 1 には、「VN-GMP基準に適合した」の文言はない。

a) 成果 1 に対する活動

活動 1 : 輸入ワクチン原液から最終製品を製造する過程を通して、最終バルク構成、充填、凍結乾燥技術を中心とした技術移転を行う。

活動 2 : 種ウイルスからワクチン原液を製造する過程を通して、原液製造技術移転を行う。

活動 3 : 年間750万ドースを定常的に製造するためのオペレーション、施設及び生産機材の維持管理、資機材の調達に関する技術移転を行う。

活動 4 : ワクチンの品質管理に関する技術移転を行う。

b) 成果 1 に対する指標

指標 1 : 製造されたワクチンの品質がVN-GMP基準を満たす。

指標 2 : 300,000ドース×25バッチ/年のペースでワクチンが製造される。

指標 3 : 施設及び生産機材のオペレーション、維持管理に関するPOLIOVAC独自の標準操作手順書 (SOP)、機器管理書、機器台帳等が整備される。

指標 4 : 資機材、原材料、予備品、消耗品等の情報が整理され適正な在庫管理が実施される。

* 英文PDM 1 には上記の指標はなし。英文PDM記載の指標 : 麻疹ワクチン製造の技術移転を受けたPOLIOVACスタッフの数

2) 成果 2 : 製造・品質管理がVN-GMP基準に準拠したものとなる。

a) 成果2に対する活動

- 活動1：原液から製造するワクチンについて稼動時適格性検証（PQ）、製造工程適格性検証（PV）を実施する。
- 活動2：一貫製造するワクチンについてPQ、PVを実施する。
- 活動3：バリデーション（Validation）実施体制を整備し、実施技術を移転する。
- 活動4：VN-GMP基準に準拠した品質管理機能を整備し、実施技術を移転する。
- 活動5：製造工程、搬出入、保管、受入等に関するSOPを作成する。
- 活動6：VN-GMP基準に準拠するために必要な関連書類の整備に関する技術移転を行なう。

b) 成果2に対する指標

- 指標1：PQ、PVが計画通りに実施される。
- 指標2：POLIOVACによってVN-GMP基準に適合したValidationが定期的実施される。
- 指標3：VN-GMP基準に準拠したGMP関連書類が整備される。
- 指標4：VN-GMP基準に準拠したSOPが整備される。
- * 英文PDM1には上記の指標はなし。英文PDM記載の指標：WHO-GMP基準に沿って製造・生産管理がNRAにより承認される。

(3) 投入（インプット）

1) 日本側（総額3.7億円）

- ・ 短期専門家：15名×0.5～3か月／4年
- ・ POLIOVAC研修生の受入れ
- ・ 機材供与：Validation用機材、研修用機材、その他技術移転に必須の機材等

2) ベトナム側

- ・ C/P人員の配置
- ・ プロジェクト活動に必要な施設、執務室の提供
- ・ ワクチン原液、種ウイルスの購入及び関連費用の負担
- ・ ワクチン製造に必要な消耗品・機材の購入
- ・ 施設、生産機材の運転、維持管理に必要な費用の負担

(4) 外部要因（満たされるべき外部条件）

国立医薬・生物製剤品質管理センター（CENCOBI）が、WHO基準を満たすNRA機関として必要な機能（医薬品の許認可、ワクチン安全性に関する監視体制、ロットリリースシステム、製造業者の試験室立ち入り検査、GMPの査察、薬効評価）を、WHOの支援によるプロジェクトPerformance Qualification/Performance Validationの実施までに整備する。

* 英文PDM1に記載の外部要因：

（前提条件）

- ・ CENCOBIを含むベトナムのNRAがWHOの提言にしたがって機能する。
- ・ 麻疹抑制計画を推進する政策が維持される。

(成果達成のための外部条件)

- ・記載なし

(プロジェクト目標達成のための外部条件)

- ・技術指導を受けたスタッフがPOLIOVACを離職しない。

(上位目標達成のための外部条件)

- ・EPI活動が維持・強化される。

(スーパーゴール達成のための外部条件)

- ・ベトナムにおける公衆衛生活動が強化される。
- ・ワクチンがNRAによりライセンスを与えられる。

1-6 調査結果総括

ワクチン製造に関する技術移転は、ほぼ計画通り遅滞なく、実施されてきている。GMPのシステム整備に関しても全体的にみて十分な進捗を見せている。これは、GMPに合致する施設としてはベトナム初であるにもかかわらず、専門家による効果的な技術移転によるものである。(詳しくは、「第3章 プロジェクト実績概要」を参照。)

プロジェクトの残りの期間では、日本人専門家から移転された技術の維持、十分な技術レベルに到達したスタッフから他のスタッフへの技術の普及が求められる。また、GMPシステムを良好に機能させるため、日本人専門家による継続的な支援を受けながら品質保証(Quality Assurance: QA)部門が全スタッフに対してGMPに関する研修を継続して実施することが重要である。さらに、麻疹ワクチンの大量本格生産に向けて、策定中のジョブディスクリプションにそって、マネージャークラスが計画策定、工程、文書・在庫管理に関するマネジメント能力をさらに向上させることが必要である。

プロジェクトの外部要因ではあるが今後のフォローが必要な事項として、第5章「5-1 提言」の(7)、(8)にも記述したとおり、国家検定機関(NRA)の適切な整備については、製造されたワクチンの適時の国内流通、将来的な国連を通じたワクチン輸出に必須のため、本プロジェクトに大いに関係する事項であり、早期解決が望まれる。ベトナム国内の権益にもからむため、解決は容易ではないものの、POLYVACへの無償案件開始前より議論されている問題であり、WHOと協調・協働しつつ、引き続き進捗の確認や働きかけを行うことが必要である。

1-7 調査結果概要

協議・調査事項	調査結果
<p><指標・前提条件・外部要因の見直し></p> <ul style="list-style-type: none">・プロジェクト開始時の事前評価調査表(和文)と英文PDM記載の指標・前提条件・外部要因が異なっているうえ、PDM記載の指標では達成度を的確に測れず、前提条件・外部要因も整理が不十分なことから、見直しが必要である。なお、2007年9月の合同調整委員会においてベトナム側より成果の指標追加を提案されている〔追加指標は、事前評価表(和文)に記載のものに沿った内容〕。	<ul style="list-style-type: none">・現地調査前に作成した日本側のPDM見直し案をもとにベトナム側と協議したところ、案通りに合意を得られたため、ミニッツのAppendix 2及び評価報告書のAnnex 1・2に添付し、PDM第2版を確定した。これに基づき中間評価を行った。・PDMの見直し内容の詳細は、「第2章 PDMの改訂」を参照。

協議・調査事項	調査結果
<p><成果1></p> <ul style="list-style-type: none"> 製造技術に関する技術移転はほぼ計画通りに進捗している。当初の計画通り、2008年度に原液製造部門のPVを実施すれば、これまでに実施した最終製造部門の技術移転と合わせて麻疹ワクチンの一貫製造技術の移転が完了する。その後、フォローアップ的な活動が中心となるため、2008年度以降の技術移転のスケジュールや必要な投入の規模・タイミングなどについて見通しをたてる必要がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ワクチン製造に関する技術移転は、ほぼ計画通り遅滞なく、実施されてきていることが確認された。また、各生産工程について最低一人をレベル4（自身で業務を遂行でき、かつ他の者に指導ができるレベル。レベル1から4までを設定しており、その最高レベルが4）に到達させるべく指導が行われ、ほぼ達成しつつあることも確認された。 今後対応が必要な事項としては、移転された技術の維持と他のスタッフへの技術の普及、リスク管理能力の向上があり、その旨提言に記載した。
<p><成果2></p> <ul style="list-style-type: none"> QA部門の機能は、GMP／バリデーション業務において司令塔となるため、2006年度途中から集中的な指導を行う体制に変更した。 	<ul style="list-style-type: none"> GMPのシステム整備に関して、全体的にみて十分な進捗を見せている。QA部門は各種文書の整備・管理を含めてGMP文書システムを維持している（詳しくは、「第3章 プロジェクト実績概要」を参照。）。 今後対応が必要な事項としては、日本人専門家による継続的な支援を受けながらQA部門が全スタッフに対してGMPに関する研修を継続して実施することであり、その旨提言に記載した。
<p><前提条件・外部要因></p> <ul style="list-style-type: none"> 原液製造に必須のSPF卵（Specific Pathogen Free：特定の病原体のいない有精卵。麻疹ワクチン原液製造の原材料）の安定的な確保のためには、高病原性鳥インフルエンザ（Highly Pathogenic Avian Influenza：HPAI）の発生により輸入不可となるリスクがある輸入卵に頼らず、ベトナム国内で生産できることが望ましい。 	<ul style="list-style-type: none"> 現状を確認したところ、農業農村開発省（Ministry of Agriculture and Rural Development：MARD）がHPAI発生国からの鶏卵の輸入を禁じたことで中国からの輸入不可となったものの、同じくHPAI発生国のドイツについては、SPF卵の製造地とHPAI発生地に距離があることを理由に保健省がMARDを説得したことにより輸入可能となったことがわかった。そもそもSPF卵は病原体を含まないことが保証されているものであることから、輸出国にHPAIの家禽への感染が報告されている場合でも、SPF卵がHPAIに感染することはない。よって、現実的な方策として、SPF卵の輸入を許可するよう保健省は引き続き農業農村開発省を説得することが望まれるため、その旨提言に記載した。加えて、POLYVACが他の輸入元を探すことも必要であり、これも提言に記載した。また、国内生産は可能性のある選択肢ではあるが、多大なコストと時間、技術的専門性を必要とするため容易ではないと考えられることも提言に記載した。

協議・調査事項	調査結果
<p>・2008年1月から計画されている第1回臨床試験の準備状況を確認する必要がある。</p> <p>・NRAが備えるべき6つの機能が適切に整備されていない模様。検定・承認の枠組みの中で利益相反（Conflict of Interests）が生じている可能性がある（科学技術委員会・倫理委員会（Scientific Committee/Ethical Committee）に製造部門をもつ国立衛生疫学研究所（National Institute of Hygiene and Epidemiology, Viet Nam：NIHE）が含まれている、臨床試験の実施者がNIHEであることなど）。また、国立ワクチン生物製剤管理機関（National Institute for Control of Vaccine and Biologicals, Viet Nam：NICVB）（旧CENCOBI）はいまだWHOアセスメントをパスしていないが、2008年からの臨床試験前にパスする必要があるのか確認が必要。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>NRAの6つの機能</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 臨床試験監督 ➢ Clinical trial supervision ➢ GMP審査 ➢ GMP inspection ➢ ロットリリース ➢ Lot release ➢ 許認可 ➢ Licensing ➢ リファレンスラボへのアクセス Laboratory Access ➢ 販売後の副作用サーベイランスAEFI (adverse events following immunization) Surveillance </div>	<p>・NRAの適切な整備については、現状の確認と今後の対応について協議するため、中間評価調査中に、WHOとともに保健省の関連部署・関連機関を招きラウンドテーブルミーティング（円卓会議）を行った（付属資料2参照）。ベトナム国内の権益にもからむため、解決は容易ではないものの、WHOと協調・協働しつつ、引き続き進捗の確認や働きかけを行うことが必要である（第4章「4-3 国家ワクチン検定システムの現状」も参照のこと）。</p> <p>・具体的には、①利益相反（Conflict of Interests）なくNRAを整備すること、②NRAの6つの機能を強化することが求められる。</p> <p>①に関しては、具体的にはNRAの一部であるNICVBとワクチンメーカー4社がともに保健省薬事局の管轄下にあることがあげられるが、これは保健省の組織のあり方そのものにかかわるため、解決は容易ではないと思われる。より喫緊の課題としては、すでに製造が完了した輸入原液からの麻疹ワクチン30万ドースについて、臨床試験（Clinical Trial）が2008年1月から予定されているものの、臨床試験の実施者であるNIHEが許認可委員会のメンバーでもあることである（注：中間評価後、WHO本部に確認した結果、WHO事前承認審査において問題となることが確認された）。また、臨床試験の計画・結果を審査・評価する科学技術委員会・倫理委員会（Scientific Committee/Ethical Committee）のメンバーは、臨床試験の申請ごとに選定されることになっており、利益相反を生むようなメンバーが含まれないこと、さらには利益相反排除の文書規定がなされることを今後確認する必要がある。なお、NIHEの傘下にあったワクチン製造部門のVABIOTECHは、組織・財政的にNIHEと分離したことが確認された。よって、NIHEは製造部門を持たないことから、NIHEが委員会メンバーであっても、この点に関しては利益相反は生じないことになる。</p> <p>②に関しては、6つの機能それぞれについて責任機関がどこであるのかを明確にする必要がある。本プロジェクトの開始当初は、6つの全機能がNICVBに整備される予定であったが、一部の機能は保健省の部局（許</p>

協議・調査事項	調査結果
<ul style="list-style-type: none"> ・ POLYVACのワクチン製造がGMP基準に合致しているかを判定するGMP 査察がいつ行われるのか確認する必要がある。 	<p>認可やGMP 審査の一部を薬事局、臨床試験監督を科学研修局)に分散することが想定されているようである。なかでも喫緊の課題であるGMP審査に関しては、GMP査察の実施とGMP承認書発行について薬事局とNICVBの役割分担が不明瞭であり、早急に整理する必要がある。GMP査察チームの構成に関しては、保健省は本件に関し、チームに本省職員並びにワクチン製造機関職員を含めると規定している保健省回覧(circular19/2005/TT-BYT)の改訂を行っているところのことである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床試験の実施にあたっては上述の課題が解決される必要がある。臨床試験の方法については、実施方法(プロトコル)案の提出、科学委員会・倫理委員会の招集と委員会による審査がこれから行われるため、国際基準にそった方法で適切に実施されるかどうかフォローする必要がある。 ・ 臨床試験は、バルクから製造したもの(2008年1月開始予定のもの)と種ウイルスから製造したものについて、2回実施される予定である。後者の種ウイルスから製造したワクチンの臨床試験は、バルクから製造したものとbridging studyを適用して短時間に済ませる方針であるが、NIHE副所長より現行の規則ではbridging studyは認められないのではないかとコメントがあったため、事実関係の確認が今後必要である。 ・ NICVBを含むNRAはWHOアセスメントをパスしていないが、2008年からの臨床試験前にパスすることは必須ではない。しかし、後にワクチンのWHO事前承認を受けるためにWHOによるNRA認証(accreditation)を受ける際に、過去に遡って審査されるため、現時点から審査に問題のないようNRAを整備しておく必要がある。また、NRAの6機能を複数の部局や部署が分担する体制であっても問題ないことが、本調査直前にWHO本部に確認された。 ・ GMP査察は、2007年12月24日から27日にNICVBの査察チームにより実施される予定であることを確認した。ただし、上述の薬事局との役割分担が不明瞭である問題やGMP査察チームの構成に関する保健省回覧の改訂の動向を引き続きフォローする必要がある。

協議・調査事項	調査結果												
<ul style="list-style-type: none"> 財政的自立発展に向けて、ベトナム側予算の確保状況・今後の見込み、ワクチンの製造コストの確認と収益見込み、ベトナム政府側のワクチン購入の計画見通し、国立のワクチン製造施設の民営化方針の有無などを確認する必要がある。 	<ul style="list-style-type: none"> 上記のNRAに関する諸課題について解決を促すため、以下の2点を提言に盛り込んだ。 <ul style="list-style-type: none"> ①POLYVACの麻疹ワクチンに関するGMP査察、臨床試験、及び許認可が適切かつ遅滞なく行われることは非常に重要である。 ②国家検定機関（NRA）が可能な限り早くWHOの認証を得られるよう、NRAが備えるべき6つの機能に関する技術的能力を強化すべきである。 ベトナム側予算は、当面の製造を行うには十分な程度には確保されてきている。ただし、機器の予備部品を十分に確保するには不足している。今後の見込みとしてはこれまでの水準を維持する程度には見込めるが、継続して予算確保に向けた努力が必要である。ベトナム側に予算確保を促すため、原材料の調達及びキャリブレーション（校正）やスペアパーツ確保を含む維持管理のための予算確保が引き続き必要である旨を提言に記載した。 ワクチン製造コストに関しては、POLYVACで今後再計算する予定である。無償資金協力の基本設計調査時の試算（下表）と比較してコストが大幅に上昇していないか今後フォローが必要である。なお、本中間評価調査時点では大幅なコスト増につながる要素は確認されていない。 <table border="1" data-bbox="810 1288 1410 1630"> <thead> <tr> <th></th> <th>製造原価</th> <th>売上価格</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>輸入原液からのワクチン</td> <td>1.771USドル</td> <td>2.285USドル</td> </tr> <tr> <td>種ウイルスからのワクチン（初年）</td> <td>0.250USドル</td> <td>0.310USドル</td> </tr> <tr> <td>種ウイルスからのワクチン（2年目以降）</td> <td>0.203USドル</td> <td>0.261USドル</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> POLYVAC麻疹ワクチンの購入元である国家予防接種計画（NEPI）に確認したところ、ベトナム政府がワクチンを購入する方針に変更はないことが確認された。輸入原液から製造される50万ドース分については、種ウイルスから製造されるワクチンに比べコスト高のため単価が高くなるが、このことはベトナム側も承知している事項である。そのコスト高の分を保健本省かNEPIかあるいはPOLYVACのい 		製造原価	売上価格	輸入原液からのワクチン	1.771USドル	2.285USドル	種ウイルスからのワクチン（初年）	0.250USドル	0.310USドル	種ウイルスからのワクチン（2年目以降）	0.203USドル	0.261USドル
	製造原価	売上価格											
輸入原液からのワクチン	1.771USドル	2.285USドル											
種ウイルスからのワクチン（初年）	0.250USドル	0.310USドル											
種ウイルスからのワクチン（2年目以降）	0.203USドル	0.261USドル											

協議・調査事項	調査結果
	<p>ずれの予算でカバーするのかについては、ベトナム側で調整し対処されるべき事項である。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国立のワクチン製造施設（現在、POLYVACを含め4つ存在する。）については将来的に民営化する考えは保健省にあるとのことである。ただし、この先1、2年程度の話としてではなく、より中長期的な方針として考えられているとのことである。

第2章 PDMの改訂

プロジェクト開始当初の2006年3月24日に策定したPDM第1版を、プロジェクト・デザイン・マトリックス（Project Design Matrix：PDM）第2版に改訂した。PDM第2版は、協議議事録（ミニッツ）（Minutes of Meeting：M/M）のAppendix 2 及び評価報告書のAnnex 1 として添付しベトナム側と合意し、中間評価はPDM第2版をもとに実施した。また、変更内容の詳細については、評価報告書のAnnex 2 に示した。

主な変更内容は以下のとおりである。

（1）プロジェクト目標・成果の指標を追加・変更し、以下のとおりとした。

＜プロジェクト目標の指標＞

指標1：POLYVACにおいて、300,000ドース×25バッチ（750万ドース）／年のペースで麻疹ワクチンが製造される。

指標2：（POLYVACの麻疹ワクチンについて）製造・品質管理がWHO-GMP基準を満たすことが国家検定機関により承認される。

＜変更理由＞

- ・指標1：ワクチン製造の規模・頻度を数値で明示した。プロジェクト開始当初の考え方と同様、年間750万ドースを実際に生産することではなく、300,000ドース×25バッチ／年のペースで製造されることを指標とする。
- ・指標2：GMPはワクチン製品そのものを規定するものではなく、製造工程・品質管理全体に関するものであるため、より正確な表現に変更した。

＜成果1の指標＞

指標1：麻疹ワクチン生産に関し技術指導を受け十分な技術レベル（A分類のスタッフの場合レベル4）に達したPOLYVACスタッフの数

（注）レベル4：自身で業務を遂行でき、かつ他の者に指導ができるレベル

指標2：POLYVACの施設及び生産機材のオペレーション、維持管理に関する標準操作手順書（SOP）、機材管理書、機器台帳等が整備される。

指標3：資機材、原材料、予備部品、消耗品等の情報が整理され適正な在庫管理が実施される。

＜変更・追加理由＞

- ・指標1：技術移転が行われたことを可能な限り明示的に測るため、製造工程・品質試験項目ごとに技術移転の主要対象者に指名されているスタッフ（A分類のスタッフ。それ以外はB、Cに分類）のうち技術レベル4（レベルは低い方から1から4まで。4は、自立的に実施でき、かつ他の人に教えることができるレベルと定義している。）に達した人の数を指標とした。
- ・指標2・3：移転された技術により製造を行うには不可欠となるSOPや資機材維持管理・原材料管理に関する書類が作成されていること、適切な管理がなされていることも指標

として追加した。

<成果2の指標>

- 指標1：稼動時適格性検証（PQ）、製造工程適格性検証（PV）が計画通りに実施される。
- 指標2：POLYVACによってベトナムGMP（VN-GMP）基準に適合したバリデーションが定期的に実施される。
- 指標3：VN-GMP基準に適合したGMP関連書類が整備される。
- 指標4：VN-GMP基準に適合したSOPが整備され、それらSOPに従って製造が行われる。

<変更・追加理由>

- ・元の指標がプロジェクト目標の指標2とほぼ同義であったため削除した。その代わりに、成果2達成のための活動と対応した、GMPに適合していることを示す指標を追加した。

(2) 外部条件について、不足部分を補うため、またPDMの論理構成を考慮して以下のとおり一部変更・追加した。

<前提条件>

- ・ NICVBを含むベトナムのNRAがWHOの提言に従って機能する。
- ・ 麻疹抑制計画を推進する政策が維持される。

<成果達成のための外部条件>

- ・ 技術指導を受けたスタッフがPOLYVACを離職しない。

<プロジェクト目標達成のための外部条件>

- ・ GMP査察がNRAにより実施される。

<上位目標達成のための外部条件>

- ・ EPI活動が維持・強化される。

<スーパーゴール達成のための外部条件>

- ・ ベトナムにおける公衆衛生活動が強化される。
- ・ ワクチンがNRAによりライセンスを与えられる。

注) 下線部が変更・追加箇所

(3) ターゲットグループを麻疹ワクチン予防接種の対象年齢（1回目接種：9か月、2回目接種：6歳、キャンペーン：20歳未満）に合わせ、また成人も感染するため、以下のとおり変更した。

<ターゲットグループ>

- ・ ベトナム市民（特に子どもに焦点を当てる）

(4) 関係機関の名称変更に合わせてPDM上の表記も以下のとおり変更した。

- ・ POLIOVAC ⇒ POLYVAC
- ・ CENCOBI ⇒ NICVB

(5) ベトナム側の投入のうち、C/Pの配置について、プロジェクト開始に合わせてPOLYVAC内の組織や人員配置が確定したため、現状に合わせて以下のとおり変更した。

<ベトナム側投入>

- ・ カウンターパート配置
 - 1) 所長
 - 2) 副所長
 - 3) 品質保証 (QA) マネージャー
 - 4) 製造マネージャー
 - 5) 品質管理 (QC) マネージャー

注) 下線部が変更箇所

第3章 プロジェクト実績概要

3-1 投入実績

3-1-1 ベトナム側の投入

(1) カウンターパート (C/P) の配置

日本人専門家からの直接の技術指導は工程ごとに一部のスタッフのみを対象として行われているが、医薬品適正製造基準 (GMP) の指導に関してはワクチン・生物製剤研究・製造センター (POLYVAC) スタッフ全員が対象者という位置づけである。2006年3月、プロジェクト開始時のスタッフ数は43名であったが、生産工程の増加に伴いスタッフの新規採用が続いており、2007年12月の時点では59名となっている (付属資料1のミニッツAnnex10参照)。POLYVAC組織図はAnnex 9を参照のこと。

(2) プロジェクト事務所、機材の提供

ベトナム側は、プロジェクト開始当初は麻疹ワクチン製造施設 (MVPF) 内、2007年9月の事務所棟の完成以降はその棟内にプロジェクト事務所用スペースを用意し、必要な機材を提供した。

(3) プロジェクト運営費用

現在のところベトナム側から投入されたプロジェクト運営費の合計は、8,199百万ドン (約5,700万円、1日本円=145ベトナムドン) である。無償資金協力の開始以降の累計では、74,124百万ドン (約5億1,100万円、1日本円=145ベトナムドン) に達する。

3-1-2 日本側の投入

(1) 専門家

2006年度は延べ55人、合計49.5人月の投入が予定され、計画通りに実施された。2007年度については延べ70人、合計52.4人月の投入が予定されており、計画通りに実施される見込みである。詳細はAnnex 5を参照のこと。

(2) C/P研修

2007年12月末までにPOLYVAC職員2名が日本でのC/P研修に参加し、北里研究所で研修を受けた。2008年2月から品質保証 (QA) 及び品質管理 (QC) 担当部門長の2名が同じく北里研究所において研修を受ける予定である。詳細はAnnex 8を参照のこと。

(3) 機材供与

2007年度末までの日本側からの供与機材総額は、約10,167,000円 (1,473百万ドン: 1日本円=145ベトナムドン) である。詳細はAnnex 6を参照のこと。

(4) 現地業務運営費

2007年9月末までの日本側プロジェクト運営費合計は約8,098,000円 (1,174百万ドン: 1日本円=145ベトナムドン) である。詳細はAnnex 7を参照のこと。

3-2 活動実績・成果達成状況

(1) 成果1：「POLYVACスタッフがVN-GMP基準に適合した麻疹ワクチンの製造技術を習得する」の達成状況

成果1の達成に向けて、成果1に係る活動が着実に実施されてきた。予定された技術移転は、ほぼ計画通り遅滞なく進められてきた。種ウイルスからの原液製造に関する技術移転もほぼ終了しており、POLYVACスタッフは2008年に予定されている種ウイルスからの製造の製造工程適格性検証（PV）に向けて準備を進めている。日本人専門家からスタッフへの指導は着実に行われ、スタッフが習得した技術のレベルは客観的な格付けシステムで評価されている。全般的にみて、POLYVACスタッフの技術習得に関して、プロジェクトの後半に向けた課題は、①日本人専門家から移転された技術の維持及び②すでに十分な技術レベルに到達したスタッフからその他のスタッフへの技術の普及の2点に整理される。

成果1に係る「活動」の達成状況

活動		達成状況
1-1	輸入ワクチン原液から最終製品を製造する過程を通して、最終バルク構成、充填、凍結乾燥技術を中心とした技術移転を行う。	<ul style="list-style-type: none"> ・基礎的な技術移転は完了した。 ・その結果、輸入原液を用いた最終製品が製造された。
1-2	種ウイルスからワクチン原液を製造する過程を通して、原液製造技術移転を行う。	<ul style="list-style-type: none"> ・基礎的な技術移転はほぼ終了した。 ・種ウイルスから製造した製品に関するPVのみ、2008年4月から実施が予定されている。 ・試験バルク製造が10回実施された。
1-3	年間750万ドースを定常的に製造するためのオペレーション、施設及び生産機材の維持管理、資機材の調達に関する技術移転を行う。	<ul style="list-style-type: none"> ・種ウイルスから製造した試験バルクを用いた、生産量を増やした製造の実践トレーニングが計画通り実施される予定である。 ・上記の作業を通じて、生産量を増やした場合の充填・凍結乾燥の機材操作や、時間・スタッフ管理の技術移転を行う予定である。
1-4	ワクチンの品質管理に関する技術移転を行う。	<ul style="list-style-type: none"> ・品質管理試験に関するほとんどの技術移転は終了した。 ・これまでの稼働時適格性検証（PQ）/PVの過程において、POLYVACのQC部門のスタッフはすべての品質管理試験を経験した。 ・すでに習得した技術の維持、幹部スタッフから他のスタッフへの内部での技術移転を促進するために、さらなる技術指導が必要とされている。

成果1に係る「指標」の達成状況

	指標	達成状況
1-1	麻疹ワクチン生産に関し技術指導を受け、十分な技術レベル（A分類のスタッフの場合レベル4）に達したPOLYVACスタッフの数 *レベル4：自身で業務を遂行でき、かつ他の者に指導ができるレベル	<ul style="list-style-type: none"> 各生産工程において、内部格付けシステムによりレベル4とされる人材を最低一人育成することを旨として日本人専門家からの技術移転が行われ、ほぼ達成されている（Annex13参照）。 各部の部門長は習得した技術に自信を示している。今後はリスクマネジメント能力の強化を行う必要がある。 部門長以外のスタッフについても、GMP基準についての理解を浸透させる必要がある。
1-2	POLYVACの施設及び生産機材のオペレーション、維持管理に関する標準操作手順書（SOP）、機材管理書、機材台帳等が整備される。	<ul style="list-style-type: none"> 基本的なSOPのほとんどは整備されている。 機材台帳には389品目の所有機材がリストアップされ、最初のページに更新日が記録されている。 設備のメンテナンスに関しては、空調及び水供給システムのキャリブレーション手順書が作成され、キャリブレーションが実施された。全室のHEPAフィルターと生産設備のクリーンベンチに関するメンテナンスバリデーションが規定され、実施された。
1-3	資機材、原材料、予備部品、消耗品等の情報が整理され適正な在庫管理が実施される。	<ul style="list-style-type: none"> 原材料（SPF卵、培地、バイアル、ゴム栓、血清、試薬等）の品質は、色による分類（緑は使用可、赤は不可、黄色は要検査）を用いた共通の品質管理マニュアル、原材料の発注・受領・検査についてのSOP、各原材料の仕様規定により保証されている。 原材料の発注及び受領についての台帳については、今後整理が必要である。 スペアパーツのリストはあるが、必要在庫量のみが示されており、実際の在庫量が確認できない。実際の在庫量は各部門において確認ができるようになっている。 消耗品はスペアパーツとともに同様の方法で管理されている。

(2) 成果2：「製造・品質管理がVN-GMP基準に準拠したものとなる」の達成状況

成果2の達成に向けて、成果2に係る活動も着実に実施されてきた。本プロジェクトはベトナムにおける初のGMP（国内及びWHO基準を含む）適合事例であるが、日本人専門家による効果的な技術指導により、POLYVACの麻疹ワクチン製造施設におけるGMPシステムの構築が順調に進んでいる。

GMP文書システムは3つのレベルの文書により構成されている。レベルAはGMP文書の中でも主要なもので、品質マニュアル、GMP規定書、文書管理規定書が含まれる。レベルB

にはバリデーションマスタープラン並びにGMP標準文書が含まれる。レベルCには標準手順書（SOP）、作業標準、作業指示書、バリデーション手順書、バッチ製造記録（Batch Processing Record : BPRs）、報告書、各種台帳、プリント、図表、GMP関係の教育資材等が含まれる（図3-1参照）。レベルA、Bに関しては毎年、レベルCに関しては隔年、改訂が行われることになっている。輸入原液を用いた最初の3バッチはSOPに従って製造され、その工程がBPRに適切に記録され、製造部門、最終製造部門、QA部門の部門長によって署名された後、QA部門に適切に保管されていた。

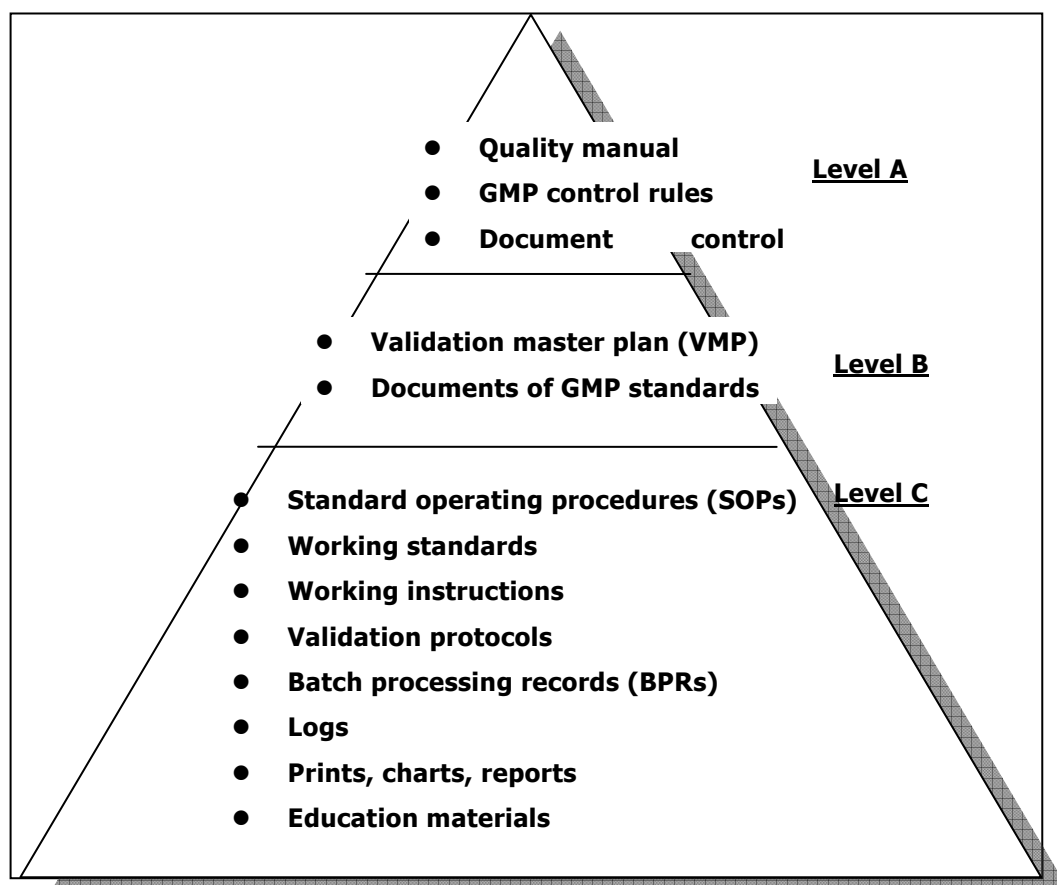


図3-1 POLYVAC measles production facility GMP document system

成果2に係る「活動」の達成状況

活動		達成状況
2-1	原液から製造するワクチンについて稼働時適格性検証（PQ）、製造工程適格性検証（PV）を実施する。	<ul style="list-style-type: none"> 輸入原液からのワクチン製造についてのPQ/PVはほぼ終了している。 最終製品3バッチ分についての品質管理試験が現在行われている。 上記に加え、最終製品、MFT（培地充填試験）、WFI（注射用水）についての全バリデーション結果が得られた。（Annex19参照）
2-2	一貫製造するワクチンについてPQ、PVを実施する。	<ul style="list-style-type: none"> 種ウイルスからの製品についてのPQ/PVのうち、PQ及び一部のPV（3回のMFT）は2008

		<p>年3月に終了予定である。</p> <ul style="list-style-type: none"> 種ウイルスからの一貫製造に関するPVは2008年4月から実施予定である。
2-3	バリデーション (Validation) 実施体制を整備し、実施技術に移転する。	<ul style="list-style-type: none"> バリデーションの主要な枠組みは良好に構築された。 輸入原液からの製造についての基本的なバリデーションはほぼ完了した。 種ウイルスからの一貫製造についてのPVは2008年4月から実施予定である。
2-4	VN-GMP基準に準拠した品質管理機能を整備し、実施技術に移転する。	<ul style="list-style-type: none"> POLYVACのQA部門は、品質マニュアル、文書管理規定書、GMP規定書、SOP、バッチ製造記録 (BPR) などの各種記録文書を含むGMP文書システムを維持している。 基本的な文書フローシステムはすでに整備された (例: BPRのフローや製造部門、QA部門における署名手続きなど)。
2-5	製造工程、搬出入、保管、受入等に関するSOPを作成し、実施する。	<ul style="list-style-type: none"> 必要なSOPのほとんどが作成され、生産、保管、搬出入の過程で実施されている。 施設・機材メンテナンスについてのSOPの一部は未整備・未実施である。
2-6	VN-GMP基準に準拠するために必要な関連書類の整備に関する技術移転を行う。	<ul style="list-style-type: none"> 主要なGMP文書は整備されたが、技術移転は現在も進められている。 技術移転の結果、GMP文書作成能力を習得した部門長もいるが、部門長のほとんどは今後とも指導が必要である。

成果2に係る「指標」の達成状況

	指標	達成状況
2-1	PQ、PVが計画通りに実施される。	<ul style="list-style-type: none"> PQ/PVは計画通り実施された。 輸入原液からのワクチン製造についてのPQ/PVはほぼ終了している。 最終製品3バッチ分についての品質管理試験が現在行われている。 種ウイルスから製造する製品のPQ/PVに関して、PQと一部のPV (3回のMFT) は2008年3月までに終了予定である。種ウイルスからの一貫製造に関するPVは2008年4月から実施予定である。
2-2	POLYVACによってVN-GMP基準に適合したバリデーションが定期的実施される。	<ul style="list-style-type: none"> 前述のように初回のバリデーションが実施された。 定期的バリデーションは、2009年に開始予定の本格生産以降に必要となる。バリデーションに必要な技術移転は計画通り実施された。
2-3	VN-GMP基準に適合したGMP関連書類が整備される。	<ul style="list-style-type: none"> 基本的なGMP文書システムが構築された (活動2-4、2-5、2-6の達成状況及びAnnex17参照)

2-4	VN-GMP基準に適合したSOPが整備され、それらSOPにしたがって製造が行われる。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要な SOP のほとんどは整備された。(Annex18参照) ・ 一部のSOP (施設及び機材のメンテナンスについてのSOPなど) はまだ作成されていない。 ・ 輸入原液からの最初の3バッチについては、SOPに基づいて生産が行われた。SOPに適合して行われたことはBPRに適切に記録され、その記録により確認可能である。 ・ BPRは適切に署名され、QA部門に保管されている。
-----	--	---

3-3 プロジェクト目標・上位目標達成見込み

製造に関する技術移転はほぼスケジュール通りに行われ、第一段階である1バッチ当たり10万ドースを生産する能力は備えられる見込みである。POLYVACのMVPFにおけるGMPのシステム整備に関しても十分な進捗が見られる。これらの達成状況に基づいて判断するところ、プロジェクトはプロジェクト目標達成に向かって進んでいると考えられる。

- (1) プロジェクト目標「POLYVACがプロジェクト終了までに、WHO-GMP基準に準拠したVN-GMP基準に合致した麻疹ワクチンを、ベトナムの麻疹対策に必要な分量を製造できる能力を持つ。」の達成見込み

指標	達成状況
1) POLYVACにおいて、300,000ドース×25バッチ(750万ドース)／年のペースで麻疹ワクチンが製造される。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造に関する技術移転はほぼスケジュール通りに行われ、第一段階である1バッチ当たり10万ドースを生産する能力は身につけられる見込みである。 ・ 1バッチ当たり30万ドースの本格生産についても、凍結乾燥工程は1バッチ当たり10万ドース生産の場合と同様である。 ・ 生産量を増やした製造の実践トレーニングが2008年1月から実施される予定である。 ・ 本格生産を行うには、現在よりもさらにマネジメント能力が必要となる。
2) (POLYVACの麻疹ワクチンについて) 製造・品質管理がWHO-GMP基準を満たすことが国家検定機関により承認される。	<ul style="list-style-type: none"> ・ POLYVAC麻疹ワクチン製造施設においてGMPのシステム整備に関して十分な進捗が見られる。 ・ 施設の許認可の過程で、国家検定機関は施設のハードはGMP準拠であることが承認されたが、それ以外の点に関しては今後査察と承認が必要である。 ・ GMP査察は、2007年12月24日から27日に予定されている。

(2) 上位目標「ベトナムの麻疹の罹患率が減少する」の達成見込み

指標	達成状況
・ベトナムにおける子どもの麻疹罹患率	・子どもの麻疹罹患率について将来の動向を予測するには、プロジェクト終了時点において詳細な分析が必要である。
・ベトナムにおいて麻疹ワクチンを接種した子どもの数	・麻疹ワクチン接種カバー率（1回接種制）は、1993年以来、93%以上を維持している。 ・ルーティンの予防接種として全国での2回目接種が2006年以来開始されている。 ・予防接種カバー率は以下のとおり。 -2005年 93%（1回目接種） -2006年 93%（1回目接種） -2006年 98%（2回目接種）

3-4 実施プロセス

(1) 技術移転のスケジュール

マスタースケジュールにしたがって着実に各生産工程における技術移転が進んでおり、2007年12月の時点では、予定通り、最終製造のPVがほぼ終了していた。

(2) ベトナム側のコミットメント

POLYVACはスタッフの追加雇用を行ってきており、プロジェクト開始当初43人だったスタッフは、現在59人に増員されている。新規雇用されたスタッフには、部門長や先輩スタッフが職場内訓練（On the Job Training : OJT）を行った。また、QA部門によりPOLYVACのスタッフに対してGMP研修が継続的に実施されている。

また、ベトナム側は討議議事録（Record of Discussions : R/D）に定められたプロジェクト経費の負担を実現させ、プロジェクトを遅滞なく実施することにつながった。

(3) POLYVACと北里研究所との長年にわたる人間関係

WHOやJICAのスキームを通じて、2002年以来、本プロジェクト開始まで、延べ20人のPOLYVACスタッフが製造や品質管理、GMPに関して北里研究所で研修を受けてきた。こうした研修を通じて築かれたPOLYVACと北里研究所の人間関係が、現在のプロジェクトのベースとして機能してきた。

第4章 評価結果

4-1 評価5項目による評価結果

4-1-1 妥当性

本プロジェクトは、2006年、日本の無償資金協力により整備された麻疹ワクチン製造工場（MVPPF）を拠点とする麻疹ワクチンの製造技術移転プロジェクトであり、ベトナムのニーズと開発政策、日本の対ベトナム援助政策に照らし合わせて、妥当性は非常に高い。

WHO西太平洋地域事務局が地域目標として掲げている2012年までの麻疹制圧（ベトナム国家EPI計画では2010年为目标年とされている）に向けて、ベトナムでは2006年までに麻疹ワクチン2回接種制を導入しており、ワクチン需要が増大している。本プロジェクトは、終了時に年間750万ドースの生産を目標としており、これは2007年のルーティンの予防接種のための国内需要（615万ドース、表4-1参照）をカバーするに十分な量だと判断されるため、目標生産量の妥当性は十分である。しかし、ワクチン・生物製剤研究・製造センター（POLYVAC）の年間生産能力は、2007年に実施された山岳地帯の17省を対象とするキャンペーンのような、特別かつ大規模なキャンペーンの需要量までをカバーできるわけではない。

表4-1 2007年における麻疹ワクチン必要量

	対象	人口（百万人） a	廃棄係数 b	必要量 a×b （百万ドース）
ルーティン	1回目接種（9か月乳児対象）	1.6	1.5	2.40
	2回目接種（6歳児対象）	2.5	1.5	3.75
計				6.15
キャンペーン	10歳から19歳 （2007年は64県中17県で実施）	4.2	1.2	5.04
計				11.19

4-1-2 有効性

本プロジェクトでは、当初スケジュールに基づき、麻疹ワクチン製造のための基礎的な技術移転が順調に進んでおり、プロジェクトの「成果」がいかにか「プロジェクト目標」の達成に貢献しているかという点で、有効性は十分高いと判断される。プロジェクトの後半では、生産管理と医薬品適正製造基準（GMP）管理の点においてさらなる能力強化が必要であるとともに、核となるスタッフから他のスタッフへの技術移転が必要である。

本プロジェクトの日単位、週単位のスケジュール管理を行う上で、特に有効であったのは、朝礼、夕礼及び週例会議の実施であり、この点は中間評価においてインタビューの対象としたPOLYVACのマネージャーやスタッフ、日本人専門家の全員の意見が一致したところであった。朝礼では各部門におけるその日の活動予定をマネージャー間で共有すること、夕礼・週

例会議では各部門の進捗を確認することを目的としていた。

朝礼、夕礼の実施は、日本の工場などでは一般的なマネジメント手法であるが、ベトナム人にとってはなじみがなく、当初は容易には受け入れられなかった。しかし、中間評価の時点では、すでに朝礼、夕礼はPOLYVACの自主的な取り組みとなっており、所長もしくは副所長による司会の下で実施されていた。

さらに、部門間の情報共有を円滑化するため、ワーキンググループが有効に機能していた。5つのワーキンググループ（キャリブレーション／バリデーション、ホルマリン薫蒸、環境汚染対策、環境モニタリング、調達）が組織され、POLYVAC内の複数の部署がかかわる問題の解決に向けて定期的なミーティングが実施された（Annex16参照）。

4-1-3 効率性

「投入」及び「活動」が適切に行われ、計画通り「成果」の達成に貢献していることから、本件の効率性は高いと評価される。ベトナム側、日本側双方の努力により、プロジェクトの効率性が向上したといえる。

（1）スタッフの確保

ベトナム側の取り組みとしては、時宜をとらえて、かつ継続的に、POLYVACに追加の人材を投入したことが、プロジェクト活動の増加に対応していくためには重要な要素となった。プロジェクトの開始以降、ベトナム側の負担により、16人の新規スタッフが雇用された。新規スタッフに対しては、業務に対応できるよう部門長が必要な技術指導を行った。本格生産の段階では現行のスタッフ数では不足することが見込まれるため、今後もプロジェクトの進捗に応じて必要なスタッフの増員が行われる予定である。

（2）予算確保に向けた努力

POLYVACの施設は、その品質及び要求される維持管理費のいずれにおいても前例がなく、施設のみならず機器のほとんどがベトナム初であったため、維持管理費を高額なものとする事となった。このため、予算承認にかかわる保健省、財務省、計画・投資省に対して、予算の裏づけを説明するためにPOLYVACは多くの時間を割く必要があった。これまでPOLYVAC幹部の真摯な説明により、必要な予算は確保されてきた。

（3）カウンターパート（C/P）の日本での研修経験

技術移転の基盤は、本プロジェクト開始以前より強化されていた。WHOやJICAの支援を通じて、北里研究所は、当時ポリオワクチン生産に従事していたPOLYVACのキーパーソンを日本に受け入れ、ワクチン製造に関する技術指導を行ってきた。これらのポリオワクチン生産のキーパーソンは、本プロジェクトにおける麻疹ワクチン生産の中核的存在として活躍している。本プロジェクトの中核的なC/Pが受けてきたこうした日本での研修経験が現在のプロジェクトのベースとして機能し、効率的かつ効果的な技術移転を実現している。

(4) 日本人専門家の国内配置と現地派遣の効率的な組み合わせ

日本人専門家の配置は、日本国内での配置との組み合わせにより、現地派遣期間を必要最小限に抑えた効率的なものであった。品質保証（QA）及びGMP文書のドラフト作成は国内配置期間に日本語で行われ、ベトナム語への翻訳がベトナムで行われた。現地派遣期間中は、翻訳した文書を用いた技術指導が集中的に行われた。同様に、日本人専門家による稼動時適格性検証（PQ）のモニタリング及び試験結果のチェックについても、電話やe-mailを通じて日本から行われ、効率的な指導が行われた。

(5) 用語集の作成

ベトナム語と日本語でコミュニケーションをとる場合、言語の違いは最大の障壁の一つであった。そのため、専門用語について、プロジェクト通訳により、日本語、英語、ベトナム語の用語集が段階的に整備され、日本人専門家とベトナム人スタッフのコミュニケーションの円滑化に大きく貢献した。特に、衛生保持のため通訳の立ち入りが許されない区域で行われる製造工程において用語集は大いに活用された。

(6) 日本による過去の協力経験の活用

麻疹ワクチン生産についての我が国のこれまでの技術協力経験も、本プロジェクトに効率的に活用されている。日本が無償資金協力による施設整備及び技術協力を行ったインドネシアのバイオファルマは、東南アジア地域で唯一WHO-GMPに適合しているワクチンメーカーである。生産工程やドキュメント作成について、バイオファルマの専門家がPOLYVACスタッフに対して講義や指導を行ったことがあり、POLYVACスタッフのモチベーション向上につながっている。

4-1-4 インパクト

本プロジェクトは、ベトナムでは初となる、ベトナムGMP基準（VN-GMP）及びWHO-GMP基準に合致した生産工程によるワクチン生産の実現を目指しており、他のワクチンメーカーや薬品製造施設にとっても、現行のVN-GMPコード遵守の模範例となることが期待されている。

また、国内にGMPに準拠したワクチン生産施設ができたことは、ベトナムにおけるNRA（国家ワクチン検定機関）に関わる利害の対立を解決し、6つの必須機能（臨床試験監督、許認可、GMP審査、ロットリリース、リファレンスラボへのアクセス、販売後の副作用サーベイランス）のそれぞれを強化するための動きを促進することにつながっている。WHOによるNRA認定は、今後、国連を通じた輸出に向けて、POLYVACの麻疹ワクチンがWHO事前承認を得るための前提条件である。このように、本プロジェクトは、ベトナムの子どもたちが接種される国内産及び輸入ワクチンの安全性を確保するための、ベトナム国内におけるワクチン規制システムの改善を促す契機をもたらしている。

4-1-5 自立発展性

ベトナムは麻疹ワクチンの国内生産に対してニーズがあることを表明してきている。また、ベトナム政府は本プロジェクトに対して、無償資金協力による施設整備の時期からの累計で

みると円換算で5億円を上回る経費負担を約束しており、政府のコミットメントは非常に高いと考えられる。今後は、販売許可の取得を実現し、ワクチンの政府による購入が保証されることによって、その売上げによる経済的な面でのPOLYVACの自立発展性を確立することが期待される。また、ワクチンメーカーとして組織・体制面や財政面、さらに技術面やGMPに関する面での充実を図り、品質の高い麻疹ワクチン供給拠点としての機能を確立するよう、関係機関による継続的支援が必要である。

(1) マネジメント面

自立的な麻疹ワクチンメーカーとなるためには、各部門におけるマネジメント強化が必要である。本プロジェクトはベトナム国内における初めての麻疹ワクチン生産プロジェクトであるだけでなく、国内初のGMP基準に合致したワクチン製造プロジェクトでもある。必要となる原材料及び消耗品の多くは、ベトナム国内では調達できず、調達ルートの検討は困難を極めた。海外からの調達はコスト高にもつながった。場合によっては、日本側が不足を補うために支援を行うこともあった。現在、ベトナム国内での調達可能性の検討や海外業者とのPOLYVACスタッフによる直接連絡など、調達ルート確立に向けた努力が着実に進められているところであるが、今後、POLYVACの麻疹ワクチン製造の自立発展のためには、持続的な調達ルートの確立が不可欠と考えられる。

また、今後のワクチン生産量の拡大に向けて、計画策定、工程管理、文書管理、在庫管理の分野において、策定中の職務規定に応じ、部門長のマネジメント能力の強化が必要である。

(2) 財務面

麻疹ワクチンの許認可は今後行われるため、中間評価の時点では麻疹ワクチンによる収入は得られていない。人件費のほか、原材料の調達や機材のメンテナンスを含めた経費（2008年の年間予算は約1億8,400万円）はすべて保健省予算から拠出されている。短期的な自立発展性のためには、今後も保健省が引き続き必要額を確保することが不可欠であるとともに、長期的視点での自立発展のためには、早期の販売許認可実現が極めて重要である。

(3) 技術面

日本人専門家による技術移転は、生産工程を細分化し、各工程に最低一人を担当者として確実に技術を習得させることを目指して実施された。今後は技術を習得した担当者から他のスタッフへの技術指導を促進し、部門内での技術移転を進めることが必要である。すでに、各部門は一連の生産工程において必要な技術を取得しているが、今後は不測の事態に備えるため、リスクマネジメント能力のさらなる強化が必要である。

(4) GMP対応

本プロジェクトはベトナム国内では初となる、国内及びWHO双方のGMP基準に準拠したワクチン生産を目指している。日本人専門家及びQA部門による指導により、POLYVACのスタッフがGMPの基本的なルールにしたがって作業を行う仕組みの整備については大

きな進展を見せているものの、一人ひとりがGMPの意義を十分に理解するというレベルにまでは至っていない。今後は、スタッフの間にGMPの考え方が定着するよう、日本人専門家及びQA部門を中心とした教育の徹底が必要である。

4-2 GMPの現状

POLYVAC麻疹ワクチン製造施設（MVPF）のGMP、特にGMP関連文書体系の整備状況につき、主にQA部門における文書レビュー並びにキーインフォーマント面談により確認した。

評価報告書にあるとおり、MVPFのGMP関連文書は3つのレベルに分類されている。レベルAには品質マニュアル、文書管理規定書、GMP規定書が含まれる。レベルBにはバリデーションマスタープラン（VMP）並びにGMP標準文書が含まれる。レベルCには標準手順書（SOPs）、作業標準、作業指示書、バリデーション手順書、バッチ製造記録（BPRs）各種台帳、報告書、GMP関係の教育資材等が含まれる。レベルA、Bに関しては毎年、レベルCに関しては隔年改定が行われることになっている。

Box 1：バッチ製造記録（BPR）の一例：バイアル洗浄・滅菌工程

（各作業ごとに実施者が確認の上BPRに署名）

- 1.1 部屋の状態を確認
- 1.2 機材の準備状況確認
- 1.3 器具の準備状況確認
- 1.4 原材料の準備状況確認
 - 1.4.1 バイアル
 - 1.4.2 バイアルのロット番号
 - 1.4.3 空バイアルの開梱作業
- 2.1 洗浄作業手順
 - 2.1.1 洗浄器のチェック
 - 2.1.2 バイアル情報のチェック
 - 2.1.3 洗浄器へのバイアルの挿入
 - 2.1.4 洗浄器のコントロールパネルの設定（温度、圧力）
 - 2.1.5 台帳への記録（特に工程中発生した異常につき）
- 2.2 滅菌作業手順
 - 2.2.1 クリーニング
 - 2.2.2 滅菌器のコントロールパネルの設定
 - 2.2.3 台帳への記録（特に工程中発生した異常につき）

以下、確認した文書に関する所見を記す。

（1）レベルA、B：

品質マニュアル、文書管理規定書、GMP規定書がすでに作成され、QA部門にファイルされていることを確認した。文書改定の手順は文書管理規定書に定義されており、それぞれの文書の作成、更新、承認、確認の各プロセスにおいて担当者の署名が記されるシステムとな

っていた。

(2) レベルC :

据付時適格性検証 (Installation Qualification : IQ)、稼動性能適格性検証 (Operational Qualification : OQ) はすでに無償資金協力にて終了しているが、それらの手順書 (プロトコル) 並びに記録のリスト並びに実際の文書をレビューした。小さな機材についてはIQ、OQは実施されていなかったが、妥当な判断と思われた。PQは機器ごとに実施され、関連する部署ごとにリストが作成されていた。例えばオートクレーブのPQでは、基準となる細菌を使用し、3回蒸気圧力滅菌を実際に行ってすべて合格であることが確認されていた。PVに関しては、製品 (輸入バルクから製造したもの)、培地充填試験 (MFT) 並びに注射用水供給システムの3点につき、すでに実施され、関連のプロトコル並びに結果報告はファイルされていた。唯一、バルクからすでに製造した3ロット (30万人分) のうち、2ロットについての品質管理試験の結果は、未だ実施中あるいは承認審査中のため、ファイルはされていない。種ウイルスから製造する製品のPVについては2008年4月に予定されていた。

すでに輸入バルクから2ロット (バッチ) の最終製品が製造されたことから、それらの製造工程におけるバッチ製造記録 (BPR) をレビューした。輸入バルクからの製造工程に関しては、ロットごとに5つのBPRが存在した。例えば、バイアルの洗浄・滅菌工程に関しては、Box 1のような各詳細な作業工程につき、実施者が確認、署名するシステムとなっていた。工程終了後、BPRは製造管理者、最終製造部長 (前者の下に位置する)、そして品質保証部の署名を受けた後、品質保証部にファイルされるシステムとなっていた。QA部門が承認したBPRの台帳は存在していなかった。

その他、事故、異常稼動の報告書が準備されており、現在まで、注射水の温度の異常値並びに停電などの事象が報告されていた。

GMPの基本的考えは、以下の2点により品質を保障するものである。

- 1) 標準手順を遵守した場合、アウトプットの変動幅が一定以内であることの実験的証明 (バリデーション)
- 2) 標準手順を遵守して製造、品質試験等を実施したという文書記録・証明

POLYVAC麻疹ワクチン製造施設のGMPの現状は、1) のバリデーションの実施状況、2) のGMP関連文書体系の整備状況どちらを見ても、ほぼ予定通り順調に進み、基本体系は強固に確立されていた。2005～2006年初頭にハノイで関係者間の進捗会議を実施していた当時から比すると、飛躍的な進歩であり、関係者の努力は並大抵ではなかったものと推定される。

一方、評価報告書にもあるように、GMPというよりも調達の問題ではあるが、機材スペアパーツの調達システムにおいて、パーツ台帳を見ても現在在庫量がアップデートされず、希望購入量のみが記載されている状態であった。これは、主にオペレーショナルコストの不

足から、パーツの年間補充の目処が未だ立っていないことが原因であった。パーツ補充の必要量を年間予算に適切に反映し、機材の維持管理を図るシステムが将来的には望まれる。

4-3 国家ワクチン検定システムの現状

過去2年間にワクチン並びに生物製剤のコントロール機関〔かつての国立医薬・生物製剤品質管理センター（CENCOBI）、現在国立ワクチン生物製剤管理機関（NICVB）に名称変更〕と4つの国営ワクチン製造機関の保健省内の管轄部署が、予防医学局から薬事局に変更されるという大きな変化が生じた。しかしながら、国家ワクチン検定システムを巡る基本的問題は以前と大きく変わっていない。以下に、検定システムの全体像並びにワクチン検定の6つの必須機能（臨床試験監督、許認可、GMP審査、ロットリリース、リファレンスラボへのアクセス、販売後の副作用サーベイランス）ごとの現状を記し、さらにPOLYVACの麻疹ワクチンの検定における喫緊の課題について整理したい。

（1）検定システムの全体像

ベトナムの国家ワクチン検定機関（NRA）とは誰か？ 現状はこれに対する明確な回答を保健省側ですら出せない状況である。予防医学局に変わり、薬事局がワクチン検定を医薬品検定と並列的に所轄することになったことで、全体方向として、ワクチン検定は薬事行政の一部に組み込まれていくものと想定される。この中で焦点になるのは、もともとNRAの6つの必須機能をすべて一括して備えるとの所掌業務規定をもって、2006年に国家センターから国家機関に昇格されたNICVBの今後の役割である。一方、保健省科学研修局は、以前と変わらず、臨床試験のプロトコル審査並びに試験結果の承認に関し、科学技術委員会並びに倫理委員会の開催を取り仕切っている。現状では、保健省薬事局、同科学研修局並びにNICVBという3つの部署、機関が国家ワクチン検定にかかわっており、その役割分担が明確になっていない。

（2）臨床試験監督

臨床試験は、新しく国内で申請を目指すワクチンの有効性と安全性を、ヒトを対象として証明する試験であり、その監督の要件は①試験が科学的に合理的であるか、②試験が倫理的であるか（例えば、被験者に著しい不利益を与えるものでないか）という2点を中心である。2007年に新しい保健省決定が発令されており（MOH Decision No.01/2007/QD-BYT）、同決定12条によれば、臨床試験の申請があった際、保健省科学研修局が保健大臣に報告の上、保健省レベルの科学技術委員会並びに倫理委員会を、別個の保健省決定（MOH Decision No.5129/2002/QD-BYT）に従い結成することとされている。しかし、このような、申請ごとに委員会のメンバーが異なるシステムの場合、利益相反を有するものがその中に含まれないということを、当該決定のみでは保障していないことになる。利益相反排除の文書的な規定が別途なされない限り、臨床試験監督機能がWHO承認のパスラインを超えることは極めて困難と予測される。

POLYVAC麻疹ワクチンに関連した喫緊の課題としては、2008年1月に予定されている輸入バルクから製造された麻疹ワクチンの臨床試験の実施者が、保健省より国立衛生疫学研究

所（NIHE）と指定されており、なおかつ同研究所が許認可委員会のメンバーであることである。臨床試験を実施したNIHEが、その結果並びにその他の要因（GMP査察結果、製品のNICVBにおける品質試験結果等）を勘案して許認可決定をする際、その決定プロセスに再び参加するのは明らかに独立性の原則に反し、利益相反と考えられる。12月17日に実施したNRAに関する円卓会議では、NIHE側から、利益相反にはあたらないとの見識が示され、NIHEによる早期実施の主張がなされた。しかし、今回の臨床試験（第1回）の次に予定されている、種ウイルスから製造したワクチンの臨床試験（第2回）は、第1回臨床試験の試験結果データを元にしたbridging studyを適用して短時間に済ませる方針である。よって、第1回臨床試験についても、適正な実施者が実施したものである必要がある（第1回目が適正に実施されていないと、そのデータを活用する第2回目も適正といえなくなる）。そこで、WHO本部の見解として、現状でNIHEが臨床試験を実施した場合、将来的なWHO事前承認審査（国連を通じたワクチン輸出に不可欠）に影響するか否かを確認することとなった（注：中間評価調査後、WHO本部に確認した結果、WHO事前承認審査に影響するとの回答があった）。

（3）許認可

製品許認可は、最終製品の臨床試験結果、製造施設のGMP査察結果、製品のNICVBにおける品質試験結果等を勘案して、製品の販売使用を許可するプロセスをいう。保健省決定（MOH Decision No.1893/2007/QD-BYT）は、直近の許認可委員会メンバー16名のリスト（個人名入り）並びにその実施機関が保健省薬事局であることを規定している。これによれば、NIHE所長のDr. Hienは現在の許認可委員会のメンバーの一人である。

POLYVAC麻疹ワクチンに関連した喫緊な課題としては、すでに記したように、許認可委員会メンバーであるNIHEに臨床試験実施を委託することが妥当かどうかを、早急に明確化することが第一に挙げられる。第二には、今後の許認可プロセスがプロジェクト計画（バルク製造ワクチンが2008年、種ウイルス製造ワクチンが2009年）通り審査できるかが課題であるが、NRA側において以下が必要である。

- 1) 許認可は薬事局が主催する許認可委員会の所管業務でありNICVBのそれでない（あればその明確な役割）ことを明確にする。
- 2) 審査プロセスのSOP等、手順の質保証のための文書体系を、薬事局内に整備し、薬事局がベトナムNRAの一部としてWHO査察を受けられるようにする。

（4）GMP審査

GMP審査は、ワクチン製造施設がGMPに基づいた製造を実施しているかどうかの査察業務であり、製品の許認可前には施設承認調査、製造開始後には定期的あるいは必要に応じた臨時査察が行われる。GMPに合致している場合、GMP承認書を発行するのが一般的である。保健省回覧（MOH Circular 19/2005/TT-BYT）は、GMP査察チームに保健省職員並びにワクチン製造施設職員を加えるよう勧告しており、これは、国際基準からすれば明確な利益相反にあたる。円卓会議では、本回覧が現在改定中であることが確認されたが、新しい規定の発行は2008年を待つことになる。同時に、会議では、誰がGMP査察の実施者かについて、

NICVBと薬事局がお互い自らがそれであると主張し、論争となった。GMP承認書の発行については、恐らく薬事局の所管となるようであった。今後、関係部署、機関の役割の整理の中で、最も明確化が急がれる領域がGMP審査であることが判明した。一方、NICVBのGMP審査機能は、WHOの模擬審査では既にパスラインに達しているため、今までのNICVBの努力やWHOの支援を無にした、薬事局内における新たな査察官育成は、全く合理性を欠き、新たなNRA整備の遅れの直接原因にもなるため、保健省関係者の冷静な考察が望まれる。

POLYVAC麻疹ワクチンに関連した喫緊な課題としては、来る12月24～27日に既にNICVBによるGMP審査が予定されているところ、その審査と薬事局の審査が重複かつ一貫性を欠くことがないような配慮と、どちらがGMP承認書を発行するのかの合意確認が必須である。

(5) ロットリリース

ワクチン等の生物製剤は、生物学的プロセスで製造されることから、ロットごとの品質の変動が予測され、そのためにロットごとの市場放出を国家検定機関が承認する形を取る（医薬品については各製造業者が放出承認をする）。この機能はNICVB内に確立し、かつWHOの模擬審査でパスラインに達しており、NICVBがこれまで通り適切に行うことが望まれる。最も懸念すべきは、上記GMP審査同様、保健省本省がこの既存機能を見捨て、新たな担当部署、担当者を保健省内に設置しようとするような事態である。POLYVAC麻疹ワクチンに関連した喫緊な課題は、ロットリリースに関してはない。

(6) リファレンスラボへのアクセス

品質試験結果の審査については、WHOはNRAの一義的役割は、製造業者による自家試験を含めたロット・サマリー・プロトコルのレビューと規定しており、必要な場合のみNRA内のリファレンスラボで確認試験を実施することを勧めている。ベトナムの場合、ワクチン全ロット（輸入品含む）に関し、NICVBでのサンプル試験が義務付けられている。ラボ・アクセス機能をNICVBが担うという点に関しては、今後も所管関係の混乱は起こりえない（保健省本省にはラボがないため）と思われる。NICVBのラボの最大の弱点は、いかなる品質システムも内部に存在しないことであった。WHO承認を受けるためには、何らかの品質基準が適用されている必要がある。現在WHOが現地のコンサルタント（Vietnam Productivity Centre : VPC）と契約し、NICVB内のすべてのラボが、検査ラボの品質基準であるISO17025基準を取得できるよう、技術支援をしている。近くVPCによる内部査定を行う予定であるが、国家ISO機関への正式な査定申請は若干先になるとのことである。POLYVAC麻疹ワクチンに関連した喫緊な課題は、ラボ・アクセスに関してはない。

(7) 販売後の副作用サーベイランス

一旦市場に出た製品に関しては、実地使用上の安全性モニタリングとして、副作用サーベイランスが義務付けられている。ベトナムではNICVBとNEPIが共同でサーベイランスシステムの運営をしており、実施省は年々増えているものの、未だ全国をカバーするには至っていない。2007年12月ハノイで実施された西太平洋－東南アジア地域合同の副作用サーベイランス・ワークショップ等、WHOの技術支援が行われており、所管部署も明確なことから、

残された課題はシステム拡大と思われる。POLYVAC麻疹ワクチンに関連した喫緊な課題は、副作用サーベイランスに関してはない。

NRA整備のために取るべき措置をまとめると、第一にはNRAの組織概要定義並びに保健省関連部局とNICVB間の役割分担の明確化、第二にはその技術的到達がある。第一の組織概要定義と関連部局・機関の役割分担明確化については、以下の措置を早急に要する。

- 1) ベトナムNRAの公式な組織図の作成。
- 2) 臨床試験監督機能は保健省科学研修局、並びにその呼びかけで省が召集する科学技術委員会並びに倫理委員会の所管業務であり、NICVBの所管業務でないことの明確化。
- 3) 上記の2つの委員会メンバーがアドホックに決定されるという点について、利害相反を生まないような公文書規定の作成（実際はメンバーを規定するほうが合理的であると個人的には思量）。
- 4) 許認可は薬事局が主催する許認可委員会の所管業務でありNICVBのそれでない（あればその明確な役割）ことの明確化。
- 5) 許認可審査プロセスのSOP等、手順の質保証のための文書体系の、薬事局内における整備。
- 6) GMP査察チームに保健省職員並びにワクチン製造施設職員を加えるよう勧告している回覧No.19の改正。
- 7) NICVBと薬事局のどちらがGMP審査の最終権限を持つのかについての、保健省内部における明確化（NICVBのGMP審査機能は、WHOの模擬審査ではすでにパスラインに達しているため、実際の査察機能はNICVBに残すのが合理的であり、その点熟慮を要する）。
- 8) 上記と関連し、GMP承認書の発行の所管部署の明確化。
- 9) ロットリリース機能が引き続きNICVBの機能であることの公的明確化。
- 10) 販売後の副作用サーベイランスが引き続きNEPI/NICVBの機能であることの公的明確化。

NRAの技術的到達度に関しては、今までパスラインに達したGMP審査、ロットリリース以外の4機能のさらなる整備が必須である。万一、GMP査察の機能をNICVBから保健省薬事局に移管するようなことが起きれば、GMP審査機能はゼロから作り直しとなるため、6つの機能のうちパスラインに達しているのはロットリリースのみということになる。

上記のようなNRAの根本にかかわる方針や機能改善、そしてPOLYVAC麻疹ワクチン製造プロセスに伴って出てきている喫緊の課題（上述）に対処するためには、今回同定されたNRAの問題点を保健省と確認の上、問題解決に向けた進捗管理を、ワクチン製造並びにNRAの双方から独立した外部者が行っていくことが望ましい。WHOベトナム事務所はその最も適した立場にあると考えるが、配属されている予防接種担当医官は、本来の所掌業務のみでもすでに加重業務となっている。そこで、WHO短期コンサルタントの年数回の派遣（並びに可能であれば同時期のWHO本部担当官の訪越）により、NRA強化の進捗管理を行うことを、強くWHO側に提言したい。同時に、そのような短期派遣者を中心として、定期的に関係者間の円卓協議を継続し、常に未解決問題を提示し、必要な措置の確認を図ることも、有用な方策の一つであると考えられる。

第5章 提言・教訓

5-1 提言

活動・成果の達成状況をレビューした結果に基づき、以下のとおり提言を取りまとめ、ベトナム側及び日本側で合意した。

- (1) 日本人専門家から移転された技術の維持、内部技術移転システムによる、十分な技術レベルに到達したスタッフから他のスタッフへの技術の普及が求められる。
- (2) 不測の事態に対応するため、リスク管理能力のさらなる向上が必要である。
- (3) 医薬品適正製造基準（GMP）の基本的な考え方を普及・定着させ、GMPシステムを良好に機能させるため、日本人専門家による支援を受けながら品質保証（QA）部門が全スタッフに対してGMPに関する研修を継続して実施することが求められる。
- (4) 麻疹ワクチンの大量本格生産に向けて、ワクチン・生物製剤研究・製造センター（POLYVAC）は自助努力によりマネージャークラスの計画策定、コスト、財務、工程、文書・在庫管理に関するマネジメント能力をさらに向上させることが必要である。
- (5) 原材料の調達及びキャリブレーション（校正）やスペアパーツ確保を含む維持管理のための予算を確保する必要がある。
- (6) SPF卵（Specific Pathogen Free卵：特定の病原体のいない有精卵で、麻疹ワクチン原液製造の原材料）を確保するためには、SPF卵は病原体を含まないことが保証されているものであることから、輸出国に高病原性鳥インフルエンザ（HPAI）の家禽への感染が報告されている場合でも、SPF卵の輸入を許可するよう保健省は引き続き農業農村開発省を説得することが望まれる。加えて、POLYVACが輸入元の多元化を図ることも必要である。国内生産は可能性のある選択肢ではあるが、多大なコストと時間、技術的専門性を必要とするため容易ではないと考えられる。
- (7) POLYVACの麻疹ワクチンに関するGMP審査、臨床試験、及び許認可が適切かつ遅滞なく行われることは非常に重要である。
- (8) NRAが可能な限り早くWHOの認証を得られるよう、NRAが備えるべき6つの機能に関する技術的能力を強化すべきである。

5-2 教訓

本プロジェクトが、全体計画に沿ってほぼ遅滞なく進行している背景として、朝夕及び週単位の会議の実施による緻密なスケジュール管理が効果的に機能しているが、さらに重要であったのは、日本人専門家及びPOLYVACのスタッフによる日々の努力の積み上げであったといえる。

本プロジェクトは、ベトナム初のGMP基準に合致したワクチンの製造を目指しているが、この大きな目標を達成するための工程は、一日単位の実績の積み上げにほかならない。工程管理についての本プロジェクトの取り組みは、他の技術移転プロジェクトにおいても参考事例として活用できると考えられる。