

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
終了時評価調査報告書

平成21年11月
(2009年)

独立行政法人国際協力機構
人間開発部

目 次

序 文
地 図
写 真
略語一覧

評価調査結果要約表

第1章 終了時評価調査の概要	1
1-1 調査団派遣の経緯と目的	1
1-2 調査団の構成と調査期間	2
1-3 主要面談者	3
1-4 評価手法	4
1-5 プロジェクトの概要	4
第2章 終了時評価の方法	7
2-1 主な調査項目と情報・データ収集方法	7
2-2 評価5項目について	7
第3章 プロジェクト実績概要	9
3-1 投入実績	9
3-2 プロジェクトの実績	11
3-3 プロジェクトの実施プロセス	15
第4章 評価結果	18
4-1 評価5項目による評価結果	18
4-2 結 論	26
4-3 団長所感	26
第5章 GMPの現状	28
5-1 「ベ」国におけるGMPの現状	28
5-2 国家ワクチン検定システムとNICVB	32
5-3 所感（GMPの観点から）	35
第6章 教訓、提言および今後の計画	36
6-1 教 訓	36
6-2 提 言	36
6-3 今後の計画	37

付属資料

1. 協議議事録 (M/M)	41
2. 合同評価報告書	47
3. 評価グリッド	169

序 文

ベトナム社会主義共和国の「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（VN-GMP）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年間の協力期間として開始されました。

今般、4年間の協力が終了するにあたり、これまでの活動を振り返り成果を総括したうえで評価を行い、教訓等を抽出するため関係者の協力を得て終了時評価調査団を派遣しました。本報告書は同調査結果を取りまとめたものです。

本調査にご協力いただきました内外関係者の方々に深く謝意を表すとともに、本プロジェクト成果の今後の普及、発展のために引き続きご支援をお願い申し上げます。

平成21年11月

独立行政法人国際協力機構
人間開発部長 萱島 信子

プロジェクトの位置図



ベトナム社会主義共和国





医薬品適正製造基準（GMP）関連文書の確認



品質管理部門での化学物理検査の様子



POLYVAC内の視察



朝礼の様子



M/M署名



JCC

略 語 一 覧

C/P	Counterpart	カウンターパート
EPI	Expanded Program on Immunization	拡大予防接種計画
GAVI	GAVI Alliance (Former name : The Global Alliance for Vaccines and Immunization)	GAVIアライアンス (ワクチンと予防接種のための世界同盟/The Global Alliance for Vaccines and Immunizationより改称)
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品適正製造基準
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
JCC	Joint Coordination Committee	合同調整委員会
JER	Joint Evaluation Report	合同評価レポート
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 Meetings	協議議事録
MR vaccine	Measles and Rubella vaccine	麻疹風疹混合ワクチン
MVPPF	Measles Vaccine Production Facility	麻疹ワクチン製造施設
NEPI	National EPI	国家予防接種拡大計画
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	稼動時性能適格性検証
PDM	Project Design Matrix	プロジェクト・デザイン・マトリックス
PM	Production Management	生産管理
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。
QA	Quality Assurance	品質保証
QC	Quality Control	品質管理
SIAs	Supplementary Immunization Activities	追加予防接種活動
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。
VN	Viet Nam	ベトナム国
VND	Vietnamese Dong	ベトナム・ドン（通貨単位）
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：ベトナム社会主義共和国	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
主管部署：人間開発部保健人材・感染症対策グループ 保健人材課	協力金額（評価時点）：4.3億円
協力期間	R/D記載年月日： 2006年3月24日～2010年3月23日
	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：2006年6月署名）	
<p>1-1 協力の背景と概要</p> <p>ベトナム社会主義共和国（以下、「ベ」国と記す）政府は、乳幼児死亡率、5歳未満児死亡率の低減およ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（EPI）を国家プログラムとして実施している。高いEPI接種率をめざす一方で、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。</p> <p>西太平洋地域において、麻疹は小児罹患率が高く、合併症等により主な死亡原因の一つとなっている。「ベ」国では、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）および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、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（WPRO）ではポリオ撲滅後、麻疹制圧を推進しており、2005年のWHO/WPRO会議において、PVFおよび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。</p> <p>「ベ」国政府もこれに基づき2回の定期接種を2006年より開始している。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抑えられた麻疹ワクチン製造から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味の麻疹ワクチンの輸入が可能か懸念されている。したがって、麻疹ワクチンの安定供給のための自国内製造は、国家予算から50%以上が支出されている国家予防接種計画（関係組織）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。</p> <p>かかる状況のもと、「ベ」国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わる無償資金協力とWHO-GMP（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「ベ」国保健省の直轄機関としてワクチン製造を行っていたポリオワクチン研究・製造センター（Poliomyelitis Vaccine Research and Production Center：POLIOVAC）の一部として麻疹ワクチン製造施設を無償資金協力により建設し、そ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。これらの協力を通して、POLIOVACではポリオ以外のワクチンも製造することとなったことから、名称を「ワクチン・生物製剤研究・製造センタ</p>	

ー (Center for Research and Production of Vaccines and Biologicals)」に、その通称を“POLYVAC”に変更した。

本プロジェクトは2006年3月から4年間の協力期間で開始されており、実施にあたっては北里研究所生物製剤研究所に業務実施が委託されている。

1-2 協力内容

(1) 上位目標

「ベ」国における麻疹罹患率が現時点よりも低下する。

(2) プロジェクト目標

POLYVACが、WHO-GMP基準に準拠した「ベ」国GMP (VN-GMP) 基準に合致した麻疹ワクチンを、「ベ」国の麻疹対策に必要な分量を製造できる能力をもつ。

(3) 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。
- 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)

1) 日本側

専門家派遣	延べ146人月、204回 (2009年度末までの見込み)
機材供与	35,000千円
研修員受入れ	延べ12名 (「ベ」国側予算で派遣された6名を含む)
ローカルコスト負担	27,557千円 (2009年度末までの見込み額)

2) 「ベ」国側

カウンターパート配置	POLYVACスタッフ68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、人件費、光熱費、施設機器維持管理費

2. 評価調査団の概要

団長・総括	牛尾 光宏	JICA人間開発部 技術審議役
GMP	小原 博	国立国際医療センター国際医療協力局 医師
協力計画	佐藤 真司	JICA人間開発部保健人材・感染症対策グループ感染症対策課 企画役
評価分析	井上 洋一	株式会社日本開発サービス調査部 主任研究員

調査期間：2009年11月1日～11月14日

調査種類：終了時評価

3. 評価結果の概要

3-1 実績の確認

(1) 成果1の達成状況

「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。」

中間評価時以降も遅延なく成果1に係る活動が継続され、達成状況も指標を十分満たすものであった。中間評価時以降の予定であった種ウイルスからの麻疹ワクチン一貫製造も技術移転が終了し、臨床試験も有効性、安全性が証明されており、技術的には完成度は高いレベルまで到達している。

しかしながら、麻疹ワクチンに係る製造施設としての実務経験は不足しており、異常・逸脱の認識やその対応などの問題解決に対する実践力の形成は今後の課題である。また、移転された技術が自立的に維持・向上できるレベルには至っておらず、データ分析能力も強化が必要である。

(2) 成果2の達成状況

「製造・品質管理が、VN-GMP基準に準拠したものとなる。」

中間評価時以降も遅延なく成果2に係る活動が継続され、達成状況も成果達成の指標を十分満たすものであった。麻疹ワクチン製造施設としてのPOLYVACにおけるGMPシステムの構築は順調に進捗し、VN-GMP基準に準拠して製造・品質管理が実施された麻疹ワクチンが「ベ」国内で発売されるに至っている。

しかしながら、ルーチン製造を開始し、適切に運用するにはVN-GMP基準を維持するために更なるフォローアップ、追加指導が必要である。各種GMP関連文書管理についても、今後のWHOによるPrequalificationを取得するためには更なる向上が必要である。

(3) プロジェクト目標の達成見込み

「POLYVACが、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』国の麻疹対策に必要な分量を製造できる能力をもつ。」

輸入原液から製造されたワクチンは臨床試験での有効性、安全性確認審査を経て、2009年8月に出荷され、投与が始まっている。種ワクチンからの一貫製造により製造されたワクチンについても、2009年9月に確定した第2回目の臨床試験で高い有効性、安全性が確認され、11月頃に販売許可が得られる見通しである。生産ペースも国内需要を満たすレベルが確保されており、POLYVACが「ベ」国のワクチン製造機関として機能しはじめたことを証明しているものである。

ただし、成果の達成度の項でも述べているが、ワクチン製造業者としての経験はこれから獲得するため、逸脱や異常に対する問題解決能力、データの「分析」能力は自立できるレベルには達していない。

3-2 5項目評価結果

(1) 妥当性：本プロジェクトの妥当性は、終了時評価時点においてもおおむね高い。

「ベ」国政府は長期保健政策において、麻疹対策を含むEPI事業の推進は「ベ」国の保健政策上、重点分野として位置づけている。また、2012年の麻疹制圧を目標に掲げたWHO/WPROの勧告に従い、「ベ」国においても2006年より2回接種を開始しており、2008年の2回接種率は輸入ワクチンにより97%（WHO報告値）を達成している。しかしながら、2008年末より比較的大規模な麻疹感染アウトブレイクが観察されており、「ベ」国における麻疹ワクチンの国内需要は大きく高まることも予想され、高まる麻疹ワクチンの国内需要に対し安定供給を維持するには麻疹ワクチンの国内自給の実現が強く望まれている。このように、「ベ」国政府の本プロジェクトに対する期待は非常に大きく、本プロジェクトによる麻疹ワクチンの自国生産の実現は、「ベ」国保健省の優先事項の最上位に

位置づけられている。「ベ」国の保健政策、特にEPIに関する政策、方針との整合性は現時点においても高く維持されており、「ベ」国民のニーズも高い。

他方、WHO/WPROは、追加予防接種活動（SIAs）に際し、風疹感染防御および先天性風疹症候群の予防のために麻疹単味ワクチンではなく、MRワクチン（麻疹風疹混合ワクチン）の供給を「ベ」国政府に提案している。これに対し、「ベ」国保健省はPOLYVACにMRワクチンの製造を求めており、麻疹の単味ワクチン製造の妥当性が将来低下する可能性がある。

我が国の対ベトナム国別援助計画（2009年7月）に示された重点分野のうち、保健医療分野は「社会・生活面の向上と格差是正」の中の「基礎社会サービス向上」に位置づけられる。また、JICAの国別援助実施方針（2009年4月）においても、感染症対策については「これまでの協力相手である国立衛生疫学研究所（NIHE）との関係を重視しつつ、その能力向上と自立発展性を促進する協力を行うとともに、流行状況に応じ新たな協力を検討する」としている。本プロジェクトもNIHEとの情報交換や人材交流などを通じた協力関係のもとに実施されており、JICAの援助方針とも合致する。

（2）有効性：本プロジェクトの有効性は以下に示す理由からおおむね高いと判断されるが、技術獲得の到達度は不十分な点がある。

成果1の「製造技術の向上」と成果2の「GMP基準の遵守」は、「VN-GMP基準に準拠した麻疹ワクチンの製造」のための両輪となるため、設定された成果は論理的に正しく、プロジェクト目標達成のために最も効果的なアプローチが取られたと考えられる。成果、プロジェクト目標ともに設定された指標は達成しており、有効性の高いプロジェクトが実施されたと考えられる。実際に、機器の導入から様々なバリデーション作業、GMP文書システムの構築とスタッフの教育訓練、すべての製造工程における操作技術移転、品質保証システムの構築、臨床試験の実施（プロジェクト活動対象外）のすべてを満足させ、「ベ」国の国内需要を賄える生産能力を獲得することは、4年間での到達ラインとしては高い目標であったと考えられる。これは日本・「ベ」国のプロジェクト関係者の努力の賜物であると考えられる。A4レベルに到達したスタッフの数は各部門とも確実に増えており、レベルアップは図られている。

しかしながら、POLYVACは麻疹ワクチンの製造業者としてはスタートラインに立ったばかりであり、経験不足の状態であることは否めない。異常・逸脱など問題の対応能力の獲得は、ルーチン製造が開始され経験を通じて獲得できる能力である。また、操作技術レベルは完成度の高いレベルまで到達しているものの、バリデーション等のデータ分析についてはより一層の強化が必要な課題として残されている。

初年度からプロジェクトの進捗に合わせて漸次組織された8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、ホルマリン燻蒸、環境汚染管理、環境モニタリング、調達管理、危機管理、文書管理、臨床試験）は、問題点の解決、部門間の情報共有等を、日本人専門家のアドバイスのもとPOLYVACが主体的に実施しており、プロジェクト成果の達成を促進している。またプロジェクトでは、内部格付けシステムによりスタッフの業務レベルの認定を行っており、責任や職務内容の明確化に貢献しているだけでなく、各スタッフのモチベーション向上にもつながり、促進要因としてプロジェクト成果の達成に貢献している。

(3) 効率性：一部効率性を阻害する外部条件が発現したものの、本プロジェクトで実施された活動の効率性はおおむね高いと判断される。

4年間という限られた期間内で、麻疹ワクチン製造技術移転、製造・品質管理がVN-GMP基準に準拠したものになるという2つの成果が達成できたのは、効率的な投入、関係者の努力によるところが大きい。

専門家派遣について、期間とタイミングはプロジェクトの進捗や現地の事情により適宜調整され、効果的な投入が実施された。プロジェクト開始当初は言語の違いにより円滑なコミュニケーションを図ることが困難な場面も見られたが、専門家は国内配置期間に日本語で作成した製造関連およびGMP関連文書や教材のドラフトを「ベ」国にてベトナム語に翻訳し、現地派遣期間中は翻訳された各種文書を用いて技術指導を集中的に実施することにより、効率的な技術移転が実施された。日本人専門家不在時にも、電話やe-mailなどの通信手段を用いて、効率的な技術指導が実施できる環境が構築され、POLYVACスタッフも自主的に日本語教室の開催などにも取り組み、プロジェクトの効率性を大いに高めている。

機器納入の遅れや臨床試験実施の遅れにより活動計画に若干の遅れが生じ、プロジェクト活動を阻害したが、プロジェクトの直接的、間接的な対策実施によりプロジェクト進捗に重大な影響が発現することは回避されており、終了時評価調査時点では成果およびプロジェクト目標に対する指標はほぼ達成できている。

他方、近年著しく工業化の進む「ベ」国では相対的な電力不足の問題が深刻化しており、POLYVACにおいても停電が頻発し、生産ラインをしばしば停止せざるを得ない状況が発生した。POLYVACは年間750万ドースのペースで生産する能力は獲得しているが、実際にルーチン製造を実施するには停電による影響が生じる可能性も否定できない。

(4) インパクト：上位目標の達成見込みを高めるには、何らかの継続的支援が必要である。また、プロジェクトの実施に伴い、以下のようなインパクトが予測または確認される。

1) 「ベ」国における麻疹ワクチンの国内自給見込み

本プロジェクトの実施によりPOLYVACは年間750万ドースの麻疹ワクチン生産能力を獲得している。「ベ」国では2006年より2回接種を開始しているが、ルーチン接種の必要量は年間500万ドース程度と試算されており、ルーチン接種に関しては国内需要を満たしている。2009年の麻疹アウトブレイクにより、大規模なキャンペーンの実施が予想されるが、キャンペーンでの使用量も考慮すれば、現状では100%の自給率の達成は困難である。

外部条件としては、POLYVACの麻疹ワクチンによる収入が安定し、財政的な自立が可能となるまで、保健省等による財政的支援が継続されることが考えられる。保健省はSecond PhaseとしてWHO qualificationの取得に至るまでの支援の必要性を強く認識している。また保健省副大臣も感染症対策の観点から本プロジェクトの成果に強い関心を寄せており、保健省からPOLYVACに対する何らかの財政的支援が継続される可能性は高い。

2) POLYVAC製麻疹ワクチンの国外輸出認可の見込み

国外輸出の前提条件となるWHOによるPrequalification取得に際しては、WHO査察チームが一定期間POLYVACに滞在し、最新のWHO-GMP基準にのっとなって膨大な改善指摘を行う。GMP/バリデーション技術に関しては、品質保証の観点から最低限の技術移転が終了した段階であり、各種文書の改訂や整備、異常・逸脱などの問題解決能力の

向上、移転した技術の定着などは今後の課題として残されており、Prequalificationを自立発展的に取得することは困難であると考えられるため、何らかの継続支援の必要性が示唆される。

外部条件としては、国家検定機関（NRA）が備えるべき6つの機能（臨床試験監督、GMP審査、ロットリリース、許認可、リファレンスラボへのアクセス、市販後副作用サーベイランス）についてWHOによる認証（Accreditation）が必要である。NRAの機能強化はWHOが指導を行っているが、現時点でWHOの模擬審査のパスラインをクリアしているのは3つのみで、思うように機能強化が進んでいない状況であった。また、倫理委員会、許認可委員会のメンバーの利益相反（Conflict of Interest）も現時点では解決されていない。本プロジェクトを通じてNRAの機能強化に対して正のインパクト（WHOを通じた側面支援）が確認されているが、WHO prequalificationを取得し、「ベ」国製麻疹ワクチンの国外輸出に至るためには、NRAのWHOによる認証の取得が非常に重要な外部条件となり、場合によってはキラアサンプション（Killer Assumptions）となる可能性を孕んでいる。

また、POLYVAC製麻疹ワクチンを輸出するには、輸出のためのワクチンを国内需要を満たしたうえで十分量生産する能力をPOLYVACが有していることが前提条件となる。理論上は年間約1,500～2,000万ドース（現状の約2.5倍程度）まで増産することは可能と推察されるが、人員の確保とその教育訓練、原料等の調達、生産ラインの律速段階である凍結乾燥機の増設、電力不足による停電の影響など、輸出できる程度の生産量を確保するには多くの問題が残る。

(5) 自立発展性：現状では、何らかの継続的な技術支援なしにPOLYVACが自立的に発展することは困難である。

1) 政策・制度的側面

「ベ」国保健省の本プロジェクトに対する期待は非常に大きく、「ベ」国の保健政策、特にEPIに関する政策、方針との整合性は現時点においても高く維持されており、今後も継続・強化される見込みは高い。しかしながら、POLYVAC製麻疹ワクチン製造コストは現在赤字の状況であり、政府購入量が増えれば政府あるいはPOLYVACの財政的負担は大きくなる。他方、今後麻疹ワクチンの必要量は、現在の国内アウトブレイク対策により大きく増えることが必至であり、「ベ」国政府は今次協力により、麻疹ワクチン製造能力を有するに至ったPOLYVACからのワクチン購入や増産のための設備投資等、POLYVACの麻疹ワクチン製造能力を積極的に活用することが求められる。

麻疹ワクチンの輸出にはNRAのWHOからのPrequalificationを取得する必要がある。したがって、NRAはPOLYVACのWHOに対するPrequalification申請に先立って、NRAがWHOからの認証を取得することが重要な前提条件となるが、保健省はNRA機能強化のために保健省副大臣を中心として取り組みを実施中である。

2) 財政的側面

原液からの麻疹ワクチンは既に販売され、種ワクチンから一貫製造した麻疹ワクチンも早晩、販売許可が取得できる見込みであり、POLYVACは年間750万ドースの生産能力を獲得している。したがって今後、麻疹ワクチンによる収入により財政的自立がある程度期待できるものの、世界的な資源高騰の影響や、現在も多くの試薬が日本からの調達で継続されていることなどによって、製造原価は割高となっている現状がある。麻疹ワクチン販売の収入から製造施設、機材の維持管理および消耗品等の調達が可能となるま

では、保健省等からの財政的支援が継続されることが必要である。POLYVACにおいても、製造原価削減のために安価な試薬やキット類への「変更バリデーション」を実施する必要があるが、技術的に独自で「変更バリデーション」を実施するレベルには到達していない。

また、麻疹ワクチンの国外輸出をめざした場合、凍結乾燥機の増設や自家発電機、新規スタッフの雇用などの予算措置も必要となる。

3) 技術的側面

WHOによるPrequalificationの取得に際しては、WHO査察チームが一定期間POLYVACに滞在し、最新のWHO-GMP基準によって通常は膨大な改善指摘を行う。GMP／バリデーション技術に関しては品質保証の観点から最低限の技術移転が終了した段階である。POLYVACには、各種文書の改訂や整備、異常・逸脱などの問題解決能力の向上、移転した技術の定着などの課題が残されており、Prequalificationを自立発展的に取得することは困難であると考えられ、何らかの継続支援が必要である。

3-3 結論

本プロジェクトの実施によって、POLYVACでVM-GMP基準に沿った麻疹ワクチンが開始され、国内需要を満足させるレベルの生産量を獲得している。4年間という短期間で実際のワクチン製造、販売が実現されたことは、「ベ」国のEPI事業に大きく貢献するものであり、妥当性、有効性、効率性の高い技術協力が実施されたといえる。

しかしながら、POLYVACは麻疹ワクチン製造業者として今まさにスタートしたばかりである。GMP基準の遵守や異常・逸脱への対処などの問題解決能力には課題が残り、上位目標達成見込みとしてのインパクトや自立発展性は、現状では高いとはいえない。麻疹ワクチン製造業者としての経験不足を補い、キャンペーンに伴う麻疹ワクチンの国内需要の増加に対する安定供給の実現はもちろんのこと、将来的に麻疹ワクチン輸出国となることをめざすには何らかの継続支援が必要であると結論づけられる。

3-4 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」国側および日本側で合意した。

- (1) 今次プロジェクトで移転されたVN-GMP基準による麻疹ワクチン製造技術に基づいたワクチンの生産が継続的に行えるよう、保健省がPOLYVACからの麻疹ワクチン調達を継続する必要がある。また、長期保健医療政策に基づき、可能な範囲で自国生産ワクチンの調達比率を高めていくことが望ましい。
- (2) 保健省はPOLYVACが麻疹ワクチン販売の収入から製造施設、機材の維持管理および消耗品等の調達が可能となるまで、財政的支援を継続することが必要である。
- (3) POLYVACは、現在高止まりしている製造原価低減のため、安価な試薬やキット類への変更などの検討を進める必要がある。
- (4) POLYVACで製造される麻疹ワクチンの輸出を将来的に可能とするため、WHOの認証の取得について早急にNRAの機能強化を行う必要がある。
- (5) プロジェクト終了までの間、日本人専門家の支援を得ながら、POLYVACのスタッフがワクチン製造過程での異常、逸脱等不測の事態への対応能力を高めることが重要である。
- (6) POLYVACはワクチン製造原価上昇の一因となっているSPF卵の輸入元の多元化について

て関係省庁との協議をさらに進め、輸出国において高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）の家禽への感染が報告されている場合でも、SPF卵の輸入が行えるよう働きかけることが重要である。

(7) GMPに関する知識、技術を強化し確実に定着させるため、POLIVACはスタッフに対し、研修を継続実施する必要がある。

(8) VN-GMPは2002年に初版が発行され、2004年に作成された改訂版を現在使用している。保健省は今後もWHOによる新たな勧告に基づき改訂を考慮する必要がある。

3-5 教訓

(1) 日本人専門家と現地スタッフ間のコミュニケーション促進の重要性

本プロジェクトの日本人専門家とPOLYVACスタッフのコミュニケーションにおいては、プロジェクト開始当初は言語の違いによって専門用語などの理解に困難な場合があったが、その後日本人専門家を中心となってベトナム語での教材を数多く作成した。これが、特に衛生保持のため通訳が立ち入ることのできない区域での技術指導に大いに役立っており、技術指導に支障のない状態となっている。また、POLYVACスタッフの側も自主的に日本語教室や英会話教室を開催しており、円滑なコミュニケーションが図られている。

(2) 緻密な進捗管理のための体制構築

本プロジェクトでは、毎日の専門家間調整会議、POLYVACとの朝礼、夕礼、毎週1回の週例会議をプロジェクト開始当初より継続してきており、成果や情報の共有、意思決定など、プロジェクトの進捗管理に大きく貢献している。また、専門家不在時も週例会議、朝礼、夕礼はPOLYVACスタッフを中心に自立的かつ効果的に継続されていることから、プロジェクト終了後の体制構築にも効果が見られる。

(3) オーナーシップ・自主性に配慮した活動体制

本プロジェクトにおいてPOLYVACは専門家の提言を受け、初年度からプロジェクトの進捗に合わせて必要なワーキンググループを立ち上げ、現在8つのグループが活動を行っている。この活動では、POLYVAC内部からリーダーとサブリーダーを選出しており、リーダーがプロジェクトの進捗に合わせて、会議を開催し、問題点の解決、部門間の情報共有等を主体的に実施する仕組みとなっている。日本人専門家は、あくまでもアドバイスを行う立場に徹しており、オーナーシップの醸成に貢献している。

Evaluation Summary

1. Outline of the Project	
Country: The Socialist Republic of Viet Nam	Project Title : The Project for Strengthening Capacity For Measles Vaccine Production in Viet Nam
Issue/Sector: Healthcare and medical treatment	Cooperation Scheme : Technical Cooperation Project
Division in charge: Health Human Resources Division, Health Human Resources and Infectious Disease Control Group, Human Development Department, JICA	Total Cost : 430 JPY
Period of Cooperation	March 24, 2006 – March 23, 2010
	Partner Country's Implementing Organization: Center for Research and Production of Vaccines and Biologicals (POLYVAC)
	Supporting Organization in Japan: The Kitasato Institute, Research Center for Biologicals
	Other Related Projects: Japan's Grant Aid "The Project for the Construction of the Facilities for Measles Vaccine Production"
1-1 Background of the Project	
<p>The Vietnamese government has implemented the Expanded Program for Immunization since 1981 as effective measures to decrease infant mortality rate and to control infectious diseases. The government has promoted domestic production of EPI vaccines and resulted in producing domestically EPI vaccines other than measles vaccine(MV).</p> <p>Morbidity rate of measles is high especially for children and measles is one of the major causes of child death. Even though the measles vaccination cover rate has been kept as high as 90 %, the number of cases has shown an increasing trend since 1997 and reached 19,000 in 2000. The Vietnamese government has started provision of two doses of measles vaccine per child according to the WHO/WPRO's strategy. Therefore, it is estimated that the domestic demand for the vaccine will increase. On the other hand, international vaccine manufacturers have tended to shift from measles vaccine production to more profitable vaccines production, so there is a concern on stable supply of reasonable measles vaccine. Under these circumstances, domestic production of measles vaccine to secure stable supply is also an important issue for reducing prospective financial burden of the Ministry of Health.</p> <p>The Vietnamese government requested to the Japanese Government for grant assistance on measles vaccine production facility and technical cooperation to produce measles vaccine, which complies with WHO-GMP standard. In response to this, the Japanese Government made decision on construction of measles vaccine production facility as a part of POLIOVAC (currently POLYVAC) by grant aid and on technical cooperation project for strengthening capacity for measles vaccine production (hereinafter referred to as "the Project").</p> <p>The facility had been constructed since September 2004 and completed March 2006. In parallel with this, the Project has started for the purpose of making POLYVAC to be capable of producing measles vaccine complying with Vietnam-GMP, which has met WHO-GMP standard since 24 March 2006 for four years.</p>	

With the support by the Kitasato Institute technical transfer has been in place since July 2006.

This Terminal Evaluation aims to review the progress of the Project, identify its outstanding challenges and confirm the direction and plan of activities after the termination of the Project.

1-2 Project Overview

(1) Overall Goal

Measles Infection Rate in the Socialist Republic of Viet Nam will be decreased from the current level.

(2) Project Purpose

POLYVAC will be capable to produce necessary amount of measles vaccine for use of measles control activities in the Socialist Republic of Viet Nam complying with Viet Nam-GMP, which has met WHO-GMP standard.

(3) Outputs

- ① Staff of POLYVAC acquires appropriate technical skill to produce quality measles vaccine.
- ② Production and quality management meet Vietnam-GMP, which has met WHO-GMP standard.

(4) Input (as of the evaluation)

① Japanese Side

Dispatch of Experts	146 M/M(man/month), 204 times (Estimated numbers as of the end of the Project)
Provided Equipment	35,000 thousands JPY
Training in Japan	12 personnel (including 6 trainee dispatched by Vietnamese Budget)
Local Cost	27,557 thousands JPY (Estimated as of the end of the Project)

② Vietnamese Side

Counterparts	68 POLYVAC staff members
Equipment and Materials	Testing equipment, Equipment for MV manufacturing
Land and Facilities	Measles Vaccine Production Facility (MVPF), Project office in the administration building
Local Cost	Cost for low materials, Personnel cost, Energy bill, Facility maintenance cost, etc.

2. Terminal Evaluation Team

Team Leader:	Dr. Mitsuhiro USHIO	Executive Technical Advisor to the Director General, Human Development Department, JICA
GMP:	Dr. Hiroshi OHARA	Bureau of International Cooperation, International Medical Center of Japan
Cooperation Planning:	Mr. Shinji SATO	Infectious Diseases Control Division, Health Human Resources and Infectious Disease Control Group, Human Development Department, JICA

Evaluation and Analysis: Dr. Yoichi INOUE Consulting Division, Japan Development Service Co., Ltd.	
Period of Evaluation: November 1, 2009 – November 14, 2009	Study Type: Terminal Evaluation
3. Summary of Evaluation Results	
3-1 Achievements	
(1) Output 1	
<p>Activities under Output 1 were largely conducted without delay after the Mid-term Evaluation, and achievement of indicators was satisfactorily completed at the time of the Terminal Evaluation. Efficacy and safety of MV manufactured by POLVAC have been proven in clinical trials, therefore, which is implying technical transfer regarding MV production from seed virus has achieved. Moreover, POLYVAC staff members acquired technical skills of high quality.</p> <p>However, hands-on experiences as a manufacturer of MV is definitely insufficient. Strengthening of practical problem-solving capacity for inexperienced problems, such as abnormality and deviancy from tolerable limits, will be the future tasks. Strengthening of transferred techniques of MV production and data management/analysis will be required to acquire institutional self-sustainability.</p>	
(2) Output 2	
<p>Activities under Output 2 were largely conducted without delay after the Mid-term Evaluation, and achievement of indicators was satisfactorily completed at the time of the Terminal Evaluation, as well as activities under Output 1. Establishment of GMP system moved ahead steadily in POLYVAC as the MV manufacturer, resulting in the launching of MV to Vietnamese market through EPI.</p> <p>However, follow-up and additional guidance will be further required for the proper maintenance of GMP compliance at the commencement of routine manufacturing of MV in POLYVAC. Control of GMP-related documents should be further improved for the obtainment of prequalification from WHO.</p>	
(3) Project Purpose	
<p>The MV manufactured from imported bulk was shipped to the Vietnamese market in August 2009, followed by clinical trials for the verification of its efficacy and safety. The MV manufactured from seed virus is expected to be licensed for Vietnamese market in November 2009 by NRA as well. Moreover, POLYVAC acquired capacity to manufacture MV with sufficient doses for annual domestic demand of 7.5 million. It is suggested that POLYVAC has functioned as an MV manufacturer from these achievements.</p> <p>However, as aforementioned in “Achievements of Outputs”, strengthening of practical problem-solving capacity for inexperienced problems, such as abnormality and deviancy from tolerable limit, will be the future task.</p>	
3-2 Evaluation by Five Criteria	
(1) Relevance: The relevance of the Project is basically high at the time of the Terminal Evaluation.	
<p>In the Vietnamese long-term healthcare policy (2001-2010), the importance of public health and preventive medicine is emphasized. The Vietnamese Government has started provision of booster dose of MV in addition to first dose since 2006 according to the WHO/WPRO’s strategy. Although the MV coverage of two-dose MV immunization was kept as high as 97% in 2008, a significant measles outbreak was observed from the end of 2008. The number of suspected measles cases was more than 16,000 as of</p>	

September 2009, and this is the largest epidemic in the past decade. The Vietnamese Government has higher expectations of the achievements of the Project under the circumstance of the measles outbreak in terms of the increasing MV domestic demand, and the realization of self-supply of MV is currently recognized as a first priority in the Ministry of Health. Therefore, the Project Purpose is highly consistent with the Vietnamese health policy. On the other hand, WHO/WPRO also recommended to the Vietnamese government that providing measles-rubella vaccine instead of monovalent MV during supplementary immunization activities (SIAs) provides protection against rubella and prevention of congenital rubella syndrome. In case that the Vietnamese government adopted the MR vaccine for booster dose, the relevance of the Project might be reduced.

The healthcare cooperation area is regarded as the “improvement of basic social services” under “improvement of society and life, and disparity adjustment” in Japan’s country-by-country aid program for the Socialist Republic of Viet Nam issued in July 2009. Likewise, in the JICA’s country-by-country assistance implementation policy issued in April 2009, infectious disease control is described as follows; JICA emphasizes a long-term relationship with the National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE), and provides assistances for the capacity enhancement and the acceleration of sustainability. JICA considers new assistances according to epidemic situation of the infectious diseases. Therefore, the Project meets the aid policies of Japan as well as JICA since the Project has been implemented with a good relationship with NIHE through regular information sharing and personnel exchange.

(2) Effectiveness: The effectiveness of the Project is generally high at the time of the Terminal Evaluation for the following reasons, while the achievement of technical skills of the staff members in POLYVAC should be further improved.

Achievement of the Project Purpose of “MV manufacturing complying VN-GMP” can be attributed to the achievement of the Outputs of “Improvement of technical skills for MV manufacturing” and “Compliance of VN-GMP standard”. Since the relationship between the Project Purpose and Outputs is logically correct, it is considered that the Project took the most effective approach to achieve the Project Purpose. Furthermore, it is considered that the effectiveness of the Project is high since indicators for the Project Purpose and Outputs are sufficiently fulfilled. Obtainment of capacity to manufacture sufficient amount of MV for domestic demand in Viet Nam would be very challenging as an attainment target in the setting of four-year project period. These results are attributed to the unified cooperation and persistent efforts of all concerned, especially the staff members in POLYVAC and Japanese experts. The number of level-4 staff members has steadily increased as the result of continuous activity of technology transfer.

However, POLYVAC is just standing at the start line as an MV manufacturer, so the hands-on experiences as a manufacturer of MV is insufficient. Practical problem-solving capacity for inexperienced problems, such as abnormality and deviancy from tolerable limit, will only be acquired by practical experiences through the routine business. Though the operational skills for MV manufacturing are achieved to sufficient level, strengthening of transferred techniques of MV production and data management/analysis of various kinds of validation remain as future tasks.

Working groups consisting of representatives from each division, were phased in according to the progress of the Project, as recommended by Japanese experts from the beginning of the Project period. As of the time of the Terminal Evaluation, eight self-organized working groups of Calibration/Validation, Formalin Fumigation, Environmental Pollution Control, Environmental Monitoring, Procurement Control, Risk Management, Document Control and Clinical Trial are functioning for solving various

kinds of problems arising from arising in and out of the Project. The working groups were organized by POLYVAC voluntarily under the indirect support from Japanese experts, and contributed to the achievement of Outputs. Additionally, issuance of certificates of ability to POLYVAC staff members contributed to the clarification of official responsibilities and job description, and boosted motivation.

(3) Efficiency: The efficiency of the Project was generally high at the time of the Terminal Evaluation for the following reasons, even though several unexpected external factors vitiated the efficiency of the Project.

Due to the effective input and the effort by the concerned people, the 2 outputs of the Project were achieved with in a time frame of 4 years.

Dispatch of Japanese experts has been conducted on schedule mostly, and efficiently modified in accordance with progress of the Project activities and the local situation. As for the general outline of experts' activities for technical transfer, necessary MV production-related and GMP-related documents and teaching materials were drafted by experts in Japanese during domestic service in Japan, and translated from Japanese to Vietnamese by national staff members of the Project in Viet Nam. During the period of field activities in Viet Nam, the experts conducted the training and guidance to POLYVAC staff members intensively by using the translated documents and the materials. During the unattended period of Japanese experts in Viet Nam, technical advice and guidance were efficiently continued via communication tools such as international call and e-mail.

On the other hand, The relative electrical shortage is a growing problem amidst the recent significant economical development and industrialization in Viet Nam, especially in Ha Noi. In POLYVAC, power outages have caused frequent stoppages of the production line. Though POLYVAC is capable of producing 7.5 million doses of MV per year at its production rate, it cannot be denied that the frequent power shortages affect the practical production of 7.5 million doses.

(4) Impact: To achieve the overall goal, POLYVAC requires some continuous support. The following positive or negative impacts are confirmed or expected in line with the implementation of the Project.

① Probability of MV production covering domestic demand

Currently, the annual consumption of MV for routine EPI is estimated at 5 million doses. POLYVAC acquired the capacity to manufacture 7.5 million doses of MV per year, which fulfills the domestic demand. According to the significant outbreak of measles in Viet Nam, an ad-hoc and massive EPI campaign is expected to be launched by the Vietnamese government in the near future. Taking the additional consumption necessary for the campaign into account, the current capacity of MV manufacturing of 7.5 million doses per year is not enough.

Important assumption for the achievement of MV self-sufficiency covering domestic demand is a certain magnitude of financial assistance from the Ministry of Health to POLYVAC until it achieves financial independence followed by MV manufacturing revenue stabilization. The Ministry of Health is recognize the needs of support strongly until POLYVAC acquires the prequalification from WHO. Vice-Minister of the Ministry of Health also has great interest in the achievement of the Project from the perspective of infectious disease control in Viet Nam. Therefore, it is expected that the Ministry of Health will provide continuous financial support to POLYVAC.

② Probability of MV export for neighboring countries via UN Agencies

In the usual inspection manner for prequalification, the inspection team from WHO will devote a

substantial amount of time working on the inspections in line with the current WHO-GMP (WHO-cGMP), and will order a certain amount of improvement to the inspected party. In the case of POLYVAC, basic techniques and procedures in regard to validation complying with the GMP standard have just been transferred from the aspect of quality assurance. Several issues also remain such as strengthening of practical problem-solving capacity for inexperienced problems of abnormality and deviancy from tolerable limit, as well as maintenance of transferred technical skills. Therefore, it is suggested that technical assistances, by any means, will be essential for POLYVAC to acquire the prequalification from WHO to export MV products.

An important assumption for the achievement of exporting POLYVAC-made MV products is the accreditation of the six necessary functions of NRA (supervision of clinical trials, GMP inspection, lot release, licensing, laboratory access and post-marketing surveillance). As of the time of Terminal Evaluation, only three out of six functions are at an acceptable level. And, the serious conflict of interest for members of the ethical committee and the licensing committee is a remaining issue of major concern to date. A positive impact is observed for the functional enhancement of NRA functions through the indirect assistance of the Project (described under “Impact” in detail). However, in case of taking into consideration some assistance for activities aimed at the acquisition of the prequalification from WHO, the acquisition of accreditation of NRA functions is one of the important assumptions. JICA should assess the following issue; the aforementioned “conflict of interest” can be a “killer assumption” for the assistance.

Additionally, to export the POLYVAC-made MV product, it is a pre-condition that POLYVAC is a capable of manufacturing a sufficient amount of MV product for export above the fulfillment of the domestic demand. It is expected that POLYVAC is theoretically capable of manufacturing MV products up to 15 million to 20 million doses per year (i.e. around 2.5 times the current production capacity) under the right circumstances. In that case, there are several critical problems such as securing qualified human resources, training and guidance for new personnel, procurement of sufficient materials for MV production, and addition of the freeze dryer that determines the production rate. The electrical power shortage is suspected to be worse than ever before in case of the production increase. In that case, therefore, additional power generator will be required.

- (5) Sustainability: Under the current circumstances, it is difficult for POLYVAC to assure a self-sustainability without continuous assistances by any means.

① Political and Institutional Aspects

The Ministry of Health has particularly large expectations for the impact of the Project outputs on the EPI in Viet Nam, and the Project is afforded top priority on the health agenda in Viet Nam. The Project Purpose is highly consistent with the health policy and principles, especially for the national EPI. Therefore, it is believed that the policies regarding national EPI will be sustained and enhanced. Though POLYVAC has the capacity to manufacture up to 7.5 million doses per year, the more POLYVAC manufacture MV products, the more the size of the overall deficit expand in POLYVAC or the Vietnamese government inversely. Meanwhile, the domestic demand of MV product will increase according to the implementation of nationwide countermeasures such as massive campaign for MV immunization against the measles outbreak taken place currently in Vietnam. Therefore, the Vietnamese government should utilize the MV manufacturing capacity of POLYVAC, acquired though the implementation of the Project, by the allocation of the expenses for purchasing

POLYVAC-made MV products as well as the equipment investment for MV production increase.

To export the POLYVAC-made MV products to the international market through United Nations agencies, it is required for NRA to acquire the accreditation from WHO prior to the application for prequalification of POLYVAC to WHO. In other words, the acquisition of NRA accreditation from WHO is an important pre-condition. Under the circumstances, the Ministry of Health is addressing the functional enhancement of NRA under the leadership of the vice-minister.

② Financial Aspects

The MV from imported bulk has already been launched on the Vietnamese market. The MV from seed virus is expected to be licensed in December 2009 as well. Moreover, POLYVAC has acquired the capacity for a sufficient amount of MV manufacturing, which meets the domestic demand. From the aforementioned achievements of the Project, it is expected that POLYVAC will obtain a certain level of financial independence. However, current manufacturing cost for MV is rather expensive since the prices of raw materials are rising globally, and most of the reagents are still procured from Japan. Therefore, it is required that the Ministry of Health continue financial support to POLYVAC until it becomes capable of operation and maintenance of the facilities and equipment as well as procurement of consumables. As for POLYVAC, it is required to conduct validation to switch over the reagents from Japanese-made to inexpensive products. However, it would be technically difficult for POLYVAC to conduct the validations autonomously due to its lack of experience.

A certain amount of budget should be allocated for additional freeze dryer, private power generator, and hiring of new staff members.

③ Technical Aspects

In the usual inspection manner for prequalification, the inspection team from WHO will devote a substantial amount of time working on the inspections in line with the current WHO-GMP (WHO-cGMP), and will order a certain amount of improvement to the inspected party. In case of POLYVAC, basic techniques and procedures in regard to validation complying with the GMP standard were just transferred from the aspect of quality assurance. Several issues also remain such as strengthening of practical problem-solving capacity for inexperienced problems of abnormality and deviancy from tolerable limit, as well as maintenance of transferred technical skills. Therefore, technical assistances, by any means, will be essential for POLYVAC to acquire the prequalification from WHO to export MV products.

3-3 Conclusions

POLYVAC acquired the capacity for VN-GMP-compliant MV manufacturing of sufficient amounts for domestic demand by the time of the Terminal Evaluation. Setting of a four-year project period was rather challenging to achieve the Project Purpose of practical MV manufacture and launch into the Vietnamese market. Therefore, these achievements showed that a technology transfer with high relevance, effectiveness and efficiency was executed by the Project.

However, the impact of the Project from the aspect of achieving Overall Goal as well as sustainability of the Project cannot be evaluated, since POLYVAC has just started as an MV manufacturer, and also several issues remain to be conquered such as the compliance of GMP standard and practical problem-solving capacity for problems arising from inexperience such as abnormality and deviancy from tolerable limit and so on. According to the aforementioned reasons, the Team concludes that POLYVAC requires assistances to complement its lack of experience as an MV manufacturer aspiring to become an MV exporter as well as

stable self-supply of MV for the domestic demand including the campaigns.

3-4 Recommendations

Based on the review on the achievement of the activities and the outputs of the Project, both sides confirmed the recommendations as follows:

- (1) It is required for the Ministry of Health to continue the procurement of the MV manufactured by POLYVAC in order that they can use the full capacity for Vietnam-GMP-compliant MV manufacturing through the Project and to raise domestic supply for MV rapidly.
- (2) It is needed that the Ministry of Health continue financial support to POLYVAC until it becomes capable of operation and maintenance of the facilities and equipment as well as procurement of consumables independently with the income from MV products.
- (3) POLYVAC is required to conduct validation to switch over the reagents from Japanese-made to inexpensive products one by one for reducing high manufacturing cost.
- (4) NRA is required to enhance its six functions regarding WHO accreditation as soon as possible so that POLYVAC could become an exporter of MV in the near future.
- (5) POLYVAC staffs need to strengthen practical problem-solving capacity for inexperienced problems of abnormality and deviancy from tolerable limit with Japanese experts' support by the end of the Project.
- (6) Since there being no alternative sources of import for Specific Pathogen Free (SPF) eggs causes high manufacturing cost, it is recommended for POLYVAC to keep persistent discussion with concerned Ministries to convince them to approve importing the SPF eggs even when the exporting countries report Highly Pathogen Avian Influenza (HPAI) infection among poultries.
- (7) It is suggested that POLYVAC continues staff training in order to strengthen and maintain the knowledge and skill regarding GMP standard.
- (8) The first version of Vietnam-GMP was released in 2002 and the revised version released in 2004 is currently valid. It will be necessary for the MOH to consider the revision in case of the new recommendation coming from WHO as the compliance with Vietnam-GMP, which has met WHO-GMP standard, is the essential component of the Project.

第1章 終了時評価調査の概要

1-1 調査団派遣の経緯と目的

ベトナム社会主義共和国（以下、「ベ」国と記す）政府は、乳幼児死亡率、5歳未満児死亡率の低減およ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 on Immunization : EPI）を国家プログラムとして実施している。高いEPI接種率をめざす一方で、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、合併症等により主な死亡原因の一つとなっている。「ベ」国のワクチン接種率は、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獲得がされないこと）、および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る。2000年には年間19,000例の麻疹患者が発生するなど7～8年おきに流行しており、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、2005年のWHO/WPRO会議においてPVFおよび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」国政府もこれに基づき2回の定期接種を2006年より開始している。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抑えられた麻疹ワクチン製造から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味の麻疹ワクチンの輸入が可能か懸念されている。したがって、麻疹ワクチンの安定供給のための自国内製造は、国家予算から50%以上が支出されている国家予防接種計画（関係組織）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。

かかる状況のもと、「ベ」国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わる無償資金協力とWHO-GMP（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。これに応じて我が国は、2003年「ベ」国保健省の直轄機関としてワクチン製造を行っていたポリオワクチン研究・製造センター〔Poliomyelitis Vaccine Research and Production Center : POLIOVAC（当時）。後に“POLYVAC”に名称変更〕の一部として麻疹ワクチン製造施設（Measles Vaccine Production Facility : MVPF）を無償資金協力により建設し、そ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に準拠した『ベ』国GMP（VT-GMP）基準に合致した麻疹ワクチンを、『ベ』国の麻疹対策に必要な分量を製造できる能力をもつ」ことを目的に、北里研究所生物製剤研究所の協力のもと本プロジェクトを開始した。

今般、2010年3月のプロジェクト終了を5か月後に控え、プロジェクトの活動の実績、成果を評価、確認するとともに、終了までのプロジェクト活動・終了後の「ベ」国側の活動に対する提

言および今後の類似事業の実施にあたっての教訓を導くことを目的として、本終了時評価調査団を派遣する。

1-2 調査団の構成と調査期間

(1) 調査団の構成

調査団の構成と調査期間は以下のとおりである。

氏名	担当分野	所属	派遣期間
牛尾 光宏	総括	JICA人間開発部	2009年11月5日～11月14日
小原 博	GMP	国立国際医療センター国際医療協力局	11月5日～11月14日
佐藤 真司	協力計画	JICA人間開発部保健人材・感染症対策グループ感染症対策課 企画役	11月5日～11月14日
井上 洋一	評価分析	株式会社日本開発サービス調査部	11月1日～11月14日

(2) 主な調査日程

	日付	曜日	時間	井上団員	牛尾団長、小原団員、佐藤団員
1	11月1日	日	11:00 15:10	成田 (VN955) ハノイ	
2	11月2日	月		<ul style="list-style-type: none"> ・日本人専門家との打合せ・インタビュー ・POLYVAC所長表敬、評価手法・手順の説明 ・専門家、C/Pによる活動概要、現場視察 ・C/Pとの打合せ、インタビュー 	
3	11月3日	火		<ul style="list-style-type: none"> ・日本人専門家との打合せ ・C/Pとの打合せ、インタビュー 	
4	11月4日	水		<ul style="list-style-type: none"> ・日本人専門家との打合せ ・C/Pとの打合せ、インタビュー 	
5	11月5日	木		収集データ分析、評価報告書案作成	11:00 成田 (VN955) 15:10 ハノイ 夕方：団内打合せ
6	11月6日	金	8:30-9:00	JICAベトナム事務所との打合せ	
			10:30-11:00	保健省表敬	
			11:30-12:00	在ベトナム日本大使館表敬 (西野書記官)	
			14:00-14:30	POLYVAC所長表敬	
			14:30-17:00	専門家・C/Pによる活動概要説明	

7	11月7日	土		資料整理	
8	11月8日	日		団内打合せ	
9	11月9日	月	9:30-12:00	JER作成	POLYVAC技術的評価、視察
			14:00-15:00	WHOとの打合せ	
10	11月10日	火	9:00-10:00	NICVBとの打合せ	
			11:00-12:00	NEPIとの打合せ	
			14:00-16:00	POLYVACとの協議（実施プロセス等の確認）	
11	11月11日	水	9:30-16:00	POLYVACとの協議（5項目評価部分、提言部分の確認）	
12	11月12日	木	9:00-11:30	JCC準備	（牛尾団長、佐藤団員）NIHE視察 （小原団員）NICVB視察
			14:00-16:00	POLYVAC所長インタビュー	
14	11月13日	金	9:30-12:00	JCC、M/M署名	
			15:30-16:00	在ベトナム日本大使館報告	
15	11月14日	土	0:10 6:40	ハノイ（VN954） 成田	

1-3 主要面談者

氏名	所属
<「ベ」国側>	
Cao Minh Quang	保健省次官
Nguyen Van Thanh	保健省薬事局副局長
Nguyen Minh Hung	保健省薬事局ワクチン担当官
Nguyen Hong Nhung	保健省薬事局担当官
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
Tran Thi Hong Thuy	POLYVAC製造管理者
Nguyen Nu Anh Thu	POLYVAC品質管理部門長
Nguyen Thuy Huong	POLYVAC品質保証部門長
Nguyen Thi Hong Linh	国立ワクチン生物製剤管理機関（NICVB）副所長
Do Si Hien	国家予防接種拡大計画（NEPI）局長

< 日本側 >	
西野 篤範	在ベトナム日本大使館二等書記官
東城 康裕	JICAベトナム事務所次長
柳川 真司	JICAベトナム事務所所員
Dao Thi Khanh	JICAベトナム事務所所員
荒井 節夫	北里研究所生物製剤研究所総括
李 富雄	北里研究所生物製剤研究所副総括／ワクチン製造管理（1）
田村 美貴	北里研究所生物製剤研究所組織管理（2）
< 国際機関 >	
Jean-Marc Olivé	WHOベトナム事務所代表
遠田 耕平	WHOベトナム事務所EPI担当官

1-4 評価手法

本終了時評価は「JICA事業評価ガイドライン」に準拠して実施し、評価グリッド（付属資料3）を作成のうえ、プロジェクト・デザイン・マトリックス（Project Design Matrix : PDM）をもとにプロジェクト実績と実施プロセスを把握し、妥当性、有効性、効率性、インパクト、自立発展性の評価5項目の観点から評価した。

評価は「ベ」国側より選出された評価委員4名と合同で実施する形式とした。

合同調整委員会（Joint Coordination Committee : JCC）のメンバー構成は、以下のとおりである。

< 日本側 >

調査団員に同じ。（「1-2 調査団の構成と調査期間」を参照）

< 「ベ」国側 >

氏 名	所 属
Dr. Nguyen Dang Hien	Director, POLYVAC
Ms. Tran Thi Hong Thuy	Product Manager, POLYVAC
Ms. Nguyen Nu Anh Thu	Quality Control Manager, POLYVAC
Ms. Nguyen Thuy Huong	Quality Assurance Manager, POLYVAC

1-5 プロジェクトの概要

（1）協力期間

2006年3月24日～2010年3月23日

（2）相手側実施機関

ワクチン・生物製剤研究・製造センター（POLYVAC）

(3) プロジェクトの枠組み

PDM Version 2 (2007年12月19日、JCCにより改訂承認) で示されたプロジェクトの要約 (Narrative Summary) および指標 (Objectively Verifiable Indicators) は以下のとおりである。

<p>スーパーゴール</p>	<p><スーパーゴール> 「ベ」国の子供の健康状態が改善する。 <スーパーゴールに対する指標> 「ベ」国の乳幼児死亡率 (数値目標の設定なし)</p>
<p>上位目標</p>	<p><上位目標> 「ベ」国における麻疹罹患率が現時点よりも低下する。 <上位目標に対する指標> 1. 麻疹に罹患した子供の割合 (数値目標の設定なし) 2. 麻疹ワクチンを接種した子供の数 (数値目標の設定なし)</p>
<p>プロジェクト目標</p>	<p><プロジェクト目標> POLYVACが、WHO-GMPに準拠したVN-GMP基準に合致した麻疹ワクチンを、「ベ」国の麻疹対策に必要な分量を製造できる能力をもつ。 <プロジェクト目標に対する指標> 1. POLYVACにおいて、30万ドース×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。 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 (NRA) により承認される。</p>
<p>成果</p>	<p><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。 <成果1に対する指標> 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 (注: レベル4は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) 1-2. POLYVACの施設およ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。 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。 <成果2> 製造・品質管理がVN-GMP基準に準拠したものとなる。 <成果2に対する指標> 2-1. 稼働時適格性検証 (PQ)、製造工程適格性検証 (PV) が計画通りに実施される。 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。 2-3. VN-GMP基準に適合したGMP関連書類が整備される。</p>

	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。
活 動	<p><活動1></p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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、施設およ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。 4. ワクチンの品質管理に関する技術移転を行う。 <p><活動2></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 原液から製造するワクチンについてPQ、PVを実施する。 2. 一貫製造するワクチンについてPQ、PVを実施する。 3. バリデーション実施体制を整備し、実施技術を移転する。 4. VN-GMP基準に準拠した品質保証機能を整備し、実施技術を移転する。 5. 製造工程、搬出入、保管、受入れ等に関するSOPを作成し、実施する。 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。

第2章 終了時評価の方法

2-1 主な調査項目と情報・データ収集方法

(1) 評価グリッド

実績・実施プロセスの確認と5項目評価を行うための調査項目について、何をどのように実施したらよいか具体的な方法を検討するため、評価設問、必要な情報・データ、情報源、データ収集方法について一覧表で示した評価グリッド（付属資料3）を作成した。

(2) 情報・データ収集方法

情報・データ収集方法については、下記のいずれかの方法で実施した。

文献資料調査	既存の文献・報告書等（事前評価報告書、中間評価報告書、業務進捗報告書等）、プロジェクトが作成した資料、その他関係機関等から調査報告書等を収集。
質問票調査	事前に質問票を作成のうえ、専門家、C/P（POLYVAC）、「べ」国側評価委員、保健省（NRA等）、WHO等に質問票を配布または質問票を用いたインタビューを行い、情報収集。
直接観察	POLYVACで直接観察を行い、ワクチン製造工程、SOP等GMP関連資料の整備状況、記録状況等を確認。
インタビュー調査	プロジェクト関係者〔専門家、「べ」国側評価委員、POLYVACスタッフ、保健省（NRA等）、WHO等〕に対してインタビュー調査を行い、必要な情報を収集。

2-2 評価5項目について

実績と実施プロセス、評価5項目の定義およびPDMとの関係は以下のとおりである。

(1) 実績と実施プロセスの定義

実績	PDMに基づいた投入、成果、プロジェクト目標、上位目標に関する達成度、もしくは達成見込みに関する情報。
実施プロセス	PDMの活動実施状況やプロジェクトの現場で発現する様々な事柄に関する情報。

(2) 評価5項目の定義

妥当性	プロジェクトの目標（PDMのプロジェクト目標、上位目標）が、受益者のニーズと合致しているか、援助国側の政策と日本の援助政策との整合性はあるかといった「援助プロジェクトの正当性」を検討する。
有効性	PDMの「プロジェクトの成果」の達成度合いと、それが「プロジェクト目標」の達成にどの程度結びついたかを検討する。
効率性	プロジェクトの「投入」から生み出される「成果」の程度を把握する。各投入のタイミング、量、質の適切度を検討する。
インパクト	プロジェクトが実施されたことによって生じる直接・間接的な正負の影響を検討する。

自立発展性	援助が終了した後も、プロジェクト実施による便益が持続されるかどうか、自立発展に必要な要素を見極めつつ、プロジェクト終了後の自立発展の見通しを検討する。
-------	---

(3) 評価5項目とPDMの関係

	妥当性	有効性	効率性	インパクト	自立発展性
上位目標	プロジェクト目標、上位目標は、地域のニーズや政府の開発計画などに照らして、評価時においても目標として意味があるか。	プロジェクト目標は達成されたか。成果がその達成にどれだけ貢献したか。		プロジェクトを実施したことにより、どのような直接的、間接的な正、負の影響が現れたか。	プロジェクト終了後も、プロジェクトがもたらした便益は持続されるか。
プロジェクト目標					
成果			投入が成果にどれだけ効率的に転換されたか。より効率的に成果が達成される方法はほかになかったか。		
投入					

第3章 プロジェクト実績概要

3-1 投入実績

3-1-1 「ベ」国側投入実績

(1) C/Pの配置

プロジェクト開始時に43名であったPOLYVACスタッフ数は、生産工程の増加に伴い新規職員採用を進め、中間評価時には59名、終了時評価調査時（2009年11月）には68名に増員されている。うち常駐スタッフは所長を含めて57名（年齢中央値 [範囲] : 27歳 [22～45歳]）であり、プロジェクト目標である年間750万ドースのワクチン製造に必要な十分のスタッフが確保されている。

新規採用スタッフには、下位者に指導が可能（A4）なレベルの職員により適切に職場内訓練（On the job Training : OJT）が実施され、POLYVACスタッフの技術レベルが維持されている。GMP基準についても品質保証（Quality Assurance : QA）部門により継続的な研修が実施されている。

プロジェクト事務所、機材の提供プロジェクト開始当初はMVPF内、2007年9月の事務所棟の完成以降は棟内にプロジェクト事務所用スペースが「ベ」国側より用意され、必要な事務機材類も提供された。

(2) プロジェクト運営費用

無償資金協力準備段階よりこれまでに、「ベ」国側からプロジェクトに割り当てられた予算額総計は約5億2,500万円である。

予算額の推移は以下のとおりである。

年 度	予算額（百万ドン）			JICA精算レート （年間平均）	円換算 （百万円）
	保健省	POLYVAC	合計		
2001-2006	18,790	1,500	20,290	0.0075	152.2
2007	21,500	2,000	23,500	0.0073	171.6
2008	14,500	3,000	17,500	0.0061	106.8
2009	10,500	7,100	17,600	0.0054	95.0
合 計	65,290	13,600	78,890	-	525.6

3-1-2 日本側投入実績

(1) 専門家派遣

本プロジェクトでは長期専門家（業務調整を含む）は配置されておらず、すべて短期専門家派遣である。

専門家の派遣計画は詳細に策定され、おおむね予定通りの派遣が行われた。

終了時評価調査までの専門家派遣実績は以下のとおりである。

年度（JFY）	専門家投入実績	派遣回数
2006年度	50MM	55回
2007年度	52MM	70回
2008年度	29MM	49回
2009年度（10月現在）	11MM	20回
合 計	142MM	194回

（2）機材供与、携行機材

現在までの供与機材、携行機材等の総額は約3,500万円であり、内訳は以下のとおりである。

	内 容	合計（百万円）
供与機材	キャリブレーションおよびバリデーション機器	21.0
携行機材	キャリブレーションおよびバリデーション機器	12.5
その他の機材		1.5
合 計		35.0

（3）本邦研修

2006年度は品質管理（Quality Control：QC）部門の2名に対して、2007年1月から2か月間、北里大学生命科学研究所で「抗体価測定技術」に関する研修を実施した。

2007年度はQA部門1名、QC部門1名の合計2名に対して、2008年2月から1か月間、北里研究所生物製剤研究所で「GMP／バリデーション全般」と「品質管理全般」の研修を実施した。

2008年度の本邦研修はなかったが、「ベ」国独自の予算で、技術部3名、調達部1名、管理部2名の合計6名が、生物製剤研究所でJICAの本邦研修と同等のレベルの研修を3週間無償で実施した。

2009年度は原液製造部門、最終製品部門より各1名の計2名が、北里研究所生物製剤研究所で「原液製造」と「最終製品」の研修を実施した。

（4）在外事業強化費

終了時評価時までの在外機能強化費は、以下のとおりである。

年 度	契約金額（百万円）	精算額（百万円）
2006	5.318	5.172
2007	7.889	7.031
2008	6.668	6.252
2009	7.682	(On going)
合 計	27.557	18.455（2008年度まで）

3-2 プロジェクトの実績

3-2-1 プロジェクト活動実績

各プロジェクト活動の実績は、以下のとおりである。

成果	プロジェクト活動	達成状況
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取得する。	1-1. 輸入原液からのワクチン製造工程を通して、バルク構成、充填、凍結乾燥技術を移転する。	実生産の3分の1の規模（10万ドース/バッチ）でのPVが完了し、第1回目の販売許可を取得した。 2009年8月に「ベ」国EPIへ出荷が完了している。
	1-2. 種ウイルスから原液製造およびその原液を使ったワクチン製造工程を通して、一貫製造技術および品質管理技術を移転する。	一貫製造のPVが完了し、種ウイルスから最終製品までの一貫製造技術の移転が完了した。 この一貫製造によるワクチンを使って、第2回目の臨床試験が6～9月に実施され、安全性と有効性が確認されている。
	1-3. 年間750万ドースのペースでワクチンを製造する技術を移転する。	原液製造は、2週間に1バッチのペースでルーチンの製造を実施しており、最終製品に換算して、年間750万ドース分を生産できる見込みである。 製剤に関しては、10万ドース/バッチから、30万ドース/バッチへのスケールアップ実験が完了し、10月中旬から2か月間で連続5バッチのルーチン製造を行っており、製剤の大量製造の技術移転が完了したことになる。
	1-4. 製品の品質管理に関する技術を移転する。	原液工程、製剤工程およびバリデーションに必要なQC試験はすべて実施され、基本的なQCの技術移転が完了した。
2. WHO-GMP基準に準拠したVN-GMP基準に適合するための体制が構築され、実行される。	2-1. 輸入原液からPQおよびPVを実施する。	製剤工程のPQ、培地充填試験（MFT）、培地調製工程のPQおよびこれに付帯する計測機器の定期的キャリブレーション、QCのバリデーション等を完了した。関連書類も整備、運用され、製剤工程のPV完了し、計画は予定通りに完了した。
	2-2. 種ウイルスからの一貫製造におけるPQおよびPVを実施する。	POLYVACで製造した原液から製剤化までの一貫製造に必要な各種PQおよびPVは、計画通りに完了した。
	2-3. ワクチン製造工程に関するバリデーション技術とPOLYVACのスタッフに対するバリデーション技術能力の向上を確立する。	プロトコル、報告書、SOP等必要な書類の整備を含め、各部門、工程に必要なPQ、MFT、PVを完了した。 定期的キャリブレーションと定期的バリデーションを規定通りに実施している。 現在は、定期的なフォローアップと必要な追加指導を実施している。
	2-4. WHO-GMP基準に準拠したVN-GMP基準に適合するQA機能を確立し、実行する。	各工程に必要なとされる組織体系と人員配置、各種GMP関連書類の整備が適切に構築され運用されている。 2009年11月に一貫製造での麻疹ワクチンに対してNRAより第2回目の販売承認が取得できる見込みであり、GMPの構築、運用の適格性が証明されることになる。

	2-5. ワクチン製造工程、資材の受入れ／製品の出荷、保管、機械の運転・操作、メンテナンス等に必要SOPを作成し運用する。	GMP上、最低限必要とされるSOPが適宜作成され、また、必要に応じて見直しと改訂を行いながら、運用できている。 また、POLYVACの製造管理者の指導のもと、記載内容の標準化も継続的に実施されている。
	2-6. WHO-GMP基準に準拠したVN-GMP基準に適合するために必要なGMP／バリデーション関連書類の作成に関する技術移転を行う。	品質マニュアル、GMP基準書（GMP管理規定、文書管理規定、製造管理、衛生管理、QC）およびGMP手順書（異常逸脱手順書、自己点検手順書、変更管理手順書、教育訓練手順書）が整備された。 実際に運用しながら、現場模擬査察等を通して内容を確認し、必要な改訂を実施している。

注：GMP関連書類の作成実績〔付属資料1. 協議議事録（M/M）のAnnex 8 参照〕

1. GMP関連

GMP関連基準書および関連するマニュアル類は、18種類すべてQA部門に承認され、実際に運用されている。

2. SOP関連

SOPは、2009年8月の時点で、原液製造部門で75種類、最終製造部門で98種類、品質管理生物部門で86種類、品質管理化学部門で86種類、品質管理動物部門で39種類、培地調製部門で58種類、技術部門で33種類、QA部門で18種類、部門共通が31種類、合計524種類が作成され、ほとんどがQAに承認されている。

作成途中あるいは未承認の書類は、機器のメンテナンスSOP等の品質に直接影響しないものである。

3. PQおよびPV関連

PQおよび製造工程全体のPVに係る書類は、すべてQA部門により承認済である。部門別の書類の作成状況は、QC部門23種類、最終製造部門44種類、培地調製部門20種類の書類が作成されている。原液製造部門に関しても、2009年度までに38種類の書類が作成されており、総計は125種類である。また、MFTに関するプロトコルが作成され、実際に運用されている。

3-2-2 プロジェクト成果の達成度

(1) 成果1

中間評価時以降も遅延なく成果1に係る活動が継続され、達成状況も指標を十分満たすものであった。中間評価時以降の予定であった種ウイルスからの麻疹ワクチン一貫製造も技術移転が終了し、臨床試験も有効性、安全性が証明されており、技術的には完成度は高いレベルまで到達している。

しかしながら、麻疹ワクチンに係る製造施設としての実務経験は不足しており、異常・逸脱の認識やその対応などの問題解決に対する実践力の形成は今後の課題である。また、移転された技術が自立的に維持・向上できるレベルには至っておらず、データ分析能力も強化が必要である。

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。」	
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（注：レベル4は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A4レベルスタッフが1人以上配置されている。中間レビュー以降もA4レベルに到達したスタッフの数は各部門とも確実に増えており、レベルアップは図られている。2009年11月時点では、工程数559に対しA4レベルのスタッフ数は延べ695人であり、1工程当たりの人数は1.24人である。 組織として一定水準の製造技術を獲得した状態であり、麻疹ワクチンの製造を実践できるレベルであることは確認されているが、異常・逸脱の発見、その対応などの問題解決能力は実際の経験の蓄積により獲得されるものである。危機管理ワーキンググループも組織されているが、今後の課題であるといえる。
1-2. POLYVACの施設および生産機材のオペレーション、維持管理に関するSOP、機材管理書、機器台帳等が整備される。	<p>「SOP、機材管理書、機器台帳等の整備」そのものはGMP文書システムの作成要件であり、本指標はむしろ成果2に対する指標（活動2-4、2-5、2-6に対応）とすることが適切である。ただし、上記文書に規定されている手順で業務が実施されていることは移転された技術が維持されることを示すものであるため、「SOP等にしたがって業務が行われ、機材管理書等によって機器類が適切に管理されている」として評価する（調査団による指標設定の適切性の検証結果）。</p> <ul style="list-style-type: none"> GMP関連書類、SOP関連書類、バリデーション関連書類について、GMP上必要な文書はほぼ作成されており、規定にしたがって適切に業務が実施され、資機材も適切に管理されている。 GMP基準についてすべてのスタッフが高い理解度に到達しているわけではない。QA部門およびGMPワーキンググループを中心とし、理解度向上に取り組んでいる。
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。	<p>在庫管理はGMP文書システム内で規定されるものであり、本指標は1-2に含まれる。活動にも本指標に対応した活動は含まれていないが、参考として達成度を以下に示す（調査団による指標設定の適切性の検証結果）。</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要な資機材に関しては、調達ワーキンググループを中心として、ほぼ自力で調達できている。PCを使用した在庫管理システムや社内発注に関するSOPも作成され、運用されている。 試薬や原材料の多くは日本からの輸入によって調達されているが、調達ワーキンググループを中心とした取り組みを行い、現在は一部を除いて独自で調達できるシステムを確立している。

(2) 成果2

中間評価時以降も遅延なく成果2に係る活動が継続され、達成状況も成果達成の指標を十分満たすものであった。MVPFとしてのPOLYVACにおけるGMPシステムの構築は順調に進捗し、VN-GMP基準に準拠して製造・品質管理が実施された麻疹ワクチンが「ベ」国内で発売されるに至っている。

しかしながら、ルーチン製造を開始し、適切に運用するには、VN-GMP基準を維持するために更なるフォローアップ、追加指導が必要である。各種GMP関連文書管理についても、今後のWHOによるPrequalification（事前資格審査）を取得するためには更なる向上が必要である。

成果2 「製造・品質管理がVN-GMP基準に準拠したものとなる。」	
指標	達成状況
2-1. PQ、PVが計画通りに実施される。	輸入原液から製造した麻疹ワクチンについては2007年12月に、種ウイルスからの一貫製造により作成された麻疹ワクチンについても2009年4月までに必要なPQおよびPVが完了している。
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"> ・VN-GMP基準に基づいて、定期的にPQ、MFT、PVが実施されている。取得したバリデーション関連技術の定着のために、定期的なフォローアップおよび追加指導が実施されている。 ・バリデーションは定期的実施されており、作業行為としての自立性は得られているものの、収集したデータの分析、解釈は自立できるレベルには到達しておらず、今後の課題である。 ・ワクチン製造コスト削減のための試薬等変更に必要なバリデーション（変更バリデーション）は経験がなく、作業量も膨大となるため、今後の課題である。
2-3. VN-GMP基準に適合したGMP関連書類が整備される。	VN-GMP基準に適合したGMP関連書類が整備されている。現在は最低限の文書管理ができているが、今後も規定にのっとった改訂作業を継続する必要がある。
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。	「VN-GMP基準に適合したSOPが整備され」は、SOPがGMP関連書類に含まれるため、2-3と重複。以降の「それらSOPにしたがって製造が行われる」は、成果1に対する指標1-2で評価しており、本項では記載しない（調査団による指標設定の適切性の検証結果）。

3-2-3 プロジェクト目標の達成度

<プロジェクト目標>

輸入原液から製造されたワクチンは臨床試験での有効性、安全性確認審査を経て、2009年8月に出荷され、投与が始まっている。種ワクチンからの一貫製造によるワクチンについても、2009年9月に確定した第2回目の臨床試験で高い有効性、安全性が確認され、11月頃に販売許

可が得られる見通しである。生産ペースも国内需要を満たすレベルが確保されており、POLYVACが「ベ」国のワクチン製造機関として機能しはじめたことを証明しているものである。

ただし、成果の達成度の項でも述べているが、ワクチン製造業者としての経験はこれから獲得するため、逸脱や異常に対する問題解決能力、データの「分析」能力は自立できるレベルには達していない。

プロジェクト目標 「POLYVACが、WHO-GMPに準拠したVN-GMP基準に合致した麻疹ワクチンを、「ベ」国の麻疹対策に必要な分量を製造できる能力をもつ。」	
指標	達成状況
1. POLYVACにおいて、30万ドース×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"> ・2009年10月時点で、30万ドース／1バッチへのスケールアップ実験は終了し、原液製造に関しても最終製品を目標量製造するためのペースで生産されている。 ・10月中旬より連続5バッチ（150万ドース／2か月）のルーチン製造が開始されており、POLYVACの麻疹ワクチン製造能力に関する技術移転は完結している。
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NRAにより承認される。	WHO-GMP基準に準拠して作成されているVN-GMP基準を満たしたPOLYVAC製麻疹ワクチン（輸入原液より製剤化）がNRAより承認され、発売されている。種ウイルスより一貫製造したワクチンも臨床試験を終了し、早晩、NRAより承認される見通しである。

3-3 プロジェクトの実施プロセス

3-3-1 計画達成度

外部条件により機器の納入の遅れや臨床試験実施スケジュールに遅れが発現したが、各生産工程に対し、予定された活動はマスタースケジュールに沿って期限内におおむね実施され、期待する成果も達成されている。

年間750万ドースの麻疹ワクチン製造も、臨床試験を経て、目標値を達成できるペースで生産が開始されており、期間内にプロジェクト目標は達成される見込みである。

3-3-2 投入実績の確認

日本・「ベ」国双方からプロジェクト運営に必要な投入が実施された。

ワクチン製造施設の立ち上げ、製造技術やGMP基準に関する技術移転を約4年間の短期間で実施する必要があり、北里研究所でバリデーションが確立している原材料、試薬等を使用して技術移転を行っている。そのためワクチンの製造原価は割高となっているが、これまでプロジェクト運営に必要な「ベ」国側の予算措置は取られていた。

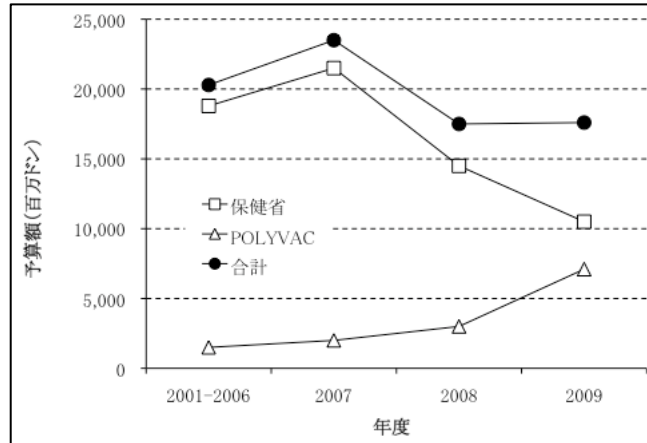


図3-1 「ベ」国側予算の推移

図3-1のとおり、2008年から2009年にかけて「ベ」国側予算の総額は変化していないが、保健省からの予算が減少しているのに対し、POLYVACの予算は増加している。これは保健省がプロジェクト期間内の麻疹ワクチン収入を見込んでいたためであり、POLYVACが自身の予算から本プロジェクトに振り分けた結果である。

3-3-3 実施プロセスの確認

(1) 技術移転

日本人専門家の派遣や現地活動予定は詳細に計画されており、効果的かつ効率的な技術移転がなされている。

日本人専門家とPOLYVACスタッフのコミュニケーションにおいても、プロジェクト開始当初は言語の違いによって、専門用語などの理解に困難な場合があった。その後、ベトナム語での教材が日本人専門家を中心として数多く作成されており、特に衛生保持のため通訳が立ち入ることのできない区域での技術指導に大きな効果が得られており、技術指導には支障のない状態となっている。

また、POLYVACスタッフが自主的に日本語教室や英会話教室を開催しており、円滑なコミュニケーションが図られている。

(2) プロジェクトのマネジメント体制

毎日の専門家間調整会議、POLYVACとの朝礼、夕礼、毎週1回の週例会議（2009年10月29日時点で167回開催）はプロジェクト開始当初より継続されており、成果や情報の共有、意思決定など、プロジェクトの進捗管理に大きく貢献している。専門家不在時も週例会議、朝礼、夕礼は効果的に継続されている。

(3) オーナーシップ・自主性

本プロジェクトではPOLYVACスタッフが主体的に活動を実施することに配慮した技術移転を実施しており、オーナーシップは醸成されている。特に本邦研修を受けたスタッフは、高い意識のもとプロジェクト活動の中心的役割を果たしており、実務レベルのスタッフの技術獲得の意識も高い。

また、問題解決のために部門横断的に組織された8つのワーキンググループはPOLYVACスタッフによって主体的に運営されており、プロジェクト成果の達成に貢献している。

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

本プロジェクトの妥当性は、終了時評価時点においてもおおむね高い。

(1) プロジェクトがめざす効果と「ベ」国の保健計画の整合性

「ベ」国政府は、乳幼児死亡率、5歳未満児死亡率の低減およ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、EPIを国家プログラムとして実施している。2001年に「ベ」国保健省が発表した「長期保健医療政策（2001-2010）」においても、公共医療政策と予防医学の重要性が謳われている。次期長期保健政策においても、麻疹対策を含むEPI事業の推進は「ベ」国の保健政策上、重点分野として位置づけられていることを確認している。

高いEPIワクチン接種率をめざす一方で、EPIワクチン（ポリオ、麻疹、ジフテリア、百日咳、破傷風、結核）の自給体制の整備に取り組み、プロジェクト開始時には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。2012年の麻疹制圧を目標に掲げたWHO/WPROの勧告に従い、「ベ」国においても2006年より2回接種を開始しており、2008年の2回接種率は輸入ワクチンによって97%（WHO報告値）を達成しているが、高まる麻疹ワクチンの国内需要に対し安定供給を維持するには麻疹ワクチンの国内自給の実現が強く望まれている。特に、「ベ」国における麻疹患者報告数は近年低く抑えられていたが、2008年末よりアウトブレイクが観察され、9月までの疑い症例数は約16,000例とここ10年で最大となっている。特に、6歳以下と18～26歳までの年齢群に大きなピークが見られており、WHO/WPROは「ベ」国政府に対して6歳以下を対象とした全国麻疹ワクチンキャンペーン実施、2回接種の時期を小学入学時（6歳）から18か月への変更、青年層を対象とした何らかのワクチン接種の機会供与を提言している。「ベ」国政府も麻疹対策に対する取り組みを強化している。

かかる状況のもと、「ベ」国における麻疹ワクチンの国内需要は大きく高まることも予想され、本プロジェクトに対する期待は非常に大きく、本プロジェクトによる麻疹ワクチンの自国生産の実現は「ベ」国保健省の優先事項の最上位に位置づけられている。「ベ」国の保健政策、特にEPIに関する政策、方針との整合性は現時点においても高く維持されている。

他方、WHO/WPROは、追加予防接種活動（Supplementary Immunization Activities：SIAs）に際し、風疹感染防御および先天性風疹症候群の予防のために麻疹単味ワクチンではなく、MRワクチン（麻疹風疹混合ワクチン）の供給を「ベ」国政府に提案している。これに対し「ベ」国保健省はPOLYVACに対しMRワクチンの製造を求めており、麻疹の単味ワクチン製造の妥当性が将来低下する可能性がある。

(2) 日本の援助政策、JICA国別援助実施方針との整合性

我が国の対ベトナム国別援助計画（2009年7月）に示された重点分野のうち、保健医療分野は「社会・生活面の向上と格差是正」の中の「基礎社会サービス向上」に位置づけら

れる。また、JICAの国別援助実施方針（2009年4月）においても、感染症対策については「これまでの協力相手である国立衛生疫学研究所（National Institute of Hygiene and Epidemiology, Viet Nam : NIHE）との関係を重視しつつ、その能力向上と自立発展性を促進する協力を行うとともに、流行状況に応じ新たな協力を検討する」としている。

本プロジェクトもNIHEとの情報交換や人材交流などを通じた協力関係のもとに実施されており、JICAの援助方針とも合致する。

（3）ターゲットグループのニーズとの一致性

「ベ」国の麻疹患者の死亡率は他の西太平洋地域諸国に比較して高い。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、一次性ワクチン効果不全（PVF）および二次性ワクチン効果不全（SVF）の増加により、1997年を境に患者の増加が見られ、7～8年おきのアウトブレイクが認められている。「ベ」国政府はWHO/WPROの戦略に応じて2006年より2回接種を導入しているが、上記の通り麻疹患者報告数は2009年に入り著しく上昇してきており、小児のみならず青年層に対する有効性および安全性の高いワクチン接種の必要性は高い。したがって、2006年より開始された2回接種規定の維持によるSVF解消に対する「ベ」国市民のニーズは依然として高い。

また、本プロジェクトで製造するワクチンは耐熱性であり、PVFの解消にも貢献する。

（4）援助実施方法の適切性

本プロジェクトは、無償資金協力事業「麻疹ワクチン製造施設建設計画」の延長線上にある技術協力プロジェクトであり、ハード+ソフトの一貫性のある効果的な援助形態となっているため、POLYVACを直接裨益対象者とするものの適切性は高い。

また、同事業は将来的な麻疹ワクチンの自国生産のみならず近隣諸国への麻疹ワクチン供給も意識したものであり、2002年から2005年までの間にWHO、JICAの研修事業として通算18名のPOLIOVACスタッフ（POLYVACの旧名）が北里研究所で研修を受けている。本プロジェクトにおいてもそれら研修員が本プロジェクトにおいても中心的な役割を担っており、人材の有効活用という観点からもPOLYVACを実施機関とするものの妥当性は高い。

4-1-2 有効性

本プロジェクトの有効性は以下に示す理由からおおむね高いと判断されるが、技術獲得の到達度は不十分な点がある。

（1）プロジェクト目標の達成度

成果1の「製造技術の向上」と成果2の「GMP基準の遵守」は、「VN-GMP基準に準拠した麻疹ワクチンの製造」のための両輪となるため、設定された成果は論理的に正しく、プロジェクト目標達成のために最も効果的なアプローチが取られたと考えられる。成果、プロジェクト目標ともに設定された指標は達成しており、有効性の高いプロジェクトが実施されたと考えられる。実際に、機器の導入から様々なバリデーション作業、GMP文書システムの構築とスタッフの教育訓練、すべての製造工程における操作技術移転、品質保

証システムの構築、臨床試験の実施（プロジェクト活動対象外）のすべてを満足させ、「ベ」国の国内需要を賄える生産能力を獲得することは、4年間での到達ラインとしては高い目標であったと考えられ、日本・「ベ」国のプロジェクト関係者の努力の賜物であると考えられる。A4レベルに到達したスタッフの数は各部門とも確実に増えており、レベルアップは図られている。2009年11月時点では、工程数559に対しA4レベルのスタッフ数は伸べ695人であり、1工程当たりの人数は1.24人である。

しかしながら、POLYVACは麻疹ワクチンの製造業者としてはスタートラインに立ったばかりであり、経験不足な状態であることは否めない。異常・逸脱の対応をはじめとする問題への対応能力の獲得は、ルーチン製造が開始され経験を通じて獲得できる能力である。また、操作技術レベルは完成度の高いレベルまで到達しているものの、バリデーション等のデータ分析についてはより一層の強化が必要な課題として残されている。

（2）外部条件

プロジェクト全期間を通してC/Pの離職・異動はプロジェクト活動の実施やPOLYVACのワクチン製造そのものに対しての影響は認められなかった。

しかしながら、POLYVACスタッフは20代の女性が主力であり、出産等の事情により長期休暇を取得するケースが増えてきており、部門内引き継ぎや追加採用、新入職員に対する教育訓練の重要性は高まってきている。

（3）有効性に対する促進要因

1) ワーキンググループ

POLYVACは、専門家の提言を受け、初年度からプロジェクトの進捗に合わせて必要なワーキンググループを立ち上げ、現在8つのグループ（キャリブレーション／バリデーション、ホルマリン燻蒸、環境汚染管理、環境モニタリング、調達管理、危機管理、文書管理、臨床試験）が活動を行っている。POLYVAC内部からリーダーとサブリーダーを選出し、リーダーがプロジェクトの進捗に合わせて、定期的、不定期的に会議を開催し、問題点の解決、部門間の情報共有等を、日本人専門家のアドバイスのもとPOLYVACが主体的に実施しており、プロジェクト成果の達成に貢献している。

2) 認定証の発行

内部格付けシステムによりスタッフの業務レベルの認定を行っており、責任や職務内容の明確化に貢献しているだけでなく、各スタッフのモチベーション向上にも貢献している。

（4）有効性に対する阻害要因

有効性に対する阻害要因は認められなかった。

4-1-3 効率性

一部効率性を阻害する外部条件が発現したものの、本プロジェクトで実施された活動の効率性はおおむね高いと判断される。

4年間という限られた期間内で麻疹ワクチン製造技術移転、製造・品質管理がVN-GMP基準

に準拠したものになるという2つの成果を達成できたのは効率的な投入、関係者の努力による
ところが大きい。

(1) プロジェクト活動の進捗管理

専門家派遣合計期間はほぼ計画通り消化されたが、期間とタイミングはプロジェクトの
進捗や現地の事情により適宜調整され、効果的な投入が実施された。

業務の振り分けについては、製造関連およびGMP関連文書や教材のドラフトが国内配
置期間に日本語で作成され、「ベ」国にてベトナム語に翻訳された。現地派遣期間中は翻
訳された各種文書を用いて技術指導が集中的に実施された。日本人専門家不在時にも、電
話やe-mailなどの通信手段を用いて、効率的な技術指導が実施された。

上記事項は中間評価時に確認されているが、プロジェクトの全期間を通して継続され、
効率性は中間評価時以降も維持されていた。機器納入の遅れや臨床試験実施の遅れにより
活動計画より若干の遅れ（下記、「効率性に対する阻害要因」を参照）があったが、終了
時評価調査時点では成果およびプロジェクト目標に対する指標はほぼ達成できている。

(2) 既存のリソースとの連携

NIHEには、感染症対策に関するJICA技術協力プロジェクトが実施されている。NIHEと
は適宜情報交換を行っており、技術者1名をPOLYVACに1か月間受け入れ、無菌室にお
けるバリデーション関連技術の指導が実施されており、良好な協力関係が継続されていた。

また、東南アジア地域で唯一のWHO-GMP基準に適合したワクチン製造業者であるイン
ドネシア国のビオファルマによって、生産工程や文書作成について講義や技術指導が、
2005年から2007年の間に計5回実施されている。

(3) 効率性に対する促進要因

1) 教材（用語集）の作成

技術指導を実施するには日本人専門家とPOLYVACスタッフが適切にコミュニケーション
を取る必要があるが、プロジェクト開始当初は言語の違いが障壁となった。プロ
ジェクトでは通訳を雇用し、日本語、ベトナム語、英語の用語集を段階的に整備し、
円滑なコミュニケーションに大きく貢献している。特に、衛生保持のために通訳が立
ち入ることのできない区域で実施される技術指導には大いに活用され、技術移転の効
率性を大きく高めている。

2009年8月までに作成された教材は、品質管理部門112種類、最終製造部門199種類、
培地調製部門88種類、原液部門133種類の合計532種類にのぼる。

2) 日本語教室の開催

POLYVACが業務時間外に自主的に開催する日本語教室が実施されており、新人スタ
ッフの多くが参加している。北里研究所はプロジェクト事務所のナショナルスタッフ
を講師として派遣し、側面支援を実施している。

3) 継続的な情報共有システムの構築

毎日の専門家間調整会議、POLYVACとの朝礼、夕礼、毎週1回の週例会議（2009年
10月29日時点で167回開催）はプロジェクト開始当初より継続されており、成果や情報

の共有、意思決定など、プロジェクトの進捗管理に大きく貢献している。専門家不在時も週例会議、朝礼、夕礼は効果的に継続されている。

また、専門家不在時にもe-mail等での通信手段を用いて適切に業務指示や問題解決などが実施できる体制が構築されており、効率性を向上している。専門家からのレスポンスは非常に早く的確であると、POLYVACは高く評価している。

(4) 効率性に対する阻害要因

1) 機器納入の遅れ

「ベ」国側のプロジェクト承認の遅れにより、キャリブレーション、バリデーション機器の納入に遅れが生じた。それに伴いプロジェクトは予定された内容の一部を実施することができなかったが、一部は北里研究所の自己負担によるレンタル機器での対応により、全体的な活動の進捗に大きな影響が生じることは回避された。

2) 臨床試験実施の遅れ

NRAの体制整備の遅れから、輸入原液から製造した麻疹ワクチンの第一回目の臨床試験の実施が約半年間の遅延が生じた。また、種ウイルスからの一貫製造で製造したワクチンについても、臨床試験実施方法について「ベ」国倫理委員会から国際標準に定めのない指摘事項があり、試験実施に約1か月の遅延が生じた。

臨床試験は「ベ」国側が独自に実施するものであり、プロジェクトでは直接関与しないものの、外部者としての働きかけによって遅れたとはいえ適切に実施され、期間内のプロジェクト目標は達成できる見込みである。

3) 停電の影響

近年著しく工業化の進む「ベ」国では、相対的な電力不足の問題が深刻化している。そのためPOLYVACにおいても停電が頻発し、生産ラインをしばしば停止せざるを得ない状況が発生した。

POLYVACは年間750万ドースのペースで生産する能力は獲得しているが、実際に停電による影響が生じる可能性も否定できない。早期の根本解決は望めないことから自家発電機の増設なども検討する必要性が生じている。

4-1-4 インパクト

プロジェクトの実施に伴い、以下のようなインパクトが確認または予測される。

(1) 上位目標の達成見込み

2回接種導入による財政的側面からの接種率維持の懸念はあるものの、プロジェクト目標である「POLYVACが麻疹ワクチンを十分量製造できるようになること」と、上位目標の「麻疹罹患率が現時点よりも低下すること」との直接的な因果関係は成立せず、乖離が認められる。

しかしながら、無償資金協力「麻疹ワクチン製造施設建設計画」の無償基本設計調査時には、既に「自国産麻疹ワクチンの安定供給」が直接的効果として「近隣諸国への麻疹ワクチン供給」が、施設運営が軌道に乗り、「ベ」国独自に必要な機材の増設を行うことを前提とした間接的効果として期待されていたことから、本プロジェクトでは国連機関を通

じた輸出のためのWHO prequalification取得までを視野に入れた活動を実施している。

したがって、上位目標の達成見込みは関係者の合意のうえ、以下に示した（２）および（３）の２点について評価する。

（２）「ベ」国における麻疹ワクチンの国内自給見込み

本プロジェクトの実施によりPOLYVACは年間750万ドースの麻疹ワクチン生産能力を獲得している。「ベ」国では2006年から２回接種を開始しているが、ルーチン接種の必要量は年間500万ドース程度と試算されており、ルーチン接種に関しては国内需要を満たしている。2009年の麻疹アウトブレイクによって大規模なキャンペーンの実施が予想されるが、キャンペーンでの使用量も考慮すれば、現状では100%の自給率の達成は困難である。

（３）POLYVAC製麻疹ワクチンの国外輸出認可の見込み

POLYVAC製麻疹ワクチンを輸出するには、輸出のためのワクチンを国内需要を満たしたうえで十分生産する能力をPOLYVACが有していることが前提条件となる。現在の麻疹ワクチン生産能力は750万ドースであるが、条件さえ揃えば、理論上は年間約1,500～2,000万ドース（現状の約2.5倍程度）まで増産することは可能と推察される。しかしながら、人員の確保とその教育訓練、原料等の調達、生産ラインの律速段階である凍結乾燥機の増設など、輸出できる程度の生産量を確保するには多くの問題がある。また、生産量を増加させた場合は電力不足による影響がこれまで以上に深刻となる可能性があり、発電機等の対応が必須である。

国外輸出の前提条件となるWHOによるPrequalification取得に際しては、WHO査察チームが一定期間POLYVACに滞在し、最新のWHO-GMP基準にのっとり膨大な改善指摘を行う。GMP／バリデーション技術に関しては、品質保証の観点から最低限の技術移転が終了した段階であり、各種文書の改訂や整備、異常・逸脱などの問題解決能力の向上、移転した技術の定着などは今後の課題として残されており、Prequalificationを自立発展的に取得することは困難であると考えられる。したがって、何らかの継続支援の必要性が示唆される。

（４）上位目標到達までの外部条件

１）麻疹ワクチンの国内自給見込みに対して

「POLYVAC製麻疹ワクチンの国内自給」を達成するための外部条件としては、POLYVACの麻疹ワクチンによる収入が安定し、財政的な自立が可能となるまで、保健省等による財政的支援が継続されることが考えられる。

保健省はSecond PhaseとしてWHO qualificationの取得に至るまでの必要性を強く認識している。また、保健省副大臣も感染症対策の観点から本プロジェクトの成果に強い関心を寄せており、国産ワクチンの優先使用を関係当局に指示するとともに、POLYVACに対しても製造コスト削減への一層の努力を行うように依頼している。したがって、保健省からPOLYVACに対する財政的支援が継続される可能性は高い。

２）POLYVAC製麻疹ワクチンの国外輸出見込みに対して

「POLYVAC製麻疹ワクチンの国外輸出」を達成するための外部条件としては、NRA

が備えるべき6つの機能（臨床試験監督、GMP審査、ロットリリース、許認可、リファレンスラボへのアクセス、市販後副作用サーベイランス）について、WHOによる認証（Accreditation）が必要である。NRAの機能強化はWHOが指導を行っているが、現時点でWHOの模擬審査のパスラインをクリアしているのは3つのみで、思うように機能強化が進んでいない状況であった。また、倫理委員会、許認可委員会のメンバーの利益相反（Conflict of Interest）も現時点では解決されていない。

本プロジェクトを通じてNRAの機能強化に対して正のインパクトが確認されているが、WHO prequalificationを取得し、「ベ」国製麻疹ワクチンの国外輸出に至るためにはNRAのWHOによる認証の取得が非常に重要な外部条件となり、場合によってはキラーアサンプション（Killer Assumptions）となる可能性を孕んでいる。

他方、WHOからの短期コンサルタントによる計4回の訪問・支援が実施されており、少しずつであるが改善が認められている。保健省副大臣を中心として対策を進めている状況であり、今後の機能強化や組織の正常化の進捗に注視していく必要がある。

（5）その他のインパクト

1）麻疹制圧に対するインパクト

国際基準をクリアした有効性、安全性の高い麻疹ワクチンが安定的に国内自給できるようになれば、「ベ」国における麻疹制圧に大きく貢献する。

また、国外輸出が可能となれば、近隣諸国に対しても同様のインパクトが期待できる。

2）「ベ」国における医薬品製造に対するインパクト

本プロジェクトを通じて、「ベ」国では比較的新しい概念であるGMP基準をPOLYVACに導入した意義は大きく、「ベ」国医薬品製造業者に対して良質な参考事例となる。

ただし、GMP基準を他の医薬品製造業者に適応するには技術的、財政的問題が多くあり、「波及効果」を期待するのは困難である。各医薬品製造業者の自助努力だけでなく、プロジェクト成果の「普及」を推進する「ベ」国政府の強いコミットメントが必要である。

3）NRAの機能強化に対するインパクト

NRAの機能強化に対してはWHOの支援が継続されているが、これまで思うような進捗が見られなかった。本プロジェクトは要請に基づいてWHOのNRA機能強化支援に対して側面支援を実施し、課題は残されているもののNRAの機能が大きく改善された。このことはWHO本部、WPROからも高い評価を受けている。

4）感染症対策に対するインパクト

本プロジェクトの実施を通して、プロジェクトはPOLYVACのみならず「ベ」国政府や保健省とも強固な信頼関係が築かれている。新型インフルエンザ等の新興感染症は人類の脅威であり、地球規模課題（Global Issues）として取り組む必要があるが、POLYVACが信頼性、協力可能性の高い施設として成長したことは、我が国の地球規模課題である感染症対策への戦略的な意義は大きい。

5）臨床試験実施によるインパクト

保健省職員は臨床試験実施監督の経験が少なく、GCP（Good Clinical Practice：医薬

品の臨床試験の実施に関する基準) にのっとり臨床試験の実施を通じて多くの知識、経験が得られたとして、本プロジェクトを高く評価している。

4-1-5 自立発展性

現状では、何らかの継続的な技術支援なしにPOLYVACが自立的に発展することは困難である。

(1) 政策・制度的側面

「ベ」国保健省の本プロジェクトに対する期待は非常に大きく、本プロジェクトによる麻疹ワクチンの自国生産の実現は「ベ」国保健省の優先案件の最上位に位置づけられている。「ベ」国の保健政策、特にEPIに関する政策、方針との整合性は現時点においても高く維持されており、今後も継続・強化される見込みは高い。しかしながら、現在の推定される麻疹ワクチン必要数である500万ドースのうち、2回目の追加接種に使用する250万ドース分はGAVIアライアンス（GAVI Alliance : GAVI）からの支援により購入している。自国負担分の250万ドースは、POLYVACより「ベ」国政府が段階的に購入予定であるが、現状では、GAVI支援が終了する予定である2011年までのPOLYVACの収入は250万ドース分である。POLYVAC製麻疹ワクチン製造コストは現在赤字の状況であり、政府購入量が増えれば政府あるいはPOLYVACの財政的負担は大きくなる。他方、今後麻疹ワクチンの必要量は、現在の国内アウトブレイク対策により大きく増えることが必至であり、「ベ」国政府は、今次協力により麻疹ワクチン製造能力を有するに至ったPOLYVACからのワクチン購入や増産のための設備投資等、POLYVACの麻疹ワクチン製造能力を積極的に活用することが求められる。

麻疹ワクチンの輸出にはNRAのWHOからのprequalificationを取得する必要がある。したがって、POLYVACのWHOに対するPrequalification申請に先立ってNRAがWHOからの認証を取得することが重要な前提条件となるが、保健省はNRA機能強化のために、保健省副大臣を中心として取り組みを実施中である。

(2) 財政的側面

原液からの麻疹ワクチンは既に販売され、種ワクチンから一貫製造した麻疹ワクチンも早晚、販売許可が取得できる見込みであり、POLYVACは年間750万ドースの生産能力を獲得している。したがって今後、麻疹ワクチンによる収入により財政的自立がある程度期待できるものの、世界的な資源高騰の影響や、現在も多くの試薬が日本から調達されていることなどから、製造原価が割高となっているのが現状である*。麻疹ワクチン販売の収入から製造施設、機材の維持管理および消耗品等の調達が可能となるまでは、保健省等からの財政的支援が継続されることが必要である。

POLYVACにおいても、製造原価削減のために安価な試薬やキット類への「変更バリデーション」を実施する必要があるが、技術的に独自で「変更バリデーション」を実施するレベルには到達していない。

また、麻疹ワクチンの国外輸出をめざした場合、凍結乾燥機の増設や自家発電機、新規スタッフの雇用などの予算措置も必要となる。

*現在の製造原価（政府試算で1ドース当たり7,420VND）は、輸入ワクチンの購入価格と同等の額に設定された流通価格（1ドース当たり5,469VND）よりも大幅に高額となっており、1ドース当たり約4,000VNDの赤字となっている。

（3）技術的側面

WHOによるPrequalificationの取得に際しては、WHO査察チームが一定期間POLYVACに滞在し、最新のWHO-GMP基準によって通常は膨大な改善指摘を行う。GMP／バリデーション技術に関しては品質保証の観点から最低限の技術移転が終了した段階である。POLYVACには、各種文書の改訂や整備、異常・逸脱などの問題解決能力の向上、移転した技術の定着などの課題が残されており、Prequalificationを自立発展的に取得することは困難であると考えられ、何らかの継続支援が必要である。

（4）総合的自立発展性

POLYVACは、国内自給に必要な分量の麻疹ワクチンを製造できる能力は獲得しており、プロジェクト目標は達成されている。しかしながら、実務経験の獲得やそれを通じた問題解決能力の向上は、今後POLYVACが現在と同レベルの品質を確保しつつ、継続的に麻疹ワクチンを国内自給できるよう製造していくうえでの課題である。

現在、「ベ」国側より継続支援に係る要請がなされているが、上記懸案の解決には「ベ」国が長期保健医療政策に照らし、財政的支援を含んだ形でPOLYVACの麻疹ワクチン生産活動を継続的に支援することや、POLYVACのWHOからのPrequalification取得および国外輸出の前提となるNRA機能強化を促進することが必要である。これらの取り組みなくしては、実用的な技術として現在のレベルを維持することは期待できるものの、麻疹ワクチン製造業者として自立的に発展向上していくことは困難であると思料される。

さらに、ワクチン製造業者として必要な能力（原価管理、生産管理、物流計画、購買管理など）の技術移転は残された課題の一つである。

4-2 結論

本プロジェクトの実施によって、POLYVACはVM-GMP基準に沿った麻疹ワクチンの製造を開始し、国内需要を満足させるレベルの生産量を獲得している。4年間という短期間で実際のワクチン製造、販売が実現されたことは、「ベ」国のEPI事業に大きく貢献するものであり、妥当性、有効性、効率性の高い技術協力が実施されたといえる。

しかしながら、POLYVACは麻疹ワクチン製造業者として今まさにスタートしたばかりであり、GMP基準の遵守や異常・逸脱への対処などの問題解決能力には課題が残り、上位目標達成見込みとしてのインパクトや自立発展性は、現状では高いとはいえない。麻疹ワクチン製造業者としての経験不足を補い、キャンペーンを含む国内需要に対する安定供給や将来的な麻疹ワクチン輸出国となることをめざした場合には、何らかの継続支援が必要であると結論づけられる。

4-3 団長所感

（1）「ベ」国初となるWHO-GMP基準に準拠したVN-GMP基準をPOLYVACに導入した意義は大きい。しかも4年間という比較的短期間で同基準にのっとった麻疹ワクチンの製造・販売

まで実現できたことは、本プロジェクトに関係した日本人専門家とPOLYVACスタッフの日々の努力の積み重ねによるところが大きかったものと思料する。

- (2) 本プロジェクトに先行する無償資金協力（建設計画）のプロジェクト目標が「WHO-GMP基準（WHOの製造管理および品質管理基準）に適合する麻疹ワクチンが製造され、麻疹ワクチンの安定供給が図られる」となっており、本プロジェクトでも「POLYVACが、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』国の麻疹対策に必要な分量を製造できる能力をもつ」をプロジェクト目標としていることから、PDM等文書に明記されてはいないものの、これら一連の我が国の協力は将来的にはPOLYVACで製造される麻疹ワクチンが国外へ輸出可能になることが望ましいという共通認識のもと実施されている。そのような状況に到達するためには、「ベ」国によるNRAの機能強化やPOLYVACに対する追加的な機材整備等「ベ」国の自助努力が欠かせない。「ベ」国の自助努力を側面支援する観点から、日本が何らかの支援を検討することは可能と考える。
- (3) 過去においては麻疹ワクチンの2回接種制の導入に対する推奨、また2009年の麻疹アウトブレイク対策としてのMRワクチン接種の推奨など、「ベ」国が進める麻疹対策においてWHO/WPROが果たす役割・発言力は極めて大きい。本プロジェクトと密接な関連にあるNRAの機能強化についてもWHO/WPROが「ベ」国に対して適切な支援を行うことで、本プロジェクトの成果がより一層発展する可能性がある。東南アジア地域全体の感染症対策を推進する立場から、「ベ」国における麻疹ワクチン製造支援を我が国に対して働きかけたWHO/WPROの支援に期待したい。
- (4) 現在の「ベ」国における麻疹ワクチンの国内需要は、POLYVACで製造する分（約250万ドース）とGAVIの支援によるワクチン供与分（約250万ドース）でほぼ満たされている。しかし、最近の「ベ」国北部地域における麻疹のアウトブレイク（約16,000件の発症を確認）を受けてWHO/WPROから麻疹ワクチン接種キャンペーン実施に関する提言が行われたり、GAVIの支援が2011年で終了する予定であることから、今後麻疹ワクチンの国内需要が増加する可能性がある。本プロジェクトによってPOLYVACが年間750万ドースまで麻疹ワクチンを製造できる能力を獲得していることから、「ベ」国には麻疹対策におけるワクチンの国内自給率を高める方策をぜひ検討してもらいたい。

第5章 GMPの現状

5-1 「ベ」国におけるGMPの現状

5-1-1 WHO-GMP

GMPとはワクチン、生物製剤などの安全性を含む品質保証の手段として、製造設備およびその品質管理・製造管理について事業者が遵守しなければならないことを明確にしたものである。製品が一貫して製造され、その使用目的に適合し、製造承認によって求められるような品質規格に統制されていることを保証する品質保証の一部と考えることができる。

製造所の建物、敷地、機材設備、施設、原料の保管、流通、製造、加工工程、品質管理、工程管理、包装、最終製品の品質検査、保管、従業員の衛生管理などが対象となり、これらが標準化され基準を満たしていることが求められる。

GMPの規範はWHOにより勧告されており（WHO-GMP）、各国におけるGMPはWHO-GMPに準拠して制定されている。WHO-GMPが最初に勧告されたのは1969年で、その後見直しや改定が行われて現在に至っている。WHO-GMPは時代に合わせて常に進化する「オープンエンドの基準」であり、WHOによる審査はWHO-cGMPを適用することになっている〔最新（Current）のcが付いた表現となっている〕。

5-1-2 「ベ」国におけるGMPの概要

VN-GMPはWHO Technical Report Series No.822とNo.823（1992年）に記載された勧告を基盤に、2002年12月31日制定された（WHO-GMPに準拠して制定されたといえる）。その後、WHO 勧告の改訂に従って2004年に改定され、現在に至っている。内容的には基盤となったWHOの勧告とほぼ同じであるが、本プロジェクトではさらに最新の知見を加味して、GMPを遵守した業務が実施されている。POLYVACにおいて実施しているGMPはWHOの最新勧告を満たしていると考えられる。

NRAによるGMP審査は1998年より部分的に実施されていたが、2003年からはWHOの協力を得て運用が開始された。2007年にGMP審査の主幹機関が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）から保健省薬品管理局に移管された。2007年までは合格した製造機関は皆無であったが、2008年に初めて国営3ワクチン製造会社（POLYVAC、IVAC、VABIOTEC）が合格した。

VN-GMPは以下の項目から構成されている。

人員、建物・機材、生産、汚染・雑菌混入の防止、工程操作、包装、衛生、滅菌、無菌製品の仕上げ、ラベル添付、文書化、試薬・培地、品質保証および品質管理、バリデーション、キャリブレーション、苦情・欠陥製品の回収、内部検査、契約と分析。

必要な組織、手順、工程、資源、品質保証を確立し、これらに関するすべての活動を文書で明記することが骨子であるといえる。

5-1-3 POLYVACにおけるGMP遵守の現状

（1）組織、人員等

POLYVACにおけるGMP管理組織は、所長の下に品質保証（QA）、品質管理（QC）、生産管理（Production Management : PM）の3部門から構成されており、それぞれ以下の

業務を担当している。

- ・QA：文書管理、バリデーション、登録、製品出荷、教育・研修、苦情・欠陥製品対策
- ・QC：免疫検査、動物検査、物理化学検査、生物検査
- ・PM：各工程実施・管理、麻疹ウイルス原液生産、培地生成、最終産物

POLYVAC全体のスタッフ数はプロジェクト開始時点では43名であったが、その後逐次増員され、2009年11月現在68名である。この数はGMPに準拠して業務を実施するうえで必要数を満たしている。必要な人員を確保し、プロジェクト支援によるトレーニングを実施した結果、現在各工程につき最低一人はレベル4（自分で業務を実施でき、他人にも教えられる）に達している。清潔度やバイオハザードに従ったワクチン製造施設内区画区分、環境管理、スタッフの健康管理は厳密に実施されている。滅菌消毒法や無塵服の着用などについても適切に実行されている。

(2) 文書管理

POLYVACでは、GMP関連文書は以下の3つのレベルに分類されている。レベルA、Bに関しては毎年、レベルCに関しては隔年改訂が行われる。

- ・レベルA：品質マニュアル、文書管理規定書、GMP規定書
- ・レベルB：バリデーションマスタープラン、GMP標準文書
- ・レベルC：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、各種台帳、報告書、GMP関係の教育資材等

文書管理の担当部署はQA部門であり、主要文書はQA部門のオフィスに適切に保管、管理されている。SOPなどは各工程にも常備されている。GMP関連基準書および関連するマニュアル類は、18種類すべてQA部門に承認され、実際に運用されている。

SOPは、2009年8月の時点で、原液製造部門で75種類、最終製造部門で98種類、品質管理生物部門で86種類、品質管理理化学部門で86種類、品質管理動物部門で39種類、培地調製部門で58種類、技術部門で33種類、QA部門で18種類、部門共通が31種類合計524種類が作成され、ほとんどがQAに承認されている。2009年8月までに作成された教材は、品質管理部門112種類、最終製造部門199種類、培地調製部門88種類、原液部門133種類の合計532種類にのぼる。文書類は実際に運用しながら、現場模擬査察等を通して内容を確認し、必要な改訂を実施している。

(3) キャリブレーション、バリデーション

キャリブレーションは計器や装置が許容誤差範囲であることを標準機器を使用して計画、実行、報告する作業であり、機材ごとに実施され、得られたデータをもとに報告書が作成されている。

バリデーション（検証）は工程や方法を科学的根拠、妥当性をもって設計し、それが初期の目的通りに機能していることをシステマティックに検証し、文書化することであり、工程ごとに実施されている。DQ（Design Qualification：設計時適格検証）、IQ（Installation Qualification：据付時適格性検証）、OQ（Operational Qualification：稼働時性

能適格性検証)、PQ (Performance Qualification:稼働時適格性検証)、PV (Process Validation:製造工程適格性検証)の5段階で構成されている。

これらを実施するために必要な文書類(各部署、工程に必要なプロトコール等)は予定通り整備され、取得したバリデーション関連技術の定着のために、定期的なフォローアップおよび追加指導が実施されている。

(4) VN-GMP基準を遵守した麻疹ワクチン製造

POLYVACにおけるワクチン製造はVN-GMPに則して実施されている。無償資金協力で既にDQ、IQ、初回のキャリブレーションおよびOQが実施され、施設面での認可(Facilities Licensing)を得た。

技術協力プロジェクト開始後、輸入原液を使用したワクチン生産が開始され(輸入バルクワクチン)、2007年にキャリブレーション、PQ、MFTを経てPVが実施された(2007年12月)。これらを実施するために必要な文書類(総数125)が整備され、それらは必要な改定を実施しつつ現在も使用されている。その後、VN-GMP基準に基づいて、定期的にキャリブレーション、PQ、MFT、PVが実施されている。

2008年に北里研究所から供給されたSeed Virus(麻疹ウイルス弱毒株)を用いてPOLYVACで作製された原液を使用したワクチン生産が開始された(POLYVAC一貫製造ワクチン)。キャリブレーション、PQ、MFT、PVを完了して、2009年4月に最終製品が得られた。

生産工程(概略)は、SPF卵のインキュベーション→孵化→胎児の消化→胚細胞培養→ウイルス培養→ウイルスプール作成→原液(バルク)作成→原液凍結保存→最終バルク作成→分注→凍結乾燥→小分製品作製→保管から構成されており、工程中4回サンプルの抜き取りが行われ、POLYVAC内のラボでQCが実施されている。最終製品はロットごとにNICVBで検定が行われている。

<ワクチン製造過程における特記事項>

- ①キャリブレーション、PQの結果は100%合格であった。
- ②生産工程の無菌について認証するMFTでは、ワクチンの代わりに3%SCDを使用し、異なるロットにつき計3回(各ロット当たり5,500バイアル以上)32℃と23℃で1週間インキュベートしたところ、すべての検体について無菌であることが認証された。
- ③キャリブレーション、PQ、MFTを実施後、PVを実施した(異なるロットにつき計3回実施)。PVはウイルス同定試験、無菌試験、力価試験、熱安定性試験、一般安全性試験、残留湿度試験、視覚検査から構成されており、これらはすべて合格であった。熱安定性試験は日本と異なる方法で実施した。ワクチンを37℃で1週間保管後力価を確認したところ、力価は0.7~0.8で許容範囲以内(1.0以内)であることが確認された。
- ④一般安全性試験はマウスとモルモットに接種して実施され、安全性が高いことが実証された。臨床試験の結果も高い安全性を実証した。
- ⑤臨床試験の結果、POLYVAC製麻疹ワクチンは、現在「ベ」国においてEPIに使用中のフランス・パスツール研究所製麻疹ワクチンに比し、免疫応答がやや勝っていた。

<ワクチン販売許可>

①輸入バルクワクチン

臨床試験（2008年7～12月）を経て、保健省より販売許可を得た（Marketing License : MOH under decision No.1746、2009年3月21日）。2009年8月、Pilot trialとして30万ドースがEPIに使用された。

②POLYVAC一貫製造ワクチン

3ロットをfull capacityで生産することに成功し、NICVB（NRA）から品質証明（Quality Certificate）を得た。保健省倫理委員会（IEC）より、臨床試験実施の承認を得たのち、2009年6～9月に臨床試験が2回実施された。臨床試験の結果、安全性と有効性が確認されIECより承認を得た（2009年10月29日）。2009年10月、保健省医薬品管理局に販売許可申請した。近日中に販売許可を得られる見込みである。現在3回目の臨床試験を申請中である。

5-1-4 GMP審査

（1）保健省による審査

2008年3月11日、保健省医薬品管理局よりPOLYVAC製麻疹ワクチン製造施設に対し、GMP証書（GPM Certificate）が発行された。「麻疹凍結乾燥生ワクチンに関し、WHOの要求を満たしたGMP基準に準拠している」という内容である。これによりPOLYVACにおけるGMP準拠の適格性が評価されたといえる。本証書は2年間有効である。

（2）WHOによる審査

現在、WHO審査に必要な書類を準備中である。WHO審査により入札参加資格（Prequalification）を得ることは、製品を外国に対して販売するうえで必須の条件である。しかし、審査に合格するためには、NRAの機能強化が不可欠である。2008年12月に実施されたNRAに関するWHOの査察ではNRAが有する6機能中3機能（許認可、GMP審査、リファレンスラボへのアクセス）が不合格となっており、これらを改善することがぜひとも必要である。2010年に申請を行う予定であるが、NRAがWHOによる査察の結果、認証（Accreditation）を得ることが前提である。

5-1-5 問題点・課題

POLYVACではVN-GMPに基づいて組織、人員、GMP関連書類等が整備され、キャリブレーション、バリデーション、スタッフに対する研修等が定期的に行われており、質の高いワクチンを目標の750万ドーズ生産可能なレベルに達している。2009年11月には一貫製造された麻疹ワクチンに対しNRAより販売承認を取得できる見込みである。

現状において以下のような問題点・課題をあげることができる。

- （1）GMP基準に準拠して各種書類が既に整備されているが、今後改定が必要なものはPOLYVACの実情に合わせて実施していく必要がある。
- （2）WHOは最新勧告に基づいたGMPを重視しているため、今後WHOよりGMPに関する新たな勧告が発行された場合には、VN-GMPの改訂を考慮する必要がある（保健省DAVが主導）。

- (3) バリデーションに関する技術は一通り指導され、定期的実施されているが、収集したデータの分析とそれに基づいた解決策策定能力に未熟な点が見られる。今後も能力向上に努めるべきである。
- (4) レベル4のスタッフが各部門で2人以上になるよう内部で教育を行う必要がある。研修の質向上についても努力すべきである。
- (5) 機械の維持管理能力に関し未熟な点があるので、能力向上に努めるべきである。
- (6) 現状ではワクチンの単価が高いため、国際競争力が劣っている。ワクチンの単価を下げするための施策およびWHOのPrequalificationを取得するための諸手続に関するWHO等からの助言・指導が必要である。
- (7) 試薬を変更する場合には変更バリデーションを実施することが要求される。現在、これに関する技術を有していないので、プロジェクト終了までに日本人専門家等から技術を学ぶ機会が必要である。

5-2 国家ワクチン検定システムとNICVB

5-2-1 国家ワクチン検定システムの現状

「ベ」国においてワクチン検定を実施する機関はNRAである。NRAは独立した機関ではなく、以下に掲げる複数の機関、部署から構成された複合組織である。保健省医薬品管理局(DAV)、科学研修局(DST)、環境予防医療局(VEPD)、国立衛生疫学研究所(NIHE)、国立ワクチン生物製剤管理機関(NICVB)。全体を統括する部署は特に存在していない。NRAの業務はワクチン検定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)の実施である。

個々の必須機能に対し主幹機関・部署が定められており、これらの機関・部署は副大臣直轄となっている。NRAの組織図を示す。組織、主幹部署は2007年における保健省の組織改革に伴い変更され現在に至っている。

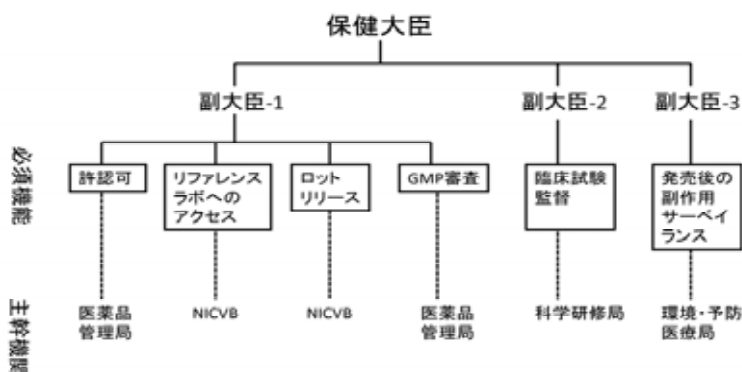


図5-1 「ベ」国ワクチン検定機関(NRA)6つの必須機能と主幹機関

GMP審査に関しては、1983年にNICVBの前身であるCENCOBIが設立された後、同機関により独自にGMP審査が実施されていた。2003年から正式にWHOの協力を得てNICVBがGMP審査を開始した。2007年より、GMP審査の主幹は医薬品管理局に移管されているが、NICVBのスタッフ1名が医薬品管理局のGMP調査団に参画している。

2008年12月にWHOによるNRAの査察が実施された。その結果6つの必須機能のうち合格し

たのは3機能だけであり、残り3機能は不合格であった（総合評価は不合格）。POLYVAC製の麻疹ワクチンがWHOのPrequalificationを取得するにはNRAがWHOにより認証（Accreditation）されることが不可欠であるため、NRAの機能改善が早急に強く望まれる。表に6つの機能に対するWHO査察の可否、不合格の主な理由を記した。利益相反に関連した事項と、NICVBにおけるラボの不備、管理体制の不備が主である。（WHOおよびNICVBからの情報による）。

表5-1 6機能とWHO査察の結果

機能	査察の結果	不合格の主な理由
臨床試験監督	合格	
許認可	不合格	委員会のメンバー選定過程に不適切な面がある。 審査プロセスのSPO等文書体系が整備されていない。
GMP査察	不合格	委員会のメンバー選定過程に不適切な面がある。
ロットリリース	合格	
リファレンスラボへのアクセス	不合格	WHOの品質基準を満たさないラボが存在する。キャリブレーション、バリデーション等が実施されていない。
販売後の副作用サーベイランス	合格	
総合評価	不合格	

5-2-2 国立ワクチン生物製剤管理機関（NICVB）

（1）機能

1983年にCENCOBIとして設立され、その後改称された。保健省副大臣直属の機関であり、ワクチンの品質管理および承認を主な業務としている。ワクチンと生物製剤の検査機関として「ベ」国における最高の機関である。

2007年まではNRAの6機能のうち5.5機能（0.5は許認可）を主幹していたが、2007年に保健省内部の組織変更に伴い、NICVBの機能も変更された。現在、ロットリリースとリファレンスラボ機能の2機能については主幹機関としてすべての業務を担当している。他の4機能については主幹ではないが、これらの業務にも関与している。

POLYVAC製麻疹ワクチンに対しサンプル検査を実施し、許可証を発行している。標準株はNABSC（ロンドン）より供与されたウイルス株（2～3本/年）を使用しているが、標準株とPOLYVACで使用している株が異なることが問題点の一つとなっている。POLYVACと同一の株を使用して検査を実施し、国内におけるリファレンス基準を作ることが必要であるとNICVB副所長より発言があった。

1) ロットリリース

ワクチンをロットごとに実施した検査結果に基づき、許可証を発行する機能である。国内製造ワクチンおよび輸入ワクチンに対し実施している。輸入ワクチンの通関手続きにも協力している。本機能はWHOの認証を受けている。

2) リファレンスラボへのアクセス

NICVBはNRAにおけるリファレンスラボ機能を担っており、生物製剤に対し確認試験を実施している。ワクチンに対しては全ロットに対しサンプル試験が義務づけられており、主に最終製品が検定されている。WHOの検査ラボの品質基準（ISO17025）およびGLP（Good Laboratory Practice）では、リファレンスラボに対し、ラボ設備、人材、研修、キャリブレーション、バリデーションなどに関する基準を設置している。しかし、現状のNICVBではISO17025を満たしていないラボが多く存在しているため、2008年に実施されたWHO査察では不合格となっている。

今後以下の改善策が必要であり、そのためには予算の確保と技術指導が不可欠であり、保健省への申請（施設修理費など一部認められている）およびJICAへの技術協力要請を行っている。国際基準に合格した外国のラボとの協力も企画している。NICVB副所長によれば、必要な予算を確保し、施設・機材の改善やスタッフの訓練を実施すれば2011年にはWHOのPrequalificationを取得できると期待しているとのことである。

- ①ラボ機能の質向上を図る。
- ②設備機材を改善する。
- ③キャリブレーション、バリデーションに関する研修を実施し、管理業務として定着させる。
- ④リファレンスラボとしての国家基準を作成する。

(2) 施設

設立当初はNIHEの敷地内に位置していたが、2001年に現在の位置に移転した。建物の質は低く、傷み方が激しい。排水システムが不備である。リファレンスラボとして機能的に設計されているとは言い難い。保健省予算により、最近徐々にRenovationを行っている。建物はA棟（ラボ棟）、B棟（アニマルハウス）、C棟（管理棟）の3棟から構成されている。

(3) ラボ

ラボは物理化学検査室、細胞培地検査室、ウイルス検査室、ウイルスワクチン室、細菌検査室、治療用検体検査室から構成されている。このほかアニマルハウスを有する。

ラボ内には故障中の機材や使用不能の機材も散見された。UNICEFの援助で供与された残湿気測定器は使用されていなかった。無菌検査室として設計された部屋があるが、Filterシステムの不備のため適切に稼働できず、Clean roomとして使用されていた。2008年にPCRを購入したが、一部部品が不足しているためSequencingができていない。現在、PCRを要する検査は、外部機関（NIHE、ハノイ医科大学、生物化学研究所）にて実施している。

ウイルスワクチン室は設備が乏しく、必要な検定を満足に実施できない状況である。同ラボは現在工事中であり、細菌ラボを使用して業務を実施している。物理化学検査室に設置されている「ベ」国製吸引器は質が劣悪で騒音が大であるという。化学検査器具は比較的備わっていた。細胞培地検査室は改造が終わったばかりであり、無菌室が稼働していた。

副所長によると、ラボスタッフの検査技術は未熟であり、麻疹ワクチンに関する研修も

必要性が高い。以前、POLYVACで麻疹ワクチン担当スタッフの研修を行う計画があったが、退職したため中止になり、その後実現していない。日本で研修を受けたスタッフがいたが、間もなく退職した。

アニマルハウスはオープンシステムである。1階は検査室、2、3階は飼育室（ウサギ、モルモット、ネズミが飼育されている）として使用されている。

（4）管理状況

文書はAdministration Departmentで管理されている。各部署に簡単なSOPが配備されている。文書の改定はほとんど実施されていない。キャリブレーション、バリデーションを実施する能力を有しておらず、これらに関しWHOから専門家を派遣して指導を受ける計画がある。

（5）スタッフの研修

WHOとUNICWFの協力を得て、NICVBスタッフを対象にGMP審査の研修を実施したことがある。2007年、タイ国のNCL（NICVBに類似した機関）へスタディツアーを実施した。現在、WHOフェローシップで韓国にGLPとラボ見学を主な内容とした短期研修を実施中である。

5-3 所感（GMPの観点から）

NICVBはワクチン検定等、NRAが有する機能のうち、主として実務面で重要な役割を果たしている。しかし、設備機材、スタッフの能力に問題があるのが実情である。今後、必須設備の整備と管理能力の強化が必要と思われる。文書類はAdministration Departmentで管理されているが、SOP以外は乏しいように思えた。以前計画されていたPOLYVACにおける麻疹ワクチンに関する研修を実施することをも考慮してほしい。

第6章 教訓、提言および今後の計画

6-1 教訓

(1) 日本人専門家と現地スタッフ間のコミュニケーション促進の重要性

本プロジェクトでは日本人専門家とPOLYVACスタッフのコミュニケーションについて、プロジェクト開始当初は言語の違いにより、専門用語などの理解に困難な場合があったが、その後、日本人専門家を中心となってベトナム語での教材を数多く作成した。これが、特に通訳の入れない区域での技術指導に大いに役立っており、技術指導に支障のない状態となっている。また、POLYVACスタッフの側も自主的に日本語教室や英会話教室を開催しており、円滑なコミュニケーションが図られている。

(2) 緻密な進捗管理のための体制構築

本プロジェクトでは、毎日の専門家間調整会議、POLYVACとの朝礼、夕礼、毎週1回の週例会議をプロジェクト開始当初より継続してきており、成果や情報の共有、意思決定など、プロジェクトの進捗管理に大きく貢献している。また、専門家不在時も週例会議、朝礼、夕礼はPOLYVACスタッフを中心に自立的かつ効果的に継続されていることから、プロジェクト終了後の体制構築にも効果が見られる。

(3) オーナーシップ・自主性に配慮した活動体制

本プロジェクトにおいてPOLYVACは、専門家の提言を受け、初年度からプロジェクトの進捗に合わせて必要なワーキンググループを立ち上げ、現在8つのグループが活動を行っている。この活動では、POLYVAC内部からリーダーとサブリーダーを選出しており、リーダーがプロジェクトの進捗に合わせて、会議を開催し、問題点の解決、部門間の情報共有等を主体的に実施する仕組みとなっている。日本人専門家はあくまでもアドバイスを行う立場に撤しており、オーナーシップの醸成に貢献している。

6-2 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」国側および日本側で合意した。

(1) 今次プロジェクトで移転されたVN-GMP基準による麻疹ワクチン製造技術に基づいたワクチンの生産が継続的に行えるよう、保健省がPOLYVACからの麻疹ワクチン調達を継続する必要がある。また長期保健医療政策に基づき、可能な範囲で自国生産ワクチンの調達比率を高めていくことが望ましい。

(2) 保健省は、POLYVACが麻疹ワクチン販売の収入から製造施設、機材の維持管理および消耗品等の調達が可能となるまで、財政的支援を継続することが必要である。

(3) POLYVACは、現在高止まりしている製造原価低減のため、安価な試薬やキット類への変更などの検討を進める必要がある。

- (4) POLYVACで製造される麻疹ワクチンの輸出を将来的に可能とするため、WHOの認証の取得について早急にNRAの機能強化を行う必要がある。
- (5) プロジェクト終了までの間、日本人専門家の支援を得ながら、POLYVACのスタッフがワクチン製造過程での異常、逸脱等不測の事態への対応能力を高めることが重要である。
- (6) POLYVACはワクチン製造原価上昇の一因となっているSPF卵の輸入元の多元化について関係省庁との協議をさらに進め、輸出国において高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）の家禽への感染が報告されている場合でも、SPF卵の輸入が行えるよう働きかけることが重要である。
- (7) POLIVACはスタッフに対し、GMPに関する知識、技術を強化し確実に定着させるため、研修を継続実施する必要がある。
- (8) VN-GMPは2002年に初版が発行され、2004年に作成された改訂版を現在使用している。保健省は今後もWHOによる新たな勧告に基づき、改訂を考慮する必要がある。

6-3 今後の計画

現在の成果、実績をさらに定着させていくため、プロジェクト終了までの間、以下の活動が行われる必要がある。

(1) GMP／バリデーション関連

- 1) 運用の過程で判明する各種の問題を汲み上げ、現実に即した書類の改訂を行う手法の指導を行う。
- 2) GMP遵守の更なる徹底を図るため、過去に日本人専門家が指導した内容の理解を深めさせ、確実に定着させるための指導を行う。
- 3) 過去に実施したキャリブレーション／バリデーション指導を確実に定着させるためのフォローアップを行う。
- 4) 変更バリデーションに関する留意事項について概要説明を行う。

(2) QA関連

- 1) QAは「ベ」国では全く新しい概念であり、人、施設・機材、情報（書類化）の観点から統合的なシステムを構築する必要があるため、継続的な指導を行う。
- 2) 一貫製造ワクチンに対する販売許可取得（2009年11月を予定）への支援を行う。

(3) WHO Prequalification取得への取り組み

プロジェクト終了後の自立発展性確保のため、WHOのPrequalification取得に向けた予備的指導を時間の許す限り行う。

付 属 資 料

1. 協議議事録 (M/M)
2. 合同評価報告書
3. 評価グリッド

1. 協議議事録 (M/M)

MINUTES OF MEETINGS
BETWEEN THE JAPANESE TERMINAL EVALUATION TEAM AND
THE AUTHORITIES CONCERNED OF THE GOVERNMENT OF
THE SOCIALIST REPUBLIC OF VIET NAM
ON JAPANESE TECHNICAL COOPERATION PROJECT FOR
STRENGTHENING CAPACITY FOR MEASLES VACCINE PRODUCTION
IN VIET NAM

The Japanese Terminal Evaluation Team (hereinafter referred to as “the Team”), organized by the Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as “JICA”) and headed by Dr. Mitsuhiro USHIO, visited the Socialist Republic of Viet Nam from November 1 to 14, 2009. The purpose of the Team was to confirm the achievements made during the four year’s cooperation period, and make the terminal evaluation for the Project for Strengthening Capacity For Measles Vaccine Production in Viet Nam (hereinafter referred to as “the Project”).

During its stay, both the Team and the authorities concerned of the Socialist Republic of Viet Nam (hereinafter referred to as “both sides”) had a series of discussions and exchanged views on the Project. Both sides jointly monitored the activities and evaluated the achievement based on the Project Design Matrix (hereinafter referred to as “PDM”).

As a result of the discussions, both sides agreed to the matters referred to in the documents attached hereto, and the result of evaluation was compiled in the Joint Terminal Evaluation Report with mutual understanding.


Hanoi, November 13, 2009



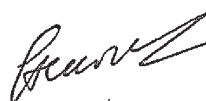
Dr. Mitsuhiro USHIO
Leader
The Terminal Evaluation Team
Japan International Cooperation Agency
Japan



Dr. Nguyen Dang Hien
Director
Center for Research and Production of
Vaccines and Biologicals (POLYVAC)
Ministry of Health
The Socialist Republic of Viet Nam



Dr. Jean-Marc Olivé
Representative
World Health Organization in Viet Nam
(As a witness)



Dr. Tran Thi Giang Huong
Director General
International Cooperation Department
Ministry of Health
The Socialist Republic of Viet Nam

THE ATTACHED DOCUMENT

I. INTRODUCTION

The Project started on March 24, 2006 with the cooperation period of four years. The purpose of the Project is that "POLYVAC (Center for Research and Production of Vaccines and Biologicals) will be capable to produce necessary amount of measles vaccine (MV) for use of measles control activities in the Socialist Republic of Viet Nam complying with Vietnam-GMP (Good Manufacturing Practice) which has met WHO-GMP standard".

II. TERMINAL EVALUATION

The terminal evaluation was carried out in accordance with the PDM version 2 dated on December 19, 2007 attached as Appendix 1. Both Vietnamese and Japanese sides reviewed the achievement of the activities and the outputs of the Project based on the result of the interviews with the personnel concerned with the Project, document review, questionnaire, site observation and the Project records.

The result of the evaluation was described in the Joint Terminal Evaluation Report as shown in Appendix 2.

III. CONCLUSION

POLYVAC acquired the capacity for Vietnam-GMP-compliant MV manufacturing of sufficient amounts for domestic demand by the time of the Terminal Evaluation. Setting of a four-year project period was rather challenging to achieve the Project Purpose of practical MV manufacture and launch into the Vietnamese market. Therefore, these achievements showed that a technology transfer with high relevance, effectiveness and efficiency was executed by the Project.

However, the impact of the Project from the aspect of achieving Overall Goal as well as sustainability of the Project cannot be evaluated, since POLYVAC has just started as an MV manufacturer, and also several issues remain to be conquered such as the compliance of GMP standard and practical problem-solving capacity for problems arising from inexperience such as abnormality and deviancy from tolerable limit and so on. According to the aforementioned reasons, the Terminal Evaluation Team concludes that POLYVAC requires assistance to complement its lack of experience as an MV manufacturer aspiring to become an MV exporter as well as self supply of MV for the domestic demand including the campaign.

SP



W

IV. RECOMMENDATIONS


Based on the review on the achievement of the activities and the outputs of the Project, both sides confirmed the recommendations as follows:

1. It is required for the Ministry of Health (MOH) to continue the procurement of the MV manufactured by POLYVAC in order that they can use the full capacity for Vietnam-GMP-compliant MV manufacturing through the Project and to raise domestic supply for MV rapidly.
2. It is needed that the MOH continue financial support to POLYVAC until it becomes capable of operation and maintenance of the facilities and equipment as well as procurement of consumables independently with the income from MV products.
3. POLYVAC is required to conduct validation to switch over the reagents from Japanese-made to inexpensive products one by one for reducing high manufacturing cost.
4. National Regulatory Authority is required to enhance its six functions regarding WHO accreditation as soon as possible so that POLYVAC could become an exporter of MV in the near future.
5. POLYVAC staffs need to strengthen practical problem-solving capacity for inexperienced problems of abnormality and deviancy from tolerable limit with Japanese experts' support by the end of the Project.
6. Since there being no alternative sources of import for Specific Pathogen Free (SPF) eggs causes high manufacturing cost, it is recommended for POLYVAC to keep persistent discussion with concerned Ministries to convince them to approve importing the SPF eggs even when the exporting countries report Highly Pathogen Avian Influenza (HPAI) infection among poultries.
7. It is suggested that POLYVAC continues staff training in order to strengthen and maintain the knowledge and skill regarding GMP standard.
8. The first version of Vietnam-GMP was released in 2002 and the revised version released in 2004 is currently valid. It will be necessary for the MOH to consider the revision in case of the new recommendation coming from WHO as the compliance with Vietnam-GMP, which has met WHO-GMP standard, is the essential component of the Project.

Appendix: 1.PDM version 2 dated on December 19, 2007

2.Joint Terminal Evaluation Report

Appendix 1: PDM version 2

Project Design Matrix (PDM) (Version 2)		Date: December 19, 2007		
Project title: Technical Cooperation Project for Strengthening Capacity for Measles Vaccine Production		Project Duration: 4 years, from March 24, 2006		
Target Area: The Socialist Republic of Vietnam		Target group: Children in the Socialist Republic of Vietnam (focus on those under 5 years old)		
Narrative Summary		Objectively Verifiable Indicators	Means of Verification	
<p>Super Goal</p> <p>The health status of the children in the Socialist Republic of Vietnam is improved.</p> <p>Overall Goal</p> <p>Measles Infection Rate in the Socialist Republic of Vietnam will be decreased from the current level.</p> <p>Project Purpose</p> <p>POLYVAC will be capable to produce necessary amount of measles vaccine for use of measles control activities in the Socialist Republic of Vietnam complying with Vietnam-GMP which has met WHO-GMP standard.</p>		<ul style="list-style-type: none"> Infant mortality rate in the Socialist Republic of Vietnam Rate of children infected with measles in the Socialist Republic of Vietnam. Number of children immunized with measles vaccine in the Socialist Republic of Vietnam. <p>1. Measles vaccines are produced in POLYVAC at a rate of 300,000 doses x 25 batch (i.e. 7,500,000 doses)/year.</p> <p>2. Clearance on the Production and quality management by NRA which has met WHO-GMP</p>	<p>Ministry of Health</p> <p>Ministry of Health</p> <p>Ministry of Health, NRA(NICVB) POLYVAC WHO</p>	<p>Important Assumptions</p> <ul style="list-style-type: none"> Public Health activities in the Socialist Republic of Vietnam is strengthened. The vaccine is licensed by NRA. EPI activities will be sustained and enhanced. GMP inspection will be done by NRA.
<p>Outputs</p> <p>1 Staff of POLYVAC acquires appropriate technical skill to produce quality measles vaccine.</p> <p>2 Production and quality management meet Vietnam-GMP which has met WHO-GMP standard.</p> 		<p>1-1 Number of Staff in POLYVAC who get technical training to reach a sufficient technical level (i.e. level 4 * for staff categorized as A)for measles vaccine production. *level 4 : be able to work by themselves and could train others</p> <p>1-2 Standard Operating Procedure (SOP), equipment maintenance list, equipment inventory and other necessary documents for operation and maintenance of the facilities and production equipment by POLYVAC shall be prepared.</p> <p>1-3 Details on equipment, apparatus, raw materials, spare parts and consumables are properly administrated and inventory is properly managed.</p> <p>2-1 Performance Qualification (PQ) and Process Validation (PV) are executed as scheduled.</p> <p>2-2 Validation complying with VN-GMP is conducted periodically by POLYVAC.</p> <p>2-3 GMP documentation complying with VN-GMP is prepared.</p> <p>2-4 SOPs complying with VN-GMP are prepared and production process is done according to the SOPs.</p>	<p>Ministry of Health POLYVAC</p> <p>WHO Ministry of Health, NRA(NICVB)</p> <p>Records of production, quality control, validation, maintenance of equipments and facilities, and quality assurance of POLYVAC</p>	

Activities	Inputs		Pre-conditions
	Japan	Vietnam	
<p>1 Staff of POLYVAC acquires appropriate technical skill to produce quality measles vaccine.</p> <p>1-1 Conduct technical transfer on bulk, filling, freeze-dry through the process of producing vaccine from the imported bulk.</p> <p>1-2 Conduct technical transfer on production of bulk vaccine through the processing of producing bulk vaccine from the seed virus.</p> <p>1-3 Conduct technical transfer on proper operation of mass production (7.5 million doses/year) of the measles vaccine.</p> <p>1-4 Conduct technical transfer on quality control of the products.</p> <p>2 Production and quality management meet Vietnam-GMP which has met WHO-GMP standard.</p> <p>2-1 Conduct PQ/PV for vaccine production from bulk vaccine.</p> <p>2-2 Conduct PQ/PV for vaccine production from seed virus.</p> <p>2-3 Establish validation system for the production and strengthen the validation skill of the staff.</p> <p>2-4 Establish and implement quality assurance functions complying with Vietnam-GMP which has met WHO-GMP standard.</p> <p>2-5 Prepare and implement necessary SOP for the process of production, storage, carrying in/out of the products, etc.</p> <p>2-6 Conduct technical transfer on preparation of documents that need to meet Vietnam-GMP which has met WHO-GMP standard and to be approved by NRA in the Socialist Republic of Vietnam.</p>	<p>Experts</p> <p>(1) Chief Advisor / Vaccine Production</p> <p>(2) Bulk Production</p> <p>(3) Medium Preparation</p> <p>(4) Final Production</p> <p>(5) Quality Control</p> <p>(6) Management of Experimental Animals</p> <p>(7) Quality Assurance</p> <p>(8) GMP</p> <p>(9) Validation</p> <p>(10) Facility Management</p> <p><i>Other necessary fields.</i></p> <p>Full-time project staff</p> <p>(1) Secretary</p> <p>(2) Interpreter</p> <p>Training in Japan</p> <p>(1) Production management</p> <p>(2) Quality management</p> <p>Equipment and materials</p> <p>(1) Equipment for Validation</p> <p>(2) Equipment for Technical Activities on Vaccine Production and Quality Assurance</p> <p>(3) Other equipment mutually agreed upon as necessary.</p> <p><i>* The equipment to be provided will be subjected to change due to the budgetary conditions of the Japanese side.</i></p> <p>Local cost</p> <p>(1) Training textbooks, and materials</p> <p>(2) General expenses of the project office</p>	<p>Counterpart officers</p> <p>(1) Director</p> <p>(2) Vice Director (Production Management)</p> <p>(3) Vice Director (Quality Management)</p> <p>(4) Chief of WHO-GMP license</p> <p>Full-time project staff</p> <p>(1) Production Unit Staff</p> <p>(2) Quality Management Unit staff</p> <p>(3) Engineering Staff</p> <p>Equipment and materials</p> <p>(1) Project Office facilities</p> <p>(2) Stationary</p> <p>(3) Consumables for Vaccine Production</p> <p>Local cost</p> <p>(1) Vaccine Bulk</p> <p>(2) Maintenance for equipment</p>	<p>• Trained Staff will not leave POLYVAC.</p> <p>NRA of Vietnam including NiCVB will be functioning according to WHO The policy of promotion on measles elimination programme will be sustained.</p>

SOP: Standard Operating Procedure

Note: GMP: Good Manufacturing Practice, NRA: National Regulatory Authority, PQ: Performance Qualification, PV: Process Validation

