

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）
1-1 協力の背景と概要	
<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ーアサンプション（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。