

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
ワクチンの品質確保のための国家検定に関する研究

分担研究報告書

国際的動向と我が国の国家検定制度

研究分担者	加藤 篤	国立感染症研究所	品質保証・管理部	部長
研究協力者	落合 雅樹	国立感染症研究所	品質保証・管理部	室長
	内藤誠之郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	近田 俊文	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官

研究要旨：ワクチン、抗毒素および血液製剤等は医薬品医療機器等法に定める特別な医薬品として、製造販売承認がされた後でもロット毎に国家検定に合格しなければ市場に出すこと(ロットリリース)ができない。国家検定は国際的にも国が行わなければならない基本的な行為とされている。我が国は、それまで試験中心であった検定の在り方を WHO のガイドラインに従って改め、平成 24 年 10 月よりワクチンの国家検定に製造と試験記録の要約(サマリーロットプロトコール：SLP)の審査を加えた。これにより、試験と書類審査の二つで検定の結果を判定することになった。SLP 審査の導入から 4 年余が経過し、国家試験と自家試験記録だけでは得られなかった製造に関する情報が蓄積でき、その重要性が認識された。今また WHO は医薬品、医療機器全般に渡る国が負うべき新たな国際標準としての責任の履行を各国に求めようとしている。そこで、WHO 地域事務局の専門家を招き、今までの日本のワクチンに係る国際貢献を示しつつ、今後の国際的動向を国内で共有する目的で国際ミニシンポジウムを開催した。

A. 研究目的

生物学的製剤の多く(ワクチン、抗毒素、血液製剤等)は医薬品医療機器等法(旧薬事法)の第 43 条の規定により“厚生労働大臣による「高度の製造技術や試験法を必要とする」医薬品”と指定され、医薬品の製造販売承認に加えて製造された単位(ロット)毎に国家検定に合格しなければ、市場に出すこと(以降、ロットリリースと呼ぶ)ができない。

ワクチンのロットリリースが始まって以

来、我が国は一貫してワクチンには「高度の製造技術や試験法を必要とする」という理由により、製造販売業者の自家試験記録は参考に留め、国による独立した試験を主体とした検定制度を採用してきた。一方、WHO は各国の専門家の意見を集約し、様々な技術レベルにある世界の国々のワクチンのロットリリース手順の共通化を目指して「ワクチンのロットリリースガイドライン」を策定した。この中で注目すべきことは、ロットリリースの際には製造と試験記

録の要約(サマリーロットプロトコール：SLP)を申請者から国の規制当局に提出させ、製造業者の製造及び試験が承認書通りに行われ、尚かつ当該ロットが規格を満たしているかを規制当局が書類で審査する方式(SLP 審査)の履行を基本とした点である。WHOはこのロットリリースガイドライン(以後、WHO ガイドライン)を広めるため国際評価団(WHO 本部の国際専門家をリーダーとし、それに各国から選抜された専門家を加えた多国籍なチーム)を組織し、各国のワクチン規制当局を訪問して、その国が WHO ガイドラインに定める方式に合致するか否かを実地調査し、評価する活動を進めている。

我が国は、それまでは試験主体であった国家検定を見直し、平成 23 年の WHO 評価団訪問時に WHO ガイドライン履行のための工程表を示した。そして翌平成 24 年 10 月より、薬事法施行規則(当時)を一部改正して正式に国家検定に SLP 審査を加えた。本報告書では、それから 4 年余が経過して得られたワクチンの SLP 審査制度の状況をまとめ、今年度は特に WHO 地域事務局専門家を交え、WHO の評価方法の改訂等、新たな国際的枠組みの構築についてシンポジウムを開いて話し合った内容についてまとめた。将来の国家検定のあり方については、落合研究分担者の項を、ワクチンで始まった SLP 審査を血液製剤にまで広げることの利点についての検討は、浜口研究分担者の項を参照されたい。

B. 研究方法

国家検定結果

平成 24 年にワクチンで SLP 審査が始まって以降も、それまで同様多くの国家検定が

実施されている。国家検定における試験、SLP 審査の結果をまとめた。

マネジメントレビュー総括

我が国が医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム(PIC/S)への加盟申請を決めた平成 24 年以降、国立感染症研究所(以後、感染研)の国家検定、収去検査を扱う部門は、WHO ガイドラインに加えて ISO17025 に準拠した体制を構築することになった。それに従い、毎年 1 回感染研所長による検定検査部門のマネジメントレビューを行うことになった。マネジメントレビューのレビュー項目のひとつとして、国家検定の結果を通知するまでの期間(標準的事務処理期間)がある。このレビューを通じて得られた SLP 審査による照会時間について結果をまとめた。

WHO 地域事務局の専門家の招聘

SLP 審査は、WHO にある生物学的製剤の標準化に関する専門家委員会(Expert Committee on Biological Standardization, ECBS)で決められ、WHO 総会で承認された「ワクチンのロットリリースガイドライン」に沿って我が国にも導入されたものである。この履行状況を確認するため、WHO はパーソナルコンピュータ上で動く評価ツールソフトを開発し、各国に自己診断させるばかりでなく、自らも評価団を派遣し実際に各国を評価している。2015 年以降、新たな国連主体の枠組みが承認され、WHO もこの枠組みに沿って評価ツールソフトを変更した。そこで、新たな国際的な枠組みと新たな評価ツールについて聞く国際ミニシンポジウムを開催し、今後の我が国の方向性を考え

る材料とした(資料1)。

産官ワクチン国際協力

我が国は JICA(独立行政法人国際協力機構)を介して東南アジアの国々にワクチン製造施設建設及びワクチン製造技術の支援、並びに GMP に準拠した管理方法の支援等を行って来た。そこで、本研究班と JICA と共催、かつ日本ワクチン産業協会の協力の下、我が国の国際支援の具体例を国際ミニシンポジウムの中で紹介し、今後の支援のあり方について WHO 地域事務局専門家を交えて議論した(資料1)。

C. 研究結果

WHO と SLP 審査

WHO はワクチン生産国から指定したワクチン(prequalified vaccine)を買い上げ、UNICEF(国際児童基金)を通じて発展途上国に供与している関係から、第一に WHO 指定ワクチン生産国に、第二にワクチン供給国に WHO ガイドラインの遵守を強く求めている。ワクチンは国の保健衛生上の施策により健康な人に接種する関係上、ガイドラインはワクチンを市場に出す場合には、国による製造販売承認の他に、製造ロット毎に国の審査(検定)を求めており、その際、基本となるのは製造販売業者に提出させる「製造と試験記録の要約書」(SLP)の審査であるとしている。

我が国は、WHO 指定ワクチン生産国である。そこで、それまで試験中心であった検定の在り方をガイドラインに従って改めるため、平成 23 年 4 月に厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から出された事務連絡「薬事法施行規則の一部改正等に関する

ご意見の募集について」により行程を示し、次に平成 23 年 7 月 4 日の薬事法施行規則を改正する省令により従来の試験に加え、SLP 審査を開始した(施行は平成 24 年 10 月 1 日)。審査が開始されて 4 年余が経過した。平成 23 年度から 28 年度(平成 29 年 1 月までの時点)で検定不合格が出されたのは、7 件である(平成 23 年度に 2 件、平成 24 年度に 1 件、平成 26 年度に 1 件、平成 28 年度に 3 件)。このうち 3 件は試験結果が規格を満たさなかったものであるが、残り 4 件は試験結果で適合であったものの、SLP 審査で不適と判定されたものである。この様に、SLP 審査は既に試験だけでは見抜けないロットに存在する品質の問題点を検定の場に提供している。

PIC/S 加盟とマネジメントレビュー

SLP 審査が正式に始まった年と同じ平成 24 年、厚生労働省は日本国として PIC/S への加盟申請を行うことを決め、様々な努力の末、平成 26 年 5 月に厚生労働省、PMDA、47 都道府県を対象としてメンバー入りが承認された。PIC/S 加盟に伴い感染研の国家検定、収去検査を扱う部門は、公的医薬品試験検査機関(OMCL: Official Medicine Control Laboratory)として ISO/IEC 17025(試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項)に準拠した品質運用管理体制(QMS: Quality Management System)を構築することが求められた。その一つがマネジメントレビューである。毎年 1 回感染研所長が、検定検査部門の業務の総括を行い、業務の健全性を評価して、必要と判断される部分に適切な改善処置を講ずるものである。

マネジメントレビューのレビュー項目のひとつに、国家検定の結果を通知するまでの期間（標準的事務処理期間）がある。平成 24 年度は 1,240 の検定件数中 98 件（7.9%）が期間を超過していた。平成 25 年度は 1,014 の検定件数中 109 件（10.7%）、平成 26 年度は 957 の検定件数中、65 件（6.8%）、平成 27 年度は 956 件中 64 件（6.7%）が期間を超過していた。平成 27 年度発生した 64 件の内、47 件は再試験や SLP 記載事項について製販業者に照会したことによるものであった。

国際的枠組みの変化

2000 年の国連総会でこの先 15 年計画としてミレニアム開発目標が採決され、それに従い保健分野を司る WHO はグローバルワクチン行動計画を掲げ、加盟各国と共にワクチンで防げる疾病対策に取り組んできた。そのために必要なワクチンの品質確保は重要な課題であり、WHO はワクチン行政に係る国の能力を客観的に評価する道具としてアセスメントツールを開発し、各国に自己チェックさせるだけでなく、WHO 自ら国際評価団を組織、派遣して行動計画を押し進めていった。この活動のなかで、我が国も SLP 審査を国家検定に導入し、それにより WHO から我が国はアセスメントツールにあるすべての必須項目を満たし、「Functional」と認定された。

2015 年の国連総会で、次の 15 年計画として持続可能な(sustainable)開発目標が採択され、WHO はユニバーサル・ヘルス・カバレッジを新たな目標に掲げた。この活動のなかで、従来ワクチンに特化したアセスメントツールが医薬品、医療機器にまで

拡大され、医薬品安全監視(Pharmacovigilance)の観点から評価項目が変更されることになった。従来「Functional」か否かで評価されていたツールが、「Maturity level(成熟度)」として評価されることになった。この点について WHO 西太平洋事務局の専門官を招いてシンポジウム場で議論し、今回の改訂の基本はリスクベースの考え方であり、この考え方に沿った体系を導入しているか否を段階的に成熟度として評価するシステムであることが紹介された(資料 2)。

NCL ネットワークの必要性

ワクチン、血液製剤等の品質試験のうち、生物活性を測定する試験には、標準品の設定が必要である。さもないと、世界的なワクチン品質を設定、評価することは困難である。そのため WHO は従来から多くの国際標準品を設定し、必要に応じてそれらを国際標準品の保存管理機関から配布する活動を続けている。

各国の国立試験機関(NCL)は国際標準品を基に改めて国内標準品を作るなどし、製品品質を国際的尺度に照らし合わせて評価している。国際標準品の無い試験については、国際的尺度で比較、評価することができないことから優先順位を設けて国際標準品の設定が求められる。その前段階として共通の疾病ワクチンを抱える国が NCL ネットワークを作り、地域標準品を作る事の重要性が WHO 南東アジア地域事務局の専門家から紹介された(資料 3)。

産官ワクチン国際協力

我が国は JICA を介して、日本ワクチン産

業協会の会員である一般財団法人阪大微生物病研究会のインドネシアワクチン製造施設建設プロジェクト、北里第一三共ワクチン株式会社によるベトナムワクチン製造施設建設プロジェクトが永年に渡って続けられており、施設完成後の製造のノウハウ、GMP 対応等も技術支援していることが紹介された。また、JICA からは国際予防接種アクションプランと JICA の取り組みについても紹介された。国際支援のあり方について WHO 西太平洋地域（ベトナム所属）事務局及び南東アジア地域（インドネシア所属）事務局の専門家を交えて意見交換した。

D. 考察

SLP 審査導入による変化

SLP 審査の本格導入直前の平成 24 年度は 7.9%（検定件数 98/1,240 件）が「単純」に事務処理期間を超過していた。一方、本格導入された一年目の平成 25 年度では 10.7%、平成 26 年度は 6.8%、平成 27 年度は 6.7%が期間を超過していた。平成 25 年度に一過性の上昇が見られたが、その後は SLP 審査導入前と同一水準で推移しており、SLP 審査の導入前後で著しい単純事務処理期間の上昇は認められない。感染研と業界側双方で比較的スムーズに進められるようになったと解釈された。

検定結果に目を向けると、平成 23 年度から 28 年度（平成 29 年 1 月までの時点）で 7 件の不合格がある。このうち 4 件は試験結果では適合であったものの、SLP 審査で不適と判定されたものである。SLP 審査導入にした審査の有効性に関する懐疑的意見として、「そもそも明らかに書類上に不備があるものは検定品として出されてこないだろ

う」と言うものがあったが、実際にはこの様に出されており、製造販売承認業者のチェックをすり抜けてくる事例があることが判った。SLP は既にロット毎のワクチン品質情報を適切に検定の場に伝えており、もし問題点が見つかれば、適当な処置を講じられる様になっている。この点で、SLP 審査は従来からの検定試験とともに有用な検定手段であると判断された。

国際的枠組みの変化

新たな 15 年計画として持続可能な (sustainable) 開発目標が国連で採択され、WHO はユニバーサル・ヘルス・カバレッジを保健分野の新目標に据えた。従来ワクチンに特化した WHO 評価ツールは、グローバル・ベンチマークツール (GBT) として生まれ変わり、対象が医薬品、医療機器にまで拡大され、尚かつ評価項目も変更された。従来、WHO 評価ツールは、1. 承認審査、2. 副反応情報、3. ロットリリース、4. 試験検査、5. GMP 査察、6. 臨床評価の 6 項目を評価して適否を判断していたが、新しいシステムでは医薬品等に於ける 1. 国の規制政策、2. 承認審査、3. 安全監視、4. 市場検査と市場管理、5. 施設認定、6. GXP (GCP、GLP、GMP) 査察、7. 試験検査、8. 臨床試験監視にワクチン用として 9. ロットリリースを加えた 8+1 項目となり(図 1)、これらを「Maturity level (成熟度)」として評価することになった(図 2)。

今後、この GBT を使って自国の評価を行い WHO の動向を見ながら対応していく必要がある。医薬品全般に拡大された WHO のユニバーサル・ヘルス・カバレッジに対応するには、医薬品食品を扱っている Food

and Drug Administration (FDA)の様な組織は対応し易いが、我が国の感染研のようにワクチン、血液製剤等に特化した組織では対応範囲を超えており、今後、厚生労働省を中心にして他の機関と連携して WHO に対応していく必要がある。

NCL ネットワークの必要性

ワクチン、血液製剤等の品質をグローバルに評価するには国際標準品の設定が必要である。しかしながら、世界的に共通する疾病に対するワクチンの国際標準品は比較的容易に設定に結びつけられるが、地域性の高い疾病対策ワクチンは、設定の優先順位が下がってしまうのが実情である。そのためには地域毎の NCL が協力し地域標準品を設定していく試みが有効であろうと WHO 南東アジア事務局は考えている。

我が国の日本脳炎ワクチンの国内参照品は、過去に何度も他国に供与されており、実質的に地域標準品に近い所に位置している。しかし、日本脳炎流行国で使われているワクチンは様々であり、必ずしも同じではないので、我が国以外のワクチン生産国の協力のもと、使用されているワクチンの種類だけ地域標準品を設定していくのが望ましい。

このような事例を通して各国 NCL 連携を深め、WHO が推進するユニバーサル・ヘルス・カバレッジに貢献しつつ、各国の国家検定システムの調和を図って行くのが望ましいと思われる。

産官ワクチン国際協力

一般財団法人阪大微生物病研究会のインドネシアワクチンプロジェクトにより、現

地でポリオワクチンが製造され、北里第一三共ワクチン株式会社によるベトナムワクチンプロジェクトにより現地で麻疹・風疹混合ワクチンが製造されている。多くの現地技術者と日本の技術者が交流し、人間的絆ができあがっている。ワクチンは国家の危機管理上の重要な位置を占めており、ここで得られたノウハウは更に発展するものと期待される。我が国の国際貢献は WHO の様な国際的舞台の場を利用してアピールしてよい事と思われる。

世界のワクチン市場(売り上げ)は4大メガファーマが席卷する様相を呈している。この一方で UNICEF に買い上げられる WHO 指定ワクチンはインド、中国が製造するワクチンが多く占めるようになっており、付加価値の高いワクチンと低価格ワクチンの二極化が進んでいる。この様な中で、品質的に優秀な我が国のワクチンを製造技術と品質管理技法とセットで国際協力により展開していくのは供与国にも利点のある事と思われる。我が国の国家検定制度の国際的視点による見直しを急ぐ必要がある。

E. 結論

WHO はロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化がワクチン価格の抑制とワクチンの品質確保並びに、ワクチンの迅速供給に重要と考えて推進している。我が国は平成 24 年 10 月から SLP 審査を運用し、4 年余が経過した。この間、SLP 審査による不合格判定事例も経験し、製品の品質に対する理解が増えてきている。この一方で WHO は新たな 15 年計画ユニバーサル・ヘルス・カバレッジを掲げ、GBT の利用を各国に求めている。過去のワクチンに係る国

際貢献を踏まえ、我が国の国家検定制度の国際的視点による見直しが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

謝辞

国際ミニシンポジウムの開催に於きまして協力いただきました一般社団法人日本ワクチン産業協会、並びに共催して下さったJICAの関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。また、シンポジウムのお手伝いをご快諾くださった国立感染症研究所の内田孝子氏に感謝申し上げます。

図1 WHO の新しい評価ツール

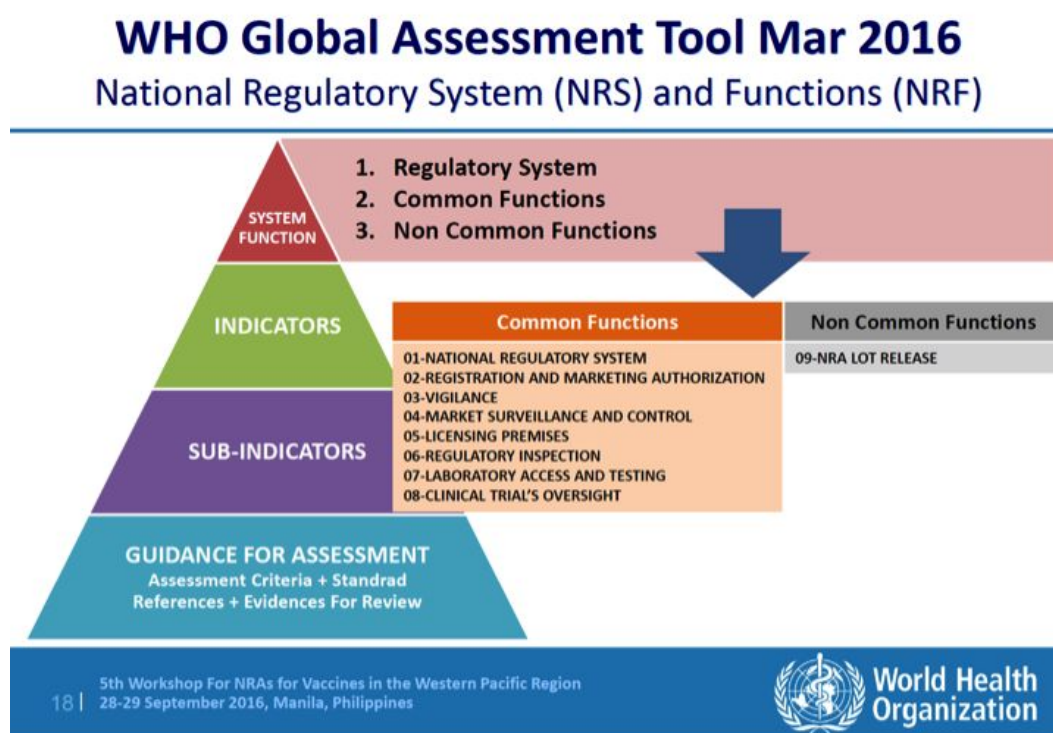


図2 WHO の評価ツールによる評価方法

Updated Figures of the WHO GBT

Item \ Function	NRS	RMA	PVL	MSC	LIC	INE	LAT	CTO	LTR	Grand Total
Number of Sub-Indicators	62	33	25	26	20	29	37	32	24	288
Sub-Indicators measuring maturity level 1	4	5	4	0	2	3	3	2	2	25
Sub-Indicators measuring maturity level 2	6	3	2	5	1	2	2	7	4	32
Sub-Indicators measuring maturity level 3	24	19	14	14	13	15	26	17	15	157
Sub-Indicators measuring maturity level 4	28	5	5	5	4	6	6	6	2	69
Sub-Indicators measuring maturity level 5	0	1	0	0	0	3	0	0	1	5

26 | 5th Workshop For NRAs for Vaccines in the Western Pacific Region
28-29 September 2016, Manila, Philippines

World Health Organization

Ministry of Health, Labour and Welfare Grant-in-Aid for Scientific Research Project
” Research on the National Lot Release System for Vaccine Quality Control “

**No Charge / No Registration /
Capacity: 80 seats
English**

**Cooperative Program with 2016 JICA “The
Strengthen NRA Functions for Vaccine Regulation”**

Co-Host by : Research Project Group of National
Institute of Infectious Diseases (NIID), and Japan
International Cooperation Agency (JICA)

Cooperator : Japan Association of Vaccine
Industries (JAVI)

Date : Wednesday, 18 January, 2017 9:30 - 12:30
Venue : National Institute of Infectious Diseases (NIID)
Toyama, Main Conference Room,

Vaccine, Its Quality, Safety, Efficacy and International Cooperation


- *View points from NCL and matters what Japan can learn.*
National Lot Release System of Japan and its future
Atsushi Kato (NIID, Director)
- *View points from WHO Western Pacific Regional Office*
International Quality and Regulation of Vaccines by WHO (TBD)
Syed Shah, (WHO WPRO, Consultant)
- *View points from WHO South East Asia Office*
NCL Network and International Quality of Vaccines
Martin Eisenhower, (WHO SEARO, Medical Officer)
- *View points from manufacture, International cooperation case 1*
Over 25-year Cooperation for Vaccine Manufacturing in Indonesia
Hiroyuki Fujita (BIKEN, Assistant Director/Business development division, Division Manager)
- *View points from manufacture, International cooperation case 2*
Technology Transfer for Vaccine production in Vietnam
Yasuhiro Tsuchida (Kitasato Daiichi Sankyo Vaccine Co., Ltd., Corporate business management department, Senior Director)
GMP Education in Technology Transfer for Vaccine production in Vietnam
Tsuguo Sasaki (Musashino University, Visiting Professor)
- *View points from the promoter for international cooperation*
Global vaccination action plan and JICA's effort
Mitsuo Isono (Japan International Cooperation Agency (JICA), Senior Advisor on Health)

(Information Desk) NIID, Department of Quality Assurance and
Radiological Protection
T. Uchida (uchida-t@niid.go.jp) 、 Tel : 042-848-7111




【資料 2】

Safety perspective – Good pharmacovigilance practice and role of ADR & AEFI surveillance monitoring



Drs. Jinho Shin and Syed F. Shah
WHO-WPRO (EMT/RSS)

Joint JICA & NIID Mini Symposium on "Strengthening NRA functions for Vaccine Regulation"
17-18 January, Tokyo, Japan



Presentation highlights

- Pharmacovigilance definition & objectives
- Pharmacovigilance system
- Good Pharmacovigilance Practices (GPV)
- Principles & elements of QMS in good pharmacovigilance practices
- Risk Management Framework; risk based approach in pharmacovigilanc

Quick Quiz: Vaccines Vs. Immunization safety

Question: Immunization safety which of the following statements is correct (several answers possible)?

- A. Immunization safety deals with ensuring and monitoring the safety of vaccines.
- B. Immunization safety deals with safety aspects of vaccine storage.
- C. Vaccine safety deals with safety aspects of administration and waste management.
- D. Immunization safety deals with safety aspects of vaccines and vaccine handling.
- E. Vaccine Safety deals with ensuring and monitoring the safety of vaccines.

- **Answers A, B, D, E are correct.**
- **Vaccine safety** is concerned with ensuring and **monitoring the safety of vaccine PRODUCT.**
- **Immunization safety** refers to ensuring and monitoring the safety of all aspects of immunization, **including vaccine storage, handling, administration and waste management (SERVISE DELIVERY).**

<http://vaccine-safety-training.org/elements/articles/question3.html>

Pharmacovigilance (PV)

PV definition:

- Science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other **medicine-related problem** (WHO12).


PV aims and overall objectives:

- preventing **harm** from adverse reactions in humans arising from pharmacovigilance system (PVS)
- promoting the **safe and effective use of medicinal products** supporting public health programs by providing reliable, balanced **information** for the effective assessment of the **risk-benefit** profile of medicines.
- strengthen governance, M&E process to achieve and sustain **customer satisfaction.**

Pharmacovigilance system

1. A system used by NRA to register all medical **products & service delivery**. Through established system monitoring the **safety, quality and effectiveness** of medicinal products (including vaccines) and **detect any change to their risk-benefit balance.**
2. NRA continuously improve it's system to fulfil its **legal tasks and responsibilities** in relation to pharmacovigilance (regulatory over sight and implementation)
3. **Pharmacovigilance system master file (PSMF)**, a detailed description of the pharmacovigilance system used by the marketing authorization holder with respect to one or more authorized medical products monitor safety, quality and effectiveness in the public health programs.
4. **PV database:** PMS safety data mining

Good Pharmacovigilance Practices (GPV)



Good pharmacovigilance practice is the **minimum standard to register** (all pharmaceutical products; produced domestic & foreign) and **regulate** oversight & monitor **safety, quality and effectiveness** of medical products including vaccine.

Legal provisions and a set of guidelines for the conduct of PV in a **country**, drawn by its competent authority (i.e. NRA) in cooperation with other interested parties described in GBT2015 fact sheet).

【資料 2】

Vaccine and Immunization Safety Standards & Recourse

WHO-GlobalPublications WHO-WPRO New Publications

Elements of QMS in good pharmacovigilance practices

TARGET: ACCESS TO ASSURE QUALITY VACCINES & MEDICAL PRODUCTS

CUSTOMER AND LEGAL

Quality, Safety, Efficacy

Customer Satisfaction, Legal Requirements

Quality Management System (QMS)

Quality system of a pharmacovigilance (PV) system; The organizational structure, responsibilities, procedures, processes and resources of the PV system as well as appropriate resource management, compliance management and record management.

Quality, quality objectives, quality requirements and quality system is required to achieve good pharmacovigilance practices (GVP) provides guidance on structures and processes of a PV system. The quality of a PV system can be defined as all the **characteristics of the system** which are considered to produce, according to estimated likelihoods, **outcomes relevant to the objectives of PV.**

Well-known desirable concept is SMART responses:

S Specific WHO, WHAT, WHERE, BYWH, WHY, WHICH	M Measurable FROM AND TO	A Achievable HOW	R Relevant FEASIBLE	T Time-bound WHEN
--	---------------------------------------	-------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

REGULATORY OVERSIGHT

Pharmacovigilance framework maturity

PV1: Legal provisions

PV2: Organization & Governance

PV3: Recourse management

PV4: Regulatory process

PV5: Transparency, accountability & communication

PV6: Monitoring progress & assessing outcomes

REGULATORY PERFORMANCE

AEFI Surveillance Performance

Follow-up, M&E

Safety signal detection

Reporting

Data management

Coordination & information sharing

Event response & AEFI case management

PV performance & effectiveness monitoring; system & its processes management review

- Evaluating the **effectiveness of actions** taken with medical products for the purpose of **minimizing risks** and supporting their safe and effective use in **patients**.
- Processes to **monitor the performance and effectiveness of a PV system** and its quality system should include:
 - reviews of the systems by those responsible for management;
 - Audits (internal/external);
 - compliance monitoring;
 - M&E inspections;

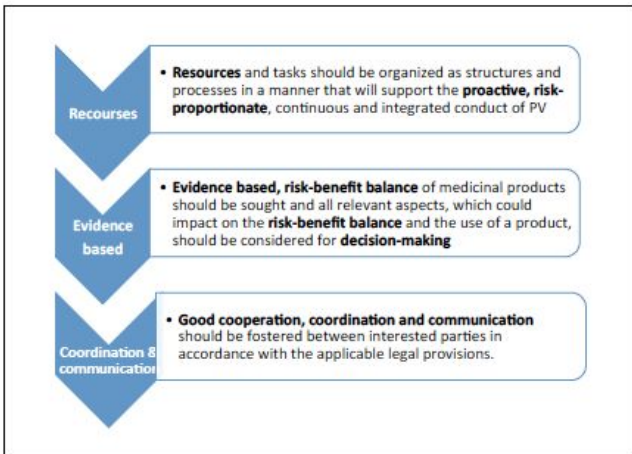
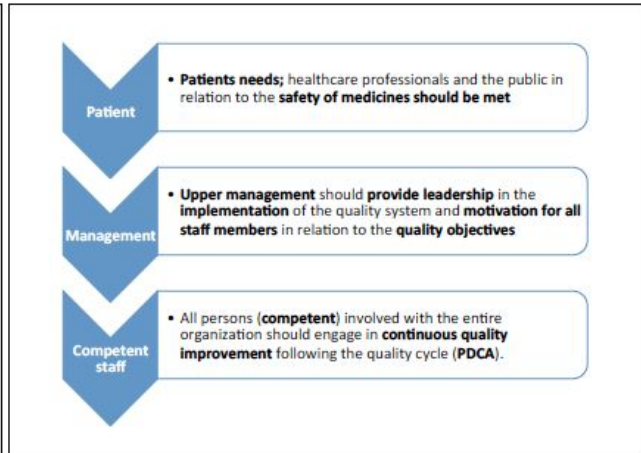
Each M&E inspection observed classified by level of risk:

- critical
- major
- minor
- serious / non-serious

Product compliance / compliance certification or confirmation that a good, service, or system meets the requirements of regulatory, contractual, prescribed rules and regulations, specified standards, or terms of a contract.

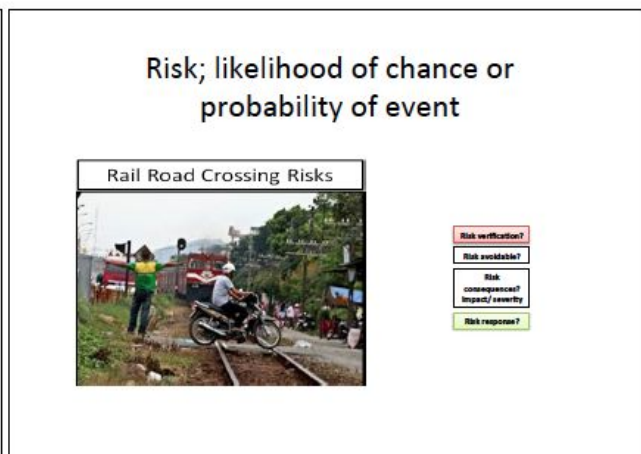
【資料 2】

Principles for good pharmacovigilance practices



Risk based approach in pharmacovigilance practices

What is risk?



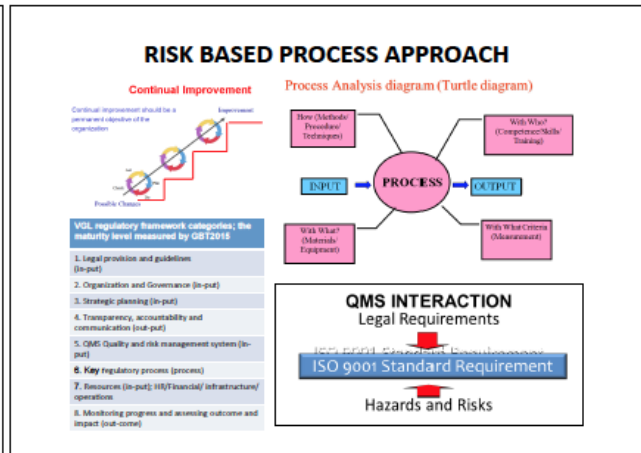
【資料 2】

Purpose of Risk-based thinking in Regulatory System including PV

- The concept of risk in **ISO 9001-2015** makes it more explicit by inbuilt into entire management system
- Risk based thinking ensures risk is considered from the **beginning and throughout**
- Risk based thinking makes preventive action **part of strategic and operational planning**

Benefits of using risk-based approach:

- Improve Governance
- Establish a pro-active culture of improvements
- Assist with compliance
- Assure consistency of quality of products and services
- Improves customer confidence and satisfaction



Risk Perception

“People are disturbed, not by things, but by the view they take of them.”

Judgements regarding risk fueled more by fear than facts

Risk perception: Public Vs Experts

“potential harm due to immunization; likelihood?”

The public sees risk in terms of:

- Voluntariness of exposure,
- Familiarity of risk,
- Control over risk,
- Catastrophic potential,
- Fatal outcomes,
- Unequal balance between risk & benefit,
- Unequal distribution of risk.

Experts see risk in terms of:

- Morbidity and mortality levels (product background information)

Risk perception of experts

“potential harm due to immunization; likelihood?”

Measles	Death: 1 in 3,000 cases in high income industrialized countries as much as 1 in 5 in outbreaks in low- to middle-income countries.
Diphtheria	Death: 1 in 20 cases.
Tetanus	Death: 25 – 70 in 100 cases overall. 10 – 20 in 100 cases with good intensive care management.
Measles vaccine	Encephalitis or severe allergic reaction: 1 in 1,000,000.
DTP vaccine	Continuous crying, then full recovery: 1 in 100 cases.
Tetanus toxoid vaccine	<ul style="list-style-type: none"> Convulsions or shock, then full recovery: 1 in 1750 cases. Acute encephalopathy: 0 – 10.5 in 1,000,000.

Risk Benefits

“potential harm due to immunization; likelihood?”

Contraindications versus Precautions

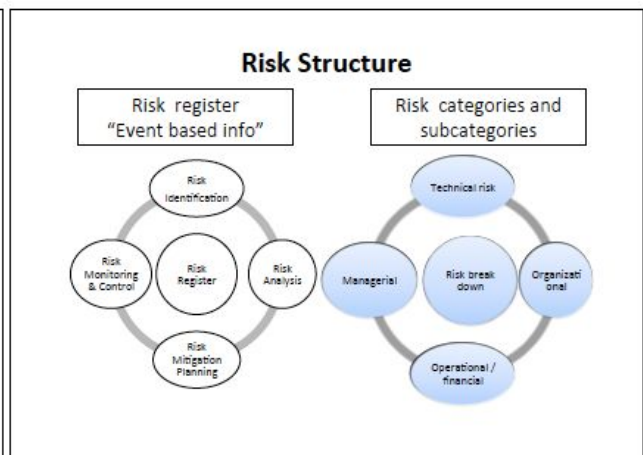
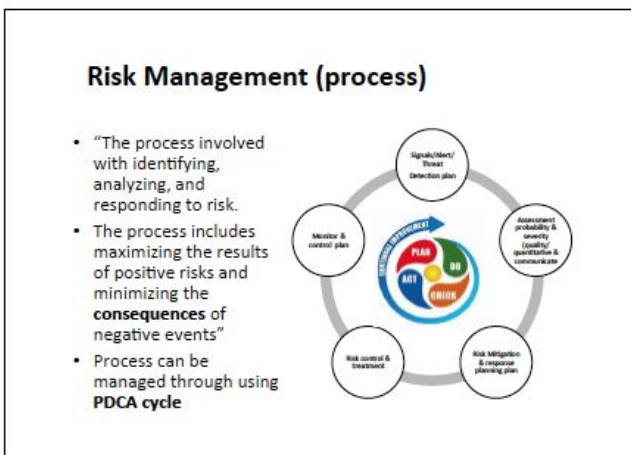
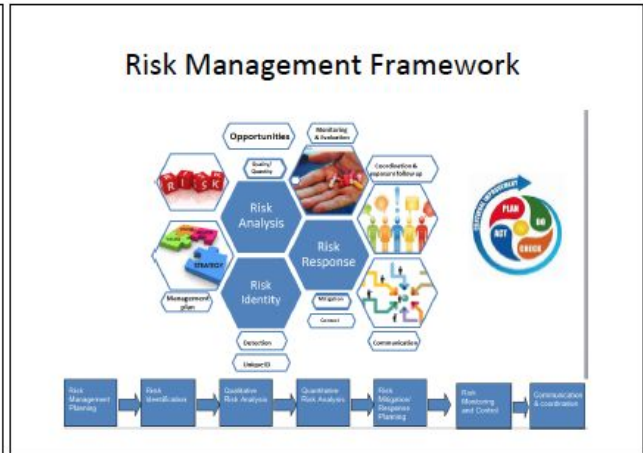
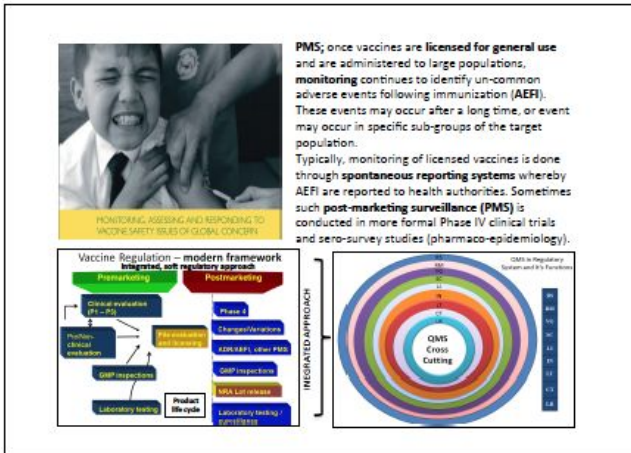
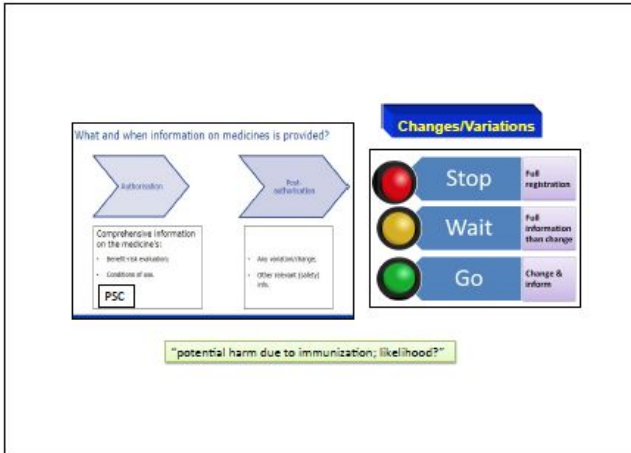
CONTRAINDICATION

- condition that increases the chance of a serious adverse reaction
- A vaccine should not be administered when a contraindication is present

PRECAUTIONS

- should be reviewed carefully
- Benefits and risks for administering a specific vaccine should be considered
- If the benefit of vaccination is believed to outweigh the risk, the vaccine should be administered

【資料 2】



【資料 2】

Risk assessment: Vaccination Safety RCA of Serious AEFI Case Investigation

Vaccine product related

Immunization service delivery related

1. Vaccine product related reactions

2. vaccine quality defect related reactions

3. immunization error related reactions

4. immunization anxiety related reactions

5. co-incident events

IMMUNIZATION SESSION IN SERVICE: "OBSERVATION"

Hypothesis: Serious event caused by immunization related reaction

Risk classification: AEFI related reactions

- Activity:** Immunization (AEFI related reactions)
- Risk:**
 - Vaccine Reaction (inherent properties of the vaccine)
 - Non-sterile injection
 - Incorrect preparation
 - Injection in wrong side
 - Vaccine frozen/ cold-chain

E-learning course on Vaccine Safety Basics
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/ebasic/en/

1. Vaccine product related reactions

2. vaccine quality defect related reactions

3. immunization error related reactions

4. immunization anxiety related reactions

5. co-incident events

Risk Predictions; Measles disease monitoring weekly curve

Pro-active Epidemiological model for outbreak early warning

Risk response pro-active thinking

- Presentations active (S.S.2)
- Identify needs
- Investigation
- RCA
- Connections (S.S.3)
- Corrective actions (S.S.2)

ISO 9001:2015

Problem relating to vaccine safety, quality and efficacy are generally due to the use of **vaccine containing ingredients**, preservatives, toxic substances, impurities, **non-WHO PQed vaccines** or which have unknown severe reactions, substandard preparation or counterfeits. **Case Investigation RCA can identify vaccine related events** by **CIKMS/WHO** cause specific definition of AEFIs.

		Risk Severity				
		Very low	Low	Medium	High	Very high
Likelihood of occurrence	Very high	Spontaneous AEFI reporting	Vaccine product related reaction	Vaccine quality defect-related reaction	Immunization error-related reaction	Immunization anxiety-related reaction
	High	Spontaneous AEFI reporting	Vaccine product related reaction	Vaccine quality defect-related reaction	Immunization error-related reaction	Immunization anxiety-related reaction
	Medium	Spontaneous AEFI reporting	Vaccine product related reaction	Vaccine quality defect-related reaction	Immunization error-related reaction	Immunization anxiety-related reaction
	Low	Spontaneous AEFI reporting	Vaccine product related reaction	Vaccine quality defect-related reaction	Immunization error-related reaction	Immunization anxiety-related reaction
	Very low	Spontaneous AEFI reporting	Vaccine product related reaction	Vaccine quality defect-related reaction	Immunization error-related reaction	Immunization anxiety-related reaction

Spontaneous AEFI reporting reached NIP national headquarter

PMS Surveillance M&E & follow-up actions

"pro-active monitoring of a potential harm due to immunization?"

SMART OBJECTIVES

A U D I T

RCA

Minimal standards

S
Specific
WHO, WHAT, WHERE, WHEN, WHY, WHICH

M
Measurable
FROM AND TO

A
Achievable
HOW

R
Relevant
FEASIBLE

T
Time-based
WHEN

NRA
fact sheet

Vaccine/ immunization safety issues are not limited to one specific country or specific population or one specific vaccine

From the WHO Press release published on 2013/05/20

Stopping the Spread of Japan's Antivaccine Panic; Tokyo's indecisiveness in the face of controversy has fueled unfounded doubts about the safety of the HPV vaccine.

WHO Press release (2013/05/20) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100)

Timeline of Hep B Vaccine Event

Japan: Stopping the Spread of Japan's Antivaccine Panic...

China: Hepatitis B virus (HBV) vaccine...

Viet Nam: (4) Vietnam's bivalent vaccine from Crucell in June 2013, a total of 43 serious AEFI cases investigated, including 27 with a fatal outcome following receipt of reports of 9 deaths following vaccination between December 2012 and...

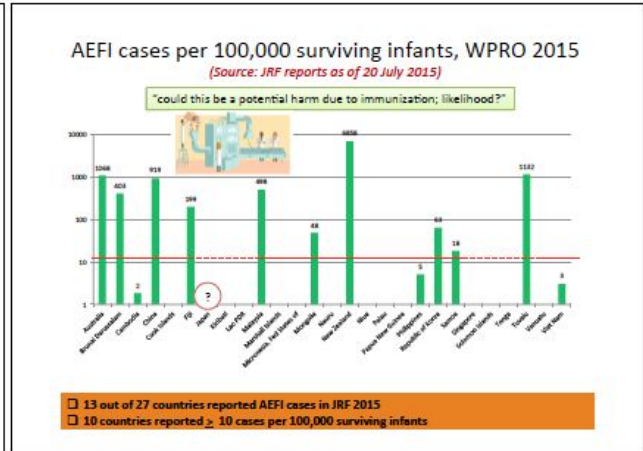
【資料 2】

Safety Signals (Potential Risk)

- New unlabeled adverse events (previously not known)
- New medical product: such as vaccine
- Confusion about a product's name, labelling, packaging and use: product specification characteristics (SPC)
- Concerns arising from vaccine product safety and immunization delivery


Risk register

- Potential risks registration
- Risk controls
- Opportunities

Importance of detecting and investigating any adverse event following immunization

AEFI Surveillance Monitoring & Evaluation (safety signal-pro active)




Vaccines used in NIPs are considered safe and effective.

Public trust is key to the success of vaccination programmes.

Adverse events may still occur following vaccination.
 • Most adverse events are minor e.g. redness at injection site, fever
 • More serious events can occur, although infrequent e.g. seizures, anaphylaxis

The minimum information considered for the risk analysis should include following:


- the number of marketing authorizations in the country
- types of drugs registered
- history of compliance of the MAHs according to the in-house data
- time of the MAH's presence on the market
- if MAH has never operated a PV system before
- emerging safety issues related to the MAH
- drug withdrawals from the market
- high number of products complaints reports
- mergers/acquisitions of the other companies
- in-house or outsourced PV activities
- The number of safety signals timely detected and managed
- personnel changes in the last 12/24 months
- previous M&E inspection findings, if any.
- Previous corrective actions (status), if any



Quick Quiz

WHEN IS IT SAFE TO IMMUNIZE?

- Mild illness
- Disease exposure
- Antibiotic therapy
- Breast Feeding
- Premature birth
- Most allergies
- Family history of vaccine reaction



Conclusions on contraindications for vaccination

- Contraindications are very, very, very rare
- Even in doubtful situations, risk/benefit ratio usually favors vaccination against risk of exposure to the natural infection
- Inform the parent about the eventual risks and obvious benefits in doubtful cases with precaution

THANKS

Continuous staff capacity building & performance M&E



Vaccine safety basic course e-learning course <http://vaccine-safety-training.org/>



Access to food: achieving objectives & targets





Good Cooperation / Coordination / Communication to Achieve Targets

【資料 3】

<h1>National Control Laboratory (NCL) Network</h1> <p>Dr Martin Eisenhawer Scientist, FGL/IVD/VQM</p> <p>JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017 Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO</p> 	<h2>Content</h2> <ul style="list-style-type: none">• Background• Vision and mission• Achievements• Draft MoU• Draft TOR• Ongoing and future activities• Challenges• Way forward <p>JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017 Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO</p> 
---	--

<h2>Background</h2> <ul style="list-style-type: none">• In 2004, India, Indonesia and Thailand, together with the WHO, established a network of NCLs• WHO HQ supported NCLs for the production of RWRS for the testing of vaccines, particularly when no IS for testing of regional priority vaccines such as JE are available.• To address the growing number of vaccines and recognizing regional needs, WHO HQ requested regions to take some of the responsibilities• 8 meetings since 2004• Last meeting in Thailand in 2016 being attended by the heads of the NCLs<ul style="list-style-type: none">• Indonesia• Japan,• Republic of Korea,• Thailand• Vietnam• (China and India unable to attend) <p>JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017 Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO</p> 	<h2>Vision and mission of the network</h2> <ul style="list-style-type: none">➤ Vision: Immunization programs and therefore the infants and children in the South-East Asia and Western Pacific regions have access to vaccines and other biologicals of assured quality➤ Mission: To develop and strengthen collaboration, convergence and reliance throughout the regions over shared regulatory issues and challenges, that will build capacity and will enable NCLs to fulfil their mandates and better safeguard public health <p>JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017 Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO</p> 
--	---

<h2>Achievements</h2> <ul style="list-style-type: none">• Collaborative studies were performed for<ul style="list-style-type: none">• aPertussis• inactivated JE• live attenuated chimeric JE• mOPV1• RWRS were developed for<ul style="list-style-type: none">• aPertussis• mOPV1• inactivated JE• Central storage facility for RWRS was inaugurated in December 2014 in Thailand• Drafts for MoU and TOR established <p>JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017 Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO</p> 	<h2>Draft MoU</h2> <ul style="list-style-type: none">• Objective to increase the effectiveness and quality of testing of vaccines• All members<ul style="list-style-type: none">• Believe in the importance of biological medicines• Recognise the importance of well characterised and quality assured reference materials• Believe in the benefit of developing Regional Reference Materials for some biological medicines to streamline secondary reference materials by eliminating the need for national and in-house reference materials <p>JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017 Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO</p> 
--	---

【資料 3】

Draft MoU

- The NCLs agree to the following activities:
 - Preparation of RWRS for potency testing of vaccines
 - All member countries' NCLs to participate in collaborative studies
 - Establishment of a PTS
 - All member countries' NCLs to participate in above mentioned PTS
 - Exchange of Information, pertaining to but not limited to preparation of RWRS and lot release for vaccines, among the member countries' National Control Laboratories

JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017
Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO



Draft TOR

- o Vision and mission defined
- o The objectives of the network are:
 - **Establishment and use of RWRS** for potency testing of vaccines and related activities
 - **Information sharing:** Create an enabling environment to enhance communication and information sharing on issues pertaining to but not limited to preparation of RWRS and lot release for vaccines, among the member countries' National Control Laboratories
 - **Systems strengthening:** Facilitate and support regulatory capacity development to enhance skills and competencies and strengthen regulatory systems throughout the regions.
 - **Convergence:** Promote convergence and alignment of testing of vaccines and other biologicals based on harmonization of standards and procedures.
- o Not exclusive list

JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017
Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO



Draft TOR - continued

- Members: NCLs from SEAR and WPR that have signed the MoU
- Members:
 - Appoint member of steering committee
 - Appoint focal point
 - Provide resources to fulfill commitments under MoU
- Governance
- Secretariat
- Confidentiality

JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017
Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO



Ongoing and future technical activities

- Stability studies for inactivated JE RWRS
- Collaborative study for live attenuated JE vaccines, including chimeric
- Establishment of RWRS for live attenuated chimeric JE
- Others

JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017
Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO



Challenges

- Network not yet formally endorsed by countries.
- Dependence on individuals.
- Not yet established as official bi-regional network.
- WHO resources for interim secretariat.
- WHO efforts for establishment of bi-regional network ongoing

JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017
Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO



Way forward

- NCLs:
 - Official response on the willingness to join the network.
 - Provide name of member of steering committee and focal point and deputies
- WHO:
 - establish network as official SEAR – WPR bi-regional network, provide efficient interim secretariat
- NCLs and WHO:
 - MoUs and TORs to be finalized and signed

JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017
Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO

