

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	
	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	

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ができない。これは我が国だけの規制ではなく、国際的にも国が行うべき必須行為とされている。我が国は、それまでずっと試験中心であった検定の在り方を改め、平成 24 年 10 月より WHO のガイドラインに従って製造及び試験の記録を要約した書類(サマリーロットプロトコール：SLP)を用いた書類審査をワクチンの国家検定に加えた。我が国の SLP 審査の開始は他の主要国に対して遅れた。これは WHO を通じて行われている世界の流れを十分に把握できていなかったからである。世界から遅れて導入した SLP 審査も開始から 5 年余が経過し、我が国も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、この分野での国際貢献を果たせる様になった。昨年度に引き続き WHO 西太平洋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

WHO はワクチンで予防可能な疾病の対策を通じて健康で豊かな人々の生活を築くため、積極的なワクチン接種施策の立案と実行を加盟国に求めている。この一方で、国の施策として接種を実施するワクチンの品質は国が担保すべきとして、国は製造販売業者から申請されるワクチンの製造販売承認に加えて、製造ロット毎に国家検定を行い、合格したものだけを市場に出す(ロットリリース)制度の実行を必須要件としている。WHO は様々

な技術レベルにある各国のワクチンのロットリリース手順の共通化を目指して、ロット毎に「製造及び試験の記録を要約した書類(サマリーロットプロトコール：SLP)」を製造販売業者から国に提出させ、製造及び試験が承認書通りに行われ、尚かつ品質規格を満たしているかを書類で審査する方式(SLP 審査)を「ワクチンのロットリリースガイドライン(以後、WHO ガイドライン)」として発行した。

我が国はワクチンのロットリリースが

始まって以来、一貫して国による独立した試験を主体とした検定制度を採用し、製造販売業者が添える自家試験記録は国家試験を行う際の参考に留め、試験結果の適否で検定結果を判定してきた。WHO は WHO ガイドラインを広めるため WHO 本部の専門家及びガイドラインに沿って国家検定を行っている国の関係者から成る国際評価団を組織し、各国のワクチン規制当局を訪問して実地調査活動を進めている。我が国にも平成 14 年、同 16 年の 2 回訪れたが、WHO の定める基準に適合できなかった。WHO で発行される生物学的製剤に関するガイドライン、勧告書及び標準品は、毎年 1 回本部で開催される Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) 会議で討論され、WHO 総会で可決されたものである。我が国は、ワクチンの国家検定に関するガイドライン制定に関する ECBS の動きを逃してしまい、知らず知らずの内に世界の流れから遅れてしまった。平成 16 年になって、それまでは試験主体であった我が国の国家検定の見直しを行い、WHO ガイドライン履行のための工程表が出来上がった平成 23 年に 3 回目の WHO 国際評価団の訪問を受け入れ、漸く適合に至った。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。ワクチンの国家検定に係る国際的潮流を逃したことにより我が国が遅れをとったことを教訓とし、今後はこのような事が起こらないように国際的な窓口を確保しておく必要がある。

本報告書では、SLP 審査導入から 5 年

余が経過して得られたワクチンの SLP 審査制度に係る状況をまとめ、昨年に引き続き WHO 地域事務局専門家を交え、WHO の規制当局に対する評価方法の改訂等、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、落合分担研究者の報告書を、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、浜口分担研究者の報告書を参照されたい。

## B. 研究方法

### 国家検定結果

平成 28 年度に国立感染症研究所(以後、感染研) で実施された国家検定に於いて試験、SLP 審査の結果及び平成 29 年度の途中経過をまとめた。

### SLP 審査による照会時間

厚生労働省、医薬品医療機器総合機構、47 都道府県薬務主幹課が我が国として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、加盟が PIC/S 財団に承認されて以降、収去検査を担う施設として、各都道府県の地方衛生研究所、国立医薬品食品衛生研究所及び感染研は ISO17025 に準拠した体制を構築することになった。それにより感染研は、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っている。このマネジメントレビューを通じて得られた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の遵守状況)について結果をまとめた。

## WHO 地域事務局の専門家の招聘及び国際協力

SLP 審査は ECBS で決められた WHO 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、WHO 地域事務局は各国にそのソフトを使って自己診断させ、その結果を事務局に報告させ、場合によっては WHO 本部から国際評価団を派遣し、各国当局を実地に評価している。2015 年以降、新たな国連主体の 15 年計画が承認され、この枠組みに沿って WHO も保健分野の計画を作成し、評価ツールソフトの仕様を変更した。昨年に引き続き、国際ミニシンポジウムを開催し、これらの動きを WHO 西太平洋地域事務局専門家から聞く機会を設け、今後の我が国の方向性を考える材料とした（資料 1）。

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上記の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 西太平洋地域事務局専門家を交えて議論した（資料 2）。

## C. 研究結果

### WHO と SLP 審査

WHO はワクチンで予防可能な疾病の

対策のため、積極的なワクチン接種施策の実行を加盟国に求めている。この一方で、国の施策として接種を実施するワクチンの品質は国が担保すべきとして、国はワクチンの製造販売承認に加えて、製造ロット毎に国家検定を行い、合格したものだけをロットリリースすることを必須要件としている。国連は WHO が品質的に認定したワクチン (prequalified vaccine) を買い上げ、国際児童基金 (UNICEF) を通じて貧しい国々に供与している。その関係から、WHO は WHO ガイドラインの遵守を第一に WHO 認定ワクチン生産国に、第二にワクチン供給国に強く求めている。様々な国のレベルを想定してロットリリースの基本は、製造販売業者に提出させる「製造及び試験の記録を要約した書類」(SLP) の審査であり、試験の実施は各国の規制当局に任されている非必須項目である。

我が国は、試験を中心にした検定手法に誇りと自信をもっており、国内事情的に問題点も生じていなかったため、ECBS の動きを注視しておらず、WHO 評価団の初回訪問時は、その訪問意図の多くを理解できていなかった。世界の流れからは遅れたが、それまで試験中心であった検定の在り方を WHO 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「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」の事務連絡を出して行程を示し、平成 23 年 7 月 4 日には薬事法施行規則の改正により国家検定として従来の試験に SLP 審査が加えられた(施行は平成 24 年 10 月 1 日)。

平成 23 年度から 29 年度(平成 30 年 2 月までの時点)で検定不合格が出されたのは、8 件である(平成 23 年度に 2 件、平成 24 年に 1 件、平成 25 年に 0 件、平成 26 年に 1 件、平成 27 年度に 0 件、平成 28 年に 3 件、平成 29 年度に 1 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 5 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 Medicines 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の遵守状況)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 年度に発生した 64 件の内、47 件(4.9%)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。平成 28 年度は 852 件中 74 件(8.7%)が期間を超過し、その内、50 件(5.9%)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。

#### **産官ワクチン国際協力**

我が国は JICA を介して、様々な国際協力を行っている。ワクチンは疾病対策として非常に有効であることから、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。

#### **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”に標準的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%、平成28年度は8.7%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二年間推移したものの、平成28年度に再び上昇した。平成28年度の上昇は、この年度内に発生した3件のSLP審査不合格及び、一時的にロットが集中して出検され作業が追いつかなかった例があったものと推察される。今後も引き続き、SLP審査の導入と事務処理期間の関係を観察していく必要がある。

検定結果に目を向けると、平成23年度から29年度(平成30年1月までの時点)で8件の不合格がある。このうち5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審査導入前には、「そもそも明らかに書類上に不備があるロットは検定品として出されないだろう」と言う審査に対する懐疑的意見があったが、実際には審査開始以来、明らかに品質上問題があるとされるロットが5件も発生しており、製造販売承認業者のQCチェックの目をすり抜けて国家検定に提出されてくる事が判った。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

2016年から国連の新たな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・ベンチマーキングツール(GBT)として生まれ変わり、対象が医薬品全般、医療機器にまで拡大され、評価項目も変更された。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、これらを「Maturity level (成熟度)」として評価することになった。今後、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、厚生労働省を中心にして感染研、国立医薬品食品衛生研究所、医薬品医療機器総合機構等の他の機関が連携してWHOに対応していく必要がある(資料2)。

### 産官ワクチン国際協力

JICAの支援を受けて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の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。更に追加のワクチンについても協力を拡大する要請があり、検討がなされている。既に、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。この絆を今後も途絶えさせない様にする事は、人的資産を維持する観点から大切である。

ワクチンは疾病対策の道具として国家

の危機管理上重要な位置を占めているばかりか、輸出品として国の利益に貢献する側面もある。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もっと積極的にアピールしてよい事例と思われる。

世界の主要国のワクチン市場は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 認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。

#### **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、5 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深まってきている。ワクチンの品質管理に関する WHO 等世界の動きを捉え損ね SLP 審査導入が遅れた過去の事例を教訓とし、積極的に国際社会からの情報収集と、国際社会への情報発信をしていく必要がある。過去のワクチンに係る国際貢献と将来展望を踏まえ、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**

なし

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

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。

【資料 1】

No Charge / No Registration /  
Capacity: 80 seats  
English

Cooperative Program with 2018 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, 31 January, 2018 9:30 - 12:20

**Venue** : National Institute of Infectious Diseases (NIID)  
Toyama, Main Conference Room,

## Vaccine, Its Quality, Safety, Efficacy and International Cooperation

Opening 9:30-9:35

Session 1 9:35-10:30

- View points from NCL and matters what Japan can learn.  
National Lot Release System of Japan and Regulatory Cooperation in the World  
Atsushi Kato (Director, NIID)
- View points from WHO Western Pacific Regional Office  
WHO's support for and cooperation with Member States  
in assuring the quality, safety and efficacy of vaccines  
Jinho Shin (WHO WPRO, Medical Officer)

Break 10:30-10:40

Session 2 10:40-12:15

- View points from manufacture, International cooperation case 1  
Over 25-year Cooperation for Vaccine Manufacturing in Indonesia  
Hiroyuki Fujita (Biken, Assistant Director/Quality, Safety and Regulatory Affairs Division,  
Division Manager)
- View points from manufacture, International cooperation case 2  
Technology Transfer for Vaccine production in Vietnam  
Tomio Lee (Kitasato Daiichi Sankyo Vaccine Co., LTD  
JICA Vietnam Project Deputy Manager)
- View points from the promoter for international cooperation  
Global vaccination action plan and JICA's effort  
Tomoya Yoshida (Japan International Cooperation Agency (JICA), Director, Health Team3)

Closing 12:15-12:20

(Information Desk) Health Team 3, Health Group 2, Human Development Department, Japan International Cooperation Agency (JICA)  
C. Yoshizu (Yoshizu.Chie@jica.go.jp) • Tel : 03-5226-3642



【資料 2】

**VACCINE, ITS QUALITY, SAFETY, EFFICACY AND INTERNATIONAL COOPERATION:**

**WHO's Support for and Cooperation with Member States in assuring the Quality, Safety and Efficacy of Vaccines**

**A Joint Program with JICA International Training Course on "Strengthening National Regulatory Authorities (NRA) for Quality and Safety of Vaccines"**  
30-31 January 2018, NIID, Tokyo, Japan

Jinho Shin

Regulatory Systems Strengthening (RSS)  
Essential Medicines & Health Technologies (EMT)  
Division of Health Systems (DHS)



**OUTLINE**

1. WHO working as one at 3 levels
2. Health in global development agenda
3. Global update
4. Regional update
5. Information tool - email feed, mobile app, SNS (FaceBook, Twitter, etc), WHO expert group sharepoint site



**WHO WORKING AS ONE AT 3 LEVELS**

3

**WHO: decentralized but working as one**




**WHO Director Generals**

 <b>Dr. B. Sridharan</b> Canada Term of office: 1948-1952	 <b>Dr. M.G. Cassia</b> Brazil Term of office: 1953-1973	 <b>Dr. H. Mahler</b> Denmark Term of office: 1975-1988	 <b>Dr. U. Neelima</b> Japan Term of office: 1988-1998	 <b>Dr. G.H. Brundland</b> Norway Term of office: 1998-2013	 <b>Dr. LEE Jong-wook</b> Republic of Korea Term of office: 28 January 2013-22 May 2018	 <b>Dr. A. Nishiura</b> Sweden From 23 May 2018 until 3 January 2022. Dr. Nishiura was appointed by the Executive Board to serve as acting Director-General following the untimely death of Dr. LEE Jong-wook on 22 May 2018.	 <b>Dr. M. Chen</b> People's Republic of China Term of office: 2017-2021
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

  
**Dr. Tedros Adhanom**  
Ethiopia  
July 2017 -

I envision a world in which everyone can live healthy, productive lives, regardless of who they are or where they live.



**HEALTH IN GLOBAL DEVELOPMENT AGENDA**

11

【資料 2】

### UNGA, WHA Resolutions on SDGs 2016 WHA

● SDG 2030 agenda

- United Nations General Assembly **Resolution 70/1 (2015)** - "Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development"
- **WHA Resolution: WHA69.11** - Health in the 2030 Agenda for Sustainable Development



### SDG 3: Ensure healthy lives and promote wellbeing for all at all ages

- 3.1 Maternal mortality
- 3.2 Newborn & Child mortality
- 3.3 CD
- 3.4 NCD
- 3.5 substance abuse
- 3.6 Road traffic injuries
- 3.7 Sexual & Reproductive health
- 3.8 UHC
- 3.9 Mortality from environmental pollution
- 3.a tobacco control
- 3.b Development assistance and vaccine coverage
- 3.c Health workforce
- 3.c National and global health risks



### Investing in health to reach the SDGs



### General Scope of 13<sup>th</sup> GPW of WHO

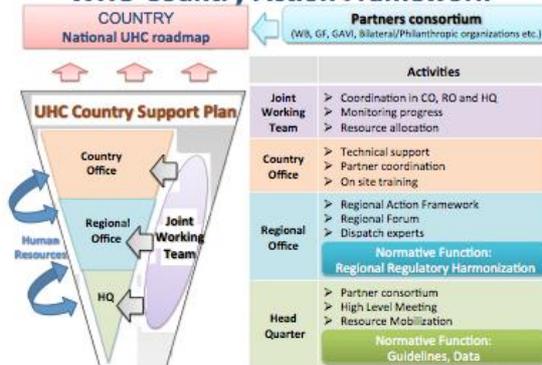
**Mission:**  
*Promote health – keep the world safe – serve the vulnerable*

**Universal Health Coverage:**  
Financial risk protection, access to quality essential health care services, and access to safe, effective, quality and affordable essential medicines and vaccines for all

**Health System Strengthening:**  
The means to achieve UHC and SDG  
This contributes Health Security and management of migration

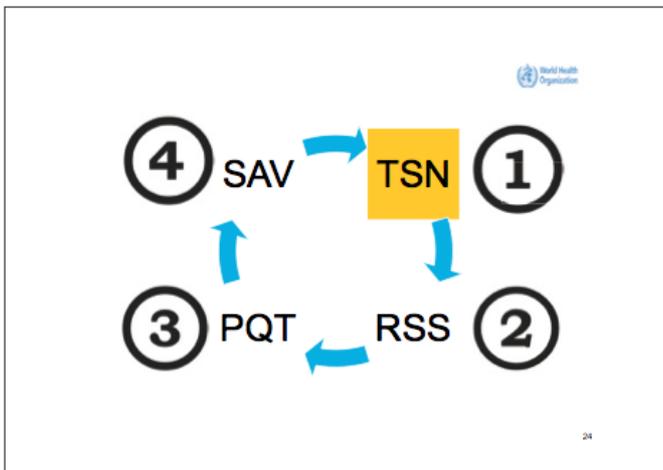
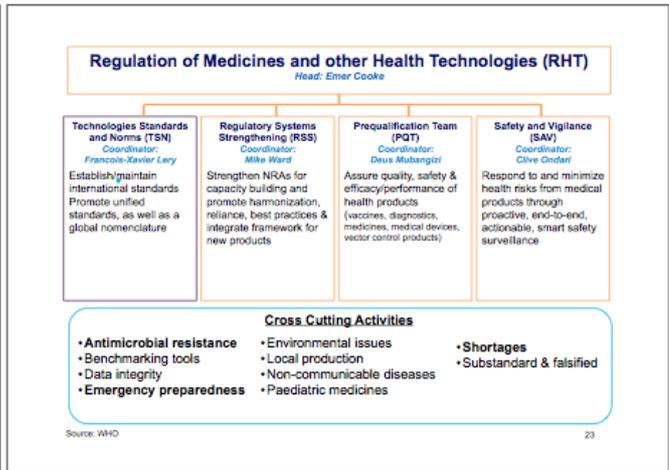


### WHO Country Action Framework



### GLOBAL UPDATE

【資料 2】



**WHO norms and standards for biologicals**

**Global written standards**

- Total 91 docs (Recommendations/ Guidelines)
- General docs that apply to both vaccines & BTP: 9
- General documents that apply to all vaccines: 12
- Vaccine specific: 62
- BTP specific: 8

**Scientific evidence**

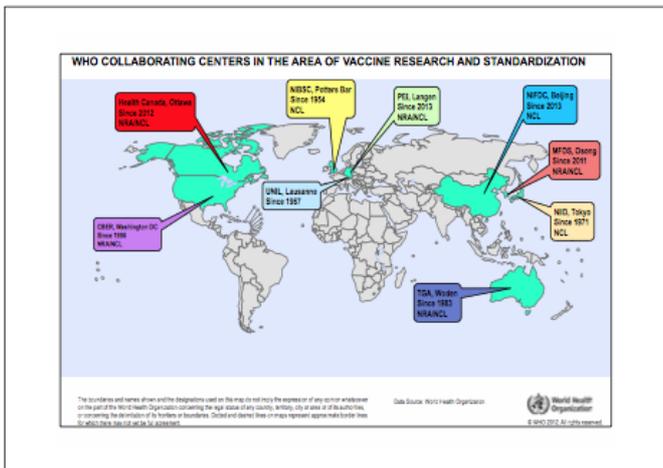
- Standardization of assays
- Further development and refinement of QC tests
- Scientific basis for setting specifications

**Global measurement standards**

Measurement standards: essential elements for development, licensing and lot release

[www.who.int/biologicals](http://www.who.int/biologicals)

World Health Organization



**WHO written standards: ECBS 2016-2018**

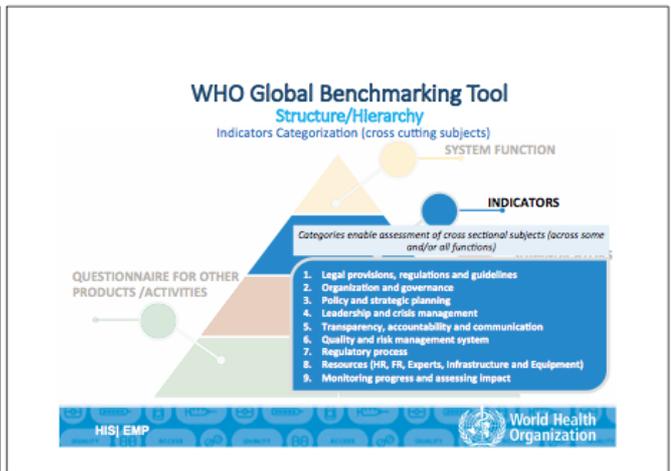
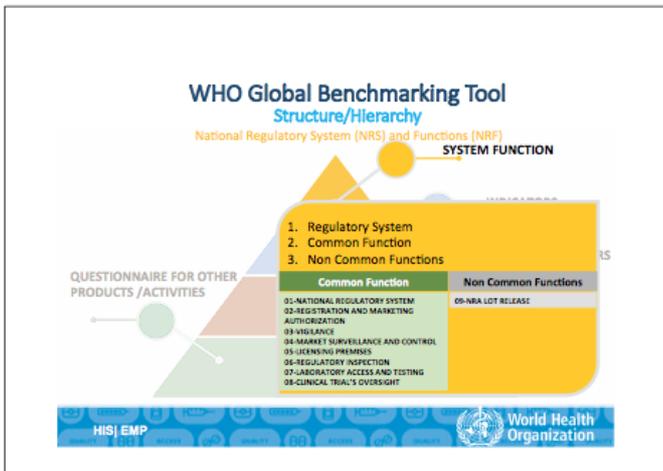
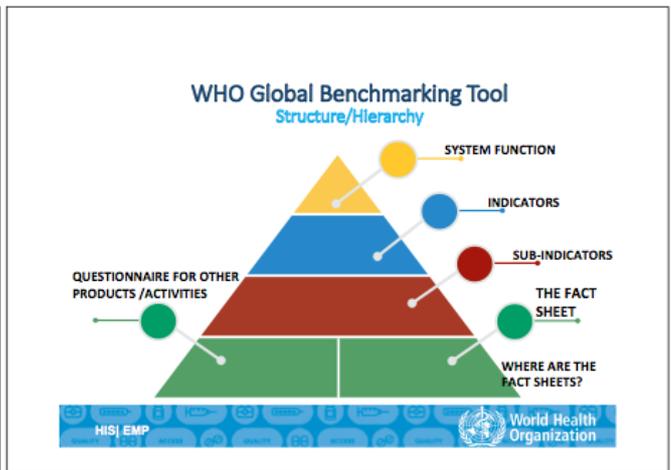
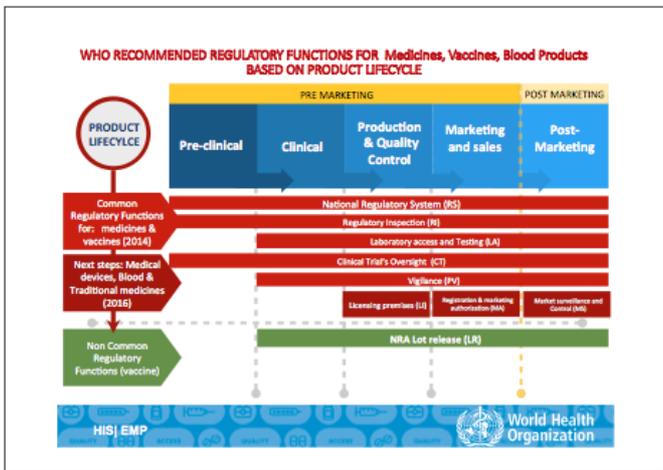
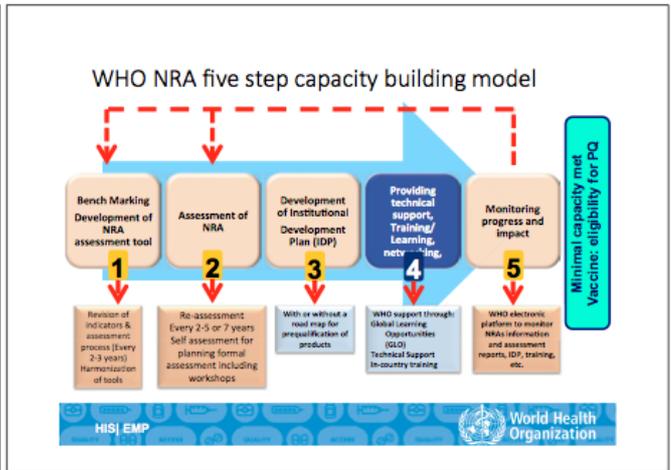
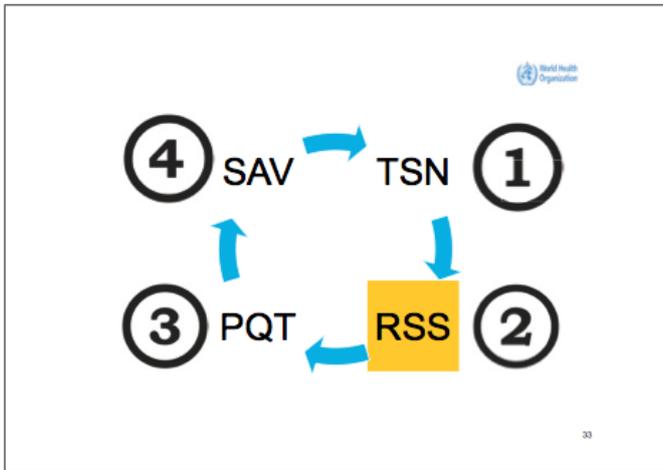
World Health Organization

**Written standards (eg, Guidelines, Recommendations) - Vaccines**

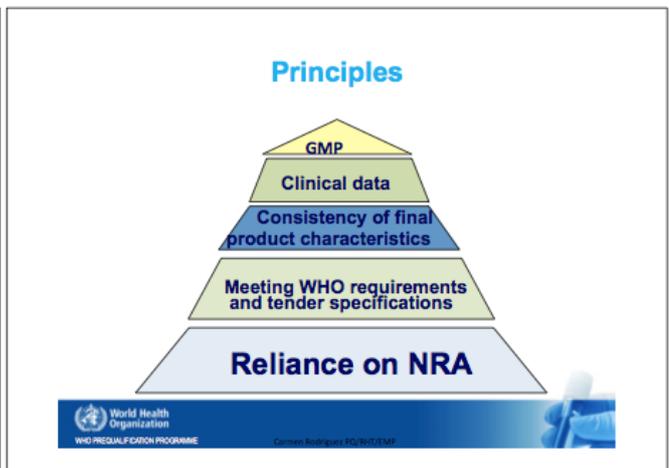
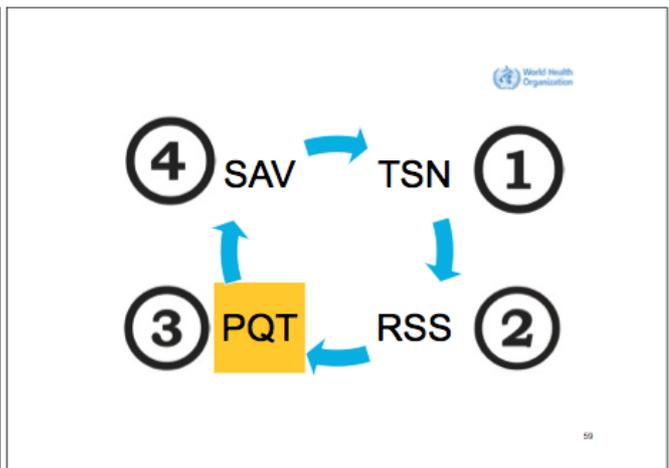
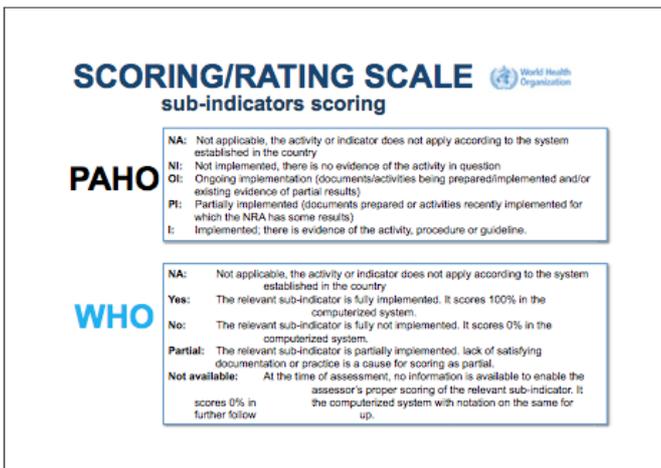
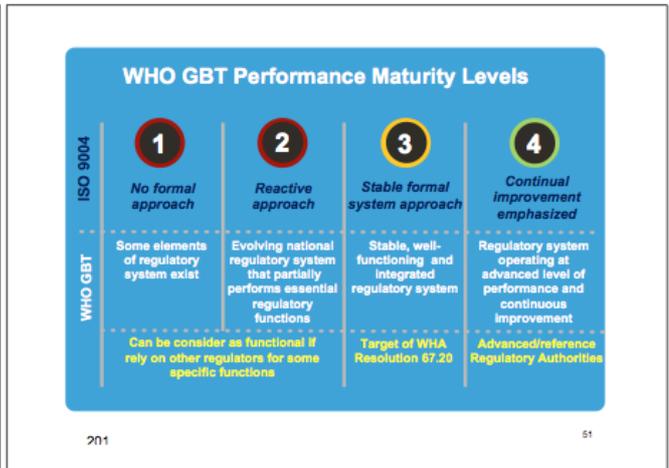
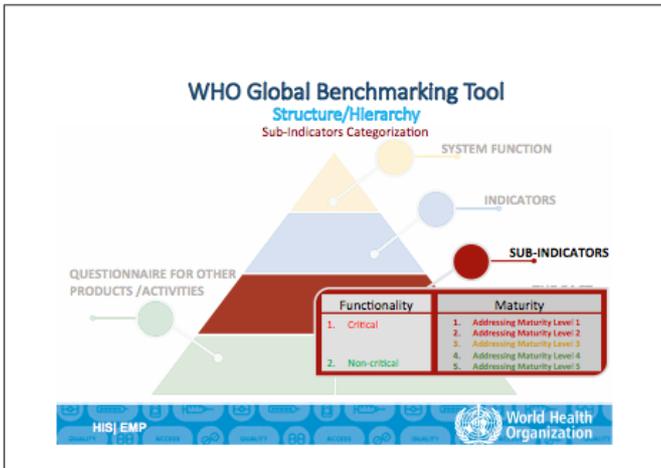
- Influenza vaccines for non-producing countries - new (ECBS 2016)
- Maternal immunization - labelling of flu vaccines - new (ECBS 2016)
- Ebola vaccines - new (ECBS 2017)
- Clinical evaluation of vaccines - revision (ECBS 2016)
- Human Challenge Trials - new (ECBS 2016)
- Safe production of IPV - revision of TRS 926 (ECBS 2018)
- Biosafety of flu vaccines - revision (ECBS 2018)
- Hepatitis E vaccine - new (ECBS 2018)
- RSV vaccines -new guidelines (ECBS 2019)

16/10/2017 Dr Ivana Knezevic, TSN/RHT/EMP/WHO, Update on ECBS

【資料 2】



【資料 2】



【資料 2】

### Pre-conditions for PQ evaluation

**Reliance on the National Regulatory Authority (NRA) of the exporting country**

NRA must be assessed as functional as a result of successful evaluation using the WHO NRA assessment tool

NRA's functional status needs to be sustained over time

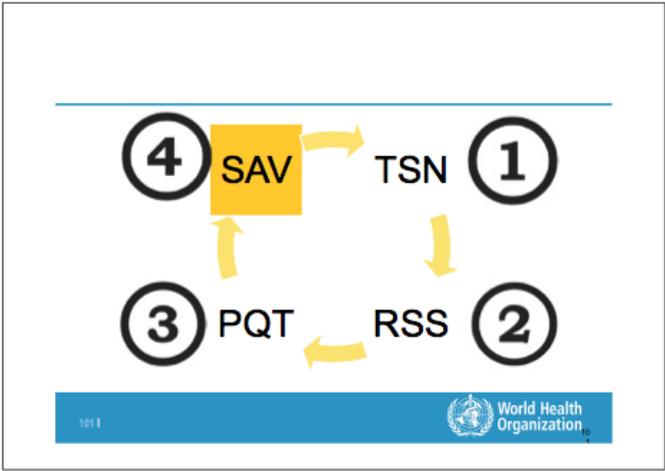
Continued regulatory oversight by NRA is required as well as communication with WHO about potential problems with the vaccine

Agreements are established with the NRAs for information exchange when a vaccine is about to be prequalified



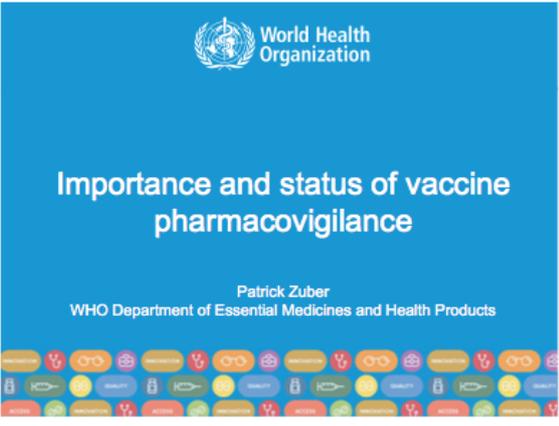
### Pre-conditions for PQ evaluation

- Vaccine is licensed/registered by the responsible NRA (Scientific opinion by EMA accepted)
- WHO guidelines/recommendations approved by the ECBS are available (published in the WHO Technical Report Series)
- Listed in the vaccine priority list (low priority vaccines may be postponed depending on workload and no priority vaccines will not be reviewed)

## Importance and status of vaccine pharmacovigilance

Patrick Zuber  
WHO Department of Essential Medicines and Health Products



### Need for robust vaccine safety surveillance system



**PUBLIC TRUST**

- Counter fear and misinformation with data and transparency



**PUBLIC HEALTH**

- Provide information to support decision making about vaccine use

WHOISEMP | 21-23 March 2017 | World Health Organization

### Global Vaccine Safety Blueprint

**MISSION**

- To optimize the safety of vaccines through effective use of pharmacovigilance principles and methods

**VISION**

- Effective vaccine pharmacovigilance systems are established in all countries



WHOISEMP | 21-23 March 2017 | World Health Organization

【資料 2】

### Global Vaccine Safety Blueprint

*Developed with and for low- and middle-countries*



A capacity-building model towards, at least, a minimal capacity for vaccine pharmacovigilance.

Solutions for enhancing vaccine pharmacovigilance capacity to adequately monitor newly available vaccine products.

Access to technical support from institutions with adequate expertise, cultural and geographical proximity through an integrated network.

Pharmacovigilance business models aligned with those for drugs and other medicinal products.

WHO/HS/EMP | 21-23 March 2017 World Health Organization

## REGIONAL UPDATE

119

### Regional Alliance for NRAs for Vaccines & Medicines

to strengthen NRA for quality oversight;  
To promote convergence of regulatory framework through benchmarking



Key events include: First NRA (Vaccine) workshop (Nov-2011, Seoul, Korea), Taskforce meeting (Canberra, Australia, Mar-2012), First Steering Committee meeting (Seoul, Korea, Oct-2013), and Sixth NRA workshop (WPKC, Manila, Aug-2017). Milestones include 'Concept Paper endorsed' and 'TOR, governance structure revised'.

### WHO Vaccine Model: Minimum Requirement of Regulatory Functions in Global Context

Regulatory functions	Source of EPI vaccines		
	UN agencies	Other countries	Domestic
<b>Regulatory system</b>	✓	✓	✓
1. Marketing Authorization & Licensing; Market Control	✓	✓	✓
2. Postmarketing: AEFI	✓	✓	✓
3. NRA Lot release		✓	✓
4. Laboratory access		✓	✓
5. Regulatory inspections		✓	✓
6. Authorization & monitoring of CTs	✓	✓	✓

Source: Vaccines, 6<sup>th</sup> Ed (2013)

### Regulatory Systems Strengthening in the Western Pacific (27 Member States)

**Group I: Producing (5)**

AUS, CHN, JPN, KOR, VNM

**Group II: Self-procuring (5)**

BRU, MYS, NEZ, PHL, SGP

**Group III: UN-procuring (17)**

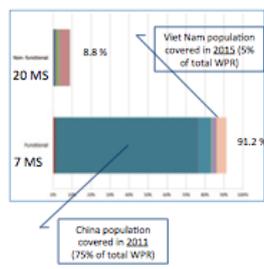
IIA (4 Non-PICs): KHM, LAO, MNG, PNG

IIIB (13 PICs): COK, FSM, FJI, KOR, MHL, NRU, NIU, PLW, WSM, SLB, TON, TUV, VUT

The status was changed in 2015 after review of WHO-UNICEF Joint Reporting Form (NIP vaccine procurement self-reporting by DOH)

### Regional Progress in the Western Pacific - Quality-Assured Vaccines

**% population covered under the NRA that meets WHO benchmark**



**Fact**

- All countries & areas are supplied with quality-assured vaccines for national immunization program
- Management and QA of vaccine supply chain including cold chain are fragile in many LrMICs and not directly under NRA's supervision; Supply chain management compliance of LrMICs is still sub-optimal according to EVM assessment
- Since June-2015, 91% of regional population is being supported by the NRA that meets WHO benchmark

【資料 2】

### NRA Benchmarking & IDP support

**Joint validation of self-assessment of NRA for Vaccine & Medicine & IDP**  
**NRA benchmarking:** Cambodia, Lao PDR, Mongolia, PNG

**Benchmarking briefing workshop:** Viet Nam, Malaysia, Korea

**EPI vaccine registration implemented at NRA:** Cambodia, Lao PDR

**QMS & AEFI/ADR PV in-country trainings:** Cambodia, Lao PDR, Mongolia, Viet Nam, Korea

**Vaccine safety information process:** Cambodia, Lao PDR, Mongolia, Viet Nam

**GLO/VQ trainings:** Cold chain management, Product evaluation, GCP, PV, GMP, Lot Release

**Financial & technical support from Japan & Republic of Korea, WHO PIP PC**

- MHLW, Japan**
  - Financial support for Steering Committee meeting for Regional Alliance for NRAs for Vaccine (2014-)
  - Annual training curriculum development and implementation in collaboration with JICA (2<sup>nd</sup> phase, 2017-2019)
- MFDS & KCDC, Korea**
  - First phase, 5-year multi-bilateral aid to 5 WPR countries to support licensing and evaluation of biomedicines (2015 – 2020)
  - Annual GLO Training for GMP (since 2006) & Lot Release (starting from 2016)
- WHO PIP PC**
  - Regulatory capacity building in 2 priority countries since 2015

### NCL Collaboration for Vaccine & Biological Research and Regulatory Science

**Second Symposium (Tokyo, Japan, March 2015)**

Vaccine Lot Release System of China, Korea and Japan.

**Researches on Vaccines**  
 Development of recombinant infectious norovirus (IRN, new viral vaccines (H7N5, Ebola/CH1);  
 Development of HA antigen standard for pandemic influenza vaccine (OR);  
 The host cellular receptors for EV71 (JPI), EV71 vaccine (IO);  
 Study on standardization of vaccine immunogenicity test method in Korea (KR)

Alternative Methods for the Quality Control of Vaccine

**Third Symposium on Research and Quality Control of Vaccines (Beijing, May 2017)**

- Participated by China, Japan, Korea NCLs staff, invited experts from WHO EAP (UK, Thailand)
- Info-sharing on risk-based NRA vaccine lot release
- New vaccine research: HFMD-preventable Enterovirus-71 vaccines,
- New vaccine quality, safety evaluation method research: pneumococcal vaccines, pseudovirus-based neutralization titer assay and animal model for MERS-CoV, novel QC method for pandemic flu

### NCL Collaboration for Vaccine & Biological Research and Regulatory Science

**Laboratories for Vaccines and Biologicals in the Western Pacific (Seoul, Sept 2016)**

- Participated by China, Japan, Korea, Philippines, and Viet Nam NCLs and anti-venom production unit staff
- Sharing current status of research for QC of vaccine and blood products and explore items for collaborative studies
- Reviewed progress of and plan for collaborative studies on snake venom and anti-venom

**Second Meeting (Seoul, Sept 2017)**

- Participated by China, Japan, Malaysia, Philippines, Republic of Korea, Viet Nam, Health Canada (video)
- FXia experts from National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), United Kingdom
- Japan proposed regional collaborative study on the testing for anti-complement activity from aggregated immunoglobulin.
- Korea proposed cell-based JE vaccine potency assay and called on voluntary participation of other NCLs in a collaborative study on the first Korean Gloydus anti-venom standard

### Strengthening Pharmacovigilance

**Regional Implementation of Global Vaccine Safety Initiative**

- Advocated importance of AEFI surveillance linking with the concepts of Vaccines of Assured Quality and NRA minimum functions
- Initiated establishment of Regional Alliance for NRAs for Vaccines, regional validation of NRA self-assessment, 2011\*
- Initiated regional implementation of Global Vaccine Safety Initiative in LMICs
- Promote close collaboration, communication, info-sharing & work-sharing between AEFI & ADR

**Theory of Change**

### Medicine and Vaccine Safety Data-sharing in the Western Pacific

Countries	Drug Safety Database at UMC (ICSR*)	# Cases in JRF reporting 2015-16
Australia	Full Member (1968)	✓
Brunei Darussalam	Full Member (2005)	✓
Cambodia	Full Member (2012)	✓
China	Full Member (1998)	✓
Fiji	Full Member (1999)	✓
Japan	Full member (1972)	✓
Lao PDR	Full Member (2015)	✓
Malaysia	Full Member (1990)	✓
Mongolia	Associate Member	✓
New Zealand	Full Member (1968)	✓
Papua New Guinea	Associate Member	✓
Philippines	Full Member (1995)	✓
Republic of Korea	Full Member (1992)	✓
Singapore	Full member (1993)	✓
Viet Nam	Full Member (1999)	✓

References: <http://www.who-umc.org/DrugPage.aspx?ID=200813&id=17327&id2=7252&id3=7322&id4=7442> WHO-UNICEF Joint Reporting Form 2015-2016

ICSR: Individual Case Safety Report

### Improving AEFI reporting from countries and linking with WHO global safety database

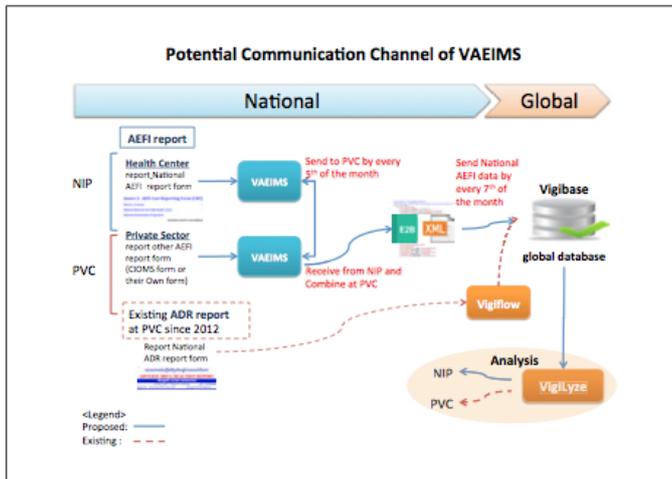
**VAEIMS**

- Vaccine Adverse Events Information Management System (VAEIMS) is a software to transfer AEFI data from the periphery of the health care system, efficiently and effectively into a central national database
- Proposed and developed under GVS!
- Jointly by WHO and NI with technical guidance from UMC on E2B/ICH for WHO global database
- Desktop based application
  - FoxPro based programming (< 10 MB)
  - WHO AEFI reporting form/ customized
  - Local database
- Established in Sri Lanka, Iran, Chile

**WPRO roll-out**

- Cambodia, Laos, Mongolia, Viet Nam, Mongolia – VAEIMS pilot in 2017

【資料 2】



**WP NRA Benchmarking Timeline – January 2018**

WPR Countries	NIA Assessment	Types of assessment	NIA benchmarking (GBT) plan	Types of benchmarking
01 Australia	2007	Global validation		
02 Brunei Darussalam	2013	Self-assessment regional briefing		
03 Cambodia	2015, 2017	Regional validation (Rapid)		
04 China	2010, 2014	Global validation	2019 (planned)	Global validation
05 Hong Kong (China)	-	NIA not yet requested for benchmarking		
06 Japan	2010	Global validation		
07 Lao PDR	2015, 2017	Regional validation (Rapid)		
08 Malaysia	2014	Regional validation	2018 (planned)	Regional validation
09 Mongolia	2013, 2016	Regional validation		
10 New Zealand	2013	Self-assessment briefing		
11 Papua New Guinea	2016	Global validation (Rapid)		
12 Philippines	2015	Regional validation	2018 (planned)	Regional briefing
13 Republic of Korea	2013	Self-assessment regional briefing	2019 (planned)	Global validation
14 Singapore	2013	Self-assessment regional briefing		
15 Viet Nam	2015	Global validation	2018 (planned)	Global validation

- Acknowledgments**
- WHO WPRO Division of Health Systems (DHS)
  - WHO WPRO Essential Medicines & Health Technologies (EMT)
  - WHO HQ
    - Dr Ivana Knezevic and colleagues
    - Dr Alireza Khadem and colleagues
    - Ms Carmen Rodriguez and colleagues
    - Dr Patrick Zuber and colleagues
- 

誠にありがとうございます  
*makotoni arigatōgozaimasu*  
**Maraming Salamat Po**  
**Vô cùng cảm ơn**  
**Thank you very much**

Translated by  
  
<https://papago.naver.com/>

For more information: [shinj@who.int](mailto:shinj@who.int)