

我国疫苗冷链管理现状及发展展望

应徐颖¹, 刘琼¹, 张明胜¹, 孙浩¹, 王骁川¹, 汪洋^{2*} (1.浙江英特药业有限责任公司, 杭州 310052; 2.浙江英特医药药材有限公司, 杭州 310004)

摘要: 近年来, 我国接连发生多起疫苗安全事件, 引发社会各界高度关注。疫苗安全管理中, 冷链管理是重中之重。本文以文献回顾形式, 介绍了我国疫苗监管情况, 分析了我国冷链管理现状和存在问题, 借鉴国内外已有的监督、管理和技术经验, 提出了完善立法和标准、降低冷链配送成本、完善偏差管理制度、建设信息化追溯平台的改进建议。

关键词: 疫苗; 冷链管理; 监管; 偏差管理; 追溯平台

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)05-0636-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.05.023

引用本文: 应徐颖, 刘琼, 张明胜, 等. 我国疫苗冷链管理现状及发展展望[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5): 636-640.

Current Situation and Development Prospect of Vaccine Cold Chain Management in China

YING Xujie¹, LIU Qiong¹, ZHANG Mingsheng¹, SUN Hao¹, WANG Xiaochuan¹, WANG Yang^{2*} (1.Zhejiang Int'L Medicine Co., Ltd., Hangzhou 310052, China; 2.Zhejiang Int'L Medicine Materials Co., Ltd., Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: In recent years, there have been a number of vaccine safety incidents in China, which have aroused great concern from society. In vaccine safety management, cold chain management is the top priority. Based on literature, this paper introduce the situation of vaccine supervision in China, analyze current situation and existing problems of the cold chain management, draw lessons from domestic and foreign existing supervision, management and technical experience, then put forward some improvement suggestions, such as improve legislation and standards, decrease cold chain distribution costs, improve deviation management system, establish traceability system.

KEYWORDS: vaccine; cold chain management; supervision; deviation; traceability system

疫苗, 是指为了预防、控制传染病的发生、流行, 用于人体预防接种的预防性生物制品。疫苗对温度有特殊的要求, 绝大多数疫苗需要 2~8℃ 冷藏运输, 这一特性使得其稳定性和效价都需要很严格的温度条件保障。为了保证疫苗的医用效果, 通常需采用相关冷链设施设备对其进行全过程冷链管理, 运输过程中不能出现冷链断链, 否则将对公众健康造成严重危害^[1]。

1 我国疫苗监管概况

我国是世界上最大的疫苗生产国, 是世界上为数不多的能够依靠自身能力解决全部计划免疫疫苗的国家, 国产疫苗约占全国实际接种量的 95%以上^[2]。但近年来, 我国疫苗安全事件频频出现, 见表 1。无论是生产、流通、接种环节还是疫苗监管层面, 都面临着巨大挑战^[3]。

疫苗的流通、接种监管目前主要参照《疫苗流通和预防接种管理条例》(以下简称《条例》)^[4]。2016 年山东疫苗事件后, 《条例》进行了大幅度修订, 改革了第二类疫苗的流通方式, 不再允许药

品批发企业经营疫苗, 同时强化了全过程冷链管理、完善追溯制度等, 但着力点仍在于疫苗的流通管理和预防接种, 未覆盖疫苗全生命周期, 也未给疫苗设定多样化的监管工具以及更严格的法律责任。

2018 年吉林长生疫苗事件爆发后, 2018 年 10 月提交全国人大常委会初次审议的《中华人民共和国药品管理法(修正草案)》^[5]中增加了 6 项“疫苗条款”, 但草案未通过审议。2018 年 11 月, 国家市场监督管理总局在官网公布《中华人民共和国疫苗管理法(征求意见稿)》^[6](下文简称《意见》), 向社会公开征求意见, 此次征求意见稿突出疫苗管理的特殊性, 从疫苗研发、上市、生产、流通及预防接种等 11 个方面对疫苗监管提出具体要求, 构建起从研发到最后接种的全生命周期监管体系, 具有很强的针对性和实效性。

由此可见, 在当前疫苗安全社会关注度持续走高、公众对疫苗信任危机不断加剧的背景下, 只有不断健全我国的疫苗监管体系, 完善疫苗监

作者简介: 应徐颖, 男, 主管药师 Tel: (0571)86022511 E-mail: 10935914@qq.com
(0571)81398735 E-mail: wangy@intmedic.com

*通信作者: 汪洋, 女, 博士, 副主任药师 Tel:

表 1 近 10 年疫苗问题事件的汇总^[3]

Tab. 1 Summary of events related to vaccines over the past 10 years

时间	事件	原因	后果
2008 年 7 月	江苏延申狂犬疫苗案	运输不符合冷链要求	21.58 万人份疫苗流经 27 个省 364 个疾控中心，发现时已全部使用完毕，庆幸的是未造成人员伤亡
2010 年 3 月	山西疫苗事件	冷链断层，脱离冷藏环境下储存 4~10 h	近百名儿童或死或残，后遗症严重
2016 年 3 月	山东非法疫苗案	非法销售疫苗、疫苗未经冷链储存运输	流经 24 个省 80 县市，事后共 137 人各因非法经营、滥用职权、毁灭伪造证据、贪污、故意泄露国家秘密等 5 项罪名获刑，其中涉及国家公职(工作)人员 64 人
2018 年 7 月	吉林长生生物疫苗事件	疫苗效价指标不符合标准规定	批号 201605014-01 的疫苗共计 252 600 支，全部销往山东省疾病预防控制中心，事后 6 名省部级官员受处分，1 人被中纪委调查，另对 35 名非中管干部进行问责

管法律法规，积极创新监管方式，才能确保疫苗被合理、有效地监管，从而提高疫苗质量安全水平，逐渐解除公众的信任危机。

2 我国疫苗冷链管理现状及问题分析

《条例》2016 年修订后，取消了药品批发企业的疫苗经营资质，但允许委托具备冷链储存、运输条件的企业配送。面对日益增长的疫苗冷链储运需求，专业、高品质冷链医药物流公司将发挥更重要的作用。有相关文献表明，将疫苗冷链物流业务交给专业的第三方冷运公司，对于改善国家免疫规划的公共供应链绩效有利^[7]。近年来，我国医药冷链物流发展十分迅速，但在发展中也暴露出一些问题，主要有以下几类。

2.1 法规标准体系不健全、执行标准不统一

国内的疫苗储运，主要参照《疫苗储存和运

输管理规范》^[8]、《条例》^[4]和《药品经营质量管理规范现场检查指导原则》^[9]执行。但是，上述 3 个法规在温度监测设备测量精度、温度自动监测的要求、温度监测记录间隔时间等管理要求存在不一致性，结果见表 2。

《疫苗储存和运输管理规范》《条例》对冷链管理的要求已经明显低于当前现代化物流的发展现状，所以医药冷链物流企业更多参照《药品经营质量管理规范》制定关于疫苗储存配送的制度和操作规程。

此外，由于疫苗监管的严苛性，部分疫苗委托储存配送企业甚至执行了更高的标准，对冷链数据完整性追溯提出了更高要求，例如在疫苗收货时，收货员必须用红外测温仪检查运输到达时的温度控制状况；对运输设备、运输方式、运输

表 2 3 个法规在各环节管理要求不同之处举例

Tab. 2 Examples of the differences in management requirements between the three regulations

内容	《药品经营质量管理规范现场检查指导原则》	《疫苗储存和运输管理规范》和《疫苗流通和预防接种管理条例》(选取 2 个法规中要求更高者)
温度监测设备测量精度	*04704 对应附录检查内容： 6.1 测量范围在 0~40℃，温度的最大允许误差为±0.5℃； 6.2 测量范围在-25~0℃，温度的最大允许误差为±1.0℃。	第六条 (五)自动温度监测设备，温度测量精度要求在±0.5℃；冰箱监测用温度计，温度测量精度要求在±1℃。
温度自动监测的要求	*04903 冷库应当配备温度自动监测、显示、记录、调控、报警的设备。 *05102 冷藏车具有自动调控温度、显示温度、存储和读取温度监测数据的功能。 *05103 车载冷藏箱及保温箱具有外部显示和采集箱体内部温度数据的功能。	第七条 有条件的地区或单位应当建立自动温度监测系统。
温度监测记录时间的要求	*04903*05102*05103 对应附录检查内容： 7.系统应当自动对药品储存运输过程中的温湿度环境进行不间断监测和记录。 7.1 系统应当至少每隔 1 min 更新 1 次测点温湿度数据。 7.2 在药品储存过程中至少每隔 30 min 自动记录 1 次实时温湿度数据。 7.3 在运输过程中至少每隔 5 min 自动记录 1 次实时温度数据。 7.4 当监测的温湿度值超出规定范围时，系统应当至少每隔 2 min 记录 1 次实时温湿度数据。	第十一条 (一)采用自动温度监测器材或设备对冷库进行温度监测，须同时每天上午和下午至少各进行 1 次人工温度记录(间隔≥6 h)，填写“冷链设备温度记录表”。 (二)采用温度计对冰箱(包括普通冰箱、低温冰箱)进行温度监测，须每天上午和下午各进行 1 次温度记录(间隔≥6 h)，填写“冷链设备温度记录表”。 (三)可采用温度计对冷藏箱(包)进行温度监测，有条件的地区或单位可以使用具有外部显示温度功能的冷藏箱(包)。 第十二条 (二)运输时间>6 h，须记录途中温度。途中温度记录时间间隔≥6 h。

时间、厂家储存及运输各环节的全程温度记录等进行重点查看并记录；在运输疫苗时，采取了冷藏车加保温箱的“双保险”配送方式等，这些管理措施已经超出了上述法规标准的要求。

2.2 冷链运输成本高、发展不均衡

运输是疫苗冷链管理中成本最高的一环，除了需要配置冷藏车、保温箱等基础硬件设施，还需要考虑设施设备的维护保养、验证成本，以及配套的温度控制系统、运输管理系统等软件成本。全过程的冷链配送由于质量控制要求高，线路长，能耗大，所以平均吨公里计费要比普通物流贵。据统计，我国医药冷链物流成本占销售总成本的12%，是美国的4倍。并且，我国平均流通过费用率高达12.56%，而销售利润率却仅为0.6%，与美国3%的医药流通过费用率和2.4%的销售利润率相比，相差甚远^[10]。

此外，中国的药品冷链物流在硬件方面与国际先进水平存在一定差距，中国的冷藏车辆约有3万辆，而美国的冷藏车辆>20万。公路冷藏车仅占货运汽车的0.3%左右，铁路货运车中，冷藏车约占2%。对比冷库的容积，我国现有的冷库总容积约为900万吨，专用医药冷库数量非常少，而美国已有>2 200万吨冷库^[11]。

2.3 疫苗冷链管理各环节容易出现“冷链断链”而导致温度偏差

疫苗从生产—存储—运输—到达接种单位—使用这整个生命周期，都必须配有完好的冷藏设备，以及与其配套的温湿度检测系统，使疫苗一直维持在适宜的温度，确保疫苗的医用效果。一旦其中某个环节发生“冷链断链”，就会威胁到疫苗质量和接种者的用药安全。以冷链运输为例，疫苗冷链运输一般分为以下几个环节，见图1。

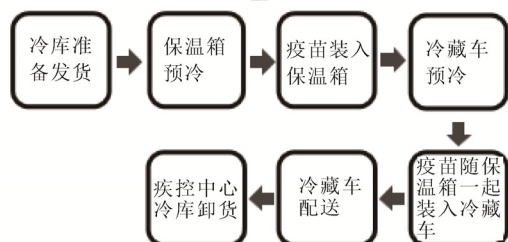


图1 疫苗冷链运输一般流程

Fig. 1 General procedure for cold chain transport of vaccines

由图1可见，疫苗冷链运输过程中存在较多的交接环节，若出现衔接不当，便容易发生“冷

链断链”。尤其是“最后1 km”的配送^[12]，委托储存配送单位与疾控中心完成交接时，需要将货物卸货搬运，此过程很容易产生短时温度偏差。即使能够保证全程无“断链”，运输过程中也很难规避温度偏差情况。在当前疫苗监管形势下，出现微小、短时的温度偏差，疫苗委托储存配送单位或疾控中心即按不合格品处理，造成了一定的社会资源浪费。

2.4 疫苗冷链运输物流信息化落后，难以做到全程可追溯

疫苗在生产、存储、运输环节需实现全程温度可治可控，然而受信息技术条件限制，大多数疫苗在医药冷链各个环节中并没有实现完全联网，疫苗制造商、储存配送商、疾控中心等均采取独立管理方式，各环节之间缺乏组织协调和数据共享，导致医药冷链物流信息管理系统内部存在数据与信息缺失，无法对产品温度进行实时监控。尤其一些市县级疾控中心，冷链基础设施设备还比较落后，没有通过物联网技术采集温度数据，仍在采用人工记录温度的方法，实行简单的冷链管理，不能实现温控数据的连续性、准确性和不可修改性，也无法实现生产、流通、使用各环节数据的互联互通^[13]。

3 疫苗冷链管理发展及完善建议

针对国内疫苗冷链管理现状和存在问题，本文通过对文献回顾和整理，借鉴国内外已有的监管、管理和技术经验，提出4点改进建议。

3.1 完善立法和标准

习近平总书记在中央全面依法治国委员会第二次会议中指出，对药品等领域的重大安全问题，要拿出治本措施，对违法者用重典，用法治维护好人民群众生命安全和身体健康，加快推进我国法域外适用的法律体系建设。2018年《意见》，标志我国疫苗立法的起点，亟待正式出台，并配套以官方解读、实施条例和技术标准等，为企业和接种单位提供具有科学、统一的法律标准体系。

放眼国际，美国疫苗监管法律标准体系较为健全。《联邦食品、药品和化妆品法案》是美国在药品监管领域规定最完善的立法，内容涵盖了疫苗全生命周期监管^[14]。另外，美国在1980年代白百破三联疫苗(DTP)的不良事件，促使1986年出台了《国家儿童疫苗伤害法案》，为疫苗受害者救济补偿制度确立了法律依据。配套相关法律法规，

美国针对疫苗生产、流通、储存和运输、预防接种、标签说明书、不良事件检测等事项,制定了巨细无遗的工作规范和技术指导原则^[15]。以其国家疾病预防控制中心(CDC)发布的《疫苗储运与管理指南》^[16]为例,其中囊括了疫苗开箱检查、冷链保存、冰箱冰柜及温度监测设备的合理选择、冷链电源的保护、冷链事故的上报、冷链运输、冷链应急处理等内容,不仅提供技术性指导,还为日常实践提供了详实的示范内容,细节丰富,具有很强的操作指导性,可为我国参考借鉴。

3.2 降低冷链配送成本

疫苗冷链管理,成本主要体现在运输配送上。WHO的1项数据表明,疫苗冷链运输成本占疫苗生产、管理总成本的20%^[17]。优化配送路径,是降低冷链配送成本的一种有效方式。周万洋^[18]利用计算机建模,模拟分析最优储存地点、运输路线,建立从区域中心到配送目标成本最低的供应链网络,有效降低医药物流公司的作业成本。

此外,研发新的包装材料,取代传统的冷藏车、保温箱,也是降低冷链配送成本的有效方法。麻省理工学院的科赫综合癌症研究所科学家创造性地使用了一种温敏水凝胶包装系统,来控制疫苗的储运温度。研究表明,使用这种水凝胶包装系统作为口服脊髓灰质炎疫苗的包装材料,在36℃下可存放7d,并不影响疫苗的效价和稳定性。使用这种水凝胶包装取代传统冷藏设备,将显著减少冷链储存、运输的成本,具有很大应用前景^[17]。

3.3 完善偏差管理制度

偏差是GMP中的术语,是指任何与已批准的质量标准、规定、条件、安全、环境等和生产全过程中各种相关影响因素不相符的情况^[19]。GSP中目前并无偏差的概念。鉴于疫苗储存配送中经常有温度偏差现象,建议涉及疫苗流通相关的法规和标准中引入偏差概念,制定专门的技术指南,通过偏差原因分析、风险评估、调查处理以及制定纠正和预防措施,实现对质量管理的持续改进,降低温度出现偏差的几率。另外,可以利用一些测算工具,评估温度偏移对疫苗稳定性造成的影响。例如,董光辉等^[20]利用平均动力学温度的计算,对药品持续稳定性考察试验中温度超标情况进行评估分析;Didier等^[21]通过筛选大量的动力学

模型,结合统计学的方法,确定了两步动力学模型,精确地评价了疫苗在温度偏离标签所示储存条件时的稳定性。建议在我国的法规标准和技术指南中,引入类似的偏差管理工具。

3.4 建设能覆盖疫苗冷链储运全过程的信息化追溯平台

疫苗产品的冷链物流信息管理体系,涉及到生产企业、第三方医药冷链物流企业、省市县疾病预防控制中心以及基层接种点等多个环节,只有实现全程冷链物流无缝化和一体化,才是一个完整的冷链物流供应链体系^[22]。为了实现最严格的监管、提高我国疫苗冷链物流管理水平,建议参照目前由国家药品监督管理局建设的特殊药品信息报告系统,建设覆盖生产、流通、接种全部环节的疫苗信息追溯平台;生产企业可联合第三方医药冷链物流企业和省市县各级疾病预防控制中心,利用物联网技术采集疫苗产品名称、批号、批签发合格证、在库存储温度、运输过程温度等要素信息,上传疫苗信息追溯平台,形成完整的追溯数据链,并面向社会开放查询^[23]。

目前国内疫苗生产企业大多使用“码上放心”药品追溯平台(阿里健康),根据阿里巴巴2018年9月30日止的6个月中期业绩报告显示,疫苗生产企业已有95%入驻“码上放心”追溯平台,目前“码上放心”和国内其他的第三方追溯平台,仅限于实物流向追溯,并不包括温湿度检测数据,并且追溯链未覆盖到疫苗接种单位^[24]。瑞士Modum公司利用区块链技术打造了MODsense平台^[25],可用于冷链运输过程中数据的追溯。该平台可将运输途中传感器采集到的数据,包括温湿度记录、运输路径等,存储在分布式数据库中。客户收到货物时,使用配套应用程序,在区块链中通过私钥验证并读取数据。该平台最大的特点是,数据具有不可篡改性、完整性,杜绝了造假可能,并且适用于政府监管及公众监督,该平台虽然成本昂贵且应用案例较少,但为我国疫苗信息化追溯拓宽了思路。

4 结语

近年来,多起疫苗安全事件的发生,引起社会强烈关注,也引发公众对疫苗安全的焦虑,甚至对政府医疗安全的履职情况产生了质疑。随着国家疫苗监管体系的不断完善,疫苗冷链运输设

备的不断更新换代,以及先进的冷链技术的大力推广,疫苗冷链管理将进一步标准化、透明化。通过借鉴先进的疫苗管理模式,结合我国现状,进行制度完善、管理改革、技术创新,相信我国的疫苗安全管理发展一定会走上正轨,并逐渐赶超世界先进水平。

REFERENCES

- [1] 李克雷,吴星,张洁,等.疫苗稳定性研究的考虑要点[J].中国生物制品学杂志,2018,31(9):1044-1046.
- [2] 祝晨竣.论我国疫苗监管的缺陷及完善对策[J].现代商贸工业,2019,40(3):148-149.
- [3] LI R, ZHANG Y Y. The rearch on of Chinese vaccine circulation storage anddevelopment strategy [J]. Office Inform(办公自动化), 2018, 23(8): 44-48.
- [4] 国务院.疫苗流通和预防接种管理条例:2016年修正[S].2016-4-23.
- [5] 全国人民代表大会常务委员会.中华人民共和国药品管理法(修正草案)[S].2018-10-19.
- [6] 国家市场监督管理总局.中华人民共和国疫苗管理法(征求意见稿)[S].2018-11-11.
- [7] 李静宇.医药物流:专业化、社会化势在必行——医药物流现状综述[J].中国储运,2016(6):49-51.
- [8] 国家卫生计生委,国家食品药品监督管理总局.关于印发疫苗储存和运输管理规范(2017年版)的通知[S].2017-12-15.
- [9] 国家食品药品监督管理总局.总局关于修订印发《药品经营质量管理规范现场检查指导原则》有关事宜的通知[S].2016-12-14.
- [10] 邓振华.中外医药冷链物流发展的差异比较及经验借鉴[J].对外经贸实务,2017(6):89-92.
- [11] 田萌萌.冷藏药品保温包装研究[D].天津:天津科技大学,2015.
- [12] ARPIT B, VARUN G, PRASHANT T, et al. Last mile delivery of cold chain medicines—challenges and recommendations [J]. Indian J Pharm Biol Res, 2018, 6(1): 34-41.
- [13] 朱韩英,叶中文,黄晖,等.珠海市冷链建设和疫苗管理情况调查分析[J].海峡预防医学杂志,2017,23(3):83-85.
- [14] 宋华琳.美国疫苗监管法律制度评介及启示[J].中国食品药品监管,2018,175(8):34-39.
- [15] COOK K M, EVANS G. The national vaccine injury compensation program [J]. Pediatrics, 2011, 127(Suppl 1): S74-S77.
- [16] Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Storage and Handling Toolkit [S]. 2019-2-24.
- [17] FERBER S, BEHRENS A M, MCHUGH K J, et al. Evaporative cooling hydrogel packaging for storing biologics outside of the cold chain [J]. Adv Health Mater, 2018, 7(14): e1800220. Doi: 10.1002/adhm.201800220
- [18] 周万洋.基于CFLP模型的冷链物流配送中心选址研究[D].南昌:华东交通大学,2018.
- [19] 刘祝东.探讨新版GMP中偏差处理、纠错和预防措施、变更控制在质量管理活动中的运用[J].中国药事,2012,26(6):646-649.
- [20] 董光辉,赵柳入,叶明良,等.药品持续稳定性考察试验中温度超标的评估分析[J].临床合理用药杂志,2014,7(11):88-89.
- [21] CLÉNET, DIDIER. Accurate prediction of vaccine stability under real storage conditions and during temperature excursions [J]. European J Pharm Biopharm, 2018(125): 76-84.
- [22] 唐苑晨,王迎利,张熹,等.我国药品追溯方案和信息化架构研究[J].中国药事,2018,32(7):30-34.
- [23] 章泓.中国疫苗生产企业冷链物流模式及建议[J].社科纵横,2018,33(12):66-69.
- [24] 阿里健康信息技术有限公司.阿里健康信息技术有限公司截至二〇一八年九月三十日止六个月中期业绩报告[EB/OL]. [2018-11-19/2018-11-21]. <http://doc.irasia.com/listco/hk/alihealth/interim/2019/intc.pdf>.
- [25] KATUWAL G J, PANDEY S, HENNESSEY M, et al. Applications of blockchain in healthcare: current landscape & challenges [J/OL]. 2018. arXiv: 1812.02776.

收稿日期:2019-03-07
(本文责编:李艳芳)