

美国疫苗监管及注册认证要求研究

Research on Management System of Vaccines in USA

文/深圳市标准技术研究院 杨志花

摘要

本文介绍了美国疫苗监管机制和疫苗的注册认证要求，其中包括美国疫苗监管机构及其职能、监管的法律依据、上市后的具体监管以及疫苗注册要求和特点趋势。

关键词

美国；疫苗；监管；注册；认证

Abstract

This article introduces the supervision system and registration request of vaccines in the United States including regulatory authorities and their functions, the legal framework and the requirements of vaccine registrations and certifications.

Key words

The United States; Vaccines; Management; Registration; Certification

美国的疫苗市场具有很大潜力。据美国工业市场研究机构Frederonia集团的一项报告指出，美国疫苗的需求每年增长8.6%。

在美国，疫苗及其所有相关产品由美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）监管，并且需要经过严格的实验室和临床数据评审，以确保其安全、效果、纯度、功能。对已批准上市的疫苗还要求进行更多的研究，以便进一步对该疫苗进行评估，并解决疫苗的安全性、功效或可能产生的副作用等问题。根据美国疾病预防控制中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）的统计，美国目前疫苗已将预防性传染疾病降到了历史最低点。

1. 疫苗的概念和范畴

疫苗（Vaccine）是指为预防、控制传染病的发生、流行，用于人体预防接种的疫苗类预防性生物制品，包括用微生物或其毒素、酶，人或动物的血清、细胞等制备的供预防、诊断和治疗用的制剂。从广义上讲，预防接种用的生物制品包括疫苗、菌苗和类毒素。其中，由细菌制成的为菌苗；由病毒、立克次

体、螺旋体制成的为疫苗，二者有时也统称为疫苗。

疫苗是将病原微生物（如细菌、立克次氏体、病毒等）及其代谢产物，经过人工减毒、灭活或利用基因工程等方法制成的用于预防传染病的自动免疫制剂。疫苗保留了病原菌刺激动物体免疫系统的特性。当动物体接触到这种不具伤害力的病原菌后，免疫系统便会产生一定的保护物质，如免疫激素、活性生理物质、特殊抗体等；当动物再次接触到这种病原菌时，动物体的免疫系统便会依循其原有的记忆，制造更多的保护物质来阻止病原菌的伤害。

其中，人工主动免疫制剂包括：灭活疫苗、减毒活疫苗、类毒素。人工被动免疫制剂包括：抗毒素、人免疫球蛋白制剂、细胞因子制剂、单克隆抗体制剂。人工主动免疫和人工被动免疫均能使机体增加抗病能力，但后者的持续时间短，主要用治疗和紧急预防。

2. 美国疫苗监管机构

美国疫苗及其所有相关产品由FDA监管。其中，FDA下属的生物制品审评和研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research, CBER）负责监管

疫苗产品。

办理疫苗研发的申请者在开展疫苗临床试验之前向FDA提交研究用新药的申请；申请者在临床试验成功完成后提交的生物制品许可申请（Biologics License Applications, BLA）；FDA审查疫苗制品标签和说明书标识内容；当疫苗安全性和有效性信息发生变更时，FDA负责对相关变更信息加以审查，并建议疫苗生产商及时修改。

CBER的疫苗研究和审评办公室（Office Of Vaccine Research and Review）、生物统计和流行病学办公室、生物制品质量办公室等部门，负责对疫苗安全问题进行快速反应。当FDA认为已上市疫苗对公众健康有即刻的或实质性的危险时，可责令疫苗生产商将其疫苗召回或下架。

3. 美国疫苗监管法律依据

与其他生物制品一样，美国对疫苗监管所依据的法律法规主要有《联邦食品、药品和化妆品法》（FD&C Act）以及《公共健康服务法》（PHS Act）的第351章。在联邦法规层面，除适用于所有生物制品的法律法规外，美国联邦法规21章（21CFR）涉及疫苗的部分有以下五部分。

- 1) 21 CFR 207 药品生产者的登记与商业销售的药品列表；
- 2) 21 CFR 314 递交FDA的上市新药申请；
- 3) 21 CFR 420 人体使用的药物；
- 4) 21 CFR 600 生物制品通则；
- 5) 21 CFR 601 颁发执照。

其中，21 CFR 600.11e4中对活体疫苗的加工做出了相关规定，对加工场地、设备、是否需要进行微生物检测进行了说明；如果是在生产多种产品的建筑或区域内生产活体疫苗类产品，必须通过程序控制或过程控制来减少对产品的交叉污染。

4. 美国疫苗注册认证要求

美国对疫苗的注册认证要求非常严格，在疫苗生产机构的登记注册、研制、生产、运输、储存、使用及反馈等各个环节都有严格的要求体系。

4.1 注册规定

疫苗类产品的生产机构需要依据21 CFR 207“药品生产商的注册以及商业销售的药品登记”的要求向FDA进行机构注册和产品登记，21 CFR 207对注册

和登记中的通用层面、豁免、国内药品机构的程序、注册和登记时间、国外药品机构的程序几个方面进行了具体的说明。药品机构的登记和注册需要填写FDA 2656表（药品机构/标签编码分配的注册）、FDA 2657（药品登记）和FDA 2658（已注册机构私有标签经销商的报告）。

从2009年6月1日起，FDA不再接受纸质信息的提交（除非被FDA授予了豁免权）而开始使用在线电子提交。

FDA规定，药品机构需每年进行机构注册和产品登记的更新。FDA给不同首字母的公司分配了不同的机构注册信息年度更新时间，所有已注册机构的所有者和经营者应在每年的6月和12月更新药品登记信息。

4.2 认证审批规定

疫苗的临床开发与药品和其他生物制品遵循同样的途径。注册认证流程需要经历研究性新药申请（Investigational New Drug, IND）、临床试验、生物制剂许可申请（Biologics License Application, BLA）/ 新药申请（New Drug Application, NDA）、FDA审批以及上市后监管几个阶段。疫苗以BLA的方式获得上市批准，在进行申请时应注意以下相关事项与特殊要求。

1) 调研性新药申请（IND）

疫苗的临床开发与药品和其他生物制品遵循同样的一般途径。在开展疫苗临床试验之前，疫苗研发的申办者必须向FDA提交IND申请。

在IND申请中，申请者应提供：

- 提供疫苗的生产方法；
- 质量控制测试；
- 动物实验中的疫苗安全性信息和免疫能力；
- 人类临床试验方案。

2) 临床试验（三个阶段）

在IND获批准后，可开展疫苗临床试验。疫苗临床试验通常分三个阶段完成，这与药物或其他生物制品的情况相同。三个阶段的临床试验分别是：

- 第一阶段，在少数密切监测的受试者中进行安全性和免疫性研究；
- 第二阶段，对上百个受试者进行剂量范围研究；
- 第三阶段，对数千个受试者个体进行代表性试验，并提供申请许可证中要求的有效性和重要安全性数据的关键文件。

在临床试验或动物试验的任何一个阶段，如果数

据显著提高与安全性和有效性的关联度，FDA可要求额外的信息或研究，也可停止正在进行的临床研究。

3) 生物制品许可申请 (BLA)

在成功完成临床试验的三个阶段之后可提交BLA。在进行BLA申请时，必须向FDA的多学科专家队伍（医疗人员，微生物学家，化学家，生物统计学家等）提供疗效和安全性的必要信息，以便进行风险/效益评估，建议或反对疫苗的批准。另外，在此阶段，拟建的生产设施也需经过预批准检查，同时，对疫苗的生产需要进行详细的检查。

在FDA对许可申请进行审查后，申请人和FDA可向FDA的疫苗和相关生物制品咨询委员会（VRBPAC）提交他们的结论。VRBPAC可就疫苗安全性和疗效向FDA提出相关建议。

FDA在批准BLA时还要求提供适当的产品标签使得医疗保健服务人员了解如何正确使用疫苗，包括其潜在的利益和危险，可以向病人及家长沟通说明，并安全地向公众提供这些疫苗。

疫苗标签和说明书标识内容应经过FDA的事先审查，应标识有该产品名称、生产商的名称地址和许可证号、保存温度、有效期、警示等信息，警示信息要对疫苗的严重不良反应、可能安全风险等予以充分描述，从而让疫苗接种服务提供者理解疫苗的适当用途、潜在利益和风险。当疫苗安全性和有效性信息发生变更时，FDA会对相关变更信息加以审查，并建议疫苗生产商及时修改。

此外，从事疫苗类产品的生产，要获得FDA的生产许可，要证明该产品安全、纯净和有效，该产品的生产过程必须遵守药品生产质量管理规范（GMP）。在活疫苗生产过程中，只允许与疫苗株培养、疫苗生产和设备维护确实相关的人员进入专用生产区域，以防止交叉污染。疫苗中使用的防腐剂、外来蛋白质、抗生素、稀释剂等任何成分，都不能对疫苗安全性、有效性造成不利影响。

截至2010年9月，美国有73个许可的疫苗，诸如活卡介苗（BCG Live）、破伤风类毒素蛋白疫苗

（Diphtheria & Tetanus Toxoids Adsorbed）、灭活甲肝疫苗（Hepatitis A Vaccine, Inactivated）等。

5. 美国疫苗上市后监管

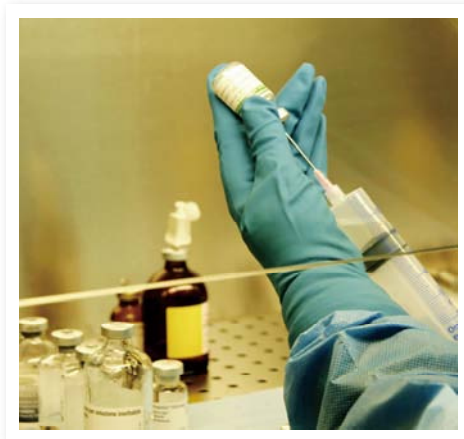
由于疫苗上市前的临床试验因样本量小、观察期短、试验对象选择范围狭窄等局限性，使得一些罕见或者迟发的不良反应难以发现。因此，上市后疫苗的安全性监管尤为重要。

为了确保持续的安全性，疫苗及其生产工艺被批准后，FDA要继续对疫苗产品进行监督。颁发许可证后，只要生产商持有产品许可证，必须持续进行对产品 and 产品活性的监控，包括周期性的设备检查。如果FDA要求，生产者必须应要求向FDA提供他们自己对每一批疫苗的效能、安全性和纯度进行的测试结果。他们还被要求向FDA提交每一批疫苗的样品进行测试。但是，如果生产商描述一个替代过程可持续确保安全性、纯度和效能，CBER可能确定常规批发协议（表明适用的测试结果）和样品是没有必要的。

当疫苗用于一般人群时，所有潜在的不良事件都是无法预测的。所以，许多疫苗要进行第四阶段研究，即疫苗一旦正式上市的正式研究。另外，产品上市销售后，政府依靠疫苗不良事件报告系统（VAERS）来确定问题。该系统是1990年CDC与FDA的CBER依据《国家儿童疫苗伤害法案》（The National Childhood

Vaccine Injury Act, NCVIA）联合建立的，专门收集已批准上市疫苗引起的不良事件方面的信息。VAERS鼓励医生和其他疫苗提供者报告不良事件，因为CDC将根据这些信息评估接种疫苗后可能发生不良事件，并以此确定疫苗救济基金的救济范围。

不良事件报告系统由美国疾病控制和预防中心与联邦食品药品监督管理局共同管理。疫苗生产商有向该不良事件报告系统报告严重不良事件的义务，这些严重不良事件包括死亡、危及生命的疾病、住院治疗或永久性残疾等。当FDA认为已上市疫苗对公众健康有即刻的或实质性的危险时，可责令疫苗生产商将其疫苗召回或下架。



1) VAERS的报告范围

美国鼓励报告上市的任何疫苗接种后发生的有意义的临床不良事件；对于报告人无法判断出现的不良事件是否与接种疫苗有关时国家同样鼓励报告人上报。

《国家儿童疫苗伤害法案》对于医药卫生专业人员还做了如下要求：

- 必须报告疫苗生产厂商在说明书中已列出的禁忌证；
- 必须报告《疫苗接种不良事件报告表》(Table of Reportable Events Following Vaccination, RET)中所列出的疫苗接种后特定时间内发生的事件。

同时，FDA要求每一个在FDA获取产品许可证的疫苗制造商报告所有发生在美国的无论严重还是不严重、已知还是非预期的疫苗接种后不良事件；以及发生在国外、发表在医学杂志病例报道、正式的临床试验结果中的严重和非预期的疫苗接种后不良事件。

2) VAERS的报告来源

VAERS接受包括医药卫生专业人员、疫苗制造商、患者、患者父母或监护人在内的任何人的报告。报告人可以通过VAERS在线网站、邮寄、传真、拨打免费电话等多种方式提交报告。

3) VAERS的报告表格

VAERS-1表格用于报告与疫苗相关的不良事件主要收集患者、接种的疫苗、不良事件描述、报告人等方面的信息。对于与结核反应试验检查(PPD)或者免疫球蛋白相关的不良事件，应向美国药品不良事件报告系统(MEDWATCH)报告。

4) VAERS的报告处理

VAERS收到的所有报告要由专业人员按照严重不良事件定义(死亡、威胁生命、导致住院或者住院时间延长、永久残疾)进行分类。对于分类为严重的病例，有专门人员负责追踪详细的病历资料和尸检报告。专业人员还要将在不良事件描述中使用的诊断、症状等词语用FDA的标准编码术语(Cos TART)进行编码，并将原始报告和追踪报告的所有信息录入到VAERS数据库中。同时，VAERS在收到每一份报告时，会给报告人发一封感谢信，必要时会将需要补充的遗漏信息内容附上。另外，为了解严重病例的恢复情况，



VAERS还会在疫苗接种后的60天和1年时将相应的信函邮寄给报告人。

5) VAERS的报告反馈

按照美国法律规定，患者的所有个人信息都是保密的。自愿上报或者作为追踪报告上报到VAERS的病历资料也是受到保护的。

6. 美国疫苗监管及注册认证的特点

作为世界公认的生物医药最为安全的国家之一，美国一直力求使包括疫苗在内的生物医药制品的供应逐步接近零点危险度。在此目标下，美国建立综合性保证系统以确保疫苗品的安全性，建立行政与专业技术相结合的专门管理机构，制定相关法律和政策，对疫苗行使极为严格的监督管理。

美国对疫苗的监管更侧重于对疫苗反应的监管，FDA与CDC密切合作是开展疫苗不良事件监测的重要保障。FDA主要关注疫苗不良反应情况是否在产品标签上予以体现以及监测个别疫苗批号不良事件报告增加的倾向。CDC则关注异常的流行病倾向及与之相关的问题。两个部门通过分工合作，共同保障美国上市后疫苗的安全有效，达到维护公众健康的目的。

疫苗不良事件报告可以没有任何限制地接收任何人的报告，同时对于疫苗制造商和专业卫生人员提出不同的报告要求并且通过多种方式、多种形式，针对不同人员开展宣传教育，提高对疫苗不良事件的认知，促进报告数量的提高。并且，公众可以通过登陆网站了解到除个人保密信息以外的不良事件信息。这种畅通的信息渠道，有利于提高公众对疫苗风险的耐受力，保持对免疫接种的信心。

参考文献：

1. 宋华琳. 美国疫苗监管体系的启示[J]. 中国减灾, 2011(02):52-53
2. 董铎,陈易新,孙利华. 美国疫苗不良事件报告系统[J]. 中国药物警戒, 2005,2(4):241-243