



**ACCESS ACCESS ACCESS**

**How do good health technologies get to  
poor people in poor countries?**

**如何使落后地区的贫困人群  
获得更好的健康技术？**

***Laura J. Frost & Michael R. Reich***

Frost, Laura J., and Michael R. Reich.

"Chapter 7 Vaccine Vial Monitors: Access to Devices."

*Access: How Do Good Health Technologies Get to Poor People in Poor Countries?*

Cambridge, MA: Harvard Center for Population and Development Studies, 2008.

Translated to Chinese with permission of the authors. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/us/>

## 第七章

### 疫苗瓶指示剂 (Vaccine Vial Monitors) (VVM)



冷链系统，于 1970 年代，由 WHO 的免疫扩展计划（EPI），为了保证在疫苗的生产、运输、使用过程中，可以被维持在一定条件下而发展出来的国际协议规定。这些条件包括昂贵且笨重的恒温冰柜。<sup>1</sup> 在极热的气候环境下，冷链系统通常被认为是“脆弱的”。如果保健人员怀疑在无冷却的保温箱里存在受热或储存时间过长，根据冷链协议，需要将整个批次的疫苗丢弃，以防受损的疫苗被接种给儿童。<sup>2</sup> 虽然这些安全保护措施对于确保疫苗规划的执行中，疫苗不暴露在热源中是有效的，但在无法确认每个疫苗是否受损方面，时常导致疫苗的浪费。疫苗的浪费，对于发展中国家欠缺资金的健康卫生部门来说是昂贵的代价，从而也降低了接种儿童的数量。不仅如此，在储存与运输过程中将疫苗维持在建议的环境下，对于贫困国家中的健康卫生工作人员来说也并不容易，特别是在偏远地区。结果导致，伴随着冷链协议而产生的多个问题，降低了可以使儿童免于疾病的疫苗接种。

疫苗指示标签（VVM），是一种小型的时间-温度技术，可以帮助医疗工作者降低对疫苗的浪费，确保对于偏远地区的覆盖。这项技术为现有的技术（疫苗）增加了价值，帮助解决了获取疫苗的障碍，（在冷链薄弱地区的疫苗供给量）。VVM 是一种低成本的指示剂（价格区间为 0.0328 美元到 0.055 美元），用来贴在疫苗瓶的标签上，或附在疫苗瓶顶部，或粘在安瓿瓶的上部。当疫苗瓶暴露在温热的温度下超过一段时间，指示剂的颜色就会变化。这一技术使得医疗保健工作者可以从生产到接种，判断疫苗是否受到了高温的破坏，极大的提高了冷链的可靠性。VVM 并不用来衡量瓶子里疫苗的实际效力，而是指示出曾暴露在高温中，或存在其他损坏的疫苗瓶中的疫苗是否不再可用。

这份案例分析探讨了疫苗瓶监测（VVM）的创建故事。它开始于 1979 年的一场呼吁：创建一种监测疫苗瓶温度暴露的新技术，之后随着产品的发展阶段，于 1996 年开始引入到口服脊髓灰质炎（小儿麻痹症）疫苗（OPV），2001 年开始用于其他疫苗。这份案例显示了 VVM 如何帮助减少疫苗浪费，以及提高保健工作者根据冷链协议的变化，为偏远地区的人们接种的能力。在欠发达国家，从产品开发到医务保健工作者的使用这个技术流程的细节中，显示出了为送达这些疫苗所带来的挑战。在这样的情形下，送达疫苗严重依赖于为不同疫苗所设计的高质量的疫苗标签，以及全球疫苗生产商，对疫苗标签的采用。疫苗标签能够被成功采用，得益于世界卫生组织的免疫项目以及位于西雅图的非政府机构，适宜健康科技组织（PATH），的大力支持。然而，虽然 VVM 成功应用在了联合国儿童基金会提供（UNICEF）的疫苗上，但是并没有发展到发展中国家的两个重要市场（泛美卫生组织（PAHO）与发展中国家的疫苗生产商）。全面采用 VVM 仍然存在巨大的挑战，我们将在以下进行解释。

### 发现与测试疫苗监测剂 （第一部分）

1979 年世卫组织免疫拓展项目的人员，在运输过程中，成功使用了可以监测是否有暴露于热源中的温度指示剂后，开始考虑将热感应指示剂运用到每个疫苗瓶上。<sup>3</sup> 工作人员提议为冷链或低温环境设计出相似的温度指示剂，一项在温控条件脆弱的情况下，可以延长监测时间，直至疫苗被送达的新技术。<sup>4</sup> 世卫组织（WHO）因明确表达了对这项新技术的需求，而成为早期的倡导者。

适宜健康科技组织（PATH）很快对世卫组织关于创新制造出新的疫苗瓶监测产品的呼吁做出响应。这个组织开始寻找潜在的科技，并确定了联合化工公司正在开发的二乙炔指示剂技术。联合化学公司（Allied Chemical Corporation）是一家由五家美国化学公司合并的公司，成立于 1920 年。1985 年这家公司更名为联合信号公司（AlliedSignal），如今与霍尼韦尔（Honeywell）合并，位于新泽西，莫里斯敦。Ray Baughman，联合公司的

材料科学家，设想出利用联乙炔聚合相关的颜色变化，对时间-温度做出变化指示，并与他的团队设计出了先进的指示剂原型。<sup>5</sup> 他们最初的重点是在 PTS(对甲苯磺酸盐)联乙炔。Baughman 带领他在联合公司里的团队，拜访制药类或其他一些公司，探讨时间-温度技术在血液制品，疫苗，以及易腐食品上的潜在应用。

Baughman 与他的团队在这项技术上对于各个公司的游说起初是不成功的。但是，适宜健康科技组织(PATH)了解到他们的成果后，派了两位代表—PATH 的主席 Gordon Perkin 与 Patrick Tam 来到联合公司，与他们商议将这项技术应用在疫苗瓶上的可能性。商讨的结果是，联合公司给予 PATH 使用 PTS 化学制剂的许可。1979 年，WHO 呼吁使用这项新技术的同一年，PATH 开始开发麻疹疫苗的 VVM 的第一代原型。为此，PATH 使用了来自各种来源的资金，包括艾伯特省艾德，Edna McConnell Clark 基金会，加拿大国际发展研究中心和 Oxfam。<sup>6</sup>

在 1982 到 1985 年期间，PATH、世界卫生组织卫生部在 10 个国家（阿根廷，巴西，埃及，肯尼亚，尼泊尔，巴基斯坦，秘鲁，菲律宾，也门和津巴布韦）对 PATH 的 VVM 原型进行了测试。1987 年和 1990 年之间，在五个国家（印度尼西亚，肯尼亚，塞拉利昂，泰国和赞比亚）开展了介绍性实地试验。<sup>7</sup> 测试与实地试验突出了基于 PTS 联乙炔技术的原型的三个问题：（1）对于最不耐热的疫苗如口服脊髓灰质炎疫苗（OPV）反应率太慢；（2）指示剂使一些工作人员的皮肤发生感染；（3）附有温度指示剂的标签存在一些印刷困难。<sup>8</sup> 因为 WHO 决定首先在 OPV 上引入这一新技术，因此反应速度慢这个问题。由于 OPV 是最不耐热的疫苗，因而伴随着消灭脊髓灰质炎运动的增长势头，为展示这一产品的价值的提供了良好机会。<sup>9</sup>

PATH 使用了在美国国际开发署（USAID）资助的卫生技术（HealthTech）计划中的一个子项目，开始寻找一种比 PTS 更适合的技术，以用于对热源极其敏感的 OPV。1988 年，虽然 PTS 在对麻疹疫苗的实地试验仍在进行，PATH 的工作人员在新泽西发现了一项同样基于丁二炔的新技术，该技术为 Temptime 公司所有（之前名为 LifeLines 技术公司）。Temptime 的研究人员正是以前在联合化学公司开发 PTS 技术的团队。在 Allied 的管理层决定乙炔技术对该公司没有商业意义后，公司里的颜色反应材料小组决定离开公司并成立了新的 Temptime 公司。Temptime 的工作人员将他们的工作从 PTS 技术转移到基于可替代的丁二炔（alternative diacetylenes）的设备上。<sup>10</sup> 当暴露在不适宜的温度下累计超过一定时间后，PTS 的化学产品会颜色突变，而新的 Temptime 的技术则是渐变。那么这项新技术则可以应用于所有疫苗。不仅如此，这种新的丁二炔也更加容易生产，且一并解决了皮肤过敏的问题。<sup>11</sup> 这一新技术，也成为了 Temptime 将时间-温度指示剂拓展到食品及其他领域的基础。

随着 Temptime 对这种技术的确定，PATH 也在 VVM 的开发中担任了新的角色，不再寻求他们自己原型的开发，而是在 1989 年开始与 Temptime 合作，与其共同改进其核心技术。以用于发展中国家免疫计划中的所有疫苗。在经历几个月的努力依然没有取得成功，Temptime 告知 PATH，公司决定放弃这个项目。据 Ted Prusik（Temptime 的高级副总裁）说，PATH 的代表来到公司，解释了 VVM 将会在全球发挥的重要性，并说服他们即使在没有额外资金的情况下，继续尝试。<sup>12</sup>

不久，Temptime 成功开发出了一款 VVM，并命名为 HEATmarker。（在本章的其余部分中，如没有其他说明，这里 VVM 特指 HEATmarker）。1990 年，PATH 开始在八个国家（孟加拉国，玻利维亚，喀麦隆，印度尼西亚，肯尼亚，塞拉利昂，泰国，和美国）进行实




地试验。HEATmarker 包括一个圆形，内部方块由热敏材料制成，在起始点为浅色，暴露于热源后逐渐变暗。 温度和时间的共同导致内部方块的颜色不可逆地逐渐变深。（表 7.1 显示了 Temptime VVM 的开始点和结束点）。

表 7.1 | VVM 的开始与结束点

注：来自 PQS 疫苗瓶指示剂说明，世界卫生组织，2006，日内瓦  
作者采用许可

当内部方块与外部圆环颜色相同时，达到结束点。内部方块会继续随着热暴露而变暗，直到它比外部圆更暗。 每当内部方块相同或比外圈更暗时，应丢弃这个疫苗瓶。 该技术仅监测是否暴露于热源中，并不能显示疫苗是否已暴露于低温。<sup>13</sup>

在准备好被采用之前，这一技术经历了 12 年的发展（1979 年-1991 年）。 PATH 使用美国国际开发署及其他资金来源来探索潜在的核心技术，并与 Temptime 合作，以实现产

开始点		方块的颜色浅于周边圆环 (疫苗可以使用)
结束点		方块的颜色与周边圆环相同 (疫苗不可使用)
超过结束点		方块的颜色浅于周边圆环 (疫苗不可使用)

品开发的成功。 在构思了该技术的初始构想之后，世卫组织工作人员通过向潜在的 VVM 制造商（包括 Temptime）提供产品规格来协调整个产品开发。 随着产品开发完成，WHO、PATH 和 Temptime 面临下一个挑战 - 介绍新产品，使它能够得到应用并实现其目标。

### 将 VVM 应用到 OPV（口服脊髓灰质炎疫苗）（第二部分）

当产品进入在实验室的最后研究阶段，PATH 与 WHO 的工作人员开始计划将 VVM 引入到 OPV 的使用中。他们最初将注意力集中在 UNICEF 供给部门以及 WHO 已获得资格的疫苗生产商中。供给部门承担 UNICEF 的全球采购业务，为在世界范围内根除小儿麻痹的活动（以及其他全球活动、UNICEF 支持的项目、GAVI 联盟）采购疫苗。1990 年，WHO 与 PATH 的工作人员与 OPV 的生产商进行了会面。向他们介绍了 VVM，并说服他们在其产品标签上使用这一新技术。<sup>14</sup>（1990 年会议的八个疫苗生产商是 Connaught 实验室, Conpharma Vaccines, Evans Biologicals, Interexport, Pasteur Merieux, Sclavo, SmithKline Beecham 和 Swiss Serum）。随后，这些疫苗生产商收到了 VVM 原型的评测。次年，WHO，10 家疫苗生产企业以及 PAHO（反美卫生组织）对被真实使用的 HEATmarker 进行了进一步的评估。十个生产者包括之前提到的八个，去掉 Conpharma Vaccines，加上 Human Institute, Institute of Immunology, and MAIMEX）。

在这段时间里，许多其他的活动帮助了 VVM 的推广。1990 年，UNICEF 组织了一个技术介绍小组，在纽约探讨 VVM 在 OPV 上的应用，一年后，在 UNICEF 的第二次会议期间，世卫组织工作人员请 UNICEF 在全球招标中（包括提交竞标申请的邀请），将带有 VVM 的 OPV 列入 1992 - 1994 年的疫苗供应。 UNICEF 在招标公告中加入了一个条款，要求生产

商在其 OPV 标签上添加 VVM。UNICEF 在 1993 年另一侧招标公告中进一步提出了，对 1994 - 1995 年提供的疫苗，要求麻疹疫苗和 OPV 的标签贴上 VVM。尽管 UNICEF 做出了努力，但只有少数疫苗生产商对疫苗标签贴上 VVM 做出响应。<sup>15</sup>

疫苗企业对 VVM 有些抵触主要有方面原因。第一，他们担心没有人会对 HEATmarker 进行独立的检测验证。为解决这一问题，世卫组织聘请了在马里兰州的 Strasburger and Siegel 公司的食品测试实验室对 Temptime 的产品进行独立评估。该实验室的评估于 1992 年完成。

第二，OPV 生产商不想花钱购买新的打印标签的设备来打印 VVM。为解决此问题，PATH 在 1993 年向 Temptime 提供了购买特殊标签打印设备的贷款。新设备可以让 Temptime 直接在疫苗生产商的疫苗瓶标签上打印 VVM。这样的创新可以使生产商依然只使用一个标签，标签上既有传统信息也有 VVM，而不必使用两条单独的标签打印系统从而产生额外的成本。Debra Kristensen，PATH 的高级技术官指出，Temptime 公司在解决疫苗生产商的标签问题上的意愿超出预期，这也会是疫苗生产商认可接受 VVM 的关键。<sup>16</sup>

1994 年，世卫组织（WHO），联合国儿童基金会（UNICEF）和 OPV 生产商会晤并决定，自 1995 年 4 月开始在坦桑尼亚和越南试点引入后，从 1996 年 1 月起，所有 OPV 都要带有 VVM。世卫组织于 1995 年发布了关于 OPV 的 VVM 的官方规范，包括 VVM 的设计、使用与目的。一年后，UNICEF 的所有五个 OPV 供应商（SmithKline Beecham, Biocine, Pasteur Merieux Connaught, Chiron Behring 和 PT Bio Farma）开始生产带有 VVM 的 OPV。

一旦 VVM 进入了 OPV 的实际应用中，研究的重点便转向了健康工作者对这项技术的接受程度与应用经验上，以及确保技术在该领域的影响。世卫组织与卫生部在肯尼亚，尼泊尔，坦桑尼亚和土耳其合作开展了四项影响研究（于 1997 年完成）。后又在丹国进行了额外的影响研究（于 1998 年完成）。在土耳其，研究对比了第一组（基准组）在没有 VVM 的情况下，由于暴露于热源所浪费的疫苗，以及第二组贴上 VVM 后所产生的浪费，受到热源影响而造成的损失降低了 77%。<sup>17</sup> 此外，在此次研究的 EPI 管理者说，虽然没有收集系统的工作人员的感知与实践数据，但大多数工作人员都认为 VVM 易于识别和解释。<sup>18</sup> 在不丹的研究，知识、态度与实践调查显示，健康工作人员可以理解使用 VVM 的目的，并能够正确地解释这一新技术。<sup>19</sup> 最后，在印度的消灭小儿麻痹症运动中的疫苗浪费研究显示，VVM 在健康工作者决定是否要将可能暴露于热源中的疫苗丢弃，扮演了重要的角色。<sup>20</sup>

总的来说，使 VVM 得以在 OPV 得到应用共用了六年的时间。从 1990 年 WHO 和 PATH 开始他们的引进策略到 1996 年 UNICEF 对所有 OPV 供应商完成合规。正如 PATH 的 Debra Kristensen 所说，“现在，我们觉得将 VVM 引入到 OPV 的应用中用了很长的时间。但我们也不知道还需要多长时间才能将 VVM 的应用扩展到所有 EPI 的疫苗中。”<sup>21</sup>

## 将 VVM 推广到所有 EPI 疫苗上（第三部分）

1998 年，在哥本哈根为健康领域物流召开的 WHO 技术网络（TechNet）的会议上，WHO 的官员与研究人员对应用在 OPV 上的 VVM 做了报告。TechNet 是由 WHO 主导，意在连接健康领域中的物流专业与组织，主要覆盖领域是发展中国家的国家级免疫规划及其健康卫生的送达服务。不丹的影响研究非常有意思，除了对知识，态度，实地考察，研究还试图评估在 OPV 上的 VVM 是否可以用来监测与 OPV 一起运输的其他疫苗是否有遇到热暴露。调查作者反对这种做法，因为即使在一起运输，其他疫苗也可能暴露于不同于 OPV 的温度条件，而且这种可能性很大。<sup>22</sup>基于不丹的调查以及来自其他研究显示的对疫苗浪费的减少，TechNet 正式推荐尽快在所有疫苗瓶上使用 VVM。

为了给所有 EPI 疫苗使用 VVM，需要 Temptime 针对不同种类的疫苗对 VVM 做出修改。这样规模化的将 VVM 应用在其他疫苗上，要求 WHO 与 UNICEF 的供给部门要做出政策规划，也会要求更多的疫苗生产商采用 VVM。PATH 在这段扩张时期保持对使用 VVM 的支持，并向 WHO 和 Temptime 提供协助，PATH 从 USAID 的健康科技项目和其他一些组织例如美国疾控中心得到资金。

### 产品修改

WHO 的工作人员依据 EPI 的疫苗对时间与温度的敏感程度对 VVM 进行了四种分类：

1. VVM2 设计给最不稳定的疫苗（在 37°C 的温度下 2 天到达结束点）
2. VVM7 设计给比较不稳定的疫苗（在 37°C 的温度下 7 天到达结束点）
3. VVM14 设计给相对稳定的疫苗（在 37°C 的温度下 14 天到达结束点）
4. VVM30 设计给很稳定的疫苗（在 37°C 的温度下 30 天到达结束点）

1998 年，WHO 向所有具备资格的疫苗生产商发出一封信，要求他们对新提议的 VVM 参数给出反馈。同时 Temptime 修改了他们的产品，以达到这四种不同稳定性的要求。独立的第三方机构则对新的 HEATmarker 进行了验证测试。<sup>23</sup> 这些产品修改代表了 VVM 向能够得到其他疫苗生产企业更多的采用迈出了重要的一步。

### 全球应用与政策发展

推广阶段，全球范围内的采用 VVM，依赖于 WHO 与 UNICEF 供给部的具体行动。WHO 被认为承担决定 VVM 的参数以及分派哪些疫苗使用何种 VVM（2，7，14，或 30），UNICEF 的供给部门进行投标规定。

UNICEF 的供给部门，在将 VVM 应用到所有 EPI 疫苗这一扩张中，表述了对两个问题的意见。第一，Temptime 是 VVM 唯一的供应商，没有竞争对手。UNICEF 的政策是避免唯一供应商（除非没有其他选择）因为一旦垄断公司出现问题，UNICEF 没有别的产品可以供选择。<sup>24</sup> PATH 与 WHO 都鼓励其他公司参与到 VVM 产品的开发中来，包括 Albert Brown（英国），3M（美国），Rexam/Bowater（英国），CCL Label（美国），Sensitech（美国）。WHO 和 UNICEF 请来所有潜在的供应商进行会谈。PATH 则可以向潜在的供应商提供来自 USDIA 健康科技项目的启动资金。<sup>25</sup> 然而，没有一家公司能够达到 WHO 与 UNICEF 的要求成功完成开发，也无法和 Temptime 的 HEATmarker 进行竞争。<sup>26</sup> 他们无法开发出具有竞争力的产品可能是因为这些公司对核心技术的选择不同，以及 Temptime 较低的运营成本。<sup>27</sup>



UNICEF 的另一个关注点是，全球疫苗市场的供应，那时疫苗生产商的数量有限。UNICEF 的主要目标是为全球的发展中国家采购足够的疫苗。在疫苗供应有限的情况下，UNICEF 首先需要购买足够的疫苗，无论它们是否使用了 VVM。

这两个主要的国际机构都拥有巨大的市场力量，WHO 制定全球规范，UNICEF 购买全球的疫苗。尽管他们对 VVM 的供应量和疫苗的供应量表示担忧，但还是在 1999 年发表了鼓励在所有疫苗上使用 VVM 的联合声明。声明中称，所有购买疫苗的机构都应要求生产商提供带有符合 WHO 规定的 VVM 的疫苗。<sup>28</sup> 在 UNICEF 2001-2003 的招标邀请中，UNICEF 将使用 VVM 作为能被 UNICEF 采购的最低标准。同年，全球疫苗免疫联盟（GAVI）也将带有 VVM 为最低要求写在其征求意见书里。将 VVM 纳入这些官方政策、声明及招标公告中，极大地推动了这一技术在全球范围里的应用。

### 疫苗生产企业的采用

然而，疫苗生产商依然在拖延使用 VVM，根据 1999 年 WHO 与 UNICEF 的声明，只有三家 UNICEF 的疫苗供应商完全符合在疫苗瓶上使用 VVM 的要求（Japan BCG, Pasteur Dakar, and Chiron）。UNICEF 询问了疫苗厂商，要求解释为什么不使用 VVM。WHO 审阅了这些回复，向 UNICEF 提供了对每一个被关注的技术问题的评估，并修改了 VVM 一些参数要求和测试流程。<sup>29</sup> 尽管做出了这些努力，依然只有两家具资格的生产商完全达到（除了 OPV 外）EPI 所有疫苗需要使用 VVM 的要求。十八家具资格的生产商并没有遵守规定，有一些要求有额外的调整时间。<sup>30</sup>

世卫组织工作人员随后致函所有具有预审资格的疫苗生产商，要求对修订的 VVM 规范和测试程序提供反馈。他们编制了所有问题的清单，并编写了问答文件，逐一解决这些问题。<sup>31</sup> 20 个问题包括五类：效力问题，物流问题，条规问题，项目问题和市场问题（见表 7.2）。2002 年 3 月，WHO 在日内瓦主办了一项关于使用 VVM 的技术审查会议，以讨论这些问题，参会人员包括 PATH，UNICEF 供应部门，疫苗生产商，TempTime 和其他潜在的 VVM 供应商的代表。<sup>32</sup>



表 7.2 | 疫苗企业提出的问题及关注点

---

### 效力问题

1. VVM 的保质期小于疫苗的保质期
2. WHO 是否会对所有疫苗的 VVM 与疫苗效力做相关性研究?
3. VVM 能够持续反应每个疫苗的真实稳定性?
4. 有没有已有数据显示 VVM 是经过验证的?
5. 有没有使用 VVM 的参数规范?
6. 化学温度指示剂会产生较高比例的错误读数。

---

### 物流问题

7. 对于一部分生产产品，要引入不同的标签印刷系统
8. 供应商如何保证进货与库存控制的物流
9. 存在一定数量的多语言、多产品种类、多包装
10. 采用 VVM 需要的额外的支出
11. 当前的 GMP 要求是否禁止预先印刷标签，或要求在运转的打印机使用空白的卷筒?

---

### 条规问题

12. 疫苗瓶上的 VVM 是否需要国家监管机构批准?
13. 当 VVM 显示出现过长时间暴露在高温，而导致运输产品被拒绝接收，由谁来负法律和财务责任?
14. 当运输品被接受后，生产商的义务是否终止?

---

### 项目问题

15. 在对热源敏感度低的稳定性高的疫苗(例如，乙肝疫苗)上使用 VVM 的好处是什么?
16. VVM 的颜色变化是否清楚，是否可以简单的将信息传达给实际操作人员?

---

### 市场问题

17. Temptime 是 VVM 唯一的供应商。没有竞争对手。
18. 为什么 Temptime 不直接使用疫苗供应商所提供的保质期（自疫苗供应商装运之日起 18 个月）
19. 为什么 Temptime 在交付 VVM 时有正负 10%的容损率。
20. 为什么必须设置 VVM 最小订单数量。

---

注：摘自 2002 年 WHO 疫苗瓶监测 (VVM) 实施技术审查，日内瓦作者采用许可

疫苗生产者在三个问题上表达了他们的担忧。第一，正如 UNICEF 当初一样，生产商对 Temptime 作为唯一的 VVM 供应商感到不安。为解决这一问题，UNICEF 同意在合同上注明，如果 Temptime 不能提供所需的 VVM，则疫苗生产商不用对缺少了 VVM 负责。

第二，生产企业质疑是否有必要在他们已有的生产流程中引入 VVM 这一不同的标签系统。如以上所讨论的，Temptime 曾与 PATH 一起致力于提高整个标签打印系统，也就是，只是用一套系统而不是两套。用于 OPV 或其他液体疫苗瓶上的 VVM 可以贴在定制的标签上。但对于冷冻干燥的疫苗，例如麻疹疫苗、黄热病疫苗，用 VVM 标记会稍有复杂，位于顶部或颈部的 VVM 需要被去掉。对于在瓶中的冻干疫苗，VVM 是贴在瓶子顶部的。对于安瓿中的冻干疫苗，则是贴在安瓿的颈部。在 3 月份的会议上，早期使用 VVM 的两家公司已开发了用于冻干疫苗的贴标方法。BCG 为安瓿使用颈部贴标，Chiron 的瓶子贴于顶部。<sup>33</sup> 在 WHO 的会议上，Temptime 同意与每位生产商合作，以寻求投入成本最小的生产方案。<sup>34</sup>

VVM 自此既有了全标签，也有了点标签。全标签用于液态疫苗。每一个疫苗生产商的全标签都不同，Temptime 将 VVM 印刷到这些生产商的标签上，再将印有 VVM 的这些标签运送给生产商。因此应用在全标签上 VVM 不需要生产商额外的成本投入。<sup>35</sup> 为冻干疫苗而设计的点标签，则要求生产商需要额外的设备，将点标签贴到已有的疫苗标签上。<sup>36</sup> Temptime 同意与每家企业合作，为每家公司依据其特定的印刷贴标系统定制 VVM 产品。<sup>37</sup>

疫苗生产企业关注的第三点是法律与财务责任问题。如果 VVM 显示有一个瓶子或运输品曾暴露在热源中，而导致被拒绝接收，那么由谁来负责？WHO 的工作人员说生产企业负责其产品，因为 VVM 只是多个监测指示器中的一个。一旦买方接收产品后，责任转给买方。由于 VVM 在被使用前是在严格的控制下的，不太可能出现受损的 VVM 成批的抵达最后接收点。如果发生这样的事，会有两种情况：1. VVM 提前到了结束点，从而造成了疫苗的浪费，但这并没有增加风险。2. VVM 没有及时地显示到了结束点，这便有可能导致健康卫生工作者使用了已暴露在热源中的疫苗。<sup>38</sup> 这后一种情况是唯一可能的风险存在。然而，WHO 的工作人员指出“在六年的经验里，超过 5 亿个 VVM，对应的 100 亿疫苗剂量中，从没有任何记录显示，存在因 VVM 损坏而导致疫苗的效力为不可接受被使用”。<sup>39</sup> 3 月份的会议总结为，无论是否使用 VVM，都会有责任风险的存在，而 VVM 并不会创造出额外的风险责任问题。相反，VVM 有利于帮助生产企业减少责任问题，因为这一技术可以帮助健康工作者避免将曾暴露于热源中的疫苗接种给儿童。<sup>40</sup>

虽然疫苗生产商在 2002 年 3 月份的会议中没有表现出来，但他们已开始抵制使用 VVM，因为企业并没有得到任何激励政策或有动机去使用这项技术。在 VVM 推广期间，许多疫苗开始供不应求。UNICEF 试图购买所有可以使用的疫苗，而生产商则知道无论有没有 VVM，他们都可以卖出他们的疫苗。后来，越来越多的疫苗企业可以向 UNICEF 提供大部分 EPI 疫苗，这使得 UNICEF 有了更多的选择权，削弱了生产商在市场中的力量。这动态的市场变化，开始有利于让疫苗生产商采用 VVM。

能否被企业接受已被证明是能否将这一技术扩展到整个 EPI 疫苗中的关键障碍。在 2002 年 3 月份的会议中，对 VVM 有所关注的生产商，都是已在 OPV 使用了 VVM 的企业。PATH 与 WHO 采取了一系列的策略来说服 EPI 的疫苗生产商使用 VVM。这一系列的方法包括，证明这些技术的有效性，在疫苗规格与招标中要求使用，对技术和标签印刷流程进行调整，与生产商举行一系列的国际会议，为公开讨论这些问题提供充分的机会。为准备 3 月份的会议，WHO 与 PATH 也努力分析和解决疫苗企业的关注点，所有这些努力也促使生产企业重新考虑，同意在其他疫苗上使用 VVM。

VVM的应用最终得以成功推广到EPI的其他疫苗上源于各方面的因素：来自PATH与WHO的支持，USAID的资金以及其他给予PATH的捐赠。WHO与UNICEF供给部门在政策上的发展，Temptime不断开发新产品的意愿，以及市场本身的变化。这些努力都是由产品的支持者和制造商付出的。在2004年，有三分之一的UNICEF的非OPV疫苗使用了VVM，UNICEF预计，在UNICEF提供的疫苗中，十二分之七都将采用VVM。<sup>41</sup>并期望，其他的三种疫苗对VVM的采用率能达到80%，只留下两种会有较低的VVM使用率。截至2005年8月，这些预期已被超过。只有UNICEF的一个供应商（Sanofi Pasteur）只在OPV上使用VVM，而其他非OPV疫苗都没有使用。

## 推广VVM的影响

通过UNICEF所提供的更多带有VVM的EPI疫苗为发展中国家的免疫接种计划带来了两方面的影响：第一，降低了使用疫苗的成本和对疫苗的浪费。如之前所述，VVM可以使健康卫生工作者通过阅读VVM只丢弃已显示过度暴露在热源中的疫苗。VVM还可以帮助他们更好的管理冷链系统，作为累积温度-时间的指示剂，它可以让工作人员识别哪些曾暴露在热源中，但仍然可以使用，也应该被优先使用的疫苗。<sup>42</sup> Ümit Kartoglu, WHO VVM项目管理者指出，学习“将VVM纳入整个管理体系中是一项技艺”，它比单纯阅读VVM要难。<sup>43</sup>因此如何使用VVM，是WHO培训健康卫生工作者的主要重点。

VVM可以减少疫苗浪费的另一种方法是，协助WHO实施了1995年多剂量疫苗的政策（2000年修订）。<sup>44</sup>这项政策允许健康工作者在使用某些疫苗时，可以使用打开超过一天的。EPI疫苗上的VVM可以让工作人员确定第二天能否继续使用。<sup>45</sup>之前的政策要求工作人员在一天的接种工作结束后，丢弃所有已打开的疫苗瓶。这种新的多剂量疫苗瓶降低了使用疫苗的成本，减少了浪费。WHO预计，该政策可以降低30%疫苗的浪费率，全世界每年节约4000万美元的疫苗成本。<sup>46</sup>由PAHT和不丹进行的研究，评估出多剂量瓶和VVM政策对液态疫苗的影响，OPV浪费减少48.8%，白喉-破伤风-百日咳减少27.1%，破伤风类减少55.5%，乙肝疫苗23.8%。（PATH，1999）

将新的多剂量瓶与VVM一起引入时，有时在要求健康卫生工作人员采用VVM中会遇到障碍。例如，在土耳其，很难说服一些接受过旧政策培训的工作人员，当VVM没有达到结束点时，不要丢弃已打开的疫苗瓶（这样第二天仍可以使用）。<sup>47</sup>但这些卫生工作者认为，VVM在一天结束时没有变暗是“有缺陷的”，因为它可能“不会像它应该的那样迅速变暗”。<sup>48</sup>这份土耳其研究报告的作者建议WHO要说明使用多剂量疫苗瓶的原因，并向管理层和工作人员提出的问题给出清楚的答案，以帮助他们在实际工作的操作。

分析人员目前正在研究能否利用VVM来减少冻干疫苗的浪费。乙肝疫苗与破伤风类毒素疫苗（基于铝佐剂的疫苗）是热稳定的，但对冷冻低温十分敏感，尤其是在冷链中。<sup>49</sup>一项在印尼baseline study发现75%的乙肝疫苗曾暴露在冷冻温度下。<sup>50</sup>2005年WHO起草了一份文件，提出无冰运输所有疫苗，以防止乙肝和破伤风类疫苗被冻结，这项政策的成功将在一定程度上取决于VVM对于无冰运输下，对是否暴露于热源的监测。<sup>51</sup>

VVM的第二个重要影响是，可以让冷链运输有更多的灵活的策略。健康卫生工作人员可以将疫苗携带出冷链系统以到达更偏远的地方。2000年，WHO制定了以这种方法使用VVM的策略，以帮助在消灭小儿麻痹症运动中，可以更好的覆盖到难以到达的地区。<sup>52</sup>这项新政策的成功要求健康工作人员接受对VVM和新的多疫苗瓶政策的培训，也取决于孩子父母

对此的接受程度。一些发展中国家的母亲了解以前的冷链协议，因而希望疫苗是直接从冰箱中拿出来的。也因此一些母亲对于新方法中在室温下运输过的 OPV 显得十分谨慎。<sup>53</sup>

总而言之，VVM 帮助减少了疫苗的浪费（并降低了政府的成本），也对冷链模式的转换产生了影响（使更多偏远地区的儿童得到疫苗接种）。<sup>54</sup> PATH 预计在 2005-2015 年超过 10 年的时间里，VVM 帮助工作人员发现并替换掉超过 2 亿 3 千万的已不再有效的疫苗，可以为偏远地区送达更多的超过 14 亿剂的疫苗。<sup>55</sup> 该组织认为，这项技术的使用可以挽救超过 14 万人的生命，并降低许多其他人的发病率。在节约成本方面，UNICEF 与 WHO 预计，在基础疫苗上使用 VVM，可以使全球健康卫生领域每年节省 500 万美金。（根据一般典型的浪费率）。<sup>56</sup>

## 目前的挑战

为了充分了解 VVM 能为疫苗浪费、政府疫苗成本、以及将疫苗覆盖到冷链环节薄弱的地区所能带来的潜在影响。VVM 需要被推广到所有免疫项目的疫苗上去。这些影响受限于除了 UNICEF 的供给部门外，VVM 被采用的比例很低。尽管现在通过 UNICEF 所采购的所有 EPI 疫苗几乎全都有 VVM，但有 PAHO 所资助购买的疫苗，以及由发展中国家直接采购购买的疫苗，VVM 并没有得到充分的使用。UNICEF 供应司的副司长 Stephen Jarrett 说，VVM 在其他（非 UNICEF）疫苗上得到应用的速度比想象的要慢，其中一个原因就是 UNICEF 是唯一承诺只购买带有 VVM 疫苗的机构。<sup>57</sup>

PAHO 的基金会从未在它所涉及的区域里（北美，南美，加勒比海地区）推荐使用 VVM。在 2002 年 3 月的 VVM 实施会议上，PAHO 的代表称，该机构没有使用 VVM 的原因是，最初 VVM 仅用于 OPV，而在那时，美洲地区已基本根除了小儿麻痹症。然后他解释说，推迟使用 VVM 是因为希望引入 VVM 时，可以将其应用在所有疫苗上，现在 VVM 已经得到广泛的使用，PAHO 将重新考虑他们的决定。<sup>58</sup> 然而，到 2006 年 11 月，PAHO 依然没有向其供应商或采购商推荐使用 VVM。虽然 PAHO 帮助了 VVM 的早期实验，但它后来没有再继续支持该实验。因此也没有机会评估其他地区是否因为 VVM 节约了成本，以及健康卫生工作者对 VVM 的接受情况。<sup>59</sup> PAHO 对 VVM 的抵制，为（既给 UNICEF 供应，也给 PAHO 供应的）疫苗生产商提供了一层复杂性。这些疫苗将需要两种不同的标签，一种是有 VVM 的标签，一种没有。

与 PAHO 基金一样，许多发展中国家的政府采购机构并没有要求使用 VVM。PATH 的 John Lloyd 认为，这导致可以在本国进行疫苗生产的国家，在其国内供应的非 OPV 疫苗很大一部分都没有使用 VVM。<sup>60</sup> 没有政府的要求，疫苗生产企业几乎没有动机去使用 VVM。<sup>61</sup> 对他们来说，成本支付仍然是一个重要的问题。虽然 VVM 是低成本的，但可以理解，生产商并不会愿意在其他厂商都不使用，采购方没有要求，政府也没有兴趣为其额外成本买单的情况下，在竞争市场中为 VVM 支付额外的成本。

2007 年，WHO 与 UNICEF 发表了联合声明，要求各个国家可以将带有 VVM 列为与厂商的采购协议的最低要求。<sup>62</sup> 印度与印尼，现已要求所有的疫苗都有 VVM，WHO 也与其他国家的疫苗采购部门及厂商对使用 VVM 进行协商，但成果有限。虽然在免疫接种项目中，可以通过使用 VVM 减少疫苗的浪费，降低成本，还可以增加偏远地区的疫苗覆盖率，但政府对于要求使用 VVM 的行动依然十分缓慢。PATH 的 Debra Kristensen 解释到曾经让全国的生产商都使用 VVM 的成功案例是，得到基金的支持或有政府的要求。<sup>63</sup> 例如，在印度，英国国际发展部（UKDFID）曾在 90 年代中期给予印度政府资金以支持将 VVM 应用到包括在国

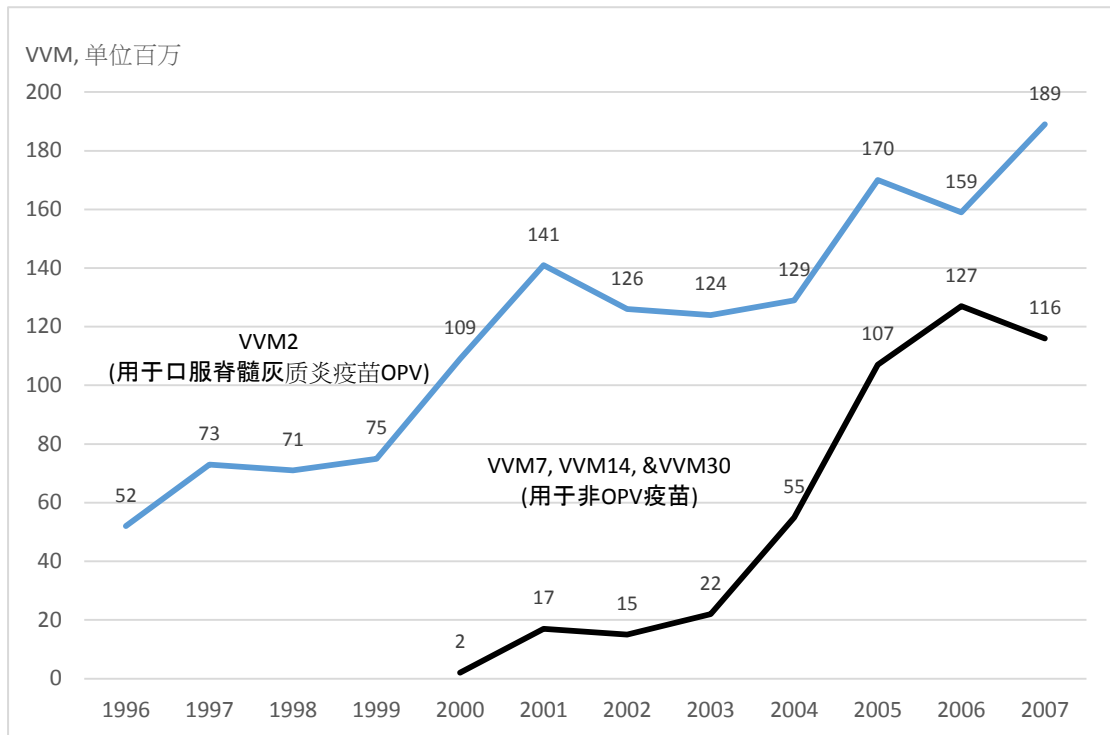
内生产的所有疫苗上。DFID 为厂商使用 VVM 提供资金和技术支持，并从每个生产商那里对 OPV 进行一次采购，这个项目的成功既是因为有充足的资金，也是因为倡导者为协调政府和企业所做的努力。但是 PATH 现在已没有资金可以专门用以支持 VVM 在发展中国的扩展。虽然 PATH 依然为 WHO 提供关于 VVM 的技术帮助，但它已将重点转移到了其他技术上。也因此，VVM 在一些发展中国家的进展停滞。

## 结论

VVM 的故事跨越了 27 年仍在继续，显示出了一个新科技从开发、引入到推广应用是怎样一条“漫长而艰辛的道路”。<sup>64</sup> 这些过程需要公共与私人的共同努力，需要充足的资金和耐心。VVM 发展的每一阶段都需要多年的协作和努力：十二年的时间进行产品开发；六年的时间将其引入到 OPV 的使用中；九年时间，推广到 WHO 已具备预审资格的生产商提供的 EPI 疫苗上。

虽然没有在发展中国家有多少被送达的疫苗上是带有 VVM 的数据，但来自 Temptime 的销售数据显示 VVM 的被采用率随着时间的发展在显著增加。1996 年到 2007 年间，Temptime 的 OPV VVM 销售量每年增长三倍，达到近 2 亿瓶，为 EPI 其他疫苗生产的 VVM 从零开始，增长到每年超过 1 亿瓶。（见图 7.1）截至 2005 年底，几乎所有已具有 WHO 预审资格的疫苗生产商都已经使用了这项技术。然而，在 PAHO 的地区和发展中国家的疫苗市场，VVM 想被更广泛的采用，依然存在巨大的挑战。

图 7.1 | Temptime VVM 产品销售图，1996-2007



注：Temptime 有四种 VVM 分类。第一类是 VVM2，用于最不稳定的疫苗（OPV）；其他三类是 VVM7（用于比较不稳定的疫苗），VVM14（用于相对稳定的疫苗），VVM30（用于很稳定的疫苗）。VVM7，VVM14，VVM30 为 EPI 其他非 OPV 疫苗所用。摘自，Temptime 公司 VVM 使用说明更新，2005 年，莫里斯平原，新泽西。采用已经许可。

为了让更多的 VVM 能够被采用而作的努力，遇到过很多障碍（如图 7.3），尤其是在最后的推广采用阶段。在引入介绍阶段和推广阶段的困难是不同的。主要的障碍包括一些疫苗生产企业的担忧，这些担忧最终通过会议、技术变革、公开讨论验证而得到解决。在推广到所有 EPI 疫苗的阶段，能够成为 VVM 潜在用户的疫苗企业数量显著增加。随着参与者的数量增加，试图让 VVM 得到广泛采用的困难也在增加。为了解决这些障碍，WHO 与 PATH 组织 Temptime 与疫苗生产商进行了一系列的技术会议；UNICEF 在招标中加入了强制使用 VVM 的要求；Temptime 修改了技术，并与疫苗厂商一起开发新的印刷流程。

本章显示出了所有涉及其中的行动者对于新科技，因为观点不同而产生的对产品发展以及最后能否被采用的影响。例如，对 WHO 和健康卫生工作人员来说，这项技术意味着改进冷链的功能，减少疫苗的浪费；对于 UNICEF 的供给部门来说，VVM 挑战了其对于不用唯一供应商的政策，也给 UNICEF 和生产企业之间的关系带来了压力；对于疫苗生产企业来说，在卖给 UNICEF 的疫苗上使用 VVM，也给他们的业务带来了一系列涉及法规、物流和市场方面的挑战。为 VVM 打开通路，需要各方面的协调和大量的时间，以使这些分歧和不同可以组合在一起。WHO 与 PATH 的 VVM 倡导者，控制着整个步骤，从最初的开发，到引入到 OPV，再到最后向所有疫苗推广。WHO 与 PATH 的工作人员以非正式的合作关系一起致力于与 VVM 相关的活动，（测试、影响研究、召开与疫苗企业的会议），又有着相互独立的责任（WHO 负责培训，PATH 为 Temptime 提供技术支持）。WHO 为 VVM 做的更多的是协调工作，一旦疫苗生产商开始使用 VVM，WHO 就逐步减少他们在协调方面所作的工作。PATH 的职责是向 WHO 与 VVM 制造商提供技术帮助。WHO 负责 VVM 项目的经理，Kartoglu 说，自 2001 年他来到 WHO，PATH 的工作人员提供的指导和其他重要支持，贯穿整个 VVM 的发展过程。<sup>65</sup>PATH、WHO 与 UNICEF 供给部门一起为 VVM 建立了发展结构。这些组织的工作人员付出的大量时间和精力是确保 VVM 可以通过 UNICEF 应用到疫苗上的重要因素。VVM 产品的支持与倡导者，特别是 PATH，与 Temptime（VVM 发展前行道路上的中心部分）保持着密切的关系。PATH 在早期开发这一产品是便与 Temptime 建立了联系，并为其提供持续不断的支持。在早期阶段当公司怀疑是否还能继续向前时，PATH 敦促了该公司保持对 VVM 的开发。对于 Temptime 来说，PATH 的工作人员为其提供实际用户的观点和整个项目的愿景。<sup>66</sup>Temptime 投资了超过一千万美元用以开发 VVM，<sup>67</sup>直到 2001 年以后才开始盈利。<sup>68</sup>该公司根据不断变化的 WHO 的要求和疫苗生产商的特殊需求，反复修改最初的 VVM 技术。重要的是，Temptime 依赖 WHO 与 PATH 去为其技术打开市场，而不是靠他们去做这些推广活动。作为一家没有公共部门或全球健康卫生工作背景的中型公司，Temptime 并没有准备好去推广销售 VVM，还需要 WHO 与 PATH 在这一领域提供支持和指导。

VVM 的倡导者们特别注意不同群体对产品的采用需求。例如，PATH 为 Temptime 提供贷款，使其可以生产个性化的指示标签，从而让疫苗生产商可以开始在 OPV 上使用 VVM，他们也试图为 VVM 寻找其他制造商，以解决 UNICEF 关于 Temptime 是唯一供应商的问题，然而并没有成功，也因此，这一问题还留待解决。

产品的支持者也试图说服采购机构了解所有 EPI 疫苗对 VVM 的需求。这些关系代表着 VVM 发展架构中的重要组成部分。在 UNICEF 的招标规定中要求使用 VVM，对于厂商决定是否使用 VVM 是至关重要的。<sup>69</sup>UNICEF 随着时间逐步执行这一要求，部分原因是由于一些疫苗供应有限，而他们需要购买所有疫苗，无论有没有 VVM。一个持续的问题是 PAHO 与许多发展中国家的采购机构对 VVM 的抵触。他们对于 VVM 的不采用，使得 VVM 在 PAHO 地区及在本土生产疫苗的国家得不到使用。VVM 这一产品依赖充足的资金的支持。对于 VVM，这些资金通过 USAID 的健康科技项目来到 PATH，USAID 为 HealthTech（健康科技项目）提供

长期资金支持的意愿十分重要。这给了 PATH 一个特殊机会来向 WHO、Temptime 和其他组织提供长期支持。除了来自 USAID 的资金,PATH 也为 VVM 项目投入了来自其他资源的资金:例如, 贷款基金、美国疾控中心、以及其他捐赠者。

VVM 的这个故事表明,为这一新技术创造出可得到使用的途径并不仅仅是在疫苗瓶上贴上指示标签。通过 UNICEF 的采购从而使 VVM 得到应用的做法是成功的,也产生了深远的影响:减少疫苗的浪费,使健康工作者能够将疫苗接种到更偏远的地方,查明冷链中的薄弱环节,实施多剂量瓶的政策,最终扩大免疫覆盖面,提高发展中国家的健康水平,挽救生命。要实现这些影响,需要各个不同组织机构的共同努力,克服物流障碍,解决疫苗生产企业对 VVM 的采用率不高的问题,并接受冷链及疫苗管理的新思路。想要 VVM 得到更广泛的应用,只能通过 PATH 和 WHO 等产品的倡导者与公共部门,私立组织的共同合作才能达到。也需要继续倡导将 VVM 应用到发展中国家免疫项目中所有的 EPI 疫苗,才能实现通过使用 VVM 所能达到的全面的潜在的成本降低与健康收益。

表 7.3 | VVM 总结

	障碍	策略	具体行动
架构	全球 VVM 倡导者的需求	为这项技术确定有效的领导, 创建合作关系。	PATH 利用来自 USAID 或其他资源的资金与 WHO 一起合作, 并与 Temptime 一起开发技术, 并推动其产品的开发, 引入和推广
应用	疫苗生产商的担忧: 缺乏独立评测, 印刷系统, 唯一的 VVM 供应商以及责任风险问题	确保产品的质量与数量足以说服生产企业采用该技术	WHO 资助了对 VVM 进行的独立验证; PATH 与 Temptime 一起修改了技术已满足 WHO 的规范要求, 开发新的印刷体系以解决每个疫苗生产企业的担忧
	UNICEF 对 VVM 只有一个供应商的担忧以及全球有限的疫苗供给	全球层面上对于这项技术的接受程度	PATH 与 WHO 共同努力确保了 UNICEF 供应司对 VVM 的采用
	PAHO 没有要求采用 VVM	全球或地区层面上对这项技术的接受程度	WHO 开展了影响研究, 以说明 VVM 如果在发展中国家和地区帮助减少疫苗的浪费, 但 PAHO (泛美卫生组织) 拒绝采用。
	许多发展中国家没有要求本国疫苗生产商使用 VVM	国家层面上对这项技术的接受程度	这个问题还没有得到充分解决, 部分原因是 PATH 缺少为了促进发展中国家采用 VVM 而与政府和企业合作的资金
可承担	生产企业对使用 VVM 需要新设备和成本投入的担忧	确保生产企业采用该技术不会付出太多的额外成本	Temptime 开发了新的标签印刷流程, 使得生产液态疫苗的企业不需要购买的新的设备; 冻干疫苗的生产商的确需要增加设备来使用 VVM, 但 Temptime 同意与每家公司合作看, 为其标签印刷系统定制 VVM
可使用	UNICEF 对 Temptime 是唯一供应商的担忧	确保足够的成产量	PATH 与 WHO 鼓励和资助了其他公司开发可以相互竞争的产品, 但没有成功的; UNICEF 在与疫苗生产企业的合同中解决了唯一供应商的问题, WHO 与 PATH 为此与 Temptime 和疫苗厂家举行了技术会议



## Endnotes

1 World Health Organization–UNICEF, *Quality of the Cold Chain: WHO–UNICEF Policy Statement on the Use of Vaccine Vial Monitors in Immunization Services* (Geneva: World Health Organization, 1999, WHO/V&B/99.18).

2 GAVI, *GAVI Sixth Board Report* (Ottawa, Canada: GAVI, 2001).

3 PATH, *HealthTech Historical Profile: Vaccine Vial Monitors* (Seattle: PATH, 2005). Other temperature indicators for vaccines are temperature data loggers (monitoring international transport), Cold Chain Monitor cards (monitoring transport between levels), and Stop Watch (monitoring refrigerator temperatures). The VVM is the only tool that is available at all times during distribution and delivery.

4 PATH.

5 Ray Baughman (Robert A. Welch Professor of Chemistry and Director of Alan G. MacDiarmid NanoTech Institute, University of Texas in Dallas), interview by author (Laura Frost), August 19, 2005.

6 PATH.

7 PATH.

8 PATH.

9 Ümit Kartoglu (Scientist, World Health Organization), interview by author (Laura Frost), August 17, 2005.

10 Baughman interview.

11 PATH.

12 PATH; and Ted Prusik (Senior Vice President, Temptime Corporation) and Chris Caulfield (Director of Sales, Temptime Corporation), interview by author (Laura Frost), August 3, 2005.

13 CliniSense Corporation has developed an electronic time–temperature indicator called LifeTrack for monitoring both vaccine heat exposure and freezing. This indicator, however, costs \$3.00 – 5.00 at high production volumes and is therefore too expensive to attach to each vaccine vial. See: Stephen E. Zweig, “Advances in Vaccine Stability Monitoring Technology,” *Vaccine* 24 (2006): 5977 – 5985.

14 PATH.

15 PATH.

16 Debra Kristensen (Senior Technical Officer, PATH), interview by author (Laura Frost), August 16, 2005.

17 Oya Zeren Asfar and Birhan Altay, Vaccine Vial Monitors Impact Study During 1997 National Immunization Days in Turkey (Geneva: World Health Organization, 1998, WHO/EPI/TECHNET.98/WP.23).

18 Asfar and Altay.

19 PATH, Kingdom of Bhutan, and World Health Organization, Vaccine Vial Monitor Impact Study Results: Kingdom of Bhutan (Seattle: PATH, 1999).

20 Ajit Mukherjee, Tej Pal Ahluwalia, Laxmi Narayan Gaur, Rakesh Mittal, Indira Kambo, Nirakar Chandra Saxena, and Padam Singh, "Assessment of Vaccine Wastage During a Pulse Polio Immunization Programme in India," Journal of Health, Population, and Nutrition 22 (2004): 13 - 18.

21 Kristensen interview.

22 PATH, Kingdom of Bhutan, and World Health Organization.

23 The Consumer Association Research and Testing Centre (UK) carried out a conformity test of VVM2 samples, and Precision Measurements and Instruments Corporation (U.S.) carried out conformity tests of VVM7, VVM14, and VVM30 under a WHO contract.

24 Interview by author (Laura Frost) with anonymous source, September 29, 2005.

25 Kristensen interview.

26 PATH.

27 Kristensen interview.

28 World Health Organization-UNICEF, Quality of the Cold Chain.

29 PATH.

30 World Health Organization, Technical Review of Vaccine Vial Monitor Implementation (Geneva: WHO, 2002).

31 World Health Organization, Q&A: Technical Session on Vaccine Vial Monitors (Geneva: WHO, 2002).

32 Kristensen interview.

33 Kartoglu interview; and World Health Organization, Technical Review.

34 World Health Organization, Technical Review.

35 World Health Organization, Q&A.

36 World Health Organization, Q&A.

37 Prusik and Caulfield interview.

38 World Health Organization, Technical Review.

39 World Health Organization, Technical Review, 20.

40 World Health Organization, Technical Review.

41 GAVI, "VVM Uptake: Accelerating in International Markets," Vaccine Forum 1 (2004): 1 - 3.

42 PATH.

43 Kartoglu interview.

44 The policy applies to multidose vials of the following vaccines: oral polio, diphtheria-tetanus-pertussis, tetanus toxoid, diphtheria-tetanus, hepatitis B and liquid formulations of Haemophilus influenzae type b vaccine. It does not apply to the vaccines that are reconstituted—Bacillus Calmette-Guérin, measles, yellow fever, and some formulations of Haemophilus influenza type b vaccine. See: World Health Organization, WHO Policy Statement: The Use of Opened Multi Dose Vials in Subsequent Immunization Sessions (Geneva: WHO, 2000, WHO/V&B/99.18).

45 World Health Organization, WHO Policy Statement.

46 World Health Organization, WHO Policy Statement.

47 Asfar and Altay.

48 Asfar and Altay, 7.

49 PATH.

50 Carib M. Nelson, Hariadi Wibisono, Hary Purwanto, Isa Mansyur, Vanda Moniaga, and Anton Widjaya, "Hepatitis B Vaccine Freezing in the Indonesian Cold Chain: Evidence and Solutions," Bulletin of the World Health Organization, 82 (2004): 99 - 105.

51 PATH.

52 World Health Organization, Making Use of Vaccine Vial Monitors: Flexible Vaccine Management for Polio (Geneva: WHO, 2000, WHO/V&B/00.14).

53 Prusik and Caulfield interview.

54 PATH, 10.

55 PATH.

56 World Health Organization-UNICEF, Quality of the Cold Chain.

57 GAVI, "VVM uptake," 1.

58 World Health Organization, Technical Review.

59 Kristensen interview.

60 GAVI, "VVM uptake," 2.

61 Kristensen interview.

62 World Health Organization-UNICEF, WHO-UNICEF Policy Statement on the Implementation of Vaccine Vial Monitors: The Role of Vaccine Vial Monitors in Improving Access to Immunization (Geneva: WHO, 2007, WHO/IVB/070.04).

63 Kristensen interview.

64 Kristensen interview.

65 Kartoglu interview.

66 Prusik and Caulfield interview.

67 Temptime Corporation, Implementation Update on VVM (Morris Plains, NJ: Temptime Corporation, 2005).

68 Prusik and Caulfield interview.

69 PATH.