

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：訓練)

研習新疫苗—輪狀病毒疫苗之品質管制

服務機關： 行政院衛生署藥物食品檢驗局
出國人 職 稱： 薦任技士
姓 名： 傅淑卿 杜慧珍
出國地區： 比利時
出國期間： 94年6月4日~12日
報告日期： 94年9月12日

目 錄

目 錄.....	ii
摘 要.....	1
一、前言與訓練目的.....	2
二、行程與訓練內容.....	3
(一) 第一天.....	3
(二) 第二天.....	3
(三) 第三天.....	4
(四) 第四天.....	5
(五) 第五天.....	6
1. Rotarix 是否比 Rotashield 安全?.....	6
2. Rotarix 之成品檢驗規格未列有 general safety (abnormal toxicity test)?	6
3. 製程中之半製品與最終成品進行無菌試驗時是否須使用 不同之無菌層流台或生物安全操作櫃?.....	7
4. 廠內標準品與試劑供應相關事宜.....	7
5. Hiberix 鑑別試驗用 SOP.....	8
6. 比利時 OMCL 已簽發批次放行同意書之批次輸至台灣時， 是否可以只需文件審查而不需再進行檢驗?	8
三、研習心得.....	10
四、建議.....	11
圖一、Rotarix potency assay method.....	12
圖二、Sample sheet for Rotarix potency assay.....	14
圖三、GSK 無菌試驗室平面圖.....	15
附表一	16
附件一	錯誤! 尚未定義書籤。
附件二	錯誤! 尚未定義書籤。
附件四	21
附件五	錯誤! 尚未定義書籤。
附件六	錯誤! 尚未定義書籤。

摘 要

本研習計畫經 GlaxoSmithKline Biologicals s.a.原廠、台灣分公司及本局三方幾經聯絡，由本局自付往返機票及住宿餐飲等相關費用，於 2005 年 6 月 4 日出發，6 至 10 日進行訓練課程，結束隔日因阿姆斯特丹無返程班機，取道英國倫敦希斯洛機場轉機返國，於 12 日抵達國門，結束前後共 9 天緊湊之訓練，6 月 13 日(星期一)即返回工作崗位。

此行主要目的為透過與製造廠直接面對面溝通之機會，並觀摩其品管部門，以減少新申請之查驗登記輪狀病毒疫苗 Rotarix 的技術性文件往返與本局建立新檢驗方法所需之時間，創造雙贏之局面；此外由於尚有南非、巴西及厄瓜多爾等國之國家實驗室代表共計 5 人參加，增加了本局製備生物性標準品時的國際合作共同標定機會；期間並商請 GSK 代為安排拜會同時身兼比利時與歐盟批次放行 (Batch Release) 工作之檢驗機構 Section of Biological Standardization, Department of Microbiology, Scientific Institute of Public Health (SIPH)，了解該單位之工作內容與在 European Directorate for the Quality of Medicines(EDQM)扮演之角色、技術檢驗部分之分工方式以及如何進行批次放行等等訊息，並帶回相關資料可以進一步研究。

研習之內容包括輪狀病毒疫苗出廠前之各項檢驗，涵蓋效價試驗(細胞培養與蛋白質染色)、無菌試驗、含濕度、碳酸鈣與 pH 值等之測定，除效價試驗本局未實際操作過以外，其餘各項皆是例行業務檢驗常見，然其品管實驗室以安全性、專業性及避免交叉汙染等為前提之設計與管理理念(辦公室與實驗室分別位於 1 樓與 2 樓，實驗室進一步以化學、免疫學、微生物學等加以區隔與管制)，非常值得本局與國內藥廠之參考。此外，除了與輪狀病毒疫苗相關議題之討論外，原廠亦非常歡迎各國之代表就該公司之各項疫苗檢驗的相關問題提問，並安排負責之技術專家解說，配合度非常高，樂於協助各國代表解決現有之問題！

一、前言與訓練目的

十八世紀末 1796 年，亦即二百多年前，Edward Jenner 博士創先以牛痘疫苗成功地預防天花病毒之感染，至 1979 年世界衛生組織正式宣佈天花已從地球被根除，疫苗可謂為人類公共衛生史上最大之成就。根據 WHO 之研究，疫苗的使用可以有效降低公共醫療的支出，每花費 1 美元在疫苗接種或相關計畫，可節省高達 7~20 美元的醫療支出，雖然全球用於預防疾病之各式疫苗產值，以 2003 年為例，約為 63 億美元，佔製藥市場 5000 億美元的 1.26%，連 2% 都不到，但是疫苗確是公共衛生專家心目中，可以有效降低全球節節升高的醫療費用之利器，亦是預防感染疾病的最佳利器。

發展一支安全且有效之疫苗往往需花上 5~10 億美元之成本，所需時間更長達 10 年以上，因此一向不被製藥業重視，不過近年卻隨著 2001 年生物恐怖攻擊、2003 年 SARS 及專家警告新型流感大流行等事件，重新喚起各國衛生主管單位及藥廠對疫苗產業之重視。根據工研院的統計，國內疫苗的自給率僅 3 成不到，其餘皆仰賴進口，前三名依序為 GSK(Belgium)、Aventis Pasteur(France)及 Merck(United states)，他們與 Wyeth(United states)及 Chiron(United states)二家製藥廠於 2004 年合計供應全球所需疫苗之 93 % (Aventis Pasteur 26%，GSK 23 %，Merck 19%，Wyeth 12%，Chiron 9%)。

一般而言，疫苗正式上市前可概分為三階段：研發、臨床試驗及查驗登記，為了加速商業量產，前二者藉由同業合作及實施 Good Clinical Practice 等方式減少所需時間，而最後一項則可以由藥廠與衛生主管機關就法規與檢驗技術等訊息緊密的交流，而減少文件往返與建立檢驗方法所需之時間，此即本研習計畫之緣由。GSK 最新之疫苗產品 Rotarix™ 於 2004 年 7 月 12 日取得墨西哥之上市許可後，多明尼加(Dominican)及科威特(Kuwait)等共 16 個國家也陸續發給上市許可，也有一些國家準備將其放入國家預防接種計畫中，為了讓全球廣受輪狀病毒威脅之嬰幼兒得以早日接受疫苗接種以抵抗疾病之威脅，首要之務即在各國取得上市許可。

二、行程與訓練內容

本計畫之行程與訓練內容早至 2003 年即開始提出構想、協商、編列預算並提出本局之需求，GSK 原廠、台灣分公司及本局三方幾經聯絡終於成行。出發時間為 2005 年 6 月 4 日(星期六)，於荷蘭阿姆斯特丹史基普機場轉機，經過 22 小時之旅程後抵達下榻之旅館，旋即於 6 日依據附表一之議程開始 5 天相關之訓練與討論，10 日(星期五)結束後，11 日因阿姆斯特丹無返程班機，取道英國倫敦希斯洛機場轉機返國，於 12 日抵達國門，結束前後共 9 天之訓練，6 月 13 日(星期一)即返回工作崗位。期間每一天之訓練內容如下：

(一) 第一天

參加本次訓練之衛生主管機關代表有來自台灣 2 人、南非、巴西及厄瓜多爾各 1 個人，合計共 4 國 5 人，個自自我介紹之後即先由 GSK 品管技術支援部門經理 Johan Descamps 先生(在 GSK 已有 20 年資歷)介紹該公司之歷史與沿革，並提及該公司之核心競爭力為 Biological read out, Novel delivery modes, Safety 及 Efficacy。而後由國際法規疫苗登記管理部門經理 Olivier Thiange 先生介紹 Rotarix™ 之研發歷史、臨床試驗結果。其後製造部門 F. Legros 先生介紹的 Rotarix™ 製造流程，最重要的是 Rotarix™ 繁殖用之 Vero cell(P136)係以無血清培養基(serum free medium)增殖，以排除腦海棉體病源(Prion)之污染。

下午則由品管部門生物學之監督 Cristian Juaneda 先生介紹 Rotarix™ 效價試驗之標準操作流程，與出發前審查過之原廠 SOP 無異，於討論後亦釐清 SOP 中未詳述之細節。

(二) 第二天

上午於建築物編號 B20-2 之會議室集合後，基於實驗室空間之限制及便於討論，將 5 人分為二組，台灣(傅淑卿)、南非及厄瓜多為一組先看 Rotarix™ 的效價試驗，台灣(杜慧珍)及巴西為另一組則先看 Rotarix™ 的無菌試驗，下午再交換。Rotarix™ 的效價試驗係於建築物編號 B20 之 P2 實驗室內進行，通過門禁管制後，於 1 樓更衣(實驗衣)，上到 2 樓，在進入 P2 實驗室之前，於緩衝室再更換

不同顏色之實驗衣並戴上口罩、頭套、腳套及手套。該實驗室僅供 Rotarix™ 的效價試驗用，操作之步驟包括溶解樣品與標準品、稀釋、培養基移除、洗去血清、感作、固定、呈色與判讀等，詳如圖一，檢體之安排則如圖二，試驗用之 cell carpet(MA104 cell in microplate)由 cell culture 部門提供，洗液(wash medium)亦由專門小組配製。

另有 MMR/Varicella、Polio 效價試驗專用之 P2 實驗室各一間，同樣每間均配置生物操作安全櫃、釘牆式置物櫃、一般檯面、一組微量吸管及其架子、天平、試驗所需試劑、水槽、廢液收集筒、正立顯微鏡、2~8°C 冰箱、-20°C 冰箱、-80°C 冰箱、恆溫培養箱等基本設備，均貼有效期內之校正或確效標籤，P2 實驗室與走道間除了有壓差以避免污染外，實驗廢溶媒、廢棄物等統一由 dirty walk 收走亦是防止污染之另一措施。

無菌試驗部分，GSK 共有 2 間 class100 的房間(內各配置 1 台無菌操作台及 2 台 Millipore 機器，配置圖詳如圖三)及 1 套 Isolator 用於進行無菌試驗。其試驗之檢體種類包括細菌性、病毒性等各式疫苗，而型式則包括 final container、final bulk 及 in-process control 之樣品。使用哪一個房間或用 Isolator 進行試驗，完全依照工作排程進行，不因檢體種類或來自製程哪一個階段而有特別安排。

物品經表面消毒後由 passing box 進入，技術員則由另一邊之更衣室著裝，戴口罩、頭套、及膝腳套與手套，該時段(通常 1 天分為上下午兩個時段)須試驗之檢體與相關耗材皆置於不銹鋼推車上，無菌操作台僅放置 1 組檢體、過濾膜、培養基及洗液，檢體剔除彈蓋後站立於挖有 40 個可供小瓶站立之不銹鋼板子上，再以火焰槍消毒灰色膠塞，而後開始進行無菌試驗。試驗完成，清洗廢液槽、管子及機器表面，移出操作台置於不銹鋼推車上。

(三) 第三天

今日之觀摩訓練內容以物理化學試驗為主，包括於 B9 棟 2 樓 P2 實驗室進行之 CaCO₃ 滴定與水分含量測定，以及於 B7 棟一般實驗室進行之鈣離子、碳酸鹽類鑑別試驗與酸鹼值試驗。其中水分含量測定係於控制濕度(6.5~9.5%)、配有微量天平、去靜電儀及加熱真空儀(thermograviter)之壓克力密閉櫃中，透過操作手套以真空乾燥減重法進行，秤量真空乾燥前後檢體之重量差異，經計算後即得

水分含量百分比，然因該法僅能用於測定檢體中之自由水(未鍵結水)，無法測得鍵結水之含量，其研究部門已著手與儀器公司合作，設計並評估以密閉式自動化之 Karl-Fisher 滴定法代替舊法，以更精確地測定檢體之實際水分含量。

此外對該公司品管部門分工之細與實驗室安全之管理印象非常深刻，即使像 CaCO₃ 滴定、水分含量測定、ELISA 與 HPLC 這類之生化學試驗亦安排於 P2 實驗室進行，除了每間實驗室進行之實驗類別予以區隔外，進入每一間 P2 實驗室均須於緩衝室內更衣，以避免交叉汙染，全部的實驗室皆位於 2 樓，檢驗員之辦公室則位於 1 樓，1 樓與 2 樓入口皆有門禁管制。

下午則由品保部門 Sophie Vandenschrieck 小姐介紹公司之批次放行流程(詳如附件一)、生化學及微生物學的分析方法確效依據暨方法(附件二)，除了原物料及非商業用之製品以外，皆在其管理範圍內，包括全部的中間製品與最終製品，每一批要在市面上販售之疫苗成品，出廠前均需依 EDQM(European Directorate for the Quality of Medicines)關於 OCABR(Official Control Authority Batch Release，附件三)之規定，送至 OMCL(Official Medicines Control Laboratory，附件四)進行文件審查與檢驗，經判定合格後方可放行。

(四) 第四天

上午由 Johan Descamps 與 Olivier Thiange 先生介紹 GSK 已取得許可證上市之產品未來可能會申請之變更，包括 B 型肝炎疫苗及其混合疫苗製劑，由於其成品測定效價用之 Abbott“Auszyme”試珠型檢驗試劑在 2006 年底將停產，原廠取代用之檢驗方法(競爭型 ELISA)業已完成評估，待資料備齊後即向各國申請變更備查。

下午則由 Johan Descamps 陪同拜會比利時負責批次放行審查與檢驗之單位 Scientific Institute of Public Health(SIPH)，了解該單位之工作內容與在歐盟 EDQM 扮演之角色、技術檢驗部分之分工方式以及如何進行批次放行，其相關資料詳如附件五與六；其中第 2 張投影片說明 National Regulatory Authorities (NRA)及 National Control Laboratories(Official Medicines Control Laboratory, OMCL)在歐洲國家暨歐盟之位階；第 7 張投影片則說明 SIPH 共分 4 個部門，負責生物藥品批次放行工作之 Section of Biological Standardization 隸屬於 Microbiology；第 13 與

14 張投影片則介紹本次拜訪之單位 Section of Biological Standardization 之組織，他們將生物藥品依其主要檢驗項目(效價試驗)之特性分類，再往下分設活病毒疫苗組(細胞培養)、免疫學組(動物試驗, ELISA, 生物統計)、物理化學組(ELISA, HPLC, Nephelometry)及計畫組(血液製劑)，以「物」管理之概念增加了人、物之效率及專業度，或許可作為我國 FDA 整併之參考。

(五) 第五天

本日主要就雙方欲進一步瞭解之細節進行討論，然前四天之相關問答亦一併整理於此：

1. Rotarix 是否比 Rotashield 安全？

背景說明：GSK 用於製造輪狀病毒疫苗之病毒株係由人體篩選而來，依其外膜組成 VP7 和 VP4 兩種醣蛋白之特性，其血清型學上分類屬 G1P(8)，研究發現在全球收集到之 2,748 株輪狀病毒中，53%即屬於 G1P(8)；而 Wyeth 用於製造 Rotashield 的病毒則是恆河猴與人類之輪狀病毒基因互換(Reassortment)而來的。究竟 Rotashield 上市後發生之腸套疊副作用 (1/11,000) 會不會發生在 Rotarix 上呢？

回答：Rotarix 在拉丁美洲進行約六萬多例之臨床試驗後，比較其腸套疊 (Intussusception) 病例發生比例，結果實驗組通報 9 例，對照組則為 16 例，合計共 25 例，顯示實驗組風險未高於對照組。

相關研究：1998 年 Rotashield 事件調查後，專家建議第一劑輪狀病毒疫苗之接種應避開 16~36 週大之高峰期，而 Rotarix 第一劑建議在 6 至 14 週大時服用(相隔 4 週以上服用第二劑，週數應介於 14 至 24 週)，符合上述建議。

2. Rotarix 之成品檢驗規格未進行 general safety (abnormal toxicity test) ?

背景說明：基於國際保護動物意識高漲、cGMP 與確效之落實、製程穩定與一致性高暨藥典與 WHO 規範不再強制要求等因素，1. 多醣結合性與基因重組疫苗如 B 型嗜血桿菌疫苗(MSD, Avenris, GSK)已陸續免除動物異常毒性試驗 (General toxicity or Abnormal toxicity test)，2. 新研發之疫苗亦漸以初期之動物試

驗或臨床試驗用之批次的毒性評估結果證明產品之無毒性，檢驗規格已不再列有動物毒性試驗，例如 RotaRix，3. 目前 Infanrix(白喉、破傷風、精緻百日咳吸著混合疫苗)因輸往美國之故，原廠尚有進行異常毒性試驗，未來亦擬向 FDA 提出免除該項試驗，然供應歐盟之產品，如 Infanrix-IPV、Infanrix-IPV+HiberRix 已不再於 final bulk 與 final container 進行該項檢驗。

回答：原廠提出他們的觀點，1. 該廠之總生產批次數已達千批以上，從未有檢驗不合格之情形發生，包括動物毒性試驗，2. 全球發生疫苗遭受污染之回收事件，以 2004 年 Chiron 流感疫苗為例，該疫苗經檢驗發現無菌試驗不合格，然異常毒性試驗卻合格。

本局目前因應方式：1. 仍請原廠進行並補送異常毒性試驗之紀錄，本局亦進行試驗並根據中華藥典規定判定。2. 由於目前國內主管疫苗安全與有效性之單位，尚包括藥政處與預防接種委員會，有必要整理相關國內外規定(CFR, USP, MRJP, EP, BP)與美國 FDA、日本 NIID 之未來管理方向等，做一通盤考量。

3. 製程中之半製品與最終成品進行無菌試驗時是否須使用不同之無菌層流台或生物安全操作櫃？

背景說明：基於生物安全考量，製程中不活化前之中間製品與活病毒之最終成品，是否須以生物安全櫃(BioSafty Cabint)而非一般使用之無菌層流台(Sterile Laminar Flow)進行無菌試驗，以避免污染環境？

回答：1. GSK 共有 2 間 class100 的房間(各配置 1 台無菌層流台)及 1 套 Isolator 用於進行無菌試驗。使用哪一個房間或用 Isolator 進行試驗，完全依照工作排程進行，不因檢體種類或來自製程哪一個階段而有特別安排。其試驗之檢體種類包括細菌性、病毒性等各式疫苗，而型式則包括 final container、final bulk 及 in-process control 之樣品。

4. 廠內標準品與試劑供應相關事宜。

背景說明：檢驗封緘案件之部分試驗，例如 B 型嗜血桿菌接合疫苗之鑑別與含量試驗、基因重組 B 型肝炎疫苗效價試驗、不活化小兒麻痺疫苗效價試驗、水痘疫苗效價試驗等，於檢驗中必須使用 In-house reference 及 reagent。然因分裝、包裝及運送皆需花費人力與物力，且為縮短或免去等候試劑送達之時間，加

速檢驗封緘案之放行，原廠擬依年度進口批次數一次補足。

回答：本局願意配合原廠之作業。但是以往本局以人管理之方式，試劑與標準品由承辦員各自保管，亦沒有專門貯放之處(2~8、-20、-80°C 冰箱)，因此須先投入相當之額外人力與物力(資本門預算)，併同其他製造廠之試劑設置專用冰箱，先整理各項試驗所需試劑種類與清單、清點現有試劑數量、收受日期、有效期限、批號與原廠成績書等相關資料，再移入適當冰箱，並規範爾後使用規則，了解試劑是否可以重複凍結解凍？一旦收到時如果已經解凍如何處理？是否分裝後再貯存等等技術性資料。

5. Hiberix 鑑別試驗用 SOP.

背景說明：InfanrixHexa 六合一疫苗第一批檢驗封緘案，檢驗時發現 Hiberix 鑑別項目之反應遠低於 Hiberix 及 InfanrixPenta 中之 Hiberix，追究其原因得知 InfanrixHexa 中之 Hiberix 含有其他二者沒有之鋁，然歸檔之原廠檢驗方法及本局查驗登記之檢驗方法，於檢體前處理部份並無不同，經多次詢問後，原廠終於答覆 InfanrixHexa 中之 Hiberix 須經 50 倍稀釋。

回答：藉此次可以與原廠面對面溝通時，建議應遵守 SOP 之精神：「what it wrote, what it done; what it done, what it wrote」，原廠亦承諾會在 2 年 1 次重新檢視 SOP 時，予以更新。

6. 比利時 OMCL 已簽發批次放行同意書之批次輸至台灣時，是否可以只需文件審查而不需再進行檢驗？

這是 GSK 原廠與其衛生主管機關未來擬推動之目標，於討論會議中先釋放試探性之訊息予各國代表，故將其納入報告中稍作說明。

背景說明：由於在歐盟已建立完善的聯合查驗登記與批次檢驗系統，從上市前審查、查驗登記檢驗、上市後監督至批次檢驗，皆以合作之方式運作，以節省人力轉而做好管理、評估之工作，亦可節省重複檢驗造成之浪費，令藥物之流通更安全順利，畢竟各國皆培養龐大之專家重複進行雷同之檢驗工作是一項很大的浪費，這正是推動 GLP(ISO17025)認證之精神！

因應：目前執行面尚無法也不宜貿然改變，且本局之對象涵蓋國內外各疫苗

廠，故實施前應訂定通盤之規範與完善之配套措施，並思考在疫苗品質有疑慮時如何釐清與確認責任等，而非為 GSK 量身訂做。或許我們可以朝這個方向去規劃未來的國家實驗室，例如：輸入製劑僅於查驗登記時進行全項檢驗，可以同時建立新的檢驗方法，爾後的批次放行即採文件審查，當然其前提須輸出國之國家檢定機關願意與我國共享完整之檢驗結果與即時之異常通報；而國產製劑之批次放行照舊，並合理調整目前之檢驗項目，讓我們的檢驗品質亦可達到國際水準，受到國際之認同，經得起國際專家之查核，為有朝一日國光生物科技公司或未來的國衛院輸出疫苗時預作準備，然其前提為我們需先規畫好國際認同之各式標準品、實驗室設備、實驗室管理模式與檢驗系統等等。

三、研習心得

- (一) 藉由整個研習過程與其他參加國南非、厄瓜多爾及巴西產生實質交流，得知他們運作方式及規模，例如南非因應 WHO 之建議，於 5 年前開始疫苗製劑的批次放行檢驗，未來亦會將血液製劑逐步加入，由於南非腹地廣大，檢體係由廠商自行送驗（比利時之 SIPH 亦同），而巴西之生物藥品管理體系歷史悠久，從法規管理、研發疫苗、製造疫苗、醫院至國家檢驗實驗室，龐大且完整，他們皆表達願意參與本局之生物性標準品共同標定計畫。
- (二) 實際赴品管實驗室包括微生物類（無菌試驗、細胞培養）、生物化學類（ELISA、HPLC、moisture、titration 等定量試驗）及物理化學類（pH 值、容量、離子鑑定等測定與定性試驗）3 棟大樓，觀摩其無菌室與 Isolator 等設備暨人員操作情形，對其實驗室設計、安全至上與分配使用之理念印象深刻，設備與儀器之校正與確效皆落實無誤。
- (三) 拜會比利時簽發生物藥品批次放行同意書之 SIPH，藉由其簡報了解其工作性質與本局類似，參與歐盟相關法規之訂定、上市前審查與檢驗、批次放行審查與檢驗及 cGMP 查核等，是除了美國 FDA 與日本 NIID 以外，本局亦可與之建立密切交流之衛生主管機關，以取得相關訊息，為國民健康把關，提升本局之專業度。
- (四) 從 SIPH 的介紹中，得知其實驗室尚未建立多醣結合性疫苗測定多醣與游離多醣用之 High Performance Anion Exchange Chromatograph 檢驗方法，未來將由 GSK 協助建立，然本局業已於 93 年之科技計畫自力完成設備之連結與方法之建立，顯示本局擁有優秀之技術與執行力。

四、建議

- (一) 本次研習非如同一般參加定期會議可以事先安排時間與編列預算，係經 GSK 原廠、台灣分公司及本局的三方努力終能成行，能赴世界級疫苗製造廠實際觀摩之機會不多，尤其在該公司原本只接受自己國家、歐盟、世界衛生組織及美國 FDA 等代表性衛生單位之查核的政策下，願意接受本局之訪查誠屬難得，然事實證明受益匪淺，建議爾後可以多安排這方面之技術與訊息的交流。
- (二) 本局之原始設計係將空間概分為二大部分，一為儀器室，一為實驗室，實驗室內再分設結合工作與辦公之檯面供檢驗員使用，這在 30 年前已經屬新穎之規劃，然而歷經這些年許多更進步之觀念的導入，包括員工健康維護、實驗室安全、GLP 之落實、公信度與效率之講究等等，檢體與試藥之管理、儀器之校正與確效、交叉與環境汙染之防治、人員之專業訓練等等成為實驗室運作之重點；此行觀摩世界級疫苗製造廠之品管實驗室，符合 EU、WHO 及 FDA 等高標準之審核，實可作為本局實驗室轉型之參考。
- (三) 不論是 GSK 之品管部門或 SIPH，經由實際觀摩或聽取其簡報，發現其檢驗部門之分工，皆為「以物管理、以物分工」之思維，以令最終產品(以品管及批次放行國家實驗室而言即「檢驗結果」)之產出擁有最小之誤差，畢竟好的機器(檢驗系統，固定的)應該是不管由誰(檢驗員，流動的)操作都可以製造出一定品質以上之產品，或許這可以作為本署 FDA 整併、業務整合及國內其他實驗室設立之參考。
- (四) 不管是大陸或南非皆因 WHO 之建議而開始管制生物藥品之批次放行(大陸稱批批檢)，而我國更早至民國 70 年代即開始國產生物藥品(舊稱製劑)之批次放行檢驗，顯示此制度有其存在之必要，惟執行面與方向之調整需因應並跟隨國際衛生界之潮流，以使本局之工作更符合民眾與衛生署之需求，以有限之人力與物力做最大之貢獻。

■ 一、Rotarix potency assay method.

Dissolve 3 vials reference vaccine(R1~3), 6 vials tested vaccine(T1~T6) and 4 vials tested aged vaccine(T7~T10) with 1 mL WFI each.

↓

0.1 mL reconstituted vaccine add 0.9 mL Titration medium, then incubated 20~30 mins at room temperature for activating virus... $10^{-1.0}$

↓

Diluted as followed:

Dilution	$10^{-1.0}$	$10^{-2.0}$	$10^{-3.0}$	$10^{-4.0}$	$10^{-4.6}$	$10^{-5.2}$	$10^{-5.8}$	$10^{-6.4}$
Titration medium (mL)	0.9	4.5	4.5	4.5	3	3	3	3
Last diluted (mL)	0.1	0.5	0.5	0.5	1	1	1	1
Total (mL)	1	5	5	5	4	4	4	4

↓

Cell carpet microplate from cell culture room and washing/titration medium from medium room after ordered.

↓

Microplate wash 3 times to remove bovine serum with, first 2 times discard medium by pouring into plastic chamber in the BSC, 3rd times by 8 channels micropipette tip to insure totally remove of washing medium just before applying diluted sample.

↓

apply last 4 dilutions to microplate, 100 μ L/well, 10 wells/dilution, last 2 wells as negative control as sample sheet

↓

Incubate at 37 °C/7 days with humidity and CO₂

↓

Wash microplates with washing medium (150 μ L/well), then remove washing medium

↓

Add 150 μ L/well 80 %Frozen acetone (in DW), then incubate for 20 minutes at -20°C

↓

returning acetone to a collecting tray under flows, let the microplates to dry

↓

Add 100 μ L/well of monoclonal antibodies 2C9 (diluted 250 \times with Blotto)

↓

incubate for 60 minutes at 37°C, then wash microplates 4 times by immersing them in PBS w/o Ca⁺⁺ and Mg⁺⁺

↓

add 50 μ L/well of anti-mouse IgG combined with peroxidase (SIGMA A4416) diluted 400 times in Blotto, then incubate for 60 minutes at 37°C

↓

wash microplates 4 times by immersing them in PBS w/o Ca⁺⁺ and Mg⁺⁺

↓

dissolve a DAB/urea set (SIGMA D4418) in 30 DW freshly, add 50 μ L/well

↓

incubate for 10 minutes at RT, wash microplates 3 times in a tray of running water

↓

Observe with fluorescence microscope, those well with black partical mean the presence of rotavirus, identify "positive"



use Reed and Muench statistic method to calculate each sample, express the titres in log CCID₅₀/mL or dose.

Validity:

1. reference cell show “negative” and normal.
2. for sample and 37°C/7days sample, the difference between 2 vials must ≤ 0.6 log CCID₅₀.
3. for reference vaccine, the difference between the established and measured titre must ≤ 0.5 log CCID₅₀.
4. the dilution increase and the infection diminution

Retesting conditions:

1. average titre of 6 sample vials $< \text{SPE}$.
2. the titre of 3 of 6 sample vials are less than SPE.
3. If second test passes, average two tests, if average pass, leads PASS accordance with second test.
4. if average not pass, leads FAIL accordance with first test.

圖二、Sample sheet for Rotarix potency assay.

P1	Well 1~10										NC
R1	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										
R2	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										

P5	Well 1~10										NC
T6	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										
T7	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										

P2	Well 1~10										NC
R3	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										
T1	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										

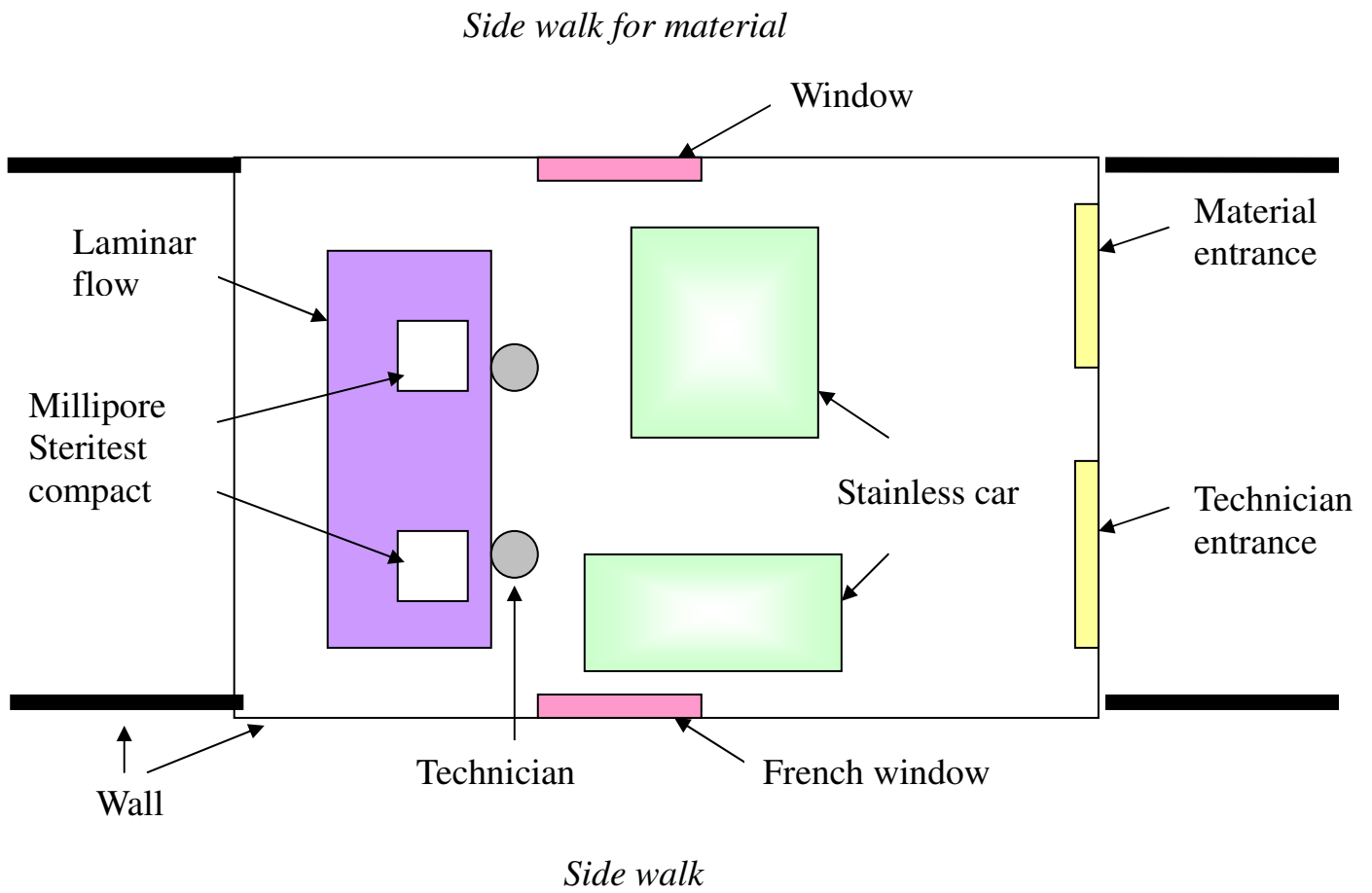
P6	Well 1~10										NC
T8	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										
T9	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										

P3	Well 1~10										NC
T2	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										
T3	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										

P7	Well 1~10										NC
T10	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										
		/									
		/									
		/									
		/									

P4	Well 1~10										NC
T4	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										
T5	$10^{-4.6}$										
	$10^{-5.2}$										
	$10^{-5.8}$										
	$10^{-6.4}$										

圖三、GSK 無菌試驗室平面圖。



附表一

Rotarix Training

06~10 June 2005

AGENDA

MONDAY JUNE 6TH, 2005			
09.00-10.00	WELCOME – GSK BIO INTRODUCTION	J. DESCAMPS / O. THIANGE	B60H911
10.00-12.00	ROTARIX OVERVIEW & MANUFACTURING	O. THIANGE / F. LEGROS	B60H911
14.00-17.00	ROTARIX TESTING OVERVIEW	C. JUANEDA / S. WOUTERS / J. DESCAMPS	INFANRI X
TUESDAY JUNE 7TH, 2005			
09.00-12.00	GROUP 1: TITRATION – ROTA IDENTITY	QC	B20
	GROUP 2: STERILITY	QC	P45
14.00-17.00	GROUP 1: STERILITY	QC	P45
	GROUP 2: TITRATION – ROTA IDENTITY	QC	B20
WEDNESDAY JUNE 8TH, 2005			
9.00-10.30	TITRATION CACO3 – MOISTURE CONTENT	QC	B9
10.30-12.00	IDENTITY CA++, CO2-, PH & VOLUME	QC	B7
14.00-17.00	QA RELEASE OF VACCINES, METHOD VALIDATION	S. VANDENSCHRIECK	KOCH
THURSDAY JUNE 9TH, 2005			
9.00-12.00	QC RELEASE OF VACCINES (OMCL) – TESTING CHANGES	J. DESCAMPS / O. THIANGE	HIPPOCRATE
14.00-17.00	ISP VISIT	J. DESCAMPS	BRUSSELS
FRIDAY JUNE 10TH, 2005			
9.00-12.00	COUNTRY SPECIFIC ISSUES*	J. DESCAMPS / O. THIANGE	B62J407

* Following requests / questions received.

CONTROL AUTHORITY BATCH RELEASE OF VACCINES AND BLOOD PRODUCTS

2004

Procedure For Official Control Authority Batch Release of Centrally Authorised Immunological Medicinal Products For Human Use And Medicinal Products Derived From Human Blood And Plasma

Guideline title	Procedure For Official Control Authority Batch Release (OCABR) of Centrally Authorised Immunological Medicinal Products For Human Use And Medicinal Products Derived From Human Blood And Plasma
Legislative basis	Council Directive 2001/83/EC, amended by Directive 2004/27/EC, formerly Council Directives 89/342/EEC and 89/381/EEC
Date of adoption	April 2001
Date of original entry into force	May 2001
Status	Editorial revision to update reference to EC legislation. This procedure is appended to the EC Administrative Procedure For Official Control Authority Batch Release and should be applied under step 1 of that Procedure.
Date of entry into force of revised document	January 1, 2005
Previous titles/other references	This procedure has been approved by the European Commission, the EMEA and was finalised and approved by the Official Control Authority Batch Release Network and the EDQM on the occasion of their annual meeting 2001 under PA/PH/OMCL (2000) 83, DEF
Custodian Organisation	The present document was elaborated by the EDQM in the OMCL network and finalised under PA/PH/OMCL (2004) 143, DEF

**PROCEDURE FOR OFFICIAL CONTROL AUTHORITY BATCH
RELEASE (OCABR) OF CENTRALLY AUTHORISED
IMMUNOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
AND MEDICINAL PRODUCTS DERIVED FROM HUMAN BLOOD
AND PLASMA**

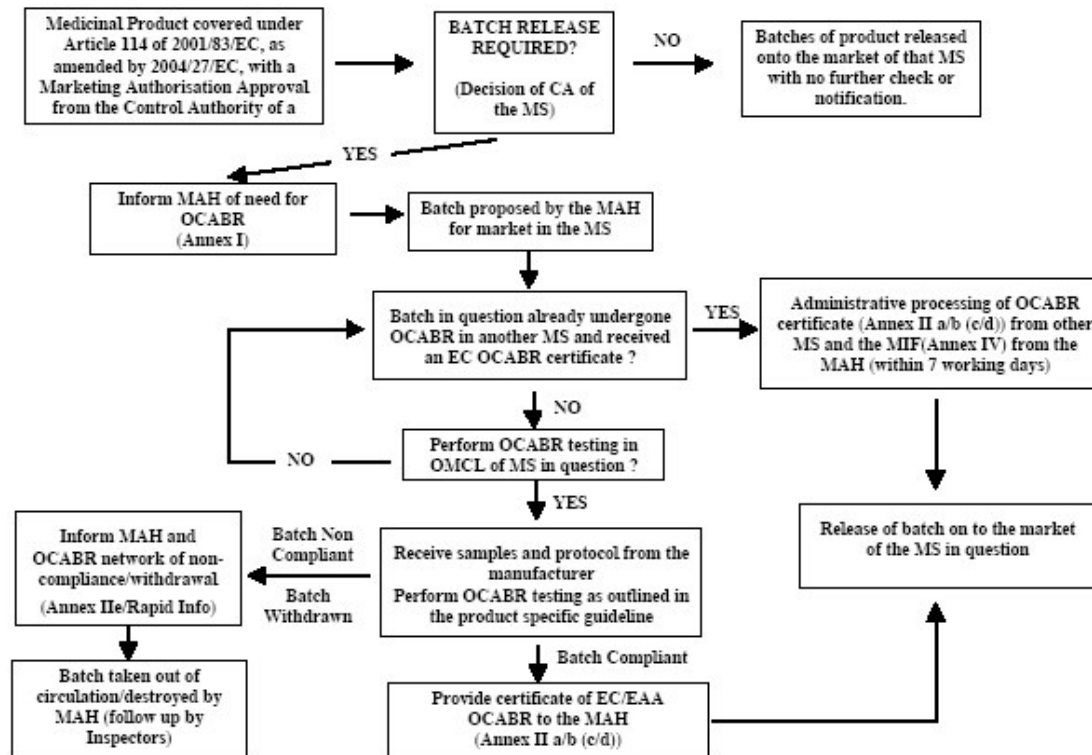
This procedure is aimed at defining the special steps that are applied specifically to Centrally Authorised Products when submitted to Official Control Authority Batch Release. For all other steps, the procedure for OCABR, as defined in the general EC Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release apply.

- For medicinal products that may be subjected to OCABR (i.e. covered under Article 114 of Directive 2001/83/EC as amended by 2004/27/EC) the Marketing Authorisation Holder (MAH) should propose an OMCL(s) which would carry out OCABR for the product in question.
- The MAH should propose an OMCL(s) to perform OCABR at the time of indicating an intention to submit an MAA, or at the time of assignment of the Rapporteur/ Co-Rapporteur, or at the very latest at the start of procedure of assessment of the MAA. The EMEA should inform EDQM accordingly.
- EDQM liaises with the proposed OMCL(s) and the EU/EEA Batch Release specific network to discuss feasibility and finally makes comments supported by scientific rationale. The main issue is whether or not technical capacity is available to carry out the proposed tests. This must be clearly indicated and if capacity does not exist, it must therefore be decided at that time how it will be established and in what time-frame.
- The OMCL(s) eligible for OCABR, in close collaboration with the Rapporteur and Co-rapporteur, proposes a list of tests in accordance with the template for post market surveillance, including the relevant quality indicative parameters and safety aspects to be re-tested independently by OMCLs.
- The proposal is submitted to CHMP and the appropriate Working Party for approval and the OMCL(s) proposed by the manufacturer which will act for OCABR is confirmed.
- If the preliminary list of tests to be performed during OCABR is approved, a guideline is elaborated on the basis of the general template, (internal SOP) within a few months, by EDQM/OMCL network according to their general procedure for adoption of technical documents.
- The draft OCABR guideline should be ready for adoption at the time the Community Marketing Authorisation is granted. The guideline will be formally adopted by the OMCL batch release network once the Community Marketing Authorisation has been finalised.

EDQM • OCABR OF BIOLOGICAL SUBSTANCES 2004

- Meanwhile the eligible OMCL takes necessary steps to develop the relevant technical competence required by the guideline. Where appropriate, EDQM will establish the necessary standards so that the procedure can be used when the product is officially launched.
- When the first batches are marketed and results become available, official certificates will be issued by the agreed OMCLs in accordance with the existing template, as described in the general administrative procedure.
- Database is set up by the EDQM for each CAP product, eligible for OCABR. The database will be accessible only to EMEA and the national authorities so they may be informed on the OCABR of the different batches placed on the market at any time.

OCABR DECISION FLOWCHART



附件四

ANNEX III
Contact persons for results and questions concerning EC/EEA Official Control
Authority Batch Release

		<u>Vaccines</u>	<u>Blood Derivatives</u>	<u>Vaccines</u>	<u>Blood Derivatives</u>
AUSTRIA					
Fritz Lackner Federal Institute for Medicines Possingergasse 38 A - 1160 WIEN	Tel: (43) 1 42 707 306 Fax: (43) 1 42 707 200 f.lackner@bifa.gv.at	Ñ	Ñ		
BELGIUM					
Roland Dobbelaer Scientific Institute of Public Health J. Wytsmanstr. 14 B - 1050 BRUSSELS	Tel: (32) 2 642 5050 Fax: (32) 2 642 5210 roland.dobbelaer@iph.fgov.be	Ñ	-		
Ellen Voets Scientific Institute of Public Health J. Wytsmanstr. 14 B - 1050 BRUSSELS	Tel: (32) 2 642 5076 Fax: (32) 2 642 5210 ellen.voets@iph.fgov.be	-	Ñ		
Paule Jacqmain Service Public Fédéral Santé public, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement Cité Administrative de l'Etat Quartier Vésale B - 1010 BRUSSELS	Tel : (32) 2 210 4931 Fax : (32) 2 210 4880 paule.jacqmain@health.fgov.be	Ñ	Ñ		
CYPRUS					
Emilia Mavrokordatou* Pharmaceutical Services-MoH CY - 1475 LEFKOSIA	Tel: (357) 22 40 71 29 Fax: (357) 22 40 71 49 emavrokordatou@pms.moh.gov.cy	Ñ	Ñ		
CZECH REPUBLIC					
Eva Vitkova State Institute for Drug Control Laboratory Control Branch Srobarova, 48 RTC - 10041 PRAGUE 10	Tel: (42) 02 72 18 5 874 Fax: (42) 02 72 185 8 74 eva.vitkova@sukl.cz	Ñ	Ñ		
Milan Smid State Institute for Drug Control Srobarova, 48 RTC - 10041 PRAGUE 10	Tel: (42) 02 72 185 835 Fax: (42) 02 72 739 995 milan.smid@sukl.cz	Ñ	Ñ		
DENMARK					
Eva Sandberg Danish Medicines Agency Axel Heides Gade 1 DK - 2300 COPENHAGEN S	Tel: (45) 44 88 9291 Fax: (45) 44 94 36 76 es@dkma.dk	Ñ	Ñ		
				ESTONIA	
				Margit Plakso State Agency of medicines Ravila Str. 19 EST - 50411 TARTU	Tel: (372) 7 374 146 Fax: (372) 7 374 142* margit.plakso@sam.ee
				Hillar Imelik State Agency of medicines Ravila Str. 19 EST - 50411 TARTU	Tel: (372) 56 954 657 Fax: (372) 7 374 142* hillar.imelik@sam.ee
				FINLAND	
				Ville Postila* National Public Health Institute Vaccine Safety Unit Mannerheimintie 166 FIN - 00300 HELSINKI	Tel: (358) 947 44 86 71 Fax: (358) 947 44 86 75 ville.postila@ktl.fi
				Paula Korhola National Agency for Medicines Enforcement and Inspection Laboratory Mannerheimintie 166, PB 55 FIN - 00301 HELSINKI	Tel: (358) 947 334 315 Fax: (358) 947 334 361* paula.korhola@nam.fi
				FRANCE	
				Florence Fuchs Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé Direction des laboratoires et des contrôles Director of Lyon Site 321 Avenue Jean Jaurès F - 69007 LYON	Tel: (33) 4 72 76 06 49 / (33) 4 72 76 06 10 Fax: (33) 4 72 76 06 15 florence.fuchs@afssaps.sante.fr
				Laurence Mouillot Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé Direction des laboratoires et des contrôles Unité des produits sanguins 143/147, Boulevard Anatole France F - 93285 SAINT-DENIS CEDEX	Tel: (33) 1 55 87 42 09 Fax: (33) 1 55 87 42 02 lmouillo@afssaps.sante.fr
				GERMANY	
				Volker Öppling Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51-59 D - 63225 LANGEN	Tel: (49) 6103 77 3601 Fax: (49) 6103 77 1251 oepvo@pei.de
				Rainer Seitz Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51-59 D - 63225 LANGEN	Tel: (49) 6103 77 2600 Fax: (49) 6103 77 1250 seira@pei.de

* entry modified 04/02/05

* entry modified 05/01/05, * entries modified 10/01/05

		<u>Vaccines</u>	<u>Blood Derivatives</u>		<u>Vaccines</u>	<u>Blood Derivatives</u>	
GREECE							
Alexandra Tsoka National Organisation for Medicines 284 Mesogeion Avenue GR - 155 62 HOLARGOS	Tel: (30) 210 650 7221 Fax: (30) 210 654 9594 atsoka@eof.gr	Ñ	Ñ	Carlo Pini Immunobiological Products Group Department of Infectious and Immunomediated Diseases Istituto Superiore di Sanità Viale Regina Elena, 299 I - 00161 ROMA	Tel: (39) 06 4990 2585 Fax: (39) 06 4938 7115 cpini@iss.it	-	Ñ
HUNGARY							
Ildikó Karacs Johan Béla National Centre for Epidemiology Gyáli ut 2-6 PO Box 64 H - 1966 BUDAPEST	Tel: (36) 1 476 11 09 Fax: (36) 1 476 11 90 karacsi@oek.antsz.hu	Ñ	-	Caterina Gualano Agenzia Italiano del Farmaco Via Sierra Nevada 60 I - 00144 ROMA	Tel: (39) 06 5994 4277 Fax: (39) 06 5994 4987 c.gualano@sanita.it	Ñ	Ñ
Zsuzsanna Békési Johan Béla National Centre for Epidemiology Gyáli ut 2-6 PO Box 64 H - 1966 BUDAPEST	Tel: (36) 1 476 11 09 Fax: (36) 1 476 11 90 bekesizs@oek.antsz.hu	-	Ñ	LATVIA Ingrida Biedre State Agency of Medicines of the Republic of Latvia 15 Jersikas Str. LV - 1003, RIGA	Tel: (371) 707 84 32 Fax: (371) 707 84 28 ingrida.biedre@vza.gov.lv	Ñ	Ñ
Marta Melles Johan Béla National Centre for Epidemiology Gyáli ut 2-6 PO Box 64 H - 1966 BUDAPEST	Tel: (36) 1 476 11 94 Fax: (36) 1 476 12 26 melles@oek.antsz.hu	Ñ	Ñ	LITHUANIA Mykolas Mauricas State Medicines Control Agency Traku Street 14 ZLI - 2001 VILNIUS	Tel: (370) 5 263 92 64 Fax: (370) 5 263 92 65 vvkt@vvkt.lt	Ñ	Ñ
Tamás Paál National Institute of Pharmacy Zrinyi, u.3 PO Box 450 H - 1372 BUDAPEST V	Tel: (36) 1 317 14 88 Fax: (36) 1 318 16 67 tpaal@ogyi.hu	Ñ	Ñ	LUXEMBOURG Jean-Louis Robert Laboratoire National de Santé B.P. 1102 L - 1011 LUXEMBOURG	Tel: (352) 49 1191 ext 358 Fax: (352) 40 4319 jean-louis.robert@lns.etat.lu	Ñ	Ñ
IRELAND							
Vincent Irwin Irish Medicines Board Earls Fort Centre Earls Fort Terrace IRL - DUBLIN 2	Tel: (353) 1 676 49 71 Fax: (353) 1 676 7836 vincent.irwin@imb.ie	Ñ	Ñ	MALTA Tonio Cassar Medicines Authority Malta No 198 Rue D'Argens GZIRA	Tel: (356) 23 439 119 Fax: (356) 23 439 161 tonio.n.cassar@gov.mt	Ñ	Ñ
ITALY							
Maria Rapicetta Istituto Superiore di Sanità Laboratory of Virology Viale Regina Elena, 299 I - 00161 ROMA	Tel: (39) 06 499 03233 Fax: (39) 06 499 02662 rapicett@iss.it	Ñ	-	Joep Bergers Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu Mailbox 50 P.O. Box 1 NL - 3720 BA BILTHOVEN	Tel: (31) 30 274 2837 Fax: (31) 30 274 4422 joep.bergers@rivm.nl	Ñ	-
Christina von Hunolstein Laboratory of Bacteriology Istituto Superiore di Sanità Viale Regina Elena, 299 I - 00161 ROMA	Tel: (39) 06 4990 2036 Fax: (39) 06 4990 2934 cris.v.h@iss.it	Ñ	-	Berber de Vries Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu Mailbox 50 P.O. Box 1 NL - 3720 BA BILTHOVEN	Tel: (31) 30 274 3282 Fax: (31) 30 274 4422 berber.de.vries@rivm.nl	-	Ñ

		<u>Vaccines</u>	<u>Blood Derivatives</u>			<u>Vaccines</u>	<u>Blood Derivatives</u>
POLAND*							
Janusz Szusarczyk National Institute of Hygiene Dept. Sera and Vaccines Evaluation Chocimska st. 24 PL -00-791 WARSAW	Tel: (48) 22 5421 212 Fax: (48) 22 5421 311 jslusarczyk@pzh.gov.pl	Ñ	Ñ				
Michał Pirozynski Office for licensing Medical Materials and Pharmaceutical Products Chelmska St. 30/34 PL 00-725 WARSAW	Tel: (48) 22 8514 381 Fax: (48) 22 8515 243 gif@gif.gov.pl	Ñ	-				
Malgorzata Jaworska Polish Institute of Public Health Dept. of Biochemistry and Biopharmaceuticals 30/34 Chelmska Street PL -00 -725 WARSAW	Tel: (48) 22 841 21 65 x 313 Fax: (48) 22 841 06 52 m-jaworska@il.waw.pl	-	Ñ				
Zdzisława Woznicka-Bruner Ministry of Health Miodowa str.15 PL -00-952 WARSAW	Tel: (48) 22 634 92 36 Fax: (48) 22 83143 54	-	Ñ				
PORTUGAL							
Angelo Da Silva INFARMED Instituto Nacional da Farmacia e do Medicamento Parque de Saúde de Lisboa Av. do Brasil no. 53 P-1749-004 LISBOA	Tel: (351) 21 798 5316 Fax: (351) 21 798 7369 angelo.silva@infarmed.pt	-	Ñ				
Ana Urmal INFARMED Instituto Nacional da Farmacia e do Medicamento Parque de Saúde de Lisboa Av. do Brasil no. 53 P-1749-004 LISBOA	Tel: (351) 21 798 7357 Fax: (351) 21 798 7369 ana.urmal@infarmed.pt	Ñ	-				
SLOVAK REPUBLIC							
Zuzana Cemicka State Institute for Drugs Control Kvetna, 11 RSL – 825 08 BRATISLAVA	Tel: (421) 2 50701 163 Fax: (421) 2 5556 4127 cemicka@sukl.sk	Ñ	-				
Iveta Novakova State Institute for Drugs Control Kvetna, 11 RSL – 825 08 BRATISLAVA	Tel: (421) 2 50701 131 Fax: (421) 2 5556 4127 novakova@sukl.sk	Ñ	Ñ				
SLOVENIA							
Vesna Zupancic-Lazic Institute of Pharmacy and Drug Research Ptujaska 21 SLO – SL – 1000 LJUBLJANA	Tel: (386) 1 300 3710 Fax: (386) 1 300 3701 vesna.lazic@zaf.si	Ñ	-				
Martina Cvelbar Institute of Pharmacy and Drug Research Ptujaska 21 SLO – SL – 1000 LJUBLJANA	Tel: (386) 1 300 3740 Fax: (386) 1 300 3701 martina.cvelbar@zaf.si	-	Ñ				
Maja Schara Agency for Medicinal Products Mali trg 6 SLO-SL- 1000 LJUBLJANA	Tel: (386) 1 478 6275 Fax: (386) 1 478 6260 maja.schara@gov.si	Ñ	Ñ				
SPAIN							
Francisco Salmerón Area de Productos Biológicos Agencia Española del Medicamento Ctra de Majadahonda-Pozuelo Km 2 E - MAJADAHONDA 28220 MADRID	Tel: (34) 91 596 7720 Fax: (34) 91 596 7892 fsalmeron@agamed.es	Ñ	Ñ				
Concepción Alonso Area de Productos Biológicos Hemoderivados Agencia Española del Medicamento Ctra de Majadahonda-Pozuelo Km 2 E - MAJADAHONDA 28220 MADRID	Tel: (34) 91 596 7720/ (34) 91 596 7823 Fax: (34) 91 596 7892 calonso@agamed.es	-	Ñ				
Augustín Portela Area de Productos Biológicos Virología Agencia Española del Medicamento Ctra de Majadahonda-Pozuelo Km 2 E - MAJADAHONDA 28220 MADRID	Tel: (34) 91 596 7752 Fax: (34) 91 596 7892 aportela@agamed.es	Ñ	-				
SWEDEN							
Karl-Henrik Jönsson Medical Products Agency Box 26 SE - 75103 UPPSALA	Tel: (46) 18 17 4600 Fax: (46) 18 54 8566 karl-henrik.jonsson@mpa.se	Ñ	Ñ				

		<u>Vaccines</u>	<u>Blood Derivatives</u>		<u>Vaccines</u>	<u>Blood Derivatives</u>
UNITED KINGDOM						
Phil Minor National Institute for Biological Standards and Control Blanche Lane South Mimms, Potters Bar GB - HERTFORDSHIRE EN6 3QG	Tel: (44) 1707 641 312 Fax: (44) 1707 646 730 pminor@nibsc.ac.uk	Ñ	–			
Trevor Barrowcliffe National Institute for Biological Standards and Control Blanche Lane South Mimms, Potters Bar GB - HERTFORDSHIRE EN6 3QG	Tel: (44) 1707 641 256 Fax: (44) 1707 646 730 tbarrowcliffe@nibsc.ac.uk	–	Ñ			
Adrian Thomas Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority Market Towers 1, Nine Elms Lane GB - LONDON SW8 5NQ	Tel: (44) 20 7084 2342 Fax: (44) 20 7084 2062 adrian.thomas@mhra.gsi.gov.uk	Ñ	Ñ			
EEA MEMBER STATES						
NORWAY						
Randi Winsnes Norwegian Medicines Agency Sven Oftedalsvei 6 N - 0950 OSLO	Tel: (47) 22 89 77 77 Fax: (47) 22 89 77 99 randi.winsnes@noma.no	Ñ	–			
Rolf Hovik Norwegian Medicines Agency Sven Oftedalsvei 6 N - 0950 OSLO	Tel: (47) 22 89 75 92 Fax: (47) 22 89 77 99 rolf.hovik@noma.no	–	Ñ			
LIECHTENSTEIN						
Brigitte Batliner Kontrollstelle für Arzneimittel, beim Amt für Lebensmittelkontrolle und Veterinärwesen Postplatz 2, Postfach 37 FL -9494	Tel: (423) 236 73 25 Fax: (423) 236 73 10 brigitte.batliner@alkvw.llv.li	Ñ	Ñ			
ICELAND						
To whom it may concern Pharmaceutical Division Ministry of Health & Social Security Laugavegur, 116 ISL - 150 REYKJAVIK	Tel: (354) 91 60 97 00 Fax: (354) 551 9165	Ñ	Ñ			
				<u>MUTUAL RECOGNITION AGREEMENTS</u>		
				SWITZERLAND		
				Juerg Stalder Swissmedic Erlachstrasse 8 CH3000 BERN 9	Tel: (41) 31 322 69 91 Fax: (41) 31 322 47 49 juerg.stalder@swissmedic.ch	Ñ –
				Michael Sänger Swissmedic Erlachstrasse 8 CH3000 BERN 9	Tel: (41) 31 322 95 19 Fax: (41)31322 4749 michael.saenger@swissmedic.ch	– Ñ
				EUROPEAN COMMISSION DG Enterprise, Pharmaceuticals Unit F2		
				Nicolas Rossignol	Tel: (32) 2 298 7354 Fax: (32) 2 299 8046 nicolas.rossignol@cec.eu.int	Ñ Ñ
				EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) Human Unit, Biological/Biotech Products (Centrally Authorised Products-CAP)		
				John Purves	Tel: (44) 207 418 84 02 Fax: (44) 207 418 85 45 john.purves@emea.eu.int	Ñ Ñ
				Brigitte Neugebauer	Tel: (44) 207 523 71 30 Fax: (44) 207 418 85 45 brigitte.neugebauer@emea.eu.int	– Ñ
				Ragini Shivji	Tel: (44) 207 523 71 47 Fax: (44) 207 418 85 45 ragini.shivji@emea.eu.int	Ñ –
				EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES Division IV, Batch Release Section		
				Jean-Marc Spieser B.P. 907 F - 67029 STRASBOURG CEDEX	Tel: (33) 3 88 41 21 84 Fax: (33) 3 88 41 27 71 jeanmarc.spieser@pheur.org	Ñ Ñ

