

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

فهرست مندرجات

۱.	تاریخچه بازنگری.....	۳
۲.	هدف	۴
۳.	دامنه کاربرد.....	۴
۴.	تعاریف	۴
۵.	مسئولیت ها.....	۶
۶.	کلیات	۶
۷.	مراحل ثبت فراورده وارداتی	۷
۸.	مراحل ثبت فراورده تولیدی	۱۰
۹.	منابع	۱۳
۱۰.	پیوست ها.....	۱۳
	پیوست ۱.....	۱۴
	پیوست ۲.....	۱۷
	پیوست ۳.....	۲۵

جدول توزیع نسخ

تعداد سند	محل نگهداری	
۱ نسخه	ریاست اداره بیولوژیک	نسخه اصلی
۱ نسخه	واحد سیستم مدیریت کیفیت	نسخه کپی

این نسخه، تحت کنترل و غیرقابل تغییر است.
 هر گونه ای تغییری در این سند، باید بر اساس SOP-DPNA-BIO-002 انجام شود.

تعداد کل صفحات این ضابطه ۳۳ صفحه می باشد.

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

۱- تاریخچه بازنگری

صفحات مورد بازنگری	شرح مختصر بازنگری	تاریخ بازنگری	شماره بازنگری
کلیه صفحات	اصلاح ساختاری، کلیات، اصلاح روند ثبت واردات و تولید فراورده	۱۳۹۶/۱۲/۱۹	۰۱

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

۲- هدف

این ضابطه به منظور اجرای آئین نامه ثبت دارو در سازمان غذا و دارو مصوب ۹۳/۱۰/۱۷ تدوین شده است. مطابق قانون ورود و ساخت هر نوع دارو و یا فراورده بیولوژیک (مصوب ۱۳۳۴ و اصلاحیه ۱۳۶۷) و عرضه و فروش آنها در داخل کشور و یا صدور آن به خارج از کشور مستلزم اجازه قبلی از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و اخذ پروانه و یا مجوز لازم می باشد.

۳- دامنه کاربرد

این ضابطه برای اجرای فرایند ثبت فراورده های بیولوژیک و آشنایی با مراحل و مستندات مورد نیاز برای درخواست ثبت در اداره بیولوژیک سازمان غذا و دارو کاربرد دارد.

۴- تعاریف

- واکسن ها: واکسن فراورده بیولوژیکی است که سیستم ایمنی را در مقابله با بیماری مرتبط تقویت می نماید. فراورده حاوی میکرو ارگانیسم زنده، ضعیف شده، اصلاح ژنتیکی شده و یا کشته شده، سم ترشح شده و یا آنتی ژن سطحی میکرو ارگانیسم می باشد.
- فراورده مشتق از پلاسما: محصولات مشتق از پلاسما گروهی از فراورده های دارویی هستند که به وسیله فرایند پالایش از پلاسمای انسان تهیه می شوند. این محصولات شامل آلبومین، ایمونوگلوبولین های نرمال و هایپر ایمیون، فاکتورهای انعقادی (مثل فاکتورهای هفت، هشت، نه، یازده، سیزده، پروترومبین کمپلکس، فون ویلبراند و فیبرینوژن)، فاکتورهای ضد انعقاد (مثل پروتئین C) و مهار کننده های پروتئاز (مثل آنتی ترومبین، آنتی تریپسین آلفا یک و مهار کننده C1) می باشد.
- ایمونوگلوبولین های درمانی: فراورده حاوی ایمونوگلوبولین و یا بخشی از ایمونوگلوبولین استخراج شده از پلاسمای حیوانی که در برابر آنتی ژن خاصی ایمن شده باشد.
- فراورده های نو ترکیب : فراورده های نو ترکیب پروتئین هایی هستند که از طریق انتقال مواد ژنتیک و یا نو ترکیب به میکرو ارگانیسم زنده تولید می شوند. تکنولوژی نو ترکیب شامل برش و اتصال دوباره ژنوم میزبان با یک توالی ژن خارجی می باشد که حاوی اطلاعات ژنتیکی لازم برای تولید پروتئین مورد نظر تحت شرایط خاص می باشد.
- پادتن های تک دودمانی (آنتی بادی مونوکلونال): یک مولکول ایمونوگلوبولین دارای توالی از آمینو اسیدهای اختصاصی است که فقط با آنتی ژن اختصاصی که منجر به تحریک تولید آن از سلولهای لنفوئیدی می شود و یا

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

آنتی ژن مشابه آن واکنش می دهد. آنتی بادی هایی که توسط رده های سلولی نامیرا (هیبریدوما) که از سلولهای B مشتق شده اند تولید می شوند تحت عنوان آنتی بادی های مونوکلونال نامیده می شوند. انواع مختلف فراورده های نو ترکیب و پادتن های تک دودمانی شامل موارد ذیل می باشد:

- داروی برند اصلی (Original Brand; Innovator Brand): دارویی است که به عنوان داروی برند توسط سازمان های نظارتی کشورهای توسعه یافته از جمله FDA، EMA، TGA استرالیا و یا کشور ژاپن، برای اولین بار به ثبت رسیده است.
- داروی بیوسیمیلار: داروی بیوسیمیلار به فرآورده بیولوژیکی گفته می شود که دارای ماده موثره یکسان با داروی برند اصلی بوده و از لحاظ کیفیت، ایمنی و اثر بخشی مشابه آن و قابل جایگزینی درمانی با آن باشد. داروی بیوسیمیلار بر مبنای اثبات تشابه (Similarity) آن با داروی برند اصلی توسط سازمان های نظارتی کشورهای توسعه یافته از جمله FDA، EMA، TGA استرالیا و یا کشور ژاپن به ثبت رسیده است. این داروها در بعضی از کشورهای جهان به نام Follow on Biologics و یا سایر اسامی مشابه نیز شناخته می شوند. سازمان جهانی بهداشت این داروها را به نام (SBP) Similar Biotherapeutic Product می شناسد. این داروها فقط در موارد اندیکاسیون های بالینی ثبت شده برای داروی برند اصلی قابل تجویز است.
- داروی بیوسیمیلار تولید داخل: این فرآورده به داروی بیولوژیک گفته می شود که دارای ماده موثره یکسان با داروی برند اصلی بوده و از لحاظ کیفیت، ایمنی و اثر بخشی مشابه آن و قابل جایگزینی درمانی با آن بوده و توسط شرکت های داروسازی در داخل کشور تولید شده است. فرایند ارزیابی های کیفی، اثربخشی و ایمنی فرآورده تولید داخل هیچ تفاوتی با داروی برند اصلی و بیوسیمیلار ندارد. این دارو فقط در موارد اندیکاسیون های بالینی ثبت شده برای داروی برند اصلی قابل تجویز است. تأیید تشابه داروی بیوسیمیلار تولید داخل با داروی برند اصلی بر اساس آخرین راهنماهای سازمان جهانی بهداشت و زیر نظر سازمان غذا و داروی ایران انجام می گیرد.
- فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی: فرآورده های مهندسی بافت، سلول درمانی سوماتیک، سلول درمانی با سلول های بنیادین و ژن درمانی که از راه های فارماکولوژیک، ایمونولوژیک، متابولیک یا ترمیمی جهت درمان، کنترل یا پیشگیری از بیماری ها در انسان استفاده می شوند.

¹ Locally Manufactured Biosimilar (LMB)

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

۵- مسئولیت ها

این ضابطه باید توسط تمامی شرکت های فعال در زمینه تولید، واردات، توزیع و استفاده از فراورده های بیولوژیک اجرا گردد. عملکرد این شرکت ها از سوی اداره نظارت و ارزیابی دارو و مواد تحت کنترل به طور مستمر کنترل می گردد.

۶- کلیات

- ۱) ثبت فراورده منوط به وجود نام فراورده در فهرست رسمی داروهای ایران است. در غیر این صورت متقاضی باید ابتدا با ارائه مدارک و مستندات مورد نیاز نسبت به طرح موضوع در شورای بررسی و تدوین دارو های ایران بر اساس ضوابط جاری سازمان غذا و دارو اقدام نماید. مستندات مورد نیاز و مراحل کار در سایت سازمان غذا و دارو درج شده است.
- ۲) فراورده های جدیدی که برای اولین بار در ایران تولید می شوند و مشابه آنها در سایر کشور ها تولید و یا ثبت نشده است به عنوان داروی جدید تحقیقاتی (*Investigational New Drug*) شناخته می شود. در مورد این فراورده ها نتایج مطالعات کیفی، پیش بالینی و بالینی در اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل دارو بررسی شده و نتیجه برای ورود به فهرست رسمی داروهای ایران به شورای بررسی و تدوین دارو های ایران اعلام می گردد.
- ۳) ثبت و واردات واکسن تنها از منابع دارای تأییدیه سازمان های بین المللی از جمله *WHO PQ*، سازمان غذا و داروی آمریکا (*FDA*) و یا اتحادیه اروپا (*EMA*) مجاز است.
- ۴) ثبت و واردات فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی علاوه بر مندرجات این ضابطه تابع ضوابط ثبت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی (پیوست شماره ۲) می باشد.
- ۵) بررسی ثبت به طور کلی در دو مسیر صورت می پذیرد. در مسیر اول مراحل و زمان بندی تعریف شده در این سند برای کلیه فراورده های تولید داخل و وارداتی در شرایط معمول اعمال می شود. مسیر دوم مسیر تسریع شده است که در آن مراحل و زمان بندی بررسی کارشناسی برای دسترسی به موقع به فراورده در جامعه کوتاه تر شده و حداکثر ۶۰ روز کاری است. بدیهی است فاصله زمان مکاتبه با شرکت و پاسخ گویی شرکت در این محدوده های زمانی لحاظ نمی گردد.
- ۶) ثبت و واردات فراورده های بیولوژیک توسط شرکت هایی مجاز است که در اداره کل ثبت شرکت ها و مؤسسات غیر تجاری به ثبت رسمی رسیده و دارای مجوز فعالیت از اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل برای ثبت و واردات فراورده های دارویی هستند. مجوز فعالیت دارویی شرکت وارد کننده با ارسال مدارک زیر صادر می شود:
 - تصویر اساس نامه شرکت با موضوع فعالیت داروسازی/ بیولوژیک
 - روزنامه رسمی ثبت شرکت و آخرین تغییرات
 - گواهی عدم سوء پیشینه کیفری مؤثر برای هیئت مدیره و مدیر عامل

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

○ احراز شرایط و امکانات فنی و اجرایی مناسب

۷) موافقت اصولی احداث واحد تولیدی بعد از ارسال مدارک ذیل با اعتبار سه سال صادر شده و متقاضی موظف است در این مدت شرایط لازم را اخذ و برای دریافت پروانه تولید اقدام نماید.

- تصویر اساس نامه ثبت شرکت با موضوع فعالیت داروسازی/ بیولوژیک
- روزنامه رسمی ثبت شرکت و آخرین تغییرات
- گواهی عدم سوء پیشینه کیفری موثر برای هیئت مدیره و مدیر عامل
- تأیید محل احداث کارخانه توسط اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل
- خلاصه پروژه تولید شامل خط مشی ها، اهداف کوتاه و بلند مدت، برنامه ریزی زمانی راه اندازی، مطالعات توجیه اقتصادی و وضعیت سرمایه گذاری به تأیید هیئت مدیره

۸) متقاضیان تولید در صورتی می توانند اقدام به دریافت پروانه تأسیس نمایند که مجوز لازم را از کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک دریافت نموده باشند. پروانه فعالیت پس از ایجاد ساختمان ها، تأسیسات، نصب ماشین آلات و تجهیزات، رفع نقایص، تأیید بازرسی فنی و ارائه مستندات ذیل صادر می گردد:

- مجوز وزارت صنایع
- معرفی مسئول فنی واجد شرایط
- تأییدیه محل تولید از نظر انطباق با اصول GMP توسط کارشناسان اداره بیولوژیک
- پرداخت هزینه های مربوط به صدور پروانه فعالیت

۹) بهره برداری از واحد تولید فراورده های بیولوژیک منوط به رعایت شرایط GMP و حضور مسئول فنی طبق ضوابط ابلاغی سازمان خواهد بود.

۱۰) در خصوص شرکت هایی که متقاضی انتقال تکنولوژی ساخت و یا تولید تحت لیسانس فراورده هستند چنانچه پرونده CTD محصول کامل باشد و فراورده به صورت کامل ثبت شود و مطالعه بالینی تایید شده از سوی FDA و یا EMA ارائه گردد نیاز به انجام مطالعه بالینی نیست اگرچه لازم است Comparability Study جامع انجام پذیرد. در غیر اینصورت ضروری است مطالعه بالینی به طور کامل در کنار Comparability Study انجام شود.

۷- مراحل ثبت فراورده وارداتی

۱) اخذ رأی موافقت ثبت برای شروع فرایند ثبت از کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک الزامی است. برای این منظور متقاضی باید طی نامه رسمی، موافقت با بررسی ثبت فراورده را با ارائه مستندات زیر درخواست نماید:

- فرم درخواست ثبت فراورده بیولوژیک (FRM-DPNA-BIO-001) (پیوست ۱)
- تصویر پروانه مسئول فنی

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

۲) متقاضیانی که موافقت ثبت از کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک را کسب نموده اند باید در مدت ۶ ماه نسبت به ارائه مدارک و مستندات مورد نیاز به شرح زیر برای شروع بررسی ثبت اقدام نمایند:

- اصل *CPP* با مهر سفارت ایران در کشور مبدا
 - فهرست کشورهای خریدار فراورده
 - پرونده فراورده در فرمت *CTD* به صورت الکترونیک
 - چک لیست ارزیابی اولیه پرونده ثبت فراورده بیولوژیک (*CHE-DPNA-BIO-001*) با تأیید و امضای مسئول فنی شرکت متقاضی (پیوست ۳)
 - فیش پرداخت هزینه ثبت
- در صورت عدم ارائه مدارک در موعد مقرر، شرکت می بایست فرایند ثبت را از ابتدا آغاز نماید. درخواست مجدد ثبت از سوی متقاضی پس از گذشت یک سال از اعلام رای موافقت کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک پذیرفته می شود.
- ۳) ارزیابی اولیه مدارک ارسالی در مدت ۱۰ روز کاری پس از دریافت مدارک انجام شده و در صورت کامل نبودن، مدارک به شرکت عودت داده می شود.
- ۴) شرکت یک بار مجاز به تحویل مجدد مدارک کامل پس از ارزیابی اولیه با رعایت سقف زمانی ۶ ماه می باشد. در غیر این صورت فرایند ثبت متوقف شده و متقاضی در صورت تمایل برای ادامه ثبت لازم است مراحل ثبت را از ابتدا شروع نماید.
- ۵) زمان تقریبی شروع بررسی پرونده پس از ارزیابی اولیه با اولویت تاریخ درخواست، تعیین شده و به شرکت اعلام می شود.
- ۶) بررسی مستندات ثبت بر اساس الگوی *CTD* و با استناد به راهنما های بین المللی *ICH*، *EMA*، *US FDA* و راهنمای اختصاصی هر واکسن در آخرین راهنماهای *WHO-TRS* می باشد.
- ۷) در صورت لزوم، انجام مطالعه *Bridging* روی جمعیت ایرانی درخواست می شود.
- ۸) بخش ۵ پرونده فرستاده شده به طور همزمان توسط اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی بررسی خواهد شد. تکمیل فرایند ثبت منوط به ارائه تاییدیه و نتایج بررسی نهایی اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی خواهد بود.
- ۱.۸ در صورت لزوم بازدید *GCP* از سایت انجام و یا مستندات انجام مطالعه بالینی این بازدید به شکل مستقل توسط کارشناسان اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی و یا در قالب همراهی ایشان با تیم بازدید *GMP* به صورت مشترک انجام خواهد شد.
- ۹) همزمان با بررسی پرونده، نمونه فراورده برای بررسی آزمایشگاهی درخواست می گردد.

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

۱.۹ در رابطه با داروهایی که مشمول ضابطه داروهای خاص (Orphan) می شوند، معافیت نمونه برداری و ارسال نمونه به آزمایشگاه مشروط به دارا بودن گواهی ثبت صادره از سوی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و یا اتحادیه اروپا (EMA) و مصرف در کشورهای مذکور با نام تجاری و شرایط تولید و کنترل کاملاً یکسان با رعایت سایر ضوابط و مقررات مربوطه بلامانع خواهد بود.

۲.۹ فراورده های برند اصلی که دارای گواهی ثبت صادره از سوی FDA و یا EMA هستند و در کشورهای آمریکا و اتحادیه اروپا با نام تجاری و شرایط تولید و کنترل کاملاً یکسان مصرف می شوند از نمونه برداری و ارسال آن به آزمایشگاه با رعایت سایر ضوابط و مقررات مربوطه معاف خواهند بود. واکسن ها و فراورده های مشتق از پلاسما مشمول این بند نمی باشند.

۳.۹ در مورد فراورده های دارویی که امکان انجام آزمایش های مربوط به آن در آزمایشگاه مرجع غذا و دارو میسر نیست حضور کارشناس آزمایشگاه جهت ارزیابی سیستم کنترل کیفی سازنده در بازرسی GMP الزامی است. عدم امکان انجام آزمایش باید به تأیید مرکز آزمایشگاه های مرجع غذا و دارو برسد. در این صورت فراورده از نمونه برداری معاف می گردد.

(۱۰) به همراه نمونه باید نتایج آنالیز، خلاصه پروتکل و استاندارد های مورد نیاز با هماهنگی آزمایشگاه کنترل ارائه شود.

(۱۱) در صورت لزوم بازدید GMP خط تولید و On site evaluation پس از اتمام بررسی مستندات انجام می شود.

(۱۲) مدت ۴ ماه پس از شروع بررسی کارشناسی، نتیجه طی نامه رسمی به شرکت وارد کننده اعلام شده و شرکت موظف به ارائه پاسخ کلیه موارد درخواستی در مدت حداکثر ۳ ماه خواهد بود. چنانچه مستندات ارائه شده ناقص بوده و یا بعد از مهلت تعیین شده ارائه شود، عودت داده شده و فرایند ثبت باید مجدداً آغاز شود.

(۱۳) پس از تکمیل مراحل ثبت، نتیجه به شرکت اعلام خواهد شد و شرکت مجاز به شروع فرایند صدور پروانه می باشد.

(۱۴) صدور پروانه مطابق ضوابط جاری اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل توسط اداره بررسی و ثبت دارو و با هماهنگی اداره بیولوژیک انجام می شود.

(۱۵) پس از ثبت، شرکت متعهد به رعایت موارد زیر خواهد بود:

۱.۱۵ رعایت ضوابط و مقررات صدور مجوز توزیع فراورده های بیولوژیک برای هر سری ساخت وارداتی

۲.۱۵ اطلاع رسانی عوارض جانبی پس از مصرف و پیگیری شکایات و در صورت لزوم انجام مطالعات PMS

۳.۱۵ رعایت ضوابط فراخوانی داروها (ریکال)

۴.۱۵ ارائه گزارش دوره ای ایمنی PSUR/PBRER مطابق ضوابط و مقررات مربوطه

۵.۱۵ اعلام تغییرات مطابق ضوابط جاری اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

۱۶) مدت اعتبار پروانه ثبت دارو حداکثر ۴ سال است و متقاضی باید ۶ ماه قبل از انقضاء اعتبار نسبت به ارسال مدارک تمدید پروانه طبق ضوابط اقدام نماید.

۱۷) توزیع داروها تنها از طریق شرکت های توزیع کننده مجهز به زنجیره سرد مورد تأیید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل مجاز است.

۸- مراحل ثبت فراورده تولیدی

۱) اخذ موافقت اولیه برای شروع فرایند بررسی ثبت با ارائه مستندات زیر برای فراورده های موجود در فهرست رسمی دارو های ایران الزامی است.

- فرم درخواست ثبت فراورده بیولوژیک (FRM-DPNA-BIO-001) (پیوست ۱)
- معرفی مرکز یا مراکز تولید و کنترل فراورده شامل مراکز طرف قرارداد
- ارائه قرارداد و یا پیش نویس قرارداد انتقال تکنولوژی (در صورت کاربرد)
- گزارش مختصر فعالیت های صورت گرفته در زمینه تحقیق و توسعه مرتبط با تولید فراورده
- تصویر پروانه مسئول فنی
- ۲) متقاضیانی که موافقت اولیه ثبت را کسب نموده اند باید در مدت یک سال نسبت به پرداخت هزینه ثبت، ارائه پرونده فراورده به صورت الکترونیک و چک لیست ارزیابی اولیه پرونده ثبت فراورده بیولوژیک (CHE-DPNA-BIO-001) با تأیید و امضای مسئول فنی شرکت متقاضی (پیوست ۳) برای شروع بررسی ثبت اقدام نمایند.
- ۳) پرونده فراورده حاصل از تولید حداقل سه سری ساخت پایلوت^۲ در الگوی CTD باید حداقل شامل اطلاعات زیر باشد:

- ماژول ۱، شامل معرفی پروژه تولید به صورت خلاصه و اطلاعات منطقه ای
- ماژول ۲، شامل خلاصه اطلاعات ماژول های ۳، ۴ و ۵ (شامل اطلاعات موجود)
- ماژول ۳ شامل اطلاعات کیفی پایه مربوط به ماده موثره (S) و فراورده نهایی (P) از قبیل :
 - نام و آدرس سازنده
 - خواص شیمیایی، بیولوژیک و فیزیولوژیکی
 - فرایند تولید و کنترل های حین تولید شامل جزییات فرایندها و فرمولاسیون و لیست مواد جانبی
 - کنترل مواد و کنترل مراحل بحرانی
 - مشخصه سازی Characterization

^۲ سری ساخت پایلوت: سری ساختی از ماده موثره و/یا فراورده نهایی دارویی است که فرایند تولید آن نشاندهنده و کاملاً مشابه فرایند تولید سری ساخت صنعتی می باشد.

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

- خلوص / ناخالصی ها
 - روش های آنالیز
 - آنالیزهای سری ساخت (Batch Analysis)
 - رفرانس استانداردها
 - مطالعات پایداری
- و موارد دیگری که در سرفصل ماژول ۳ الگوی CTD آمده است.
- نکات مورد توجه در ارزیابی زیست محیطی
 - ماژول ۴، شامل اطلاعات غیر بالینی
 - ماژول ۵، شامل پروتکل مطالعات بالینی اعم از مطالعات PK/PD و مطالعات ایمنی و اثربخشی بر اساس استانداردهای IR-GCP و راهنماهای مربوطه است.
 - در مراحل اولیه ثبت فراورده متقاضی می تواند به طور همزمان پروتکل مطالعه/مطالعات بالینی مورد نیاز را به اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی ارائه نماید.
 - متقاضی ملزم به پیگیری های لازم جهت اخذ مجوز CTA، تاییدیه گزارش های میانی و نهایی مطالعات بالینی از اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی می باشد.
 - در صورتی که تولیدکننده ادعای بیوسیمیلاریته با برند اصلی را دارد لازم است اطلاعات مقایسه ای با فراورده برند اصلی را در بخش های مربوطه ارائه نماید.
 - (۴) بررسی مستندات ثبت بر اساس الگوی CTD و با استناد به راهنما های بین المللی ICH، EMA، FDA US و آخرین راهنمای اختصاصی هر واکسن در WHO TRS می باشد.
 - (۵) ارزیابی اولیه مدارک ارسالی در مدت ۱۰ روز کاری پس از دریافت مدارک انجام شده و در صورت کامل نبودن، مدارک به شرکت عودت داده می شود.
 - (۶) شرکت یک بار مجاز به تحویل مجدد مدارک کامل پس از ارزیابی اولیه با رعایت سقف زمانی ۶ ماه می باشد. در غیر این صورت فرایند ثبت متوقف شده و متقاضی در صورت تمایل برای ادامه ثبت لازم است مراحل ثبت را از ابتدا شروع نماید.
 - (۷) زمان شروع بررسی پرونده پس از ارزیابی اولیه با اولویت تاریخ درخواست، تعیین شده و به شرکت اعلام می شود.
 - (۸) همزمان با بررسی پرونده فراورده، نمونه فراورده برای بررسی آزمایشگاهی درخواست می گردد.
 - (۹) به همراه نمونه باید نتایج آنالیز، خلاصه پروتکل و استاندارد های مورد نیاز با هماهنگی آزمایشگاه کنترل ارائه شود.
 - (۱۰) بررسی امکانات تولید و کنترل و بازدید On site evaluation پس از اتمام بررسی پرونده مقدماتی انجام خواهد شد.

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

(۱۱) ۴ ماه پس از شروع بررسی کارشناسی، نتیجه طی نامه رسمی به شرکت تولید کننده اعلام شده و شرکت موظف به ارائه پاسخ کلیه موارد درخواستی در مدت حداکثر یک سال خواهد بود. در صورتی که ارائه پاسخ به زمانی بیش از مهلت تعیین شده نیاز داشته باشد، شرکت باید دلایل کافی و قابل قبول را برای تمدید مهلت، طی نامه رسمی اعلام نماید. در غیر این صورت به مکاتبات پس از اتمام مهلت تعیین شده پاسخ داده نشده و فرایند ثبت باید دوباره آغاز شود.

(۱۲) در صورت تأیید بخش کیفی و تأیید پروتکل مطالعه بالینی توسط اداره مطالعات بالینی، تولید سری ساخت مورد استفاده در مطالعه بالینی باید با هماهنگی کارشناسان اداره بیولوژیک انجام شود.

(۱۳) مجوز مصرف فراورده در مطالعه بالینی مطابق ضوابط صدور مجوز توزیع توسط اداره بیولوژیک صادر می گردد. فراورده فقط در مرکزی که مطالعه بالینی انجام می شود توزیع خواهد شد.

(۱۴) در مورد داروهای بیوتکنولوژیک تولید داخل حداقل مستندات بالینی مورد نیاز برای اثبات تشابه کارایی بالینی و پروفایل ایمنی انجام یک مطالعه بالینی فاز سه مقایسه ای بین این داروها و فرآورده مرجع برای اثبات *Non-inferiority* یا *Equivalence* می باشد.

(۱۵) برقراری شرایط *GMP* برای تولید فراورده مورد استفاده در داوطلب انسانی الزامی است.

(۱۶) انجام مطالعه بالینی مطابق ضوابط اعلام شده از سوی سازمان غذا و دارو صورت می گیرد.

(۱۷) پس از تأیید سلامت و اثر بخشی فراورده بر اساس نتایج مطالعات بالینی توسط اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی باید پرونده جامع فراورده در الگوی *CTD* به اداره بیولوژیک ارائه شود. در این مرحله مطالعات یکنواختی تولید و پایداری در سری ساخت های صنعتی، مطالعات اعتبار سنجی و مطالب بسته بندی، برچسب و بروشور فراورده بررسی می گردد. نتیجه بررسی پس از ۳ ماه از زمان دریافت *CTD* اعلام خواهد شد.

(۱۸) پس از تکمیل مراحل بررسی ثبت، موضوع در کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک برای صدور پروانه طرح و نتیجه طی نامه به شرکت اعلام خواهد شد.

(۱۹) صدور پروانه مطابق ضوابط جاری اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل توسط اداره بررسی و ثبت دارو و با هماهنگی اداره بیولوژیک انجام می شود.

(۲۰) پس از ثبت فراورده، شرکت متعهد به رعایت ضوابط صدور مجوز توزیع فراورده های بیولوژیک می باشد.

(۲۱) پس از ثبت، شرکت متعهد به رعایت موارد زیر خواهد بود:

۱.۲۱ رعایت ضوابط و مقررات صدور مجوز توزیع فراورده های بیولوژیک برای هر سری ساخت وارداتی

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

۲.۲۱ اطلاع رسانی عوارض جانبی پس از مصرف و پیگیری شکایات و در صورت لزوم انجام مطالعات PMS

۳.۲۱ رعایت ضوابط فراخوانی داروها (ریکال)

۴.۲۱ ارائه گزارش دوره ای ایمنی PSUR/PBRER مطابق ضوابط و مقررات مربوطه

۵.۲۱ اعلام تغییرات مطابق ضوابط جاری اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل

(۲۲) شرکت متعهد به اعلام تغییرات مطابق ضوابط جاری اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل است.

(۲۳) مدت اعتبار پروانه صادره حداکثر ۴ سال می باشد و متقاضی باید ۶ ماه قبل از انقضاء اعتبار نسبت به ارسال مدارک تمدید پروانه اقدام نماید.

(۲۴) توزیع داروها صرفاً از طریق شرکت های توزیع کننده مجهز به زنجیره سرد مورد تأیید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل پس از دریافت مجوز توزیع از اداره بیولوژیک مجاز است.

۹- منابع

- آیین نامه ثبت دارو در سازمان غذا و دارو مصوب ۱۳۹۳/۱۰/۱۷

- مقررات داخلی

۱۰- پیوست

پیوست ۱: فرم درخواست ثبت فراورده بیولوژیک (FRM-DPNA-BIO-001)

پیوست ۲: ضوابط ثبت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی

پیوست ۳: چک لیست ارزیابی اولیه پرونده ثبت فراورده بیولوژیک (CHE-DPNA-BIO-001) با تأیید و امضای

مسئول فنی شرکت متقاضی

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

پیوست ۱: فرم درخواست ثبت فراورده بیولوژیک (FRM-DPNA-BIO-001)

تکمیل این پرسشنامه بدون خط خوردگی و بصورت تایپ شده برای شروع فرایند ثبت هر فراورده دارویی الزامی است.
 Complete the form by typing legibly in the captions' language.

۱. نام دارو به فارسی:

2. Product Name (as on Label):

۳. نام غیراختصاصی بین المللی ماده موثره به فارسی:

4. INN Name (WHO format):

5. Strength:	6. Defined Daily Dose	7. ATC code

8. Dosage form :	9. Packing form :

10. Route of Administration :	11. Main Pharmacological Group:

12. Volume or Weight:	13. Formulation:

14. Packaging (Full explanation):

15. Marketing Authorization Holder (in Country of Origin):
16. Marketing Authorization date and Number (in Country of Origin):
17. Marketing Authorization date and Number in other countries

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

Country name	Date of Registration	Number of Marketing Authorization
1.		
2.		
3.		

18. Manufacturing site(s) (Name and Address):

Name	Address
1.	
2.	
3.	

19. Name and address of manufacturer(s) of Active substance or monovalent bulks

20. Packaging site(s) (Name and Address):

21. Cell(s)/Microorganism(s) used in production :

Cell/ Microorganism	Role in production	Name and Address of Producer
1.		
2.		
3.		

22. Name of other biologic substances used in production and formulation

Biologic Substances	Role in production	Name and Address of Producer
1.		
2.		
3.		

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

23. Date of introduction of drug into Iran Drug List	

۲۴. ارجحیت شکل دارویی و مقدار ماده موثره اعلام شده در مقایسه با سایر داروهای ثبت شده در ایران با ماده موثره یکسان:

۲۵. مشخصات شرکت متقاضی (صاحب پروانه در ایران):	
۲۶. تاریخ مجوز فعالیت:	۲۷. شماره مجوز فعالیت:
۲۸. تلفن:	۲۹. نمابر:
۳۰. آدرس:	
۳۱. نام و نام خانوادگی مدیر عامل:	۳۲. پست الکترونیک مدیر عامل:
۳۳. نام و نام خانوادگی مسوول فنی:	۳۴. پست الکترونیک مسوول فنی:

تایید مسوول فنی (مهر و امضا)

تایید مدیر عامل (مهر و امضا)

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

پیوست ۲: ضوابط ثبت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی

۱- تاریخچه بازنگری

شماره بازنگری	تاریخ بازنگری	شرح مختصر بازنگری	صفحات مورد بازنگری
۰۱	۱۳۹۶/۱۱/۱۱	اصلاح ساختاری، اصلاح شرایط مسئول فنی	کلیه صفحات

۲- هدف

این ضابطه به منظور اجرای ماده ۲ آیین نامه ثبت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی مصوب ۱۳۹۳/۰۷/۰۵ تدوین شده است. فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی، به عنوان فراورده بیولوژیک مشمول ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک می باشند و ارزیابی آن ها در اداره بیولوژیک، اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل انجام می شود.

۳- دامنه کاربرد

فراورده های حاصل از سلول یا بافت انسانی که اثر بخشی آنها فراماکولوژیک، ایمونولوژیک متابولیک یا ترمیمی باشد شامل این ضابطه می شود. همچنین موارد زیر شامل این ضابطه نمی شوند:

- ارگان های اهدایی از انسان که برای پیوند کامل اعضا (Whole organ transplantation) استفاده می شوند مانند قلب، کلیه، ریه و غیره
- خون کامل و فراورده های مشتق از پلاسما
- پیوند سلول های خون ساز مغز استخوان (Bone Marrow Transplantation)

۴- تعاریف

فراورده مهندسی بافت: شامل بافت های طبیعی یا مهندسی شده، با یا بدون سلول است که به منظور بازسازی، ترمیم یا جایگزینی بافت در انسان استفاده می شود. منشا این فراورده ها می تواند انسانی، حیوانی و یا ترکیبی از آن ها باشد. سلول ها

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

یا بافت ها ممکن است زنده یا غیر زنده باشند. این فراورده ممکن است حاوی سایر مواد مانند فراورده های سلولی، بیومولکول، بیومواد، مواد شیمیایی، ماتریکس یا داربست (*scaffold*) باشند.

فراورده سلول درمانی: فراورده سلول درمانی می تواند از سلول های زنده و به صورت اتولوگ (از سلول های خود فرد)، آلوژینک (از سلول های فرد دیگر) یا زینوژینک (سلول های حیوانی) تولید شود. که در طی فرایند فراوری تهیه می شوند تا از راه های فارماکولوژیک، ایمونولوژیک، متابولیک یا ترمیمی جهت درمان، کنترل یا پیشگیری از بیماری ها در انسان استفاده شوند.

فراورده ژن درمانی: فراورده ای که از راه مداخلات ژنتیکی در سلول های انسان یا حیوان و به منظور درمان، کنترل یا پیشگیری از بیماری ها در انسان استفاده شوند.

فراورده های ترکیبی: فراورده هایی هستند که علاوه بر سلول یا بافت یک یا بیشتر از یک نوع از تجهیزات پزشکی در فرمولاسیون نهایی فراورده استفاده شده باشد.

۵- مسئولیت

- این ضابطه باید توسط تمامی شرکت های فعال در زمینه تولید، واردات، توزیع و استفاده از فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی اجرا گردد. عملکرد این شرکت ها از سوی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل به طور مستمر کنترل می گردد.

۶- کلیات

(۱) در صورت استفاده از بافت یا سلول از فرد مرگ مغزی و فرد فوت شده، نظارت بر اثبات مرگ مغزی (در صورتی که اهداکننده مصداق مرگ مغزی باشد)، صدور گواهی فوت، انجام مصاحبه با بازماندگان شخص فوت شده و دریافت رضایت اهدا از اولیای دم به تدوین دستورالعمل شرایط، از نظر ساختار و نیروی انسانی، مراکز مجاز برداشت بافت یا سلول از فرد فوت شده، تدوین برنامه آموزشی تیم های برداشت کننده بافت یا سلول، نظارت بر برداشت بافت یا سلول در مراکز مربوطه و کنترل کیفی عملکرد این مراکز، تدوین دوره ای برنامه توزیع بافت ها از مراکز فراهم آوری به بانک های بافت و نظارت بر حسن اجرای برنامه و صدور مجوز برداشت بافت یا سلول به مراکز مربوطه از وظایف مرکز مدیریت پیوند، معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی می باشد.

(۲) برای فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی ترکیبی، که سلول یا بافت زنده به همراه تجهیزات پزشکی می باشد، صرف نظر از نقش تجهیزات پزشکی به کار رفته باید راه اثر فراورده مبنای طبقه بندی فراورده در نظر گرفته می شود.

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

چنانچه راه اثر فراورده ترکیبی فارماکولوژیک، ایمونولوژیک، متابولیک یا ترمیمی باشد صرف نظر از نقش تجهیزات پزشکی به کار رفته، فراورده مورد نظر بیولوژیک در نظر گرفته می شود.

۳) فعالیت بیوبانک ها مانند بانک بافت، بانک سلول، بانک وکتور و غیره که به منظور استفاده بالینی و درمانی تاسیس می شوند تابع قوانین و مقررات ثبت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی و ضوابط ثبت فرآورده های حاصل از بافت های انسانی، سازمان غذا و دارو می باشد.

۴) برای فراورده های با حداقل دست ورزی (Minimally Manipulation) که به صورت اتولوگ و همولوگ (پیوند به محل دیگری با شرایط آناتومیک و بافتی مشابه و برای رسیدن به عملکرد مشابه) استفاده می شوند و عملکرد سیستمیک ندارند با نظر کمیته بافت و سلول نیازی به انجام مطالعات کارآزمایی بالینی ندارند. برخی انواع حداقل دست ورزی ها در پیوست آمده است.

۷- الزامات و روند صدور مجوز ساخت

- ۱) الزامات و روند کلی صدور مجوز ساخت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی باید مطابق با ضوابط ثبت فراورده های بیولوژیک باشد.
 - ۲) شرکت متقاضی موظف به معرفی یک نفر به عنوان مسئول فنی واجد شرایط قبل از شروع مراحل ثبت می باشد.
 - ۱.۲ مسئول فنی باید دارای مدرک پایه دکترای داروسازی یا دکترای پزشکی به علاوه دکترای تخصصی (Ph.D) در زمینه علوم زیستی مرتبط، یا دکترای تخصصی (Ph.D) در حوزه علوم زیستی مرتبط باشد.
 - ۲.۲ مسئول فنی باید حداقل سه سال تجربه کار تایید شده در حوزه مرتبط داشته باشد.
 - ۳.۲ صلاحیت مسئول فنی باید به تایید کمیته فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی و تایید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل برسد.
 - ۳) ثبت، تولید و واردات هر نوع فراورده منوط به وجود نام فراورده در فهرست رسمی دارو های ایران است. در غیر اینصورت متقاضی باید ابتدا با ارائه مدارک و مستندات مورد نیاز نسبت به طرح موضوع در شورای بررسی و تدوین دارو بر اساس ضوابط جاری سازمان غذا و دارو اقدام نماید.
- سیستم کنترل کیفی تولید کننده فراورده از جمله انتخاب اهدا کننده و رعایت استانداردهای ملی در تولید و آزمایشگاه های کنترل کیفیت فراورده باید توسط سازمان غذا و دارو تایید شود.

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

(۴) اخذ مجوز فعالیت برای شروع فعالیت از سوی کمیسیون قانونی ماده ۲۰ الزامی است. به این منظور درخواست شرکت به همراه مدارک لازم برای شروع فعالیت در زمینه تولید فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی پس از تایید "کمیته فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی"، جهت تصویب به کمیسیون قانونی ارجاع می شود.

۱.۴ مدارک لازم مطابق با موارد مندرج در ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک باید ارسال گردد.

(۵) شرکت متقاضی تولید فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی باید طی یک درخواست، به همراه تکمیل فرم درخواست ثبت و فرم خلاصه خصوصیات فراورده، مراتب را جهت تعیین جایگاه فراورده در طبقه بندی فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، سازمان غذا و دارو اعلام نماید.

۱.۵ اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل موظف است ظرف مدت حداکثر یک ماه نتیجه درخواست را به شرکت اعلام نماید.

۲.۵ اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل می تواند خلاصه نتیجه اعلام شده را پس از حذف اطلاعات تجاری و محرمانه، جهت اطلاع عموم بر روی سایت قرار دهد.

(۶) مراحل احداث واحد تولیدی و صدور پروانه تاسیس مطابق با ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک است.

۱.۶ تاییدیه محل تولید از نظر انطباق با اصول استانداردهای کشوری *GMP* و *cGTP* باید به تایید اداره بیولوژیک برسد. جهت صدور این تاییدیه ارسال پرونده جامع محل تولید (*Site Master File*) ضروری است.

ساخت قراردادی این فراورده ها مطابق با ضابطه ساخت قراردادی اداره بیولوژیک مجاز است.

(۷) تایید کیفیت فراورده تولیدی قبل از استفاده آن در مطالعات پیش بالینی و کارآزمایی های بالینی باید به تایید اداره بیولوژیک برسد. به همین منظور پرونده فراورده مطابق با فرمت *CTD* تولید فراورده جهت بررسی و ارزیابی کیفی باید به اداره بیولوژیک فرستاده شود. محتوای پرونده فراورده در ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک آورده شده است. مرحله تعیین شایستگی اهداکننده و برداشت بافت باید بر اساس استانداردهای کشوری *cGTP* و راهنماهای مربوطه باشد.

۱.۷ سازندگانی که داده های غیر بالینی و بالینی فراورده تولیدی خود را بر روی شکل و فرمولاسیون نهایی فراورده در مراکز علمی معتبر به دست آورده اند می توانند این اطلاعات را به اداره کل امور دارو و مواد تحت

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

- کنترل ارائه نمایند. در صورت لزوم انجام و یا تکرار مطالعات غیر بالینی و بالینی ارائه مستندات لازم و تایید درخواست توسط اداره مطالعات بالینی و کمیته فراورده های سلول، بافت و ژن درمانی الزامی است.
- ۸) حداکثر پس از ۴ ماه از شروع بررسی کارشناسی مطالعات غیر بالینی نتیجه طی نامه رسمی اعلام و شرکت موظف به ارائه پاسخ به کلیه موارد درخواستی در مدت حداکثر یکسال خواهد بود. در صورتی که فرصت داده شده کافی نباشد شرکت باید دلایل خود را برای تمدید مهلت طی نامه رسمی اعلام نماید. در غیر اینصورت به مکاتبات پس از اتمام مهلت تعیین شده پاسخ داده نشده و فرایند ثبت باید مجدداً آغاز شود.
- ۹) جهت تولید سری ساخت مورد استفاده در مطالعات کارآزمایی بالینی به ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک مراجعه شود.

۸- الزامات و روند ثبت فراورده

- برای ثبت فراورده تولید داخل و وارداتی به ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک مراجعه شود.

۹- پیگیری فراورده پس از ورود به بازار

- ۱) شرکت دارنده پروانه باید برنامه مشخصی برای پیگیری فراورده از نظر کارایی، عوارض جانبی در زمان درخواست ثبت فراورده به همراه فرم خلاصه خصوصیات فراورده ارائه دهد.
- ۲) شرکت دارنده پروانه باید در صورت بروز عارضه جانبی ناشی از مصرف فراورده اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل را مطلع نماید.
- ۳) در خصوص ردیابی فراورده و عوارض جانبی، تولید کننده باید سیستمی طراحی و مستقر نماید که به وسیله آن هر فراورده و مواد خام مورد استفاده در تمام مراحل فراهم آوری، فراوری، بسته بندی، ذخیره و نگهداری و حمل و نقل به بیمارستان یا کلینیک درمانی و استفاده در بیمار، از اهداکننده به بیمار و بالعکس قابل ردیابی باشد. این سیستم باید قابل دسترسی توسط سازمان غذا و دارو باشد.
- ۴) تولید کننده باید اطلاعات تولید و ردیابی فراورده و مواد خام تشکیل دهنده آن را تا ۳۰ سال پس از انقضای تاریخ مصرف فراورده (یا بیش از ۳۰ سال در صورتی که اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل صلاح بداند) حفظ و نگهداری نماید.

۱۰- مراجع

- ۱) آیین نامه ثبت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی مصوب ۱۳۹۳/۰۷/۰۵

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

(۲) راهنماها و مستندات موجود و مصوب در اداره بیولوژیک

۱۱- پیوست

فرم درخواست ثبت فراورده بافت، سلول و ژن درمانی

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

فرآیند های زیر به عنوان حداقل دست ورزی (Minimally Manipulation) در نظر گرفته می شوند:

- جداسازی، تغلیظ یا تخلیص سلول ها
- نگهداری در سرما (۸۰- یا ۱۹۶- درجه سانتی گراد)^۳
- خرد کردن^۴
- فریز کردن
- غوطه ور کردن در آنتی بیوتیک
- انجماد آبی^۵
- فیلتر کردن
- لیوفیلیزاسیون
- پرتو دهی^۶
- شکل دهی^۷
- سانتریفوژ کردن
- بریدن
- استریل کردن
- هضم آنزیمی بافت ها: تنها زمانی که هضم آنزیمی منجر به جداسازی واحدهای بافتی عملکردی دست نخورده (مثل جزایر پانکراسی) شود، نه تماس سلول-سلول، آن فرآیند به عنوان حداقل دست ورزی در نظر گرفته می شود.
- نشاندار کردن لوکوسیت ها با مواد رادیواکتیو: نشاندار کردن سلول های لوکوسیت با مواد رادیواکتیو برای اهداف تشخیصی، اثر قابل توجهی بر خصوصیات بیولوژیک سلول ها ندارد و بنابر این نباید به عنوان دستورزی اساسی در نظر گرفته شود.

Cryopreservation^{*}

Grinding^{*}

Vitrification^o

Irradiation^{*}

Shaping^y

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

ارزیابی فرم: (در این قسمت چیزی ننویسید)		درستی مطالب ارائه شده مورد تأیید اینجانب: می باشد.	
عنوان: امضا:		تاریخ تکمیل فرم:	
دلیل تکمیل فرم:		ثبت اولیه تولید تغییر اطلاعات ثبت تمدید ثبت تولید	
وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی سازمان غذا و دارو، اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر		فرم درخواست ثبت فرآورده های بافت، سلول و زن درمانی - بانک بافت	
بخش نخست - اطلاعات شرکت متقاضی ثبت فرآورده		بخش دوم - اطلاعات فرآورده	
شماره ثبت شرکت: آدرس: تلفن: ایمیل: پست الکترونیک: نام مسئول فنی: تخصص / گواهی نامه های مربوطه:		نام فرآورده: نام های متبر جهانی فرآورده: شکل و دوز فرآورده: مشخصات بسته بندی: سابقه مصرف در کشور یا سایر کشورها: کشورهای مصرف کننده فرآورده:	
در صورت وجود چند شرکت/ بخش درمانی در بخش های مختلف راهم آوری تا تجویز، آدرس شرکت یا شرکت ها:		توضیحات مقالات بالینی:	
ضمائم: پست الکترونیک:			

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

پیوست ۳: چک لیست ارزیابی اولیه پرونده ثبت فرآورده بیولوژیک (CHE-DPNA-BIO-001) با تأیید و امضای مسئول فنی شرکت متقاضی

نام و نام خانوادگی مسئول فنی: تاریخ و امضا:	نام و نام خانوادگی کارشناس اداره بیولوژیک: تاریخ و امضا:
--	---

تایید کارشناس	تایید مسئول فنی	سری ساخت های استفاده شده برای تهیه CTD □ سری ساخت صنعتی □ سری ساخت پایلوت
☐	☐	Batch Number: Batch Number: Batch Number: Batch Size: Batch Size: Batch Size:
		عنوان
☐	☐	MODULE 2: COMMON TECHNICAL DOCUMENT SUMMARIES
☐	☐	2.3.QUALITY OVERALL SUMMARY (QOS)
☐	☐	INTRODUCTION
☐	☐	2.3.S.DRUG SUBSTANCE (NAME, MANUFACTURER)
☐	☐	2.3.S.1.General Information (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.S.2. Manufacture (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.S.3. Characterisation (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.S.4. Control of Drug Substance (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.S.5. Reference Standards or Materials (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.S.6. Container Closure System (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.S.7. Stability (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.P.DRUG PRODUCT (NAME, DOSAGE FORM)

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

نام و نام خانوادگی مسئول فنی: تاریخ و امضا:	نام و نام خانوادگی کارشناس اداره بیولوژیک: تاریخ و امضا:	
2.3.P.1. Description and Composition of the Drug Product (name, dosage form)	☐	☐
2.3.P.2. Pharmaceutical Development (name, dosage form)	☐	☐
2.3.P.3. Manufacture (name, dosage form)	☐	☐
2.3.P.4. Control of Excipients (name, dosage form)	☐	☐
2.3.P.5. Control of Drug Product (name, dosage form)	☐	☐
2.3.P.6. Reference Standards or Materials (name, dosage form)	☐	☐
2.3.P.7. Container Closure System (name, dosage form)	☐	☐
2.3.P.8. Stability (name, dosage form)	☐	☐
2.3.A. APPENDICES	☐	☐
2.3.A.1. Facilities and Equipment (name, manufacturer)	☐	☐
2.3.A.2. Adventitious Agents Safety Evaluation	☐	☐
2.3.A.3. Excipients	☐	☐
General Principles of Nonclinical Overview and Summaries	☐	☐
2.4. NONCLINICAL OVERVIEW	☐	☐
2.6. NONCLINICAL WRITTEN AND TABULATED SUMMARIES	☐	☐
2.6.1. Introduction	☐	☐
2.6.2. Pharmacology Written Summary	☐	☐
2.6.2.1. Brief Summary	☐	☐
2.6.2.2. Primary Pharmacodynamics	☐	☐
2.6.2.3. Secondary Pharmacodynamics	☐	☐

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

نام و نام خانوادگی مسئول فنی: تاریخ و امضا:	نام و نام خانوادگی کارشناس اداره بیولوژیک: تاریخ و امضا:	
2.6.2.4. Safety Pharmacology	☐	☐
2.6.2.5. Pharmacodynamic Drug Interactions	☐	☐
2.6.2.6. Discussion and Conclusions	☐	☐
2.6.2.7. Tables and Figures	☐	☐
2.6.3. Pharmacology Tabulated Summary	☐	☐
2.6.4. Pharmacokinetics Written Summary	☐	☐
2.6.4.1. Brief Summary	☐	☐
2.6.4.2. Methods of Analysis	☐	☐
2.6.4.3. Absorption	☐	☐
2.6.4.4. Distribution	☐	☐
2.6.4.5 Metabolism (interspecies comparison)	☐	☐
2.6.4.6. Excretion	☐	☐
2.6.4.7. Pharmacokinetic Drug Interactions	☐	☐
2.6.4.8. Other Pharmacokinetic Studies	☐	☐
2.6.4.9. Discussion and Conclusions	☐	☐
2.6.4.10. Tables and Figures	☐	☐
2.6.5. Pharmacokinetics Tabulated Summary	☐	☐
2.6.6. Toxicology Written Summary	☐	☐
2.6.6.1. Brief Summary	☐	☐
2.6.6.2. Single-Dose Toxicity	☐	☐

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

نام و نام خانوادگی مسئول فنی: تاریخ و امضا:	نام و نام خانوادگی کارشناس اداره بیولوژیک: تاریخ و امضا:	
2.6.6.3. Repeat-Dose Toxicity (including supportive toxicokinetics evaluations)	☐	☐
2.6.6.4. Genotoxicity	☐	☐
2.6.6.5. Carcinogenicity (including supportive toxicokinetics evaluations)	☐	☐
2.6.6.6. Reproductive and Developmental Toxicity	☐	☐
2.6.6.7. Local Tolerance	☐	☐
2.6.6.8. Other Toxicity Studies (if available)	☐	☐
2.6.6.9. Discussion and Conclusions	☐	☐
2.6.6.10. Tables and Figures	☐	☐
2.6.7. Toxicology Tabulated Summary	☐	☐
	☐	☐
MODULE 3 : QUALITY	☐	☐
3.1. TABLE OF CONTENTS OF MODULE 3	☐	☐
3.2.BODY OF DATA	☐	☐
3.2.S.DRUG SUBSTANCE (NAME, MANUFACTURER	☐	☐
3.2.S.1. General Information (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.1.1. Nomenclature (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.1.2. Structure (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.1.3. General Properties (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2. Manufacture (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2.1. Manufacturer(s) (name, manufacturer)	☐	☐

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

نام و نام خانوادگی مسئول فنی: تاریخ و امضا:	نام و نام خانوادگی کارشناس اداره بیولوژیک: تاریخ و امضا:	
3.2.S.2.2. Description of Manufacturing Process and Process Controls(name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2.3. Control of Materials (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2.4. Controls of Critical Steps and Intermediates (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2.5. Process Validation and/or Evaluation (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2.6. Manufacturing Process Development (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.3. Characterisation (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.3.1. Elucidation of Structure and other Characteristics(name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.3.2. Impurities (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.4. Control of Drug Substance (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.4.1. Specification (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.4.2. Analytical Procedures (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.4.3. Validation of Analytical Procedures (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.4.4. Batch Analyses (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.4.5. Justification of Specification (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.5. Reference Standards or Materials (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.6. Container Closure System (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.7. Stability (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.7.1. Stability Summary and Conclusions (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.7.2. Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment(name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.7.3. Stability Data (name, manufacturer)	☐	☐

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

نام و نام خانوادگی مسئول فنی: تاریخ و امضا:	نام و نام خانوادگی کارشناس اداره بیولوژیک: تاریخ و امضا:	
3.2.P. DRUG PRODUCT (NAME, DOSAGE FORM)	☐	☐
3.2.P.1. Description and Composition of the Drug Product (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2. Pharmaceutical Development (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.1. Components of the Drug Product (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.1.1. Drug Substance (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.1.2. Excipients (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.2. Drug Product (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.2.1. Formulation Development (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.2.2. Overages (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.2.3. Physicochemical and Biological Properties (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.3. Manufacturing Process Development (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.4. Container Closure System (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.5. Microbiological Attributes (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.6. Compatibility (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.3. Manufacture (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.3.1. Manufacturer(s) (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.3.2. Batch Formula (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.3.3. Description of Manufacturing Process and Process Controls (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.3.4. Controls of Critical Steps and Intermediates (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.3.5. Process Validation and/or Evaluation (name, dosage form)	☐	☐

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

نام و نام خانوادگی مسئول فنی: تاریخ و امضا:	نام و نام خانوادگی کارشناس اداره بیولوژیک: تاریخ و امضا:	
3.2.P.4. Control of Excipients (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4.1. Specifications (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4.2. Analytical Procedures (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4.4. Justification of Specifications (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4.5. Excipients of Human or Animal Origin (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4.6. Novel Excipients (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5. Control of Drug Product (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5.1. Specification(s) (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5.2. Analytical Procedures (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5.3. Validation of Analytical Procedures (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5.4. Batch Analyses (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5.5. Characterisation of Impurities (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5.6. Justification of Specification(s) (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.6. Reference Standards or Materials (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.7. Container Closure System (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.8. Stability (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.8.1. Stability Summary and Conclusion (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.8.2. Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment(name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.8.3. Stability Data (name, dosage form)	☐	☐

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

نام و نام خانوادگی مسئول فنی: تاریخ و امضا:	نام و نام خانوادگی کارشناس اداره بیولوژیک: تاریخ و امضا:	
3.2.A. APPENDICES	☐	☐
3.2.A.1. Facilities and Equipment (name, manufacturer	☐	☐
3.2.A.2. Adventitious Agents Safety Evaluation (name, dosage form, manufacturer)	☐	☐
3.2.A.3. Excipients	☐	☐
3.2.R. REGIONAL INFORMATION	☐	☐
3.3. LITERATURE REFERENCES	☐	☐
MODULE 4: NONCLINICAL STUDY REPORTS	☐	☐
4.1. Table of Contents of Module 4	☐	☐
4.2. Study Reports	☐	☐
4.3. Literature References	☐	☐
APPENDIX A	☐	☐
Examples of Tables and Figures for Written Summaries	☐	☐
APPENDIX B	☐	☐
The Nonclinical Tabulated Summaries - Templates	☐	☐
APPENDIX C	☐	☐
The Nonclinical Tabulated Summaries - Examples	☐	☐
MODULE 5 : CLINICAL STUDY REPORTS	☐	☐
5.1. Table of Contents OF MODULE 5	☐	☐
5.2. Tabular Listing of All Clinical Studies	☐	☐
5.3. Clinical Study Reports	☐	☐

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

نام و نام خانوادگی مسئول فنی: تاریخ و امضا:	نام و نام خانوادگی کارشناس اداره بیولوژیک: تاریخ و امضا:	
5.3.1. Reports of Biopharmaceutic Studies	☐	☐
5.3.2. Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials	☐	☐
5.3.3. Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies	☐	☐
5.3.4. Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies	☐	☐
5.3.5. Reports of Efficacy and Safety Studies	☐	☐
5.3.5.1. Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	☐	☐
5.3.5.2. Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies	☐	☐
5.3.5.3. Reports of Analyses of Data from More Than One Study	☐	☐
5.3.5.4. Other Clinical Study Reports	☐	☐
5.3.6. Reports of Post-Marketing Experience	☐	☐
5.3.7. Case Report Forms and Individual Patient Listings	☐	☐
5.4. Literature References	☐	☐
	☐	☐
	☐	☐
	☐	☐

* لازم است مشخصات و امضای مسئول فنی و کارشناس اداره بیولوژیک در همه صفحات پیوست ۳ موجود باشد.