جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سازمان غذا و دارو

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

راهنمای فراورده های ژن درمانی

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سازمان غذا و دارو

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

فهرست مندرجات

۱. تاریخچه بازنگری ۳
۲.مقدمه ۴
۳. هدف ۴
۴. دامنه کاربرد ۴
۵. تعاریف ۴
۶. کلیات ۶
۷ الزامات کیفی فراورده های ژن درمانی ۶
۸. کیفیت ۷
۸,۱ اطلاعات عمومی ۷
۸,۲. کنترل مواد ۱۲
۸,۳. فراورده دارویی نهایی ۲۲
۸,۴ تحقیق و توسعه و معتبرسازی فرایند ۲۵
۸,۵ معتبرسازی روش های آزمایشگاهی و استانداردهای مرجع ۲۶
۸,۶ پایداری ماده موثره و فراورده نهایی ۲۶
۸,۷ ارزیابی سلامت از نظر عوامل بیگانه ۲۷
۹. منابع ۲۸

جدول توزیع نسخ

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

تعداد کل صفحات این مستند ۲۹ صفحه می باشد.

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

۱. تاریخچه بازنگری

شماره بازنگری	تاریخ بازنگری	شرح مختصربازنگری	صفحات مورد بازنگری

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

۲. مقدمه

فراورده های ژن درمانی جزو فراورده های بیولوژیک محسوب می شوند که از راه مداخلات در ژنوم سلولی در درمان بیماری های مبتنی بر تغییرات ژنتیکی مانند بیماری های ژنتیکی مادرزادی و یا انواع سرطان مورد استفاده قرار می گیرند. در حال حاضر بسیاری از این فراورده ها توسط شرکت های بزرگ داروسازی در دنیا و جهت دریافت تاییدیه های لازم، در مرحله تحقیق و توسعه و انجام کارآزمایی های بالینی قرار دارند.

در ایران نیز مرحله تحقیق و توسعه فراورده های ژن درمانی آغاز شده است و مطابق قانون (مربوط به مقررات امور پزشکی و دارویی و مواد خوراکی مصوب ۱۳۳۴/۰۳/۲۹ و ماده یک قانون تشکیلات و وظایف وزارت بهداشت مصوب ۱۳۶۷/۰۶/۰۳)، ورود، ساخت، عرضه و فروش هر نوع دارو یا فرآورده بیولوژیک از جمله فراورده ژن درمانی در داخل کشور و یا صدور آن به خارج از کشور مستلزم اجازه قبلی از سازمان غذا و دارو و اخذ پروانه و یا مجوزهای لازم می باشد.

۳. هدف

راهنمای فرآورده‌های ژن درمانی به منظور آشنایی با نحوه‌ی اجرای پیوست ۲ (ضوابط ثبت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی به روز رسانی شده در تاریخ ۹۷/۰۷/۱۵) از ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک مصوب ۱۳۹۶/۱۲/۲۶ در سازمان غذا و دارو تدوین شده است و هدف اصلی آن استانداردسازی تولید فراورده های ژن درمانی می باشد.

٤. دامنه کاربرد

این راهنما شامل حداقل الزامات مورد نیاز برای تولید وکتور و فراورده‌های ژن درمانی است که جهت تجاری سازی به صورت بالینی مورد استفاده قرار می گیرند و مراکز فراوری و تولید این فراورده ها ممکن است از سطوح بالاتری از استاندارد تبعیت کنند.

۵. تعاریف

فراورده های ژن درمانی: عبارتست از فرآورده ای که از راه مداخلات ژنتیکی یا اپی ژنتیکی در سلول به منظور درمان بیماری های ژنتیکی در انسان استفاده شوند. این فرآورده می تواند شامل وکتوری حاوی توالی اسید نوکلئیکی نوترکیب مورد نظر، همراه با یک سیستم انتقال[1] و فرمولاسیون مورد استفاده باشد که با هدف تنظیم، اصلاح، حذف یا اضافه کردن یک توالی ژنتیکی در سلول هدف به کار برده می شود. تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی در سلول، بدون استفاده از وکتور نیز از فرآورده های ژن درمانی محسوب می گردند.

[1] Delivery System

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

ژن درمانی: تکنیکی برای ایجاد تغییر در ژن(های) معیوب و مسئول ایجاد بیماری، حذف فنوتیپ یک بیماری و یا بهبود اثرات درمانی می باشد و توسط چندین رویکرد نظیر درج ژن سالم برای جبران ژن غیرعملکردی، مبادله ژن غیرعملکردی با ژن سالم، اصلاح ژن معیوب و یا اصلاح مناطق تنظیمی ژن انجام می گیرد.

وکتور: وکتور عبارتست از یک قطعه نوکلئوتیدی که از آن به عنوان حامل مواد ژنتیکی خارجی جهت انتقال به سلول دیگر استفاده می شود.

چندین نوع وکتور برای ژن درمانی وجود دارد که بصورت عمده در ۵ گروه تقسیم می شوند: (۱) وکتورهای DNA نظیر پلاسمیدهایDNA، وکتورهای بر پایه کروموزوم ها مانند iBAC و MAR/S و ترانسپوزون ها؛ (۲) وکتورهای ویروسی با نقص در همانندسازی[۲]نظیر آدنوویروس، ویروس وابسته به آدنو[۳]، رتروویروس، لنتی ویروس، پاکس ویروس و هرپس ویروس. این وکتورها از خانواده ی ویروس ها انتخاب شده اند و کلیه ی عناصر بیماریزای آن ها حذف گردیده است؛ (۳) وکتورهای انکولیتیک دارای توان همانندسازی[۴] نظیر سرخک، رئوویروس، آدنوویروس، ویروس تاول دهان[۵] و آبله؛ (۴) وکتورهای باکتریایی نظیر لیستریا[۶] سالمونلا، اشریشیاکلی، لاکتوکوکوس، استرپتوکوکوس، وکتورهایی هستند که با یک تغییر ژنتیکی (موتاسیون، حذف، اضافه یا نوترکیبی) قادر به ایجاد آنتی ژن های تومور انسان، سیتوکین ها و فاکتورهای رشد، آنزیم ها و پروتئین های درمانی هستند؛ (۵) وکتور های کمکی، وکتورهایی هستند که در تکثیر ویروس نقش مستقیم ندارند ولی در ایجاد، میزان نفوذ و آلوده کنندگی ویروس نقش دارند. به عنوان مثال وکتورهایی که پروتئین خاصی را در پوشش ویروس تولید می کنند که به ویروس قدرت ورود اختصاصی به برخی از سلول ها را می دهند.

حامل: حامل های ژن عبارتند از هر عاملی که وکتور یا ژن مورد نظر را به سلول، در داخل یا خارج از بدن، وارد می کند. ویروس ها، سلول های اصلاح شده به صورت ژنتیکی در شرایط بافت یا ارگان خارج از بدن[۷] اپی زوم ها، نانوپارتیکل‌ها، لیپوزوم و اگزوزوم حامل ژن محسوب می شوند.

فرآورده های انکولیتیک: به ویروس هایی که مستعد تکثیر هستند و به عنوان یک عامل درمانی می توانند وارد سلول های سرطانی شده و آن ها را لیز کنند گفته می شود. برخی از این فرآوردهها، حامل ژن های خارجی هستند (ژن های تغییر دهنده سیستم ایمنی و یا ژنهای لیزکننده سلول های سرطانی)که قسمتی از فرآیند درمان

---

۲ Replication-Deficient Viral Vectors.
۳ Aav (Adeno-Associated Virus)
۴ Replication-Competent Oncolytic Vectors
۵ Vesicular Stomatitis Virus
۶ Listeria
۷ *Ex Vivo*

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

را از طریق رونویسی و ترجمه ژنهای خارجی انجام می دهند. ویروسهای انکولیتیک، ویروسهایی هستند که توانایی کشتن سلولهای سرطانی را داشته، در حالی که تکثیر ناچیزی در سلولهای طبیعی دارند.

ویرایش ژنی: به هر گونه تغییر در توالی DNA یا RNA در جایگاه مشخص تعریف شده در پایگاه داده های نوکلئوتیدی به منظور تصحیح یا حذف ژن های معیوب، حذف فنوتیپ یک بیماری و یا بهبود اثرات درمانی ویرایش ژنی اطلاق می گردد و زیرمجموعه فرآیندهای ژن درمانی قرار می گیرد. نقطه تمایز فرآیندهای ویرایش ژنی استفاده از اندونوکلئازهایی می باشد که جایگاه های هدف را به صورت اختصاصی در DNA یا RNA برش می دهند. گروههایی از اندونوکلئازها که میتوانند در فرآیند ویرایش ژنی در انسان مورد استفاده قرار گیرند عبارتند از CRISPR/Cas : Mega nuclease، TALENs و ZFN .

اپی ژنتیک:[۸] فرآیندی طبیعی در طی تکوین موجودات زنده است که بدون این که ساختار توالی های ژنتیکی سلول را دچار دگرگونی نماید، بر بیان ژن اثر می گذارد .

فرآیند اپی ژنتیکی: عبارتست از هرگونه تغییر در بیان میزان یک پروتئین که به واسطه تنظیم بیان رونوشت ژن و بدون تغییر در ساختار اسید نوکلئیک ژن مربوطه ایجاد می شود و می تواند منجر به تولید پروتئین مورد نظر گردد.

فرآوردههای اپی ژنتیکی: عبارتند از فرآوردههای طبیعی و یا سنتتیک که به نحوی (مستقیم یا غیرمستقیم) از راه مداخلات اپی ژنتیکی در سلول های هدف به منظور درمان، کنترل، پیشگیری از بیماری ها در انسان مورد استفاده قرار می گیرد.

٦. کلیات

این راهنما الزامات کیفی فرآوردههای ژن درمانی را از دیدگاه سیستم نظارتی برای تولید فراورده های ژن درمانی به منظور تجاری سازی فراهم می آورد. مواردی همچون ملاحظات ایمنی در ثبت و ورود فرآورده های ژن درمانی، دستگاه ها و تسهیلات جدید در ژن درمانی، فرآوردههای ویروسی اونکولیتیک و راهنمای اپیژنتیک در ژن درمانی در دست تدوین است.

۷. الزامات کیفی فراورده های ژن درمانی

این قسمت از راهنما شامل الزامات کیفی[۹] فرآوردهی ژن درمانی یا GTMP برای استفاده در انسان می باشد.

---

[۸] Epigenetic
[۹] Quality Requirements

Gene Therapy Medicinal Products

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

با توجه به اینکه فرآورده‌های بیولوژیک اغلب دارای پیچیدگی‌های فراوانی می باشند، کنترل های حین فرآیند تولید[۱۱] و همچنین فرآورده نهایی[۱۲] بسیار مهم و ضروری است. از آنجاییکه امکان ردیابی برخی مواد و آلاینده ها در فرآورده نهایی وجود ندارد، کنترل ضعیف فرآیندهای تولیدی می تواند باعث ورود مواد مخاطره آمیز و دیگر آلاینده‌ها به مراحل مختلف تولید شود که این امر می تواند منجر به بروز تغییرات غیرعمدی در خصوصیات و پایداری فرآورده نهایی شود. بدین منظور، روش‌ها و عوامل دخیل در فرآیند تولید باید به صورت کامل تعریف شود. همچنین، بانک‌های سلولی و فرآورده‌های حدواسط کلیدی در فرآیند تولید باید مورد ارزیابی کیفی قرار گیرد. تکرارپذیری و یکنواخت بودن فرایند تولید در چندین سری ساخت (حداقل سه سری ساخت) از ماده موثره و فرآورده نهایی باید مورد بررسی قرار گیرد. مشخصات (شناسنامه های کیفی) ماده موثره، مواد حدواسط و فرآورده های نهایی و همچنین مواد و معرف هایی که در فرآیندهای کلیدی بکار می روند باید مشخص شود به این معنی که تمامی آزمون هایی که باید بر روی این موارد انجام گیرد همراه با دامنه قابل قبول هر کدام باید از قبل تعریف گردد.

۸. مستندات مربوط به کیفیت

پرونده مربوط به هر فرآورده ژن درمانی، حتی اگر فرآیند تولید آن با الگوی ماده موثره/فرآورده‌های نهایی مربوط به تولید داروهای معمول مطابقت نداشته باشد، باید به بخشهای ماده موثره و فرآورده نهایی تقسیم شود.

۸.۱. اطلاعات عمومی فرآورده‌ی ژن درمانی

- نام پیشنهادی ماده موثره دارویی
- INN[۱۳] (در صورت موجود بودن)
- نام تجاری (فراورده دارویی)
- توضیحات کامل و دیاگراماتیکی از GTMP
- کاربردهای بالینی و وضعیت عملکرد آن در داخل بدن: در این رابطه، توضیح کاملی از طراحی وکتور به همراه فهرستی از نقش هر جزء و توالی(های) درمانی باید آورده شود. درصورت لزوم، برای شرح توضیحات باید از دیاگرام نیز استفاده گردد. همچنین توالی(های) درمانی، مناطق اتصال و عناصر تنظیمی باید ارائه گردند.
- هر ترکیب یا جزئی که برای اطمینان از انتقال[۱۴] تنظیم و بیان سازه GTMP اضافه شده است، باید توضیح داده شود.

---

[۱۱] In-Process Control
[۱۲] Finished Product
[۱۳] WHO International Non-proprietary Name.
[۱۴] delivery

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

۸.۱.۱. طراحی وکتور

انتخاب یک سیستم وکتوری تاحدودی به کاربردهای بالینی پیشنهاد شده، مکانیسم عمل، روش و تعداد تجویز (به عنوان مثال نیاز بالقوه برای تکرار درمان) بستگی دارد. توجه باید بیشتر به انتخابی بودن و بازده انتقال / ترانسفکشن وکتور برای سلولهای هدف و بیان و فعالیت عملکردی توالی (های) درمانی معطوف گردد.

عوامل موثر در ایجاد و توسعه یک ژن درمانی موفق عبارتند از: جذب وکتور توسط سلول های هدف، انتقال و برداشتن پوشش وکتور، دوام و بقای توالی یا وکتور، رونویسی/بیان مستمر ترانس ژن، رونویسی یا بیان ویژه در بافت، پاسخ ایمنی از پیش القاء شده بر علیه وکتور یا پروتئین آن و قابلیت ارتقای مقیاس تولید (Scale Up) سیستم وکتور

برای فرآورده های مبتنی بر وکتورهای ویروسی یا باکتریایی، ملاحظات زیر باید مورد توجه قرار گیرد:

- پاتوژنز و ویرولانس (شدت بیماریزایی) اجزاء وکتور در انسان و سایر گونه های حیوانی اجدادی و حذف عوامل ایجاد کننده ویرولانس در صورت لزوم
- به حداقل رساندن اجزاء وکتورهای کمکی غیر ضروری یا مهندسی پروتئین های ویروسی مانند طراحی و ساخت وکتورهای ویروسی دارای نقص همانندسازی
- به حداقل رساندن استفاده از رده های سلولی تولیدکننده و بسته بندی کننده ویروس، بدون توالی همولوگ و یا با حداقل توالی همولوگ با وکتور
- به حداقل رساندن همولوژی توالی وکتور با هرنوع پاتوژن انسانی یا ویروس اندوژن، و در نتیجه آن، کاهش خطر ایجاد یک عامل عفونی جدید یا ویروس مستعد همانندسازی[۱۵]
- گرایش یا تروپیسم بافتی[۱۶]
- بازده (کارآیی) انتقال[۱۷] در جمعیت سلول هدف، برای مثال آیا این سلول ها تقسیم می شوند یا تمایز می یابند و یا گیرنده ویروسی مناسب برای ورود ویروس را بیان می کنند.
- وجود یا ماندگاری توالی ژن ویروسی برای درمان علیه ویروس وحشی[۱۸] اهمیت دارد.
- قابلیت تکثیر اختصاصی در بافت هدف
- انتقال ژن به نسل بعدی

[۱۵] Replication Competent Virus (RCV).
[۱۶] Tissue Tropism.
[۱۷] Transduction
[۱۸] wild type

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

برای وکتورهایی که الحاقی[۱۹]هستند (یکپارچه شدن با ژنوم) باید ریسک موتاسیونهای درجی[۲۰]مورد توجه قرار گیرد. برای وکتورهای دارای نقص در همانندسازی، باید مستندات مربوطه برای اثبات این موضوع ارائه داده شود. احتمال هرگونه رخداد نوترکیبی که منتهی به توان همانندسازی ویروس می شود و یا هرگونه ترانس رگولاسیون (Trans regulation) باید توضیح داده شود. عدم حضور ویروس مستعد تکثیر در ماده موثره، محصولات حد واسط و فرآورده نهایی و همچنین در رده های سلولی تولید کننده/ بسته بندی کننده باید مورد آزمون قرار گیرد. غربالگری برای ویروس مستعد تکثیر باید مطابق با توصیه های فارماکوپه ای، با استفاده از یک رده سلولی در شماره پاساژ مناسب که ویروس بتواند آن را آلوده کند انجام شود. بر اساس رویکرد مبتنی بر ریسک، می توان مرحله ای از تولید را که آزمون (Replication Competent Virus) RCV لازم است در آن مرحله انجام شود را انتخاب و توجیه کرد.

برای وکتورهای مستعد همانندسازی یا وکتورهای ویروسی دارای همانندسازی شرطی، با درنظر گرفتن استفاده ایمن برای کاربردهای بالینی پیشنهادی، در صورت استفاده از ساختار و عناصر ژنتیکی خاص کنترل کننده همانندسازی لازم است توضیحات و دلایل منطقی ارائه گردد.

با توجه به پذیرش استفاده از RCV به عنوان یک GTMP باید موارد ذیل مورد توجه قرار گیرد:

- تکثیرپذیری برای اثربخشی دارو ضروری است.
- در وکتور، هیچ عنصر شناخته شده القا کننده سرطان در انسان وجود ندارد.
- اگر سویه ویروسی والدی ویروس، پاتوژن شناخته شده باشد، پس از دست ورزیهای ژنتیکی مورد نظر، عفونت، ویرولانس (شدت بیماریزایی) و پاتوژنز RCV باید مورد بررسی قرار گیرد و سلامت و ایمنی آن برای استفاده مورد نظر به اثبات برسد.
- قابلیت تکثیر اختصاصی در بافت هدف

برای وکتورهای ویروسی که بر اساس گرایش/تروپیسم اندام / بافت مربوطه انتخاب می شوند، باید شواهدی دال بر انتقال/ بیان انتخابی ژن در جایگاه مورد نظر ارائه شود.

۸.۱.۲. توسعه ژنتیکی

برای تمامی وکتورها، مستندات مربوط به منشاء، تاریخچه و مشخصات بیولوژیک ویروس یا باکتری والدی باید ارائه داده شود. در صورتیکه اطلاعات تاریخچه ای درباره منشاء وکتور محدود است، باید از طریقی نظیر ارزیابی ریسک این خلا را برطرف کرد.

[۱۹] Integrating Vector
[۲۰] insertional mutagenesis

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

همه عناصر ژنتیکی فرآورده ژن درمانی شامل عناصری که در درمان، انتقال، ایمنی، کنترل و تولید مطرح می شوند باید شرح داده شوند و باید دلایل منطقی در ارتباط با استفاده هر کدام ارائه شود.

برای DNA پلاسمید (از جمله پلاسمیدهایی که از طریق وکتورهای باکتریایی انتقال داده می شوند و پلاسمیدی که برای تولید RNA ها مورد استفاده قرار می گیرد): اسکلت اصلی پلاسمید، ترانس ژن و ژن انتخابی و سایر توالی های کنترلی باید شرح داده شود و توالی نوکلئوتیدی کامل باید ارائه شود.

برای وکتورهای ویروسی: اسکلت اصلی وکتور ویروسی، ترانس ژن و توالی های تنظیمی باید شرح داده شوند. البته ممکن است توضیحات محدود به این موارد نشود. ژنوم ویروس به طورکامل باید در زمان انتقال ژن به سلول هدف (در سطح سری ساخت تولید فراورده نهایی) توالی یابی شود، مگر اینکه این موضوع با سایر آزمایش ها و روش های دیگر توضیح داده شود.

برای باکتریها: در صورت لزوم، باید اطلاعات مربوط به منشاء پلاسمید، شناسایی و تعیین هویت، جداسازی و همچنین توالی نوکلئوتیدی و عملکرد های مرتبط با آن (شامل پارامترهای Ragulative Capacity و Coding Capacity) باید ارائه داده شود. منشاء و ویژگی کلیدی ژنوم باکتری باید شرح داده شود. ارائه توالی کامل ژنوم باکتریایی ضروری نیست. اما ممکن است ارائه توالی ها و نواحی مهندسی شده ژنوم مورد نیاز باشد.

الزامات اضافی را می توان در فصل عمومی، انتقال ژن های دارویی برای مصارف انسانی، فارماکوپه اروپا (۵.۱۴) یافت.

هر گونه اصلاحات مورد نظر در توالی های وحشی به منظور ایجاد توالی درمانی، نظیر بهینه سازی کدون، جهش زایی در جایگاه اختصاصی، حذف و بازآرایی نیز باید با جزئیات آورده شود. در صورت امکان، انحرافات توالی نسبت به توالی منتشره شده در پایگاه اطلاعاتی باید برجسته و مورد بحث قرار گیرد. برای توالی درمانی که عناصر رونویسی، به منظور کنترل بیان یک ترانس ژن، در آن گنجانده شده است، به عنوان مثال قرار دادن عناصر بیان موقت یا عناصر بیان اختصاصی بافت، باید شواهد خلاصه ای برای نشان دادن این ویژگی فرآورده ارائه شود.

عناصر نوکلئوتیدی که در وکتور به منظور انتخاب و افتراق قرار داده می شود باید توجیه پذیر باشد. در صورت امکان، در فرآورده های ژن درمانی نهایی باید ژنهای مقاومت به آنتی بیوتیکها اجتناب کرد.

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

ضروری است که مواد ژنتیکی به طور کامل تخلیص و مشخصه سازی (charachterization) شود سپس سری ساخت وکتور تولیدی مورد آنالیز قرار گرفته و در تولید فراورده نهایی استفاده شود. احتمال هرگونه آلودگی متقابل[۲۱]به عنوان مثال با "نوترکیبی با توالی های اندوژن در سوبسترای سلولی"، در حین ساخت وکتور و یا تولید حامل ژن باید ارزیابی شود. آلودگی GTMP نهایی با توالی های غیر کد کننده که در طول تولید نیز وجود دارند باید مورد توجه قرار گیرد. برای به حداقل رساندن یا از بین بردن چنین رخدادی باید مراحلی در طراحی و ساخت در نظر گرفته شوند.

داده ها در مورد کنترل و پایداری وکتور و توالی های درمانی در طول توسعه و تولید باید ارائه شود. سیستم های تکثیر وکتور باید تا جای امکان معتبرسازی شود به طوری که یکپارچگی و هموژنیسیتی اسیدهای نوکلئیک تکثیر شده حاصل گردد. شواهدی باید ارائه شود که ثابت کند توالی صحیح ساخته شده و در طی هر تکثیر نیز توالی درمانی بدون تغییر باقی می ماند.

سلول های مورد استفاده در تکثیر مواد ژنتیکی باید کاملا مشخصه سازی شوند. تاریخچه رده سلولی، تعیین هویت، مشخصه سازی و آلاینده های بالقوه ویروسی رده سلولی مورد استفاده، باید شرح داده شود. احتمال آلودگی با سایر سلول ها، باکتری ها، ویروس ها یا توالی های ژنتیکی خارجی نیز باید مورد توجه ویژه قرار گیرد. مطالعات معتبرسازی مناسب فرایند به اثبات پایداری ژنتیکی در طی فرایند تولید کمک خواهد کرد.

جزئیات کامل ساخت هر رده سلولی تولیدکننده/ بسته بندی کننده یا ویروس کمکی باید ارائه شود. جزئیات باید شامل منشاء، تعیین هویت و تعیین مشخصات بیولوژیک ویروس کمکی یا رده سلول بسته بندی کنند، همراه با جزئیات حضور یا عدم وجود ذرات ویروسی و یا توالی اندوژن باشد. اگر اطلاعات تاریخچه ای در مورد منشاء رده سلول به علت عدم وجود اطلاعات و دانش کافی محدود باشد، باید از طریقی نظیر ارزیابی ریسک این کمبود را توجیه کرد.

زمانیکه در طول فرایند توسعه، به منظور بدست آوردن فرآورده ای با ویژگیهایی بهبود یافته، تغییرات در طراحی وکتور ایجاد می شود، باید اصولی که در "سند بازتاب در مورد تغییرات در طول توسعه محصولات دارویی ژن درمانی" و دستورالعمل ICH Q5E مورد توجه قرار گیرد.

[۲۱] Cross Contamination

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

۸.۲. کنترل مواد

۸.۲.۱. مواد آغازگر

باید تمام مواد آغازگر مورد استفاده در تولید ماده فعال فهرست شود و اطلاعات مربوط به منبع، کیفیت و کنترل این مواد ارائه گردد. انتظار می رود که برای موادی که قابلیت بانک شدن را دارند، بانک یا بذر[۲۲] باکتریایی/ویروسی تهیه گردد. در این میان، تهیه سیستمهای بانک سلولی اصلی یا اولیه[۲۳] و بانک سلولی کاری[۲۴] (دو سیستمی) ترجیح داده می‌شود. منبع و تاریخچه سلول ها یا بذرهای باکتریایی یا ویروسی مورد استفاده در تولید بانک های مربوطه باید شرح داده شود و پایداری ژنتیکی آن ها نیز باید مشخص شود.

باید همه مواد آغازگر، شامل بانک های سلولی اولیه (اصلی) و کاری و بذرهای ویروسی به طور کامل تعیین هویت شوند و به طور مناسبی تحت نظارت قرار گیرند (برای مثال مطابق با مفاهیم فهرست شده در ICH Q5A). موارد زیر از جمله کنترل های ضروری برای تضمین کیفیت بانک های سلولی و بذرهای باکتریایی/ویروسی می باشد.

- تعیین هویت توسط آزمون های مولکولی، بیوشیمیایی، بررسی های مورفولوژیکی
- تضمین عدم آلودگی قارچی، باکتریایی و ویروسی (عدم حضور عامل بیماریزایی خاص مثل ویروس های انسانی در رده سلولی)
- عدم آلودگی به مایکوپلاسما
- عوامل مربوط به نگهداری سلول ها (نظیر تعداد و درصد بقای سلولی)
- عدم آلودگی به رده‌های سلولی دیگر

همچنین، باید پایداری ژنتیکی تمامی مواد آغازگر تهیه شده در یک رده سلولی یوکاریوتی و یا پروکاریوتی تایید گردد. اثبات پایداری و یکنواختی فرآورده ای که در طی چند پاساژ سلولی (از ابتدا تا انتهای فرآیند تولید) بدست می آید نیز ضروری می باشد. آزمون‌های ضروری با توجه به مشخص کردن نوع فرآورده و همچنین فرآیند تولید تعیین می شوند.

---

[۲۲] Seed
[۲۳] Master Cell Bank
[۲۴] Working Cell Bank

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

موارد زیر برخی از آزمون های مورد نیاز برای کنترل مواد آغازگر است.

الف) بانک بذر ویروسی

در مورد بانک‌های بذر ویروسی باید موارد ذیل مورد ارزیابی و کنترل قرار گیرد و تایید گردد:

- تعیین هویت (ژنتیکی و ایمونولوژیکی)
- تیتر ویروس
- یکپارچگی ژنوم
- رونویسی/بیان توالی (های) درمانی
- ویژگی های فنوتیپی
- فعالیت بیولوژیکی توالی درمانی
- سترونی(باکتریایی، قارچی)
- عدم وجود مایکوپلاسما
- عدم وجود آلودگی ویروس و ویروس مستعد تکثیر، زمانی که فرآورده دارای نقص در همانندسازی[۲۵]است و یا همانندسازی شرطی[۲۶]دارد.
- هموژنیتی[۲۷]بین ویال های بانک ویروسی
- تایید توالی کامل سکانس درمانی و عناصر تنظیمی و در صورت امکان سکانس کامل ویروس
- تاریخچه و نحوه انشقاق بانک ویروسی

ب) بانک سلولی پستانداران

آزمون‌های که باید بر روی سلول های تولید کننده/ بسته بندی کننده انجام شود عبارتند از:

[۲۵] Replication-Deficient
[۲۶] Conditional Replication
[۲۷] Homogeneity

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

- تعیین هویت، خلوص، زیست پذیری، تعیین ژنوتیپ/ فنوتیپ، تأیید ساختار توالی پلاسمید/ترانس ژن[۲۸]/کمکی[۲۹](به عنوان مثال آنالیز آنزیم های محدود کننده[۳۰]یا توالی یابی)، پایداری ژنتیکی، تعداد کپی، تعیین هویت و یکپارچگی توالی وارد شده.
- بانک سلولی تولید کننده/ بسته بندی کننده باید از لحاظ آلودگی های ویروسی (بر اساس ICH Q5A و EP 5.1.7) مورد ارزیابی قرار گیرند. عدم وجود آلودگی های باکتریایی و قارچی و همچنین مایکوپلاسما نیز باید مورد آزمون قرار گیرد.
- برای بانک های سلولی مورد استفاده در بسته بندی، باید شرح مفصلی از طراحی، ساختار، تولید و سیستم بانکی مورد استفاده ارائه گردد.

ج) وکتورها و پلاسمیدها

آزمون‌هایی که باید بر روی پلاسمیدها و وکتورهای از جنس RNA و DNA و یا کروموزوم مصنوعی از جنس DNA انجام گیرد شامل موارد ذیل می‌باشد که باید از طریق روش‌های مناسب تایید گردند.

- تعیین هویت ژنتیکی و یکپارچگی شامل تایید توالی درمانی و سکانس‌های تنظیمی/کنترل کننده
- عدم وجود عوامل خارجی (ویروسی و غیرویروسی) با استفاده از طیف وسیعی از آزمون‌ها
- سترونی و تعیین میزان اندوتوکسین و وجود/عدم وجود ویژگی های خاص (مانند توالی CpG)

اطلاعات کامل وکتور باید در بخش مواد آغازگر[۳۱]آورده شود. حتی اگر وکتور در ماده موثره نهایی باقی نمانده باشد.

د) بانک سلولی باکتریایی

موارد ذیل باید در مورد بانک سلولی باکتریایی مورد ارزیابی قرار گیرد:

- تعیین هویت (فنوتیپ و ژنوتیپ)، تایید وجود/ عدم وجود توالی حذف شده یا درج شده ضروری برای استفاده ایمن از GTMP، شناسایی ایمونولوژیکی(از جمله تعیین اجزاء اصلاح شده ژنتیکی) توسط

[۲۸] Transgene
[۲۹] Helper.
[۳۰] Restriction Enzymes
[۳۱] Starting Materials

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

روشهایی نظیر سروتایپینگ، عدم آلودگی باکتریایی و باکتریوفاژی، سترونی قارچی و تضمین تجانس بین ویال های بانک سلولی.

- در بانک‌های سلولی باکتریایی ترانسفورم شده این آزمون ها باید شامل وجود توالی ژنومی یا پلاسمیدی حاوی توالی درمانی و عناصر تنظیمی/کنترل کننده مرتبط، تعداد کپی پلاسمید و نسبت سلول با/ بدون پلاسمیدها باشد.

ه) مواد کمپلکس

مواد کمپلکس (نظیر نانوذرات و لیپیدها) که در هنگام تولید این مواد دارویی مورد استفاده قرار می گیرد، بعنوان مواد آغازگر محسوب می شود و باید برای هدف مورد نظر مناسب باشند. کیفیت و خلوص این مواد کمپلکس، کیفیت فرآورده GTMP را تحت تاثیر قرار می دهد. بنابراین، تعیین هویت و مشخصات مواد کمپلکس، ضروری است. سطح اطلاعات که باید ارائه داده شود به طبیعت مواد کمپلکس و مواد دارویی منتج شده، بستگی دارد. استفاده از منابع مختلف (نظیر منابع حیوانی، گیاهی و منابع مصنوعی) و یا تامین کنندگان متعدد برای مواد کمپلکس، نیازمند ارائه اطلاعات هر سری ساخت همراه با مطالعات مقایسه ای و مشخصات اضافی برای نشان دادن یکنواختی سری های ساخت (پروفایل فیزیکوشیمیایی و خلوص و اجراء کمپلکس) تولید شده توسط منابع یا تامین گنندکان مختلف می باشد.

۸.۲.۲. مواد اولیه[۳۲]

توضیح کاملی شامل منبع، مشخصه سازی[۳۳] و آزمون‌های کنترل کیفیت همه مواد اولیه مورد استفاده در طی فرایند تولید باید ارائه گردد. ارائه این موارد به منظور اثبات این موضوع است که تمام مواد مورد استفاده در تولید، دارای کیفیت مناسب بوده و ثبات بین سری های ساخت و یا تامین کنندگان مختلف وجود دارد. در خصوص مواد اولیه مورد استفاده در تولید فرآوردهای ژن و سلول درمانی از فصل عمومی مربوط به مواد اولیه در فارماکوپه اروپا استفاده می شود. حد مجاز باقیمانده مواد اولیه (یا اجزاء مهم مواد اولیه نظیر توالی های

[۳۲] Raw Materials
[۳۳] Characterisation

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

وکتور بسته بندی/ ویروس کمکی یا محیط های کشت) در فرآورده نهایی همراه با توضیحات تکمیلی در این خصوص باید ارائه داده شود.

برای ویروس‌های کمکی باید شرح مفصل و کاملی از طراحی، ساختار، تولید و سیستم بانکی مورد استفاده ارائه داده شود و جزئیات و اطلاعات تایید کننده ارائه شده باید مشابه به قسمت مواد آغازگر در بخش ۸-۱-۱ باشد.

تمامی مواد اولیه متشکل از بافت های حیوانی و یا مایعات یا مواد با منشاء جانوری باید با راهنمای مربوط به الزامات ایمنی ویروسی و میکروبی و انسفالوپاتی های اسفنجی شکل قابل انتقال[۳۴] مطابقت داشته باشد.

پنی سیلین و تمامی آنتی بیوتیک β-لاکتام و استرپتومایسین، به دلیل تحریک حساسیت در برخی افراد، در فرایند تولید و فرآورده نهایی نباید مورد استفاده قرار گیرد. این قاعده باید برای سایر مواد سمی نظیر اتیدیوم بروماید نیز لحاظ گردد.

۸.۲.۳. تعیین خصوصیات مواد موثره[۳۵] دارویی

مطالعات تعیین خصوصیات باید در کل فرآیند تحقیق و توسعه انجام شود و به تصویر جامعی از GTMP منتهی گردد. این بدان معناست که هر کدام از اجزاء (شامل مواد آغازگر، مواد حدواسط، مواد موثره و فرآورده های دارویی نهایی) باید مورد ارزیابی قرار گیرد. مشخصه سازی وکتور باید شامل تمام اجزاء و به ویژه اجزاء موجود در فرآورده نهایی باشد.

اطلاعات مربوط به مشخصه سازی باید شامل داده های حاصله از فرایند تولید در مراحل تحقیق و توسعه، پایلوت و تولید در مقیاس صنعتی باشد. تعیین مشخصات و محدوده های قابل قبول فراورده باید بر اساس داده های حاصله از کارآزمایی بالینی تنظیم گردد.

مشخصه سازی ماده موپره دارویی باید به صورت جامع و شامل شناسایی ژنوتیپی و فنوتیپی، خلوص، کارایی بیولوژیک[۳۶] فعالیت توالی درمانی، کارایی انتقال و مناسب بودن برای هدف مورد نظر باشد. در این بررسی ها باید طیف وسیعی از روش ها شامل آزمون های مولکولی، بیولوژیک و ایمونولوژیک مورد استفاده قرار گیرد و روش های به کار گرفته شده باید به صورت کامل توضیح داده شود.

---

[۳۴] Transmissible Spongiform Encephalopathy (Tes)
[۳۵] Drug Substrate (DS)
[۳۶] Potency

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

۸.۲.۳.۱. توضیح ساختار و دیگر خصوصیات

توالی کامل عناصر درمانی و ژنتیکی مورد نیاز برای انتخاب/ تنظیم/کنترل توالی درمانی و همچنین اطلاعات نقشه آنزیمی باید ارائه داده شود. عناصر تنظیمی رونویسی/ترجمه و قالب خوانش باز[۳۷] باید مورد آنالیز قرار گیرد. باید مشخص شود که هیچ توالی سرطانی/ تومورزا شناخته شده در وکتور وجود ندارد. یکپارچگی و هموژنیسیتی ژنوم باکتری نوترکیب یا پلاسمید و پایداری ژنتیکی وکتور باکتریایی و توالی درمانی باید مورد ارزیابی قرار گیرد. باید اطلاعات شناسایی فنوتیپ و آنالیز توالی فرآورده و عناصر تنظیمی/انتخابی انتقال داده شده توسط وکتور ارائه گردد.

در فرایندهای ویرایش ژنی به دلیل امکان برش وکتور حامل ژن توسط اندونوکلئازها، باید کلیه مطالعات بیوانفورماتیکی، بیوشیمیایی و مولکولی جهت شناسایی نقاط off-target بر روی توالی دقیق وکتور انجام گردد.

باید خصوصیات فیزیکوشیمیایی مانند ضریب شکست، متوسط اندازه مولکول یا پارتیکل و سطوح تجمع[۳۸] و توزیع در مطالعات تعیین شود.

برای وکتورهای ویروسی باید گرایش بافت[۳۹] و عفونت (در انواع کشت های سلولی)، حدت (ویرولانس)، ظرفیت تکثیر، نسبت های ذرات عفونی به غیر عفونی و ویژگی های ایمونولوژیکی مستند شود. متوسط اندازه ذرات و تجمعات باید مورد آنالیز قرار گیرد. برای وکتورهای ویروسی، جایگاه درج[۴۰] باید تعیین شود که دارای پتانسیل جهش زایی درجی می باشد و خطرات مربوطه به طور کامل باید مورد بررسی قرار گیرد. باید دفع[۴۱] وکتور و استعداد تکثیر و امکان فعال شدن مجدد ویروس های اندوژنوس یا مکمل با ویروس های اندوژنوس به منظور ایمنی بیمار مورد بررسی قرار گیرد.

در مورد پلاسمید، باید کارایی ترانسداکشن و تعداد کپی در رابطه با نوع (انواع) سلول (ها) مشخص شود. باید اشکال متفاوت پلاسمید شناسایی و تعیین گردد. باید نسبت اشکال حلقوی به خطی، موقعیت محل شروع همانندسازی (اگر در ارتباط با طراحی فرآورده است)حضور/عدم حضور سکانس های CPG مشخص شود.

---

[۳۷] Open Reading Frame (ORF)
[۳۸] Aggregation
[۳۹] Tissue Tropism
[۴۰] Insert
[۴۱] Shedding

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

برای اسیدهای نوکلئیک کمپلکس باید ساختار کمپلکس و برهمکنش بین وکتورها و بار منفي DNA نشان داده شود. باید خصوصیات سیستم های کمپلکس/انتقال[۴۲]تعیین شود و شکل، توزیع، اندازه ذرات، بار سطحی، پایداری تحت شرایط مشخص یا در یک محیط خاص بیولوژیکی (نظیر آن چیزی که در مرحله انتقال پیش بینی می شود) و توزیع اسید نوکلئیک در ساختار کمپلکس باید توسط آزمون های مناسب مورد ارزیابی قرار گیرند.

برای وکتورهای باکتریایی باید سکانس عناصر درمانی و ژنتیکی مورد نیاز برای انتخاب/ تنظیم/کنترل توالی درمانی و اطلاعات نقشه آنزیمی ارائه شود. باید عناصر رونویسی/ ترجمه و چارچوب خوانش باز مورد آنالیز قرار گیرد. باید حضور/ عدم حضور سکانس های حذف/اضافه شده جهت استفاده ایمن از GTMP تایید شود. باید مشخص شود که هیچ سکانس سرطانی/ تومورزا شناخته شده در وکتور وجود ندارد. باید یکپارچگی و هموژنسیتی ژنوم باکتری نوترکیب یا پلاسمید و پایداری ژنتیکی وکتور باکتریایی و توالی درمانی مورد ارزیابی قرار گیرد. برای وکتورهای باکتریایی ترانسداکت شده، آزمون ها باید شامل وجود توالی پلاسمید و عناصر کنترل کننده/ تنظیمی مرتبط، تعداد کپی پلاسمید و نسبت باکتری با/ بدون پلاسمیدها باشد. شناسایی فنوتیپ و تعیین هویت ایمونولوژیکی (شامل اجزاء باکتری که از لحاظ ژنتیکی اصلاح شده) و آنالیز توالی های درمانی و عناصر انتخابی/کنترل کننده تحویل داده شده توسط وکتورهای باکتریایی باید ارائه داده شود. عدم آلودگی باکتریایی و باکتریوفاژی و تجانس بین ویال های بانک سلولی باید تضمین شود. این اطلاعات باید بر اساس ICH Q5D انجام گیرد.

۸.۲.۳.۲. فعالیت بیولوژیک

عملکرد مورد نظر شامل تنظیم، تعمیر، جایگزینی، اضافه/حذف یک توالی ژنتیکی باید تایید گردد. باید فعالیت بیولوژیکی تمامی ترانس ژن ها[۴۳]و همچنین هر توالی بیانی دیگری در شرایط برون تنی[۴۴]تعیین شود. سطح بیان تراریخت، فعالیت بیولوژیکی مربوطه و تمام فاکتورهای در ارتباط با مکانیسم عملکرد پیشنهادی سیستم وکتور/ انتقال نظیر حفظ و نگهداری توالی درمانی در سلول هدف باید مورد آنالیز قرار گیرد (نظیرحفاظت در مقابل هضم آنزیمی وکتور در هنگام ورود به سلول). باید هر انتخابی که ادعا شده

[۴۲] Delivery
[۴۳] Transgenes
[۴۴] *In vitro*

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

برای دامنه میزبان و گرایش یک وکتور ویروسی یا انتخاب سیستم انتقال اسید نوکلئیک کمپلکس به اثبات برسد. همچنین باید بیان سیستم تراریخت در تمامی بافت های ادعا شده ثابت شود.

۸.۲.۳.۳. ناخالصی‌ها

ناخالصی‌های احتمالی در مواد یا فرآورده دارویی توسط ماهیت فرآورده مورد انتظار و همچنین انتخاب فرایند تولید تحت تاثیر قرار می‌گیرد. باید ناخالصی‌های وابسته به فرآورده نظیر وکتورهای دارای توالی های حذف شده، بازآرایی شده، هیبرید شده و هچنین جهش دارشده شناسایی و کمی شود. باید احتمال وجود توالی ژنتیکی ناخواسته با سکانس ژنتیکی درمانی در بسته بندی ویروسی نهایی مورد ارزیابی قرار گیرد. به منظور بررسی احتمال تخریب موثر بر خواص کلیدی وکتور- مانند اشکال عفونی/غیر عفونی، اشکال پلاسمید با کارایی انتقال کاسته شده، یا تخریب کمپلکس اسید نوکلئیک از طریق روش هایی نظیر اکسیداسیون و دپلیمریزاسیون- در طی فرایند تولید باید مرجع تهیه گردد.

ناخالصی‌های وابسته به فرایند شامل باقیمانده های مواد آغازگر (DNA) و پروتئین باقیمانده سلول میزبان برای هر بانک سلولی، مواد اولیه (معرف های کشت، تخلیص و مواد مرتبط با تجهیزات، ویروس های کمکی و اسید نوکلئیک ویروس کمکی بکار رفته در تولید)، عوامل بیگانه و حلال ها می باشد. در مورد وکتورهایی که دارای نقص در همانندسازی و یا همانندسازی شرطی[۴۵]هستند، عدم وجود وکتور مستعد تکثیر و یا شرطی بودن وکتور باید نشان داده شود.

در اسیدهای نوکلئیک کمپلکس، محصولات فرعی/ ناخالصی های ناشی از تشکیل کمپلکس در طی تولید، باید با توجه به تأثیر آن ها بر ایمنی و عملکرد کمپلکس مورد توجه قرار گیرند.

همراه با محدوده‌های مجاز بدست آمده از مطالعات مشخصه سازی برای ناخالصی ها نتیجه آزمون های مربوطه برای هر ناخالصی نیز در برگه آنالیز هر سری ساخت از ماده موثره/فراورده نهایی نیز باید ارائه داده شود. در خصوص مواد دارویی که مواد جانبی بعنوان حامل[۴۶]یا پشتیبان[۴۷]ترکیب می شوند ، مطالعات

[۴۵] Conditional Replication
[۴۶] Carrier
[۴۷] Support

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

تعیین خصوصیات باید برای مواد در وضعیت کمپلکس تکرار شود. ماهیت و قدرت[۴۸]کمپلکس درگیر باید مورد مطالعه قرار گیرد.

۸.۲.۳.٤. تعیین محدوده های قابل قبول ماده موثره دارویی

معیار پذیرش یا رد مواد دارویی باید بر اساس راهنمای ICH Q6B مشخص گردد. برای مواد دارویی، به صورت معمول و در هر سری ساخت برای تعیین مشخصات ظاهری، خلوص، تعیین مقدار، فعالیت، سترونی، سنجش میزان اندوتوکسین و مایکوپلاسما و سایر آزمون های مورد نیاز باید انجام گیرد. همه آزمون ها باید معتبر باشد و هرگونه تغییر در آزمون ها و محدوده های مجاز باید قابل توجیه باشد. در بخش 5.14 از فارماکوپه اروپا EP و راهنمای ICH Q6B برخی آزمون‌های مورد نیاز برای مواد دارویی آورده شده است، ولی این لیست فهرست جامعی از آزمون ها را شامل نمی شود و باید آزمون های ویژه فرایند تولید و فرآورده نیز به آن ها اضافه گردد که عبارتند از:

- خصوصیات ظاهری (معیارهای کیفی مانند شکل فیزیکی و رنگ مواد دارویی، همگن بودن فرآورده)
- تعیین هویت و یکپارچگی ژنتیکی (سکانس درمانی و وکتور توسط توالی یابی DNA یا نقشه آنزیمی و سنجش های ایمونولوژیکی و یا سنجش کارایی انتقال/ عفونی سازی[۴۹]و بررسی بیان/فعالیت سکانس های درمانی). تعیین هویت به ویژه برای اسیدهای نوکلئیک کمپلکس شده حائز اهمیت است.
- تعیین مقدار یعنی تیتر عفونی، غلظت ذرات عفونی، اندازه گیری تعداد ذرات (عفونی/غیرعفونی)، مقدار یا غلظت DNA یا پلاسمید
- اندازه گیری قدرت و کارآیی[۵۰]مواد موثره دارویی؛ این خصوصیت منعکس کننده عملکرد فیزیولوژیکی و/یا اثرات فارماکولوژیکی فرآورده GTMP می باشد و در شرایط برون تنی[۵۱]؛ بافت[۵۲]و درون تنی [۵۳] صورت می گیرد.
  - ارزیابی کارایی انتقال ژن

---

[۴۸] Strength
[۴۹] Infection/Transduction .
[۵۰] Potency
[۵۱] *In vtro*
[۵۲] *Ex vivo*
[۵۳] *In vvo*.

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

- میزان پایداری بیان سکانس درمانی یا فعالیت مستقیم سکانس
- اندازه گیری فعالیت عملکردی (در صورت بیان پروتئین)
- آزمون های ایمونوشیمیایی برای تعیین یکپارچگی و کمیت فرآورده پروتئینی بیان شده (در صورت بیان پروتئین)

- ناخالصی‌های وابسته به فرآورده[۵۴]

اشکال غیرعملکردی وکتور، حضور سکانس های ژنتیکی ناخواسته همراه با فرآورده نهایی و محدوده مجاز آن ها باید مشخص و تعیین شوند. مثلا در مورد وکتورهای ویروسی، تعداد پارتیکل های خالی و تجمعات و برای پلاسمیدها، اشکال مختلف باید کنترل شوند. در مورد اندونوکلئازها، فعالیت آن ها پس از ویرایش ژن از نظر حضور و همچنین کینتیک باید کنترل شود.

ویرایش ژن می‌تواند در حد اضافه، حذف یا جایگزینی یک یا تعداد بیشتری نوکلوتید باشد. در صورتیکه تغییرات کوچک باشد (حداکثر تا ۱۰۰ bp) پس از حصول اطمینان از محصول تولید شده، محصول باید در مدل حیوانی مناسب مورد آزمون قرار گرفته باشد. در صورت ایجاد تغییرات بزرگتر مانند جابه جایی ها، حذف، اضافه و واژگونی در کروموزوم علاوه بر انجام مطالعات ایمنی پایه، باید آنالیز کل ژنوم با توالی یابی صورت گیرد. سپس محصول تولید شده در مدل حیوانی مناسب مورد آزمون قرار گرفته شود.

- ناخالصی‌های وابسته به فرایند[۵۵]

محدوده مجاز برای موادی که در فرایند تولید ماده موثره ژن درمانی (وکتور) مورد استفاده قرا می گیرد باید مشخص گردد، مگر اینکه داده های معتبرسازی فرایند اثبات کند که میزان باقیمانده این مواد به صورت ثابت به زیر محدوده مجاز کاهش می یابند.

ناخالصی‌های مربوط به سلول/باکتری بکار رفته نظیر باقیمانده DNA و پروتئین رده سلولی بسته بندی کننده، مواد اولیه بکار رفته در طی فرایند تولید نظیر benzonase و رزین ها، اسیدهای نوکلئیک مشتق از باکتری که برای تولید DNA پلاسمیدی مورد استفاده قرار می گیرد و اسیدهای نوکلئیک خارجی در تهیه وکتور، ویروس های کمکی و دیگر ناخالصی هایی نظیر باقیمانده پروتئین های سرم حیوانی (مانند BSA)

[۵۴] Product-Related Impurities
[۵۵] Process-Related Impurities

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

مورد استفاده در تولید می‌باشند. اگر رده های سلولی تومورزا در طول تولید استفاده می شود سطح DNA باقیمانده کل باید به شدت کنترل می شود ومحدوده مجاز باید به حداقل ممکن کاهش یابد.

مواد خارجی[۵۶]: برای وکتورهایی که دارای نقص در همانندسازی و یا همانندسازی شرطی است، باید از نظر عدم وجود وکتور مستعد تکثیر مورد بررسی قرار گیرند. در مورد وکتورهایی که به صورت بالقوه برای سلامت بیمار در اشکال مستعد تکثیر خطرناک می باشند، نظیر اعضای خانواده رتروویریده[۵۷] باید عدم وجود اشکال مستعد تکثیر توسط یک روش معتبر تایید شود.

خواص فیزیکوشیمیایی: باید محدوده ای برای خصوصیات فیزیکوشیمیایی نظیر PH، کدورت، ضریب شکست وجود داشته باشد. تعداد ذره، میانگین اندازه مولکولی و توزیع اندازه نیز باید کنترل شود.

آزمون های فارماکوپه ای: بر اساس ماهیت مواد دارویی باید سایر آزمون های فارماکوپه ای نظیر سترونی یا محدوده میکروبی برای ترخیص بر روی این فرآورده انجام گیرد.

۸.۳. فرآورده دارویی نهایی[۵۸]

بسیاری از ملاحظات مورد استفاده در مواد دارویی برای فرآورده نهایی نیز قابل اجرا است. اما برخی ملاحظات باید به صورت ویژه برای فرآورده دارویی نهایی در نظر گرفته شود.

موارد ذیل باید در پرونده جامع فرآورده با الگوی[۵۹] CTD ارائه گردد:

- توصیف فرآورده دارویی نهایی
  - تعریف فرآورده دارویی نهایی و فرمول کمی و کیفی آن
  - نام تجارتی پیشنهادی
  - منبع، شناسایی، مطالعات خصوصیات فیزیکوشیمیایی و عملکردی
  - عملکرد مورد انتظار همه اجزاء در فرآورده نهایی
- تولید فرآورده دارویی وکنترل های فرایند

---

[۵۶] Extraneous
[۵۷] *Retroviridae*
[۵۸] Drug Product (DP)
[۵۹] Common Technical Document

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

- توضیحات واضح و روشن از فرایند تولید فرآورده دارویی نهایی و کنترل های حین فرآیند
- فلوچارت برای نشان دادن مسیر تولید از مواد دارویی تخلیص شده تا فرآورده نهایی در بسته بندی اولیه (شامل فرمولاسیون، فیلتراسیون، پرکنی و هر فرایند اضافی دیگر نظیر لیوفیلیزاسیون یا مراحل فریز کردن)
- تمام اطلاعات مربوط به هر مرحله از فرآیند تولید فرآورده دارویی نهایی به لحاظ زمان نگهداری، درجه حرارت و یا هر پارامتر مرتبط با کیفیت نهایی فرآورده دارویی نهایی
- تعریف حدواسط ها، پارامترها و روش‌های فرایند برای اطمینان از یکنواختی و ثبات شرایط تولید
- شناسایی مراحل بحرانی تولید و در نظر گرفتن استراتژی کنترلی برای هر مرحله
- راه اندازی فرایند تولید با هدف به حداقل رساندن ریسک آلودگی میکروبی

۸.۳.۱. مواد جانبی[۶۰]

مواد کمپلکس که برای فرموله کردن مواد دارویی استفاده می شوند به عنوان ماده جانبی در نظر گرفته می شوند و باید برای هدف مورد نظر واجد شرایط لازم باشند. تعیین کیفیت و خلوص مواد کمپلکس برای کیفیت فرآورده GTMP ضروری می باشد. بنابراین، داشتن خصوصیات مناسب مواد کمپلکس حیاتی و کنترل آن نیز ضروری می باشد. سطح اطلاعات ارائه شده به طبیعت مواد کمپلکس و مواد دارویی منتج شده بستگی دارد. استفاده از منابع مختلف (نظیر منابع حیوانی، گیاهی و مصنوعی) و یا تامین کننده متعدد برای ترکیبات لیپیدی نیازمند اطلاعات هر سری ساخت همراه با مطالعات مقایسه‌ای و تعیین مشخصات اضافه برای نشان دادن هم ارزی و یکنواختی سری‌های ساخت (مشخصات فیزیکوشیمیایی، خلوص و اجراء کمپلکس) تولید شده با تامین کنندگان و منابع مختلف می باشد.

۸.۳.۲. مشخصه سازی برای فرآورده دارویی نهایی

ممکن است GTMP در ترکیب با تجهیزات پزشکی ارائه شده باشد. اگر فرآورده های ژن درمانی با یک وسیله پزشکی در سطح فرآورده دارویی ترکیب شود. لازم است سازگاری فراورده GTMP با وسیله پزشکی به کار رفته اثبات شود. همچنین، مشخصه سازی فرآورده دارویی و فراورده ترکیبی با وسیله پزشکی لازم است.

[۶۰] Excipients

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

۸.۳.۳. تعیین محدوده های قابل قبول فرآورده دارویی نهایی

آزمون‌های کنترل کیفیت باید بر روی فرآورده دارویی نهایی انجام گیرد، مگر اینکه توجیه مناسبی بر اساس آزمون‌های ترخیص در مرحله مواد دارویی ارائه گردد. برای ویژگی های خاص که خاص فرآورده فرموله شده در ظروف بسته بندی نهایی هستند و همچنین صفات کیفی که می تواند توسط مراحل فرمولاسیون تحت تاثیر قرار گیرد باید آزمون هایی در نظر گرفته شود.

آزمون‌های مورد نیاز برای این مرحله عبارتند از:

- طیف وسیعی از ویژگی های کیفی ذکر شده در مورد ماده موثره دارویی شامل شناسایی، سنجش[۶۱] و کارایی (قدرت).
- آزمون های مربوط به ناخالصی ها و ناخالصی های مربوط به فرآیند مراحل ماده موثره دارویی می‌تواند بر اساس توجیه و اعتبار سنجی داده های مربوطه حذف شود.
- کارایی عفونی سازی یا انتقال[۶۲]؛ عفونت در شرایط برون تنی یا کارایی انتقال فرآورده دارویی در فرمولاسیون نهایی باید مورد ارزیابی قرار گیرد.
- خصوصیات ظاهری و فیزیکوشیمیایی: به عنوان مثال PH و هر خصوصیت فیزیکوشیمیایی مرتبط دیگر مانند کدورت، ضریب شکست و اسمولالیته خاص فرآورده دارویی نهایی باید مورد ارزیابی قرار گیرد.
- سترونی، سنجش میزان اندوتوکسین، سایر آزمون های فارماکوپه ایی نظیر حجم قابل استخراج و یا درصد رطوبت باقیمانده (متناسب با شکل دارو) باید مورد ارزیابی قرار گیرد.
- آزمون استعداد تکثیر برای تضمین سلامت فرآورده دارویی(در صورت لزوم) باید مورد ارزیابی قرار گیرد.
- سنجش های مربوط به مواد جانبی[۶۳]مهم مانند آلومینیوم یا مواد کمپلکس مورد استفاده در فرمولاسیون ماده یا فرآورده دارویی نهایی باید مورد ارزیابی قرار گیرد (به ویژه وقتی این مواد تضمین کننده فعالیت زیستی و یا پایداری وکتور فرموله شده نهایی باشند).

---

[۶۱] Assay
[۶۲] Infectivity or Transduction Efficiency
[۶۳] Excipient

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

باقیمانده مواد اولیه مورد استفاده در فرآورده دارویی و پرکنی باید از لحاظ کمی مشخص شوند. مگر این که داده های معتبرسازی فرایند اثبات کند که میزان باقیمانده این مواد به صورت ثابت به زیر محدوده مجاز کاهش می یابند.

۸.٤. تحقیق و توسعه و معتبرسازی فرایند برای مواد موثره و فرآورده های دارویی نهایی

در مراحل مختلف تحقیق و توسعه و معتبرسازی فرایند، هر تغییری در فرآیند تولید ممکن است بر کیفیت فرآورده شامل خصوصیات بیولوژیک و بیوشیمیایی آن تاثیر گذارد. در هر حال، مطالعات مقایسه ای باید بین نمونه های فرآورده قبل و بعد از تغییر انجام شود(ICH Q5E). برای مثال مشخص است که تغییر اندکی در فرآورده کمپلکس و مواد اولیه مورد استفاده می‌تواند تاثیرات قابل توجهی بر عملکرد اسیدهای نوکلئیک کمپلکس داشته باشد. زمانی که پس از اعمال تغییر در فرایند تولید، نتایج خصوصیات فیزیکوشیمیایی و آزمون های برون تنی فرآورده دچار تغییر می شود، برای تایید عدم تغییر در پروفایل سلامت و کارایی فرآورده ممکن است مطالعات درون تنی مورد نیاز باشد.

در انتهای تحقیق و توسعه فرآیند و زمانی که تصور می‌شود که فرایند تولید (ماده موثره و فرآورده دارویی) نهایی شده، باید معتبرسازی کل فرآیند برای نشان دادن یکنواختی و ثبات در فرایند تولید انجام شود. این کار باید با تعداد مناسبی از سری های ساخت پی در پی دارای فرآیند مشابهی با سری های ساخت صنعتی صورت گیرد.

تعداد سری ساخت مورد نیاز به چندین فاکتور بستگی دارد که از آن جمله عبارتند از :

- پیچیدگی فرآیندی که باید معتبر شود.
- سطح تغییر پذیری فرآیند
- میزان داده های تجربی و یا دانش فرایندی در دسترس در مورد هر فرآیند خاص (ICH Q11)

انحرافات بین سری های ساخت بیش از تغییرپذیری نرمال فرآیند باید مورد توجه قرار گرفته و پیگیری شود.

به ویژه باید توانایی فرآیند برای حذف یا غیرفعال کردن ویروس های کمکی، هیبریدها و ویروس‌های مستعد تکثیرتولید شده و یا به کار رفته در طی فرآیند تولید یا ترکیبات سیستم تولید که ممکن است به تشکیل آن ها کمک کنند، نشان داده شود.

اگر برای معتبرسازی از مدل مقیاس کم[۴٤]استفاده می شود، باید ثابت شود که از همه لحاظ می‌تواند نماینده سری ساخت صنعتی باشد. اگر در مرحله از فرایند تولید، فراورده حدواسط برای زمان و شرایط مشخصی نگهداری می شود، باید برای زمان و شرایط نگهداری معتبرسازی انجام گیرد.

[۴٤] Scale Down

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

۸.۵. معتبرسازی روش‌های آزمایشگاهی، استانداردهای مرجع برای ماده موثره و فرآورده‌های دارویی نهایی

همه آزمون‌ها باید به طور کامل معتبر شوند و مناسب بودن آن‌ها برای هدف مورد نظر به اثبات برسد. برای آزمون های مربوط به سنجش ناخالصی‌ها علاوه بر مناسب بودن آزمون باید حساسیت آن نیز مورد بررسی قرار گیرد و آستانه قابل تشخیص[۶۵] باید مشخص شود. همچنین مناسب بودن بانک سلولی مجاز برای استفاده در آزمون سنجش ویروس مستعد تکثیر باید نشان داده شود. باید هر استاندارد مرجع مورد استفاده برای آزمون های کنترلی به طور کامل توضیح داده شود و برای هدف مورد نظر مناسب باشد. باید یک سری ساخت از وکتور با میزان قدرت و کارایی[۶۶] مشخص، تهیه و برای کالیبراسیون سنجش ها مورد استفاده قرار گیرد. باید برای سری های ساخت استانداردها/ کالیبراسیون پروفایل پایداری و شرایط نگهداری نیز تهیه گردد. اگر آزمون های مربوط به سری ساخت صنعتی با آنچه در مرحله تحقیق و توسعه انجام شده مشابه نیست، تفاوت ها باید توضیح داده شود و بر اساس نتایج سری های ساخت به کار رفته در کارآزمایی بالینی توجیه گردد.

۸.٦. پایداری ماده موثره و فرآورده دارویی نهایی

باید پروتکل و داده های پایداری، توجیهات مربوط به سیستم بسته بندی مورد استفاده، عمر قفسه ای و شرایط نگهداری برای ماده موثره و فرآورده دارویی و هر فرآورده حدواسطی که در طی فرایند تولید ذخیره می شود (برای مثال حدواسط‌هایی که زمان نگهداری برنامه ریزی شده‌ای در برنامه فرآیند تولید دارد) ارائه گردد. مطالعه پایداری باید به صورت طولانی مدت[۶۷] انجام گیرد، ولی پایداری تسریع شده[۶۸] نیز می‌تواند شواهد مکملی را ارائه دهد. خصوصیات مهم شامل یکپارچگی وکتور، کارایی زیستی یا ظرفیت ترانسداکشن و قدرت، همیشه باید در مطالعات پایداری آورده شوند. در مورد فرآوردهای فرموله شده با حامل ها یا مواد کمکی، باید پایداری کمپلکس فرموله شده با مواد دارویی مورد مطالعه قرار گیرد. پایداری پس از آماده سازی فرآورده نیز باید انجام گیرد (پس از حل کردن فرآوردهای لیوفیلیزه یا ذوب کردن فرآوردهای فریز شده). مدت زمان قابل استفاده بودن پس از آماده سازی نیز باید توجیه گردد. شرایط حمل و نقل نیز باید معتبر گردد.

---

[۶۵] Limit of Detection (LOD)
[۶۶] Potency
[۶۷] Long Term
[۶۸] Accelerated

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

۸.۷. ارزیابی سلامت از حیث عوامل بیگانه

ریسک آلودگی مواد موثره یا فراورده های نهایی دارویی به عوامل بیگانه باید توسط کنترل مواد اولیه/آغازگر و مواد جانبی، کنترل فضاها و روش ها و فرایند تولید به حداقل برسد و باید اثبات شود که فرایند تولید به صورت یکنواخت در سری های ساخت مختلف، فرآورده ای عاری از عوامل آلاینده تولید می کند. بسته به نوع فرآورده، عوامل آلوده کننده بالقوه ای که باید مورد توجه قرار گیرد متفاوت بوده و آلاینده هایی با منشاء انسانی، حیوانی، گیاهی و مربوط به بندپایان را شامل می شود. اطلاعات مربوط به عوامل بیگانه، تحت دو بخش ویروسی و غیرویرسی آورده می شود.

۸.۷.۱. عوامل بیگانه غیر ویروسی

وکتورهای ژن درمانی به غیر از وکتورهای باکتریایی باید استریل شوند. از آنجاییکه، ممکن است امکان استفاده از روشهای سترون سازی مستقیم مانند گرما یا اشعه وجود نداشته باشد، استریل بودن این وکتورها باید توسط ترکیبی از اقدامات از جمله موارد ذیل تضمین گردد:

- انتخاب و کنترل مواد اولیه (از جمله بانکهای بذر و سلول)، معرف ها، مواد جانبی و تجهیزات
- اعمال اقداماتی جهت خروج عوامل بیگانه در طی فرایند تولید
- ممانعت از ورود عوامل بیگانه در طی فرآیند تولید
- کنترل ها و آزمون های حین تولید با تمرکز بر محدود کردن سطوح میکروبی
- قرار دادن مراحلی برای کاهش سطوح میکروبی و استریلیزاسیون توسط فیلتراسیون
- کنترل آلودگی به اندوتوکسین و حضور باکتری ها دیگر (به جزء سویه مورد نیاز).

۸.۷.۲. عوامل بیگانه ویروسی و غیر متعارف

سلامت ویروسی هر فرآورده ژن درمانی باید تضمین گردد. آلودگی به ویروس های بیگانه و باقیمانده های ویروس هایی که در طی تولید مورد استفاده قرار می گیرد، نظیر ویروس های کمکی، باید حدالامکان حذف شوند. باکتریوفاژها آلودگی ویروسی مرتبط برای وکتورهای تولید شده در باکتری ها می باشند. در موارد استفاده از مواد بیولوژیک با منبع گونه های حیوانی مشکوک به TSE در فرایند تولید، باید تبعیت از "راهنمای کاهش خطر انتقال عوامل انسفالوپاتی اسفنجی شکل حیوانی" به اثبات برسد.

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

آزمون های دقیق بانک های سلولی و بذرها، محصولات حدواسط و نهایی برای حضور احتمالی ویروس باید مطابق اصول مندرج در دستورالعمل(ICH Q5A) (R1) انجام شود. در صورت لزوم، مطالعات حذف ویروسی باید در مراحل دیگر تولید نیز مورد بررسی قرار گیرد. علاوه بر این، مواد اولیه با منشاء بیولوژیک باید کاملا از این لحاظ، مورد ارزیابی قرار گیرند و یا توسط فرایندی تولید شوند که از حیث حذف ویروسهای داخلی و بیگانه معتبر شده اند.

از آنجاییکه امکان استفاده از مراحل حذف ویروسی در طی فرایند تولید برای انواع مختلف GTMP با محدودیت همراه است، سلامت ویروسی این فرآورده ها باید توسط ترکیبی از اقدامات از جمله مواردی که در ذیل آورده شده است، تضمین شود:

- انتخاب و کنترل مواد اولیه (از جمله بانکهای بذر و سلول)، معرف ها، مواد جانبی و تجهیزات
- اعمال اقداماتی جهت خروج عوامل بیگانه در طی فرایند تولید
- ممانعت از ورود عوامل بیگانه در طی فرآیند تولید
- در صورت امکان، به کار گیری مراحلی در طی فرایند تخلیص وکتور که ظرفیت حذف/ غیر فعال کردن ویروس های مرتبط را داشته باشد.

۹. منابع

۱- آیین نامه ثبت و ورود فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، ۱۳۹۳.
۲- ضوابط ثبت و ورود فراورده های بیولوژیک، سازمان غذا و داروی ایران، ۱۳۹۴.**(REG-DPNA-BIO-001)**
۳- راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دارای آزمودنی انسانی در جمهوری اسلامی ایران- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی،
۴- راهنمای اخلاقی کارآزمایی‌های بالینی، کمیته کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی،
۵- راهنمای اخلاقی پژوهش بر روی عضو و بافت، کمیته کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، انسانی
۶- راهنمای اخلاقی پژوهش‌های ژنتیک پزشکی، کمیته کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی،

عنوان	راهنمای فراورده های ژن درمانی		
شماره	GUI-DPNA-BIO-003	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۸/۱۲/۲۰
شماره بازنگری	۰۰	تاریخ اعتبار	۱۴۰۰/۱۲/۲۰

۷- راهنمای اخلاقی پژوهش با سلول‌های بنیادی، کمیته کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی،
۸- راهنمای اخلاقی پژوهش بر گامت و رویان، کمیته کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی،
۹- راهنمای کاربردی کارآزمایی بالینی مطلوب، ۱۳۹۵.
۱۰- راهنمای اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی، ۱۳۹۵.
11- راهنمای محققین در خصوص تدوین پروتکل مطالعات بالینی، ۱۳۹۵.
12- Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects 4 of gene therapy medicinal, WC500187020/2015.
13- FDA Guidance: Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products
14- FDA Guidance: ucm401869. Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products.
15- FDA Guidance: ucm072987. Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy.
16- FDA Guidance: ucm466625. Recommendations for Microbial Vectors used for Gene Therapy.
17- FDA Guidance: ucm072987. Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy.
18- FDA Guidance: ucm072961. Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors.
19- Consultation Document, Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products, European Commission, 2015.
20- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EUROPEAN COMMISSION, 2012.
21- Guideline on the Quality, Non-Clinical and Clinical Aspects 4 of Gene Therapy Medicinal Products, EMA/Cat/80183/2014.
22- Quality of Biotechnological Products, ICH Q5A.
23- Ph. Eur., General Texts 5.1.7., Viral Safety, Heat Treatment Conditions.
24- European Pharmacopoeia, General Chapter, Raw Materials.
25- Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products, EMA/CHMP/BWP/457920/2012 Rev 1.
26- Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological /Biological Products, ICH Q5D.
27- Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, ICH Q6B.
28- Ph.Eur. Monograph 5.14 Gene Transfer Medicinal Products for Human Use.
29- Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process, ICH Q5E.
30- Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological /Biological Entities), ICH Q11.
31- FDA Regulation of Clinical Applications of CRISPR-CAS Gene-Editing Technolog, Grant EV., Food Drug Law J. 2016;71(4):608-33.
32- Mitochondrial Replacement Therapy and the Regulation of Reproductive Genetic Technologies in the United States, ZhaoB., 2017: 15 *D*uke *L*aw & *T*echnology *R*eview 121-138.