

ضابطه بررسی کارشناسی فراورده های جدید دارویی و بیولوژیک در سازمان غذا و دارو			عنوان
۱۳۹۹/۰۵/۰۱	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-003	شماره
۱۴۰۱/۰۵/۰۱	تاریخ اعتبار	00	شماره بازنگری
		۷	تعداد صفحات



## فهرست مندرجات

۱. هدف
۲. دامنه کاربرد
۳. مسئولیت ها
۴. روش اجرا
۵. منابع
۶. پیوست ها

محمد باقر محمدی  
رئیس سازمان غذا و دارو

## ۱. هدف

عطف به تبصره ۶ ماده ۱۴ قانون مربوط به مقررات امور پزشکی و دارویی و مواد خوردنی و آشامیدنی با اصلاحات مصوب ۱۳۶۷ و با توجه به ضرورت بررسی فرآورده های جدید دارویی و بیولوژیک که احتمال اثر بخشی آنها در اندیکاسیون های مختلف از جمله بیماری COVID-19 وجود دارد، به منظور شفاف سازی روند بررسی های کارشناسی سازمان غذا و دارو مراحل و الزامات مربوطه به نحوه بررسی فرآورده های جدید در این سند ارائه می گردد.

## ۲. محدوده کاربرد

محدوده کاربرد این ضابطه شامل داروهایی است که برای اولین بار در دنیا در کشور ایران قرار است تولید شوند

## ۳. مسئولیت ها

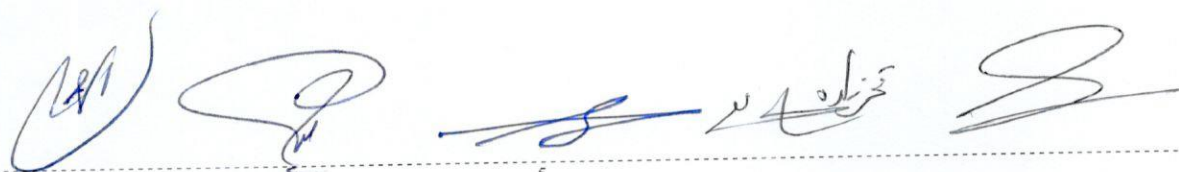
مسئولیت اجرای این سند بر عهده ادارات زیر مجموعه اداره دارو شامل اداره بررسی و صدور پروانه ها، اداره فرآورده های بیولوژیک، اداره بازرسی فنی، اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی، کارگروه شورای بررسی و تدوین دارو ها و اداره کل آزمایشگاه های کنترل غذا و دارو می باشد.

## ۴. روش اجرا

۱. ارائه درخواست از سوی شرکت دارویی به اداره کل نظارت بر دارو و مواد تحت کنترل
  - ۱.۱ بر اساس ضوابط جاری در خواست اولیه از سوی شرکت هایی پذیرفته می شود که از این سازمان مجوز فعالیت دریافت نموده باشند.
  - ۱.۲ شرکت متقاضی می بایست از امکانات مالی و یا اسپانسر (بشتیان مالی) مناسب برای انجام پروژه برخوردار باشد
  - ۱.۳ شرکت متقاضی می بایست تیم کارشناسی خود را برای اجرای فرایند های تحقیقاتی و تولید و کنترل (به انضمام فهرست اسامی با ذکر تحصیلات و سوابق کار) به اداره کل دارو معرفی نماید.
  - ۱.۴ مسئول فنی واجد شرایط (با اخذ پروانه مطابق ضوابط) باید توسط شرکت به اداره کل دارو معرفی شود.



۲. ارائه تمامی مستندات مربوط به فعالیت های صورت گرفته در زمینه تحقیق و توسعه فراورده مورد نظر توسط شرکت بانضمام فرم تکمیل شده اطلاعات اولیه ( پیوست یک)
۳. بررسی مستندات ارائه شده در اولین فرصت توسط اداره تخصصی مربوطه
۴. تشکیل جلسه کارشناسی مشترک بین ادارات ذیربط سازمان غذا و دارو و شرکت متقاضی با موضوع بررسی مستندات ارائه شده توسط شرکت در زمینه اثر بخشی فراورده و آشنایی با فرایند تولید و کنترل ( Pre IND Meeting). لازم به ذکر است اداره کل دارو حسب لزوم از صاحب نظران ذیربط دیگر جهت حضور در این جلسه دعوت بعمل خواهد آورد.
۵. معرفی شرایط تولید و کنترل مطابق اصول GMP توسط متقاضی بصورت مستقل و یا در قالب تولید قرار دادی با ارائه تفاهم نامه مرتبط
۶. ارائه حداقل مستندات تولید و کنترل اولیه مطابق الگوی مستندات ارائه شده (پیوست دو)، توسط شرکت به منظور انجام بررسی کارشناسی
  - ۶.۱ نتایج آنالیزهای کیفی و پایداری در این مرحله در حداقل حجم پایلوت قابل ارزیابی خواهد بود و نتایج مربوط به نمونه های آزمایشگاهی تنها برای اثبات ادعا و پیش بینی نتایج مورد استناد می باشد.
  - ۶.۲ با توجه به لزوم تکمیل پرونده نهایی فراورده در قالب استاندارد CTD، پیشنهاد می شود مستندات و مدارک ارسالی از ابتدا در قالب الگوی CTD ارائه شود. بدیهی است پرونده فراورده به موازات طی نمودن مراحل تولید، کنترل و بررسی کارشناسی توسط شرکت تکمیل می گردد.
۷. ارائه نمونه فراورده تولید شده در شرایط GMP و حداقل حجم پایلوت توسط شرکت به منظور بررسی توسط اداره کل آزمایشگاه های مرجع کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی
۸. ارائه مستندات غیر بالینی مطابق راهنمای مربوطه و بر اساس فهرست پیوست توسط شرکت به منظور انجام بررسی کارشناسی
۹. گزارش نتایج بررسی های کارشناسی مستندات کیفی و غیر بالینی توسط اداره تخصصی مربوطه به اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی
۱۰. ارائه پروتکل مطالعه بالینی به همراه ضوابط و سایر مستندات لازم توسط شرکت پس از تایید مستندات کیفی و پیش بالینی ارائه شده در مراحل قبلی و اطمینان از قابل قبول بودن پروفایل ایمنی فراورده برای ورود به فاز مطالعات انسانی



در حالت کلی انجام کارآزمایی های بالینی فاز ۳-۱ برای داروهای موضوع این دستورالعمل الزامیست. در عین حال در مورد داروهایی که سوابق مطالعات انسانی قبلی برای آنها وجود داشته است و یا در اندیکاسیون جدید/جمعیت جدید مورد بررسی قرار می گیرند، ارائه تمام سوابق مطالعات پیش بالینی و بالینی انجام شده در قالب بروشور محقق (Investigator Brochure) جهت تصمیم گیری اداره کل دارو در مورد فازشروع مطالعه بالینی ضرورت است. در این ارتباط حسب تشخیص اداره کل دارو ممکن است شروع مطالعه بالینی از فازهای ۲ یا ۳ بوده و یا پس از انجام مطالعه بالینی فاز ۱ به طور مستقیم فرآورده وارد فاز ۳ مطالعه بالینی شود. پس از ارائه بروشور محقق توسط شرکت و اعلام نظر اداره کل دارو در خصوص فازشروع مطالعه بالینی، مستندات لازم جهت صدور مجوز شروع مطالعه بالینی (CTA) و سایر ملاحظات مربوط به این مطالعات بر اساس موارد اعلام شده در دستورالعمل های اداره کل دارو در ارتباط با انجام مطالعات بالینی خواهد بود.

۱۱. بررسی کارشناسی مستندات مطالعه بالینی و صدور مجوز انجام مطالعه (CTA) توسط اداره کل دارو (پس از تایید مستندات پیش بالینی و تصویب پروتکل مطالعه توسط کمیته مطالعات بالینی):

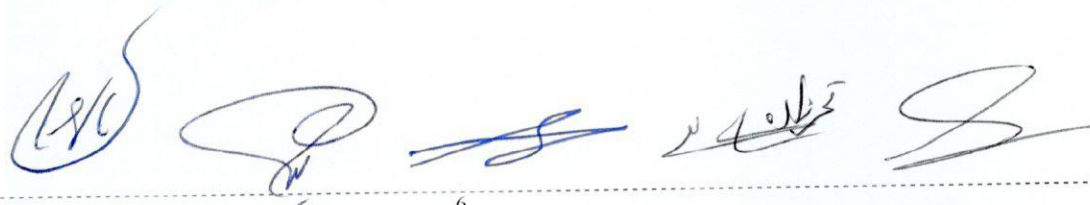
۱۱.۱ مطالعات بالینی بایستی بر مبنای راهنمای کارآزمایی بالینی مطلوب در ایران (IR GCP) اداره کل دارو و با رعایت دستورالعمل های کشوری اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی انجام شوند.

۱۱.۲ مطالعات بالینی مربوط به داروهایی که اولین بار در ایران/جهان تولید می شوند در این مرحله صرفاً به عنوان مطالعه اکتشافی (Exploratory) تلقی شده و بهره برداری تجاری از نتایج آنها مستلزم انجام مطالعات تاییدکننده (Confirmatory) بر حسب تشخیص ضرورت از سوی اداره کل دارو و رعایت الزامات ثبت فرآورده می باشد.

۱۱.۳ مطالعات بالینی مربوط به داروهای بیوسیمیلار تولید داخل در اندیکاسیون COVID-19 جایگزین مطالعات بالینی مقایسه ای با فرآورده برند اصلی در اندیکاسیون مورد تایید فرآورده نمی باشد.

۱۲. ارائه گزارشات پیشرفت (در صورت درخواست اداره کل دارو)، گزارش میانی و گزارش پایانی مطالعه بالینی توسط شرکت به اداره کل دارو و بررسی و اعلام نظر توسط کمیته مطالعات بالینی.

۱۳. ارجاع پرونده به کارگروه بررسی و تدوین فهرست دارویی جهت بررسی ورود فرآورده به فهرست رسمی دارو های ایران (در صورت تکمیل بررسی های قبلی و تأیید مطالعات بالینی)





فرم ارائه اطلاعات اولیه ( در سربرگ شرکت تهیه و با مهر و امضا شرکت ارائه گردد)	
نوع فراورده ( شیمیایی / بیولوژیک )	
اثر درمانی مد نظر:	
توضیح در مورد مواد موثره شامل اجزا و فرمول شیمیایی ماده موثره	
توضیح در مورد ترکیب مواد جانبی	
توضیح در مورد مکانیسم اثر	
توضیح در مورد عوارض جانبی و ایمنی محصول	
شواهد و مستندات علمی <input type="checkbox"/> دارد ( مستندات پیوست شود) <input type="checkbox"/> ندارد	
گزارش سوابق تحقیقات صورت گرفته در زمینه تولید (مستندات پیوست شود)	
آزمون های انجام شده توسط سازنده <input type="checkbox"/> مطالعه <i>in vitro</i> (مستندات پیوست شود) <input type="checkbox"/> مطالعات حیوانی ( <i>In vivo</i> ) (مستندات پیوست شود) <input type="checkbox"/> کارآزمایی بالینی (مستندات پیوست شود)	

Handwritten signatures and stamps at the bottom of the page.



۱۴. ارائه پرونده نهایی دارو در قالب CTD توسط شرکت پس از ورود فراورده به فهرست رسمی داروهای

ایران

۱۵. طرح موضوع صدور پروانه ثبت فراورده در کمیسیون قانونی تشخیص پس از تکمیل مراحل فوق و اعلام

رای کمیسیون به شرکت

#### ۵. منابع

= قانون مربوط به مقررات امور پزشکی و دارویی و مواد خوردنی و آشامیدنی با اصلاحات مصوب ۱۳۶۷/

تبصره ۶ ماده ۱۴

- آئین نامه ها ، راهنما ها و ضوابط مصوب اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل

- 21CFR 312.23(Code of federal regulation title 1 , volume 5- part 31- Investigational New Drug Application ,Section 31.23-IND content and format)

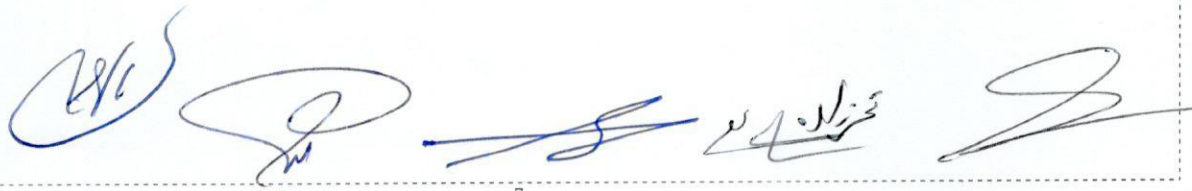
-FDA(CEDRE/CBER) Guideline for industry, content and format of investigational new drug application (INDs) for phase I studies of drug 1995

- Guideline for industry's investigator and reviewers exploratory IND studies 2006

#### ۶. پیوست ها

- فرم اطلاعات اولیه به شماره FRM-DPNA-BIO-024



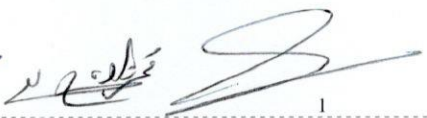
- فرم الگوی مستندات به شماره FRM-DPNA-BIO-025



فرم الگوی مستندات			عنوان فرم
ضابطه روند بررسی کارشناسی فرآورده های جدید دارویی و بیولوژیک در سازمان غذا و دارو			عنوان سند مرتبط
۱۳۹۹/۰۵/۰۱	تاریخ شروع اجراء	FRM-DPNA-BIO-025	شماره
۱۴۰۱/۰۵/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری
			تعداد صفحات
			۴

تاریخچه بازنگری

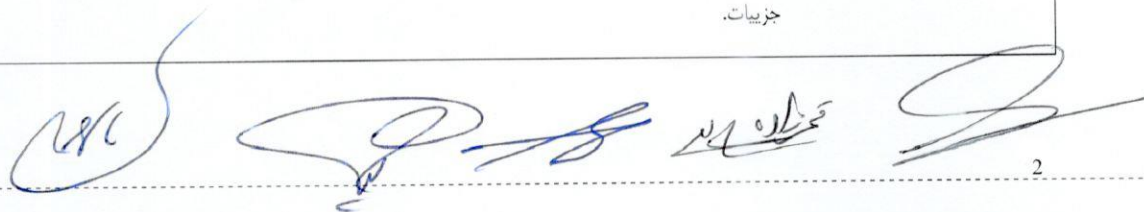
صفحات	شرح مختصر بازنگری	تاریخ بازنگری	شماره بازنگری

اطلاعات مربوط به داده های تولید و کنترل برای آغاز فاز ۱ مطالعات بالینی و خلاصه گزارش سم شناختی بر اساس مطالعات تکمیل شده حیوانی پیش از شروع مطالعه روی انسان در قالب زیر باید ارائه شود:

محتوا و قالب مستندات برای داروی تحقیقاتی جدید
<b>۱. صفحه کاور</b> (شامل نام، نشانی، اطلاعات حامی مالی، تاریخ درخواست، نام داروی تحقیقاتی جدید، تعهدی مبنی بر عدم آغاز تحقیقات بالینی تا پیش از تأیید اولیه، نام و سمت شخص مسؤول پایش انجام و پیشرفت مطالعه بالینی)
<b>۲. فهرست</b>
<b>۳. مقدمه و برنامه کلی تحقیق:</b> (شامل نام دارو، دسته دارویی، ساختار شیمیایی (در صورت شناخته شده بودن)، فرمولاسیون شکل دارویی، راه تجویز، اهداف کلی و مدت برنامه ریزی شده برای کارآزمایی بالینی؛ در صورت موجود بودن، سوابق قبلی کاربرد دارو در انسان، اعلام کشورهای که دارو قبلاً در آنها مصرف شده یا از بازار دارویی و یا در فاز تحقیقاتی جمع آوری شده است. خلاصه ای از اثرات فارماکولوژیک و سم شناسی دارو در حیوانات و تا حد شناخته شده در انسان؛ خلاصه ای از فارماکوکینتیک و <b>biological disposition</b> در حیوانات و تا حد شناخته شده در انسان؛ خلاصه ای از ایمنی و اثربخشی در انسان با استناد به مطالعات بالینی قبلی؛ توصیف خطرات و عوارض جانبی احتمالی قابل پیش بینی بر اساس تجربه قبلی با دارو یا داروهای مرتبط) توصیف مختصر طرح تحقیقاتی شامل: (۱) دلیل انتخاب دارو برای مطالعه، (۲) مورد مصرفی که قرار است بررسی شود، (۳) مسیر کلی مطالعات، (۴) انواع کارآزمایی های بالینی که قرار است انجام شود، (۵) تعداد بیمارانی که تخمین زده می شود وارد مطالعه شوند، (۶) هر نوع احتمال خطر جدی قابل پیش بینی بر پایه داده های سم شناسی حیوانی یا کارآزمایی های قبلی با این دارو یا داروهای مشابه در انسان).
<b>۴. اطلاعات شیمی، تولید و کنترل (CMC)</b> شامل اطلاعات مربوط به شناسایی و تعیین هویت، کیفیت، خلوص و قدرت داروی تحقیقاتی. میزان اطلاعاتی که لازم است ارائه شود بسته به فاز مطالعه، طول دوره مطالعه، و شکل دارویی متفاوت خواهد بود. <b>drug substance</b> ✓ i- توصیف دارو و ساختار شیمیایی آن ii- خواص شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیک ماده موثره، منشأ، دسته درمانی iii- نام و نشانی تولید کننده iv- روش تولید ماده موثره شامل فهرست واکنشگرها، حلالها، کاتالیست ها و مراحل خالص سازی. فلودیاگرام کامل با ذکر جزئیات.

تعداد ۲



- v. محدوده های قابل قبول و روشهای آنالیز برای تعیین هویت، قدرت، کیفیت و خلوص ماده موثره. کپی گواهی آنالیز همراه با داده های مرتبط (مانند طیف زیر قرمز، کروماتوگرام های HPLC برای اطمینان از سطح خلوص و میزان ناخالصی ها).  
معتبرسازی روش های آنالیز در مراحل اول نیاز نیست. ولی در برخی موارد برای اطمینان از ایمنی در فاز ۱ ممکن است  
معتبرسازی لازم باشد.
- vi. اطلاعات لازم برای اطمینان از پایدار بودن دارو در طول مطالعات سم شناختی و بالینی (توصیف مختصری از مطالعه پایداری انجام شده و روش های آزمایش)

### drug product ✓

- i. فهرست تمام اجزای به کار رفته چه مواردی که در فرآورده نهایی هستند و چه آنهایی که باقی نمی ماندند. برای مواد کمی جدید<sup>1</sup> اطلاعات بیشتری لازم است؛ گرید و کیفیت مواد کمی (به عنوان مثال نوع فارماکوپه) ذکر شود.
- ii. ترکیب کمی
- iii. نام و تشریح تولید کننده
- iv. روش تولید (شامل روش سترون سازی در صورت لزوم) و بسته بندی
- v. شرح بسته بندی
- vi. محدوده های قابل قبول و روشهای آنالیز برای اطمینان از هویت، قدرت، کیفیت و خلوص محصول دارویی. برگ آنالیز سری ساختی که در مطالعات بالینی بکار خواهد رفت.
- vii. اطلاعات پایداری فرآورده حین فاز سم شناختی و مطالعات بالینی (یعنی از تاریخ ساخت تا تاریخ آخرین تجویز)
- viii. توصیف مختصر مطالعه پایداری و روش های آزمایش. شرح ظرف پیشنهادی و شرایط نگهداری. توضیح راجع به چگونگی ارزیابی پایداری محصول در طول مطالعات بالینی

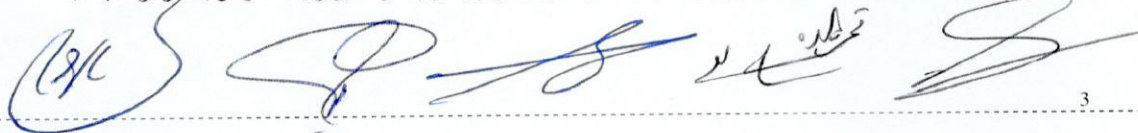
### ۱.۵. اطلاعات فارماکولوژی و توکسیکولوژی

مطالعات بنیادین ایمنی به منظور انتخاب یک دوز آغازین ایمن در انسان، ردیابی اندام هایی که ممکن است هدف سمیت دارو قرار گیرند، تخمین حاشیه ایمن میان دوز بالینی و دوز سمی دارو و پیش گویی پارامترهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک انجام می شود.

#### ✓ فارماکولوژی و توزیع دارو خلاصه ای در حد ۵ صفحه کافی است : شامل :

- i. -توصیف اثرات فارماکولوژیک و مکانیسم اثر دارو در حیوانات

Novel excipient<sup>1</sup>: ماده کمی که برای اولین بار در یک محصول دارویی یا در یک راه تجویز جدید استفاده می شود. ممکن است یک ماده شیمیایی جدید باشد یا یک ماده شناخته شده که قبلاً برای مصرف در انسان و یا در یک راه تجویز به خصوص به کار نرفته باشد.



ii - اطلاعات جذب - توزیع متابولیسم و دفع دارو

✓ **توکسیکولوژی :** خلاصه جامع شامل اثرات سم شناختی در حیوانات و در آزمایشات برون تن . بسته به ماهیت دارو و فاز تحقیق، این خلاصه باید نتایج آزمایشات سمیت حاد، تحت حاد و مزمن، تأثیر دارو بر روی تولید مثل و جنین در حال رشد، سمیت مرتبط با راه تجویز یا شرایط مصرف دارو (مثلاً راه استنشاقی، جلدی، داخل چشمی...) و هر مطالعه برون تن انجام شده برای ارزیابی سمیت دارو را دربر گیرد. لزومی به ارایه تک تک موارد نیست. ۱۲۰ روز پس از شروع مطالعات انسانی هر تغییری در خلاصه فوق ایجاد شده بود باید در قالب یک مستند به روز رسانی شده اطلاع داده شود.

۱۰-۱۵ صفحه شامل موارد زیر کافی است:

- i. خلاصه ای از طراحی کارآزمایی ها و هر گونه انحراف از آن. تاریخ انجام کار آزمایی ها.
- ii. نمایش سیستماتیک یافته های مطالعات سم شناختی حیوانی و توکسیکوکینتیک. فرمت این بخش از اطلاعات از زاویه " مرور سیستمها " باشد . ( یعنی : CNS، قلبی عروقی، ریوی، گوارشی، کلیوی، کبدی، ادراری تناسلی، هماتوپیتیک و ایمونولوژی، و پوستی. ) اگر تأثیر دارو روی سیستم خاصی از بدن بررسی نشده، این مورد باید مشخص و توضیح داده شود. یافته هایی که منطقیاً نشانه احتمالی خطر برای انسان باشد باید مشخص و برجسته شود.
- iii. هویت و مهارتهای (qualification) افرادی که داده های مطالعات حیوانی را ارزیابی و بر بی خطری شروع مطالعات انسانی صحه گذارده اند.
- iv. محل انجام مطالعات حیوانی و محل نگهداری مستندات این مطالعات برای بازرسی احتمالی
- v. اظهارنامه انجام مطالعات بر اساس GLP

✓ **توکسیکولوژی :جدول کلیه داده ها**

✓ **توکسیکولوژی : گواهی GLP**

