

۱- هدف:

هدف از تدوین این ضابطه ارائه ویژگیهای لازم برای تاسیس یک "مرکز جهت انجام مطالعات هم ارزی زیستی" که از این پس "مرکز" نامیده می شود، و همچنین چگونگی احراز صلاحیت مجریان حقیقی در زمینه انجام این مطالعات می باشد.

۲- دامنه کاربرد:

- اداره ثبت و صدور پروانه ، اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل
- اداره بازرسی فنی، اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل
- شبکه کشوری آزمایشگاهی آزمایشگاه مرجع کنترل غذا و دارو
- آزمایشگاه داروی آزمایشگاه مرجع کنترل غذا و دارو

۳- مقدمه:

طبق ضابطه انجام مطالعات هم ارزی زیستی مورخ ۹۳/۱۰/۰۱ ، انجام مطالعات درون تن به منظور ارزیابی مقایسه ای فراهمی زیستی فرآورده های دارویی ژنریک و مرجع الزامی است. این مطالعات ترجیحا باید در مراکزی که به این منظور تاسیس شده انجام گردد. در این ضابطه ویژگیهای اختصاصی این مراکز (اعم از پرسنل شاغل، ویژگی بخشها و فضاهای مورد نیاز ، مدارک و مستندات ضروری)، توضیح داده شده است. درخصوص دریافت پروانه فعالیت ، پروانه مسئول فنی و مدارک لازم برای اشخاص حقیقی و حقوقی متقاضی تاسیس این مراکز لازم است به آئین نامه تاسیس و تایید صلاحیت آزمایشگاههای مجاز و همکار کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی ابلاغیه شماره ۱۰۱۱/۱۰۲۹/د مورخ ۱۴۰۰/۰۵/۱۰ (آدرس زیر) مراجعه شود:

<https://fdlabnet.fda.gov.ir>

۴- تعاریف:

- **هم ارزی زیستی (Bioequivalency):** مطالعات مورد نیاز برای اثبات هم ارزی زیستی داروی ژنریک اختصاصی با داروی مرجع می باشد.
- **فراهمی زیستی (Bioavailability):** میزان دارویی که جذب شده و به گردش خون سیستمیک می رسد.
- **Good Laboratory Practice (GLP):** شرایط بهینه آزمایشگاهی
- **Good Clinical Practice (GCP):** شرایط بهینه انجام مطالعات بالینی
- **مرکز:** محلی که در آن مطالعات هم ارزی زیستی، انجام می شود.

تهران روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، نبش خیابان شهید وحید نظری، سازمان غذا و دارو
تلفن: ۹-۶۶۴۶۷۲۶۸ نمایر: ۶۶۴۶۹۱۲۲ کد پستی: ۱۳۱۴۷۱۵۳۱۱

- کمیته نظارت و بررسی مطالعات هم ارزی زیستی:** کمیته ای که به منظور تایید و نظارت بر انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها در اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل تشکیل می شود. اعضای کمیته شامل افراد زیر می باشد:
- مدیر کل امور دارو و مواد تحت کنترل یا معاون فنی اداره دارو (رئیس کمیته)
 - مدیر کل آزمایشگاه مرجع کنترل غذا و دارو
 - رئیس اداره ثبت و صدور پروانه (دبیر کمیته)
 - رئیس اداره بازرسی فنی
 - دو نفر کارشناس متخصص فارماسیوتیکس مستقر در اداره کل دارو
 - یک نفر کارشناس از آزمایشگاه مرجع کنترل غذا و دارو به پیشنهاد مدیر کل آزمایشگاه با سابقه بازرسی از آزمایشگاههای دارو و مراکز انجام مطالعات هم ارزی زیستی
 - حداقل ۳ نفر از اعضا هیات علمی دانشکده های داروسازی و یا اعضا انجمن بیوفارماسی فارماکوکینتیک ایران، دارای PhD فارماسیوتیکس و مسلط به مبحث بیوفارماسی و فارماکوکینتیک به انتخاب مدیر کل امور دارو و مواد تحت کنترل
 - یک نفر داروساز منتخب از سندیکای صاحبان صنایع دارویی بر حسب مورد

۵- پرسنل و کارکنان شاغل در مرکز:

- ۵-۱- مسئول فنی:** طبق آئین نامه تاسیس و تایید صلاحیت آزمایشگاههای مجاز و همکار کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی ابلاغیه شماره ۱۰۱/۱۰۲۹/د مورخ ۱۴۰۰/۰۵/۱۰، مسئول فنی دکتر داروساز با حداقل ۳ سال سابقه مرتبط و یا دکتر داروساز دارای مدرک PhD یکی از شاخه های داروسازی شامل فارماسیوتیکس، شیمی دارویی، کنترل دارو، فارماکولوژی، سم شناسی و تخصص بالینی با تجربه کافی در زمینه انجام این مطالعات و با تایید کمیته هم ارزی زیستی می باشد.
- توجه:** پروانه مسئول فنی توسط کمیته فنی اداره کل آزمایشگاههای مرجع کنترل غذا و دارو صادر می گردد. عدم تعارض منافع در خصوص مسئول فنی می بایست احراز گردد.

۵-۱-۱ شرح وظایف مسئول فنی :

- الف - نظارت کامل بر کلیه فعالیتهای مرکز از جمله امور مرتبط با واحد تضمین کیفیت
- ب - پاسخگویی به بازرسین هنگام بازرسی و رفع نواقص موجود در مرکز پس از انجام بازرسی
- ج - رسیدگی به شکایات و ثبت مستندات
- د - هماهنگی در خصوص آموزش پرسنل شاغل در مرکز در دوره های مرتبط به صورت ادواری
- هـ - انجام خود بازرسی به صورت ادواری و ثبت و بایگانی مستندات مرتبط
- و - نگهداری تعداد کافی نمونه از سری ساخت مورد استفاده در هر مطالعه هم ارزی زیستی به همراه نتایج آنالیز دارو حداقل به مدت ۱ سال پس از انقضا دارو.

تهران روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، نبش خیابان شهید وحید نظری، سازمان غذا و دارو

تلفن: ۹-۶۶۴۶۷۲۶۸ نمایر: ۶۶۴۶۹۱۲۲ کد پستی: ۱۳۱۴۷۱۵۳۱۱

ز - نگهداری یک نسخه از کلیه مدارک ، شامل پرسشنامه مطالعه هم ارزی زیستی ، نتایج نهایی مطالعه، پرونده ها، رضایت نامه ها، گزارش های بازرسی، گزارش بروز عوارض جانبی و هر مدرک دیگر مرتبط با مطالعه حداقل به مدت ۵ سال.

۵-۲- مجری طرح : دکتر داروساز دارای مدرک PhD فارماسیوتیکس ، با تجربه کافی در زمینه انجام مطالعات هم ارزی زیستی می باشد (منظور از تجربه ، مشارکت در حداقل سه مطالعه هم ارزی زیستی مورد تایید کمیته، می باشد). در صورت عدم احراز تجربه کافی، حضور مشاور بیوفارمسی و فارماکوکینتیک در تیم الزامی خواهد بود.

تبصره ۱: داروسازان دارای PhD رشته های شیمی دارویی، کنترل دارو ، فارماکولوژی ، سم شناسی و تخصص بالینی نیز می توانند در صورت حضور یک مشاور بیوفارمسی و فارماکوکینتیک در **تمام** مطالعات هم ارزی زیستی، به عنوان مجری طرح فعالیت نمایند.

تبصره ۲: در هر صورت صلاحیت مجری باید به تایید کمیته برسد.

تبصره ۳: مشاور بیوفارمسی و فارماکوکینتیک، داروساز دارای PhD فارماسیوتیکس که تایید گرایش وی توسط کمیته بر اساس ارسال مدارک شامل: صفحه اول و خلاصه پایان نامه PhD، مقالات و طرحها و پروژه های مرتبط با فارماکوکینتیک صورت می گیرد.

تبصره ۴: تشخیص ارتباط سابقه کاری متقاضی با مطالعات هم ارزی زیستی بر عهده کمیته نظارت و بررسی مطالعات هم ارزی زیستی می باشد. در صورت نیاز مصاحبه با فرد متقاضی توسط کمیته صورت می گیرد.

تبصره ۵ : مجری طرح و مسئول فنی مرکز در صورت احراز شرایط ، می تواند یک نفر باشد.

۵-۲-۱ شرح وظایف مجری:

الف -تهیه پرسشنامه مطالعه هم ارزی زیستی

ب - نظارت بر روند نمونه گیری از داوطلبین در کلیه مراحل خونگیری

ج - نظارت بر آنالیز و معتبرسازی روش آنالیز نمونه های بیولوژیک اخذ شده از داوطلبین

د - تهیه گزارش نهایی مطالعه هم ارزی زیستی

۵-۳- کارشناس آزمایشگاه : کارشناس مسلط به آنالیز دارو در نمونه های بیولوژیک و شیمیایی

تبصره: در روز خونگیری حضور یک پزشک و یک کارشناس با تجربه و مسلط به خونگیری، در محل مرکز الزامی است.

- نتایج آزمایش بررسی سلامت داوطلبین مجاز به ورود به مطالعه و فرم سلامت داوطلبین باید به تایید پزشک رسیده و ضمیمه گزارش نهایی باشد.

۶- حداقل بخشها و فضاهای مورد نیاز

۶-۱ یک فضای مناسب آزمایشگاهی برای نگهداری ، آماده سازی و آنالیز نمونه های جمع آوری شده از داوطلبین و

نگهداری مدارک و دستور العمل ها بر اساس اصول GLP

تهران روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، نبش خیابان شهید وحید نظری، سازمان غذا و دارو

تلفن: ۹-۶۶۴۶۷۲۶۸ نمابر: ۶۶۴۶۹۱۲۲ کد پستی: ۱۳۱۴۷۱۵۳۱۱

۶-۲ محلی مجزا برای نمونه گیری ، استقرار و صرف غذای داوطلبین (حداقل بین ۱۲-۲۴ نفر)
-توصیه می شود برای استراحت داوطلبین ، امکانات رفاهی (تخت یک طبقه یا مبل راحت) در نظر گرفته شود.
-در صورت داشتن قرارداد با یک مرکز بیمارستانی و درمانگاهی و انجام خونگیری در آن محل، نیازی به استقرار تخت در محل مرکز نمی باشد.
-رعایت اصول Good Clinical Practice (GCP) در محل نمونه گیری از داوطلبین ضروری می باشد.
-رعایت اصول Good Laboratory Practices (GLP) در فضای آنالیز نمونه ها بر اساس چک لیست مورد تایید آزمایشگاه مرجع کنترل غذا و دارو (آدرس زیر)، الزامی است:

- <https://fdlabnet.fda.gov.ir>

تبصره ۱: لازم است وسایل و داروهای کمکهای اولیه ضروری به ویژه تسهیلات و تجهیزات ضروری جهت احیای قلبی-عروقی (CPR) فرد داوطلب برای موارد ضروری در مرکز موجود باشد.
تبصره ۲: در صورت نیاز به استفاده از خدمات تخصصی در زمینه آنالیز دارو در نمونه های بیولوژیک، مرکز می تواند با آزمایشگاههای معتبر دیگری که توسط شبکه کشوری آزمایشگاهی تایید شده اند، با مسئولیت کامل خود ، برون سپاری خدمات نماید.
تبصره ۳: در صورت برون سپاری خدمات ، لازم است کلیه مستندات مرتبط با قرارداد فنی، همراه پرسشنامه به اداره کل دارو و مواد تحت کنترل ارائه گردد.
تبصره ۴: در صورتیکه شرکت تولید کننده دارو، متقاضی تاسیس مرکز انجام مطالعات هم ارزی زیستی باشد لازم است مجری و مشاور، فردی مستقل و جدا از پرسنل شاغل در شرکت باشند. ضمن اینکه در صورت تمایل به آنالیز نمونه های بیولوژیک در آزمایشگاههای کنترل کیفیت دارو در شرکت لازم است امکان انجام این کار به تایید اداره کل آزمایشگاههای مرجع کنترل غذا و دارو رسیده باشد.

۷- مدارک و مستندات الزامی جهت بازرسی ادواری

- ۱- پروانه فعالیت صادره از شبکه کشوری آزمایشگاهی
- ۲- پروانه مسئول فنی صادره از شبکه کشوری آزمایشگاهی
- ۳- قرارداد (ها) و یا تفاهم نامه (های) برون سپاری شده مرتبط با اجرای پروژه (ها)
- ۴- شرح وظایف روزرسانی شده کارکنان
- ۵- ثبت نمونه امضای کارکنان کلیدی
- ۶- دستورالعملهای اجرایی استاندارد (SOP) مرتبط با استقرار سیستم کنترل کیفیت بر اساس استانداردهای GLP

تهران روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، نبش خیابان شهید وحید نظری، سازمان غذا و دارو
تلفن: ۹-۶۶۴۶۷۲۶۸ نمایر: ۶۶۴۶۹۱۲۲ کد پستی: ۱۳۱۴۷۱۵۳۱۱

۷- دستورالعمل اجرائی استاندارد در خصوص مراقبت و ایمنی داوطلبین شرکت کننده در مطالعات، شامل قرارداد و یا تفاهم نامه منعقد شده با یک بیمارستان نزدیک برای موارد اورژانس

۸- مدارک (داده های) کنترل کیفی

۹- دستورالعمل اجرائی انجام مطالعات هم ارزی زیستی تدوین شده توسط شرکت

پروانه صادره توسط اداره کل آزمایشگاههای مرجع کنترل غذا و دارو به مدت ۳ سال اعتبار دارد.

۸- چگونگی احراز صلاحیت مجریان حقیقی در زمینه انجام مطالعات هم ارزی زیستی

چنانچه شخص حقیقی دکتر داروساز دارای PhD فارماسیوتیکس متقاضی فعالیت در زمینه انجام مطالعات هم ارزی زیستی باشند لازم است سابقه انجام مطالعات درون تن تایید شده داشته باشند.

تبصره ۱: صلاحیت شخص حقیقی باید به تایید کمیته برسد.

تبصره ۲: در صورت نداشتن سابقه، لازم است مجری تا بدست آوردن تبحر لازم در این زمینه، در حداقل سه مطالعه اول از حضور یک مشاور بیوفارماسی و فارماکوکینتیک با تجربه بهرمند گردد.

۸-۱ مدارک لازم برای دریافت تاییدیه صلاحیت مجریان حقیقی از کمیته هم ارزی زیستی

۱- درخواست کتبی متقاضی

۲- رزومه تحصیلی با اشاره بر مقالات مرتبط با انجام مطالعات هم ارزی زیستی، انجام معتبرسازی روشهای آنالیز و مطالعات مرتبط با بررسی فارماکوکینتیک دارو

۳- ارسال قرار داد با یک آزمایشگاه مورد تایید آزمایشگاه های مرجع کنترل غذا و دارو برای انجام آنالیز دارو

تبصره: در صورتیکه آزمایشگاه شرکت تولید کننده دارو، مورد تایید آزمایشگاه های مرجع کنترل غذا و دارو باشد و مجری مایل به انجام آنالیز در شرکت تولید کننده باشد، قرارداد مابین مجری و شرکت تولید کننده باید ارائه شود.

۴- ارسال قرارداد با محلی برای خونگیری از داوطلبین بر اساس بند ۶-۲ این ضابطه، در محل مورد تایید اداره کل دارو.

۹- مستندات مرتبط:

- ضوابط انجام مطالعات هم ارزی زیستی داروها ابلاغی مورخ ۹۳/۱۰/۰۱

- آئین نامه تاسیس و تایید صلاحیت آزمایشگاههای مجاز و همکار کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی ابلاغیه شماره

۱۴۰۰/۰۵/۱۰/۱۰۲۹ مورخ

۱۰- منابع:

1. WHO, WHO public inspection report (WHOPIR) : Bio-Equivalence Study (CRO): WWW. Who.int

تهران روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، نبش خیابان شهید وحید نظری، سازمان غذا و دارو

تلفن: ۹-۶۶۴۶۷۲۶۸ نمابر: ۶۶۴۶۹۱۲۲ کد پستی: ۱۳۱۴۷۱۵۳۱۱

شماره:
تاریخ:
پیوست:



2. Site FDA inspection Preparation Checklist v1.0 22 Nov.2010
3. European Medicines Agency : Guidance On Triggers For Inspections of Bioequivalence Trials, GCP inspector Working group (GCP IWG), EMA/244144/2013 Compliance and inspection

پیش نویس

تهران روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، نبش خیابان شهید وحید نظری، سازمان غذا و دارو
تلفن: ۹-۶۶۴۶۷۲۶۸ نمابر: ۶۶۴۶۹۱۲۲ کد پستی: ۱۳۱۴۷۱۵۳۱۱