**ضابطه ثبت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی**

**فهرست مطالب**

[1. هدف 4](#_Toc22471830)

[2. دامنه کاربرد 4](#_Toc22471831)

[3. مسئولیت ها 4](#_Toc22471832)

[4. تعاریف 4](#_Toc22471833)

[5. روش اجرا 5](#_Toc22471834)

[6. منابع 8](#_Toc22471835)

**جدول توزیع نسخ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | محل نگهداری | تعداد سند |
| نسخه اصلی | ریاست اداره بیولوژیک | 1 نسخه |
| نسخه کپی | واحد سیستم مدیریت کیفیت | 1 نسخه |

این نسخه، تحت کنترل و غیرقابل تغییر است.

هر گونه­ تغییر در این سند، باید بر اساس SOP-DPNA-GIO-002 انجام شود.

تعداد کل صفحات این ضابطه 8 صفحه می باشد.

**تاریخچه بازنگری**

**\*کارشناسان باید از معتبر بودن آخرین نسخه این سند اطمینان حاصل کنند.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **شماره بازنگري** | **تاريخ بازنگري** | **شرح مختصربازنگری** | **صفحات مورد بازنگري** |
| 1 | 10/09/1402 | با توجه به اهمیت فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی، این ضابطه مورخ 10/03/1402 از ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک (REG-DPNA-BIO-001) جدا و به صورت مجزا ارائه می گردد. | 8 |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

# هدف

این ضابطه به منظور اجرای آئین نامه ثبت دارو در سازمان غذا و دارو مصوب 17/10/93 تدوین شده است. مطابق قانون ورود و ساخت هر نوع دارو و يا فراورده بيولوژيك (مصوب 1334 و اصلاحیه 1367) و عرضه و فروش آنها در داخل كشور و يا صدور آن به خارج از كشور مستلزم اجازه قبلي از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشكي و اخذ پروانه و يا مجوز لازم مي باشد.

# دامنه کاربرد

فراورده‌هاي حاصل از سلول يا بافت انسانی كه اثربخشي فارماکولوژیک، ایمونولوژیک، متابولیک یا ترمیمی داشته باشند شامل این ضابطه می شوند و موارد زیر مشمول این ضابطه نمی گردند:

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)

# مسئولیت ها

لازم است این ضابطه توسط تمامی شرکت های فعال در زمینه تولید، واردات، توزیع و مصرف 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.

# تعاریف

فراورده مهندسي بافت: شامل بافت‌هاي طبیعی یا مهندسي شده، با یا بدون سلول است كه به منظور بازسازي، ترمیم يا جايگزيني بافت در انسان استفاده مي‌شود. منشا اين فراورده‌ها مي‌تواند انساني، حيواني و يا ترکیبی از آن ها باشد. سلول‌ها يا بافت‌ها ممكن است زنده يا غير زنده باشند. ممكن است اين فراورده ها حاوي ساير مواد مانند فراورده‌هاي سلولي، بيومولكول، بيومواد، مواد شيميايي، ماتريكس يا داربست (scaffold) باشند.

فراورده سلول درماني: فراورده سلول درماني مي‌تواند از سلول های زنده و به صورت اتولوگ (از سلول‌هاي خود فرد)، آلوژنیك (از سلول‌هاي فرد ديگر) يا زینوژنیك (سلول‌هاي حيواني) توليد شود که در طي فرايند فراوري تهيه مي‌شوند تا از راه‌هاي فارماكولوژيك، ايمونولوژيك، متابوليك یا ترمیمی جهت درمان، کنترل يا پيشگيري از بيماري‌ها در انسان استفاده شوند.

فراورده‌ ژن درماني: این فراورده‌ مي‌تواند از راه مداخلات ژنتيكي در سلولهاي انسان یا حيوان و به منظور درمان، کنترل يا پيشگيري از بيماري‌ها در انسان استفاده شود.

فراورده‌هاي تركيبي: فراورده‌هايي هستند كه علاوه بر سلول یا بافت يك يا بيشتر از يك نوع از تجهيزات پزشكي در فرمولاسيون نهايي آن استفاده شده باشد.

# روش اجرا

## کلیات

### 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.

### براي فراورده‌هاي بافت، سلول و ژن درمانی تركيبي، كه سلول يا بافت زنده به همراه تجهيزات پزشكي مي‌باشد، صرف نظر از نقش تجهيزات پزشكي به كار رفته بايد اندیکاسیونفراورده مبنای طبقه بندی فراورده باشد. چنانچه اندیکاسیونفراورده تركيبي فارماكولوژيك، ايمونولوژيك، متابوليك یا ترمیمی باشد صرف نظر از نقش تجهيزات پزشكي به كار رفته، فراورده مورد نظر ‌بيولوژيك در نظر گرفته مي‌شود.

### 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 فراورده های حاصل از بافت های انسانی سازمان غذا و دارو می باشد.

### فراورده های با حداقل دست ورزی (Minimal 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 اداره کل دارو نیاز به انجام مطالعات کارآزمایی بالینی ندارند. برخی انواع حداقل دست ورزی ها عبارتند از: جداسازی، تغلیظ یا تخلیص سلول ها؛ نگهداری در سرما (80- یا 196- درجه سانتی گراد)؛ خرد کردن؛ فریز کردن؛ غوطه ور کردن در آنتی بیوتیک؛ انجماد آنی یا شیشه ای؛ فیلتر کردن؛ لئوفیلیزه کردن؛ پرتودهی، شکل دهی؛ سانتریفوژکردن؛ 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) و نشاندارکردن لوکوسیت ها با مواد رادیواکتیو برای اهداف تشخیصی که اثر قابل توجهی بر خصوصیات بیولوژیک سلول ها ندارد. برای توضیحات بیشتر در خصوص این فراورده ها، به راهنمای حداقل دستورزی سلول ها، بافت ها و محصولات بر پایه سلول ویا بافت انسانی (GUI-DPNA-BIO-005) مراجعه شود**.**

### لازم است توسعه و تولید فراورده های ژن درمانی بر اساس معیارهای علمی و ریسک فاکتورهای تعیین شده از جمله میزان رپلیكاسیون ویروس ها و میكروارگانیسم های استفاده شده، میزان ادغام یا اینتگراسیون توالی ژنتیكی مورد استفاده در ژنوم بیمار، اونكوژنیسیتی، طول دوره اثربخشی فراورده و سایر الزاماتی که توسط سازمان های نظارتی بین المللی تدوین شده است، انجام شود. در مواردی که توسعه و ساخت برخی از اجزای فراورده ژن درمانی (مانند وکتور، سازه ی مورد نظر و غیره) در داخل کشور امكانپذیر نباشد، تولید کننده می تواند با در نظر گرفتن ریسک فاکتورها و الزامات یاد شده، مواردی را که تاییدیه FDA و یا EMA برای حداقل کارآزمایی بالینی دارد را مطابق با قوانین و مقررات این اداره کل وارد نماید. در اینگونه موارد لازم است تا به منظور اطمینان از کیفیت مواد وارداتی آزمایش های تائیدی توسط واردکننده انجام شود.

## الزامات و روند صدور مجوز تولید فراورده

### الزامات و روند کلی صدور مجوز ساخت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی باید مطابق با ضوابط ثبت فراورده های بیولوژیک (REG-DPNA-BIO-001) باشد.

### اخذ مجوز فعالیت شرکت برای شروع فعالیت از سوی كميسيون قانوني ماده 20 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 اداره بیولوژیک سازمان غذا و دارو، جهت تصویب به كميسيون قانوني ارجاع می شود. مدارک لازم مطابق با موارد مندرج در ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک (REG-DPNA-BIO-001) باید ارسال گردد.

### شركت متقاضي موظف به معرفی مسئول فني واجد شرايط قبل از شروع مراحل ثبت مي‌باشد.

#### مسئول فني باید دارای مدرك پایه دكتراي داروسازي یا دکترای پزشکی به علاوه دکترای تخصصی (Ph.D) در زمینه علوم زیستی مرتبط، یا دکترای تخصصی (Ph.D) در حوزه علوم زیستی مرتبط با سابقه کار در حوزه مربوطه باشد (ضابطه صدور پروانه مسئولین فنی شرکت های دارویی (POL-DPNA-RD-005)).

#### صلاحیت مسئول فني پس از ارزیابی مدارک و انجام مصاحبه باید به تایید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل برسد.

### شركت متقاضي موظف به اخذ موافقت اصولی جداگانه برای هر فراورده از سوی كميسيون قانوني ماده 20 و اداره بیولوژیک سازمان غذا و دارو می باشد.

### شركت متقاضی تولید فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی باید طي یک درخواست، به همراه تکمیل فرم درخواست ثبت، فرم خلاصه خصوصیات و خلاصه روند تولید فراورده، مراتب را جهت تعيين جایگاه فراورده در طبقه بندي فراورده‌هاي بافت، سلول و ژن درمانی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل سازمان غذا و دارو اعلام نمايد.

#### اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل موظف است ظرف مدت حداكثر يك ماه نتيجه درخواست را به شركت اعلام نماید.

#### اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل مي‌تواند خلاصه نتيجه اعلام شده را پس از حذف اطلاعات تجاري و محرمانه، جهت اطلاع عموم بر روي سايت قرار دهد.

### مراحل احداث واحد تولیدی و صدور پروانه تاسیس مطابق با ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک (REG-DPNA-BIO-001) است.

#### ضروری است محل تولید فراورده مطابق با اصول GMP و cGTP باشد. هم چنین ساخت قراردادی فراورده ها مطابق با ضابطه تولید و کنترل قراردادی محصولات بیولوژیک (REG-DPNA-BIO-004) مجاز می باشد.

### 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 (REG-DPNA-BIO-001) آورده شده است. مرحله تعیین شایستگی اهداکننده و برداشت بافت باید بر اساس استانداردهای cGTP و راهنماهای مربوطه باشد.

#### در صورتی که مطالعات غیر بالینی و بالینی فرمولاسیون نهایی یک فراورده انجام شده و داده های معتبر موجود باشد، سازندگان می توانند این اطلاعات را به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه نمایند. در صورت لزوم انجام و یا تکرار مطالعات غیر بالینی و بالینی، ارائه مستندات لازم و تایید درخواست توسط اداره بیولوژیک و اداره مطالعات بالینی الزامی است.

### حداکثر پس از 4 ماه از شروع بررسی کارشناسی مطالعات غیربالینی 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 مجددا آغاز شود.

### جهت تولید سری ساخت مورد استفاده در مطالعات کارآزمایی بالینی به ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک (REG-DPNA-BIO-001) مراجعه شود. شرکت موظف است در این مدت نمونه فراورده نهایی را جهت اخذ تایید آزمایشگاه و مجوز آزادسازی به آزمایشگاه مرجع سازمان غذا و دارو ارسال کند. به دلیل ماهیت متغیر و در برخی از موارد پایداری کوتاه مدت (بعنوان مثال کمتر از 24 ساعت) فراورده های این حوزه، ممکن است رویه متفاوتی برای مجوز آزادسازی این محصولات در نظر گرفته شود. هم چنین بروشور و بسته بندی محصول نهایی می بایست مورد تایید سازمان غذا و دارو قرار گیرد.

### در راستای تسریع روند بررسی فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی و به منظور تشویق شرکت های دانش بنیان و نوپای سلولی، متولیان طرح های پژوهشی دارای کد اخلاق دانشگاه تا پایان شهریور 1402، می توانند با ارائه تائیدیه مطالعات کیفی و پیش بالینی و کد اخلاق فراورده از دانشگاه محل انجام، همچنین تولید در شرایط GMP و تائید پروتکل انجام مطالعه بالینی توسط اداره مطالعات بالینی و با موافقت اداره بیولوژیک، تائیدیه مشروط (Conditional Approval) فراورده را اخذ کرده و فاز مطالعات بالینی را به صورت Ongoing انجام دهند.

### ثبت، تولید و واردات هر نوع فراورده منوط به وجود نام فراورده در فهرست رسمی دارو های ایران می باشد که در صورت گذراندن مراحل فوق نام INN فراورده وارد فهرست رسمی داروهای ایران می شود. 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. برای توضیحات بیشتر در این خصوص به ضابطه بررسی کارشناسی فراورده های جدید دارویی و بیولوژیک در سازمان غذا و دارو (REG-DPNA-BIO-003) مراجعه شود. سیستم کنترل کیفی تولید کننده فراورده از جمله انتخاب اهدا کنندهو رعایت استانداردها در تولید و آزمایشگاه های کنترل کیفیت فراورده باید توسط سازمان غذا و دارو تایید شود.

### برای ثبت فراورده وارداتی به ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک (REG-DPNA-BIO-001) و ضابطه صدور مجوز توزیع فراورده های بیولوژیک (REG-DPNA-BIO-002) مراجعه شود.

## پیگیری فراورده پس از ورود به بازار[[1]](#footnote-1)

### شرکت دارنده پروانه بايد برنامه مشخصي براي پيگيري فراورده از نظر كارايي و عوارض جانبي در زمان درخواست ثبت فراورده به همراه فرم خلاصه خصوصیات آن ارائه دهد.

### شرکت دارنده پروانه باید در صورت بروز عارضه جانبي ناشي از مصرف فراورده، اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل را مطلع نماید.

### در خصوص رديابي فراورده و عوارض جانبی، توليد كننده باید سيستمي طراحي و مستقر نمايد كه به وسيله آن هر فراورده و مواد خام مورد استفاده در تمام مراحل فراهم‌آوري، فراوري، بسته بندي، ذخيره و نگهداري و حمل و نقل به بيمارستان يا كلينيك درماني و استفاده در بیمار، از اهداکننده به بیمار و بالعکس قابل رديابي باشد. این سیستم باید قابل دسترسی توسط سازمان غذا و دارو باشد.

# منابع

آیین نامه ثبت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی مصوب 05/07/1393

ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک (REG-DPNA-BIO-001)

ضابطه صدور مجوز توزیع فراورده های بیولوژیک (REG-DPNA-BIO-002)

ضابطه بررسی کارشناسی فراورده های جدید دارویی و بیولوژیک در سازمان غذا و دارو (REG-DPNA-BIO-003)

ضابطه تولید و کنترل قراردادی محصولات بیولوژیک (REG-DPNA-BIO-004)

ضابطه تولید داروهای بیولوژیک و شیمیایی در خطوط مشترک (REG-DPNA-GIO-006)

راهنمای حداقل دستورزی سلول ها، بافت ها و محصولات بر پایه سلول ویا بافت انسانی (GUI-DPNA-BIO-005)

1. Pharmacovigilance [↑](#footnote-ref-1)