

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

فهرست

۳.....	1. تاریخچه بازنگری
۴.....	2. مقدمه
۴.....	۳. هدف
۴.....	۴. دامنه کاربرد
۴.....	۵. تعاریف
۶.....	6. متن اصلی
۲۷.....	۷. منابع

جدول توزیع نسخ

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

تعداد کل صفحات این مستند ۲۸ صفحه می باشد.

راهنمای مطالعات غیر بالینی فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

۲. مقدمه

توسعه و پیشرفت سریع در زمینه زیست شناسی، بیوتکنولوژی و پزشکی منجر به ظهور درمان های جدید و محصولات دارویی پیشرفته شده است. گروهی از این داروهای پیشرفته، محصولات دارویی با محتوای سلول های زنده هستند. محصولات دارویی مبتنی بر سلول با دارا بودن پتانسیل بالا در درمان بیماری های مختلف، در برطرف کردن نیازهای نوین پزشکی می توانند مؤثر واقع شوند.

توسعه محصولات دارویی مبتنی بر سلول، نیازمند تهیه اطلاعات گسترده از مراحل آزمایش ها پیش بالینی در مدل های حیوانی تا بررسی اثر دارو بروی انسان است. محصولات دارویی مبتنی بر سلول در روش های سلول درمانی، به منظور دستیابی به عملکرد مشخصی در بافت یا ارگان مورد نظر استفاده می شود. محصولات دارویی مبتنی بر سلول با توجه به منشأ، نوع سلول ها و پیچیدگی محصول متفاوت هستند. این سلول ها می توانند از سلول های بنیادی پیش ساز اولیه تا سلول های تمایز یافته با عملکردهای فیزیولوژیکی مشخص تشکیل شوند. منشأ سلول های استفاده شده در محصولات دارویی مبتنی بر سلول می تواند اتولوگ، آلوژن و یا سلول های دستکاری شده باشد. سلول ها ممکن است به تنهایی و یا همراه با مولکول های زیستی، شیمیایی و یا همراه با ساختارهایی مانند داربست سلولی مورد استفاده قرار گیرند.

جهت ارزیابی ایمنی و اثربخشی این فراورده ها لازم است تا پیش از ثبت فراورده، مطالعات غیر بالینی و کارآزمایی های بالینی انجام شود. آزمایش های غیر بالینی پیش نیاز ورود به مطالعه بالینی است و شامل کلیه مراحل آزمایش، مشخصه سازی، اثبات ادعا، مطالعه ایمونونویسیته و سلامت در حیوان قبل از شروع مطالعه در انسان است و به بیانی دیگر مطالعه غیر بالینی به کلیه آزمایشات *In vitro* و *In vivo* که قبل و در حین مطالعه بالینی یک فراورده انجام می شود اطلاق می گردد.

۳. هدف

هدف از تدوین این سند ارائه راهنمایی مشترک برای تهیه پروتکل و انجام مطالعه غیر بالینی حیوانی توسط سازندگان و نیز ارزیابی گزارشات مطالعات غیر بالینی به عنوان بخشی از فرایند ثبت در اداره کل دارو سازمان غذا و دارو است.

۴. دامنه کاربرد

کاربرد این سند در بررسی مطالعات غیر بالینی فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی، تعریف شده مطابق با ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک، پیوست شماره ۲ می باشد. این راهنما باید همراه با (راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی) و (راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات بر روی حیوانات آزمایشگاهی) ابلاغی سال ۱۳۹۷ و سایر راهنماهای مربوطه مورد استفاده قرار گیرد.

۵. تعاریف

مشخصه سازی (Characterization):

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

در طراحی و تفسیر مطالعات غیر بالینی بدلیل ماهیت بیولوژیک مواد آغازین، روش تولید و روش های آزمون باید مشخصه سازی شوند.

ادجوانت ها (Adjuvants) :

ادجوانت ها ممکن است در فرمولاسیون واکسن بکار رفته و یا همراه با آن تجویز شوند تا پاسخ ایمنی به یک آنتی ژن خاص را افزایش دهند. ادجوانت مورد استفاده در صورت وجود در فارماکوپه بایستی با آن مطابقت داشته و سمیت غیر قابل قبول نداشته باشد.

اصول بهینه بالینی (Good clinical practice) (GCP):

استاندارد اجرای مطالعات بالینی که شامل طراحی، اجرا، نظارت، خاتمه، بازرسی، تجزیه و تحلیل، گزارش و مستند سازی و آرسیو اطلاعات می باشد و تضمین می کند که مطالعات از نظر علمی و اخلاقی صحیح بوده و ویژگی های بالینی (تشخیص، درمان و یا پیشگیری) در محصول دارویی تحت بررسی قرار گرفته و مستند می شوند.

اصول بهینه ی آزمایشگاهی (Good laboratory practice) (GLP):

سیستم کیفیت مربوط به شرایطی که تحت آن مطالعات غیر بالینی و ایمنی محیطی برنامه ریزی، اجرا، پایش، ثبت، آرسیو و گزارش می شود. اصول GLP به عنوان مجموعه ای از ضوابط برای اطمینان از کیفیت، اعتبار، یکنواختی مطالعه، گزارش نتایج و ارزیابی داده ها می باشد.

اصول بهینه ی تولید (Good manufacturing practice) (GMP):

قسمتی از تضمین کیفیت می باشد که تضمین می کند محصولات به طور یکنواخت تولید و با توجه به استاندارد های کیفیت کنترل شده اند.

پوتنسی (Potency):

روشی است که به وسیله ی آن فعالیت بیولوژیک محصول با استفاده از یک روش تعیین مقدار مناسب، بر اساس ویژگی ها و خواص بیولوژیک مربوط به محصول اندازه گیری می شود.

مطالعه سمیت پیش بالینی (Preclinical toxicity study):

مطالعه طراحی شده با هدف اولیه ی نشان دادن ایمنی و تحمل واکسن می باشد. طراحی مطالعه سمیت پیش بالینی باید با معیار های ذکر شده در بخش طراحی مطالعه مورد نظر در کارآزمایی بالینی مطابقت داشته باشد.

مطالعات پیش بالینی سمیت باید در حدی باشد که اثرات سمی احتمالی واکسن را شناسائی و مشخص کند تا محقق به این نتیجه برسد واکسن برای ورود به تحقیقات بالینی بحد کافی سالم است.

مدل حیوانی مناسب (Relevant animal model):

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

مدلی می باشد که پاسخ ایمنی مشابه با پاسخ ایمنی که از انسان بعد از واکسیناسیون انتظار می رود را ایجاد می کند. در حالت ایده آل گونه انتخاب شده باید به ارگانسیم های بیماری زا و یا سموم در معرض حساس باشند. روش تجویز (Route of administration):

روشی است که به وسیله ی آن واکسن به میزبان داده می شود. راه های احتمالی تجویز فرآورده شامل: وریدی، عضلانی، زیر جلدی، داخل جلدی، دهانی، داخل بینی، واژینال، رکتال و.. می باشد.

۶. متن اصلی

با توجه به ماهیت فرآورده های بیولوژیک انجام مطالعه غیر بالینی برای ثبت و اخذ مجوز ورود به بازار کلیه فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی الزامی است. گزارش مطالعه باید در الگوی CTD به هنگام ثبت فرآورده ارائه شود. انجام مطالعه می بایست بر اساس پروتکل و مطابق موارد درخواستی در این سند صورت پذیرد و در صورت عدم انجام هربخش توجیه کافی ارائه شود. مطالعه باید در مرکز معتبر صورت گرفته و گزارش مطالعه همراه با نتایج عددی و جداول و محاسبات آماری مرتبط ارائه شود لذا بدون ارائه و تایید نتایج مطالعه غیر بالینی شروع مطالعه روی نمونه انسانی مجاز نمی باشد.

اهداف مطالعات غیر بالینی تعریف اثرات فارماکولوژیکی و سم شناسی نه فقط در آغاز مطالعات انسانی، بلکه در کل دوره مطالعه بالینی است. گاهی انجام ارزیابی غیر بالینی در زمان انجام یک تغییر در فرایند تولید و یا تغییر فرمولاسیون فرآورده و یا برای بررسی سلامت فرآورده و بدلیل نگرانی های مطرح شده در حین انجام فاز یک و یا دو مطالعه بالینی و یا نگرانی هایی که در ارتباط با فرآورده در مقالات مطرح شده است، لازم می باشد. در تمام موارد هنگامی که آزمون سلامت در حیوان انجام می شود، باید دلیل کافی برای انجام آن وجود داشته باشد و مطالعه باید منطبق با ضوابط ملی و بین المللی مربوط به حفاظت حیوانات، الزامات بایوسیفیتی (biosafety) و GLP بوده باشد. اگر در برخی شرایط انطباق کامل با اصول GLP امکان پذیر نباشد باید دلایل عدم انطباق مستند گردد. باید توجه داشت که عدم بروز سمیت در مطالعات حیوانی لزوماً به معنی سلامت در انسان نیست.

۶.۱. اصول GLP

طبق تعاریف نهادهای نظارتی بین المللی، عملیات آزمایشگاهی خوب یا GLP به عنوان یک سیستم کیفی در آزمایشگاه در رابطه با فرایندهای سازمانی است که، تحت نظارت آن مطالعات غیر بالینی با حفظ سلامت حیوان و محیط زیست، برنامه ریزی، انجام، نظارت، ثبت، بایگانی و گزارش می شوند.

هدف از اصول GLP، به دست آوردن اطلاعات پیرامون خصوصیات و ایمن بودن اجزای آزمایش برای انسان و محیط زیست است. این اصول، موجب ارتقا رشد آزمایش های کیفی و ارائه روش هایی برای اطمینان از مدیریت صحیح آزمایش های غیر بالینی است. اصول GLP، در حوزه محصولات دارویی، محصولات سموم دفع آفات، محصولات آرایشی، داروهای دامپزشکی، افزودنی های خوراکی و مواد صنعتی شیمیایی کاربرد دارد.

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

اصول GLP شامل مجموعه‌هایی از استانداردهایی است که، تضمین‌کننده‌ی کیفیت، قابل‌اعتماد بودن و درستی مطالعات غیر بالینی، قابل‌تأیید بودن نتیجه‌گیری‌ها و قابلیت ردیابی داده‌ها است. درواقع اصول GLP الزامات مربوط به مدیریت صحیح مطالعات ایمنی غیر بالینی را بیان می‌کند. این الزامات به محقق کمک می‌کند تا کار خود را مطابق با طرح علمی از پیش تعیین شده خود، انجام دهد. نقش اصول GLP در استانداردسازی و تعریف صحیح از طرح، اجراء، ثبت، گزارش دهی، نظارت و بایگانی فرایندها در مؤسسات تحقیقاتی است. اصول GLP به‌خودی‌خود مربوط به محتوای علمی یا فنی مطالعات نیست، و قصد ارزیابی ارزش علمی مطالعات را ندارد. و در حقیقت این الزامات به‌منظور برنامه‌ریزی مناسب، کنترل عملکرد تکنیک‌ها، ثبت همه مشاهدات، نظارت مناسب بر فعالیت‌ها، بایگانی کامل کلیه داده‌های خام و حذف منابع خطا است. اصول GLP در حوزه توسعه محصولات دارویی، فقط در مطالعات زیر کاربرد دارد:

- مطالعات غیر بالینی، که بیشتر شامل جنبه‌های تحلیلی این مطالعات بر روی حیوانات و یا در شرایط آزمایشگاهی است.
- مطالعاتی که پیرامون خصوصیات و ایمن بودن آزمایش، با توجه به سلامت انسان‌ها و یا محیط‌زیست طراحی شده باشند.
- مطالعاتی که هدفشان ثبت و یا صدور مجوز، برای ماده مورد آزمایش و محصولات مشتق شده از آن، از مراجع ثبت ملی است.
- اصول GLP، بر اهمیت پنج نکته در تحقیقات تأکید دارد که شامل موارد زیر می‌باشد؛
- منابع: سازمان، پرسنل، امکانات و تجهیزات
- مشخصات: اجزا و سیستم‌های آزمایش
- قوانین: برنامه‌های مطالعه (پروتکل‌ها)
- نتایج: گزارش نهایی
- تضمین کیفیت

۶.۱.۱. منابع (سازمان، پرسنل، امکانات و تجهیزات)

مقررات GLP نیاز به تعاریف روشنی از ساختار سازمان و مسئولیت‌های پرسنل دارد. این به آن معناست که نمودار سازمانی باید واقعیت نهاد را منعکس کند و مطالب آن به‌روز نگه‌داشته شود. نمودارهای سازمانی و توضیحات شغلی، نحوه عملکرد آزمایشگاه و روابط بین بخش‌ها و پست‌های مختلف را شرح می‌دهد. همچنین این اصول بر وجود کارکنان کافی برای انجام وظایف موردنیاز تأکید دارد. مسئولیت‌های پرسنل باید در شرح وظایف شان و قابلیت و صلاحیت ایشان در سوابق تحصیلی و آموزشی تعریف و ثبت شوند. همچنین به‌منظور ارتقا سطح مهارت‌های پرسنل، توصیه به آموزش کارکنان شده است. اصول GLP بر وجود امکانات و تجهیزات کافی و مناسب، به‌منظور انجام مطالعات تأکید دارد. طبق این اصول امکانات و تجهیزات باید به اندازه کافی موجود باشند، تا از بروز مشکلاتی مانند ازدحام درحین کار با تجهیزات، امکان آلودگی نمونه‌ها با یکدیگر و جابجایی نتایج آزمایشها جلوگیری شود. تمام تجهیزات باید مجهز به برنامه‌های اعتبار سنجی، کنترل کیفی، کالیبراسیون و

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

نگهداری مناسب باشند. ثبت سوابق استفاده و نگهداری تجهیزات با ذکر تاریخ دقیق، برای مطلع بودن از وضعیت تجهیزات امری ضروری است.

۶.۱.۲. مشخصات (اجزا و سیستم های آزمایش)

مطابق با اصول GLP شناخت هرچه بیشتر مواد و روشهای مورد استفاده در آزمایش به منظور انجام صحیح مطالعات، ضروری است به گونه ای که شناخت اطلاعات دقیق پیرامون خصوصیات اجزای شرکت کننده در آزمایش (اغلب یک ترکیب شیمیایی) و روشی که مطابق آن آزمایش (به صورت *in vitro* و یا استفاده از حیوانات آزمایشگاهی) الزامی می باشد. اطلاع از خصوصیات مانند هویت شیمیایی، ترکیبات تشکیل دهنده، غلظت، پایداری، ناخالصی ها اجزای آزمایش ضروری است. ثبت خصوصیات و مرجع (مانند: کد نامبر و پارمترهای بیولوژی و شیمیایی) اجزای آزمایش، تاریخ دریافت، تاریخ انقضا، مقادیر مورد استفاده در مطالعات ضروری است. خصوصیات روشهای نمونه گیری، دست ورزی و ذخیره سازی اجزای آزمایش به منظور یکسان سازی روشها، باید شناسایی و ثبت شود. ثبت روشها جلوگیری از آلودگی اجزای های شرکت کننده در آزمایش با مواد شیمیایی و دیگر عوامل خارجی (مانند باکتری، گرد و غبار، آب و غیره) که باعث ایجاد نتایج غلط در آزمایش می شوند، ضروری است. ظروف ذخیره سازی باید دارای اطلاعات شناسایی، تاریخ انقضا و روش ذخیره سازی باشد.

اصطلاح "سیستم تست" طیف وسیعی از امکانات را در بر می گیرد، که شامل تسهیلات فیزیکی/ شیمیایی و بیولوژیکی است. دستگاههایی که داده های فیزیکی/ شیمیایی تولید می کنند، باید از طراحی مناسب و ظرفیت کافی برخوردار باشند. تسهیلات بیولوژی شامل گیاهان، باکتریها، اندامها، سلولها و حیوانات هستند. سیستم آزمایشگاهی مورد استفاده در مطالعات پیش بالینی داورهای مبتنی بر سلول، اغلب بروی حیوان صورت می گیرد. شناخت جزئیاتی از جمله نژاد، وضعیت سلامتی و نرمال بودن شرایط بیولوژیکی حیوان، ضروری است. به ویژه خرید حیوانات سالم، به منظور جلوگیری از شیوع بیماریها مهم است. شرایط نگهداری حیوانات و شیوه ی آزمایش های انجام گرفته بر روی آنها، نه تنها نیازهای علمی مطالعات پیش بالینی را باید تامین کند، بلکه قانونی جهت کاهش آزار حیوانات در آن باید گنجانده شود.

۶.۱.۳. قوانین و پروتکل ها

پروتکل، طراحی مطالعات پیش بالینی را توصیف می کند که شامل مراحل مختلف آن، مواد و روشهای مورد استفاده به انضمام جدول زمان بندی کلی مطالعه است. بدلیل آن که پروتکل، اصلی ترین دستور العمل نحوه انجام مطالعه است می بایست محتویات و طراحی آن متناسب با آن هدف باشد. محتویات پروتکل شامل؛ عنوان و بیان هدف، مشخصات آیتهمای تست (نام شیمیایی مواد، کد نامبر، خصوصیات مواد، پایداری مواد)، نام و ادرس اسپانسر، نام مجری اصلی و پرسنل، تاریخ شروع و پایان مطالعه، چرایی انجام مطالعه، توجیهات انتخاب سیستم تست، توضیحات سیستم تست است.

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

طراحی مطالعات پیش بالینی شامل؛ مقدار دوزها و دفعات استفاده، انتخاب حیوان، فرمولاسیون، روشهای آماری، کنترل کیفی و تضمین کیفیت است. روشهای تحلیلی و جزئیات فنی در پروتکل ها بیان نمی شوند، بلکه به صورت کتبی در غالب SOP ها در آزمایشگاه در دسترس هستند.

۶.۱.۴. نتایج (گزارش نهایی)

گزارش نهایی شامل اطلاعاتی پیرامون هویت مطالعه، اجزای تست و اجزای مرجع، اطلاعات مربوط به اسپانسرها و تسهیلات آزمایش، بیانیه تضمین کیفیت و نتایج مطالعه است، که توسط مدیر مطالعه به منظور نشان دادن صحت اطلاعات و انطباق با اصول GLP، امضا و تاریخ گذاری می گردد. نتایج مطالعات شامل کلیه اطلاعات و داده های مورد نیاز در برنامه مطالعات پیش بالینی و محاسبات و خصوصیات آماری است، که مبنای تفسیر علمی مطالعات پیش بالینی است. تفاسیر و نتایج مطالعات علمی در گزارش نهایی آورده می شود. مواردی که اصلاح و یا حذف شده اند، باید در غالب بخشی به نام اصلاحات مشخص شده و توسط مدیر مطالعه امضا و تاریخ گذاری شود.

۶.۱.۵. تضمین کیفیت

واحد تضمین کیفیت (QA) بخشی از فرایند GLP است که به عنوان یک شاهد مستقل، نظارت بر کل فرایند تحقیقات پیش بالینی و تشکیلات مربوط به آن را اجرا می کند. به طور خاص، QA به عنوان یک سرویس کنترل مستقل، به مدیریت اطمینان می دهد که مطالعات مطابق با GLP انجام می شوند. QA باید تمام مراحل مطالعات غیر بالینی را مرور کند بطوریکه فعالیتهای برنامه ریزی، فعالیتهای مطالعات در حال انجام، فعالیتهای گزارش دهی و بایگانی آزمایشگاه را ممیزی / بازرسی کند. QA باید به کلیه سطوح سازمان مانند کارمندان، اسناد و روشها دسترسی داشته باشد و توسط یک مدیریت واحد پشتیبانی شود.

لازم است QA تمام گزارشات مطالعات آزمایشگاهی غیر بالینی تحت اصول GLP را، با استناد به پروتکل و اصلاحات آن، SOPها و داده های خام ممیزی کند. و در گزارش نهایی اظهارنامه ای مبنی بر انطباق پروژه با اصول GLP تنظیم گردد، و در آن دلیل واضح عدم انطباق موردی با اصول GLP ارائه گردد. این توضیحات باید شامل موارد انحراف به وجود آمده از قوانین GLP و تأثیرات احتمالی این انحرافات بر روی نتایج مطالعه باشد. تمام این موارد باید در غالب بیانیه تضمین کیفیت، با ذکر تاریخ ممیزی ارائه گردد

به این ترتیب، بیانیه QA بعنوان سند، اطمینان می دهد که:

- گزارش مطالعه کامل، دقیق و بازتابی از عملکرد و داده های مطالعه است.
- مطالعه مطابق اصول GLP انجام شده است.
- تمام یافته های ممیزی به طور قابل قبول، برطرف شده است.
- ادعای مدیر مطالعات در مورد انطباق مطالعه پیش بالینی با اصول GLP صحیح است.

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

۶.۲. مطالعات پیش بالینی

مطالعات پیش بالینی، مجموعه ای از مطالعات و آزمایش ها در چهارچوب توسعه محصولات دارویی است. این مطالعات به منظور اثبات ایده/اثر، تعیین دوز اولیه و روش تجویز، ارزیابی ریسک خطر داروهای جدیدی که در انسان استفاده می شوند، انجام می گیرد. مطالعات پیش بالینی باید به گونه ای طراحی شوند که محصولات دارویی سریع و با کمترین ریسک خطر از مرحله پیش بالینی به سمت آزمایشات بالینی هدایت گردند. برای این منظور مشارکت افراد، بیماران، تولید کنندگان، جوامع علمی و همچنین مراجع نظارتی نیازمنداست، تا سیر عملی این مسیر از نظر دارویی، اخلاقی (بدلیل کار با حیوانات) و قانونی توجیه پذیر باشد.

طبق قوانین و دستورالعمل های بین المللی اخلاقی، مانند بیانیه هلسینکی و کد نورنبرگ، انجام مطالعات حیوانی پیش از آزمایش های بالینی باید انجام شود. پیش از آغاز مطالعات بالینی در انسان، باید شواهد و مدارک قانع کننده ای از اثر بخشی محصول دارویی در مدل های آزمایشگاهی و حیوانی به دست آمده باشد. همچنین در مطالعات پیش بالینی پایبندی به اصولی همچون کاهش تعداد حیوانات مورد مطالعه، اصلاح پروتکل های استفاده شده بروری حیوانات آزمایشگاهی به منظور حمایت از حیوانات و در صورت امکان جایگزینی روشهای آزمایشگاهی بدون حیوان را ملزم میداند.

تمام مطالعات پیش بالینی درزمینه سنجش ایمنی و اثربخشی باید به شیوه ای طراحی شوند که دقت و صحت آزمایش های بالینی را پشتیبانی کنند. به دلیل آن که نتایج مطالعات پیش بالینی می تواند شرایط ورود به آزمایش های بالینی را مهیا کند باید از اعتبار بالا و قابلیت تکرارپذیری برخوردار باشند.

۶.۲.۱. صحت مطالعات پیش بالینی

تمام مطالعات پیش بالینی درزمینه سنجش ایمنی و اثربخشی باید به شیوه ای طراحی شوند که، دقت و صحت آزمایشات بالینی را پشتیبانی کنند. به دلیل آن که مطالعات پیش بالینی نماینده آزمایشات بالینی هستند، باید از اعتبار بالا و قابلیت تکرارپذیری برخوردار باشند.

مطالعات پیش بالینی همانند آزمایشات بالینی با عوامل مداخله گر بسیاری مانند سوگیری انتخابی (انتخاب غیر تصادفی افراد، گروه ها و داده ها به منظور تجزیه تحلیل آماری) و سوگیری انتشار (سوگیری ناشی از گرایش نویسندگان مقالات یا سردبیران مجلات به انتشار نتایج مثبت مطالعات) مواجه است. چندین دهه است که محققان به دنبال کاهش تأثیرات عوامل مداخله گر با استفاده از تکنیک هایی چون انتخاب تصادفی، ارزیابی داده های کور و توان آماری (نوعی آزمون آماری است که در آن رد کردن فرض صفر اشتباه می باشد و احتمال وقوع خطای نوع دوم را به حداقل می رساند) هستند. رعایت موارد بالا در مطالعات پیش بالینی به منظور پشتیبانی از آزمایشات بالینی است. بسیاری از گروه ها استانداردهایی را برای طراحی مطالعات پیش بالینی با هدف پشتیبانی از آزمایشات بالینی شرح داده اند. این معیارها شامل موارد زیر می باشد:

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

۱. محققان باید مطمئن باشند که مطالعاتشان از قدرت آماری کافی برخوردار است، به این منظور باید در مطالعات خود از کنترل‌های مناسب، انتخاب‌های تصادفی و کنترل کور استفاده کنند، و در صورت لزوم رابطه ای بین دوز دارویی و پاسخ برقرار کنند.
 ۲. محققان و حامیان مالی باید از شباهت مدل های استفاده شده در مطالعات پیش بالینی، با شرایط آزمایشات بالینی اطمینان حاصل کنند. به این منظور در ابتدا باید فنوتایپ بیماری را مشخص کنند، سپس منطبق ترین مدل حیوانی با انسان را انتخاب کنند، و در نهایت نتایج مطالعات پیش بالینی را با نتایج بالینی تطابق دهند. همچنین باید شواهدی در حمایت مکانیسم اثر درمانی دارو فراهم کنند.
 ۳. محققان و حامیان مالی باید صحت یافته های خود را باید با تکرار، بهینه سازی روش های آزمایشگاهی و انجام در بیش از یک مدل حیوانی تضمین کنند.
 ۴. محققان و حامیان مالی باید از قبل نوع مطالعات را گزارش دهند، و مشخص کنند که مطالعه پیش بالینی از نوع اکتشافی (مطالعاتی در باره فرضیه تولید یا اثبات ادعاهای علوم پایه است) و یا تأییدی (مطالعاتی است که به منظور حمایت از فرضیه ها و پروتکل های از پیش تعیین شده است) است. محققان در حوزه پیش بالینی تنها باید پس از مطالعات تأییدی، مدعی کاربرد بالینی محصول شوند.
- براساس هدف یا مکانیسم عمل محصول، بررسی پتانسیل ایجاد فارماکولوژی نامطلوب در مدل‌های حیوانی مناسب، مهم است. هدف از مطالعات سلامت فارماکولوژی آشکار کردن هرگونه اثر عملکردی روی سیستم‌های فیزیولوژی مهم است (مانند سیستم قلبی عروقی، تنفسی، و سیستم عصبی مرکزی). این شاخص‌های عملکردی ممکن است در مطالعات جداگانه یا ترکیبی در طراحی مطالعات سمیت و یا مطالعات بالینی بررسی شود. بررسی‌ها ممکن است فقط بر روی حیوان کامل انجام نشود و شامل استفاده از بافت های جداشده یا دیگر سیستم‌های آزمایش باشد.

۶.۲.۲. ایمنی و سلامت مطالعات پیش بالینی

در مطالعات پیش بالینی، ارزیابی ایمنی و سلامت محصول دارویی مبتنی بر سلول توسط مطالعات *invivo* و *invitro* صورت می گیرد. این مطالعات شامل بررسی خصوصیات سلولی، مطالعات حیوانی، مطالعات فارماکولوژی، مطالعات سم شناسی، مطالعات ایمنی شناسی و تومورزایی، است.

۶.۳. ارزیابی ریسک

خطر ناشی از تجویز داروی مبتنی بر سلول وابسته به منشأ سلول مورد استفاده، فرآیند تولید محصول، اجزای غیر سلولی و استفاده درمانی دارو است. تنوع محصولات دارویی مبتنی بر سلول می توان خطرات متفاوتی برای بیماران، پزشکی یا عموم مردم به همراه داشته باشد. بنابراین الزاماتی جهت کاهش عوامل خطرزا باید تنظیم گردد.

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

در ابتدای تولید محصول، بررسی ریسک اولیه بر اساس اطلاعات موجود درباره نوع محصول و استفاده آن انجام شود. داده‌های به دست آمده از ریسک اولیه جمع آوری و در طول چرخه عمر محصول به روز رسانی می‌شود، تا توصیف بهتری از تجزیه و تحلیل خطرات به دست بیاید. تجزیه و تحلیل کامل خطرات، برای تولید و توسعه محصول و مبنایی برای ایجاد مدیریت ریسک محصولات دارویی مورداستفاده در انسان است. از نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل خطرات در موارد زیر استفاده می‌شود:

- شناسایی عوامل خطر مرتبط با کیفیت و ایمنی محصول
 - تعیین اطلاعات مورد نیاز در طول توسعه غیر بالینی و بالینی.
 - نیاز به کاهش ریسک خطر
 - تعیین فعالیت‌های مدیریت ریسک پس از بازار در برنامه های مراقبت از دارو
- معیارهایی که در تخمین خطر مورداستفاده قرار می‌گیرند، شامل؛ منشا (آلوژن یا اتولوگ)، توانایی تکثیر و تمایز، توانایی ایجاد پاسخ ایمنی، سطوح دست ورزی، روشهای تزریق، محصولات ترکیبی حاصل از سلول و ملکولهای فعال زیستی یا اجزای ساختاری.

۶.۴ جنبه های تولید محصول

جزء فعال داروی مبتنی بر سلول ((CBMP)، از سلول های حاصل از دست ورزی آزمایشگاهی و یا بافت، تشکیل شده است. مواد اضافه شده به جزء اصلی (مانند داربست، ماتریس، دستگاه، بیومواد، مولکول های زیستی و یا اجزای دیگر) هنگامیکه با این سلول ها ترکیب شوند بخشی از ماده فعال محسوب شده و در نتیجه به عنوان مواد اولیه در نظر گرفته می‌شوند، حتی اگر منشأ بیولوژیکی نداشته باشند.

فرآورده های CBMP اغلب از نمونه های سلولی با اندازه محدود تشکیل شده اند، و تعداد زیادی از آنها در روشهای درمانی خاص استفاده می‌شوند. این امر نیاز به طراحی از مومن های کنترل کیفیت برای هر محصول مورد بررسی را افزایش می‌دهد. از آنجا که این راهنما انواع CBMP را در بر می‌گیرد، فرایندهای درگیر می‌توانند متفاوت باشند. برای برخی از فرآورده های CBMP، ماده اولیه، جزء فعال و محصول نهایی می‌توانند تقریباً یکسان باشند. برای چنین محصولاتی، برخی از الزامات ذکر شده در زیر ممکن است ناکافی باشند و در این موارد باید به آیین‌نامه‌های اختصاصی مراجعه شود.

۶.۴.۱ مواد اولیه

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

بدلیل آنکه فرایند ساخت CBMP، شامل فرایندهای استریلیزه انتهایی، مراحل خالص سازی، حذف ویروسها و یا غیرفعال کردن آنها نیست، در نتیجه باید الزامات دقیق و معیارهای قابل قبولی برای تمام مواد مشتق شده از انسان و یا حیوان با توجه به کاربرد آنها تعریف شوند.

الف: سلولها

جزء فعال یک CBMP می تواند یک سلول تنها و یا یک سلول همراه با عناصر غیر سلولی (برای مثال ماتریکس، داربست و ...) و سایر مواد (برای مثال فاکتورهای رشد، سرم و ...) باشد. سلول اهداشده از دهندگان فردی یا جمعی، ممکن است به صورت های مختلف تیمار گردد:

- جداسازی سلول اولیه از بافت فرد برای استفاده مستقیم در محصول مبتنی بر سلول
- سلول های اولیه قبل از استفاده در CBMP تا چند مرتبه در کشت سلولی پاساژ داده شوند
- سلولها بر مبنای سیستم بانک سلولی مورد استفاده قرار گیرند

سیستم ذخیره سازی سلولها در بانکهای سلولی می بایست، تحت شرایط خاصی کنترل شود تا خصوصیات سلولی طی فرایند ذخیره سازی حفظ شود، به شکلی که هیچ گونه تغییری در مشخصات نهایی سلول مورد نظر ایجاد نگردد. شرایط ذخیره سازی برای اطمینان از زندهمانی، تراکم، خلوص، عملکرد و استریل بودن سلولها، باید بهینه شود. خصوصیات سلولها می بایست، توسط شاخصهای ژنوتیپی و فنوتیپی مربوطه تأیید شوند و نسبت سلولهایی که دارای این خصوصیات هستند، به عنوان شاخصی از جمعیت سلول مورد نظر ارزیابی می گردند.

شرایط و استانداردهایی مربوط به انتخاب اهدا کنندگان مناسب و جلوگیری از اهدای گروه پرخطر باید وجود داشته باشند. در صورت نیاز به پول کردن سلولی از اهدا کنندگان مختلف، ریسک ادغام جمعیت های سلولی مختلف و افزایش خطر واکنشهای ایمنی در گیرنده و عواقب درمانی ناخواسته باید در نظر گرفته شود. با توجه به آنکه پول کردن سلولی خطر انتقال بیماری های عفونی را افزایش می دهد، باید تمهیداتی برای آزمایشات غربالگری و تست های عفونی با حساسیت مناسب با توجه به منشا سلول و کاربرد آن اتخاذ گردد. در صورت استفاده از سلول های سلولهای بافتی شرایط بانک کردن سلولها باید لحاظ گردد.

ب: سایر مواد و شناساگرها

برای جمع آوری، انتخاب و کشت سلولها از مواد مختلفی مانند آنزیمها، آنتی بادیها، سیتوکاین ها، سرمها و آنتی بیوتیکها، استفاده می شود. قرار گرفتن در معرض این مواد می تواند کیفیت، ایمنی و کارایی محصول نهایی را به خطر بیندازد. استریل بودن، عدم وجود عوامل آلوده کننده و سطح پایین اندوتوکسین این محصولات باید تضمین شود. کیفیت مواد افزودنی بیولوژیکی فعال در محیط کشت از جمله عوامل رشد، سیتوکین ها و آنتی بادیها، باید کنترل و ثبت

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

شود. توصیه می شود استفاده از چنین موادی به حداقل برسد، و همچنین استفاده از معرف هایی که دارای پتانسیل حساسیت زایی هستند مانند، آنتی بیوتیک بتا لاکتام خودداری گردد. همچنین باید از خلوص میکروبی و سطوح پایین اندوتوکسین ها، اطمینان حاصل شود. توجه به عفونتهای ویروسی و خطر ابتلا به انسفالوپاتی اسفنجی، در مورد موادی با منشا حیوان و یا انسان، که در طول فرآیند استفاده می شود، ضروری است.

سلول های فیدر که به عنوان عامل پشتیبان رشد و چسبندگی عمل می کنند، باید از لحاظ مناسب بودن کار آیی مورد ارزیابی و تأیید قرار گیرند. هر نوع ملکول فعال زیستی دیگری که در ترکیب با سلولها مورد استفاده قرار می گیرد، و یا ترکیبات دیگری مانند ماتریکس و غیره باید توصیف و عملکرد آن ها ارزیابی گردد .

برای موادی با منشا انسانی یا حیوانی باید اطلاعات زیر اضافه شود:

• مواد مشتق شده از انسان

برای بررسی صحیح کارایی معرف هایی با منشاء انسانی (مانند آلبومین ، ایمونوگلوبولین ها)، استفاده از روشهای مشابه با ارزیابی کارآیی محصولات مشتق از پلاسما توصیه می شود. توجه ویژه به منشا، روشهای جمع آوری، انتخاب و غربالگری دهنده ها، بررسی عفونتهای میکروبی و ویروسی و روشهای ذخیره سازی ضروری است. استفاده از جایگزین های مصنوعی باید مورد بررسی قرار گیرد. در صورت نیاز به استفاده سرم در محیط کشت، از سرم جدا شده از دهنده سلول استفاده شود، و در مواردی استفاده از سرم آلوژن ارجحیت دارد.

• مواد مشتق شده از حیوان

معرفهای مشتق شده از حیوانات، ممکن است حاوی عوامل عفونی باشند و منجر به افزایش پاسخ های ایمنی نامطلوب در گیرنده شود. در صورت امکان باید از معرفهای مشتق شده از حیوان اجتناب شود و با مواد دیگری جایگزین گردد. در مواردی که از سرم گاوی استفاده می شود، سرم باید اشعه داده شود و در صورت امکان به استفاده از جایگزین های مصنوعی توصیه شده است. بررسی عفونتهای ویروسی در این مواد ضروری است.

در کل برای اطمینان از محصولات سلولی تولیدشده، توجه به موارد زیر ضروری است:

۱- انتخاب منبع سلولی مناسب و کنترل مواد و شناساگرها مورد استفاده در محصولات سلول درمانی و تأیید توسط مجری طرح

۲- مدیریت ریسک و به حداقل رساندن خطرات و اطمینان از درستی روش های تولید محصولات سلولی

۶.۴.۲. شرایط تولید فرآورده

در تولید محصولات دارویی مبتنی بر سلول، فرایند تولید باید به دقت طراحی و اعتبارسنجی شود، تا از ثبات محصول اطمینان حاصل شود. شرح مفصلی در مورد تولید ماده فعال و محصول نهایی باید ارائه شود. نوع دست ورزی (های) مورد

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

نیاز برای پردازش سلول و عملکرد فیزیولوژیکی سلول ها باید توصیف شود. در مورد تولید محصولات دارویی ترکیبی متشکل از سلولها و ماتریکس و یا داربست سلولی، به مطالعات بیشتری پیرامون فعل و انفعالات سلول و داربست سلولی نیاز است. در مورد مواد تخریب پذیر، ملاحظات بیشتری باید صورت گیرد، زیرا ممکن است منجر به تغییرات محیطی مانند افزایش pH، در طول ساخت محصول شود. توجه به شرایط حمل و نگهداری مواد در طول فرآیند ساخت محصول ضروری است. در مورد محصولاتی که از بافتهای مختلف جدا می شوند، در محیط آزمایشگاه پردازش و در تانک های ازت نگهداری میگردند، خطر آلودگی افزایش می یابد، که نیازمند اقدامات کنترل کیفی مناسب به منظور جلوگیری از آلودگی محصول تولیدی است. تجهیزات مورد استفاده در تولید CBMP باید واجد شرایط تولید محصول مناسب و بدون هیچ گونه آلودگی باشند. توصیه می شود تا حد ممکن از تجهیزات اختصاصی یکبار مصرف استفاده شود.

۶.۴.۲.۱. فرآیندهای آماده سازی سلول

مطالعات آزمایشگاهی

تمامی فرآیندهای آماده سازی سلول، باید بر اساس هدف مورد نظر صورت بگیرد. باید از حمل، انتقال و پردازش نامناسب سلول ها (یا بافت)، جلوگیری شود، زیرا موجب آسیب سلولی و عملکرد نامناسب سلول ها شده و منجر به شکست درمان می شود. باید ارزیابی دقیق کشت سلولی در مرحله آزمایشگاهی جهت بررسی هر گونه آلودگی میکروبی مرتبط با فرآیند کشت و خصوصیات رشد سلول ها، انجام گیرد. پس از اینکه کنترل های مناسب تایید و اجرا گردید، محلول، بافت و یا اندام و به طور کلی محصول مورد نظر می تواند تحت بررسی یک یا چند مرحله ای زیر قرار بگیرد:

۱. تفکیک اندام و بافت

فرآیند استخراج و به دست آوردن سلول ها از اندام یا بافت بایستی شرح داده شده و مستند گردد (نوع انزیم، محیط کشت، و ...). جهت حفظ عملکرد سلولی و به حداقل رساندن ناخالصی های حاصل از سلول در محصول (باقی مانده های سلولی، آلودگی با سلولهای دیگر)، باید میزان اختلال ایجاد شده در بافت بررسی شود.

۲. جداسازی جمعیت سلولی

هر روشی که برای جداسازی و یا خالص سازی جمعیت سلولی مورد نظر مورد استفاده قرار گیرد، بایستی شرح داده شود. اثربخشی هر روش، باید در رابطه با کاربرد مورد نظر بررسی گردد و روش (ها) باید اعتبار سنجی شود.

۳. کشت سلول

در طول کشت سلولی، باید رشد و روشهای دست ورزی سلول جدا شده، قابل قبول باشد. مراحل پردازش باید به گونه ای طراحی شوند، تا عملکرد سلول ها حفظ شود. روشهای دست ورزی سلول ها باید با جزئیات ثبت و مستند شوند، و توسط کنترل ها، به دقت مورد نظارت و بررسی قرار گیرند. مدت زمان کشت سلول و حداکثر تعداد پاساژ سلول باید به طور

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

واضح مشخص و یا مورد تایید واقع گردد. خصوصیات ژنوتیپی و فنوتیپی مربوط به کشت سلولی اولیه، رده های سلولی و کلون های سلولی مشتق شده باید تعریف شده و ثبات و پایداری آنها با توجه به مدت زمان کشت معین گردند. ثبات و قابلیت تکرارپذیری فرایند کشت سلول باید به طور کامل شرح داده شود. و همچنین شرایط کشت، از جمله محیط کشت و مدت زمان کشت با توجه به عملکرد بالینی سلول، بهینه سازی شود.

توجه ویژه به پتانسیل رشد سلول ها در پاسخ به فاکتورهای رشد ضروری است، زیرا ممکن زیرمجموعه های سلولی، تحت شرایط کشت آزمایشگاهی، دچار تغییراتی در الگوی رشد خود شوند.

۴. اصلاح سلول

سلولها به روشهای فیزیکی، شیمیایی تریت می شوند. این روشها باید به طور کامل شرح داده شود. و جنبه های پیش بالینی و بالینی محصولات دارویی مرتبط با اصلاح سلولی باید رعایت شود.

۵. کشت سلولی بروی ماتریکس و یا داربست

اگر سلولها بطور مستقیم بر روی ماتریکس و یا داربست کشت داده شوند، کیفیت چنین محصولاتی در کنترل فرایند تولید، باید بررسی گردد. برای چنین محصولاتی، فرآیند کشت سلول باید کاملاً تأیید و اعتبارسنجی شود و تأثیر ماتریکس یا داربست بر رشد، عملکرد و یکپارچگی سلول، در نظر گرفته شود.

۶.۵. الزامات فرآیند ساخت و تولید

تولید محصولات دارویی مبتنی بر سلول و یا ژن باید به دقت اعتبارسنجی شود تا از زیست سازگاری محصول نهایی اطمینان حاصل گردد. خصوصیات زیست سازگاری باید بر اساس استاندارد ISO 10993 تعریف و انجام گردد.

۶.۶. مطالعات غیر بالینی

۶.۶.۱. اهمیت مطالعات پیش بالینی در مدل های حیوانی

طبق نیازهای نظارتی برای هر ماده بیولوژیکی جدید و قبل از انجام آزمایش های بالینی، مطالعات پیش بالینی در مدل های آزمایشگاهی و حیوانی ضروری است. چنین مطالعاتی روی حیوانات آزمایشگاهی با سرکوب ایمنی، به منظور جلوگیری از عملکرد سیستم ایمنی، انجام می گیرد.

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

مدل های حیوانی، ابزارهای تحقیقاتی ارزشمندی برای شرح مکانیسم های بیماری زایی و سنجش میزان اثربخشی داروهای مبتنی بر سلول محسوب می شوند. تصمیم گیری برای استفاده از یک مدل حیوانی، معمولاً ناشی از نیاز برای بررسی یک فرضیه ی خاص می باشد. به طور معمول، چنین فرضیه هایی پس از ارزیابی اندام های هدف در مطالعات استاندارد سمیت در حیوانات سالم، ایجاد می شوند.

توصیه هایی برای استفاده از مدل های حیوانی بیماری به شرح زیر است:

استفاده از مدل های حیوانی بیماری باید به عنوان پاسخ برای سؤالات خاص ناشی از فرضیه باشد.

استفاده از مدل های حیوانی بیماری در آزمایش ایمنی باید بر روی محاسبه حد ایمنی متمرکز گردد.

تعیین درجه هموژنی مدل حیوانی با انسان و شناسایی دقیق مدل حیوانی بسیار حائز اهمیت می باشد.

۶.۶.۱.۱ مطالعات حیوانی

مطالعات غیر بالینی بایستی در مدل های حیوانی مربوطه انجام شود. دلیل اصلی برای انتخاب یک مدل حیوانی خاص باید به طور کامل تشریح شود. سطح بیان مولکول های فعال بیولوژیکی، روند اجرای آزمایش و دوز مورد آزمایش باید منعکس گردد. تعداد حیوانات، جنس آن ها و مدت زمان نظارت و مانیتورینگ بایستی مناسب و مختص تشخیص عوارض جانبی احتمالی باشد. همچنین ایمنی و سازگاری آن ها باید با توجه به خواص فیزیکی، مکانیکی، شیمیایی و بیولوژیکی آن ها بررسی گردد.

نیاز به استفاده از مدل های حیوانی به خصوص در مواردی که محصولات سلولی دستکاری ژنتیکی شده اند یا زمانی که سلول ها از سلول های بنیادی چندتوان استخراج شده اند، بسیار زیاد است. در مواردی که یک محصول به طور قابل توجهی مشابه موردی باشد که پیش از این در انسان ها آزموده شده باشد، مستندات موجود از آن آزمون ممکن است تقاضا برای شواهد پیش بالینی را کاهش دهد.

به طور معمول مدل های حیوانی بیماری های انسانی جهت دستیابی به دانش و نگاه کلی درباره ی میزان بیماری زایی یک بیماری خاص یا ارزیابی اثربخشی احتمالی به کار گرفته می شوند. به هنگام بررسی مناسب ترین مدل، چه یک مدل جانوری و یا جایگزین های غیر جانوری، رویکرد مناسب مطالعه و جستجوی منابع می باشد. منابع زیادی شامل سایت های تخصصی و مقالات معتبر وجود دارند که محققان می توانند با استناد به آن ها مدل حیوانی مناسب مطالعه خود را انتخاب کنند.

به طور مثال هنگامی که موش به عنوان بهترین گزینه شناخته می شود، بایستی توجه بیشتری به خصوصیت نژادی آن داده شود. مزیت موش ها در آزمایشگاه ها ناشی از افزایش در تعداد گونه های مهندسی شده، ایجاد مدل های بیماری ژنتیکی و مدل های خاص نژادی است. در حالی که موش ها تا به امروز، شایع ترین مدل حیوانی به کار گرفته شده در آزمایشگاه هستند،

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

در همین حال، تعداد نژادهای موشها در حال گسترش است. موش آزمایشگاهی با هزاران نژاد خالص، اختصاصی و جهش یافته، به عنوان نخستین مدل حیوانی برای بررسی تنوع ژنتیکی و زیست شناسی انسان به کار گرفته می شوند.

۶.۶.۱.۲. مطالعات مدل های حیوانی کوچک

مدل های حیوانی کوچک جهت ارزیابی میزان بهبودی از نظر مورفولوژی و عملکرد، مکانیسم های بیولوژیکی و بهینه سازی انجام یک مداخله به کار گرفته می شوند. موش های با نقص سیستم ایمنی ((immune-deficient rodents، به طور اختصاصی برای سنجش و ارزیابی دستاوردهای پیوند سلول های انسانی، عملیات پیوند در بدن جاندارن (engraftment in vivo، پایداری و دوام سلول های تمایز یافته و بررسی خطر سرطان؛ سودمند و کارآمد می باشند. بسیاری از مدل های حیوانی کوچک می توانند به درستی جنبه های بیماری های انسانی را بازتولید کنند، گرچه محدودیت های قابل توجهی نیز در این زمینه وجود دارد. مطالعات حیوانات کوچک بایستی ارزیابی های اثربخشی استاندارد را برای تعیین ارتباط بین تعداد سلول و تأثیر موردنظر به منظور ادامه مطالعه در حیوانات بزرگ نشان دهند.

۶.۶.۱.۳. مطالعات مدل های حیوانی بزرگ

مدل های حیوانی بزرگ، ویژگی های آناتومیک، فیزیولوژیک و پاتولوژی انسانی را بهتر از مدل های حیوانی کوچک نشان می دهند. این مدل ها در زمینه آزمون های مداخلات مشترک نظیر دارودرمانی با چند دارو و هم زمان سرکوب سیستم ایمنی یا بررسی شیوه های جراحی نوین در زمینه پیوند محصولات سلولی، به خوبی کار آیی خواهند داشت. مطالعات در پرمات های غیرانسانی باید به صورت موردی صورت گیرد و تنها در صورتی که امکان به دست آوردن نتایج در سایر مدل های حیوانی وجود نداشته باشد، انجام شود. تمام مطالعات مربوط به استفاده از پرمات های غیرانسانی باید تحت نظارت دقیق پرسنل مجاز دامپزشکی متخصص انجام شود. مراقبت ویژه باید به منظور کاهش درد و رنج و به حداکثر رساندن ارزش مطالعات با استفاده از طرح های دقیق و گزارش کامل، انجام شود.

۶.۶.۱.۴. مطالعات اثربخشی در سطح سلول و بافت

یک آزمون in vivo می تواند هم در یک مدل جانوری که ترمیم و یا بازسازی بافت موردنظر را تقلید می کند انجام شود و یا می تواند در یک مدل اکتوپیک مانند Organ on a chip مطالعه و بررسی گردد. ارزیابی اثربخشی در صورت امکان با کمیت سنجی سلول ها موردسنجش قرار گیرد و تا تعداد تأیید شده از سلول ها به دست آید. میزان اثربخشی بایستی در یک بازه زمانی تعریف شده صورت پذیرد.

۶.۶.۲. فارماکولوژی

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

۶.۶.۲.۱. فارماکودینامیک اولیه

مطالعات پیش بالینی باید به طور کامل اثرات CBMP ها را اثبات کند. اثرات اصلی در مطالعات پیش بالینی در یک مدل مناسب *in vivo* و *in vitro* باید بررسی شوند. به منظور شناسایی عملکرد صحیح فارماکودینامیک CBMP در میزبان، فعالیت های بیولوژیک یک نشانگر قابل قبول جهت این بررسی هستند. اگر مقصود از استفاده CBMP، برای مثال، بازگردانی عملکرد سلول های معیوب (بازسازی بافت) باشد، آزمایش های عملکردی بایستی انجام گردد تا نشان دهد که عملکرد مورد نظر بازگردانده شده است. اگر هدف از استفاده CBMP، ایمونوتراپی اکتسابی در بیماران سرطانی باشد، باید تاثیرات بیولوژیکی و فعالیت های ایمونولوژیک CBMP کاملاً شرح داده شوند.

مدل حیوانی انتخابی ممکن است شامل حیواناتی با نقص سیستم ایمنی، ناک اوت شده و یا تراریخته باشد. مدل های همولوگ معمولاً انتخاب بهتری هستند زیرا نوع رفتار سلول های پیوند شده در مدل های هترولوگ می تواند به علت عدم همبستگی های اختصاصی گونه ای، تغییر کند. مدل های همولوگ برای مطالعه تمایز سلول های بنیادی مورد استفاده قرار می گیرند. تجزیه و تحلیل نتایج فارماکودینامیک اولیه شامل: شناسایی مورفولوژی سلول و بافت، تکثیر، فنوتیپ و سطح تمایز می باشد. در صورت امکان، مطالعاتی به منظور تخمین حداقل مقدار مؤثر CBMP به منظور دستیابی به عملکرد مطلوب، انجام شود.

۶.۶.۲.۲. فارماکولوژی ثانویه

اثرات نامطلوب فیزیولوژیکی احتمالی CBMP به انضمام محصولات فعال زیستی آن ها بایستی در یک مدل حیوانی مناسب مورد مطالعه و شناسایی قرار گیرند. چراکه ممکن است سلول ها از جایگاه قبلی خود مهاجرت کنند و پس از یک توزیع سیستمی احتمالاً به سایر ارگان ها منتقل گردند. همچنین، ممکن است سلول های سوماتیک مولکول های زیستی فعال اضافی و یا پروتئین هایی با اهداف متفاوت نیز ترشح کنند. لذا اثرات سمیت آن ها بایستی علاوه بر اثر بخشی در مدل های حیوانی مورد بررسی قرار گیرند.

۶.۶.۲.۳. فارماکولوژی ایمنی

سلول های پیوندی ممکن است مواد فعال از نظر فارماکولوژیکی را ترشح کنند که سیستم عصبی مرکزی، سیستم قلب و عروق، سیستم تنفس، سیستم گوارش و کلیوی را تحت تأثیر قرار داده و موجب بروز ناکارآمدی در آن ها گردند.

۶.۶.۲.۴. کینتیک، مهاجرت و ماندگاری

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

مطالعات استاندارد ADME به منظور نشان دادن توزیع بافتی، زنده‌مانی، ارتباطات بین سلولی، رشد، فنوتایپ و هر تغییر فنوتایپی باید انجام گیرد. سلول‌ها ممکن است درون بدن میزبان مهاجرت کنند، بنابراین نگرانی‌هایی در مورد واکنش‌های جانبی و ناسازگار ناشی از جابجایی آن‌ها و احتمال تمایز سلول‌ها وجود دارد. این نگرانی باید در مدل‌های حیوانی و با استفاده از روش‌های مناسب برای شناسایی اختصاصی سلول‌ها مورد ارزیابی قرار گیرد. در رابطه با توزیع بیولوژیک و ماندگاری، استفاده از مدل‌های حیوانی کوچک، امکان تشخیص سلولی دقیق را فراهم می‌نماید که عملاً این امر در مدل‌های حیوانی بزرگ‌تر مشکل خواهد بود. توزیع، مقدار، بقاء و ثبات عملکرد سلول‌ها در جایگاه‌های هدف بایستی مطالعه شود. همچنین برهمکنش و پیوستگی سلول‌های پیوندی با بافت میزبان باید مورد بررسی قرار گیرد.

۶.۶.۳. مطالعات سم شناسی

نیاز به مطالعات سم‌شناسی، با توجه به محصول و شرایط تولید آن محصول صورت می‌گیرد. به‌عنوان مثال، سمیت ممکن است به دلیل مجموعه‌ای از تغییرات درون سلولی در روند تولید، مانند تغییر الگوی رفتار به علت تمایز سلول ایجاد شوند. سایر عوامل بالقوه مانند، استفاده آلوزنیک از محصول، مؤلفه‌های فرآیند تولید، حضور برخی از اجزای ساختاری و یا تکثیر سلول‌های هدف در مکانی ناخواسته، می‌توانند باعث ایجاد سمیت شوند لذا انجام مطالعات سم شناسی ضروری است. در روش‌های پیچیده ایی که CBMP با دیگر محصولات دارویی و شیمیایی ترکیب و یا تیمار شده‌اند، مانند ادجوانت‌ها، سایتوکاینها و یا اشعه، وجود مطالعات سم‌شناسی نیز مورد نیاز است.

القای پاسخ ایمنی به سلول‌های خودی و یا به جزء فعال دارویی مشتق از سلول، ممکن است کار آیی CBMP را تعدیل کند؛ بنابراین، ایمنی‌زایی احتمالی یک CBMP باید مورد توجه قرار گیرد. همچنین سلول‌هایی که برای اهداف ایمنوتراپی استفاده می‌شوند، می‌توانند باعث ایجاد اتوایمنی گردند که توجه به این موضوع از موارد ضروری است. برای درک مکانیسم سمیت از مدل‌های حیوانی بیماری‌ها استفاده می‌شود، زیرا تأثیر فارماکودینامیک داروها در شرایط فیزیولوژیک نرمال، متفاوت از تأثیر آن‌ها در شرایط بیماری است. در طراحی مطالعات سمیت CBMP، توسعه‌دهندگان و فعالان این حوزه، باید مطالعات خود را به سمت تخمین یک حد بهینه و استاندارد در کار آزمایشی‌ها سوق دهند.

۶.۶.۳.۱. مطالعات دوز سمیت واحد و تکراری

مطالعه دوز سمیت داروهای مبتنی بر سلول باید بر روی مدل‌های حیوانی مرتبط انجام گیرد. میزان دوز، می‌بایست نشان‌دهنده و تأیید کننده‌ی اثرات درمانی و ایمنی محصول مورد نظر باشد. برای رسیدن به دوز پاسخ بررسی سطوح دوز شامل: دوز سمی و دوز (NOAEL) عدم ایجاد عوارض جانبی) از موارد مهم است. برای برخی از کلاس‌ها در محصولات با سمیت کم، تعریف دوز حداکثر امکان‌پذیر نیست. در این موارد، باید یک توجیه علمی از دلیل دوز انتخابی

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

ارائه شود. در انتخاب دوز بالا، باید به اثرات دارویی / فیزیولوژیکی، در دسترس بودن مواد آزمایشگاهی مناسب و استفاده بالینی توجه شود. در شرایطی که یک محصول دارای قدرت اثرگذاری کمتری روی سلول‌های گونه‌ی انتخاب‌شده نسبت به سلول‌های انسانی داشته باشد، آزمایش دوزهای بالاتر باید مورد توجه قرار گیرد. در هر کلاسی از داروهای بیوتکنولوژی، تکرار دوز دارویی و تأثیرات بالینی آن متفاوت است. دوزهای تکراری استفاده‌شده نسبت به دوزهای تکی اثرات طولانی‌مدتی را القا می‌کنند، در نتیجه مدت‌زمان مشاهدات در چنین مطالعاتی ممکن است بسیار طولانی‌تر از مطالعات دوزهای تکی استاندارد باشد، زیرا سلول‌ها برای مدت طولانی کار می‌کنند که این مورد باید در طراحی این مطالعات منعکس شود.

۶.۶.۳.۲. مطالعات ایمنی سمیت

یکی از جنبه‌های مطالعات ایمنی سمیت ارزیابی، پتانسیل ایمنی‌زایی است؛ و منظور از آن، اطمینان از مصرف دارو در بالین بدون ایجاد عوارض ایمنی است. از موارد مهم در این بخش بررسی پایداری، توزیع بیولوژیکی و زمان پاک‌سازی سلول از داروی مورد نظر است؛ و توجه به زمان پاک‌سازی طولانی‌مدت بعضی از داروها از موارد قابل توجه است. بسیاری از داروهای مشتق از سلول، با داشتن توانایی تحریک و یا سرکوب سیستم ایمنی بدن، می‌توانند بر ایمنی سلولی و همورال بدن تأثیرگذارند. از موارد پاسخ ایمنی، ایجاد واکنش التهابی در محل تزریق دارو است. گاهی ممکن است این پاسخ التهابی، به علت فرمولاسیون ناقل دارو و اثرات سمی ناشی از آن در محل تزریق باشد. همچنین ممکن است به علت تغییر بیان آنتی‌ژن‌های سطحی سلول‌های هدف دارو، خود ایمنی ایجاد گردد. استراتژی‌های آزمایش ایمونوتوکسیکولوژیک ممکن است به مطالعات غربالگری و به دنبال آن مطالعات مکانیکی برای روشن شدن چنین مواردی نیاز داشته باشند. رویکردهای آزمایش مرتب‌شده یا باتری‌های آزمایش استاندارد، برای داروهای مشتق از بیوتکنولوژی توصیه نمی‌شوند. القای تشکیل آنتی‌بادی در حیوانات پیش‌بینی کننده ایجاد آنتی‌بادی در انسان نیست؛ زیرا در انسان، آنتی‌بادی‌های سرمی ممکن است در برابر پروتئین‌های انسانی تولید شوند و حضور آن‌ها بر پاسخ درمانی این دارو اثر بگذارند. بروز پاسخ‌های شدید آنافیلاکسی در انسان، به پروتئین‌های نوترکیب نادر است. این در حالی است که نتایج آزمایش‌های آنافیلاکسی کوچک‌هندی، برای اکثر محصولات پروتئینی مثبت است؛ بنابراین، چنین مطالعاتی برای ارزیابی روزمره این نوع محصولات از ارزش کمی برخوردار است.

۶.۶.۳.۳. مطالعات تحمل موضعی

بررسی تحمل موضعی در گونه مورد مطالعه، از عناصر کلیدی در ارزیابی ایمنی محصولات است؛ و هدف از این مطالعه بررسی میزان تحمل به محصولات دارویی در بدن است. از مواد قابل ارزیابی در مطالعات سمیت، تحمل موضعی، سازگاری بافت و تحمل نسبت به مواد دفع شده در دوزهای تکی و دوزهای تکراری است. با این وجود، در بعضی موارد اثرات جانبی

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

احتمالی محصول در مطالعات مسمومیت با دوز تکی و یا دوز تکراری ارزیابی می گردد که در این شرایط نیاز به مطالعات تحمل موضعی کاهش می یابد.

۶.۶.۳.۴ سایر مطالعات سم شناسی

از دیگر مطالعات سم شناسی، بررسی خطر القاء توموروزنز به دلیل تغییرات نئوپلاستیک سلول های میزبان ناشی از CBMP است. مطالعات توموروزنز ترجیحاً باید با سلول هایی که به صورت معمول در کشت سلولی بکار می روند، انجام گیرد.

مطالعات ژنتیک سمیت برای CBMP ضروری نیست، مگر اینکه طبیعت هر محصول مستقیماً با DNA یا سایر مواد کروموزومی در ارتباط باشد. نیاز به مطالعات بارداری بستگی به CBMP دارد و باید در این امر بررسی به صورت مورد به مورد انجام شود.

۶.۶.۴ مطالعات ایمنی زایی

ارزیابی ایمنی زایی داروهای مبتنی بر سلول امکان تفسیر نتایج مطالعات و طراحی مطالعات بعدی را فراهم می کند. نگرانی در مورد ایمنی محصولات ممکن است به علت وجود ناخالصی ها و یا آلاینده ها ناشی شود. از فرآیندهای خالص سازی برای حذف ناخالصی ها و آلاینده ها استفاده می شود. در همه موارد، خصوصیات محصول اجازه طراحی روش های حذف آلودگی را می دهند. در طراحی روش های حذف ناخالصی، به مواردی شامل انتخاب گونه های جانوری مربوطه، سن، وضعیت فیزیولوژیکی، دوز، نحوه مصرف، رژیم درمانی؛ و ثبات مواد تحت آزمایش باید توجه داشت.

القای پاسخ ایمنی در برابر سلول های خودی و یا در برابر مواد دارویی مشتق شده از سلول، ممکن است کار آیی CBMP را تعدیل کند؛ بنابراین، ایمنی احتمالی یک CBMP باید در نظر گرفته شود. همچنین ارزیابی خطرات بالقوه، مرتبط با آلاینده های سلول میزبان ناشی از باکتری ها، مخمرها، حشرات، گیاهان و سلول های پستانداران می بایست مورد توجه قرار گیرد. وجود آلاینده های سلولی میزبان می تواند منجر به آلرژی و سایر واکنش های ایمنولوژیک گردد. باینکه اثرات منفی مرتبط با اسید نوکلئیک به صورت تئوری مطرح است، می بایست پتانسیل ادغام اسید نوکلئیک در ژنوم میزبان و تبعات متعاقب آن مورد توجه قرار گیرد. خطر عفونت های ویروسی، برای محصولات مشتق از حشرات، سلول های گیاهی و پستانداران، یا گیاهان تراریخته و حیوانات ممکن است وجود داشته باشد

اهداف اصلی ارزیابی ایمنی بالینی عبارتند از:

(۱) شناسایی یک دوز ایمن اولیه و میزان افزایش دوز بعدی در انسان؛

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

۲) شناسایی اندام‌های هدف سمیت و بررسی قابل‌برگشت بودن سمیت

۳) شناسایی پارامترهای ایمنی برای نظارت بالینی

ارزیابی آنتی‌بادی‌های ضد دارویی در مطالعات غیر بالینی در صورتی انجام می‌پذیرد که شواهدی از تغییر فعالیت فارماکودینامیک و واکنش‌های ایمنی (بیماری پیچیده ایمنی، واسکولیت، آنافیلاکسی و غیره) وجود داشته باشد. هنگامی که ADA ها تشخیص داده شدند، تأثیر آن‌ها در تفسیر نتایج مطالعه باید مورد ارزیابی قرار گیرند. فعالیت آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده به‌طور غیرمستقیم در روش‌های آزمایشگاهی و روش‌های خنثی‌سازی مستقیم بایستی مورد ارزیابی قرار گیرند.

ایمونوتراپی

آزمایش‌های اثربخشی داروهای مبتنی بر سلول که برای استفاده در ایمونوتراپی ساخته می‌شوند، بر اساس مکانیزم‌های پیچیده ایمنی هستند لذا راهنمای ویژه‌ای برای داروهای ایمونوتراپی مبتنی بر سلول در دستورالعمل‌های دیگر ارائه خواهد شد.

۶.۶.۵. مطالعات تومورزایی

تومور زایی CBMP ها با داروهای کلاسیک متفاوت است؛ زیرا این تحولات نه تنها در افراد تحت درمان، بلکه در اجزاء سلولی محصولات نیز ممکن است، رخ دهد (به‌عنوان مثال بی‌ثباتی کروموزومی). در صورت احتمال خطر تحول سلولی و متعاقب آن پتانسیل تومور زایی این محصولات، اجزای سلولی باید از نظر پتانسیل تومور زایی آن‌ها ارزیابی شود. این ارزیابی‌ها شامل بررسی ظرفیت تکثیر، وابستگی به محرک‌های بیرونی، پاسخ به محرک‌های آپوپتوز و اصلاح ژنومی است. آزمایش‌های کاربردی در راستای این تحولات شامل: یکپارچگی کروموزومی و تومور زا بودن سلول‌های مشتق شده از کشت سلولی، کارولوژی برای بررسی ماهیت محصولات و تغییرات ژنومی احتمالی آن، و تجزیه و تحلیل سایتوژنتیک برای ارزیابی هویت یا خلوص سوبسترای سلولی می‌باشد.

سیستم‌های کار آزمایشی متعددی در سطح *in-vitro*، مانند رشد سلولی در آگار نرم و کشت اندام‌های عضلانی، به‌عنوان گزینه‌های جایگزین برای کارآزمایی‌های *in-vivo* در حوزه‌ی تومورزایی مورد بررسی واقع شده‌اند؛ اما با این حال، ارتباط این سیستم‌ها با کارآزمایی‌های *in-vivo* ناقص و ناتمام بوده و یا انجام آزمایش‌های جایگزین از نظر فنی دشوار بوده است؛ بنابراین، کارآزمایی‌های *in-vivo* رویکردی استاندارد در امر ارزیابی‌های تومورزایی به شمار می‌روند.

با توجه به ماهیت سلول‌های پرتوان و ظرفیت ذاتی آن‌ها در تشکیل تراتوماها (تومورهای ابتدایی با منشأ جنینی)، نگرانی ویژه‌ای برای تومور زایی احتمالی سلول‌های بنیادی ابتدایی‌تر، سلول‌های بنیادی پرتوان القاشده و مشتقات متفاوت

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

تمایز یافته‌ی آن‌ها وجود دارد. ارزیابی بی ثباتی های کاربوتایی و همچنین ارزیابی سایر پارامترهای ژنتیکی و اپی ژنتیک که توسط فرآیند بررسی و تألیف پروتکل ها تعریف شده است، بسیار مهم خواهد بود. در واقع بایستی طرح و برنامه‌ی ارزیابی خطرات ناشی از تومورزایی، قبل از آزمایش‌های اولیه بررسی و تصویب شود. برای محصولات مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان، باید طرحی در نظر گرفته شود تا پایداری سایر سلول‌های تمایز نیافته‌ی باقی‌مانده در محصول نهایی به حداقل برسد و نشان داده شود که این سلول‌ها در مطالعات حیوانی طولانی مدت منجر به تومور نمی‌شوند.

۶.۷. مطالعات بالینی

۶.۷.۱. جنبه‌های کلی

به طور کلی، هنگامی که یک فرآورده CBMP وارد مرحله توسعه بالینی می‌شود، همه الزامات مربوط به دیگر محصولات پزشکی، باید بروی آن اعمال می‌شوند. برنامه توسعه بالینی باید شامل مطالعات فارماکودینامیک، فارماکوکینتیک، مطالعات یافتن دوز دارو باید بررسی شود.

با توجه به ویژگی های خاص بیولوژیکی، در صورت توجیه ممکن است رویکردهای جایگزین برای آزمایشات بالینی فاز I تا فاز III مورد نیاز و قابل قبول باشد. در چنین مواردی، مطالعات بالینی اولیه ممکن است برای نشان دادن "اثبات اصل" برای پارامترهای CBMP و فارماکودینامیکی (مربوط به کارایی) در این مطالعات به دست آمده باشد. CBMP ممکن است به روش‌های جراحی خاص و یا حضور درمان‌های همزمان برای به دست آوردن اثر درمانی مورد نظر نیاز داشته باشند. اثرات بیولوژیکی CBMP به شدت به محیط *in vivo* وابسته هستند، و ممکن است تحت تاثیر فرآیند جایگزینی یا واکنش ایمنی ناشی از بیمار یا محصول مبتنی بر سلول قرار بگیرند. این الزامات که از توسعه بالینی ناشی می‌شوند، باید برای استفاده نهایی از این محصولات در نظر گرفته شوند. استانداردهای و بهینه‌سازی آن‌ها باید بخش جدایی‌ناپذیر از مطالعات توسعه بالینی باشد. فرآیند درمانی به عنوان یک کل، از جمله روش مدیریت و نیاز به تجویز دارو از قبیل رژیم های سرکوب کننده سیستم ایمنی باید در اطلاعات مربوط به محصول مورد بررسی قرار گیرد، و در اطلاعات محصول، به خصوص در خلاصه خصوصیات محصول SPC توضیح داده شود.

۶.۷.۲. فارماکودینامیک

حتی اگر مکانیزم عمل با جزئیات شناخته نشده باشد، باید اثرات اصلی CBMP مشخص شود. هنگامی که هدف از کاربرد CBMP اصلاح عملکرد ناقص یا تخریب شده سلول / بافت است، آنگاه تست‌های عملکردی باید اجرا شوند. اگر

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

استفاده از CBMP برای بازگرداندن/جایگزینی سلول / بافت های تخریب شده است، یا یک عملکرد مادام العمر مورد انتظار است، سنجش ساختاری / بافت شناسی ممکن است از مارکرهای بالقوه فارماکودینامیک باشد. از مارکرهای فارماکودینامیک مناسب می توان به استفاده از تکنیک های میکروسکوپی، بافتی، تصویربرداری یا فعالیت های آنزیمی، در اشاره کرد.

هنگامی که CBMP یک جزء غیر سلولی را شامل می شود، این ترکیب باید از نظر بالینی برای سازگاری، میزان تخریب و عملکرد ارزیابی شود.

۶.۷.۳. فارماکوکینتیک

مطالعات متداول ADME معمولاً مربوط به CBMP انسان نیستند. الزامات مطالعه، روش های ممکن و امکان سنجی آن ها باید مورد بحث قرار گیرد، توجه به نظارت بر بقا، تکثیر / تمایز، توزیع جسم / مهاجرت و عملکرد در طول عمر محصولات مورد توجه قرار گیرد.

اگر استفاد چند باره از CBMP مد نظر است، بایستی بررسی طول عمر *in vivo* محصول مورد بحث قرار گیرد.

۶.۷.۴. مطالعات یافتن دوز

سیستم فعلی برای تعیین دوز داروها به راحتی برای محصولات دارویی حاوی سلول کاربرد ندارد. این محصولات اغلب به عنوان یک داروی واحد با دوز تعریف شده توسط مشخصات فردی بیمار استفاده می شوند. مانند وزن بدن (یعنی سلول ها / کیلوگرم از وزن بدن)، حجم بافت از دست رفته (یعنی بازسازی / ترمیم نقص استخوان) یا سطح (یعنی جایگزینی پوست) استفاده می شود.

مطالعات فاز I / II باید برای شناسایی یک دوز موثر حداقل طراحی شود، که به عنوان پایین ترین مقدار دوز برای به دست آوردن اثر و یا یک محدوده دوز موثر برای به دست آوردن اثر مورد نظر، براساس نتایج بالینی موثر و تحمل پذیری تعریف می شود. در صورت امکان، باید با توجه به حداکثر دوز ایمن، که به عنوان حداکثر دوز تجویز می شود و می تواند براساس مطالعات ایمنی بالینی بدون عوارض جانبی انجام شود، تعریف می شود.

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

Animal model	Endocrine and metabolic		
	Cardiovascular disease	disease	Immunology
CD-1 [®] nude mouse			✓
CD [®] IGS rat		✓	
Dahl/salt sensitive (Dahl/SS) rat		✓	
Goto-Kakizaki (GK) rat		✓	
FHH rat		✓	
Fox Chase SCID [®] Beige mouse			✓
Fox Chase SCID [®] mouse			✓
NIH-III nude mouse			✓
Obese prone CD (OP-CD) rat	✓	✓	
NOD SCID mouse			✓
NU/NU nude mouse			✓
Obese-resistant CD (OR-CD) rat		✓	
PCK rat		✓	
SCID hairless outbred (SHO [™]) mouse			✓
Spontaneously hypertensive (SHR) rat	✓	✓	
Spontaneously hypertensive heart failure (SHHF) rat	✓	✓	
Spontaneously hypertensive obese (SHROB) rat	✓	✓	
Spontaneously hypertensive stroke prone (SHRSP) rat	✓	✓	
SS-13BN rat	✓	✓	
THE POUND MOUSE [™]		✓	
ZSF1 rat	✓	✓	
Zucker diabetic fatty (ZDF) rat		✓	
Nonhuman primates	✓	✓	✓
Other (dog, guinea pig, prairie dog, woodchuck)	✓	✓	✓

راهنمای مطالعات غیر بالینی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی			عنوان
۱۴۰۰/۰۷/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-004	شماره
۱۴۰۲/۰۷/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

۷. منابع

1. Organization, W., *Good Laboratory Practice Training Manual: For the Trainee: a Tool for Training and Promoting Good Laboratory Practice (GLP) Concepts in Disease Endemic Countries*. 2010: World Health Organization.
2. International Society for Stem Cell Research, 2016. *Guidelines for stem cell research and clinical translation*.
3. *GUIDELINE ON HUMAN CELL-BASED MEDICINAL PRODUCTS; COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCT FOR HUMAN USE (CHMP)*
4. McBlane, J.W. Phul, P. and Sharpe, M. 2018. *Preclinical development of cell-based products: a European regulatory science perspective*. *Pharmaceutical research*, 35(8), p.165.
5. Patricia Gálvez, Beatriz Clares, Abdelkrim Hmadcha, Adolfin Ruiz, Bernat Soria, *Development of a cell-based medicinal product: regulatory structures in the European Union*, *British Medical Bulletin*, Volume 105, Issue 1, March 2013, Pages 85–105
6. *Good laboratory practice training manual for the trainee: a tool for training and promoting good laboratory practice (GLP) concepts in disease endemic countries - 2nd Ed*; World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases 2008.
7. *WHO Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines*. WHO Technical Report Series, No. 927, Annex 1.
8. *WHO Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology*. WHO Technical Report Series, No. 987, Annex 4
9. *WHO Guideline on evaluation of similar biotherapeutic product (SBPs)*
10. راهنمای مطالعات غیر بالینی واکسن و فرآورده های نو ترکیب، ۱۳۹۷
11. راهنمای اخلاقی پژوهش بر حیوانات