

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

پیوست ۲: ضوابط ثبت فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی

۱- تاریخچه بازنگری

شماره بازنگری	تاریخ بازنگری	شرح مختصر بازنگری	صفحات مورد بازنگری
۰۱	۱۳۹۶/۱۱/۱۱	اصلاح ساختاری، اصلاح شرایط مسئول فنی	کلیه صفحات
۰۲	۱۳۹۷/۰۷/۱۵	اصلاح تعاریف، اصلاح بند نخست کلیات، افزودن بند ۲ و مقررات ژن درمانی به کلیات، اصلاح بند ۴ کلیات (مقررات بیوبانک ها)	۱۸ و ۱۹

۲- هدف

این ضابطه به منظور اجرای ماده ۲ آیین نامه ثبت فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی مصوب ۱۳۹۳/۰۷/۰۵ تدوین شده است. فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی، به عنوان فرآورده بیولوژیک مشمول ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک می باشند و ارزیابی آن ها در اداره بیولوژیک، اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل انجام می شود.

۳- دامنه کاربرد

فرآورده های حاصل از سلول یا بافت انسانی که اثر بخشی آنها فراماکولوژیک، ایمونولوژیک متابولیک یا ترمیمی باشد شامل این ضابطه می شود. همچنین موارد زیر شامل این ضابطه نمی شوند:

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 فرآورده های مشتق از پلاسما
- پیوند سلول های خون ساز مغز استخوان (*Bone Marrow Transplantation*)

۴- تعاریف

فرآورده مهندسی بافت: شامل بافت های طبیعی یا مهندسی شده، با یا بدون سلول است که به منظور بازسازی، ترمیم یا جایگزینی بافت در انسان استفاده می شود. منشا این فرآورده ها می تواند انسانی، حیوانی و یا ترکیبی از آن ها باشد. سلول ها

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

یا بافت‌ها ممکن است زنده یا غیر زنده باشند. این فرآورده ممکن است حاوی سایر مواد مانند فرآورده‌های سلولی، بیومولکول، بیومواد، مواد شیمیایی، ماتریکس یا داربست (*scaffold*) باشند.

فرآورده سلول درمانی: فرآورده سلول درمانی می‌تواند از سلول‌های زنده و به صورت اتولوگ (از سلول‌های خود فرد)، آلوژنیک (از سلول‌های فرد دیگر) یا زینوژنیک (سلول‌های حیوانی) تولید شود. که در طی فرایند فراوری تهیه می‌شوند تا از راه‌های فارماکولوژیک، ایمونولوژیک، متابولیک یا ترمیمی جهت درمان، کنترل یا پیشگیری از بیماری‌ها در انسان استفاده شوند.

فرآورده ژن درمانی: عبارت است از فرآورده ای که از راه مداخلات ژنتیکی یا اپی ژنتیکی در سلول‌های انسان، حیوان و غیره به منظور تشخیص، درمان، کنترل یا پیشگیری از بیماری‌ها در انسان استفاده شوند. این فرآورده می‌تواند شامل وکتوری حاوی سکانس اسید نوکلئیکی نوترکیب مورد نظر، همراه با یک سیستم انتقال (*Delivery System*) و فرمولاسیون مورد استفاده در انسان با هدف تنظیم، اصلاح، اضافه یا حذف یک توالی ژنتیکی باشد. تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی در سلول، بدون استفاده از وکتور نیز از فرآورده‌های ژن درمانی محسوب می‌گردند.

فرآورده‌های ترکیبی: فرآورده‌هایی هستند که علاوه بر سلول یا بافت یک یا بیشتر از یک نوع از تجهیزات پزشکی در فرمولاسیون نهایی فرآورده استفاده شده باشد.

بیوبانک یا مراکز ذخایر زیستی: مراکز ذخایر زیستی دریافت، پردازش، ذخیره و عرضه نمونه‌های زیستی حاصل از انسان مانند خون و اجزاء آن، سلول‌ها، بافت‌ها، اندامها و اجزاء سلولی و مولکولی آنها و اطلاعات بالینی، پژوهشی و مستندات مرتبط به آنها را شامل می‌شود.

۵- مسئولیت

- این ضابطه باید توسط تمامی شرکت‌های فعال در زمینه تولید، واردات، توزیع و استفاده از فرآورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی اجرا گردد. عملکرد این شرکت‌ها از سوی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل به طور مستمر کنترل می‌گردد.

۶- کلیات

(۱) در صورت استفاده از بافت از فرد مرگ مغزی و فرد فوت شده، نظارت بر اثبات مرگ مغزی (در صورتی که اهدا کننده مصداق مرگ مغزی باشد)، صدور گواهی فوت، انجام مصاحبه با بازماندگان شخص فوت شده و دریافت رضایت اهدا از اولیای دم به عهده مرکز مدیریت پیوند معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (که از این پس

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

مرکز مدیریت پیوند نامیده می شود) است. همچنین تدوین دستورالعمل شرایط، از نظر ساختار و نیروی انسانی، مراکز مجاز برداشت بافت از فرد فوت شده، تدوین برنامه آموزشی تیم های برداشت کننده بافت، نظارت بر برداشت بافت 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 جزو وظایف مرکز مدیریت پیوند می باشد.

(۲) سازمان غذا و دارو و مرکز مدیریت پیوند در مسیر نظارت بر بافت و سلول برداشت شده، شاخص های تعیین شایستگی اهدا کننده و استانداردهای برداشت بافت و سلول را به صورت هماهنگ تعریف می نمایند. شایستگی اهدا کننده باید به تایید مرکز مدیریت پیوند برسد.

(۳) برای فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی ترکیبی، که سلول یا بافت زنده به همراه تجهیزات پزشکی می باشد، صرف نظر از نقش تجهیزات پزشکی به کار رفته باید راه اثر فرآورده مبنای طبقه بندی فرآورده در نظر گرفته می شود. چنانچه راه اثر فرآورده ترکیبی فارماکولوژیک، ایمونولوژیک، متابولیک یا ترمیمی باشد صرف نظر از نقش تجهیزات پزشکی به کار رفته، فرآورده مورد نظر بیولوژیک در نظر گرفته می شود.

(۴) 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 فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی و ضوابط ثبت فرآورده های حاصل از بافت های انسانی، سازمان غذا و دارو می باشد. لازم است تا فعالیت های این مراکز مطابق با اصول GMP باشد.

(۵) برای فرآورده های با حداقل دست ورزی (*Minimally 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 کمیته بافت و سلول نیازی به انجام مطالعات کارآزمایی بالینی ندارند. برخی انواع حداقل دست ورزی ها در پیوست آمده است.

(۶) لازم است تا توسعه و تولید فرآورده های ژن درمانی بر اساس معیارهای علمی و ریسک فاکتورهای تعیین شده از جمله میزان رپلیکاسیون ویروس ها و میکروارگانیسم های استفاده شده، میزان ادغام یا اینتگراسیون توالی ژنتیکی مورد استفاده در ژنوم بیمار، اونکوژنسیستی، طول دوره اثربخشی فرآورده و سایر الزاماتی که توسط سازمان های نظارتی مانند FDA و EMA تدوین شده است انجام شود. در مواردی که توسعه و ساخت برخی از اجزای فرآورده ژن درمانی (مانند وکتور، سازه ی مورد نظر و غیره) در داخل کشور امکانپذیر نباشد، تولید کننده می تواند با در

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

نظر گرفتن ریسک فاکتورها و الزامات یاد شده، مواردی را که تاییدیه *FDA* و یا *EMA*، حداقل برای انجام کارآزمایی بالینی، را دارد مطابق با قوانین و مقررات این اداره کل وارد نماید. در این گونه موارد لازم است تا به منظور اطمینان از کیفیت مواد وارداتی برخی آزمایش ها توسط واردکننده انجام شود.

۷- الزامات و روند صدور مجوز ساخت

- ۱) الزامات و روند کلی صدور مجوز ساخت فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی باید مطابق با ضوابط ثبت فرآورده های بیولوژیک باشد.
- ۲) شرکت متقاضی موظف به معرفی یک نفر به عنوان مسئول فنی واجد شرایط قبل از شروع مراحل ثبت می باشد.
 - ۱.۲ مسئول فنی باید دارای مدرک پایه دکترای داروسازی یا دکترای پزشکی به علاوه دکترای تخصصی (*Ph.D*) در زمینه علوم زیستی مرتبط، یا دکترای تخصصی (*Ph.D*) در حوزه علوم زیستی مرتبط باشد.
 - ۲.۲ مسئول فنی باید حداقل سه سال تجربه کار تایید شده در حوزه مرتبط داشته باشد.
 - ۳.۲ صلاحیت مسئول فنی باید به تایید کمیته فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی و تایید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل برسد.
- ۳) ثبت، تولید و واردات هر نوع فرآورده منوط به وجود نام فرآورده در فهرست رسمی دارو های ایران است. 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.

سیستم کنترل کیفی تولید کننده فرآورده از جمله انتخاب اهدا کننده و رعایت استانداردهای ملی در تولید و آزمایشگاه های کنترل کیفیت فرآورده باید توسط سازمان غذا و دارو تایید شود.
- ۴) اخذ مجوز فعالیت برای شروع فعالیت از سوی کمیسیون قانونی ماده ۲۰ الزامی است. به این منظور درخواست شرکت به همراه مدارک لازم برای شروع فعالیت در زمینه تولید فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی پس از تایید "کمیته فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی"، جهت تصویب به کمیسیون قانونی ارجاع می شود.
 - ۱.۴ مدارک لازم مطابق با موارد مندرج در ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک باید ارسال گردد.
- ۵) شرکت متقاضی تولید فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی باید طی یک درخواست، به همراه تکمیل فرم درخواست ثبت و فرم خلاصه خصوصیات فرآورده، مراتب را جهت تعیین جایگاه فرآورده در طبقه بندی فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، سازمان غذا و دارو اعلام نماید.

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

۱.۵ اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل موظف است ظرف مدت حداکثر یک ماه نتیجه درخواست را به شرکت اعلام نماید.

۲.۵ اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل می تواند خلاصه نتیجه اعلام شده را پس از حذف اطلاعات تجاری و محرمانه، جهت اطلاع عموم بر روی سایت قرار دهد.

(۶) مراحل احداث واحد تولیدی و صدور پروانه تاسیس مطابق با ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک است.

۱.۶ تاییدیه محل تولید از نظر انطباق با اصول استانداردهای کشوری *GMP* و *cGTP* باید به تایید اداره بیولوژیک برسد. جهت صدور این تاییدیه ارسال پرونده جامع محل تولید (*Site Master File*) ضروری است.

ساخت قراردادی این فرآورده ها مطابق با ضابطه ساخت قراردادی اداره بیولوژیک مجاز است.

(۷) تایید کیفیت فرآورده تولیدی قبل از استفاده آن در مطالعات پیش بالینی و کارآزمایی های بالینی باید به تایید اداره بیولوژیک برسد. به همین منظور پرونده فرآورده مطابق با فرمت *CTD* تولید فرآورده جهت بررسی و ارزیابی کیفی باید به اداره بیولوژیک فرستاده شود. محتوای پرونده فرآورده در ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک آورده شده است. مرحله تعیین شایستگی اهداکننده و برداشت بافت باید بر اساس استانداردهای کشوری *cGTP* و راهنماهای مربوطه باشد.

۱.۷ سازندگانی که داده های غیر بالینی و بالینی فرآورده تولیدی خود را بر روی شکل و فرمولاسیون نهایی فرآورده در مراکز علمی معتبر به دست آورده اند 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 مطالعات بالینی و کمیته فرآورده های سلول، بافت و ژن درمانی الزامی است.

(۸) حداکثر پس از ۴ ماه از شروع بررسی کارشناسی مطالعات غیر بالینی 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 مجدداً آغاز شود.

(۹) جهت تولید سری ساخت مورد استفاده در مطالعات کارآزمایی بالینی به ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک مراجعه شود.

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

۸- الزامات و روند ثبت فرآورده

- برای ثبت فرآورده تولید داخل و وارداتی به ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک مراجعه شود.

۹- پیگیری فرآورده پس از ورود به بازار

- ۱) شرکت دارنده پروانه باید برنامه مشخصی برای پیگیری فرآورده از نظر کارایی، عوارض جانبی در زمان درخواست ثبت فرآورده به همراه فرم خلاصه خصوصیات فرآورده ارائه دهد.
- ۲) شرکت دارنده پروانه باید در صورت بروز عارضه جانبی ناشی از مصرف فرآورده اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل را مطلع نماید.
- ۳) در خصوص ردیابی فرآورده و عوارض جانبی، تولید کننده باید سیستمی طراحی و مستقر نماید که به وسیله آن هر فرآورده و مواد خام مورد استفاده در تمام مراحل فراهم آوری، فراوری، بسته بندی، ذخیره و نگهداری و حمل و نقل به بیمارستان یا کلینیک درمانی و استفاده در بیمار، از اهداکننده به بیمار و بالعکس قابل ردیابی باشد. این سیستم باید قابل دسترسی توسط سازمان غذا و دارو باشد.
- ۴) تولید کننده باید اطلاعات تولید و ردیابی فرآورده و مواد خام تشکیل دهنده آن را تا ۳۰ سال پس از انقضای تاریخ مصرف فرآورده (یا بیش از ۳۰ سال در صورتی که اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل صلاح بداند) حفظ و نگهداری نماید.

۱۰- مراجع

- ۱) آیین نامه ثبت فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی مصوب ۱۳۹۳/۰۷/۰۵
- ۲) راهنماها و مستندات موجود و مصوب در اداره بیولوژیک

۱۱- پیوست

فرم درخواست ثبت فرآورده بافت، سلول و ژن درمانی

ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک			عنوان
۱۳۹۶/۱۲/۲۶	تاریخ شروع اجراء	REG-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۲/۲۶	تاریخ اعتبار	۰۱	شماره بازنگری

فرآیندهای زیر به عنوان حداقل دست ورزی (*Minimally Manipulation*) در نظر گرفته می شوند:

- جداسازی، تغلیظ یا تخلیص سلول ها
- نگهداری در سرما (۸۰- یا ۱۹۶- درجه سانتی گراد)^۳
- خرد کردن^۴
- فریز کردن
- غوطه ور کردن در آنتی بیوتیک
- انجماد آبی^۵
- فیلتر کردن
- لیوفیلیزاسیون
- پرتودهی^۶
- شکل دهی^۷
- سانتریفوژ کردن
- 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، آن فرآیند به عنوان حداقل دست ورزی در نظر گرفته می شود.
- نشاندار کردن لوکوسیت ها با مواد رادیواکتیو: نشاندار کردن سلول های لوکوسیت با مواد رادیواکتیو برای اهداف تشخیصی، اثر قابل توجهی بر خصوصیات بیولوژیک سلول ها ندارد و بنابر این نباید به عنوان دستورزی اساسی در نظر گرفته شود.

Cryopreservation^x

Grinding^f

Vitrification^g

Irradiation^h

Shaping^y

عنوان		ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک	
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	۱۳۹۶/۱۲/۲۶
شماره بازنگری	۰۱	تاریخ اعتبار	۱۳۹۸/۱۲/۲۶

ارزایی فرم: از این قسمت چیزی نویسد (بجایگاه)		درستی مطالب ارائه شده مورد تأیید اینجانب: می باشد.	
عنوان: امضاء: تاریخ تکمیل فرم:		دلیل تکمیل فرم: ثبت اولیه تولید تغییر اطلاعات ثبت تمدید ثبت تولید	
بخش دوم - اطلاعات فرآورده		بخش نخست - اطلاعات شرکت مقاضی ثبت فرآورده	
عنوان فرآورده	نوع فرآورده	نام فرآورده:	شماره ثبت شرکت:
استخوان	استخوان	نام های مستبر جهانی فرآورده:	آدرس:
تغصوف	تغصوف	شکل و نوع فرآورده:	تلفن:
تاندون	تاندون	مشخصات بسته بندی:	تلفن:
رباط	رباط	فرم: پودر / کپسول / آمپول / ...	تلفن:
(Ligament)	(Ligament)	مشخصات بسته بندی:	تلفن:
درجه قلب	درجه قلب	سابقه مصرف در کشور یا سایر کشورها:	تلفن:
پروکاربوم	پروکاربوم	کشورهای مصرف کننده فرآورده:	تلفن:
قرنیه	قرنیه	وضعیت معاملات با اینجانب:	تلفن:
اسکلرا (Sclera)	اسکلرا (Sclera)		تلفن:
پوست	پوست		تلفن:
پرده آمینون	پرده آمینون		تلفن:
چنین (روان)	چنین (روان)		تلفن:
اسیرم	اسیرم		تلفن:
تشنج	تشنج		تلفن:
سلول سوماتیک	سلول سوماتیک		تلفن:
سلول بنیادی	سلول بنیادی		تلفن: