جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سازمان غذا و دارو

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونه

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

فهرست مطالب

۱. تاریخچه بازنگری ۳
۲. مقدمه ۴
۳. هدف ۴
۴. دامنه کاربرد ۴
۵. تعاریف ۴
۶. کلیات ۵
۷. مسئولیت ها ۶
۸. مراحل ثبت فرآورده وارداتی ۶
۹. مراحل ثبت فرآورده تولیدی ۸
۱۰. منابع ۱۰
۱۱. پیوست ۱۰

جدول توزیع نسخ

	محل نگهداری	تعداد سند
نسخه اصلی	اداره بیولوژیک	۱ نسخه
نسخه کپی برابر اصل	ریاست اداره بازرسی فنی	۱ نسخه
	واحد سیستم مدیریت کیفیت	۱ نسخه

این نسخه، تحت کنترل و غیرقابل تغییر است.
هر گونه‌ای تغییری در این سند، باید بر اساس دستورالعمل SOP-DPNA-GIO-005 انجام شود.

تعداد کل صفحات این ضابطه، ٦٢ صفحه می باشد.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سازمان غذا و دارو

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۱. تاریخچه بازنگری

شماره بازنگری	تاریخ بازنگری	شرح مختصربازنگری	صفحات مورد بازنگری

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

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرهصالحی	دکتر رسول دینارونـد

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۲. مقدمه

مطابق قانون ورود و ساخت هر نوع دارو و یا فرآورده بیولوژیک و عرضه و فروش آنها در داخل کشور و یا صدور آن به خارج از کشور مستلزم اجازه قبلی از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و اخذ پروانه و یا مجوز لازم می باشد.

۳. هدف

این ضابطه به منظور اجرای آئین نامه ثبت دارو در سازمان غذا و دارو مصوب ۹۳/۱۰/۱۷ تدوین شده است.

٤. دامنه کاربرد

این ضابطه برای اجرای فرآیند ثبت فرآورده های بیولوژیک و آشنایی با مراحل و مستندات مورد نیاز برای درخواست ثبت در اداره بیولوژیک سازمان غذا و دارو کاربرد دارد.

۵. تعاریف

- واکسن ها: واکسن فرآورده بیولوژیکی است که سیستم ایمنی را در مقابله با بیماری مرتبط تقویت می نماید. فرآورده حاوی میکرو ارگانیسم زنده، ضعیف شده، اصلاح ژنتیکی شده و یا کشته شده، سم ترشح شده و یا آنتی ژن سطحی میکرو ارگانیسم می باشد.
- فرآورده مشتق از پلاسما: محصولات مشتق از پلاسما گروهی از فرآورده های دارویی هستند که به وسیله فرآیند پالایش از پلاسمای انسان تهیه می شوند. این محصولات شامل آلبومین، ایمونوگلوبولین های نرمال و هایپر ایمیون، فاکتورهای انعقادی (مثل فاکتورهای هفت، هشت، نه، یازده، سیزده، پروترومبین کمپلکس، فون ویلبراند و فیبرینوژن)، فاکتورهای ضد انعقاد (مثل پروتئین C) و مهار کننده های پروتئاز (مثل آنتی ترومبین، آنتی تریپسین آلفا یک و مهار کننده C1) می باشد.
- ایمونوگلوبولین های درمانی: فرآورده حاوی ایمونوگلوبولین و یا بخشی از ایمونوگلوبولین استخراج شده از پلاسمای حیوانی که در برابر آنتی ژن خاصی ایمن شده باشد.
- فرآورده های نوترکیب: فرآورده های نوترکیب پروتئین هایی هستند که از طریق انتقال مواد ژنتیک و یا نوترکیب به میکرو ارگانیسم زنده تولید می شوند. تکنولوژی نوترکیب شامل برش و اتصال دوباره ژنوم میزبان با یک توالی ژن خارجی می باشد که حاوی اطلاعات ژنتیکی لازم برای تولید پروتئین مورد نظر تحت شرایط خاص می باشد.
- پادتن های تک دودمانی (آنتی بادی مونوکلونال) :یک مولکول ایمونوگلوبولین دارای توالی از آمینو اسیدهای اختصاصی است که فقط با آنتی ژن اختصاصی که منجر به تحریک تولید آن از سلولهای لنفوئیدی می شود و یا آنتی ژن مشابه آن واکنش می دهد. آنتی بادی هایی که توسط رده های سلولی نامیرا (هیبریدوما) که از سلولهای B مشتق شده اند تولید می شوند تحت عنوان آنتی بادی های مونوکلونال نامیده می شوند.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

- فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی: فرآورده های مهندسی بافت، سلول درمانی سوماتیک، سلول درمانی با سلول های بنیادین و ژن درمانی که از راه‌های فارماکولوژیک، ایمونولوژیک، متابولیک یا ترمیمی جهت درمان، کنترل یا پیشگیری از بیماری‌ها در انسان استفاده می شوند.

٦. کلیات

۱- ثبت فرآورده منوط به وجود نام فرآورده در فهرست رسمی داروهای ایران است. در غیر این صورت متقاضی باید ابتدا با ارائه مدارک و مستندات مورد نیاز نسبت به طرح موضوع در شورای بررسی و تدوین دارو های ایران بر اساس ضوابط جاری سازمان غذا و دارو اقدام نماید. مستندات مورد نیاز و مراحل کار در سایت سازمان غذا و دارو درج شده است.

۲- ارزیابی فرآورده های جدیدی که برای اولین بار در ایران تولید می شوند و مشابه آنها در سایر کشور ها تولید و یا ثبت نشده است بر عهده شورای بررسی و تدوین دارو های ایران بوده و در صورت اثبات ادعا و ورود به فهرست رسمی دارو های ایران، مراحل ثبت این قبیل فرآورده ها انجام خواهد شد.

۳- ثبت و واردات واکسن تنها از منابع دارای تأییدیه سازمان های بین المللی از جمله *WHO PQ، EMA* و *USFDA* مجاز است.

۴- ثبت و واردات فرآورده های نوترکیب علاوه بر مندرجات این ضابطه تابع ضوابط ثبت داروهای بیولوژیک نوترکیب و پادتن های تک دودمانی (آنتی بادی های مونوکلونال) ابلاغ شده به شماره ۶۶۵/۱۹۵۳۵/د مورخ ۹۲/۱۲/۲۷ (پیوست شماره ۱) می باشد.

۵- ثبت و واردات فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی علاوه بر مندرجات این ضابطه تابع ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی (پیوست شماره ۲) می باشد.

۶- بررسی ثبت به طور کلی در دو مسیر صورت می پذیرد. در مسیر اول مراحل و زمان بندی تعریف شده در این سند برای کلیه فرآورده های تولید داخل و وارداتی در شرایط معمول اعمال می شود و مدت آن تقریبا یک سال است و مسیر دوم مسیر تسریع شده است که در آن مراحل و زمان بندی بررسی کارشناسی برای دسترسی به موقع به فرآورده در جامعه کوتاه تر شده و حداکثر ۶۰ روز کاری است. بدیهی است فاصله زمان مکاتبه با شرکت و پاسخ گویی شرکت در این محدوده های زمانی لحاظ نمی گردد. مسیربندی درخواست ها بر عهده ادارخ کل امور دارو است.

ثبت و واردات فرآورده های بیولوژیک توسط شرکت هایی مجاز است که در اداره کل ثبت شرکت ها و مؤسسات غیر تجاری به ثبت رسمی رسیده و دارای مجوز فعالیت از اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر برای ثبت و واردات فرآورده‌های دارویی هستند. مجوز فعالیت دارویی شرکت وارد کننده با ارسال مدارک زیر صادر می‌شود:

- تصویر اساس نامه شرکت با موضوع فعالیت داروسازی/ بیولوژیک
- روزنامه رسمی ثبت شرکت و آخرین تغییرات
- رزومه تحصیلی و شغلی هیئت مدیره و مدیر عامل

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونه

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

- گواهی عدم سوء پیشینه کیفری مؤثر برای هیئت مدیره و مدیر عامل
- احراز شرایط و امکانات فنی و اجرایی مناسب

۷- موافقت اصولی احداث واحد تولیدی بعد از ارسال مدارک ذیل با اعتبار سه سال صادر شده و متقاضی موظف است در این مدت شرایط لازم را اخذ و برای دریافت پروانه تولید اقدام نماید.

- تصویراساس نامه ثبت شرکت با موضوع فعالیت داروسازی/ بیولوژیک
- روزنامه رسمی ثبت شرکت و آخرین تغییرات
- رزومه تحصیلی و شغلی هیئت مدیره و مدیر عامل
- گواهی عدم سوء پیشینه کیفری موثر برای هیئت مدیره و مدیر عامل
- تأیید محل احداث کارخانه توسط اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر
- خلاصه پروژه تولید شامل خط مشی ها، اهداف کوتاه و بلند مدت، برنامه ریزی زمانی راه اندازی، مطالعات توجیه اقتصادی و وضعیت سرمایه‌گذاری به تأیید هیئت مدیره

۸- متقاضیان تولید در صورتی می توانند اقدام به دریافت پروانه تأسیس نمایند که مجوز لازم را از کمیسیون قانونی ماده ۲۰ دریافت نموده باشند. پروانه فعالیت پس از ایجاد ساختمان ها، تأسیسات، نصب ماشین‌آلات و تجهیزات، رفع نقایص، تأیید بازرسی فنی و ارائه مستندات ذیل صادر می‌گردد:

- مجوز وزارت صنایع
- معرفی مسئول فنی واجد شرایط
- تأییدیه محل تولید از نظر انطباق با اصول GMP توسط کارشناسان اداره بیولوژیک
- پرداخت هزینه های مربوط به صدور پروانه فعالیت

بهره برداری از واحد تولید فرآورده های بیولوژیک منوط به رعایت شرایط GMP و حضور مسئول فنی طبق ضوابط ابلاغی سازمان خواهد بود.

۷. مسئولیت ها

این ضابطه باید توسط تمامی شرکت های فعال در زمینه تولید، واردات، توزیع و استفاده از فرآورده‌های بیولوژیک اجرا گردد. عملکرد این شرکتها از سوی اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر به طور مستمر کنترل می‌گردد.

۸. مراحل ثبت فرآورده وارداتی

۱. اخذ رأی موافقت اولیه برای شروع فرآیند بررسی ثبت از کمیسیون قانونی ماده ۲۰ تشخیص الزامی است. برای این منظور متقاضی باید طی نامه رسمی، موافقت با بررسی ثبت فرآورده را با ارائه مستندات زیر درخواست نماید:

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

- فرم معرفی اولیه فرآورده برای ثبت (شماره *B-MA-F-01-01*) (ضمیمه ۱)
- تصویر برگه نمایندگی انحصاری از شرکت دارنده پروانه فرآورده
- تصویر پروانه مسئول فنی

۲. متقاضیانی که موافقت اولیه ثبت از کمیسیون قانونی را کسب نموده اند باید در مدت ۶ ماه نسبت به ارائه مدارک و مستندات مورد نیاز به شرح زیر برای شروع بررسی ثبت اقدام نمایند:

- اصل *CPP* با مهر سفارت ایران در کشور مبدا
- پرونده فرآورده در فرمت *CTD* به صورت الکترونیک
- چک لیست تکمیل شده بررسی مقدماتی پرونده با تأیید مسئول فنی
- فیش پرداخت هزینه ثبت
- اصل برگه نمایندگی انحصاری با مهر تأیید سفارت ایران
- نامه تأیید قیمت ارزی توسط کمیسیون قیمت گذاری

۳. ارزیابی اولیه مدارک ارسالی در مدت ۱۰ روز کاری پس از دریافت مدارک انجام شده و در صورت کامل نبودن، مدارک به شرکت عودت داده می شود.

۴. شرکت یک بار مجاز به تحویل مجدد مدارک کامل پس از ارزیابی اولیه می باشد.

۵. زمان شروع بررسی پرونده پس از ارزیابی اولیه با اولویت تاریخ درخواست، تعیین شده و به شرکت اعلام می شود.

۶. بخش ۴ و ۵ پرونده ارسالی دارو توسط اداره نظارت بر مطالعات بالینی بررسی خواهد شد و نتیجه از طریق اداره بیولوژیک به شرکت اطلاع رسانی می گردد.

۷. بررسی مستندات ثبت بر اساس الگوی *CTD* و با استناد به راهنما های بین المللی *US FDA ،EMA ،ICH* و راهنمای اختصاصی هر واکسن در *WHOTRS* می باشد.

۸. در صورت لزوم انجام مطالعه *Bridging* روی جمعیت ایرانی درخواست می شود.

۹. پس از اتمام بررسی پرونده، نمونه فرآورده برای بررسی آزمایشگاهی درخواست می گردد.

۱۰. به همراه نمونه باید نتایج آنالیز، خلاصه پروتکل و استاندارد های مورد نیاز با هماهنگی آزمایشگاه کنترل ارائه شود.

۱۱. درصورت لزوم بازدید *GMP* خط تولید و *On site evaluation* پس از اتمام بررسی مستندات و نمونه انجام می شود.

۱۲. ۶ ماه پس از شروع بررسی کارشناسی، نتیجه طی نامه رسمی به شرکت وارد کننده اعلام شده و شرکت موظف به ارائه پاسخ کلیه موارد درخواستی در مدت حداکثر ۳ ماه خواهد بود. چنانچه مستندات ارائه شده ناقص بوده و یا بعد از مهلت تعیین شده، عودت داده شده و فرآیند ثبت باید مجددا آغاز شود.

۱۳. پس از تکمیل مراحل بررسی ثبت، موضوع در کمیسیون قانونی تشخیص برای صدور پروانه طرح و نتیجه طی نامه به شرکت اعلام خواهد شد.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونـد

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۱۴. صدور پروانه مطابق ضوابط جاری اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر توسط اداره بررسی و ثبت دارو و با هماهنگی اداره بیولوژیک انجام می شود.
۱۵. پس از ثبت، شرکت متعهد به ارائه مدارک و مستندات لازم و یا نمونه برای هر سری ساخت وارداتی و اخذ مجوز توزیع قبل از توزیع فرآورده می باشد.
۱۶. شرکت متعهد به اطلاع رسانی عوارض جانبی پس از مصرف و پیگیری شکایات و انجام مطالعات *PMS* و رعایت ضوابط فراخوانتی داروها (ریکال) است.
۱۷. شرکت متعهد به اعلام تغییرات مطابق ضوابط جاری این اداره کل است.
۱۸. مدت اعتبار پروانه ثبت دارو حداکثر ۴ سال است و متقاضی باید ۶ ماه قبل از انقضاء اعتبار نسبت به ارسال مدارک تمدید پروانه طبق ضوابط اقدام نماید.
۱۹. توزیع داروها تنها از طریق شرکت های توزیع کننده مجهز به زنجیره سرد مورد تأیید اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر پس از دریافت مجوز توزیع از اداره بیولوژیک مجاز است.

۹. مراحل ثبت فرآورده تولیدی

۱. اخذ موافقت اولیه برای شروع فرآیند بررسی ثبت با ارائه مستندات زیر برای فرآورده های موجود در فهرست رسمی دارو های ایران الزامی است.
- فرم معرفی اولیه فرآورده برای ثبت (شماره *B-MA-F-01-01*) (ضمیمه ۱)
- معرفی مرکز یا مراکز تولید و کنترل فرآورده شامل مراکز طرف قرارداد
- ارائه قرارداد و یا پیش نویس قرارداد انتقال تکنولوژی (در صورت کاربرد)
- گزارش مختصر فعالیت های صورت گرفته در زمینه تحقیق و توسعه
- تصویر پروانه مسئول فنی

۲. متقاضیانی که موافقت اولیه ثبت را کسب نموده اند باید در مدت یک سال نسبت به پرداخت هزینه ثبت و ارائه پرونده مقدماتی فرآورده به صورت الکترونیک برای شروع بررسی ثبت اقدام نمایند.
۳. پرونده مقدماتی فرآورده حاصل از تولید سه سری ساخت صنعتی، حداقل باید شامل اطلاعات زیر باشد:
- معرفی پروژه تولید به صورت خلاصه در حداکثر ۲ صفحه
- نام و آدرس سازنده
- پروتکل مطالعات بالینی
- اطلاعات کیفی پایه شامل:
  - شناسایی

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونـد

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

- خواص شیمیایی، بیولوژیک و فیزیکی ماده مؤثره
- قدرت اثر
- خلوص/ ناخالصی ها
- شکل دارویی
- پایداری
- روش تولید شامل جزئیات فرآیندهای تولید و فرمولاسیون و لیست مواد جانبی
- روش پرکنی و بسته بندی با ذکر نام محل
- روش های آنالیز

- نکات مورد توجه در ارزیابی زیست محیطی
- سوابق مطالعات قبلی با فرآورده های مشابه (در صورت کاربرد)

۴. بررسی مستندات ثبت بر اساس الگوی *CTD* و با استناد به راهنما های بین المللی *ICH، EMA، US FDA* و راهنمای اختصاصی هر واکسن در *WHOTRS* می باشد.

۵. ارزیابی اولیه مدارک ارسالی در مدت ۱۰ روز کاری پس از دریافت مدارک انجام شده و در صورت کامل نبودن، مدارک به شرکت عودت داده می شود.

۶. شرکت یک بار مجاز به تحویل مجدد مدارک کامل پس از ارزیابی اولیه می باشد.

۷. زمان شروع بررسی پرونده پس از ارزیابی اولیه با اولویت تاریخ درخواست، تعیین شده و به شرکت اعلام می شود.

۸. همزمان با بررسی پرونده مقدماتی، نمونه فرآورده برای بررسی آزمایشگاهی درخواست می گردد.

۹. به همراه نمونه باید نتایج آنالیز، خلاصه پروتکل و استاندارد های مورد نیاز با هماهنگی آزمایشگاه کنترل ارائه شود.

۱۰. بررسی امکانات تولید و کنترل و بازدید *On site evaluation* پس از اتمام بررسی پرونده مقدماتی انجام خواهد شد.

۱۱. ۶ ماه پس از شروع بررسی کارشناسی، نتیجه طی نامه رسمی به شرکت تولید کننده اعلام شده و شرکت موظف به ارائه پاسخ کلیه موارد درخواستی در مدت حداکثر یک سال خواهد بود. در صورتی که تحقق یافتن مورد درخواستی به زمانی بیش از مهلت تعیین شده نیاز داشته باشد، شرکت باید دلایل کافی و قابل قبول را برای تمدید مهلت، طی نامه رسمی اعلام نماید. در غیر این صورت به مکاتبات پس از اتمام مهلت تعیین شده پاسخ داده نشده و فرآیند ثبت باید مجددا آغاز شود.

۱۲. در صورت تأیید بخش کیفی و تأیید نتایج بالینی توسط کمیته نظارت بر مطالعات بالینی، تولید سری ساخت مورد استفاده در مطالعه بالینی باید با هماهنگی و حضور کارشناسان اداره بیولوژیک انجام شود.

۱۳. مجوز توزیع سری ساخت مورد استفاده در مطالعه بالینی مطابق ضوابط صدور مجوز توزیع توسط اداره بیولوژیک صادر می گردد.

۱۴. برقراری شرایط *GMP* برای تولید فرآورده مورد استفاده در داوطلب انسانی الزامی است.

۱۵. انجام مطالعه بالینی مطابق ضوابط اعلام شده از سوی سازمان غذا و دارو صورت می گیرد.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۱۶. پس از تأیید سلامت و اثر بخشی فرآورده باید پرونده جامع فرآورده در الگوی *CTD* به اداره بیولوژیک ارائه شود. در این مرحله مطالعات یکنواختی تولید، پایداری، اعتبار سنجی و مطالب بسته بندی، برچسب و بروشور فرآورده بررسی می گردد. نتیجه بررسی پس از ۳ ماه از زمان دریافت *CTD* اعلام خواهد شد.

۱۷. پس از تکمیل مراحل بررسی ثبت، موضوع در کمیسیون قانونی تشخیص برای صدور پروانه طرح و نتیجه طی نامه به شرکت اعلام خواهد شد.

۱۸. صدور پروانه مطابق ضوابط جاری اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر توسط اداره بررسی و ثبت دارو و با هماهنگی اداره بیولوژیک انجام می شود.

۱۹. پس از ثبت شرکت متعهد به ارائه مدارک و مستندات لازم و یا نمونه برای هر سری ساخت و اخذ مجوز توزیع قبل از توزیع فرآورده می باشد.

۲۰. شرکت متعهد به اطلاع رسانی عوارض جانبی پس از مصرف و پیگیری شکایات و انجام مطالعات *PMS* و رعایت ضوابط فراخوانی داروها (ریکال) است.

۲۱. شرکت متعهد به اعلام تغییرات مطابق ضوابط جاری این اداره کل است.

۲۲. مدت اعتبار پروانه صادره حداکثر ۴ سال می باشد و متقاضی باید ۶ ماه قبل از انقضاء اعتبار نسبت به ارسال مدارک تمدید پروانه اقدام نماید.

۲۳. توزیع داروها صرفا از طریق شرکت های توزیع کننده مجهز به زنجیره سرد مورد تأیید اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر پس از دریافت مجوز توزیع از اداره بیولوژیک مجاز است.

۱۰. منابع

داخلی

- آئین نامه ثبت دارو در سازمان غذا و دارو مصوب ۹۳/۱۰/۱۷
- مقررات داخلی

خارجی

۱۱. پیوست

پیوست ۱: فرم اطلاعات اولیه مورد نیاز برای دریافت موافقت اصولی ثبت (FRM-DPNA-BIO-001)

پیوست۲: ضوابط ثبت و ورود فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی

پیوست۳: ضوابط ثبت داروهای بیولوژیک نوترکیب و پادتن های تک دودمانی (آنتی بادی های مونوکلونال)

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سازمان غذا و دارو

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

پیوست ۱

فرم اطلاعات اولیه مورد نیاز برای دریافت موافقت اصولی ثبت(FRM-DPNA-BIO-001)

۱. نام غیراختصاصی بین المللی فرآورده به فارسی:

۲. نام تجاری :(As on Label)

۳. مواردمصرف تائید شده:

۴. شکل داروئی:	۵. نوع بسته بندی :

۶. راه مصرف:	۷. قدرت اثر /میزان ماده موثره :

۸. فرمولاسیون فرآورده:

۹. سلول و میکرو ارگانیسم بکار رفته در تولید :

نوع سلول / میکرو ارگانیسم	نقش در تولید	نام و آدرس تولید کننده

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونـد

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۱۰. فهرست سایر مواد بیولوژیک استفاده شده در تولید و فرمولاسیون

نام فرآورده	نقش درتولید	نام سازنده و کشور

۱۱. شماره و تاریخ ثبت محصول در کشور مبدا:

۱۲. نام و آدرس سازنده محصول:

۱۳. نام و آدرس سازنده ماده اولیه/ بالک های مونو والان

۱۴. فهرست کشور های خریدار با ذکر شماره و تاریخ ثبت :

نام کشور	شماره ثبت	تاریخ

۱۵. ارجحیت شکل دارویی و مقدار ماده موثره اعلام شده در مقایسه با سایرفرآورده های ثبت شده در ایران:

۱۶. مشخصات شرکت متقاضی

تاریخ مجوز فعالیت:	شماره مجوز فعالیت:
تلفن:	نمابر:

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی وانشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سازمان غذا و دارو

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

آدرس:	
نام و نام خانوادگی مدیر عامل:	پست الکترونیک مدیر عامل:
نام و نام خانوادگی مسوول فنی:	پست الکترونیک مسوول فنی:

تایید مدیرعامل (مهر و امضا)

تایید مسوول فنی (مهر و امضا)

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

پیوست۲: ضوابط ثبت و ورود فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی

- **هدف**

این ضابطه به منظور اجرای ماده ۲ آیین نامه ثبت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی مصوب ۱۳۹۳/۷/۵ تدوین شده است.

- **مقدمه**

فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی، به عنوان فراورده بیولوژیک مشمول ضابطه ثبت و ورود فراورده های بیولوژیک می باشند و ارزیابی آنها در اداره بیولوژیک، اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر انجام می شود.

- **دامنه کاربرد**

فراورده‌های حاصل از سلول یا بافت انسانی که اثر بخشی آنها فارماکولوژیک، 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 فراورده های مشتق از پلاسما
- پیوند سلول های خون ساز مغز استخوان (Bone Marrow Transplantation)

- **مسئولیت**

- این ضابطه باید توسط تمامی شرکت های فعال در زمینه تولید، واردات، توزیع و استفاده از فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی اجرا گردد. عملکرد این شرکتها از سوی اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر به طور مستمر کنترل می‌گردد.

- **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

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

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 اداره پیوند و بیماری های خاص معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی باشد.

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

- **تعاریف**
- **الف- فراورده مهندسی بافت:** شامل بافت‌های طبیعی یا مهندسی شده، با یا بدون سلول است که به منظور بازسازی، ترمیم یا جایگزینی بافت در انسان استفاده می‌شود. منشا این فراورده‌ها می‌تواند انسانی، حیوانی و یا ترکیبی از آن ها باشد. سلول‌ها یا بافت‌ها ممکن است زنده یا غیر زنده باشند. این فراورده ممکن است حاوی سایر مواد مانند فراورده‌های سلولی، بیومولکول، بیومواد، مواد شیمیایی، ماتریکس یا داربست (scaffold) باشند.

ب- فراورده سلول درمانی: فراورده سلول درمانی می‌تواند از سلول های زنده و به صورت اتولوگ (از سلول‌های خود فرد)، آلوژینک (از سلول‌های فرد دیگر) یا زینوژینک (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.

ج- فراورده ژن درمانی: فراورده‌ای که از راه مداخلات ژنتیکی در سلولهای انسان یا حیوان و به منظور درمان، کنترل یا پیشگیری از بیماری‌ها در انسان استفاده شوند.

د- فراورده‌های ترکیبی: فراورده‌هایی هستند که علاوه بر سلول یا بافت یک یا بیشتر از یک نوع از تجهیزات پزشکی در فرمولاسیون نهایی فراورده استفاده شده باشد.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونـد

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

- **الزامات و روند صدور مجوز ساخت**

ماده۱- الزامات و روند کلی صدور مجوز ساخت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی باید مطابق با ضوابط ثبت و ورود فراورده های بیولوژیک باشد.

ماده۲- شرکت متقاضی موظف به معرفی یک نفر به عنوان مسئول فنی واجد شرایط قبل از شروع مراحل ثبت می‌باشد.

- مسئول فنی باید علاوه بر مدرک پایه دکترای داروسازی یا دکترای پزشکی دارای تخصص لازم در زمینه های مرتبط و حداقل سه سال دارای تجربه کار تأیید شده در حوزه مرتبط باشد.
- صلاحیت اولیه مسئول فنی باید به تأیید کمیته فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی، در اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر برسد.

ماده۳- ثبت، تولید و واردات هر نوع فراورده منوط به وجود نام فراورده 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 های ایران بر اساس ضوابط جاری سازمان غذا و دارو اقدام نماید.

سیستم کنترل کیفی تولید کننده فرآورده از جمله نحوه انتخاب اهدا کننده و رعایت استانداردهای ملی در تولیدذ و آزمایشگاه های کنترل کیفیت فراورده باید توسط سازمان غذا و دارو تأیید شود.

ماده۴- اخذ موافقت اصولی اولیه 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 فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی پس از تأیید "کمیته فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی"، جهت تصویب به کمیسیون قانونی ارجاع می شود.

۴.۱- مدارک لازم مطابق با موارد مندرج در ضابطه ثبت و ورود فراورده های بیولوژیک باید ارسال گردد.

ماده۵- شرکت متقاضی تولید فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی باید طی یک درخواست، به همراه تکمیل فرم درخواست ثبت (پیوست ۱) و فرم خلاصه خصوصیات فراورده، مراتب را جهت تعیین جایگاه فراورده در طبقه بندی فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی به اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر، سازمان غذا و دارو اعلام نماید.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۵.۱- اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر موظف است ظرف مدت حداکثر یک ماه نتیجه درخواست را به شرکت اعلام نماید.

۵.۲- اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر می‌تواند خلاصه نتیجه اعلام شده را پس از حذف اطلاعات تجاری و محرمانه، جهت اطلاع عموم بر روی سایت قرار دهد.

ماده۶- مراحل احداث واحد تولیدی و صدور پروانه تاسیس مطابق با ضابطه ثبت و ورود فراورده های بیولوژیک است.

۶.۱- تأییدیه محل تولید از نظر انطباق با اصول استاندارد های کشوریGMP و cGTP باید به تأیید اداره بیولوژیک برسد. جهت صدور این تأییدیه ارسال پرونده جامع محل تولید (Site Master File) ضروری است. ساخت قراردادی این فراورده ها مطابق با ضابطه ساخت قراردادی اداره بیولوژیک مجاز است.

ماده۷- تأیید کیفیت فراورده تولیدی قبل از استفاده آن در مطالعات پیش بالینی و کارآزمایی های بالینی باید به تأیید اداره بیولوژیک برسد. به همین منظور پرونده اولیه مطابق با فرمت *CTD* تولید فراورده جهت بررسی و ارزیابی کیفی باید به اداره بیولوژیک ارسال شود. محتوای پرونده اولیه در ضابطه ثبت و ورود فراورده های بیولوژیک آورده شده است. مرحله تعیین شایستگی اهداکننده و برداشت بافت باید بر اساس استانداردهای کشوری cGTP و راهنماهای مربوطه باشد.

۷.۱- سازندگانی که داده های پیش بالینی و بالینی فراورده تولیدی خود را بر روی شکل و فرمولاسیون نهایی فراورده در مراکز علمی معتبر به دست آورده اند می توانند این اطلاعات را به اداره کل دارو ارائه نمایند. درصورت لزوم انجام و یا تکرار مطالعات پیش بالینی و بالینی ارائه مستندات لازم و تأیید درخواست توسط اداره مطالعات بالینی و کمیته فراورده های سلول، بافت و ژن درمانی الزامی است.

ماده۸- حداکثر پس از ۳ ماه از شروع بررسی کارشناسی مطالعات پیش 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 متقن خودرا برای تمدید مهلت طی نامه رسمی اعلام نماید.

ماده۹- جهت تولید سری ساخت مورد استفاده در مطالعات کارآزمایی بالینی به ضابطه ثبت و ورود فراورده های بیولوژیک مراجعه شود.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونه

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

- **الزامات و روند ثبت فراورده**

- برای ثبت فراورده تولید داخل و و ارداتی به ضابطه ثبت و ورود فراورده های بیولوژیک مراجعه شود.

- **پیگیری فراورده پس از ورود به بازار**

ماده۱۰- شرکت دارنده پروانه باید برنامه مشخصی برای پیگیری فراورده از نظر کارایی، عوارض جانبی در زمان درخواست ثبت فراورده به همراه فرم خلاصه خصوصیات فراورده ارائه دهد.

ماده۱۱- شرکت دارنده پروانه باید در صورت بروز عارضه جانبی ناشی از مصرف فراورده اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر را مطلع نماید.

ماده۱۲- در خصوص ردیابی فراورده و عوارض جانبی، تولید کننده باید سیستمی طراحی و مستقر نماید که به وسیله آن هر فراورده و مواد خام مورد استفاده در تمام مراحل فراهم‌آوری، 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.

ماده۱۳- تولید کننده باید اطلاعات تولید و ردیابی فراورده و مواد خام تشکیل دهنده آن را تا۳۰ سال پس از انقضای تاریخ مصرف فراورده (یا بیش از ۳۰ سال در صورتی که اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر صلاح بداند) حفظ و نگهداری نماید.

- **مراجع**

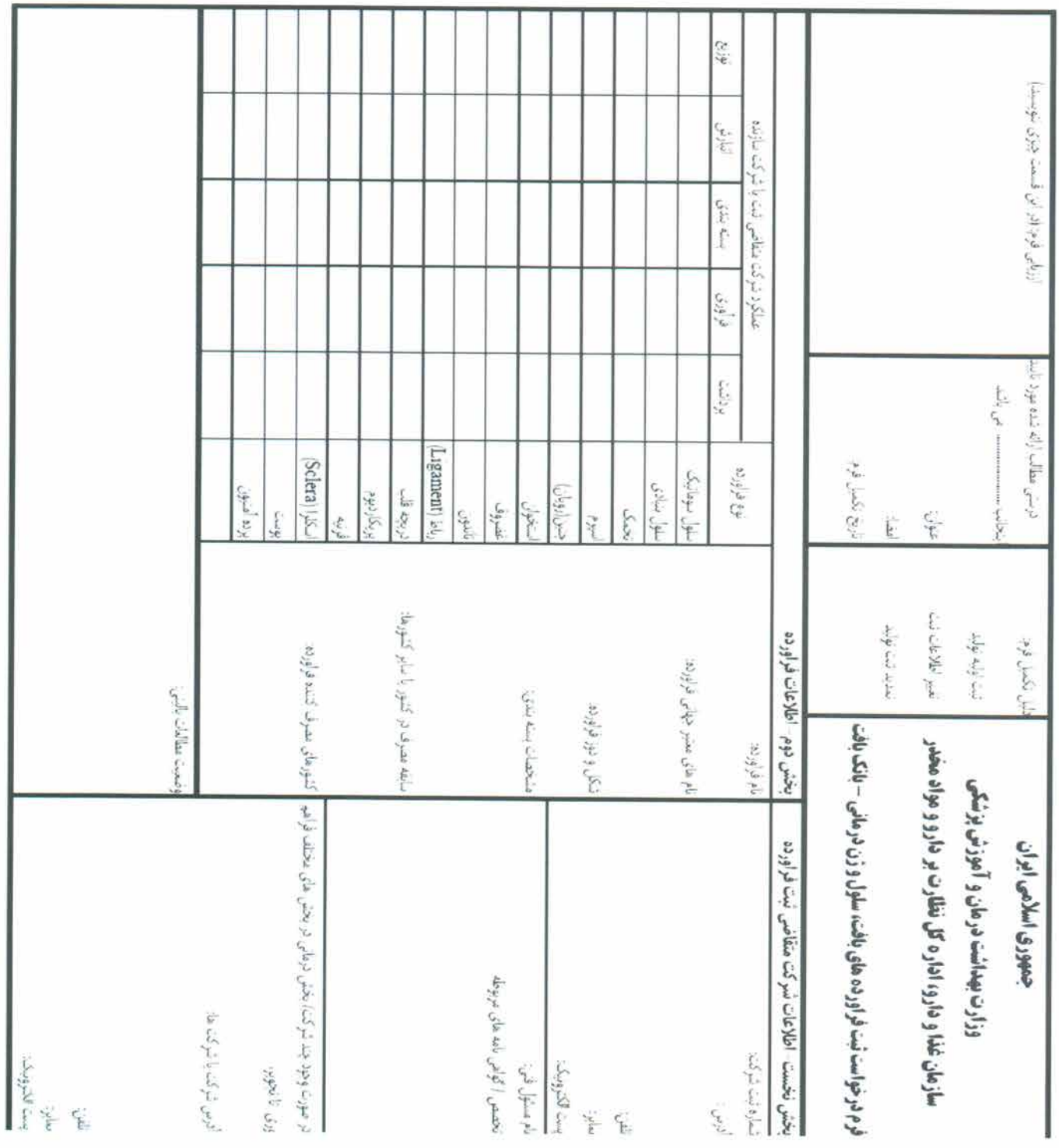
- آیین نامه ثبت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی مصوب ۱۳۹۳/۷/۵
- ضوابط ثبت و ورود فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی، ویرایش دوم ۱۳۹۲
- راهنما ها و مستندات موجود و مصوب در اداره بیولوژیک
- قانون شماره ۱۳۹۴/۲۰۰۷ پارلمان اروپا

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سازمان غذا و دارو

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

- فرم درخواست ثبت (FRM-DPNA-BIO-002)


جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
سازمان غذا و دارو، اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر
فرم درخواست ثبت فراورده های بافت، سلول و ژن درمانی – بانک بافت
قابل تکمیل فرم:
ثبت اولیه تولید
تغییر اطلاعات ثبت
تمدید ثبت تولید
درصورتی مطالب ارائه شده مورد تایید نمی باشد
عنوان:
امضاء:
تاریخ تکمیل فرم:
ارزیابی فرم: (در این قسمت چیزی ننویسید)
بخش نخست- اطلاعات شرکت متقاضی ثبت فراورده
شماره ثبت شرکت:
آدرس:
تلفن:
نمابر:
پست الکترونیک:
نام مسئول فنی:
تحصیلات / گواهی نامه های مربوطه
آدرس شرکت یا شرکت ها:
در صورت وجود چند شرکت/بخش درمانی در بخش های مختلف فرایند
ذکر تاریخچه
بخش دوم- اطلاعات فراورده
نام فراورده:
نام های معتبر جهانی فراورده:
شکل و نوع فراورده:
مشخصات بسته بندی:
سابقه مصرف در کشور یا سایر کشورها:
کشورهای مصرف کننده فراورده
وضعیت مقالات بالینی:
عملکرد شرکت متقاضی ثبت یا شرکت سازنده
نوع فراورده
برداشت
فرآوری
بسته بندی
انبارش
توزیع
سلول سوماتیک
سلول بنیادی
بحرانک
اسپرم
جنین(رویان)
استخوان
غضروف
تاندون
رباط (Ligament)
دریچه قلب
پریکاردیوم
قرنیه
اسکلرا (Sclera)
پوست
پرده آمنیون

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

پیوست۳: ضوابط ثبت داروهای بیولوژیک نوترکیب و پادتن های تک دودمانی (آنتی بادی های مونوکلونال)

مقدمه:

داروهای نوترکیب یکی از فراورده های تحت نظارت اداره بیولوژیک اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر می باشد. این ضابطه به منظور شفاف سازی و ایجاد وحدت رویه در بحث ثبت، تولید و واردات این گونه محصولات تهیه شده است.

هدف:

هدف از این ضابطه یکسان سازی روندهای اجرایی سازمان غذا و دارو در ثبت داروهای بیولوژیک نوترکیب و پادتن های تک دودمانی (آنتی بادی های مونوکلونال) وارداتی و یا تولید شده در داخل کشور به منظور تسهیل دسترسی بیماران نیازمند به این داروها می باشد. این ضابطه به گونه ای تدوین شده است تا این اطمینان را ایجاد نماید که ایمنی، کیفیت و اثربخشی این داروها قبل از ورود به بازار دارویی کشور به صورت قابل قبولی مورد ارزیابی و تأیید سازمان غذا و دارو قرار گرفته است.

دامنه:

این ضابطه برای اجرای فرآیند ثبت فرآورده های نوترکیب در اداره بیولوژیک و آشنایی با مراحل و مستندات مورد نیاز برای درخواست ثبت در اداره بیولوژیک سازمان غذا و دارو کاربرد دارد.

تعاریف:

داروی برند اصلی (*Original Brand; Innovator Brand*): دارویی است که به عنوان داروی برند توسط سازمان های نظارتی کشورهای توسعه یافته از جمله FDA، EMA، TGA استرالیا و یا کشور ژاپن به ثبت رسیده است.

داروی بیوسیمیلار: داروی بیوسیمیلار به فرآورده بیولوژیکی اطلاق می شود که دارای ماده موثره یکسان با داروی برند اصلی بوده و از لحاظ کیفیت، ایمنی و اثر بخشی مشابه آن و قابل جایگزینی درمانی با آن باشد. داروی بیوسیمیلار بر مبنای اثبات تشابه(similarity) آن با داروی برند اصلی توسط سازمان های نظارتی کشورهای توسعه یافته از جمله FDA ، EMA، TGA استرالیا و یا کشور ژاپن به ثبت رسیده است. این داروها در بعضی از کشورهای جهان به نام follow on biologics و یا سایر اسامی مشابه نیز شناخته می شوند. سازمان جهانی بهداشت این دارو ها را به نام similar (SBP) biotherapeutic product می شناسد.این داروها فقط در موارد اندیکاسیون های بالینی ثبت شده برای داروی برند اصلی قابل تجویز است.

- **داروی بیوژنریک**(Bio-generic): داروی بیوژنریک به فرآورده بیولوژیکی اطلاق می شود که دارای ماده موثره یکسان با داروی برند اصلی بوده و از لحاظ کیفیت، ایمنی و اثر بخشی مشابه آن و قابل جایگزینی درمانی با آن بوده و توسط شرکت های داروسازی در داخل کشور تولید شده است. با این وجود ممکن است بدلیل عدم دسترسی سازنده داخلی به اطلاعات محرمانه داروی برند اصلی امکان اثبات similarity کامل با داروی برند اصلی برای آن وجود نداشته باشد.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونـد

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

این دارو فقط در موارد اندیکاسیون های بالینی ثبت شده برای داروی برند اصلی قابل تجویز است. این دارو به نام های دیگری از جمله copied biopharmaceutical نیز شناخته می شوند.

- **فرآورده مرجع** (reference product): داروی برند اصلی است که قبلا توسط سازمان غذا و دارو به ثبت رسیده است و داروی بیوژنریک از روی آن مشابه سازی شده است. در صورت عدم ثبت قبلی فرآورده مرجع در ایران ثبت این دارو توسط FDA، EMA، TGA استرالیا و یا کشور ژاپن برای انتخاب آن به عنوان داروی مرجع الزامی است.
- **فرآورده های نوترکیب:** فرآورده های نوترکیب پروتئین هایی هستند که از طریق انتقال مواد ژنتیکی و یا نوترکیبی به میکروارگانیسم زنده تولید می شوند. تکنولوژی نوترکیب، شامل برش و اتصال دوباره ژنوم میزبان با یک توالی ژن خارجی می باشد که حاوی اطلاعات ژنتیکی لازم برای تولید پروتئین مورد نظر تحت شرایط خاص می باشد.
- **پادتن های تک دودمانی (آنتی بادی مونوکلونال):** یک مولکول ایمونوگلوبولین دارای توالی از آمینواسیدهای اختصاصی است که فقط با آنتی ژن اختصاصی که منجر به تحریک تولید آن از سلول های لنفوئیدی می شود و یا آنتی ژن مشابه آن واکنش می دهد. آنتی بادیهایی که توسط رده های سلولی نامیرا(هیبریدوما) که از سلول های B مشتق شده اند تولید می شوند تحت عنوان آنتی بادیهای مونوکلونال نامیده می شوند
- **سیستم ذخیره سلو لها (بانک سلولی):** تولید پروتئین های نوترکیب باید بر پایه سلولهای بانک های سلولی اصلی (Master Bank Cell; MCB) و کاری (Working Bank Cell; WCB) انجام شود. بانک سلولی شامل مجموعه ای از سلول های ذخیره شده حاوی مواد یکسان است که در شرایط خاص حاوی رقیق شده یک ذخیره سلولی می باشند. MCBعموماً از کلون سلولی منتخب شامل ساختار بیان ژن مشتق شده است.WCB از یک MCB مشتق میگردد.
- **تولید داروهای نوترکیب و پادتن های تک دودمانی:** تولید فرآورده به معنای تولید دارو از مرحله سلول و یا توسعه سلول می باشد. سازنده ممکن است MCB را نیز در اختیار داشته باشد.
- **بالک مواد اولیه:** بالک مواد اولیه، ماده فعال دارویی (drug substance) می باشد که در صورت فرموله شدن با اکسیپیان آماده تبدیل شدن به فرآورده نهایی است.
- **شکل نهایی دارو** (drug product): شکل نهایی دارو، داروی آماده تجویز به بیمار است.
- **فرمولاسیون:** تبدیل مواد بالک اولیه به فرمول نهایی جهت مرحله پرکنی فرمولاسیون نامیده می شود.
- **پرکردن** (filling): تبدیل فرمول نهایی به شکل نهایی دارو پرکردن نامیده می شود.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

- **بسته بندی:** بسته بندی شکل نهایی داروی فرموله شده و از جمله labeling ویال های naked بسته بندی نامیده می شود.
- **مطالعات بالینی:**مطالعاتی هستند که به منظور حصول اطمینان از اثربخشی (efficacy) و بی (کم) ضرری (safety) یک دارو طی یک مطالعه آینده نگر در انسان و در مقایسه با فرآورده مرجع طبق پروتکل مورد تأیید سازمان غذا و دارو انجام می شوند.
- **IR GCP:**"راهنمای کارآزمایی بالینی مطلوب در ایران" که ویرایش بومی شده ICH Good Clinical Practice است که در سال ۱۳۸۲ توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی پذیرفته شده است.
- **کدهای اخلاق در پژوهش های پزشکی:** کدهای۲۶ گانه اخلاقی انجام پژوهش در آزمودنی انسانی که توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در سال ۱۳۷۶ ابلاغ شده است.
- **راهنمای اخلاقی کارآزمایی های بالینی:** راهنمای اخلاقی انجام مطالعات بالینی که توسط وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی در سال ۱۳۹۲ ابلاغ گردیده است.
- **IRCT:** سامانه ثبت کارآزمایی های بالینی ایران (Iranian Registry of Clinical Trials) به آدرس www.irct.ir است.
- **دستورالعمل های ICH:** دستورالعمل های هستند که توسط سازمان International Conference on Harmonization منتشر شده اند.

ثبت داروهای برند اصلی و بیوسیمیلار

ثبت داروهای برند اصلی و بیوسیمیلار بر مبنای ارزیابی کامل اطلاعات ارائه شده از سوی تولیدکننده دارو، نتایج آزمایشات انجام شده توسط آزمایشگاه کنترل دارو و غذا سازمان غذا و دارو و متعاقب بازدیدهای لازم برای تأیید (Good Manufacturing Practice) GMP تولید کننده و بعد از طی مراحل زیر انجام می شود. ضوابط اعلام شده از سوی سازمان جهانی بهداشت برای ثبت داروهای SBP مبنای درخواست حداقل اطلاعات برای ثبت داروهای بیوسیمیلار در سازمان غذا و دارو خواهد بود. مراحل ثبت این داروها بصورت خلاصه شامل موارد زیر است:

شرکت وارد کننده دارو در هنگام ارائه درخواست خود برای ثبت دارو باید حداقل مدارک زیر را به سازمان غذا و دارو ارائه نماید:

- ورود دارو به فهرست داروهای ایران
- فرم تکمیل شده درخواست ثبت و ورود دارو
- مدارک لازم برای ثبت شرکت که نشان دهنده ماهیت و زمینه فعالیت شرکت است

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونه

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

- گواهی ثبت نمایندگی ایرانی شرکت خارجی از سوی وزارت بازرگانی
- تصویر پروانه مسئول فنی
- برگه معرفی نمایندگی انحصاری شرکت تولید کننده در ایران
- تایید GMP محل تولید از سوی وزارت بهداشت کشور مبدا و یا تأیید فنی اداره کل نظارت بر امور دارو

درصورت کامل بودن مدارک ارسالی درخواست شرکت در کمیسیون های قانونی ساخت و ورود و کمیسیون قیمت گذاری مطرح شده و نتیجه به اطلاع متقاضی رسانده خواهد شد. درصورت پذیرش درخواست، موافقت اصولی ثبت دارو طی نامه ای با توجه به شرایط زیر به متقاضی اعلام می شود:

- شرایط مصوب شده کمیسیون قانونی ساخت و ورود
- دریافتCTD دارو و مستندات بالینی مطابق فرمت اعلام شده به سازمان غذا و دارو (پیوست شماره ۱)
- انجام بازدید های لازم برای تأیید GMP و در صورت لزوم GCPشرکت از سوی سازمان غذا و دارو
- ارسال نمونه های دارو به آزمایشگاه کنترل غذا و دارو
- دریافت پروتکل انجام مطالعات بالینی (در صورت لزوم انجام آن)
- صدور IRC و مجوز ورود به بازار در صورت تأیید دارو در مراحل فوق الذکر

پس از تأیید نهایی پرونده ثبت و خط تولید فرآورده از سوی اداره کل نظارت بر امور دارو و تأیید نمونه های فرآورده از سوی آزمایشگاه کنترل، درصورتیکه نیازی به انجام مطالعه بالینی در کشور نباشد، پروانه ثبت دارو صادر می شود.
درصورتیکه شرکت ملزم به انجام مطالعه بالینی در کشور شده باشد،مطالعه بالینی باید طبق پروتکل تأیید شده توسط سازمان غذا و دارو و زیر نظر این سازمان انجام شود.

نتایج مطالعات بالینی

در مورد داروهای برند اصلی و بیوسیمیلار کلیه داده ها و مستندات بالینی شامل گزارشات مطالعات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک در انسان (PK/PD)، و مطالعات مرتبط با اثربخشی و ایمنی، گزارشات دوره ای ایمنی دارو (PSUR) و مطالعات ارزیابی خطر-منفعت (riskbenefitevaluation) باید براساس دستورالعمل ICH در فرمت CTD جهت بررسی و تأیید به سازمان غذا و دارو ارائه شود (پیوست های شماره ۳-۲).

فارماکوویژیلانس و مطالعات پس از ورود به بازار (PMS)

متقاضی بایددر هنگام ارائه درخواست خود برای ثبت دارو پروتکل پیشنهادی خود برای ثبت عوارض جانبی ناشی ازدارو (ADR) و همچنین PMS را نیز به سازمان غذا و دارو ارائه نماید (براساس دستورالعملICHE2E). شرکت ثبت کننده دارو باید متعهد گردد سازمان غذا ودارو را از بروز هر گونه واکنشهای جانبی و هشدارهای مربوط به فرآورده مورد نظر در ایران و یا هر کشورمصرف

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونـد

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

کننده، مطلع نماید. در صورت جمع آوری محصول از بازار (یا اقدامات قانونی دیگر) در هر کشوری که به دلایل اشکال در کیفیت، سلامت و اثربخشی بوده باید سریعاً به اطلاع اداره کل دارو برسد. نتایج بررسی ها و گزارشات PMS حداقل یک بار در سال به صورت معتبر به اطلاع اداره کل نظارت بر امور دارو برسد.

مطالعات بالینی پس از ثبت دارو

در صورتی که معاونت غذا و دارو برای بررسی موضوع خاصی در زمینه ایمنی یا اثربخشی انجام مطالعه بالینی را الزامی تشخیص دهد، دارنده پروانه موظف به انجام مطالعه مطابق ضوابط مطالعه بالینی خواهد بود و تمدید پروانه یا ادامه تولید/ واردات فرآورده منوط به ارائه نتیجه مطالعات فوق می باشد.

ثبت داروهای "بیوژنریک"

داروهای "بیوژنریک" تولید شده در داخل کشور بعد از طی مراحل زیر در سازمان غذا و دارو و ارائه اطلاعات مورد نیاز ثبت می شوند. شرکت تولید کننده در هنگام ثبت درخواست خود باید به وضوح اعلام نماید چه بخشی از چرخه تولید فرآورده فوق توسط شرکت متقاضی انجام شده است. بدیهی است نوع و میزان مدارک درخواستی با توجه به نوع عملیات تولید در شرکت داروسازی متفاوت خواهد بود.

مدارک لازم:

- ورود دارو به فهرست داروهای ایران (در صورت لزوم)
- اخذ موافقت اصولی برای تولید دارو از کمیسیون قانونی ساخت و ورود متعاقب تأیید صلاحیت فنی عمومی شرکت
- معرفی فرد واجد شرایط و صلاحیت به عنوان مسئول فنی بر اساس ضوابط جاری اداره کل نظارت بر امور دارو
- ارسال CTD دارو و مستندات مربوط به انجام مطالعه بالینی دارو (در صورت لزوم) مطابق فرمت اعلام شده به سازمان غذا و دارو (پیوست شماره ۱)
- ارسال نمونه های دارو به آزمایشگاه کنترل غذا و دارو
- صدور تأییدیه های لازم GMP برای خط تولید دارو شرکت متقاضی و یا برای داروی مورد نظر طبق ضوابط سازمان غذا و دارو
- انجام مطالعه بالینی در صورت لزوم
- صدور IRC و مجوز ورود به بازار در صورت تأیید دارو در مراحل فوق الذکر

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

تبصره: چنانچه شرکت متقاضی سوالات مطرح شده از سوی سازمان غذا و دارو را در زمان مقرر پاسخ دهد سازمان غذا و دارو مراحل مربوط به بررسی پرونده دارو از مرحله "بررسی درخواست صدور موافقت اصولی" تا صدور "مجوز آغاز مطالعه بالینی" (مطابق فلوچارت شماره ۱) را حداکثر طی ۹ ماه انجام می دهد.

مطالعات بالینی

۱. پس از تأیید نهایی پرونده ثبت و خط تولید فرآورده از سوی **اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر** و تأیید نمونه های فرآورده از سوی آزمایشگاه کنترل، درصورتی که نیازی به انجام مطالعه بالینی در کشور نباشد، پروانه ساخت دارو صادر می شود.

۲. درصورتیکه شرکت ملزم به انجام مطالعه بالینی در کشور شده باشد، مورد تأیید بودن پرونده به متقاضی اعلام شده و مجاز به تولید سری ساخت مورد استفاده در مطالعات بالینی در حضور کارشناسان واحد بیولوژیک خواهد بود. پروپوزال انجام مطالعه بالینی می بایست به تأیید کمیته مطالعات بالینی برسد. شروع انجام کارآزمایی بالینی منوط به صدور مجوز شروع مطالعه (CTA) توسط سازمان غذا و دارو خواهد بود.

۳. در مورد داروهای بیوژنریک تولید شده در داخل کشور حداقل مستندات بالینی مورد نیاز برای اثبات تشابه کارایی بالینی و پروفایل ایمنی انجام یک مطالعه بالینی مقایسه ای بین داروی مشابه بیوژنریک و فرآورده مرجع برای اثبات Non-inferiority یا Equivalence می باشد.

تبصره:در مواردی که به تأیید اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر تهیه فرآورده مرجع برای تولید کننده داخلی امکان پذیر نباشد کمیسیون قانونی در مورد انتخاب فرآورده جایگزین تصمیم گیری خواهد کرد.

۴. در صورت انجام کارازمایی بالینی موضوع این بند، سازنده از انجام مطالعه فارماکوکینتیک/فارماکودینامیک در انسان (PK/PD) بی نیاز خواهد بود. ولی مطالعات PK/PD جایگزین انجام کارآزمایی بالینی نمی باشد.

۵. انجام مطالعات بالینی به منظور ثبت دارو و اخذ مجوز ورود به بازار در کشور تابع راهنمای اصول بهینه انجام مطالعات بالینی در ایران (IR-GCP) ، راهنمای اخلاق در کارازمایی های بالینی در ایران، کدهای ۲۶ گانه اخلاق در پژوهش های پزشکی و سایر مقررات مربوط به انجام پژوهش در آزمودنی انسانی در ایران می باشد.

۶. پروتکل انجام کارازمایی بالینی بدون درنظر گرفتن فرمت آن و از نظر محتوا تابع راهنمای ICHE8 (General considerations for clinical Trials) می باشد (پیوست شماره ۲).

۷. پس از صدور مجوز شروع انجام مطالعه بالینی شرکت موظف است هرگونه عارضه جانبی جدی (SAE) در حین کارازمایی را حداکثر طی مدت ۲۴ ساعت به سازمان غذا و دارو و نیز کمیته اخلاق تأیید کننده مطالعه اطلاع دهد. همچنین هرگونه تغییر در پروتکل نهایی مصوب سازمان باید قبل از اعمال در پروتکل به تأیید کتبی سازمان غذا و دارو برسد.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پورصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۸. سازمان غذا و دارو حسب مورد نسبت به انجام بازرسی (GCP inspection) از سایت انجام کارآزمایی بالینی و نیز مستندات مربوطه با هماهنگی قبلی اقدام خواهد نمود. شرکت دارویی پشتیبان مطالعه باید هماهنگی های لازم را با مجری اصلی مطالعه بمنظور همکاری کامل با گروه بازرسی سازمان غذا و دارو بعمل آورد.

۹. شرکت تولید کننده موظف است گزارشات نتایج مطالعات بالینی اعم از گزارش میانی (Interim report) و گزارش نهایی را طبق راهنمای ICH E3(Structure and content of clinical study reports) و CONSORT به سازمان غذا و دارو ارسال نماید. خلاصه محتویات گزارش در پیوست شماره ۳ آورده شده است. همراه با گزارش باید یک نسخه از فرم گزارش بیماران شرکت کننده در مطالعه (CRF) و فرم های رضایت آگاهانه بیماران نیز به اداره کل دارو نظارت بر امور دارو ارسال گردد.

۱۰. شرکت دارویی پشتیبان مطالعه صاحب اصلی داده ها و مستندات کارآزمایی بالینی است و موظف است کلیه داده های کارآزمایی را اعم از پرونده بیماران، داده های اصلی (source data) ، فرم های **CRF**، مستندات و گزارشات کارآزمایی بالینی حداقل به مدت ۱۰ سال در محل شرکت و در شرایط مطلوب نگهداری و آرشیو نماید.

گزارشات دوره ای ایمنی دارو (PSUR) و فارماکوویژیلانس

شرکت موظف است در صورت دریافت مجوز ورود دارو به بازار گزارشات دوره ای مربوط به ایمنی فرآورده را جمع آوری نماید و پس از ارزیابی خطر-منفعت در دوره های ۶ ماهه گزارشات مربوطه را به سازمان غذا و دارو ارسال نماید. تمدید پروانه فرآورده منوط به ارسال این گزارشات می باشد. جمع آوری گزارشات ایمنی دارو براساس دستورالعمل ICHE2E و ارزیابی خطر –منفعت (risk-benefit evaluation) براساس دستورالعمل ICHE2C می باشد.

فرمت کلی CTD جهت ارائه به سازمان غذا و دارو

این دستورالعمل در مورد نحوه ارائه اطلاعات پرونده فرآورده های دارویی نوترکیب و پادتن های تک دودمانی است. این دستورالعمل راهنمای چگونگی انجام مطالعات نبوده، بلکه شکل مناسبی را به منظور ارائه اطلاعات فراهم شده معرفی می نماید. متقاضیان دریافت پروانه ساخت یا ورود دارو در ایران مطابق با شرایط ذکر شده در این دستورالعمل، پرونده دارو را تکمیل و ارائه نمایند. به منظور دریافت پروانه ساخت یا ورود داروهای بیوژنریک تکمیل ماژول های ۱، ۲ و ۳ الزامی می باشد. .متقاضیان در تنظیم مدارک پرونده دارو مجاز به تغییر رئوس مطالب پرونده بر اساس آنچه که در این دستورالعمل عنوان گردیده است، نمی باشند. اگرچه در قسمت خلاصه مطالب غیر بالینی و بالینی، متقاضیان می توانند برای ارائه بهتر مطالب تخصصی به منظور تفهیم و ارزیابی بهترنتایج، در صورت لزوم تغییراتی در فرم های جداگانه خود داشته باشند.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

شرایط و نحوه ارائه مدارک

۱-کلیات :

کلیه اطلاعات ارائه شده در پرونده دارو بایستی واضح، روشن و شفاف باشد. بطوریکه اطلاعات کلیدی در پرونده به آسانی قابل دسترسی بوده و کارشناس مسئول بررسی پرونده را در ردیابی مندرجات پرونده به سرعت راهنمایی نماید. حواشی، متون و جداول بایستی به اندازه مناسب باشد بطوریکه چاپ مدارک، در کاغذ A4 امکان پذیرگردد. حاشیه سمت راست برای متون فارسی و حاشیه سمت چپ برای متون انگلیسی بایستی به میزان کافی بوده تا در هنگام صحافی نمودن پرونده، مطلبی پوشیده نماند. متون و جداول با اندازه و قلم مناسب نوشته شده باشد. برای متون فارسی قلم، یاقوت با اندازه حداقل ۱۲ و متون انگلیسی قلم Times New Roman با اندازه حداقل ۱۱ توصیه می گردد.

۲-روش شماره گذاری پرونده [۱]

به منظور هماهنگی با دستورالعمل ICH۲ ، شماره گذاری درپرونده ارائه شده با فونت انگلیسی و از سمت چپ به راست بترتیب شامل: شماره ماژول (Module)، فصل (Volume)، قسمت (Section)و زیر قسمت (Subsection) تعریف می گردد. در هر ماژول شمارهٔ فصل بطور جداگانه از شماره ۱ شروع می گردد. بعنوان مثال شماره 1.3 مشخص کننده ماژول 1 و فصل 3می باشد(بسته بندی و برچسب دارو در ماژول 1).

بهمین ترتیب در شماره 3.2.P.4، شماره 3: ماژول 3 (کیفیت)، شماره2: فصل 2(بدنه اطلاعات)حرف (P): محصول(Product)و شماره 4:قسمت 4 (کنترل اکسیپان ها).

۳- صفحه بندی [۳]

هرقسمت (Section) از پرونده بایستی بطور جداگانه صفحه بندی شود و بوسیله یک جداکننده (Tab) از قسمت قبل جدا گردد. در خصوص زیرقسمتها (Subsection) ، متقاضی می‌تواندصفحات را در کل زیرقسمتهاییک قسمت که بعد از جداکننده شروع شده است، بطور مسلسل صفحه بندی نماید.

برای آدرس دادن به قسمتهای مختلف پرونده می بایست بترتیب به شماره ماژول، شماره فصل و شماره قسمت، شماره زیرقسمت و متعاقباً در صورت لزوم به شماره صفحه زیرقسمت اشاره شود.

مثلاً 3.2.p.5.3 صفحه ۱۲ منظور معتبر سازی روش آزمایش محصول نهایی صفحه ۱۲ می باشد.

٤-نامه درخواست [٤]

۱- Numbering
۲- International Conference on Harmonization
۳- Pagination
٤- Covering Letter

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

پرونده دارو همراه با نامه تایپ شده خطاب به مدیر کل اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر در سر برگ موسسه دارویی متقاضی پروانه ساخت یا ورود دارو، ارائه گردد. نامه با امضاء و نام مسئول فنی و مدیر عامل موسسه دارویی و همچنین ذکر تاریخ و شماره در روی مدارک، تحویل گردد.

ماژول ۱: اطلاعات اداری و اطلاعات تجویز دارو(Administrative Information and Prescribing Information)

۱- فهرست مندرجات (ماژول های ۱ الی ۵)

متقاضیان دراین قسمت از پرونده، فهرست کاملی از مندرجات ماژول ۱ و فهرست کلی مندرجات ماژول های ۲ الی ۵ را مطابق جدول زیر ارائه نمایند:

فهرست مطالب ماژول های ۱ الی ۵

	عنوان مطالب
۱.	**اطلاعات اداری و اطلاعات تجویز دارو**
۱.۱.	فهرست مندرجات (ماژول های ۱ الی۵)
۱.۲.	اطلاعات اداری
۱.۲.۱	فرم درخواست پروانه ساخت / ورود دارو
۱.۲.۲	رسید پرداخت هزینه ثبت
۱.۲.۳	فرم تعهد صحت مدارک
۱.۲.۴	شماره ثبت محصول (IRC)
۱.۲.۵	شماره پروانه تاسیس کارخانه
۱.۲.۶	گواهی GMP
۱.۲.۷	وضعیت ثبت دارو در سایر کشورها
۱.۲.۸	سایر اطلاعات
۱.۳	بسته بندی و برچسب دارو
۱.۳.۱	خلاصه مشخصات محصول (SPC)

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۱.۳.۲	اطلاعات دارویی فرآورده
۱.۳.۳	برگه راهنمای دارو
۱.۳.۴	متن پیشنهادی بسته بندی اولیه وثانویه دارو
۱.۳.۵	نمونه فرآورده دارویی در بسته بندی نهایی
۱.۴	خلاصه ای از مطالعات فراهمی زیستی دارو
۱.۵	اطلاعات مربوط به متخصصین
۱.۵.۱	اطلاعات مربوط به متخصصین - کیفیت
۱.۵.۲	اطلاعات مربوط به متخصصین - غیر بالینی
۱.۵.۳	برگه راهنمای دارو
۱.۶	تائیدیه محیط زیست
۲	**خلاصه ای از پرونده دارو**
۲.۱	فهرست مطالب در پرونده دارو (ماژول های ۲ الی ۵)
۲.۲	معرفی
۲.۳	خلاصه ای از کیفیت کلی فرآورده
۲.۴	بررسی اجمالی ازمطالعات غیر بالینی
۲.۵	بررسی اجمالی ازمطالعات بالینی
۲.۶	خلاصه مطالب و جداول مطالعات غیر بالینی
۲.۶.۱	فارماکولوژی
۲.۶.۲	فارماکوکینتیک
۲.۶.۳	سم شناسی (Toxicology)
۲.۷	خلاصه مطالعات بالینی
.۲.۷.۱	مطالعات بیوفارماسی و روش های آزمایش مربوطه

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

.۲.۷.۲	کارائی بالینی
.۲.۷.۳	ایمنی بالینی
.۲.۷.۴	منابع
.۲.۷.۵	خلاصه مطالعات جداگانه
۳	**کیفیت**
۳.۱	فهرست مطالب ماژول ۳
۳.۲	بدنه اطلاعات
۳.۳	فهرست منابع
٤	**گزارش های مطالعات غیر بالینی**
.۴.۱	فهرست مطالب ماژول ۴
.۴.۲	گزارش مطالعات
.۴.۳	فهرست منابع
٥	**گزارش های مطالعات بالینی**
۵.۱	فهرست مطالب ماژول ۵
۵.۲	فهرست موضوعات کلیه مطالعات بالینی
۵.۳	گزارش مطالعات بالینی

۲-شرح کامل اطلاعات اداری و اطلاعات تجویز دارو

	اطلاعات اداری Application Information
۱.۲.۱	فرم تعهد صحت مدارک Submission Certification Form این فرم توسط مسئول فنی موسسه دارویی متقاضی اخذ پروانه ساخت / ورود دارو تکمیل و در این بخش از مدارک ارائه گردد. مسئول فنی با ارائه این فرم تعهد می نماید که پرونده دارو مطابق با دستورالعمل حاضر تدوین گردیده است. فرم مذکور در این بخش آورده شده است.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۱.۲.۲	شماره پروانه تاسیس کارخانه در این قسمت از پرونده شماره پروانه تأسیس کارخانه درج می گردد. در صورتی که فرآورده بصورت ساخت قراردادی تولید می شود شماره پروانه تأسیس کارخانه طرف قرارداد درج گردد.
۱.۲.۳	گواهی GMP (رعایت اصول روشهای خوب ساخت) GMP Status به منظور اطمینان از تولید فرآورده مطابق با اصول روشهای خوب ساخت (GMP) لازم است تصویر گواهی GMP ازخط تولید در این قسمت از پرونده ضمیمه گردد.
۱.۲.۴	وضعیت ثبت دارو در سایر کشورهاInternational Registration Status اطلاعات مربوط به ثبت و فروش دارو(موضوع پرونده ارسالی) در سایر کشورها در این قسمت قرار داده شود. این اطلاعات شامل حذف و جمع آوری دارو از بازار نیز می گردد.
۱.۲.۵	سایر اطلاعات Other Application Informationچنانچه متقاضی خواستار ارائه اطلاعات بیشتری باشد که عنوان آن در این ماژول ذکر نگردیده است در این قسمت از پرونده ضمیمه گردد.
۱.۳.	**بسته بندی و برچسب دارو** Labeling and Packaging متقاضی بایستی اطلاعات مربوط به خلاصه مشخصات محصول، برگه راهنمای دارو، اطلاعات روی برچسب و نمونه دارو در بسته بندی نهایی را مطابق با شرایط ذیل ارائه نماید.
۱.۳.۱	خلاصه مشخصات محصول Summary of Product Characteristics (SPC) شامل موارد ذیل می باشد: نام ژنریک محصولGeneric name نام اختصاصی محصولTrade name شکل داروئی و دوزهای مختلف محصول Pharmaceutical form and strengthsراه مصرف Route of administration ترکیب کیفی و کمی محصولQualitative and quantitative composition

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی وانسقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	مشخصات و جنس بسته بندی (ظرف – درب)، اپلیکاتور یا قطره چکان، پیمانه، ..... بطور کامل Packaging specifications مشخصات و جنس بسته بندی اولیه Primary packaging ➢ مشخصات و جنس بسته بندی ثانویه Secondary packaging ➢ اندازه بسته بندی Package size ➢ ویژگی های بالینی Clinical particulars ➢ ویژگی های فارماکولوژیکی Pharmacological properties ➢ ویژگی های داروئی Pharmaceutical particulars ➢ تاریخ انقضاء (عمر قفسه ای محصول) ➢ تاریخ انقضاء پیشنهادی Proposed shelf life ➢ مدت زمان پیشنهادی قابل مصرف بودن پس از اولین بازشدن Proposed shelf life after first opening ➢ مدت زمان پیشنهادی قابل مصرف بودن پس از آماده سازی Proposed shelf life after reconstitution ➢ شرایط نگهدای پیشنهادی برای محصول Proposed storage condition ➢ شرایط نگهداری پیشنهادی برای محصول پس از آماده سازی Proposed storage condition after reconstitution ➢ شرایط نگهداری پیشنهادی برای بعد از اولین بازشدن Proposed storage condition after first opening
۱.۳.۲	اطلاعات دارویی فرآورده Product Information به منظور ارائه اطلاعات دارویی فرآورده یک نسخه خوانا از آخرین چاپ مآخذ معتبر از جمله PDR, USPDI Facts, و Medicines Compendium (ABPI) و درمورد محصولات جدید، در صورت عدم وجود اطلاعات مذکور در کتب معتبر تصویر منابع مورد استفاده در این قسمت ضمیمه گردد (نام و سال چاپ مآخذ، بر روی هر یک از صفحات تصویر منابع درج گردد) .
۱.۳.۳	برگه راهنمای دارو Package Leaflet یک نسخه از متنبرگه راهنمای دارو با توجه به فصل ۱۶ (ضوابط برگه راهنمای داروها)تنظیم و در این قسمت پرونده قرار داده شود.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۱.۳.۴	متن پیشنهادی بسته بندی اولیه وثانویه دارو (به زبان فارسی و انگلیسی) Proposed text for primary and second packaging طرح مطالب عنوان شده بر روی بسته بندی اولیه وثانویه برای دوزهای مختلف یک شکل دارویی (بصورت رنگی) در این قسمت قرار داده شود. متن بسته بندی اولیه و ثانویه مطابق با فصل ۱۵(ضوابط مطالب بسته بندی داروها) تنظیم گردد.
۱.۳.۵	نمونه محصول در بسته بندی نهائی Mock – Ups and Specimens in final packaging نمونه محصول در بسته بندی اولیه و بسته بندی ثانویه یا نهایی به پیوست ارائه گردد.
.۱.۴	**اطلاعات مربوط به متخصصین Information about the Experts** اسامی کلیه متخصصین و یا مشاوران اعم از داخلی و یا خارجی که درتحقیق و توسعه داروی مورد نظر فعالیت داشته اند با ذکر زمینه فعالیت آنها بهمراه نمونه امضای متخصصین مربوطه ارائه گردد.
۱.۵	**اطلاعات مربوط به متخصصین**
۱.۵.۱	اطلاعات مربوط به متخصصین – کیفیت Information about the Experts - Quality
۱.۵.۲	اطلاعات مربوط به متخصصین – غیر بالینی Information about the Experts- Nonclinical
۱.۵.۳	اطلاعات مربوط به متخصصین – بالینی Information about the Experts - Clinical
.۱.۶	**تائیدیه محیط زیست (Environmental Assessment Statement)**

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سازمان غذا و دارو

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

فرم درخواست پروانه ساخت/ورود دارو

۱. نام غیر اختصاصی دارو(مطابق با فهرست دارویی ایران):
1. International Non-Proprietary Name:
۲. نام اختصاصی دارو:
2. Proprietary name:
۳. شماره ثبت دارو در ایران :
3. Iranian Registration Code (IRC):
٤.شکل و دوز دارویی ماده/ موادمؤثره (مطابق با فهرست دارویی ایران) :
4.Pharmaceutical form & Dosage:
٥.شکل بسته بندی (نوع، تعداد یا حجم):
5.Packaging Form & Number in each pack / volume :
٦.پایداری دارو : مدت زمان پیشنهادی قابل مصرف بودن (پس از باز شدن بسته بندی اولیه) مدت زمان پیشنهادی قابل مصرف بودن (پس از آماده سازی ویا به حجم رساندن دارو) شرایط نگهداری دارو: شرایط نگهداری دارو پس از باز شدن بسته بندی اولیه : روش انجام مطالعات پایداری : ☐ تسریع شده ☐ ادواری

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونـد

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

6. Proposed Shelf life:

- Proposed Shelf life (after first opening container):
- Proposed Shelf life (after Reconstitution or dilution):
- Proposed storage conditions:
- Proposed storage conditions after first opening:
- Method of stability test: ☐ Accelerated ☐ Long term

۷.دسته دارویی:

7. Category:

۸.هدف از ارسال مدارک

☐ صدور پروانه
☐ تمدید پروانه
☐ تغییر (هر گونه تغییر عنوان گردد)

8. Aim of Applications:

☐ Registration
☐ Renewal
☐ Variation (Describe any changes)

۹.شکل عرضه در داروخانه:

☐ تجویز با نسخه
☐ تجویز بدون نسخه

9. Supply for Product:

Prescribe only medicine (POM) ☐
Over the counter (OTC) ☐

۱۰.نام سازنده (ها) و کشورهای مربوطه:

10. Name of Manufacturer (s) / Country (s):

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۱۱. نام و نام خانوادگی و نمونه امضاء مسئول فنی:

آدرس :

تلفن:

نمابر:

آدرس الکترونیکی:

امضاء :

11. Authorized Person Name:

Address:

Telephone:

fax:

E-Mail:

Signature

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

فرم تعهد صحت مدارک

نام دارو:

نام ماده مؤثره:

مقدار ماده موثره:

نام موسسه دارویی متقاضی:

نام مسئول فنی:

اینجانب ..... مسئول فنی شرکت ..... متعهد می گردم که مندرجات این پرونده مطابق با دستورالعمل پرونده دارو در ایران تنظیم و ساخت / واردات این محصول با اطلاعات فراهم شده در این پرونده مطابقت دارد .

نام ونام خانوادگی: **تاریخ:** **امضاء:**

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونـد

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۳- ماژول ۲:خلاصه پرونده دارو

2	**خلاصه ای از کلیات کیفیت** **Quality Overall** Summaryخلاصه ای از کلیات کیفیت محصول و چکیده‌ای از دامنه و نمای کلی بدنه اطلاعات در ماژول۳ را شامل می گردد. این خلاصه نباید اطلاعات یا توجیهاتی که در ماژول ۳ و یا قسمت های دیگر پرونده دارو وجود ندارد را شامل گردد. خلاصه ای از کلیات کیفیت محصول باید شامل اطلاعات کافی از هر یک از قسمت ها باشد که یک برداشت کلی از ماژول۳ را برای بررسی کننده پرونده ارائه نماید. این خلاصه باید بر روی موارد کلیدی حساس از محصول تاکید نماید و بعنوان مثال در مواردی که در دستورالعمل ها اشاره نگردیده است توجیه ارائه گردد. .خلاصه کیفیت محصول باید شامل بحث و گفتگو در مورد موارد کلیدی قسمت های مختلف در ماژول کیفیت و اطلاعات پشتیبانی کننده در ماژول های دیگر را شرح و خلاصه نماید (بعنوان مثال توصیف ناخالصی ها از طریق مطالعات سم شناسی که در ماژول ۴ بحث گردیده است)، از جمله به شماره صفحات ماژول های دیگر ارجاع متقابل داده شود. به استثنای جداول ونمودارها متن این خلاصه نباید بیشتر از ۴۰ صفحه باشد.
2.3	**معرفی خلاصه کلیات کیفیت** **Introduction to the Quality Overall Summary** معرفی باید شامل نام اختصاصی، نام غیر اختصاصی ماده مؤثره، نام مؤسسه دارویی، شکل (اشکال) دارویی، دوز دارویی، راه تجویز و موارد مصرف را شامل گردد.
2.3.S	**ماده مؤثره (با ذکر نام وسازنده)** **Drug Substance**
2.3.S.1	**اطلاعات عمومی (با ذکر نام وسازنده)** **General Information** **اطلاعاتی ازقسمت 3.2.S.1 از ماژول ۳ در اینجا عنوان گردد.**
2.3.S.2	**ساخت (با ذکر نام وسازنده)Manufacture** ذکر اطلاعاتی از قسمت 3.2.S.2 از ماژول ۳ که موارد ذیل راشامل گردد: • اطلاعاتی مربوط به سازنده ارائه گردد. • شرح مختصری از فرآیند های ساخت (شامل، مرجع مواد اولیه، مراحل بحرانی و فرآوری مجدد[5]) و کنترل هایی که نمایانگر نتایج کیفیت مناسب مواد در تولید عادی و مستمر باشد. • نموداری از چرخه تولید که در قسمت 3.2.S.2.2 در ماژول 3ارائه شده است . • شرحی از منابع مواد آغازین و مواد اولیه با منشاء بیولوژیک که در تولید ماده مؤثره مورد استفاده قرار گرفته و در

[5] Reprocessing -

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونه

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	قسمت 3.2.S.2.3 ماژول ۳ شرح داده شده است. • دلائل انتخاب و توجیه مراحل بحرانی ساخت، کنترل ها و محدوده قابل قبول آنها و مراحل بحرانی مواد بینابینی که در قسمت 3.2.S.2.4 ماژول ۳ شرح داده شده است، مشخص گردد. • شرحی از مراحل اعتبارسنجی / و یا ارزیابی آنها که در قسمت 3.2.S.2.5 مطرح شده است. • شرح مختصری از تغییرات عمده که در توسعه ساخت انجام شده است و نتیجه گیری های مورد سنجش در ارزیابی یکنواختی محصول، که در قسمت 3.2.S.2.6 شرح داده شده است، ارائه گردد. همچنین در خلاصه ای از کلیات کیفیت در مورد بچ هایی که تحت تاثیر تغییرات تولید قرار گرفته اند باید به مطالعات غیر بالینی و بالینی در ماژول های ۴ و ۵ پروندهارجاع متقابل داده شود.
2.3.S.3	**تعیین ویژگی ها (با ذکر نام و سازنده)** **Characterization** شرحی از محصول مورد نظر و مواد جانبی و همچنین مختصری در مورد خواص عمومی، ویژگی های محصول مورد نظر و اطلاعات مربوطه (برای مثال، ساختمان اولیه و مراحل پیشرفته و فعالیت بیولوژیکی) که در قسمت 3.2.S.3.1 عنوان شده، ارائه گردد. خلاصه کلیات کیفیت ۶(QOS) باید شامل خلاصه ای از اطلاعات مربوط به بالا رفتن ناخالصی های بالقوه و موجود در طی سنتز، تولید و تجزیه محصول و مختصری در مورد علل قرار دادن محدوده قابل قبول برای هر یک از ناخالصی های اختصاصی و کل ناخالصی ها ارائه گردد. خلاصه کلیات کیفیت همچنین باید ارائه خلاصه ای از سطح ناخالصی ها در بچ هایی از ماده اولیه دارویی که مورد استفاده در مطالعات غیر بالینی، مطالعات بالینی، ودر بچ هایی که برای بازار تولید شده است را شامل گردد. در خلاصه کلیات کیفیت باید چگونگی تعیین محدودهٔ پیشنهاد شده برای ناخالصی ها ذکر گردد. باید جدول خلاصه ای از اطلاعات فراهم شده در 3.2.S.3.2 همراه با نمایش تصویری به نحو مقتضی ضمیمه گردد.
2.3.S.4	**کنترل ماده مؤثره (با ذکر نام و سازنده)** **Control of Drug Substance** خلاصه ای از توجیه مشخصات، روشهای آنالیز و اعتبار سنجی آن ضمیمه کردد. مشخصات باید از قسمت 3.2.S.4.1 ارائه گردد. باید جدول خلاصه ای از آنالیز های بچ ها از قسمت 3.2.S.4.4 همراه با نمایش تصویری به نحو مقتضی ارائه گردد.
2.3.S.5	**استانداردهای مرجع(با ذکر نام و سازنده)** **Reference Standards or Materials** اطلاعاتی از قسمت 3.2.S.5 با نمایش جدول، به نحو مقتضی ضمیمه گردد.

[6]Quality Overall Summary

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پورصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

2.3.S.6	**سیستم ظرف-درپوش (با ذکر نام و سازنده)** Container Closure System شرح و بحث مختصری از اطلاعات ارائه شده در 3.2.S.6 باید ضمیمه گردد.
2.3.S.7	**پایداری (با ذکر نام و سازنده)Stability** این قسمت باید خلاصه ای از مطالعات پایداری مورد تعهد (از نظر شرایط پایداری، بچ ها، روش های آنالیز) و شرح مختصری از نتایج و نتیجه گیری ها در شرایط نگهداری پیشنهاد شده، تاریخ آزمایش مجدد یا عمر قفسه ای، که مرتبط با آنچه که در قسمت 3.2.S.7.1 عنوان گردیده است را، شامل گردد. پروتکل پایداری پس از ثبت و تعهد انجام پایداری که در قسمت 3.2.S.7.2 شرح داده شده است باید ضمیمه گردد. جدول خلاصه ای از نتایج پایداری ارائه شده در قسمت 3.2.S.7.3 بهمراه نمایش تصویری به نحو مقتضی باید ارائه گردد.
2.3.P	**محصول دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)**
2.3.P.1	**توصیف و فرمولاسیون محصول دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)** Description and Composition of the Drug Product اطلاعاتی باید از قسمت .3.2.P.1 ارائه گردد. شرح فرمولاسیون از قسمت3.2.P.1 باید ارائه گردد.
2.3.P.2	**توسعه دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)** Pharmaceutical Development شرحی از اطلاعات و داده های ارائه شده در قسمت 3.2.P.2 ارائه گردد. جدول خلاصه ای از ترکیبات فرمولاسیون که در کارآزمائی بالینی و ارائه خصوصیات انحلال مورد استفاده قرار گرفته است، در صورت ارتباط، باید تهیه گردد
2.3.P.3	**ساخت (با ذکر نام و شکل دارویی)** Manufacture اطلاعاتی از قسمت 3.2.P.3 شامل موارد ذیل ارائه شود: اطلاعاتی در مورد سازنده، شرحی از مراحل ساخت و کنترل ها، که مربوط به کیفیت مناسب ساخت محصول در شرایط عادی و یکنواخت باشد. نمودار فرآیند ساخت که در قسمت 3.2.P.3.3 عنوان گردیده است. شرح مختصری از مراحل اعتبار سنجی و/یا ارزیابی آن که در قسمت 3.2.P.3.5 عنوان گردیده است.
2.3.P.4	**کنترل مواد کمکی (با ذکر نام و شکل دارویی)** Control of Excipients توضیح مختصری در مورد کیفیت مواد کمکی که در قسمت 3.2.P.4 شرح داده شده است باید ضمیمه گردد.
2.3.P.5	**کنترل محصول دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)** Control of Drug Product توضیح مختصری از توجیه مشخصات، خلاصه ای از مراحل آنالیز و اعتبار سنجی، و شناسایی ناخالصی ها باید ارائه گردد. مشخصات از قسمت 3.2.P.5.1 باید ارائه گردد.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	جدول خلاصه ای از آنالیز بچ ها که در قسمت 3.2.P.5.4 ارائه شده است، همراه با نمایش تصویری به نحو مقتضی ضمیمه گردد.
2.3.P.6	**استاندارد یا مواد مرجع (با ذکر نام و شکل دارویی)** Reference Standards or Materials اطلاعاتی مربوط به قسمت 3.2.P.6 با ارائه جدول به نحو مقتضی ضمیمه گردد.
2.3.P.7	**سیستم ظرف - درپوش (با ذکر نام و شکل دارویی)** Container Closure System شرح و خلاصه مختصری از اطلاعات مربوط به قسمت 3.2.P.7 را شامل گردد.
2.3.P.8	**پایداری (با ذکر نام و شکل دارویی)** Stability خلاصه ای از تعهد مطالعات پایداری (از نظر شرایط، تعداد بچ ها، مراحل آزمایش) و بحث مختصری در مورد نتایج و نتیجه گیری مطالعات پایداری و داده های حاصل از آزمایش را شامل گردد. نتیجه گیری با توجه به شرایط نگهداری و عمر قفسه ای و در صورت لزوم شرایط نگهداری و عمر قفسه ای دارو در هنگام استفاده باید عنوان گردد. خلاصه ای از جدول نتایج پایداری از قسمت 3.2.P.8.3. و 3.2.P.8.2 همراه با نمایش تصویری به نحو مقتضی، شامل می گردد.
2.3.A	**ضمائم** APPENDICES
2.3.A.1	**ماشین آلات و تجهیزات (با ذکر نام سازنده)** Facilities and Equipment خلاصه ای از اطلاعات مربوط به تجهیزات که در قسمت 3.2.A.1 شرح داده شده است، ضمیمه گردد.
2.3.A.2	**ارزیابی ایمنی عوامل مخاطره آمیز (با ذکر نام, شکل دارویی و سازنده)** Adventitious Agents Safety Evaluation شرحی از اقدامات تکمیلی در مورد کنترل عوامل داخلی و مخاطره آمیز در مراحل تولید ارائه گردد. جدول خلاصه ای از عوامل کاهنده در مراحل ویروس زدایی مربوط به قسمت 3.2.A.2 ارائه گردد.
2.3.A.3	**موادکمکی** Excipients
3.2.R	**اطلاعات منطقه ای** Information Regional توصیف مختصری از اطلاعات اختصاصی هر منطقه که در قسمت 3.2.R ارائه شده است به نحو مقتضی ضمیمه گردد.

ماژول۳:کیفیت

شماره ماژولها	مطالب

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

3.1	**فهرست مندرجات ماژول ۳** فهرست مندرجات ماژول ۳ (کیفیت) ارائه گردد.	
3.2	**بدنه اطلاعات**	
3.2.S	**ماده مؤثره۷ (با ذکر نام وسازنده)**	
3.2.S.1	**اطلاعات عمومی**	General Information
3.2.S.1.1	**نام ماده/ مواد موثره** اطلاعات مربوط به نام دارو که لازم است موارد ذیل را شامل گردد: نام غیر اختصاصی بین المللی(INN)۸ نام اختصاصی نام/نام های شیمیایی نام سازنده سایر نام/نام های غیر اختصاصی (بعنوان مثال: نام ملی، نام پذیرفته شده ایالات متحده ۹(USAN) ، نام قبول شده ژاپن ۱۰(JAN) ، نام تائید شده بریتانیا ۱۱(BAN) شماره ثبت در CAS ۱۲	Nomenclature
3.2.S.1.2	**ساختمان** الگوی توالی آمینواسید ها که مشخص کننده محل گلیکوزیلاسیون۱۳ و یا تغییرات۱۴ پس از ترجمه۱۵ و همچنین در صورت مقتضی وزن مولکولی۱۶ مربوطه ارائه گردد.	
3.2.S.1.3	**خواص عمومی** فهرستی ازخواص فیزیکو شیمیایی ماده مؤثره و دیگر خواص مربوطه از جمله فعالیت بیولوژیکی برای محصولات بیوتکنولوژی ارائه گردد.	General Properties

۷در مورد فرآورده های دارویی که دارای بیش از یک ماده دارویی باشد، اطلاعات مربوط به قسمت S برای هر یک از مواد دارویی باید تکمیل گردد

[8] International Nonproprietary Name
[9] United State Adopted Name
[10] Japanese Accepted Name
[11] British Approved Name
[12] Chemical Abstracts Service
[13] Glycosylation Sites
[14] Modification
[15] Post-translational
[16] Molecular mass

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی وانشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	به دستورالعمل های (ICHQ6A وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.S.2	**ساخت (با ذکر نام و سازنده)** Manufacture
3.2.S.2.1	**اطلاعات مربوط به سازنده/ ها** Manufacturers نام، آدرس و مسئولیت هریک ازسازندگان، از جمله اطلاعات مربوط به طرفین قرارداد ومحل ساخت یا امکانات به کار رفته برای ساخت و آزمایش ارائه گردد.
3.2.S.2.2	**شرح فرآیندهای ساخت و کنترل فرآیندها (با ذکر نام و سازنده)** Description of Manufacturing Process and Process Controls شرح کاملی از فرآیند ساخت و کنترل فرآیندها برای ماده مؤثره مطابق آنچه که سازنده برای ساخت ماده مؤثره تعهد نموده است، ارائه گردد. ارائه اطلاعات مربوط به مراحل تولید، مشخصاً از مرحله استفاده از ویال بانک سلولی شروع می شود و مراحل کشت سلول، برداشت(ها)[17] خالص سازی و واکنش های مربوط به تغییرات، پر کردن، انبارسازی و شرایط حمل ونقل را شامل می گردد. تعریف بچ(ها) و مقادیر شرحی در مورد سیستم شماره گذاری بچ ها، از جمله اطلاعات مربوط به جمع آوری محصولات، یا مواد واسطه و اندازه یا مقادیر بچ ارائه گردد. کشت سلول و جمع آوری محصول لازم است تولید کننده با ارائه مستندات کافی استفاده خود از روش های مورد تأیید GMP، سیستم های تضمین کیفیت، کنترل های حین تولید و اعتبار سنجی فرآیند و یکنواختی تولید خود را به اثبات برساند. اگرچه بدلیل عدم دسترسی تولید کنندگان داروهای بیوژنریک به جزئیات محرمانه روش های تولید و کنترل داروی مرجع وجود برخی تفاوت های جزئی بین داروی بیوژنریک و فرآورده مرجع قابل قبول است لازم است عدم تاثیر این تغییرات بر کارایی بالینی داروی بیوژنریک با استفاده از روش های آزمایشگاهی و مطالعات بالینی به اثبات برسد. در تولید داروی بیوژنریک مشابه فاکتورهای اساسی تولید مانند سلول میزبان باید بین داروی بیوژنریک و داروی مرجع یکسان باشد. اطلاعات زیر ارائه گردد: منشاء سلول میزبان کنترلهای سلول شامل کنترل آلودگی و ... ژن کدکننده سلول و منشاء ژن روش تهیه

[17] harvest(s)

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی وانشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرهادالحی	دکتر رسول دینارونـد

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

وکتور
منشاء و عملکرد هر یک از اجزا (منشاء همانندسازی، ژنهای مقاومت به آنتی بیوتیک، پروموتور، ...)
مارکرهای ژنتیکی مهم در مشخصه سازی سلولهای تولیدی
کلون سازی و ایجاد رده های سلولی نوترکیب
توصیف پروسه کلونینگ
وضعیت فیزیکی ساختار نهایی درون سلول میزبان (به عنوان مثال داخل کروموزومی یا خارج کروموزومی)
روش انتخاب کلونهای سلولی نوترکیب
MBC
روشهای تهیه و آنالیز
تاریخ تهیه بانک سلولی، کنترلهای حین تولید و شرایط نگهداری
نتایج مربوط به تعیین خصوصیات بانک سلولی مادر برای شناسایی و خلوص با استفاده از مارکرهای فنوتیپی مناسب
نتایج موید پایداری سلول میزبان و ساختار ژن نهایی در طول مدت زمان نگهداری
نتایج بررسی عدم آلودگی بانک سلولی مادر به عوامل آلوده کننده شامل مایکوپلاسما، باکتری و قارچ
WBC
روش تهیه بانک سلولی کاری شامل روش کار، محیط کشت و سایر اجزا
تاریخ تهیه بانک سلولی کاری، کنترلهای مربوطه و شرایط نگهداری
مقدار و کمیت بانک سلولی و تعداد پاساژ از بانک سلولی مادر
سلول نهایی تولید
مشخصه سازی سلول نهایی تولید به منظور نشان دادن یکنواختی سیستم تولید بیولوژیک در طول رشد
نتایج مربوط به آنالیز مارکرهای فنوتیپی یا ژنوتیپی سلول نهایی تولید به منظور تایید شناسایی و خلوص
نتایج تستهایی که نشان دهنده عدم آلودگی سلول نهایی تولید به عوامل خارجی می باشند
رشد سلول و برداشت
ترکیب اجزای محیط کشت و روش استریلیزاسیون محیط فرمانتاسیون
پروسه ای که جهت جلوگیری از آلودگی با عوامل خارجی برای هر یک از مراحل فرمانتاسیون صورت می گیرد
شرایط کار و کنترلهای حین تولید (محدوده مناسب برای پارامترهای تولید و کنترل مثلا زمان فرمانتاسیون، زمان دو برابر شدن سلول، خلوص کشت سلولی، زنده بودن سلول، pH ، CO_2 و ...
کنترلهای حین تولید در مراحل مختلف شامل مرحله فرمانتاسیون، برداشت و ...
مطالعات اعتبارسنجی مربوط به مراحل کلیدی در رشد سلول، عملیات استریل کردن محیط کشت و ...
عملیات Down-Stream
مقدار و کمیت بانک سلولی و تعداد پاساژ از بانک سلولی مادر

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی وانشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سازمان غذا و دارو

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

روشهای خالص سازی

خالص سازی و واکنش های مربوط به تغییرات

نموداری در مورد نمایش مراحل خالص سازی از مرحله جمع آوری محصولات خام تا مرحله قبل از پر کردن ماده دارویی ارائه گردد. کلیه مراحل و مواد بینابینی و اطلاعات مربوط به هر مرحله (به عنوان مثال در صورت کاربرد، حجم، pH، زمان مراحل بحرانی، زمان های نگهداری، دماها، شرح محلول های خروجی و انتخاب فراکسیون، نگهداری مواد بینابینی) ضمیمه گردد. مراحل بحرانی که مشخصات آن در قسمت 3.2.S.2.4 عنوان گردیده است مشخص گردد.

شرحی از هر مرحله از فرآیندها که در نمودار مشخص گردیده است ارائه گردد. شرح فوق باید شامل اطلاعاتی به عنوان مثال، مقادیر ، بافرها و محلول های دیگر (جزئیات ارائه شده در قسمت 3.2.S.2.3)، تجهیزات اصلی(جزئیات ارائه شده در قسمت 3.2.A.1) و ذکر مواد باشد. برای موادی از قبیل غشاء و رزین های کروماتوگرافی ، اطلاعات مربوط به شرایط استفاده و نحوه استفاده مجدد آنها نیز فراهم گردد. (جزئیات مربوط به تجهیزات در قسمت 3.2.A.1؛ مطالعات اعتبارسنجی برای استفاده مجدد وبازیابی ستون ها و غشاء ها در قسمت .3.2.S.2.5 آورده شده است.) شرح فوق باید کنترل فرآیند ها (از جمله آزمایش ها و پارامتر های عملیاتی) همراه با محدوده قابل قبول برای مراحل فرآیند ها، وسایل و مواد بینابینی را نیز شامل گردد. (جزئیات ارائه شده در قسمت .3.2.S.2.4)

روش های فرآوری مجدد همرا با محدوده برای هر یک از مواد بینابینی یا ماده دارویی تشریح گردد. (جزئیات ارائه شده در قسمت .3.2.S.2.5)

اطلاعات مربوط به روش های مورد استفاده جهت انتقال مواد در حین مراحل تولید، وسایل، فضا های کار و ساختمان ها و حمل ونقل و شرایط نگهداری بنحو مقتضی ارائه گردد. (جزئیات ارائه شده در حمل و نقل و نگهداری قسمت .3.2.S.2.4)

محدوده بارزیستی و اندوتوکسین حین عملیات (در صورت کاربرد)

کنترلهای حین تولید در مراحل مختلف خالص سازی

مطالعات اعتبارسنجی مربوط به عملیات خالص سازی (مثلا حذف مناسب عوامل خارجی شامل مواد شیمیایی، آلودگیهای ستون، اندوتوکسین، آنتی بیوتیکها، DNA، پروتئین باقیمانده از سلول میزان و ویروسها - در صورت داشتن کاربرد -)

کنترلهای حین تولید

اثبات یکنواختی تولید

نتایج مطالعات اعتبارسنجی مراحل کلیدی تولید

شرح تجهیزات و روش نگهداری و پاکسازی آنها

روشهای انتقال محصول بین مراحل تولید و یا فضاهای تولید

شرح عملیات استرلیزاسیون

اطلاعات مربوط به مواد جانبی

لیست تمام مواد جانبی، شرکتهای تولیدکننده مواد و کاربرد آنها در تولید

کلیه روشهای کنترل مواد جانبی با ذکر رفرانس مربوطه

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی وانشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونده

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سازمان غذا و دارو

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

برگه آنالیز
اطلاعات رفرانس استاندارد
ارائه برگه آنالیز در مورد رفرانس استانداردهای بین المللی(WHO, NIBSC) یا فارماکوپه ای (USP)
مشخصه سازی و تعیین ویژگیهای استاندارد و ارائه برگه آنالیز در مورد رفرانس استانداردهای in-house
اطلاعات در خصوص پایداری رفرانس استاندارد
کنترل ماده موثره دارویی
کلیه روشهای کنترل ماده موثره دارویی (تستهای شناسایی، خلوص،...) با ذکر رفرانس مربوطه
تستهای فیزیکوشیمیایی مقایسه ای با فرآورده رفرانس: ظاهر، pH ،
تستهای شناسایی: شامل Western blot ، Densitometric Isoelectric Focusing ، آنالیز اسیدهای آمینه، آنالیز سکانس انتهای آمینی، Peptide Mapping
تستهای شناسایی و خلوص: SDS Page (reduced and non-reduced)، HPLC Gel Permeation Chromatography ، DNA Contaminant Assay ، Immuno-Ligand Assay
پوتنسی : Radioimmunoassay (RIA) ، Mouse Bioassay
سایر تستها : جذب A280 و نسبت A280/A260 ، تعیین مقدار سیالیک اسید با روش Periodate- Resorcinol Colorimetry ، اندازه گیری Neutral Sugar ، بررسی آلودگیهای ویروسی، مایکوپلاسما
مطالعات اعتبارسنجی روش های کنترل (در مورد تستهای غیرفارماکوپه ای)
برگه آنالیز
کلیه روشهای کنترل محصول نهایی (تستهای شناسایی، خلوص،...) با مقایسه فرآورده رفرانس
مطالعات اعتبارسنجی روش های کنترل (در مورد تستهای غیرفارماکوپه ای)
اطلاعات مربوط به پایداری
شماره سریهای مورد آزمون به همراه تاریخ ساخت ، مکان ساخت و اندازه بچ
نام و آدرس آزمایشگاه محل انجام آزمون
روش انجام آزمون (تسریع شده و ادواری)
شرایط نگهداری نمونه های مورد آزمایش
نوع بسته بندی نمونه ها
مدت زمان پایداری
نتایج تستها (بیان واقعی نتایج شامل : نتایج عددی ، کروماتو گرامها ، فتوگراف ژلها ، نقشه پپتیدها ، ..)
نتیجه نهایی
شرایط نگهداری ماده فرآورده نهایی
نموداری در مورد نمایش خط تولید از مراحل اولیه تلقیح (برای مثال، سلول های محتوی یک و یا چند ویال از بانک

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	سلول کاری) تا آخرین مرحله عملیات جمع آوری محصول ارائه گردد. نمودار باید همه مراحل از جمله مراحل بینابینی را نیز شامل گردد. نمودار ارائه شده باید شامل اطلاعاتی از قبیل دو برابر شدن جمعیت سلولی، غلظت محیط سلولی، حجم، pH، زمان کشت ، مدت نگهداری، و دما باشد. مراحل بحرانی و مواد بینابینی حساس که مشخصات آنها در قسمت 3.2.S.2.4 عنوان گردیده است شناسایی گردد. شرحی از هر یک از مراحل عملیات عنوان شده در نمودار گردشی ارائه گردد. اطلاعات ارائه شده باید بعنوان مثال، میزان محیط کشت و دیگرمواد افزودنی (جزئیات ارائه شده در قسمت 3.2.S.2.3) تجهیزات اصلی (جزئیات ارائه شده در قسمت 3.2.A.1) و فرآیند های کنترل شامل، آزمایش های حین تولید و پارامتر های عملیاتی، مراحل فرآیند ها، وسائل و مواد بینابینی با ذکر محدوده قابل قبول آنها (جزئیات ارائه شده در قسمت 3.2.S.2.4) را شامل گردد. اطلاعات مربوط به روش های مورد استفاده جهت جابجایی مواد در بین مراحل، وسایل، فضا های کار، و ساختمان، و همچنین شرایط حمل و نقل و انبارسازی به نحو مقتضی ارائه گردد. (جزئیات مربوط به حمل و نقل و انبارسازی ارائه شده در قسمت .3.2.S.2.4). پرکردن، نگهداری و حمل و نقل شرحی از مراحل پر کردن ماده دارویی، مراحل کنترل (شامل آزمایش های حین کنترل و پارامتر های عملیاتی) و محدوده قابل قبول آنها ارائه گردد. (جزئیات ارائه شده در قسمت .3.2.S.2.4) سیستم ظرف – درپوش که برای نگهداری ماده دارویی مورد استفاده قرا می گیرد (جزئیات ارائه شده در قسمت .3.2.S.6) و شرایط نگهداری و حمل ونقل ماده دارویی باید شرح داده شود. به دستورالعمل های ICH (Q5B،Q5A وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.S.2.3	**کنترل مواد (با ذکر نام و سازنده)** **Control of Materials** فهرست مواد بکار رفته در مراحل ساخت ماده مؤثره (بعنوان مثال مواد اولیه، مواد آغازین، حلالها، کاتالیزورها، واکنشگر ها) و محل استفاده هر یک از این مواد در فرآیند مشخص گردد. اطلاعات مربوط به کیفیت وکنترل مواد اولیه ارائه گردد. برای مواد اولیه (ازجمله مواد با منشاء بیولوژیک به عنوان مثال، محیط های کشت، آنتی بادی های منوکلونال، آنزیم ها) اطلاعات مربوط به مطابقت آنها با استاندارد های مربوطه در نوع استفاده از آنها (از جمله حذف و کنترل مواد مخاطره آمیز) نیز به نحو مقتضی ارائه گردد. برای مواد با منشاء بیولوژیک اطلاعات مربوطه به منبع، سازنده و ویژگی های آنها ضمیمه گردد. (جزئیات ارائه شده در قسمت 3.2.A.2 مربوط به مواد شیمیایی جدید و زیست فن آوری) به دستورالعمل های (ICH Q6A وQ6B) مراجعه گردد. کنترل منبع و مواد آغازین با منشاء بیولوژیک برای مواد با منشاء بیولوژیک اطلاعات مختصری در مورد بی خطری ویروسی ارائه گردد. (جزئیات ارائه شده در قسمت 3.2.A.2) منبع، تاریخچه، و تکثیر سوبسترای سلولی	

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	اطلاعات مربوط به منبع سوبسترای سلولی و آنالیز ژن وارد شده در سلول های دستکاری ژنتیکی شده[18] و ژن وارد شده در کلون سلول اولیه که در ترکیب سلول مادر[19] وارد می گردد، شرح داده شود و مطابق دستورالعمل های Q5B و Q5D، ICH ارائه گردد ویژگیها و آزمایشات سیستم بانک سلولی اطلاعات مربوط به سیستم بانک سلولی ، فعالیت های کنترل کیفیت، و پایداری رده سلولی در حین تولید ونگهداری شامل روش های مورداستفاده در تکثیر بانک سلول اولیه وبانک سلول (های) کاری مطابق دستورالعمل های Q5B و Q5DICH ارائه گردد به دستورالعمل های ICH (Q5A،Q5B، Q5C وQ5D) مراجعه گردد.
3.2.S.2.4	**کنترل مراحل بحرانی و مواد بینابینی** **Control of Critical Steps and Intermediates** کنترل مراحل بحرانی: به منظور اطمینان از تحت کنترل بودن مراحل بحرانی در فرآیند ساخت باید انجام گیرد. لازم است آزمون ها و محدوده های قابل قبول به همراه توجیه آنها و نتایج آزمایش های انجام شده که در قسمت 3.2S.2.2 ذکر شده است ارائه گردد. کنترل مواد بینابینی:اطلاعات مربوط به کیفیت وکنترل مواد بینابینی که در طی فرآیند ساخت بدست آمده است، باید ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH(Q6A, Q6B) مراجعه گردد. برای محصولات زیست فن آوری: نتایج اطلاعات پایداری که شرایط نگهداری را نیز در بر گیرد، ارائه گردد. به دستورالعمل های ICHQ5C مراجعه گردد.
3.2.S.2.5	**اعتبار سنجی و یا ارزیابی فرآیند ساخت** **Process Validation and /or Evaluation** اطلاعات کافی در مورد نمایش اعتبار سنجی و مطالعات ارزیابی مراحل تولید (از جمله مراحل فرآوری مجدد[20]) که مناسب برای هدف مورد نظر باشد، و دلایل انتخاب کنترل مراحل بحرانی (پارامتر های عملیاتی و آزمایشات حین تولید) و محدوده های آنها برای مراحلی از قبیل کشت سلول، جمع آوری محصول، خالص سازی و تغییرات ارائه گردد. برنامه انجام مطالعات، شرح اعتبار سنجی و نتایج آنالیز ها و نتیجه گیری مطالعات اجرا شده ارائه گردد. مراحل آنالیز و اعتبار سنجی مربوط به آن باید به مدارک (به عنوان مثال 3.2.S.2.4 و 3.2.S.4.3) ارجاع داده شود، یا به عنوان بخشی از توجیه دلایل انتخاب کنترل

[18] Genetically modify
[19] Master Cell Bank
[20] reprocessing steps

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد محیز	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونه

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	مراحل بحرانی و محدوده های قابل قبول آنها ارائه گردد. اطلاعات مربوط به مطالعات ارزیابی در مراحل تولید جهت جداسازی یا غیر فعال نمودن آلودگی های ویروسی در قسمت 3.2.A.2. ارائه گردد.
3.2.S.2.6	**توسعه فرآیندهای ساخت** **Manufacturing Process development** تاریخچه ای از توسعه مراحل تولید که در قسمت 3.2.S.2.2. شرح داده شده است، ارائه گردد. توضیح هر گونه تغییر/تغییرات ایجاد شده در تولید بچ های ماده دارویی بعنوان مثال تغییر در فرآیند ها یا تغییر در تجهیزات اساسی ساخت، باید ضمیمه گردد. دلیل تغییرات ایجاد شده اظهار گردد. در ارتباط با تغییرات ایجاد شده اطلاعات مربوط به بچ های ماده دارویی که در طی توسعه دارویی تولید شده است از قبیل شماره بچ، مقادیر تولید، و نوع استفاده (از قبیل استفاده در پایداری، مطالعات غیر بالینی، استاندارد مرجع) شرح داده شود. ازطریق ارزیابی کیفیت ماده دارویی(و یا مواد بینابینی در صورت حضور)، باید معنا دار بودن تغییر مشخص گردد. برای تغییراتی که در تولید معنا دارتلقی می گردد، با انجام تست های آزمایشگاهی روی بچ های ماده دارویی مربوطه برای تعیین اثر روی کیفیت ماده دارویی، اطلاعات مقایسه ای ارائه گردد (برای اطلاعات بیشتر به دستورالعمل Q6B مراجعه گردد). اظهار نظر در مورد اطلاعات مربوط به دلیل انتخاب آزمایش ها و تعیین نتایج باید ضمیمه گردد. آزمایش مورد استفاده جهت مشخص نمودن اثر تغییرات تولید روی ماده /مواددارویی و محصول /محصولات دارویی مربوطه، می تواند مطالعات بالینی و غیر بالینی را نیز شامل گردد. به اطلاعات ارائه شده در مورد ماده دارویی در قسمت 3.2.S.4.4. مراجعه گر. به دستورالعمل ICH(Q6B) مراجعه گردد.
3.2.S.3	**تعیین ویژگی ها (با ذکر نام و سازنده)** **Characterization**
3.2.S.3.1	**مشخص کردن ساختمان سایر ویژگی ها** **Elucidation of Structure and other Characteristics** جزئیات مربوط به ساختمان اولیه، ثانویه و مراحل بالاتر، اشکال پس از ترجمه (بعنوان مثال شکل گلیکولیزه)، فعالیت های بیولوژیکی، خلوص، و اختصاصات ایمونوشیمیایی برای محصول مورد نظر و مواد بینابینی ، مطابق دستورالعمل ICH ،Q6B ارائه گردد.
3.2.S.3.2	**ناخالصی ها** **Impurities** اطلاعات مربوط به ناخالصی ها باید ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH (Q3A ، Q6A و، Q6B ،Q3C ، Q5C)مراجعه گردد.
3.2.S.4	**کنترل ماده مؤثره (با ذکر نام و سازنده)** کنترل ماده موثره دارویی

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	کلیه روشهای کنترل ماده موثره دارویی (تستهای شناسایی، خلوص....) با ذکر رفرانس مربوطه تستهای فیزیکوشیمیایی مقایسه ای با فرآورده رفرانس: ظاهر، pH ، تستهای شناسایی: شامل Western blot ، Densitometric Isoelectric Focusing ، آنالیز اسیدهای آمینه، آنالیز سکانس انتهای آمینی، Peptide Mapping تستهای شناسایی و خلوص: SDS Page (reduced and non-reduced)، HPLC Gel Permeation Chromatography ، DNA Contaminant Assay ، Immuno-Ligand Assay پوتنسی : Radioimmunoassay (RIA) ، Mouse Bioassay سایر تستها : جذب A280 و نسبت A280/A260 ، تعیین مقدار سیالیک اسید با روش Periodate- Resorcinol Colorimetry ، اندازه گیری Neutral Sugar ، بررسی آلودگیهای ویروسی، مایکوپلاسما مطالعات اعتبارسنجی روش های کنترل (در مورد تستهای غیرفارماکوپه ای) برگه آنالیز Control of Drug Substance
3.2.S.4.1	**مشخصات** Specification مشخصات ماده مؤثره باید در این قسمت ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH (Q6A وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.S.4.2	**روشهای آنالیز Analytical Procedures** روش های آنالیز ماده مؤثره باید ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH (Q2A وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.S.4.3	**اعتبار سنجی روشهای آنالیز Validation of Analytical Procedures** اطلاعات مربوط به اعتبار سنجی روش های آنالیز، از جمله نتایج حاصل از آزمایش های انجام شده برای آنالیز ماده مؤثره ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH (Q2A،Q2B وQ6B) مراجعه گردد.،
3.2.S.4.4	**آنالیزبچ ها Batch Analyses** توصیفی از بچ ها و نتایج آنالیز بچ ها ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH (Q6A،Q3C،Q3A و Q6B) مراجعه گردد.
3.2.S.4.5	**توجیه مشخصات Justification of Specification** توجیه مشخصات ماده مؤثره ارائه گردد. به دستورالعمل های (Q3C، ICHQ3A، Q6Aو Q6B) مراجعه گردد.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پورصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

3.2.S.5	**استانداردهای مرجع (با ذکر نام و سازنده)** **Reference Standards or Materials** اطلاعات مربوط به استاندارد های مرجع که در آزمایش ماده مؤثره مورد استفاده قرار گرفته است ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH (Q6A وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.S.6	**سیستم ظرف- درپوش (با ذکر نام و سازنده)** **Container Closure System** توصیفی از سیستم ظرف- درپوش از جمله ماهیت هر یک از مواد تشکیل دهنده اقلام بسته بندی اولیه و مشخصات آن ارائه گردد.مشخصات باید شامل توصیف و شناسایی ابعاد اصلی و در صورت لزوم ترسیم شکل ظرف باشد. در صورت وجود روش های غیر فارماکوپه ای اعتبار سنجی آنها باید ارائه گردد. برای مواد بسته بندی فاقد نقش محافظتی۲۱ (به عنوان مثال نقش محافظت اضافی در بسته بندی و یا در حمل و نقل نداشته باشند.) شرح مختصری آورده شود. اما برای مواد بسته بندی ثانویه دارای نقش حفاظتی۲۲ ، اطلاعات تکمیلی در مورد مناسب بودن بسته بندی ارائه شود. مناسب بودن مواد بسته بندی از لحاظ انتخاب مواد، حفاظت از نور و رطوبت ، سازگاری مواد تشکیل دهنده با ماده مؤثره، همچنین جذب ماده مؤثره توسط ظرف ویا نشت۲۳ اجزاء تشکیل دهنده ظرف به دارو و نیز بی خطری مواد تشکیل دهنده به اثبات رسیده و مورد بحث قرارگیرد.
3.2.S.7	**پایداری (با ذکر نام و سازنده)** **Stability**
3.2.S.7.1	**خلاصه پایداری و نتیجه گیری** **Stability Summary and Conclusions** انواع مطالعات پایداری انجام شده ، پروتکل های مورد استفاده و نتایج مطالعات بشکل خلاصه آورده شود. این خلاصه باید شامل نتایج مطالعات پایداری تحت شرایط استرس جهت ارزیابی نحوه تجزیه دارو باشد، هم چنین نتیجه گیری نهایی در خصوص شرایط نگهداری و تاریخ آزمایش مجدد یا عمر قفسه ای (تاریخ انقضاء) به نحو مقتضی ارائه گردد. به دستورالعمل های Q1A (Q1B،ICH و Q5C) مراجعه گردد.
3.2.S.7.2	**پروتکل پایداری پس از ثبت و تعهد انجام پایداری** **Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment** پروتکل پایداری پس از ثبت و تعهد انجام پایداری در زمان واقعی۲۴ باید در این قسمت ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH (Q5CوQ1A) مراجعه گردد.
3.2.S.7.3	**داده های پایداری** **Stability Data** نتایج مطالعات پایداری (بعنوان مثال تحت شرایط استرس جهت ارزیابی نحوه تجزیه دارو) به نحو مقتضی به شکل

[21] Nonfunctional secondary packaging
[22] Functional secondary packaging
[23] Leaching
[24] Real Time

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	جدول، نمودار و یا شرح آزمایش ها ارائه شود. اطلاعات مربوط به روشهای آنالیز و اعتبار سنجی روش های مذکور نیز باید ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH (Q1A، Q1B، Q2A، Q2B و Q5C) مراجعه گردد.	
3.2.P	**محصول دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)**	**Drug Product**
3.2.P.1	**توصیف و فرمولاسیون محصول دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)** **Description and Composition of the Drug Product** توصیفی از محصول دارویی و فرمولاسیون آن ارائه گردد. این توضیحات باید اطلاعات ذیل را شامل گردد: توصیف شکل دارویی؛ فرمولاسیون شامل فهرستی از اجزاء تشکیل دهنده شکل دارویی و مقدار آنها در هر واحد (از جمله مقدار اضافی)، نقش هر یک از اجزاء فرمولاسیون و ذکر مآخذ برای استاندارد های کیفیت آنها (برای مثال ذکر مونوگراف فارماکوپه یا اختصاصاتی که سازنده اعلام می نماید)؛ توصیفی از حلال همراه برای آماده سازی محصول دارویی[۲۵]؛ نوع و جنس سیستم ظرف- درپوش شکل دارویی و برای حلال رقیق کننده همراه (در صورت لزوم)؛ به دستورالعمل های ICH Q6A و Q6B) مراجعه گردد.	
3.2.P.2	**توسعه دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)** در این بخش باید نتیجه مطالعات انجام شده در مرحله توسعه دارویی که نشان دهندهٔ تطابق شکل دارویی، فرمولاسیون، روش ساخت، سیستم ظرف- درپوش، اختصاصات میکروبی و مناسب بودن نحوه مصرف دارو با آنچه که در مدارک درخواست پروانه ساخت یا ورود دارومی باشد، ارائه گردد. مطالعاتی که در این قسمت ارائه می گردد، باید از کنترل هایی که بطور معمول و با توجه به مشخصات فرآورده انجام می شود متمایز باشد. در ضمن در این بخش باید فرمولاسیون و فرایند ساخت همراه با ذکرشاخص های بحرانی که می توانند درتکرار پذیری فرآیند ساخت و همچنین کیفیت و عملکرد داروتاثیر گذارد مشخص گردد. اطلاعات تکمیلی و نتایج مطالعات اختصاصی یا مقالات چاپ شده را می توان به پیوست بخش توسعه دارویی ارائه نمود. اطلاعات تکمیلی اضافی می تواند به قسمت غیر بالینی یا قسمت بالینی مربوطه ارجاع داده شود. به دستورالعمل های ICH (Q6A وQ6B) مراجعه گردد.	**Pharmaceutical Development**
3.2.P.2.1	**اجزاء تشکیل دهنده محصول دارویی**	**Components of the Drug Product**
3.2.P.2.1.1	**ماده (مواد) مؤثره** سازگاری ماده مؤثره با مواد کمکی که در قسمت 3.2.P.1 فهرست گردیده است مورد بحث قرار گیرد. علاوه بر آن کلیه مشخصات فیزیکو شیمیایی مهم ماده مؤثره (از قبیل مقدار آب، حلالیت، توزیع اندازه ذره ای، پلی مورفیسم یا شکل حالت	**Drug Substance**

[۲۵] برای محصولات دارویی که دارای حلال جهت آماده سازی می باشند، برای حلال باید اطلاعات مربوط به قسمت P(محصول دارویی) بطور جداگانه تکمیل شود.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونده

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	جامد دارو) که می تواند بر عملکرد محصول دارویی اثر گذارد باید مورد بحث قرار گیرد. برای محصولات ترکیبی، سازگاری مواد مؤثره با یکدیگر نیز باید مورد بحث قرار گیرد.
3.2.P.2.1.2	**مواد کمکی** Excipients علت انتخاب مواد کمکی (که در قسمت 3.2.P.1 فهرست گردیده است)، هم چنین مقدار (درصد) و ویژگی های آنها که می تواند در عملکرد محصول دارویی اثر گذارد، با توجه به نقش آنها مورد بحث قرار گیرد.
3.2.P.2.2	**محصول دارویی** Drug Product
3.2.P.2.2.1	**توسعه فرمولاسیون** Formulation Development خلاصه ای از توسعه فرمولاسیون محصول دارویی با در نظر گرفتن راه تجویز و نحوه مصرف باید ارائه گردد. تفاوت بین فرمولاسیون فرآورده ای که درآزمایش های بالینی مورد استفاده قرار گرفته است با فرمولاسیونی (اجزاء تشکیل دهنده) که در قسمت 3.2.P.1 شرح داده شده است مورد بحث قرار گیرد۲۶. نتایج مقایسه ای در مطالعات برون تن (بعنوان مثال انحلال۲۷) یا نتایج مقایسه ای مطالعات درون تن (بعنوان مثال بیو اکی والانسی) در صورت لزوم مورد بحث قرار گیرد.
3.2.P.2.2.2	**مقادیر اضافی** Overages برای مقادیر اضافی در فرمولاسیون که در قسمت 3.2.P.1 عنوان گردیده است باید توجیه و دلایل کافی ذکر گردد.
3.2.P.2.2.3	**خواص فیزیکو شیمیایی و بیولوژیکی** Physicochemical and Biological Properties عوامل مرتبط با چگونگی عملکرد محصول دارویی از قبیل pH، قدرت یونی، انحلال، پراکنده سازی، آماده سازی، توزیع اندازه ذرات، تجمع ذرات۲۸، پلی مورفیسم، خواص رئولوژیکی، فعالیت یا قدرت بیولوژیکی و یا فعالیت ایمونولوژیکی محصول دارویی باید در این بخش عنوان قرار گردد
3.2.P.2.3	**توسعه فرآیند ساخت** Manufacturing Process Development انتخاب و بهینه سازی فرآیند ساخت که در قسمت 3.2.P.3.3 شرح داده می شود به ویژه مراحل بحرانی آن به تفصیل ارائه گردد. شرح و توجیه روش سترون سازی در صورت به کارگیری ارائه شود. اختلاف بین فرآیند هایی که در تولید بچ های بالینی استفاده شده است و فرآیند هایی که در قسمت 3.2.P.3.3 شرح داده می شود و می تواند در کیفیت محصول دارویی اثر گذارد مورد بحث قرار گیرد.

[۲۶] نظر به اینکه تولید کننده محصولات ژنریک و ژنریک اختصاصی الزامی بر تولید بچ بالینی ندارند، بنابر این از ارائه مدارک مربوط به مطالعات بالینی معاف می باشد

[27] Dissolution
[28] Aggregation

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

3.2.P.2.4	**سیستم ظرف – درپوش** Container ClosureSystem مناسب بودن سیستم ظرف- درپوش که در قسمت 3.2.P.7شرح داده می شودجهت نگهداری، حمل و نقل و طرز مصرف محصول دارویی باید مورد بحث قرار گیرد. در این ارتباط باید علت انتخاب مواد بسته بندی، حفاظت از نور و رطوبت، سازگاری مواد تشکیل دهنده با شکل دارویی (از جمله جذب دارو به ظرف ویا نشت اجزاء شکیل دهنده ظرف به دارو) ارائه گردد. هم چنین ایمنی و بی خطری مواد بسته بندی، کارآیی قطره چکان، اپلیکاتور و غیره در قابلیت تحویل دوزهای مساوی نیز مورد بحث قرار گیرد.
3.2.P.2.5	**خصوصیات میکرو بی** Microbiological Attributes اختصاصات میکروبی شکل دارویی باید در صورت لزوم مورد بحث قرار گیرد، به عنوان مثال ، دلایل منطقی مبنی بر عدم انجام آزمایش های محدودیت میکروبی در مورد فرآورده های غیر سترون و همچنین نحوه انتخاب و کارآیی سیستم محافظ در مورد محصولات حاوی ماده محافظ ارائه گردد. در مورد محصولات سترون، درستی عمل سیستم ظرف- درپوش جهت ممانعت از آلودگی میکروبی نیزباید عنوان گردد.
3.2.P.2.6	**سازگاری** Compatibility سازگاری محصول دارویی با حلال هایی که جهت آماده سازی به کار می رود وسازگاری محصول دارویی با ابزار تقسیم دوز (به عنوان مثال؛ رسوب ماده دارویی در محلول یا جذب سطحی به ظرف تزریق و یا پایداری) جهت تائید اطلاعات روی برچسب و برگه راهنما ارائه گردد.
3.2.P.3	**ساخت (با ذکر نام و شکل دارویی)** Manufacture
3.2.P.3.1	**اطلاعات مربوط به سازنده/ ها** Manufacturers نام، آدرس و مسئولیت هر یک ازسازندگان، از جمله اطلاعات مربوط به طرفین قرارداد، و محل ساخت یا تجهیزات مورد استفاده در تولید و آزمایش باید ارائه گردد.
3.2.P.3.2	**فرمول بچ** Batch Formula فرمول بچ باید شامل فهرستی از کلیه اجزاء تشکیل دهندهٔ شکل دارویی که در فرآیند ساخت مورد استفاده قرار می گیرد و هم چنین مقدار آنها در هر بچ تولید ازجملهمقادیر اضافی با ذکر مرجع، به عنوان استانداردهای کیفیت باشد.
3.2.P.3.3	**شرح فرآیند ساخت و کنترل های حین تولید** Description of Manufacturing Process and Process Controls نموداریاز فرآیند ساخت که مراحل ورود مواد اولیه در آن مشخص شده باشد باید ارائه گردد. مراحل بحرانی و نقاطی که کنترل های حین تولید یا آزمایش های مواد بینابینی یا کنترل های محصول نهایی در آنها انجام می گیرد باید مشخص گردد. شرحی از فرآیند ساخت و بسته بندی محصول دارویی که نمایانگر توالی مراحل تولید و ظرفیت آن باشد، ارائه شود. در

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونی

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	صورت استفاده از روش های نوین در فرآیند ها وعملیات بسته بندی که مستقیماً بر کیفیت محصول اثر می گذارد جزئیات بیشتری ذکر گردد .تجهیزات مورد استفاده در تولید از قبیل مخلوط کن ها و همزن ها از لحاظ نوع (دو سر مخروطی یا....) و ظرفیت آنهاباید مشخص گردد. شاخص های فرآیند از قبیل زمان، دما و یا pH باید مشخص و برای آنها محدوده های کمی مورد نظر ارائه گردد. باید دلائل و توجیهات کافی در مورد محدوده های کمی مراحل بحرانی در قسمت 3.2.P.3.4 ارائه گردد. شرایط محیطی در موارد خاص (به عنوان مثال رطوبت پایین، برای فرآورده های جوشان) باید ذکرگردد. طرح پیشنهادی در مورد فرآوری مجدد با ذکر دلائل کافی ارائه گردد و هر گونه اطلاعاتی در این مورد در این قسمت (3.2.P.3.3) نوشته شود. در مورد محصولات زیست فن آوری در صورت لزوم توضیحات تکمیلی در قسمت 3.2.A.1 مربوط به ماشین آلات و تجهیزات ارائه شود.. به دستورالعمل ICH (Q6B) مراجعه گردد.
3.2.P.3.4	**کنترل مراحل بحرانی و محصولات بینابینی** **Controls of Critical Steps and Intermediates** کنترل مراحل بحرانی: به منظور اطمینان از تحت کنترل بودن فرآیند ساخت، آزمون ها و محدوده قابل قبول در مراحل بحرانی که در قسمت3.2.P.3.3 مشخص شده است، به همراه داده های تجربی و توجیهات مربوطه باید ارائه گردد. کنترل محصولات بینابینی: اطلاعات مربوط به کیفیت و چگونگی کنترلمحصولات بینابینی که در طی فرآیند ساخت بدست آمده اند، باید ارائه گردد. به دستورالعمل های (ICHQ2A , Q2B, Q6A و Q6B) مراجعه گردد.
3.2.P.3.5	**اعتبار سنجی و/یا ارزیابی فرآیند ساخت** **Process Validation and/or Evaluation** شرح، مستندسازی، نتایج اعتبار سنجی و ارزیابی مراحل بحرانی و یا سنجش های بحرانی که درفرآیند ساخت استفاده می گردد (از قبیل اعتبار سنجی مراحل سترون سازی، تولید و پر کردن در شرایط آسپتیک) باید ارائه گردد. در صورت لزوم ارزیابی بی خطری ویروسی در قسمت 3.2.A.2 نیز ارائه گردد. به دستورالعمل ICH(Q6B) مراجعه گردد.
3.2.P.4	**کنترل مواد کمکی (با ذکر نام و شکل دارویی)** **Control of Excipients**
3.2.P.4.1	**مشخصات** **Specifications** مشخصات مواد کمکی در این قسمت باید ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH (Q6A وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.P.4.2	**روشهای آنالیز** **Analytical Procedures** روش های آنالیز که در آزمایش مواد کمکی استفاده شده است باید در این قسمت ارائه گردد.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	به دستورالعمل های ICH (Q2A وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.P.4.3	**اعتبار سنجی روشهای آنالیز** Validation of Analytical Procedures اطلاعات مربوط به اعتبار سنجی روش های آنالیز مواد کمکی, از جمله نتایج حاصل از آزمایش های انجام شده در صورت لزوم ارائه گردد به دستورالعمل های (Q2B,ICHQ2A وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.P.4.4	**توجیه مشخصات** Justification of Specifications برای مشخصات مواد کمکی در صورت لزوم توجیه کافی ارائه گردد. به دستورالعمل هایICH (Q3C وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.P.4.5	**مواد کمکی با منشاء انسانی یا حیوانی** Excipients of Human or Animal Origin اطلاعات مربوط به مواد کمکی با منشاء انسانی یا حیوانی با در نظر گرفتن عوامل مخاطره آمیز (از قبیل، نوع منشاء، مشخصات، شرح آزمایش های انجام شده، اطلاعات مربوط به بی خطری ویروسی) باید ارائه گردد. (شرح جزئیات در قسمت 3.2.A.2 ارائه گردد.) به دستورالعمل های ICH (Q5A, Q5D وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.P.4.6	**مواد کمکی جدید** Novel Excipients جزئیات کامل فرآیند ساخت، تعیین مشخصات و کنترل مواد کمکی که برای اولین بار در یک محصول دارویی استفاده می شود و یا راه مصرف آن جدیدمی باشد، همراه با اطلاعات تکمیلی که مطالعات ایمنی(بالینی و/یا غیربالینی) را پشتیبانی نماید مطابق با فرمت ماده مؤثره ارائه گردد.(در مورد مواد زیست فن آوری جزئیات در قسمت 3.2.A.3 ارائه گردد.)
3.2.P.5	**کنترل محصول دارویی (با ذکر نام و شکل دارویی)** Control of Drug Product
3.2.P.5.1	**مشخصات** Specification(s) مشخصات محصول دارویی باید در این قسمت ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH (Q6A, Q3B وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.P.5.2	**روشهای آنالیزمحصول نهایی** Analytical Procedures روش های آنالیز مورد استفاده در کنترل محصول دارویی در این قسمت باید ارائه گردد. برگه آنالیزکلیه روشهای کنترل محصول نهایی (تستهای شناسایی، خلوص،...) با مقایسه فرآورده رفرانس مطالعات اعتبارسنجی روش های کنترل (در مورد تستهای غیرفارماکوپه ای) اطلاعات مربوط به پایداریشماره سریهای مورد آزمون به همراه تاریخ ساخت ، مکان ساخت و اندازه بچ نام و آدرس آزمایشگاه محل انجام آزمون روش انجام آزمون (تسریع شده و ادواری)

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونـد

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	شرایط نگهداری نمونه های مورد آزمایش نوع بسته بندی نمونه ها مدت زمان پایداری نتایج تستها (بیان واقعی نتایج شامل : نتایج عددی ، کروماتو گرامها ، فتوگراف ژلها ، نقشه پپتیدها ، ..) نتیجه نهایی شرایط نگهداری فرآورده نهایی به دستورالعمل هایICH (Q2A وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.P.5.3	**اعتبار سنجی روشهای آنالیز** **Validation of Analytical Procedures** اطلاعات مربوط به اعتبار سنجی روش های آنالیز، از جمله نتایج حاصل از آزمایش های انجام شده در مراحل آنالیز محصول دارویی باید ارائه گردد. به دستورالعمل های(Q2A ICH ,Q2B وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.P.5.4	**آنالیزبچ (ها)** **Batch Analyses** شرحی در مورد بچ ها[۲۹] و نتایج آنالیز آنها ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH (Q3B، Q3C ,Q6A وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.P.5.5	**تعیین ویژگی های ناخالصی ها** **Characterization of Impurities** اطلاعات مربوط به تعیین ویژگی ناخالصی ها چنانچه در قسمت 3.2.S.3.2. ذکر نگردیده است, در این قسمت ارائه گردد. به دستورالعمل های (Q3B، ICHQ5C ،Q6A وQ6B) مراجعه گردد. ,
3.2.P.5.6	**توجیه مشخصات** **Justification of Specification(s)** توجیه کافی در مورد مشخصات پیشنهاد شده برای محصول دارویی باید در این قسمت ارائه گردد. به دستورالعمل های ICH (Q6A, Q3B وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.P.6	**استاندارد های مرجع (با ذکر نام و شکل دارویی)** **Reference Standards or Materials** اطلاعات مربوط به استاندارد های مرجع[۳۰] که در آزمایش محصول دارویی استفاده گردیده است در صورتی که در قسمت 3.2.S.5 ذکر نگردیده است ارائه گردد. به دستورالعمل هایICH (Q6A وQ6B) مراجعه گردد.
3.2.P.7	**سیستم ظرف – درپوش (با ذکر نام و شکل دارویی)** **Container Closure System** توصیفی از سیستم ظرف – درپوش از جمله ماهیت هر یک از مواد تشکیل دهنده اقلام بسته بندی اولیه و مشخصات آنها باید در این

[۲۹] در مورد محصول تولید داخل یک بچ صنعتی کفایت می نماید.

[۳۰] در مورد محصولات تولید داخل در صورت توجیه شرایط و ارائه SOP, استاندارد کاری (Working Standard)قابل قبول می باشد.

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	قسمت ارائه گردد. مشخصات باید شامل توصیف و شناسایی ابعاد اصلی و در صورت لزوم ترسیم شکل ظرف باشد. روش های غیر فارماکوپه ای بهمراه اعتبار سنجی آنها در صورت لزوم ارائه گردد. برای مواد بسته بندی فاقد نقش محافظتی۳۱ (به عنوان مثال نقش محافظت اضافی در بسته بندی و یا در حمل و نقل نداشته باشند.) شرح مختصری آورده شود. اما برای مواد بسته بندی ثانویه دارای نقش حفاظتی۳۲ اطلاعات تکمیلی در مورد مناسب بودن بسته بندی ارائه شود. اطلاعات مناسب در قسمت 3.2.P.2 ذکر گردد.
3.2.P.8	**پایداری (با ذکر نام و شکل دارویی)** **Stability**
3.2.P.8.1	**خلاصه مطالعات پایداری و نتیجه گیری** **Stability Summary and Conclusion** نوع مطالعات پایداری انجام شده، پروتکل های مورد استفاده و نتایج مطالعات بصورت خلاصه ارائه گردد. این خلاصه باید نتایج مطالعات پایداری با توجه به شرایط نگهداری و عمر قفسه ای (تاریخ انقضاء) و در صورت لزوم، شرایط نگهداری و تاریخ انقضاء در حین استفاده محصول را به عنوان مثال شامل گردد. به دستورالعمل هایQ3BQ5C، ICH،Q1B (Q1A، وQ6A) مراجعه شود.
3.2.P.8.2	**پروتکل های پایداری پس از ثبت وتعهد انجام پایداری** **Post approval Stability Protocol and Stability Commitment** پروتکل های پایداری پس از ثبت وتعهد انجام پایداری باید ارائه گردد به دستورالعمل هایICH (Q1A وQ5C) مراجعه شود.
3.2.P.8.3	**داده های پایداری** **Stability Data** نتایج مطالعات پایداری بنحو مقتضی به شکل جدول، نمودار و یا شرح آزمایش ها ارائه شود. اطلاعات مربوط به روشهای آنالیز و اعتبار سنجی روش های مذکور نیز باید ارائه گردد. اطلاعات مربوط به تعیین ویژگی ناخالصی ها در قسمت 3.2.P.5.5 آورده شده است. به دستورالعمل هایICH (Q1A، Q1B، Q2A،Q2B وQ5C) مراجعه شود.
3.2.A	**ضمائم** **Appendices**
3.2.A.1	**ماشین آلات و تجهیزات (با ذکر نام سازنده)** **.Facilities and Equipment** نموداری در مورد نمایش جریان تولید از جمله نقل و انتقال مواد اولیه، کارکنان، مواد زائد، و مواد بینابینی به داخل وبیرون از فضای تولید ارائه گردد. اطلاعات با توجه به فضاهای هم جوار و یا اتاق هایی که یکپارچگی محصول را در بر می گیرد ارائه گردد. درهمان فضایی که متقاضی درخواست نموده، کلیه اطلاعات مربوط به محصولات تولید شده در حین توسعه و یا تائید شده

[31] Nonfunctional secondary packaging
[32] Functional secondary packaging

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	و یا محصولاتی که بصورت دستی تولید شده اند ضمیمه گردد. شرح مختصری از تجهیزات مرتبط با تولید و استفاده آنها (اختصاصی یا چند کاره) ارائه گردد. اطلاعات باید بنحو مقتضی آماده سازی، تمیز کردن، استریلیزاسیون و نحوه نگهداری وسیله مذکور و مواد مورد نیاز را شامل گردد. در محلی که عملیات تهیه بانک های سلولی و تولید محصولات انجام می گردد، ارائه اطلاعات باید شامل مراحلی از قبیل برنامه نظافت و تولید و طراحی شکل دستگاه از نظر کلاس بندی فضای تولید جهت جلوگیری از آلودگی یا آلودگی های متقابل محیط و وسایل تولید باشد.
3.2.A.2	**ارزیابی ایمنی عوامل مخاطره آمیز (با ذکر نام, شکل دارویی و سازنده)** **Adventitious Agents Safety Evaluation** اطلاعات مربوط به احتمال آلودگی عوامل مخاطره آمیز در این قسمت ارائه گردد. **برای عوامل مخاطره آمیز غیر ویروسی:** به منظور هشدار و کنترل حضور عوامل مخاطره آمیز غیر ویروسی (از قبیل TSE[33]،باکتری ، مایکوپلاسما و قارچ) اطلاعات با ذکر جزئیات ارائه گردد. بعنوان مثال این اطلاعات شامل ، گواهی و یا انجام آزمایش روی مواد اولیه و کمکی ، و کنترل مراحل تولید, به نحو مقتضی باشد. به دستورالعمل های ICH (Q5D،Q5A و) Q6B مراجعه شود. **برای عوامل مخاطره آمیز ویروسی:** اطلاعات با ذکر جزئیات مربوط به مطالعات ارزیابی بی خطری ویروسی ارائه گردد. مطالعات ارزیابی ایمنی ویروسی نمایانگر این باشد که مواد بکار رفته در تولید سالم و مورد آزمایش قرار گرفته است و همچنین عوامل مخاطره آمیز در فرآیند تولید، حذف گردیده است. به دستورالعمل های ICH (Q5D،Q5A و) Q6Bمراجعه شود. **مواد با منشاء بیولوژیک:** جهت ارزیابی بی خطری ویروسی مواد، با منشاء انسان یا حیوان (از قبیل مایعات بیولوژیک، بافت، اندام، رده های سلولی) اطلاعات ضروری باید ارائه گردد. (اطلاعات مربوطه در قسمت های 3.2.S.2.3 و 3.2.P.4.5 ملاحظه گردد.) برای رده های سلولی، اطلاعات مربوط به انتخاب، آزمایشات و ارزیابی بی خطری برای آلودگی های بالقوه ویروسی سلول ها وتضمین کیفیت بانک های سلولی ازنظرویروسی ارائه گردد. (اطلاعات مربوطه در قسمت 3.2.S.2.3 ملاحظه گردد.) **آزمایشات مراحل مناسب تولید:** دلایل انتخاب آزمایشات ویرولوژی مرتبط با مراحل تولید (از قبیل سوبسترای سلولی، محصول فرآوری نشده یا آزمایشات پس از ویروس زدایی) ارائه گردد. نوع آزمایش، حساسیت و اختصاصی بودن آزمایش بنحومقتضی و توالی انجام آزمایشات ضمیمه گردد. نتایج تائیدیه آزمایش مبنی بر عاری بودن محصول از آلودگی های ویروسی در مرحله مناسبی از تولید ارائه

[33] Transmissible spongiform encephalopathy

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

	گردد. (اطلاعات مربوطه در قسمت های 3.2.S.2.4 و 3.2.P.3.4 ملاحظه گردد.) **آزمایشات ویروسی محصول فرآوری نشده:** نتایج آزمایشات ویروسی محصول فرآوری نشده مطابق با دستورالعمل Q5A و Q6BICH ضمیمه گردد. **مطالعات ویروس زدایی:** دلایل منطقی و برنامه عملی برای ارزیابی ویروس زدایی و نتایج و ارزیابی مطالعات ویروس زدایی مطابق با دستورالعمل Q5A، ICH ارائه گردد. اطلاعات می تواند شامل معرفی اعتبار سنجی در مدل های کوچک در مقایسه با فرآیند های مقادیر تجاری باشد، کارایی مراحل غیرفعال نمودن یا ویروس زدایی در تجهیزات تولید، مواد و مراحلی از تولید که قادر به حذف و یا غیر فعال نمودن ویروس ها باشد عنوان گردد. (اطلاعات مربوطه در قسمت های 3.2.S.2.5 و 3.2.P.3.5 ملاحظه گردد.) به دستورالعمل های ICH (Q5D،Q5A و) Q6B مراجعه شود.
3.2.A.3	**مواد کمکی** Excipients در مورد مواد کمکی که در ساخت محصولات زیست فن آوری استفاده شده است اطلاعات بیشتری ارائه گردد.
3.2.R	**اطلاعات منطقه ای** Regional Information هر گونه اطلاعات اختصاصی اضافی در مورد ماده مؤثره و محصول دارویی مربوط به هر منطقه در این قسمت ارائه گردد.
3.3	**منابع** Literature References آدرس مآخذ (در صورت لزوم) در این قسمت ذکر گردد.

فرمت کلی پروتکل بالینی برای بررسی اثربخشی مقایسه ای داروی بیوژنریک جهت ارائه به سازمان غذا و دارو

۱. عنوان مطالعه
۲. مشخصات محقق اصلی و همکاران
۳. مشخصات پشتیبان مالی مطالعه
۴. مقدمه و مروری بر مطالعات انجام شده قبلی بر روی فرآورده (بروشور محقق) و ضرورت انجام کارآزمایی
۵. نوع مطالعه با توجه به عنوان و اهداف کارآزمایی
۶. توصیف دقیق جمعیت مورد مطالعه
۷. معیارهای ورود، عدم ورود و خروج از مطالعه
۸. پیامدهای اولیه و ثانویه
۹. نحوه محاسبه حجم نمونه

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واثقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

۱۰. ابزار و روش جمع آوری اطلاعات با توجه به نوع مطالعه
۱۱. مشخصات فرآورده های مورد مطالعه و رفرانس
۱۲. نحوه تصادفی کردن مطالعه
۱۳. فلوچارت انجام مطالعه
۱۴. نحوه کورسازی مطالعه
۱۵. ملاحظات اخلاقی و نکات مربوط به سلامت افراد و بی ضرری مطالعه
۱۶. نحوه جمع آوری و مدیریت داده ها
۱۷. جدول زمان بندی اجرا و طول دوره ی مطالعه
۱۸. ارائه ضمائم و مستندات زیر همراه با پروتکل کارآزمایی بالینی به سازمان غذا و دارو الزامی است:

a. تصویر گواهینامه شرکت در دوره کارآزمایی بالینی مطلوب *(GCP)* محقق اصلی یایکی از همکاران
b. نمونه فرم کامل رضایت نامه بیمار تائید شده توسط کمیته اخلاق پزشکی و راهنمای تکمیل آن
c. فرم ثبت اطلاعات کلینیکی و پاراکلینکی *CRF* (*case report form*)
d. سایر فرم ها و پرسشنامه های مورد استفاده در غربالگری بیماران، نمونه گیری تصادفی، ثبت عوارض جانبی داروها، ارزیابی، پیگیری ها و..... در شکل نهائی
e. مجوز ریلیز سری ساخت فرآورده بیوژنریک مورد استفاده در مطالعه بالینی (صادره توسط اداره کل نظارت بر امور دارو)
f. تائیدیه کمیته اخلاق پزشکی یکی دانشگاه های علوم پزشکی یا کمیته کشوری اخلاق در پژوهش هاپزشکی حسب مورد
g. تصویر قرارداد بین پشتیبان مالی طرح(شرکت دارویی) و محقق اصلی و/یا شخصیت حقوقی مربوطه تصویر قرارداد بین پشتیبان مالی طرح (شرکت دارویی) و ناظرین علمی و اجرائی (که قبلا به تأیید سازمان غذا و دارو رسیده اند) و/یا شخصیت حقوقی مربوطه
h. گواهی وجود یا عدم وجود هرگونه ارتباط مالی و غیرمالی دیگر بین محقق اصلی ویا همکاران وی با شرکت داروئی پشتیبان مطالعه و یا هولدینگ داروئی مربوطه
i. بیمه نامه پشتیبان مالی طرح (شرکت داروئی) مبنی بر جبران هر گونه خسارت جانی و مالی و یا عارضه نامطلوب ناشی از شرکت در مطالعه و مصرف فرآورده تحقیقاتی به بیماران شرکت کننده
j. شماره ثبت مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران *IRCT*()

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دینارونـد

عنوان	ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک		
شماره	REG-DPNA-BIO-001	تاریخ شروع اجراء	1394/04/25
شماره بازنگری	00	تاریخ اعتبار	1396/04/25

فرمت کلی گزارشات نتایج مطالعات بالینی جهت ارائه به سازمان غذا و دارو

۱. چکیده و خلاصه کارآزمایی
۲. فهرست عناوین
۳. تعریف واژه ها
۴. ملاحظات اخلاقی
۵. ساختار اجرایی و همکاران مطالعه
۶. مشخصات پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی)
۷. اظهارنامه تقابل منافع
۸. مقدمه، اهداف مطالعه شامل هدف کلی، اهداف اولیه و ثانویه
۹. طرح و روش مطالعه شامل ساختار کلی مطالعه، جامعه مورد مطالعه، معیارهای ورود و خروج
۱۰. مشخصات دقیق داروهای مورد استفاده در مطالعه (داروی مرجع و داروی مورد مطالعه)
۱۱. نحوه انجام تصادفی سازی
۱۲. نحوه دریافت دارو
۱۳. نحوه انجام کورسازی
۱۴. درمانهای مجاز قبل و حین مطالعه و کمپلیانس درمانی
۱۵. معیارهای بررسی اثر بخشی دارو
۱۶. معیارهای بررسی عوارض جانبی دارو
۱۷. معیارهای بررسی تحمل پذیری دارو
۱۸. اطمینان از کیفیت داده ها
۱۹. روش های آماری و نحوه تعیین حجم نمونه
۲۰. تغییرات پروتکل
۲۱. یافته ها شامل نتایج آنالیز داده های دموگرافیک و متغیر های زمینه ای، داده های مربو ط به سوابق پزشکی بیماران، داده های مربوط به عوارض جانبی دارو، داده های مربوط به عوارض جانبی سیستمیک، داده های مربوط به عوارض جانبی موضعی، داده های مربوط به عوارض جانبی آزمایشگاهی، داده های مربوط به تحمل پذیری دارو
۲۲. موارد توقف موقتی درمان
۲۳. موارد خروج از طرح
۲۴. نتایج آنالیز داده های مربوط به اثر بخشی دارو
۲۵. نتایج آنالیز مربوط به ایمنی دارو
۲۶. بحث و نتیجه گیری

عنوان	تهیه کننده	تایید کننده	تصویب کننده
سمت	رییس اداره بیولوژیک	مدیر کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر	رئیس سازمان غذا و دارو
نام و امضا	دکتر علی واشقانی فراهانی	دکتر مهدی پیرصالحی	دکتر رسول دیناروند