

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

راهنمای فرآورده های سلول درمانی

راهنمای فراورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

فهرست مندرجات

۳	۱. تاریخچه بازنگری
۴	۲. مقدمه
۴	۳. هدف
۴	۴. دامنه کاربرد
۴	۵. تعاریف
۵	۶. متن اصلی
۵	۶,۱ ملاحظات اخلاقی و قانونی
۵	۶,۲ نکات مورد توجه در فرایند تصویب کار آزمایشی های بالینی
۶	۶,۳ ساختار ساختار مراکز تولید فراورده سلول درمانی
۱۴	۶,۴ برداشت بافت و سلول از اهداکننده و انتقال آن به مرکز فراوری
۲۱	۶,۵ فراوری و تولید فراورده های سلولی
۳۱	۶,۶ پیوند سلول و مراقبت های پس از آن
۳۳	۶,۷ نکات ایمنی و بهداشتی
۳۴	۷. منابع

جدول توزیع نسخ

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

تعداد کل صفحات این مستند ۳۵ صفحه می باشد.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

۱. تاریخچه بازنگری

صفحات مورد بازنگری	شرح مختصر بازنگری	تاریخ بازنگری	شماره بازنگری

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

۲. مقدمه

دانش سلول‌های بنیادی در سال‌های گذشته پیشرفت چشمگیری داشته است و امید است که در آینده‌ای نه چندان دور پایه روش‌های درمانی جدید برای بیماری‌هایی باشد که در حال حاضر درمان رضایت بخشی برای آن‌ها وجود ندارد. در کنار جنبه‌های مثبت این دیدگاه که منجر به افزایش توجه پژوهشگران حوزه علوم زیست پزشکی به حیطه سلول درمانی شده است، باید به تبعات ناخواسته و نگرانی‌های ناشی از اقدامات غیر علمی نیز توجه ویژه داشت. گاهی مشاهده می‌شود که با ساده انگاری و در کمترین زمان ممکن و بدون رعایت الزامات و ضوابط علمی، نتایج مطالعات به کاربرد بالینی رسانده می‌شود. بر همین اساس ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی تدوین و ابلاغ شد (REG-DPNA-BIO-001-1394) از آن جایی که این ضوابط تنها بازگوی کلیات روند ثبت این نوع فرآورده ها است، در راهنمای حاضر جزئیات بیشتری در خصوص موارد قانونی، اخلاقی و الزامات تولید فرآورده های سلول درمانی آورده شده است. اگرچه این سند بیانگر دیدگاه سیستم نظارتی در این حوزه است، رعایت نکات آورده شده در این راهنما الزامی نیست.

۳. هدف

هدف اصلی این راهنما استانداردسازی تولید فرآورده سلول درمانی و فرآورده های مبتنی بر سلول است و دربرگیرنده کلیه مراحل جمع آوری، انتقال، فراوری، ذخیره سازی و تجویز سلول و فرآورده‌های حاصل از آن‌ها می باشد. این راهنما شامل حداقل الزامات مورد نیاز برای تولید سلول و فرآورده‌های سلولی با کاربرد بالینی می باشد و مراکز فراوری و تولید این فرآورده ها ممکن است از سطوح بالاتری از استاندارد تبعیت کنند.

۴. دامنه کاربرد

فرآورده های سلول درمانی و پزشکی بازساختی شامل این راهنما می شوند و مواردی مانند ذخیره سازی و استفاده از سلول‌های بنیادی خون‌ساز (از هر منبعی اعم از بند ناف و مغز استخوان) به منظور استفاده همولوگ در بیماری‌ها و بدخیمی های خونی، کاربرد خون و فرآورده‌های خونی مرتبط با طب انتقال خون، درمان‌های مبتنی بر سلول برای ناباروری، پیوند ارگان ها و پیوند سلول‌های حیوانی در محدوده این راهنما قرار نمی گیرد.

۵. تعاریف

فرآورده های سلول درمانی: فرآورده هایی که شامل سلول ها یا بافت های انسانی می باشند یا از سلول ها و بافت های انسانی تشکیل می شوند و به منظور کاشت، پیوند، تزریق و یا انتقال به یک گیرنده انسانی استفاده می شوند.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

همولوگ: پیوند یک بافت به محل دیگری با شرایط آناتومیکی یا بافتی مشابه برای رسیدن به عملکرد مشابه به عنوان استفاده همولوگ در نظر گرفته می شود.

اتاق تمیز: فضایی که در آن غلظت ذرات موجود در هوا، زنده و غیر زنده، کنترل شده باشد و به صورتی ساخته و به کار گرفته شود که ورود، تولید و بقای ذرات داخل اتاق در حد استاندارد است که تعریف شده است باشد و همچنین سایر پارامترهای مربوط مانند دما، رطوبت و فشار در آن کنترل شود.

اصول بهینه تولید یا (GMP (Good Manufacturing Practice: مجموعه الزامات و مقرراتی است که این اطمینان را می دهد تا فرآورده به صورت پیوسته و بر اساس استانداردهای کمی و کیفی مشخصی تولید و کنترل می شوند.

۶. متن اصلی

۶.۱. ملاحظات اخلاقی و قانونی

در کنار مزایا و کاربردهای بالقوه سلول درمانی نگرانی هایی در مورد عوارض احتمالی این فرآورده ها از جمله انتقال عفونت، تمایز ناخواسته، تکثیر بی رویه و ایجاد تومور وجود دارد. ازسوی دیگر چالش های اخلاقی در مورد نحوه طراحی و انجام کار آزمایشی های بالینی و همچنین نحوه تهیه سلول ها از منابعی مثل رویان^۱ و جنین^۲ انسان باید مورد توجه قرار گیرد. به همین دلیل در کلیه مراحل کار رعایت کلیه کدها، دستورالعمل ها و راهنماهای کمیته کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، شامل راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی دارای آزمودنی انسانی در جمهوری اسلامی ایران، راهنمای اخلاقی کارآزمایی های بالینی، راهنمای اخلاقی پژوهش بر روی عضو و بافت انسانی، راهنمای اخلاقی پژوهش های ژنتیک پزشکی، راهنمای اخلاقی پژوهش با سلول های بنیادی، راهنمای اخلاقی پژوهش بر گامت و رویان الزامی است.

۶.۲. نکات مورد توجه در فرایند تصویب کار آزمایشی های بالینی

کار آزمایشی های بالینی مبتنی بر سلول و فرآورده های سلولی باید به گونه ای منطقی طراحی و اجرا شوند که به داده های قابل اعتماد منتهی گردند و خطرات احتمالی با دقت مشخص و تعریف شده، تا حد قابل قبول تقلیل یابند. همانند سایر مطالعات بالینی تمام پژوهش های مرتبط با این حوزه باید مورد تایید کمیته های اخلاق در پژوهش باشد. لازم است در هر دانشگاه علوم پزشکی یک کمیته تخصصی برای بررسی کار آزمایشی های بالینی مرتبط با این حیطه تشکیل شود که متشکل از متخصصین حوزه های مختلف این رشته باشد. قبل از شروع مراحل اجرایی کار

¹Embryo

²Fetus

راهنمای فراورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

آزمایی، باید اطلاعات مربوطه در Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT) ثبت گردد. همچنین ثبت در سایر پایگاههای معتبر کار آزمایی بالینی نیز می تواند انجام گردد. در پروپوزال کار آزمایی مرتبط با سلول درمانی باید نکات زیر ذکر گردند:

- ویژگی های بیولوژیک سلول مورد استفاده، شرایط فراوری و تکثیر سلول، دوز و فرمولاسیون نهایی محصول.
- اطلاعات مربوط به ارزیابی ایمنی و اثربخشی سلول ها در مرحله پیش بالینی و مطالعات بالینی موجود.
- روش های پایش و کنترل کیفیت فرایندهای اهدا، انتقال، تست های آزمایشگاهی، برجسب گذاری، فراوری، نگهداری و توزیع فراورد.
- روش پایش و پیگیری شرکت کنندگان در کار آزمایی برای بررسی اثربخشی و عوارض ناخواسته کوتاه مدت، میان مدت و طولانی مدت ناشی از سلول درمانی.
- توصیه می شود نتایج (کارایی یا عدم کارایی) و کلیه عوارض جانبی حاصل از کار آزمایی به نحو مقتضی منتشر گردد تا برای سایر محققین و مراکز فعال در این حوزه قابل دسترسی باشد.

۶.۳. ساختار مراکز تولید فراورده سلول درمانی

هر مرکز فراوری و بانک سلول باید قبل از آغاز کار، ساختار سازمانی خود را به دقت تعریف نماید. در تعریف ساختار سازمانی باید به زنجیره پاسخگویی توجه نمود و نحوه ارتباطات درون و برون سازمانی را مشخص کرد به گونه ای که هر فرد داخل و خارج سازمان از جایگاه خود و نحوه تعامل با دیگران و پاسخگویی به سطوح بالاتر آگاه باشد. ترسیم چارت سازمانی ابزار مناسبی برای به تصویر کشیدن این ساختار است. شرایط احراز پست های سازمانی (شرایط عمومی و سوابق آموزشی-تجربی مورد نیاز) به تفکیک هر شغل، باید توسط سازمان مشخص و مکتوب شود.

۶.۳.۱. الزامات سازمانی

- اهداف، چشم انداز و رسالت مرکز می بایست به صورت شفاف، مشخص و مکتوب تدوین گردد.
- هر مرکز باید دارای هویت مستقل سازمانی مشخص منطبق بر قوانین موجود باشد.
- مراکز باید از کلیه قوانین و آئین نامه های موجود در کشور که در رابطه با ثبت، کسب مجوز و مستندات مورد نیاز است، تبعیت کنند.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- لازم است هر مرکز بر حسب نوع فعالیت، گروهی از متخصصین بالینی، علوم پایه پزشکی و علوم و صنایع دارویی را به عنوان هیات مشاور که در زمینه های علمی و تکنیکی مختلف مشاوره می دهند انتخاب نماید.
- هر مرکز باید با سازمان ها یا موسساتی که در زمینه ارزیابی اهداکنندگان ، برداشت بافت و سلول، فراوری، توزیع محصول و انجام آزمایش ها همکاری دارد موافقت نامه یا قرارداد مکتوب داشته باشد.
- آزمایشگاه های تخصصی همکار باید تاییدیه ها و گواهی های مورد نیاز را (که توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مشخص شده است) دارا باشند.

۶.۳.۲. سیستم مدیریت کیفیت

عناصر اصلی سیستم مدیریت کیفیت شامل موارد ذیل است:

- ساختار سازمانی و نحوه پاسخگویی در مرکز: ساختار سازمانی تاثیر زیادی بر دستیابی به نیازهای کیفیتی و بررسی اثربخشی سیستم مدیریت کیفیت دارد. در این ساختار می باید اعضاء و کارکنان کارآمد و مجرب وجود داشته باشد تا بتوانند مطابقت نیازهای کیفیتی با سیستم مدیریت کیفیت و میزان دستیابی به این نیازها را مورد بررسی قرار دهند.
- مستندسازی: هدف از مستندسازی تعریف دقیق ساختار اطلاعات و ابزارهای کنترلی به کار رفته در سازمان است، تا از این طریق بتوان خطر تفسیر نادرست و خطای ناشی از گفته های شفاهی و یا مکاتبات غیررسمی و فردی را به حداقل رساند و امکان پیگیری دقیق و شفاف را فراهم نمود. مستندات می باید به صورت شفاف نیازهای کیفیتی، ساختار سازمانی، مسئولیت های فردی، سیاست های مجموعه، استانداردها، فرآیندهای مدیریتی و فنی به کار گرفته شده و سایر اطلاعات ثبت شده را منعکس نماید. توضیحات تکمیلی در بخش "مستند سازی و مدیریت اسناد" آورده شده است.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- کنترل فرآیندها: زمانی که یک فعالیت باید در چارچوب خاص و به روش یکسان انجام پذیرد می باید فرآیند اجرایی استاندارد^۳ به صورت مکتوب برای آن نوشته شود. کارآمدی وسایل، مراحل کار و فرآیندها باید قبل از به کارگیری و یا تغییر، رواسازی^۴ شود.
- روش های شناسایی، اصلاح و پیشگیری از تکرار خطاهای کیفیتی: خطاهای کیفیتی شامل نقایص فرآورده آماده مصرف (شکایات مصرف کننده، عوارض جانبی، گزارش پرسنل و ...)، خطا در دستیابی به معیارهای کیفیتی مورد نظر و موارد عدم انطباق در فرآیندها است. روش های تشخیص خطا شامل آزمون های کنترلی، بازرسی، ممیزی و بازرسی های مصرف کننده نهایی محصول است. خطاهای جدی و تاثیر گذار باید بطور کامل ثبت و ریشه یابی گردد، اقدامات اصلاحی جهت رفع آنها و اقدامات پیشگیرانه برای جلوگیری از بروز مجدد خطا صورت پذیرد. بازرسی و ممیزی به دو روش داخل و خارج سازمانی انجام می شود. ممیزی داخلی می باید توسط واحد مدیریت کیفیت طبق برنامه منظم و توسط پرسنلی که مستقل از فرآیند مورد بازرسی هستند، انجام پذیرد. ممیزی خارج سازمانی توسط سازمان های ارایه کننده تأییدیه های کیفیتی و مراجع ذیصلاح قانونی انجام می گردد.
- مدیریت و ارزیابی ریسک: مرکز باید برنامه مشخص برای مدیریت ریسک داشته باشد. مدیریت ریسک شامل: برنامه ریزی برای ریسک، شناسایی ریسک، تحلیل کمی و کیفی ریسک، واکنش به ریسک و پایش اثر بخشی مدیریت ریسک است. مرکز باید قبل از آغاز فعالیت و پدیدآوری محصول، تمامی ریسک های بالقوه فرایندها را شناسایی کرده، اقدامات مناسب کنترلی برای به حداقل رساندن ریسک در محدوده قابل قبول را انجام دهد. برای استقرار مدیریت ریسک در سازمان می توان از استاندارد و راهنماهای بین المللی مدیریت ریسک از جمله استاندارد ISO 13485 و راهنمای ISO 14971 استفاده کرد. توصیه می شود

³Standard operating procedure(SOP)

⁴Validation

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

مدیر مرکز اقدام به تشکیل کمیته شناسایی و آنالیز ریسک، از بین متخصصان مرتبط با هر پروژه نماید. اعضای کمیته می باید حداقل ۳ نفر بوده، سوابق تحصیلی، تجربی و آموزشی آنها نشان دهنده صلاحیت در حوزه مورد بررسی باشد.

۶.۳.۲.۱. فهرست مستندات

هر مرکز با توجه به نوع فعالیت و نیازهای کیفیتی می باید لیست مستندات مورد نیاز خود را تهیه نماید. این مستندات باید حداقل موارد زیر را در برگیرد:

- چارت سازمانی، توضیح مسئولیت ها و وظایف شغلی، زنجیره پاسخگویی در سازمان، معیارهای احراز شایستگی برای پست های سازمانی.
- ثبت اطلاعات مؤسسات همکار و نحوه همکاری: زمانی که دو یا چند مرکز در زمینه های فراهم آوری نمونه، فرآوری، انجام آزمایش ها، ذخیره سازی و توزیع فرآورده های سلولی همکاری می کنند، نحوه ارتباط آنها و مسئولیت های هر کدام می باید بصورت واضح و دقیق، مشخص و مستند شود. این مستندات می باید با استانداردهای حرفه ای و قوانین در نظر گرفته شده برای هر واحد مطابقت داشته باشد.
- روش های اجرایی استاندارد: مرکز باید روش های اجرایی استاندارد شده فرآیندها را با جزئیات کامل مکتوب و نگهداری نماید. روش های اجرایی باید به صورتی تدوین شود که با حداقل استانداردهای توصیه شده توسط انجمن های تخصصی و آئین نامه های ملی یا منطقه ای مطابقت داشته باشد. روش های اجرایی استاندارد، تغییرات اعمال شده و مستندات رواسازی فرآیندهای مرتبط با این روش ها می باید توسط مسئول فنی، بازبینی و تأیید شود. نسخه ای از روش های اجرایی استاندارد باید در دسترس پرسنل مسئول و تمامی افراد مجازی که جهت نظارت و ممیزی مراجعه می کنند، قرار گیرد. این مدارک باید به صورت مکتوب بوده، در فواصل منظم مورد بازبینی قرار گرفته و در صورت لزوم، به روزرسانی شود. تغییرات انجام شده باید بر حسب محتوا توسط افراد مجاز مورد تأیید قرار گیرد. کلیه روش های اجرایی استاندارد منسوخ شده باید حداقل به مدت ۱۰ سال بایگانی شود. روش های اجرایی استاندارد باید شامل حداقل موارد زیر باشد:

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- معیارهای احراز شایستگی اهداکننده، نحوه اخذ رضایت، برداشت نمونه، فرآوری، ذخیره سازی، آزمایش ها، نگهداری و توزیع فرآورده
- تعمیر، نگهداری و کالیبراسیون تجهیزات
- شرایط محیطی و روش هایی که جهت پایش و نگهداری آن صورت می گیرد
- روش های پایش و مقابله با آلودگی میکروبی
- روش های نگهداری کوتاه مدت و دراز مدت فرآورده ها
- مشخص نمودن مطالب مربوط به نحوه مصرف و برچسب گذاری محصول
- فرآیندهای مربوط به صدور مجوز ارفاقی برای محصول
- فرآیندهای مربوط به گزارش عوارض جانبی و اقدامات اصلاحی
- رهگیری اهداکننده و گیرنده، فراخوانی محصول نامنطبق و نحوه پیگیری گیرنده

- سیستم رهگیری: واحد فرآوری و تولید فرآورده های سلولی می باید از سیستم کدگذاری مشخصی استفاده نماید تا نمونه وارد شده در تمامی مراحل فراهم آوری، فرآوری، توزیع و مصرف قابل شناسایی و رهگیری باشد. کد انحصاری هر اهداکننده باید آزمایش ها، اطلاعات ثبت شده، فرآیندهای انجام شده بر روی فرآورده و گیرنده محصول را مشخص نماید. اطلاعات ثبت شده باید شامل احراز هویت و ارزیابی اهداکننده، نتایج آزمایشات عمومی، ارزیابی های میکروبی، شرایط برداشت و فرآوری سلول و نگهداری محصول نهایی باشد. استفاده از سیستم کدگذاری استاندارد مانند سیستم انجمن بین المللی انتقال خون (ISBT128) علاوه بر تسهیل و افزایش دقت این فرایند منجر به یکپارچگی سیستم کدگذاری در بین مراکز مختلف خواهد شد که این امر رهگیری و پیگیری آتی را برای سازمان ها و مراجع قانونی تسهیل خواهد کرد.
- موجودی فرآورده ها: لیست موجودی نمونه های فرآوری، قرنطینه، بانک و توزیع شده باید تهیه و به روزرسانی شود.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- گزارش عوارض جانبی، واکنش های ناخواسته و موارد عدم انطباق: عوارض جانبی و موارد عدم انطباق می باید به صورت فعال پایش شده، نحوه واکنش مرکز و گزارش دهی به مراجع قانونی ذی صلاح مستند گردد. باید اقدامات اصلاحی (و در صورت لزوم اقدامات پیشگیرانه) انجام شده برای هر عدم انطباق، مستند شود.

توجه: اگر از سیستم ثبت اطلاعات به صورت الکترونیکی (کامپیوتر) استفاده می شود، این سیستم باید بتواند اطلاعات را به صورت دقیق و ایمن نگهداری نماید و توانایی تهیه نسخه کاغذی از اطلاعات وارد شده را داشته باشد. ویژگی های این سیستم، عملکرد آن و نحوه تهیه نسخه پشتیبان از اطلاعات باید به صورت مشخص تعریف و مستند شود. هرگونه تغییرات نرم افزاری در سیستم باید همانند مستندات کاغذی طبق روال تعریف شده، انجام پذیرد. بهتر است سیستم جایگزین، جهت استفاده در موارد از کار افتادن سیستم کامپیوتری، وجود داشته باشد.

۶.۳.۳. ساختار اجرایی

- مدیر عامل: مدیر عامل مسئولیت مدیریت کارکنان، امور اداری و مالی، مکاتبات و هماهنگی های درون و برون سازمانی مرکز فراوری سلول را به عهده دارد.
- مسئول فنی: حضور یک فرد با مسئولیت فنی فرایند تولید به صورت تمام وقت در مرکز فراوری سلول الزامی است. شرایط احراز صلاحیت مسئول فنی در ضابطه ثبت فرآورده های بیولوژیک، پیوست شماره ۲ آمده است.
 - مسئول فنی باید پاسخگوی تمامی فرایندهای مرتبط با تولید فرآورده های سلولی بوده، مسئولیت تضمین کیفیت و ایمنی فرآورده تولید شده را بر عهده گیرد. مسئول فنی باید به طور منظم و فعال در برنامه ها و دوره های آموزشی مرتبط با حوزه فراوری و پیوند فرآورده های سلولی که مورد تایید وزارت بهداشت است، شرکت نماید.
 - مسئول فنی باید اطمینان حاصل نمایند که کارکنان مرتبط، جهت انجام وظایف محوله آموزش کافی دیده اند. همچنین نظارت بر شرکت کارکنان تخصصی در جلسات مدون آموزشی، کنفرانس ها و مجامع علمی جهت ارتقا و روزآمد نمودن دانش و مهارت کاری به عهده مسئول فنی است.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- نوع فعالیت ها، شرح مسئولیت های کارکنان مرتبط، تایید دستورالعمل های کاری و تعیین ساختار ارزیابی گزارش باید توسط مسئول فنی مشخص گردد.
- مسئول کنترل کیفی: حضور یک فرد به عنوان مسئول کنترل کیفی در مرکز، ضروری است. این فرد باید حداقل دارای مدرک کارشناسی در حوزه علوم زیستی مرتبط بوده و با فرایند تولید فرآورده های سلولی و آنالیزهای دستگاهی آشنایی کافی داشته باشد.
- مسئول کنترل کیفی باید فرد مستقل از فرآیند تولید بوده، به طور مستقیم مسئولیت یا مشارکت در فراهم آوری، فرآوری و انجام آزمایشات نداشته باشد و ترجیحاً سایر مسئولیت های واحد فرآوری سلول را نیز عهده دار نباشد.
- مسئول کنترل کیفی باید دوره های آموزشی مدیریت کیفیت را گذرانده باشد و بطور منظم و فعال در برنامه ها و دوره های آموزشی مرتبط با حوزه فرآوری سلول و مدیریت کیفیت شرکت نماید.
- کارکنان بخش تولید فرآورده
 - تعداد کارکنان بخش تولید باید متناسب با نوع و میزان فعالیت مرکز و حجم تولید باشد. نوع و حجم کار و تعداد وظایف محوله به کارکنان باید متناسب با ظرفیت اجرایی و علمی و مهارت آن ها باشد.
 - افراد شاغل در اتاق تمیز باید به صورت دوره ای از نظر عدم ابتلا به بیماری های تاثیر گذار بر فرایندهای اتاق تمیز (از جمله بیماری های عفونی یا بیماری هایی که با آزادسازی ریزذره همراه هستند) بررسی پزشکی شوند.
 - کارشناس فرآوری سلول باید حداقل دارای مدرک کارشناسی در حوزه علوم زیستی بوده، یک سال سابقه تایید شده در زمینه فرآوری و کشت سلول (ترجیحاً سابقه کار در اتاق تمیز) داشته باشد تا بتواند پس از دریافت آموزش های کار در اتاق تمیز، با تایید مسئول فنی به صورت مستقل نمونه ها را برای مصارف بالینی فرآوری نماید. سوابق آموزشی کارکنان باید به صورت مکتوب، مدون و به عنوان بخشی از پرونده پرسنلی در مرکز نگهداری شود.
 - کارکنان خدماتی- پشتیبانی باید در خصوص نحوه کار به ویژه شستشو، آلودگی زدایی، بسته بندی، استریل سازی وسایل، دفع پسماندها و نظافت اتاق تمیز آموزش کافی دیده باشند. کلیه اقدامات انجام شده توسط این نیروها در بخش تولید باید با نظارت مستقیم کارشناس فرآوری و مطابق دستورالعمل های کاری استاندارد باشد.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

۶.۳.۴. کدگذاری و قابلیت رهگیری

فرایندهای طراحی و انجام برچسبگذاری باید به نحوی صورت گیرد که از موارد برچسبگذاری غیر دقیق و یا شناسایی اشتباه و فرآورده های سلولی جلوگیری نماید. استفاده از اصول کاربردی "فصل ۱۵- ضوابط مطالب بسته بندی داروها" و "فصل ۱۶- ضوابط برگ راهنمای داروها" آیین نامه و ضوابط دارویی سازمان غذا و دارو به عنوان راهنما توصیه می گردد. به طور کلی موارد زیر باید در نظر گرفته شوند.

- در مرکز تولید فرآورده به هر نمونه دریافت شده باید کد اختصاصی داده شود و برچسب نمونه دریافت شده حداقل شامل مشخصات هویتی اهداکننده، کد اهداکننده، زمان و تاریخ اهدا باشد. برای فرآورده حد واسط لازم است کد اهداکننده، فرایند انجام شده و تاریخ و زمان انجام فرایند بر روی برچسب ظرف قرار گیرد.

- برچسب محصول نهایی باید حداقل اطلاعات زیر را در بر گیرد:

- کد اهداکننده، مشخصات هویتی دریافت کننده فرآورده (به خصوص در موارد اتولوگ)، تاریخ تولید، تاریخ انقضا، نام و توصیف محتوای بسته بندی (به عنوان مثال نام سلول و ترکیبات اضافه شده به آن) و شرایط نگهداری و حمل و نقل.

- در خصوص فرآورده اتولوگ ذکر عبارت "این فرآورده فقط برای مصرف به صورت اتولوگ است" الزامی است. لازم به ذکر است اطلاعات اضافی مورد نیاز باید در فرم همراه فرآورده با جزئیات کامل ثبت و توسط مسئول فنی تایید گردد.

- مرکز باید دستورالعمل مدون و مکتوب برای برچسبگذاری، کد دهی و ثبت اطلاعات مورد نیاز داشته باشد و فرایندهای کنترلی لازم برای جلوگیری از خطای احتمالی در شناسایی فرآورده را مد نظر قرار دهد.

- برچسب ها قبل از استفاده برای محصولات مختلف، می بایست تحت شرایط کنترل شده نگهداری شوند تا از هر گونه خطایی پیشگیری شود.

- کلیه برچسب هایی که غیرقابل استفاده تشخیص داده شده اند و برای هیچ نمونه اولیه، واسط یا نهایی استفاده نشده اند، باید امحا شوند.

- در صورت استفاده از سامانه های تهیه و چاپ برچسب باید برنامه مدونی برای کنترل، اعتبار بخشی و تصدیق سامانه وجود داشته باشد تا از صحت کارکرد و انطباق آن با فرایندهای کاری مرکز اطمینان حاصل گردد.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- یکی از روش های موثر برای جلوگیری از بروز خطا در برچسب گذاری و ثبت اطلاعات، کنترل و تایید هم زمان توسط دو فرد مستقل^۵ است .
- با توجه به اینکه فرایند تولید فرآورده های سلولی به صورت زنجیره وار انجام می شود و در مراحل مختلف نیاز به انتقال فرآورده از ظرفی به ظرف دیگر است، برچسب گذاری ظرف جدید باید قبل از خروج فرآورده از ظرف قبلی انجام شود.
- در زمان الصاق برچسب بر روی ظرف حاوی نمونه و یا فرآورده، باید به گونه ای عمل شود تا بخش مناسبی از ظرف قابل رویت باشد تا امکان مشاهده محتویات آن فراهم گردد.
- کلیه برچسب ها و مندرجات آن باید واضح، خوانا، و غیرقابل پاک شدن باشند.
- ماندگاری برچسب ها باید در شرایط مختلف نگهداری مورد بررسی و تایید قرار گرفته باشد.
- فرآورده اولیه (بافت یا مایعات بافتی و سلولی) باید با یک شاخص عددی یا الفبایی و یا ترکیبی از آن ها کدگذاری گردد. کدگذاری باید منحصر به فرد باشد تا رهگیری فرآورده های اولیه ، واسط و نهایی به اهداکننده و کلیه مستندات مرتبط با آن امکان پذیر باشد. به عنوان مثال بافت اولیه، فرآورده واسط، محصول نهایی، نمونه خون اهداکننده، نمونه های کنترل کیفی فرآورده و مستندات فرایند تولید آن باید با کد واحد مشخص گردند.
- اگر فرآورده های سلولی متعدد از یک اهداکننده حاصل شده باشد، کدگذاری هر سری ساخت^۶ از فرآورده تولیدشده باید به گونه ای انجام شود که امکان رهگیری مناسب از فرآورده به اهداکننده را فراهم نماید.

۶.۴. برداشت بافت و سلول از اهداکننده و انتقال آن به مرکز فراوری

۶.۴.۱. معیارهای احراز شایستگی اهداکننده

مرکز باید دستورالعمل و معیارهای نوشته شده ای برای انتخاب، ارزیابی و مدیریت اهداکنندگان داشته باشد. لازم است قبل از نمونه گیری اطلاعات کافی راجع به نوع نمونه و نحوه انجام نمونه گیری توسط کارکنان درمانی مورد

⁵Double cheking

⁶Batch

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

تایید و مسئول به اهداکننده یا نماینده قانونی وی ارایه شود. نمونه گیری تنها پس از اطمینان از اخذ رضایت آگاهانه مکتوب از اهداکننده قابل انجام است. همچنین باید مصاحبه به منظور اخذ شرح حال، سابقه پزشکی و کسب سایر اطلاعات مورد نیاز و در صورت لزوم معاینه فیزیکی به عمل آید. در کنار این اقدامات انجام آزمایش های پاراکلینیک به منظور بررسی مناسب بودن اهداکننده ضروری است و هدف آن جلوگیری از وارد آمدن آسیب و عوارض احتمالی به اهداکننده، گیرنده و سایر افرادی است که در تماس نزدیک با نمونه هستند. اطلاعات مربوط به احراز شایستگی اهداکننده باید به صورت مکتوب توسط پزشک یا تیم پزشکی مسئول نمونه گیری ثبت و امضا گردد. کلیه مستندات شامل اطلاعات هویتی، نحوه تماس با اهداکننده، رضایت آگاهانه مکتوب، شرح حال، معاینه بالینی و نتایج آزمایش های انجام شده قبلی باید در پرونده اهداکننده ثبت و رونوشت آن به مرکز فراوری ارسال گردد. مراکز باید دستورالعمل اجرایی مکتوب برای ایجاد، مرور منظم و نگهداری این اطلاعات داشته باشند و سیستم ثبت اطلاعات به گونه ای طراحی شود که اطلاعات اهداکننده بصورت محرمانه حفظ شده، از تغییرات و تخریب در امان باشد. همچنین مرکز باید برنامه ای مدون و مکتوب برای پیگیری اهداکننده پس از فرایند نمونه گیری به ویژه از لحاظ مراقبت های مورد نیاز و نحوه مدیریت عوارض ناخواسته داشته باشد.

۶.۴.۲. شرح حال و معاینه فیزیکی

اهداکننده باید با اخذ شرح حال، بررسی سوابق پزشکی و در صورت نیاز انجام معاینات بالینی از نظر عوامل خطر ساز برای بیماری های قابل انتقال بررسی گردد. شرح حال (و در صورت نیاز معاینه فیزیکی) باید حداقل موارد زیر را در برگیرد:

- سابقه واکسیناسیون اخیر
- سابقه مسافرت به مناطق پرخطر از نظر بیماری های عفونی
- سابقه دریافت خون، فرآورده های خونی و سایر فرآورده های بیولوژیک

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- سوابق بیماری های ارثی در خانواده
- سابقه ابتلا به بیماری های بدخیم
- سابقه بیماری های عفونی حاد و مزمن
- سابقه رفتارهای پرخطر (ارتباطات جنسی با افراد متعدد، اعتیاد، ...) و شواهد تزریقات وریدی غیر درمانی و خالکوبی
- سپسیس و تب با منشا نامشخص^۷
- کاهش وزن قابل توجه
- بیماری های متابولیک، اتوایمیون و بیماری های بافت همبند
- زردی با علت ناشناخته
- زخمهای ناحیه تناسلی
- لنفادنوپاتی منتشر و بزرگی طحال

لازم به ذکر است که موارد اشاره شده تنها برخی از سرفصل های مهم برای اخذ شرح حال است و بر اساس نوع بافت یا سلول ممکن است نیاز به بررسی و سوالات بیشتری باشد. همچنین نحوه تصمیم گیری در خصوص موارد یافت شده در اهداکننده باید در روش های اجرایی مرکز ذکر شده باشد.

۶.۴.۳. آزمایش های پاراکلینیک

علاوه بر شرح حال و معاینه فیزیکی، از آزمایش های پاراکلینیک برای بررسی مناسب بودن اهداکننده استفاده می شود. آزمایش های انجام شده بر روی اهداکننده باید توسط آزمایشگاه های تشخیص طبی مورد تایید وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و با کیت های مورد تایید این مرجع انجام پذیرد. انجام این

⁷FUO

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

آزمایش‌ها باید حداکثر مربوط به یک هفته قبل از نمونه‌گیری باشند و بهتر است بر روی نمونه خونی که همزمان با برداشت نمونه از اهداکننده گرفته می‌شود انجام شود. علاوه بر پیوند آلوژن، در پیوند اتولوگ نیز برای حفظ سلامت افرادی که در تماس نزدیک با نمونه هستند و جلوگیری از انتقال آلودگی به سایر نمونه‌ها در مراحل فراوری و بانک، لازم است اهداکننده از لحاظ عوامل عفونی قابل انتقال بررسی شود. در مورد اهدا از جسد، جنین یا بقایای حاصل از جراحی، آزمایش‌ها باید بر روی نمونه خونی که همزمان با برداشت بافت یا سلول گرفته شده انجام شود.

۶.۴.۳.۱. آزمایش‌های تشخیص عوامل عفونی

در پیوند اتولوگ انجام آزمایش‌های زیر الزامی است:

○ ارزیابی ابتلا به 1, 2 Human Immunodeficiency Virus

○ ارزیابی ابتلا به Hepatitis B Virus

○ ارزیابی ابتلا به Hepatitis C Virus

در انجام تستهای عفونی باید به زمان پنجره توجه شود و حتی المقدور از روشهایی استفاده شود

که این بازه را به حداقل برساند. همچنین مراکز باید راهکارهایی تعبیه نمایند که اهداکننده تا

مدتی پس از اهدا، شرایط خاصی همچون عفونت‌های تاخیری^۸ را گزارش نماید.

- در موارد پیوند آلوژن علاوه بر موارد فوق نیاز به آزمایش‌های تکمیلی زیر می‌باشد:

○ ارزیابی ابتلا به Treponema Pallidum (Syphilis)

○ بررسی Human T cell lymphotropic Virus

⁸Late-onset

راهنمای فراورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

○ در صورت نیاز و بر حسب نوع نمونه تست های تشخیصی برای ارزیابی ابتلای قبلی

به Parvovirus B19، ابتلا به Herpes Simplex Virus (HSV)، Epstein

Toxoplasma Gondii ، Human Papilloma Virus ، Barr Virus

Cytomegalovirus (CMV)

در موارد خاص و بر حسب اعلان نهادهای نظارتی ممکن است آزمایش های بیشتری از جمله

موارد زیر مد نظر قرار گیرد:

○ West Nile Virus

○ Trypanosoma cruzi (Chagas' Disease)

○ Leishmaniasis

○ Malaria

○ Mycobacterium tuberculosis

۶.۴.۳.۲. آزمایش های بررسی سلامت عمومی

○ آزمایش های عمومی بر حسب نیاز از جمله: CBC, Urea, Creatinine, FBS,

Blood Group/Rh, Liver function tests, Lipid profile, ESR, CRP,

Coagulation tests

○ آزمایش حاملگی برای همه اهداکنندگان خانم که در سن باروری هستند (حداکثر

مربوط به یک هفته قبل از اهدا)

○ در موارد پیوند آلوزن، آزمایش های تکمیلی تعیین نوع HLA-A, B, C, DR و

cross-match با نمونه خون گیرنده ممکن است مورد نیاز باشد

۶.۴.۴. شرایط مرکز نمونه گیری از اهداکننده

• مراکز برداشت کننده نمونه های بافت و سلول از اهداکنندگان باید دستورالعمل مکتوب و معیارهای

مشخص برای فرایند نمونه گیری، پایش شرایط محیطی، تمیز سازی و رفع آلودگی محل نمونه گیری داشته

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

باشند و صحت انجام فرایندها را به صورت مداوم کنترل نمایند. مرکز نمونه‌گیری از اهداکننده باید الزامات و گواهی‌های مورد نیاز قانونی را به عنوان یک مرکز درمانی از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی داشته باشد.

- پزشک مسئول و کارکنان درمانی مرکز نمونه‌گیری باید تجربه و مهارت کافی را در انجام کلیه فرایندهای اهدا و نمونه‌گیری داشته باشند. در فرایند نمونه‌گیری از پرسنلی که به بیماری‌های قابل انتقال مبتلا هستند نباید استفاده شود و افراد تشکیل دهنده تیم نمونه‌گیری باید کلیه اصول بهداشتی و ایمنی را رعایت نمایند.
- لازم است عوارض و واکنشهای احتمالی مرتبط با فرایند نمونه‌گیری (همچون شوک، تهوع، استفراغ، آکالوز تنفسی و اسپاسم عضلانی ناشی از اضطراب، ...) پیش بینی و تدابیر درمانی برای این شرایط در نظر گرفته شوند. همچنین مرکز گیرنده نمونه باید به تجهیزات احیا قلبی-تنفسی و اورژانس ۲۴ ساعته دسترسی داشته باشد.
- مرکز نمونه‌گیری باید فضای مشخص و مناسب برای اخذ شرح حال، معاینه، نمونه‌گیری و نگهداری نمونه و مواد مصرفی مورد نیاز داشته باشد. محل نگهداری موقت نمونه‌ها و مواد مصرفی مورد نیاز باید جدا از سایر فعالیت‌های روزمره مرکز باشد و فضاهای انجام کار باید به گونه‌ای مناسب از همدیگر تفکیک گردد تا امکان آلودگی، آلودگی متقاطع و هرگونه خطا در نمونه‌گیری به حداقل برسد. تردد افراد در محل نمونه‌گیری باید به حداقل ممکن برسد.
- جهت گرفتن نمونه‌های متعدد در طی یک روز کاری، کلیه مراحل نمونه‌گیری، بر چسب گذاری و بسته‌بندی برای هر اهداکننده باید بصورت مجزا انجام شود و قبل از نمونه‌گیری از اهداکننده بعدی، پاک سازی و رفع آلودگی از محیط و تعویض لباس انجام پذیرد.
- شرایط محیطی محل نمونه‌گیری باید از نظر تهویه، کیفیت هوا (درجه تمیزی)، دما، رطوبت و آلودگی سطوح کاری به دقت کنترل شود. در مناطق گرم و مرطوب باید میزان دما و رطوبت به نحوی کاهش یابد که امکان رشد میکروارگانیسم‌ها در فضا و آسیب دمایی به نمونه به حداقل ممکن برسد. علاوه بر این، محل نمونه‌گیری باید نور کافی، تخلیه مناسب فاضلاب و دسترسی به سینک شستشو داشته باشد. محل نمونه‌گیری و ذخیره موقت نمونه‌ها نباید در معرض پرتوهای زیان بار باشد.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

۶.۴.۵. نحوه نمونه گیری

- سلول و فرآورده های سلولی می توانند از منابع مختلفی همچون مغز استخوان، خون محیطی، بافت چربی، پوست، پالپ دندان، عضله اسکلتی، اعصاب محیطی و یا سایر بافت ها و اعضا به دست آیند. روش نمونه گیری و حداکثر حجم قابل برداشت نمونه در هر مورد باید بر اساس شواهد علمی معتبر تعیین شود به گونه ای که آسیب وارد شده به فرد اهداکننده به حداقل برسد.
- لازم است پیش از نمونه گیری و نیز پیش از ترخیص اهداکننده، هویت فرد با مشخصات ثبت شده روی ظرف نمونه تطبیق داده شود.
- باید دقت شود که محل برداشت نمونه شواهدی از عفونت موضعی (گرما، دردناک بودن در لمس و قرمزی) نداشته باشد.
- محل نمونه گیری باید قبل از انجام فرایند مطابق دستورالعمل های به کار گرفته شده در اتاق عمل (اصول آسپتیک) ضد عفونی شوند. به جز در مواردی که نمونه با روش تزریق مرسوم و استفاده از سیستم بسته گرفته می شود (مانند جمع آوری نمونه خون محیطی) در سایر موارد پزشک گیرنده نمونه باید پوشش مناسب که حداقل شامل گان استریل، ماسک، کلاه جراحی و دستکش جراحی استریل است، داشته باشد. در همه موارد استفاده از پوشش های محافظتی شخصی برای برداشت کننده نمونه الزامی است.
- توصیه می شود تا حد امکان از سیستم های بسته برای نمونه گیری استفاده شود در غیر این صورت زمان قرارگیری نمونه در معرض هوا به حداقل ممکن برسد.
- در صورت استفاده از مواد ضد انعقاد برای نمونه های مغز استخوان و خون محیطی، از مخلوط شدن کامل آن با نمونه اطمینان حاصل شود. نمونه های بافتی باید در محلولهای ایزوتون استریل منتقل شوند. در صورت نیاز می توان به محلول انتقال، آنتی بیوتیک و آنتی مایکوتیک با غلظت مناسب اضافه نمود.
- گزارشی از فرایند نمونه گیری باید به صورت مستند و مکتوب تهیه و در پرونده اهداکننده ثبت گردد و یک رونوشت به همراه نمونه به مرکز فرآوری ارسال گردد. این گزارش باید حداقل شامل اطلاعات مربوط به نوع و حجم نمونه، شرایط نمونه گیری، عوارض و واکنش های احتمالی، مشخصات فرد اهداکننده و مشخصات امضای فرد نمونه گیرنده باشد. مرکز باید فرم های مناسبی برای جمع آوری و ثبت این اطلاعات داشته باشد.

راهنمای فراورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

۶.۴.۶. نحوه بسته بندی ، برچسب گذاری، نگهداری و انتقال نمونه برداشت شده

- کلیه مواد و نگهدارنده هایی که در تماس با نمونه قرار می گیرند و نیز ظرف نگهداری نمونه باید استریل باشند، هیچ گونه ماده سمی آزاد ننمایند و تا حد امکان مورد تایید برای مصارف بالینی باشند.
- اندازه و شکل ظرف باید به صورتی باشد که نمونه گرفته شده به راحتی و با رعایت شرایط استریل در آن قرار گیرد. ظرف انتقال نمونه باید آب بند شود تا از نشت احتمالی نمونه یا محلول انتقال جلوگیری شود. قبل از انتقال نمونه به ظرف و پس از دریافت نمونه توسط مرکز فراوری باید ظرف نمونه را از نظر ایرادات ظاهری، آلودگی و نشت مایع کنترل نمود.
- ظرف نمونه گیری باید پیش از قراردادن نمونه برچسب گذاری شود و پس از وارد کردن نمونه مجدداً مندرجات برچسب کنترل شود. برچسب باید به گونه ای باشد که در شرایط مختلف (رطوبت، سرما، سایش ...) مخدوش نگردد و حاوی اطلاعات کامل و خوانا برای شناسایی و ره گیری نمونه باشد. علاوه بر این، لازم است در برچسب گذاری کلیه اصول ذکر شده در فصل ۵ (کدگذاری و قابلیت ره گیری) رعایت گردد.
- نمونه هایی که برای فراوری به سایر مراکز ارسال می گردند، باید درون یک ظرف نگهدارنده خارجی انتقال داده شوند. مواد سازنده ظرف خارجی باید در برابر نشت محتویات، تغییرات دما، سوراخ شدگی، تکان های شدید و سایر آسیب های احتمالی مقاوم باشد.
- دمای مناسب انتقال ، نوع ظرف و بسته بندی باید در مورد هر بافت/ سلول توسط مراکز رواسازی شود. توصیه می شود فاصله زمان بین نمونه گیری تا آغاز فراوری نمونه به حداقل ممکن برسد.
- مواد و محلول هایی که نمونه در آن انتقال می یابد باید مورد تایید کاربرد بالینی بوده و عاری از اندوتوکسین باشد. تاریخ و زمان ارسال و دریافت نمونه در هر مرحله ای از انتقال باید ثبت گردد و فرد مسئول انتقال نمونه آموزش های مورد نیاز را دیده و مورد تایید مسئول فنی مرکز باشد.

۶.۵. فراوری و تولید فراورده های سلولی

به طور کلی، هرچه یک سلول قدرت تکثیر و توان^۹ بیشتری داشته، در مرحله تکاملی پایین تری قرار گرفته و در شرایط آزمایشگاهی تحت دست ورزی بیشتری قرار گیرد، احتمال بروز عوارض ناخواسته و نگرانی های ایمنی و اخلاقی

⁹Potency

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

در مورد آن بیشتر خواهد بود. در این موارد لازم است دقت بیشتری در طراحی کار آزمایشی، روش استفاده، دوز مصرفی، انتخاب بیماران و نظارت بر اجرا صورت گیرد. بنابراین به عنوان یک اصل کلی باید این نکته را در نظر داشت که هر چه دست ورزی سلول کمتر بوده، سلول برای مدت کوتاهتری در محیط آزمایشگاه نگهداری شود، ایمنی کاربرد آن بیشتر و احتمال ایجاد عوارض استفاده از آن کمتر خواهد بود. در واقع دست ورزی های عمده روی سلول همچون انتقال ژن، استفاده از سایتوکاینها، فاکتورهای رشد یا داروهای شیمیایی و کشت طولانی مدت ممکن است منجر به تغییرات نامطلوبی در سلول همچون ناپایداری کروموزمی و ایجاد بدخیمی شود. علاوه بر این استفاده از سلولهای پرتوان^{۱۰} در مقایسه با سلولهای تک یا چندتوان^{۱۱}، پیوند آلوژن در مقایسه با اتولوگ و نیز استفاده غیر همولوگ (غیر مشابه)^{۱۲} در مقایسه با همولوگ (مشابه)^{۱۳} باید با احتیاط بیشتری انجام شود. کاربرد مواد مشتق از حیوانات (به ویژه پستانداران) در فرایند تولید فرآوردههای سلولی از جمله موارد نگران کننده و چالش برانگیز می باشد. بنابراین توصیه می شود تا حد امکان از مصرف ترکیبات مشتق از حیوانات برای تولید بالینی این فرآوردهها اجتناب شود. اما در مواردی که امکان جایگزینی این ترکیبات وجود ندارد باید ایمن ترین آنها مورد استفاده قرار گیرد.

۶.۵.۱. مواد و افزودنی های محیط کشت

- مواد مورد استفاده برای تولید فرآوردههای سلولی تا حد امکان باید مناسب برای مصارف بالینی^{۱۴} باشد. با توجه به محدودیت این مواد، زمانی می توان از مواد آزمایشگاهی^{۱۵} دیگر استفاده کرد که تولید آنها منطبق با اصول GMP و یا در نظر گرفتن ملاحظات کیفیتی و ایمنی باشد. در این موارد هر مرکز باید اقدامات کنترلی لازم و مدیریت ریسک برای اطمینان از ایمنی ترکیبات مورد استفاده را به کار گیرد.

¹⁰ Pluripotent

¹¹ Multipotent

¹² Non-homologus

¹³ Homologus

¹⁴ Clinical grade

¹⁵ Research grade

راهنمای فراورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- تا حد امکان باید از مصرف ترکیبات مشتق از حیوانات برای تولید فراورده های سلولی مورد استفاده در انسان اجتناب شود. اما در مواردی که امکان جایگزینی این ترکیبات وجود ندارد، برای افزایش ایمنی این محصولات چند نکته باید مدنظر قرار گیرد:
 - منشا فراورده های حیوانی مورد استفاده باید از کشورهایی باشند که بیماری های عفونی قابل سرایت با گسترش سریع (طبق World Animal Health reports on the animal health status) در آنها دیده نشود.
 - از فراورده هایی استفاده شود که دارای تاییدیه مراجع ذیصلاح نظارتی بر بهداشت حیوانات باشند (از جمله تاییدیه USDA یا AAALAC و یا تایید نهادهای ملی).
 - از روش های شیمیایی یا فیزیکی برای افزایش ایمنی و کاهش آلودگی باقیمانده احتمالی استفاده شده باشد.
 - مراحل تولید فراورده مطابق با اصول GMP و اصول کلی مدیریت کیفیت (مانند ISO 13485 یا ISO9001) باشد.
 - تست های لازم برای آلودگی های میکروبی، میکوپلاسمایی و ویروسی روی این مواد انجام شده باشد.
- در مورد استفاده از سرم جنین گاو (FBS) در صورت امکان باید از روش های جایگزین مثل استفاده از سرم اتولوگ، محیط های کشت بدون سرم، Pooled human AB serum یا Human Platelet lysates استفاده کرد. خطر ایجاد عفونت های دامی و واکنش های سیستم ایمنی در این محصولات کمتر است اما با وجود ارزیابی و تست نمونه های اهداکننده، به دلیل زمان پنجره و عدم به کارگیری تکنیک های غیرفعال سازی ویروس در تولید سرم های انسانی خطر انتقال بیماری به طور کامل از بین نمی رود. چنانچه استفاده از روش های جایگزین امکان پذیر نباشد، علاوه بر رعایت اصول مورد اشاره در بندهای قبلی، جهت ایمنی بیشتر FBS باید دارای تاییدیه های معتبر جهت استفاده در تولید فراورده نظیر تاییدیه EDQM یا USDA باشد و منشاء FBS باید از کشورهایی با حداقل احتمال آلودگی های پریونی مانند ایالات متحده

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

آمریکا، استرالیا، مکزیک، آمریکای مرکزی و نیوزلند باشد (با در نظر گرفتن تغییرات الگوی بیماری بر اساس گزارشات روزآمد). توصیه بعدی استفاده از سرم‌هایی است که با استفاده از اشعه گاما استریل شده اند.

۶.۵.۲. شرایط و استانداردهای تولید فرآورده

- شرایط تولید فرآورده لازم است مطابق با الزامات PIC/S GMP باشد. در واقع تمام مراحل فراوری سلول باید با تبعیت از اصول آسپتیک انجام گیرد. همچنین توصیه می شود فراوری بافت و سلول تا حد امکان بدون تماس مستقیم دست انجام شود. در مواردی که لمس مستقیم نمونه اجتناب ناپذیر است باید از پوشش مناسب و تکنیک های آسپتیک جراحی استفاده نمود. کلیه مواد، محلول‌ها و ابزارهایی که در تماس با نمونه هستند باید استریل باشد.

• محیط فراوری و تولید

- مرکز باید دارای فضای کافی، طراحی و موقعیت متناسب با فعالیت‌های مورد نظر بوده، از نظر فیزیکی به فضاهای مختلف با مساحت کافی تقسیم شود تا از موارد اشتباه در برچسب‌گذاری، ممزوج شدن، آلودگی و یا آلودگی متقاطع در مدت زمان فراوری، قرنطینه، بانک، رها سازی و توزیع پیشگیری گردد. همچنین فرایندها و دستورالعمل‌هایی برای کنترل و پایش موارد ذکر شده مستقر و اجرا گردد.
- طراحی و مکان یابی صحیح فضای فرآوری و بانک سلول اهمیت ویژه ای دارد. فضای در نظر گرفته شده باید فاصله مناسب از محل نگهداری و دفع زباله بیمارستانی، محل‌های بالقوه آلوده و همچنین محل نگهداری حیوانات داشته باشد به گونه ای که خطر انتقال آلودگی از محیط اطراف به حداقل برسد.
- نحوه ساخت و حریم ساختمان به گونه ای باشد که مانع ورود حیوانات موذی به داخل ساختمان شود. کلیه مسیرهای رفت و آمد به ساختمان باید با پوشش مناسب پوشیده شده باشد به طوری که مانع از تشکیل گل و لای شود. همچنین شیب کلیه قسمت‌ها به نحوی باشد که هیچگونه تجمع آب ایجاد نگردد.
- ورود به فضای تولید باید با طی مراحل مختلف باشد و قبل از ورود به سالن اصلی امکانات لازم جهت تعویض لباس و دمپایی به تعداد کافی جهت کارکنان و یا بازدیدکنندگان مهیا باشد. قسمت‌های مختلف تولید باید به طور مناسبی از یکدیگر تفکیک شده باشد.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- دیوارها باید از کف اتاق تا سقف بدون منفذ، درز و شکاف بوده، ترجیحاً صاف و صیقلی باشند. جنس دیوارها و سقف باید مقاوم به ایجاد خراش و ذره زایی باشد و قابلیت شستشو با آب و مواد ضد عفونی داشته باشد. زاویه بین کف و دیوار و زاویه بین دیوار و سقف باید با استفاده از ابزار مناسب به صورت منحنی درآید.
- کف فضا باید قابل شستشو با آب و مواد شوینده باشد و مقاومت کافی در مقابل ایجاد ذره و خراشیدگی داشته باشد. جنس کف باید بگونه ای باشد که گرد و خاک را به خود جذب ننماید، عاری از خلل و فرج و کاملاً صاف باشد.
- وجود پنجره در فضای تولید صرفاً به منظور نوردهی و ایجاد دید مناسب است و بایستی دو جداره و کاملاً با دیوار همسطح و فاقد زوائد کناری باشد.
- سیستم روشنایی در سقف باید همسطح سقف و قابل شستشو باشد. ارتفاع سقف کاذب باید در حدی باشد که تعمیر و نگهداری کانالها و تعویض فیلترها و لامپها از بیرون کلین روم امکان پذیر باشد.
- اتاقهای استراحت و غذا خوری بایستی جدا از سایر نواحی باشند. تأسیسات، رختکنها و سرویس-های بهداشتی بایستی به سادگی قابل دسترسی باشند و متناسب با تعداد کارکنان بوده و فضای کافی داشته باشند. این نواحی نباید ارتباط مستقیم با فضای تولید داشته باشند.
- آزمایشگاههای کنترل کیفیت به ویژه نواحی که در آن آزمایشهای بیولوژیک و میکروبیولوژیک انجام می شود باید از منطقه تولید محصول جدا باشد.
- ورود به محیط فراوری و خروج از آن باید کنترل شده باشد تا از تردد افراد و کارکنان تأیید نشده جلوگیری شود.
- به جز مواردی که فراوری سلول به صورت سیکل بسته انجام می شود مراحل فراوری باید در کلاس A، به صورت معمول هود لامینار کلاس A مستقر در اتاق تمیز با کلاس B انجام پذیرد. لازم به ذکر است پایش محیط و انجام آزمایشهای صحت عملکرد اتاق تمیز و هودهای لامینار باید فواصل زمانی مشخص انجام و مستند شود.
- جهت حفظ شرایط اتاق تمیز و تجهیزات مستقر در آن باید برنامه ای منظم و مکتوب برای تمیز کردن و رفع آلودگی به صورت روزانه، هفتگی و ماهانه وجود داشته باشد. نوع مواد ضد عفونی کننده، غلظت، نحوه آماده سازی و به کارگیری صحیح آنها باید در دستورالعملهای مکتوب ثبت گردد.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- پایش اتاق تمیز حداقل شامل اندازه گیری دما، رطوبت، فشار هوا، تعداد ذرات معلق و ذرات موجود در سطوح می باشد. ذرات موجود در هوا یا سطوح، می تواند به صورت زنده (انواع میکروارگانیسمها) یا غیر زنده (گرد و غبار) باشد. پایش ذرات زنده باید به صورت دوره ای و با روش های کنترل میکروبی استاندارد توسط مرکز فراوری انجام گردد. سایر پارامترها بر حسب درجه تمیزی فضا باید به صورت دوره ای پایش و مستند شود (ترجیحاً توسط شرکت های ثالث کنترل کننده فضاهای تمیز که مورد تایید نهادهای نظارتی باشد).
- تجهیزات، مواد و امکانات کافی متناسب با فرایندهای در حال اجرا در مرکز فراوری باید موجود و آماده کار باشد. تجهیزات موثر بر کیفیت محصول باید بصورت دوره ای و طبق دستورالعمل مکتوب سرویس و کالیبره شود.

• الزامات ایمنی

- مرکز فراوری باید به گونه ای طراحی و راه اندازی شده باشد تا خطرات احتمالی برای سلامت و ایمنی کارکنان، بیماران، اهدا کنندگان و بازدید کنندگان به حد اقل برسد.
- مرکز فراوری باید راهنمای ایمنی مکتوب در خصوص نحوه اقدام در مواقع برخورد و تماس با عوامل بیماری های قابل انتقال، مواد شیمیایی و بیولوژیک در دسترس داشته باشد.
- بقایا و زباله های بیولوژیک تولید شده از فعالیت های واحد فراوری باید با روش کنترل شده و فرایند مشخصی دفع شوند تا امکان ایجاد هرگونه آلودگی و آسیب کارکنان و محیط به حد اقل ممکن برسد. این فرایندها باید منطبق با قوانین و دستورالعمل های ملی و ضوابط نهادهای نظارتی باشند.
- در زمان کار با نمونه های بیولوژیک باید از تجهیزات محافظت کننده شخصی مورد نیاز (عینک، دستکش، لباس مناسب، ماسک و سایر پوشش های محافظ) استفاده نمود و این اقلام به هیچ وجه نباید خارج از محیط فراوری مورد استفاده قرار گیرد.

• فرایندها

- برای کاهش احتمال آلودگی و آسیب به فرآورده لازم است در مراحل فراوری به این نکات توجه شود:
- تا حد امکان از وسایل و تجهیزات یکبار مصرف استریل و سیستم های بسته برای جمع آوری و فراوری سلول ها و فرآورده های سلولی استفاده شود.

راهنمای فراورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- فاصله زمانی بین ورود نمونه به آزمایشگاه تا فراوری به حداقل رسیده و نمونه در این زمان در دمای ۲-۸ درجه سانتی گراد نگهداری شود. لازم به ذکر است زمان مناسب برای نگهداری نمونه ها قبل از فراوری، بر حسب نوع بافت و سلول متفاوت است و باید توسط مرکز فراوری اعتبارسنجی شود.
- در اتاق فراوری تردد افراد باید به حداقل رسیده، از انجام حرکات سریع (دویدن، راه رفتن سریع، بستن درها با سرعت و غیره) و صحبت کردن غیر ضروری به ویژه در اطراف هود لامینار و نزدیکی انکوباتور اجتناب شود.
- محل قرار گیری هود لامینار باید دور از در ورودی بوده، به نوعی قرار گیرد که مانع گردش مناسب هوا در اتاق تمیز نشود. توصیه می شود برای سهولت نظافت سطوح پشتی هودفاصله مناسب تا دیوار رعایت شود. همچنین برای فاصله بالای هود تا سقف فاصله ۳۰ سانتی متری کفایت می کند.
- از فراوری همزمان نمونه های افراد مختلف در زیر یک هود اجتناب شود. بهتر است تمام مراحل مربوط به فراوری نمونه یک اهداکننده از ابتدا تا انتها توسط یک نفر انجام شود و تا حد امکان از واگذاری ادامه کار به فرد دیگر اجتناب شود.
- تا حد امکان برای سلول های افراد مختلف از انکوباتور های مستقل و یا از فضا های مستقل در یک انکوباتور استفاده شود. در هر صورت نحوه برچسب گذاری ظروف کشت سلول باید به گونه ای باشد تا جلوی اختلاط نمونه بیماران مختلف گرفته شود.
- فراوری نمونه بافتی یا سلولی حیوانات در فضای اتاق تمیز در نظر گرفته شده برای کارآزمایی های بالینی ممنوع می باشد. همچنین، در اتاق مربوط به فرایندهای کار آزمایی بالینی یا مداخله درمانی، کارهای مرتبط با پژوهش های پیش-بالینی انجام نگیرد.

• لباس کارکنان در اتاق تمیز

- قبل از ورود به اتاق تمیز باید کلیه لباس ها بیرون آورده شده، لباس مخصوص پوشیده شود. نوع پوشش و جنس لباس ها بر حسب درجه تمیزی اتاق متفاوت است ولی به طور کلی لباس باید از سر تا پا را پوشش دهد!^{۱۶} به صورت معمول این لباس ها به شکل سرهمی هستند. از سوی دیگر لباس های مورد استفاده باید محافظت کافی از کارکنان در مقابل نشت احتمالی آلودگی از نمونه را فراهم نماید.

¹⁶ Coverall

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- لباس‌ها می تواند یک بار مصرف یا قابل استفاده مجدد باشد که در هر دو حالت قبل از استفاده باید استریل شده باشد. بر حسب میزان کار، هر فرد می تواند لباس خود را تا چند بار استفاده کند ولی در صورت تماس لباس با سطوح آلوده، آغشتگی به مایعات و یا هر گونه شک به آلودگی باید فوراً تعویض لباس انجام گردد. لباس‌های مورد استفاده در کلاس B باید استریل بوده و پس از فراوری نمونه هر بیمار تعویض شود.
- لباسهای قابل استفاده مجدد باید مجزا از سایر البسه (از جمله روپوش، ملحفه و غیره) شستشو شود و پس از بسته‌بندی با روش مناسب (بسته به نوع الیاف) استریل شود.
- جهت پوشش صورت استفاده از ماسکهای جراحی ۳ لایه کفایت می کند. در مواردی که احتمال آسیب و یا پاشیدن محلول به چشم وجود دارد استفاده از عینک یا شیلد محافظ صورت ضروری است. دستکش‌های مورد استفاده در اتاق تمیز باید استریل و عاری از پودر باشد.

• کنترل کیفی در بدو ورود و قبل از رها سازی^{۱۷} محصول

- برای بررسی آلودگی اولیه، توصیه می گردد قبل از شروع فراوری، از محلول انتقال و نمونه ای از بافت، کشت میکروبی تهیه شود.
- قبل از رهاسازی سلول‌های فراوری شده جهت پیوند به گیرنده یا ذخیره در بانک سلول، باید حداقل تست‌های کیفی زیر انجام شود:
 - بررسی درصد حیات سلول ها
 - پایش آلودگی با استفاده از کشت میکروبی، رنگ آمیزی گرم، بررسی اندوتوکسین و بررسی از نظر مایکوپلازما در پایان رها سازی. کشت میکروبی باید شامل بررسی باکتریهای هوازی، بیهوازی و قارچ باشد. لازم به ذکر است که در حین فراوری نیز باید به صورت دوره ای کشت میکروبی انجام و قبل از رهاسازی نمونه، از منفی بودن این کشتها اطمینان حاصل شود. برای پیوند سلول، دریافت جواب منفی از آزمایش مایکوپلازما، اندوتوکسین، کشت آخرین تعویض محیط و رنگ آمیزی گرم کافی است و لازم نیست منتظر جواب کشت میکروبی محصول

¹⁷ Batch release

راهنمای فراورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

نهایی بود (که کسب نتیجه آن ۱۴ روز طول می کشد). البته لازم است کشت نمونه نهایی در فواصل ۲۴ ، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از پیوند از نظر آلودگی کنترل و در صورت رشد میکروارگانیسم ها در اسرع وقت به تیم بالینی و یا پزشک معالج اطلاع داده شود. جواب نهایی آزمایش های پایش میکروبی باید پس از ۱۴ روز از زمان اخذ نمونه گزارش شود.

- بررسی هویت و خلوص سلول با روش های متناسب با نوع سلول
- با توجه به احتمال ایجاد ناهنجاری های کروموزومی در حین فراوری سلول، توصیه می شود قبل از رهاسازی، نمونه ها از لحاظ سیتوژنتیک بررسی شوند.

• حاملان سلول (بافرهای استاندارد، ژل ها، داربست ها)

برای تهیه فراورده نهایی سلولی باید از حاملانی استفاده شود که دارای تأییدیه کاربرد بالینی باشند و یا در شرایط کنترل شده و در نظر گرفتن اصول GMP تهیه شده باشند.

• نشانه دار کردن^{۱۸} و ره گیری^{۱۹} سلول های پیوند شده

- روش های مختلفی برای نشانه دار کردن و ره گیری سلول ها وجود دارد که تنها تعداد معدودی از آن ها برای استفاده های بالینی (عمدتا فازهای ابتدایی کارآزمایی) مورد تایید قرار گرفته اند. در صورت لزوم به نشانه دار کردن سلول پیش از پیوند باید از روش هایی استفاده شود که کمترین آسیب را برای سلول و گیرنده داشته باشد.
- روش هایی مانند نشاندارسازی سلول ها با استفاده از انواع تکنیک های دست ورزی ژنتیکی، تصویر سازی اپتیکال نظیر Bioluminescence و Fluorescence و نیز روش هایی نظیر CT، PET و SPECT که در آنها از اشعه و مواد رادیو اکتیو استفاده می شود، جهت استفاده های بالینی تا کنون مورد تایید قرار نگرفته است و امکان استفاده از آن ها نیازمند تحقیقات گسترده تر در این زمینه می باشد.

¹⁸ Labeling

¹⁹ Tracking

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

– در این میان، MRI بدلیل داشتن ایمنی بیشتر و سایر مزایا ارجح می باشد. برای تصویر سازی با این روش، سلول‌ها بایستی با استفاده از Contrast Agents نشانه‌دار شوند. در استفاده از این مواد تاثیر آن‌ها بر روی سلول‌های پیوند شده و همچنین ملاحظات ایمنی و امکان استفاده بالینی از آنها باید مورد توجه ویژه قرار گیرد. در حال حاضر برای تصویر سازی با MRI نانوذرات آهن مورد استفاده قرار می گیرد که محصولات تجاری شده ای از این مواد در دسترس می باشد که برخی از آنها صرفاً برای استفاده در انجام فازهای ابتدایی کارآزمایی های بالینی مورد تایید FDA می باشد و مسلماً استفاده از آنها ارجحیت دارد.

۶.۵.۳. نگهداری و انتقال فرآورده جهت پیوند

● شرایط بانک سلول و روش‌های مختلف نگهداری

- در مواردی ممکن است نیاز به ذخیره سازی طولانی مدت سلول‌ها برای استفاده آتی باشد. روش‌های مختلفی برای بانک نمودن سلول‌ها وجود دارد که اساس همه آنها مبتنی بر استفاده از مواد محافظ در برابر انجماد و کنترل سرعت انجماد است. شیوه های مختلفی برای دستیابی به این هدف وجود دارد که ساده ترین آن استفاده از محفظه های مخصوص انجماد سلول و قرار دادن آن در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد پیش از قرار دادن نمونه ها در تانک نیتروژن مایع است. برای دستیابی به کارایی و زیست پذیری بالاتر استفاده از دستگاه انجماد سلول با قابلیت برنامه ریزی سرعت انجماد برتری دارد.
- صرف نظر از روش به کار رفته، برای نگهداری طولانی مدت، سلول‌ها باید در تانکهای نگهداری سلول که حاوی نیتروژن مایع است قرار داده شود. در این موارد استفاده از فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد، مناسب نیست.
- با توجه به احتمال نفوذ نیتروژن مایع به بسته‌بندی نمونه، برای جلوگیری از آلودگی احتمالی توصیه می شود سلول‌ها در فاز بخار مخزن نیتروژن نگهداری شوند.
- هر بانک باید پروتکل‌های انجماد و نگهداری سلول را بر حسب نوع سلول و پارامترهایی مانند زیست پذیری، قدرت تکثیر و عملکرد پس از انجماد، رواسازی نماید.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- مواد مورد استفاده برای انجماد سلول باید همان شرایط مواد فراوری را داشته و محلول انجماد (اغلب موارد DMSO) باید مطابق با اصول GMP تهیه شده، استریل و عاری از اندوتوکسین باشد.
- فهرست موجودی بانک باید مطابق با دستورالعمل‌های مستندسازی مرکز، ثبت و به صورت منظم به روز رسانی شود.
- برای برجسب‌گذاری نمونه‌ها باید از مواد و روش‌هایی استفاده شود که در تماس با الکل و نیتروژن مایع مخدوش نشود.

انتقال و آماده‌سازی فرآورده جهت پیوند

- فرآورده در صورتی که در حالت منجمد باشد، باید در تانک نیتروژن مایع یا یخ خشک حمل شود. فرآورده‌های غیر منجمد لازم است با رعایت زنجیره سرد منتقل شده، پیوند آن‌ها در حداقل زمان ممکن انجام شود.
- اگر فرآورده سلولی با نیتروژن مایع منتقل شود، امکان بانک کردن مجدد آن در محل جدید با رعایت استانداردهای مرکز فراوری اولیه و در نظر گرفتن اصول مستندسازی، وجود دارد.
- برای هر نوع سلول باید رواسازی دستورالعمل‌های انتقال و نگهداری با استفاده از نمونه‌های کنترل که در شرایط مشابه نمونه اصلی قرار دارند، انجام پذیرد. پارامترهای مورد بررسی باید حداقل شامل حیات سلول‌ها، ایجاد کلامپ و قابلیت تکثیر مجدد سلول‌های ذخیره شده باشد. در صورت تغییر در شرایط نگهداری و انتقال (از جمله تغییر در محلول انتقال) باید رواسازی تکرار و نتایج آن مستند گردد.
- همراه هر نمونه باید فرم حاوی اطلاعات دقیق فرآورده، زمان و تاریخ تولید و انقضا، اطلاعات اهداکننده، نتایج آزمایش‌ها و نحوه استفاده از فرآورده در اختیار تیم پیوند قرار گیرد.

۶.۶ پیوند سلول و مراقبت‌های پس از آن

- لازم است واحد فراوری همراه با هر نمونه ارسالی برای پیوند، شناسنامه‌ای دربرگیرنده کد نمونه، تعداد سلول، درصد سلول‌های زنده، نتایج آزمایش‌های کنترل کیفیت، مشخصات بافر، مواد یا حامل‌های همراه سلول و راهنمای آماده‌سازی نمونه برای پیوند ارسال نماید.

راهنمای فراورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- در صورت نیاز به نگهداری موقت سلول تا زمان پیوند، باید کلیه شرایط مندرج در برگه همراه نمونه از جمله شرایط دمایی مناسب فراهم باشد.
- در صورت امکان سلول ها باید در شرایط اتاق عمل پیوند شوند. در غیر این صورت فضای در نظر گرفته شده باید از نظر تمیزی سطوح ، تجهیزات، تردد افراد و همچنین گردش هوا کاملاً کنترل شده باشد. همچنین پیش بینی امکانات اورژانس و کادر پزشکی کارآموده جهت درمان عوارض ناخواسته احتمالی باید در نظر گرفته شود.
- در صورت نیاز به نگهداری بیمار بعد از پیوند، شرایط بستری بیمار باید متناسب با نوع بیماری و نوع مراقبت های مورد نیاز مهیا باشد.
- پیوند سلول باید توسط تیم کارآموده و تحت نظر پزشک متخصص مجرب در حیطه بیماری انجام شود. مسئولیت پیش بینی و درمان عوارض ناخواسته احتمالی ناشی از پیوند به عهده پزشک مسئول پیوند است. کلیه فرایندهای مرتبط با پیوند سلول شامل اطلاعات هویتی گیرنده، مشخصات تیم پیوند، تاریخ و زمان پیوند، تعداد سلول پیوند شده، شیوه پیوند و هر گونه عوارض جانبی ناخواسته باید با رعایت اصول رازداری مستند گردد و نسخه ای از آن در اختیار واحد فراوری قرار گیرد.
- با توجه به نوع بیماری، شرایط بیمار، نوع سلول پیوند شده و شیوه پیوند، باید معاینات و پیگیری های دوره ای برای ارزیابی عوارض احتمالی و اثربخشی پیوند صورت گیرد. ماهیت و دفعات پی گیری پس از پیوند باید بر اساس شواهد علمی تعیین شده، مسئول پروژه باید در این مورد پاسخگو باشد.
- در صورت مشاهده هر گونه عوارض جانبی یا واکنش های ناخواسته در حین پیوند یا پیگیری های آتی باید بدون تاخیر، به کلیه واحدهای مشارکت کننده در فراهم آوری، فراوری، توزیع و پیوند فراورده اطلاع رسانی شود. گزارش مکتوب از رسیدگی به این عوارض و اقدامات اصلاحی مربوطه باید به نهادهای نظارتی ارسال گردد.
- در صورت بروز عوارض جانبی ، باید اقدامات پیشگیرانه و اصلاحی متناسب از جمله بازبینی فرایندها، آموزش مجدد کارکنان، معتبرسازی مجدد آزمایش های کنترل کیفی و در صورت لزوم فراخوانی فراورده ها صورت گیرد.

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

۶.۷. نکات ایمنی و بهداشتی

● کلیات

مرکز باید با بکارگیری و اجرای فرآیندهای مراقبتی، محیط کاری ایمن ایجاد نماید. فرآیندهای مراقبتی محیط باید بصورت روش اجرایی استاندارد تعریف شده باشد تا بتواند محیط ایمن مطابق با استانداردها و قوانین موجود فراهم نماید. فرآیندهای مراقبتی باید حداقل شامل موارد زیر باشد:

- دستورالعمل برای پیشگیری و اطفاء حریق (تأمین سیستم اطفاء حریق مرکزی و یا حداقل یک کیپسول ۴ کیلوگرمی برای هر ۵۰ مترمربع، همراه با هشداردهنده حریق مناسب)
- نحوه دفع اشیا نوک تیز
- پیشگیری از صدمات حین کار و جلوگیری از تماس با مواد بیولوژیک مضر
- نحوه صحیح حمل و نقل، استفاده و نگهداری از مواد سمی و بالقوه خطرناک
- مشخص کردن نحوه پاکسازی مواد سمی (در صورت نشت)
- انجام واکسیناسیون برای کارکنان که در خطر تماس با عوامل بیماری‌زای قابل انتقال از راه خون هستند. تاریخچه واکسیناسیون و یا عدم پذیرش واکسیناسیون از سوی کارکنان باید در پوشه پرسنلی ثبت گردد.
- نحوه پوشش در محیط های مختلف
- نحوه برخورد با حوادث غیر مترقبه و اقدامات پیشگیرانه برای کاهش صدمات حاصل از این وقایع
- رعایت قانون ممنوعیت استعمال دخانیات در سازمان

● نحوه دفع پسماندهای بیولوژیک

ضایعات بافتی و مواد خطرناک باید به‌گونه‌ای دفع شود که مانع آسیب به کارکنان و محیط زیست شود. برای دفع ضایعات و پسماندهای بیولوژیک باید روش اجرایی استاندارد مشخصی در مرکز موجود باشد و کلیه فرایندهای مربوط به دفع پسماندها بر اساس آن صورت گیرد. این فرایند باید مطابق با ضوابط و روش‌های مدیریت اجرائی پسماندهای پزشکی مصوبه شماره ۱۵۸۷۱/ت/۳۸۴۵۹ ک مورخ ۸۷/۲/۸ هیئت وزیران و دستورالعمل مدیریت اجرایی پسماندهای پزشکی ویژه در بیمارستان‌ها و مراکز بهداشتی درمانی شماره ۶/۳۲۵۶۷/ب س مورخ ۸۷/۶/۲ باشد. زباله‌دان باید به تعداد کافی از جنس

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

مقاوم، قابل شستشو و قابل ضدعفونی کردن و ضدزنگ با درپوش و کیسه مناسب در بخش های مختلف سازمان موجود باشد.

۷. منابع

- ۱- آیین نامه ثبت و ورود فرآورده های بافت، سلول و ژن درمانی، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، ۱۳۹۳.
- ۲- ضوابط ثبت و ورود فرآورده های بیولوژیک، سازمان غذا و داروی ایران، ۱۳۹۴. (REG-DPNA-BIO-001)
- ۳- راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی دارای آزمودنی انسانی در جمهوری اسلامی ایران- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی،
- ۴- راهنمای اخلاقی کارآزمایی های بالینی، کمیته کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی،
- ۵- راهنمای اخلاقی پژوهش بر روی عضو و بافت، کمیته کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، انسانی
- ۶- راهنمای اخلاقی پژوهش های ژنتیک پزشکی، کمیته کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی،
- ۷- راهنمای اخلاقی پژوهش با سلول های بنیادی، کمیته کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی،
- ۸- راهنمای اخلاقی پژوهش بر گامت و رویان، کمیته کشوری اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی،
- ۹- راهنمای کاربردی کارآزمایی بالینی مطلوب، ۱۳۹۵.
- ۱۰- راهنمای اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی، ۱۳۹۵.
- ۱۱- راهنمای محققین در خصوص تدوین پروتکل مطالعات بالینی، ۱۳۹۵.
- 12- The European Parliament. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending directive 2001/83/EC and regulation (EC) No 726/2004 (2007). <http://ec.europa.eu/health>.
- 13- CHMP. Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products (2008). www.ema.europa.eu/docs/en_GB
- 14- EMA. Multidisciplinary: cell therapy and tissue engineering (2015). <http://www.ema.europa.eu/ema>
- 15- European Commission. Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products. (2009). ec.europa.eu/health/files/eudralex
- 16- Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products. (2013). www.ema.europa.eu/docs
- 17- International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2016). Guidelines for stem cell research and clinical translation. <http://www.isscr.org/guidelines2016>.
- 18- International Organization for Standardization (1999) ISO 14644-1, "Cleanrooms and associated controlled environments—Part 1: Classification of air cleanliness,".

راهنمای فرآورده های سلول درمانی			عنوان
۱۳۹۶/۱۰/۰۱	تاریخ شروع اجراء	GUI-DPNA-BIO-001	شماره
۱۳۹۸/۱۰/۰۱	تاریخ اعتبار	۰۰	شماره بازنگری

- 19- ISPE Baseline Guide (2011) Sterile Product Manufacturing Facilities., 1st Ed.; ISPE: Tampa, FL.
- 20- US Pharmacopoeia (2012) Chapter <1046> Cellular and Tissue-Based Products.
- 21- US Pharmacopoeia (2008) Chapter <1116> Microbiological Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments
- 22- PIC/S Secretariat (2015) Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products - Annex 1.
- 23- Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs), Center for Biologics Evaluation and Research, April 2008.
- 24- Homologous Use of Human Cells, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Products; Draft guidance for Industry and FDA Staff ,10/2015
- 25- Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products; Guidance for Industry, 6/2015
- 26- Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products; Guidance for Industry, 6/2015
- 27- Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy, 3/1998
- 28- Directive 2004/23/EC – quality and safety standards for donated human tissues and cells
- 29- COMMISSION DIRECTIVE 2006/17/EC. Implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells
- 30- The Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application is published by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM).2nd edition, 2015