



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

مجموعه قوانین، دستورالعمل ها و راهنماهای اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی ایران

تألیف و گردآوری

دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش،

معاونت تحقیقات و فناوری

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



عنوان و نام پدیدآور: مجموعه قوانین، دستورالعمل‌ها و راهنماهای اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی ایران/ تألیف و گردآوری دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی؛ ناظر علمی احسان شمسی‌گوشکی، ژيلا صديقي؛ با همکار علمی نازیلا نیکروان‌فرد... [و دیگران] ویراستار ادبی راضیه‌السادات فروزان.
مشخصات نشر: تهران: جهاد دانشگاهی، سازمان انتشارات، ۱۴۰۱.
مشخصات ظاهری: ۸۳۰ ص.: مصور، جدول.
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۴۶۰-۵۰۹-۰

وضعیت فهرست نویسی: فیبا

یادداشت: با همکاری علمی نازیلا نیکروان، زهرا حاتمی، سیدعلیرضا حسینی، سیاوش احمدی‌نوربخش.

موضوع: پزشکی -- تحقیق -- قوانین و مقررات -- ایران
Medicine -- Research -- Law and legislation -- Iran

پزشکی -- ایران -- تحقیق -- جنبه‌های اخلاقی
Medicine -- Research -- Moral and ethical aspects -- Iran

اخلاق پزشکی -- ایران
Medical ethics -- Iran

شناسه افزوده: شمسی‌گوشکی، احسان، ۱۳۵۹ -

شناسه افزوده: صديقي، ژيلا، ۱۳۴۱ -

شناسه افزوده: نیکروان‌فرد، نازیلا، ۱۳۵۸ -

شناسه افزوده: ایران. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. معاونت تحقیقات و فناوری

شناسه افزوده: ایران. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش. دبیرخانه

شناسه افزوده: جهاد دانشگاهی. سازمان انتشارات

شناسه افزوده: Press Organization Jahade Daneshgahi

رده بندی کنگره: R۸۵۳

رده بندی دیویی: ۱۷۴/۲۸

شماره کتابشناسی ملی: ۸۸۳۲۸۲۵

مجموعه قوانین، دستورالعمل‌ها و راهنماهای اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی ایران

تألیف و گردآوری

دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش، معاونت تحقیقات و فناوری وزارت
بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



سازمان انتشارات

مجموعه قوانین، دستورالعمل‌ها و راهنماهای اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی ایران

تألیف و گردآوری

دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
ناظر علمی: دکتر احسان شمسی‌گوشتی / دکتر ژیلاد صدیقی
همکار علمی: دکتر نازیلا نیکروان فرد / دکتر زهرا حاتمی / دکتر سید علیرضا حسینی / دکتر سیماوش احمدی نوربخش
ناشر: سازمان انتشارات جهاددانشگاهی

ویراستار ادبی: راضیه السادات فروزان

صفحه‌آرا: جعفر خدادادی

چاپ: اول - ۱۴۰۱

شمارگان: ۱۰۰ نسخه

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۴۶۰-۵۰۹-۰

قیمت: ۶۱۰۰۰۰ تومان

نشانی سازمان انتشارات جهاد دانشگاهی: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان فخر رازی، خیابان شهدای ژاندارمری،
پلاک ۷۲ - تلفن: ۶۶۹۵۲۹۴۸

نشانی فروشگاه مرکزی: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، بین خیابان فلسطین و چهارراه ولیعصر (عج)، پلاک ۱۰۷۸،
فروشگاه کتاب شانزده - تلفن: ۶۶۹۶۵۰۱۷

نشانی مرکز پخش و توزیع: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، پلاک ۵۰،
مجتمع تجاری منشور دانش، طبقه همکف، واحد ۶ - تلفن: ۶۶۴۸۷۶۲۵-۶

پایگاه اطلاع‌رسانی: www.isba.ir | پست الکترونیکی: info@isba.ir | فروشگاه اینترنتی: 16book.ir

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کسی تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف، نشر یا پخش یا عرضه نماید مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

فهرست مطالب

پیشگفتار..... ۷

بخش اول: اسناد مربوط به فعالیت‌های کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش..... ۱۱

قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی..... ۱۳
آیین‌نامه اجرایی قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی..... ۱۷
دستورالعمل نحوه تشکیل، روش کار و شرح وظایف کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش..... ۲۳
قانون حفاظت و بهره‌برداری از منابع ژنتیکی کشور..... ۱۳۷
آیین‌نامه اجرایی شرایط دسترسی و نحوه بهره‌برداری ژنتیکی..... ۱۴۱

بخش دوم: اسناد مربوط به پژوهش‌های مرتبط با انسان..... ۱۵۳

راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دارای آزمودنی انسانی در جمهوری اسلامی ایران..... ۱۵۵
راهنمای اخلاق در پژوهش بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی..... ۱۶۱
راهنمای اخلاقی کارآزمایی‌های بالینی در جمهوری اسلامی ایران..... ۲۱۱
راهنمای اخلاقی پژوهش بر گامت و رویان در جمهوری اسلامی ایران..... ۲۱۹
راهنمای اخلاقی پژوهش‌های ژنتیک پزشکی در جمهوری اسلامی ایران..... ۲۲۳
راهنمای اخلاقی پژوهش روی عضو و بافت انسانی در جمهوری اسلامی ایران..... ۲۲۷
راهنمای اخلاقی پژوهش بر گروه‌های آسیب‌پذیر در جمهوری اسلامی ایران..... ۲۳۳
راهنمای اختصاصی پژوهش‌های علوم پزشکی مرتبط با HIV/AIDS..... ۲۴۳

بخش سوم: اسناد مربوط به پژوهش‌های تحت نظارت سازمان غذا و دارو..... ۲۴۹

راهنمای کارآزمایی بالینی مطلوب در ایران..... ۲۵۱
راهنمای تدوین پروتکل مطالعات بالینی..... ۲۸۹
ملاحظات عمومی در مورد داروهای تحقیقاتی..... ۳۰۱
راهنمای اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی..... ۳۰۵
راهنمای انجام مطالعات کارآزمایی بالینی Equivalency / Non-inferiority..... ۳۱۷
راهنمای انجام مطالعات بالینی اتصالی..... ۳۲۳

۳۲۹.....	راهنمای تهیه بروشور محقق
۳۳۳.....	ملاحظات عمومی محققین در مطالعات بالینی
۳۴۳.....	ملاحظات عمومی اسپانسر در مطالعات بالینی
۳۵۵.....	اظهارنامه تقابل منافع محققان و مجریان مطالعات بالینی
۳۵۹.....	راهنمای اخذ رضایت آگاهانه از بیماران شرکت‌کننده در مطالعات بالینی
۳۶۵.....	راهنمای محققین در خصوص تدوین گزارشات میانی و نهایی مطالعات بالینی
۳۷۵.....	دستورالعمل نحوه ارائه گزارشات دوره‌ای ایمنی داروها
۳۸۵.....	راهنمای کمیته‌های پایش ایمنی و داده‌های مطالعات بالینی
۳۹۷.....	راهنمای بازرسی از مطالعات بالینی
۴۰۱.....	راهنمای پایش مطالعات بالینی
۴۰۵.....	راهنمای ممیزی مطالعات بالینی
۴۰۹.....	راهنمای استفاده از سامانه‌های الکترونیکی در کارآزمایی‌های بالینی
۴۳۳.....	راهنمای ملی مطالعات غیر بالینی در فرآورده‌های بیولوژیک (واکسن - بیوتکنولوژی دارویی)
۴۵۹.....	ضابطه ثبت فرآورده‌های بیولوژیک
۴۸۳.....	ضابطه بررسی کارشناسی فرآورده‌های جدید دارویی و بیولوژیک
۴۹۱.....	راهنمای فرآورده‌های ژن درمانی
۵۱۳.....	راهنمای فرآورده‌های سلول درمانی
۵۳۹.....	دستورالعمل کارآزمایی‌های بالینی در همه‌گیری بیماری COVID-19
۵۶۳.....	راهنمای ساخت واکسن COVID-19 از تحقیق و توسعه تا ورود به بازار: الزامات رگولاتوری

۵۹۳.....	بخش چهارم: اسناد مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی
۵۹۵.....	راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی
۶۹۹.....	راهنمای استاندارد تراکم نگهداری حیوانات آزمایشگاهی
۷۱۹.....	راهنمای ایمنی زیستی مراکز حیوانات آزمایشگاهی
۷۲۷.....	راهنمای نگارش مقالات حیوانات آزمایشگاهی
۷۳۷.....	چک‌لیست نگارش مقالات حیوانات آزمایشگاهی

۷۴۱.....	بخش پنجم: اسناد مربوط به اشتراک‌گذاری و انتشار آثار پژوهشی
۷۴۳.....	راهنمای کشوری اخلاق در انتشار آثار پژوهشی
۷۶۱.....	قانون حمایت حقوق مؤلفان و مصنفان و هنرمندان

۷۶۷.....	بخش ششم: سایر اسناد ملی و بین‌المللی مرتبط
۷۶۹.....	بیانیه هلسینکی
۷۷۷.....	راهنمای عمومی اخلاق حرفه‌ای شاغلین حرف پزشکی و وابسته سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران
۸۰۳.....	قانون مقررات انتظامی هیأت علمی دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی و تحقیقاتی کشور
۸۱۱.....	قانون رسیدگی به تخلفات اداری
۸۲۱.....	آیین‌نامه انضباطی دانشجویان جمهوری اسلامی

پیشگفتار

امروزه مدیریت صحیح جوامع، مستلزم توجه ویژه به مستندات و شواهد علمی بوده و تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد، یکی از اصول بنیادی حکمرانی خوب در جوامع است. از این رو، پژوهش به عنوان یکی از فرایندهای تولید شواهد، اهمیتی روزافزون یافته است. از سوی دیگر، رعایت اصول و احترام به ارزش‌های اخلاقی در همه امور از جمله انجام پژوهش‌های مختلف، مورد توجه ویژه قرار گرفته است. توجه به جنبه‌های اخلاقی پژوهش‌های علوم زیست‌پزشکی، از آنجایی که به سلامت انسان‌ها مربوط می‌شود، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. سایر مطالعات از جمله پژوهش‌های مرتبط با حیوانات، مطالعات آزمایشگاهی و حتی پژوهش‌های مروری نیز باید در چارچوب اصول و ارزش‌های اخلاقی انجام شوند. تأکید بر جنبه‌های اخلاقی همچنین ارتباط مستقیمی با کیفیت پژوهش‌ها و کاربرد نتایج آن‌ها برای ارتقای سلامت جامعه دارد، به نحوی که رعایت اصول اخلاقی و جنبه‌های فنی پژوهش در کنار یکدیگر معنا یافته و تضمین‌کننده صحت و انسجام پژوهش^۱ است.

در ایران موضوع اخلاق در پژوهش با تشکیل «کمیته ملی اخلاق در پژوهش» در سال ۱۳۷۷ در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، جایگاه رسمی یافت و به تدریج کمیته‌های اخلاق در پژوهش در دانشگاه‌های علوم پزشکی و برخی مراکز پژوهشی تشکیل شد. در ادامه روند توسعه فعالیت‌های حوزه اخلاق در پژوهش، با تصویب «قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» توسط مجلس شورای اسلامی در سال ۱۳۹۶ و آیین‌نامه اجرایی آن در سال ۱۳۹۸ توسط هیأت وزیران، کمیته‌های اخلاق در پژوهش جایگاه قانونی پیدا کرده‌اند. پس از تصویب قانون مذکور، کمیته ملی اخلاق در پژوهش تحت عنوان «کارگروه اخلاق در پژوهش» و کمیته‌های اخلاق در پژوهش دانشگاه‌ها با عنوان «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» و سایر کمیته‌ها تحت عنوان «کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» نامیده شدند که در حال حاضر در شبکه‌ای منسجم در ذیل «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» فعالیت کرده و تولید حوزه اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی کشور را بر عهده دارند. کارگروه وزارتی

اخلاق در پژوهش، به عنوان نهاد قانونی بالادستی، مسئولیت سیاست‌گذاری، هماهنگی و نظارت بر ساختارهای نظام اخلاق را در پژوهش‌های زیست‌پزشکی کشور بر عهده دارد و همچنین، نهاد مرتبط با بخش‌های مربوطه در سازمان جهانی بهداشت است. فعالیت‌های مرتبط با اخلاق در پژوهش با همکاری سایر نهادهای ذی‌نفع از جمله سازمان غذا و دارو، مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران، هیأت‌های رسیدگی به تخلفات، هیأت‌های ممیزه و جذب اعضای هیأت علمی و سایر نهادها صورت می‌گیرد.

اگرچه استانداردهای اخلاق در پژوهش توسط نهادهای مختلف بین‌المللی ارائه می‌شوند، بسیاری از کشورها از جمله ایران بر اساس شرایط ویژه خودشان به تدوین و تصویب راهنماها و مستندات ملی اقدام می‌کنند. در این راستا و با توجه به نیاز موجود، کتاب «مجموعه قوانین، دستورالعمل‌ها و راهنماهای اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی ایران» به عنوان مرجعی معتبر برای دسترسی به مستندات ملی مرتبط گردآوری شده است که در این مجلد خدمت همه علاقمندان از جمله اعضا و کارشناسان کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش، پژوهشگران، اعضای هیأت علمی، دانشجویان و فراگیران سطوح مختلف، سیاست‌گذاران حوزه علم و فناوری و سایر ذی‌نفعان تقدیم می‌شود.

اسناد این مجموعه زیر نظر «دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش» با همکاری صاحب‌نظران متعددی گردآوری شده و سرفصل‌های هر بخش از کتاب با پیشنهاد مسئولین ذی‌ربط تنظیم شده است. این مجموعه در شش بخش تحت عناوین «اسناد مربوط به فعالیت‌های کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش»، «اسناد مربوط به پژوهش‌های مرتبط با انسان»، «اسناد مربوط به پژوهش‌های تحت نظارت سازمان غذا و دارو»، «اسناد مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی»، «اسناد مربوط به اشتراک‌گذاری و انتشار آثار پژوهشی» و «سایر اسناد ملی و بین‌المللی مرتبط» تدوین شده است. شایان ذکر است از آنجایی که اخیراً ساختار جدید کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش در کشور شکل گرفته است لذا در برخی از اسناد (مانند اسناد مربوط به پژوهش‌های مرتبط با انسان) که قبل از سال ۱۳۹۹ منتشر شده‌اند، از ادبیات مربوط به ساختار قبلی کمیته‌های اخلاق در پژوهش، استفاده شده است.

در گردآوری مطالب سعی شده است که ادبیات و شیوه‌نویساری اسناد محفوظ باشد؛ بنابراین، متن هر کدام از اسناد دارای چیدمان مستقل است. پیش‌نویس این اسناد در طی سالیان متمادی با تلاش و پیگیری استادان، پژوهشگران و مسئولین مختلف تهیه و تدوین و سپس در قالب اسناد رسمی توسط مقامات مسئول ابلاغ شده است. برخی از این اسناد، علاوه بر انتشار در قالب اسناد ابلاغ‌شده اداری، قبلاً در قالب آثار پژوهشی یا انتشار در سایر مجموعه‌ها، در اختیار جامعه علمی قرار گرفته‌اند و انتشار آن‌ها در این مجموعه نافی حق انتشار آثار مورد نظر توسط گروه‌ها و مسئولین مربوطه نیست.

در پایان لازم است از همه همکارانی که در گردآوری، دسته‌بندی و تنظیم این اسناد همکاری داشته‌اند و همچنین از معاونت پژوهش و فناوری و سازمان انتشارات جهاددانشگاهی که در انتشار این مجموعه

همکاری فرمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی شود. امید است که مجموعه حاضر بتواند جامعه علمی را در رعایت بیش از پیش اصول اخلاق در پژوهش، یاری نماید.

دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

بهار ۱۴۰۱

بخش اول

اسناد مربوط به فعالیت‌های
کارگروه/کمیته‌های اخلاق
در پژوهش

قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی

مرجع تصویب: مجلس شورای اسلامی
سال تصویب: ۱۳۹۶



ماده واحده - تهیه، عرضه یا واگذاری آثاری از قبیل رساله، پایان‌نامه، مقاله، طرح پژوهشی، کتاب، گزارش یا سایر آثار مکتوب یا ضبط شده پژوهشی، علمی یا هنری اعم از الکترونیکی یا غیر الکترونیکی توسط هر شخص حقیقی یا حقوقی به قصد انتفاع و به عنوان حرفه یا شغل با هدف ارائه کل اثر یا بخشی از آن توسط دیگری به عنوان اثر خود جرم بوده و مرتکب یا مرتکبان علاوه بر واریز وجوه دریافتی به خزانه دولت، مشمول مجازات به شرح زیر می‌باشند:

۱- ارتکاب جرم توسط شخص حقیقی مشمول مجازات جزای نقدی درجه سه و محرومیت از حقوق اجتماعی درجه شش است.

۲- در صورت ارتکاب جرم توسط شخص حقوقی علاوه بر مجازات مرتکب و مدیران و گردانندگان مربوطه، مجازات شخص حقوقی حسب مورد مطابق مواد (۲۰)، (۲۱) و (۲۲) قانون مجازات اسلامی مصوب ۱۳۹۲/۲/۱ تعیین می‌گردد.

تبصره ۱ - معاونت در جرائم موضوع بندهای (۱) و (۲) مستوجب حداقل مجازات مقرر است.

تبصره ۲ - در صورتی که ارتکاب جرم موضوع این قانون از طریق پایگاه الکترونیکی یا در قالب بنگاه (شامل مؤسسه، شرکت یا هر نوع دیگر) اعم از ثبت شده یا نشده انجام شود یا برای انجام آن اقدام به تبلیغ به هر نحو گردد، مرتکب یا مرتکبان به میانگین حداقل و حداکثر مجازات مقرر فوق محکوم می‌شوند.

تبصره ۳ - محل بنگاه یا پایگاه الکترونیکی مندرج در تبصره ۲ به درخواست یکی از وزارتخانه‌های علوم، تحقیقات و فناوری یا بهداشت، درمان و آموزش پزشکی یا سایر مراجع مربوطه و با دستور مراجع قضایی حسب مورد مهر و موم (پلمپ) یا متوقف می‌شود.

تبصره ۴ - بازرسان وزارتخانه‌های علوم، تحقیقات و فناوری و بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در اجرای این قانون و مطابق قانون آیین دادرسی کیفری مصوب ۱۳۹۲/۱۲/۴ پس از فراگیری مهارت‌های لازم عندالاقضاء می‌توانند به عنوان ضابط خاص محسوب شوند.

تبصره ۵ - ارائه خدماتی که در روند تهیه آثار پژوهشی - علمی و هنری، انجام آن‌ها توسط اشخاص ثالث متعارف است، از قبیل خدمات آزمایشگاهی، تایپ، کمک به گردآوری داده‌ها، ترجمه، تکثیر و ویراستاری اثر، مشمول حکم مقرر در این قانون نیست.

تبصره ۶ - در صورت استفاده از آثار متقلبانه موضوع این قانون توسط اعضای هیأت علمی، دانشجویان، کارکنان اداری و طلاب، ضمن سلب هر گونه امتیاز مادی یا معنوی مترتب بر آن و ملغی الاثر بودن هر گونه مدرک تحصیلی، پایه، مرتبه علمی، رتبه یا عناوین مشابه علمی، به تخلفات نامبردگان حسب مورد توسط هیأت‌های انتظامی اعضای هیأت علمی، هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری، کمیته‌های انضباطی دانشجویان یا دادسرا و دادگاه ویژه روحانیت رسیدگی شده و به مجازات‌های زیر محکوم می‌شوند:

الف) هیأت علمی به یکی از مجازات‌های ردیف (۷) تا (۱۱) ماده ۸ قانون مقررات انتظامی هیأت علمی

دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی و تحقیقاتی کشور مصوب ۱۳۶۴/۱۲/۲۲ و اصلاحات و الحاقات بعدی آن.

ب) دانشجوی به یکی از مجازات‌های ردیف (ب - ۱) تا (ب - ۵) ماده ۷ آیین‌نامه انضباطی دانشجویان جمهوری اسلامی ایران مصوب جلسه ۳۵۸ مورخ ۱۳۷۴/۶/۱۴ شورای عالی انقلاب فرهنگی و اصلاحات و الحاقات بعدی آن.

پ) کارکنان اداری به یکی از مجازات‌های ردیف (د) تا (ک) ماده ۹ قانون رسیدگی به تخلفات اداری مصوب ۱۳۷۲/۹/۷ و اصلاحات و الحاقات بعدی آن.

ت) طلاب؛ بر اساس قوانین و مقررات دادرسی و دادگاه ویژه روحانیت.

تبصره ۷- وزارتخانه‌های علوم، تحقیقات و فناوری و بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مکلف‌اند، برای پیشگیری از جرائم موضوع این قانون، اقدامات زیر را انجام دهند:

۱- ترویج فرهنگ احترام به حقوق مالکیت فکری از طریق گنجاندن دروس ذی‌ربط و اصلاح سرفصل برنامه‌های درسی و برگزاری کارگاه‌های آموزشی؛

۲- الزام دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزشی و پژوهشی به اعمال نظارت دقیق بر رعایت حقوق مالکیت فکری در آثار علمی و پایان‌نامه‌ها و رساله‌های دانشجویی؛

۳- اعمال مجازات انتظامی اخراج دانشجویان یا ابطال پایان‌نامه و رساله یا مدرک تحصیلی در صورت احراز جرم موضوع این قانون با توجه به میزان تخلف؛

۴- اعمال مجازات انتظامی تنزل رتبه یا پایه عضو هیأت علمی، اخراج، لغو قرارداد در صورت احراز جرم موضوع این قانون در آثار علمی با توجه به میزان تخلف.

تبصره ۸- سایر دستگاه‌های دولتی و عمومی غیردولتی مکلف‌اند، در صورت احراز جرم موضوع این قانون توسط کارکنان خود به منظور استفاده از مزایای شغلی، مجازات انتظامی مقرر در بند (د) ماده ۹ قانون رسیدگی به تخلفات اداری را نسبت به مرتکب اعمال نمایند.

تبصره ۹- حوزه‌های علمیه و همچنین دانشگاه‌ها، پژوهشگاه‌ها، مؤسسه‌های آموزش عالی، پژوهشی فناوری دولتی و غیردولتی زیر نظر وزارتخانه‌های علوم، تحقیقات و فناوری و بهداشت، درمان و آموزش پزشکی از جمله دانشگاه علمی کاربردی، دانشگاه آزاد اسلامی، جهاددانشگاهی، مؤسسه‌های آموزش عالی غیردولتی غیرانتفاعی، مؤسسه‌های وابسته به دستگاه‌های اجرایی و دانشگاه فرهنگیان موظف هستند تا از این پس، پیشنهادها (پروپوزال‌ها)، پایان‌نامه‌ها و رساله‌های دانشجویان تحصیلات تکمیلی خود را که فاقد طبقه‌بندی هستند، در سامانه‌های اطلاعاتی پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران (ایرانداک) ثبت و تأیید و فایل تمام متن و نتیجه را همانندجویی کنند. ارائه گواهی ثبت و بارگذاری فایل تمام متن و نتیجه همانندجویی این مدارک برای هر گونه پرداخت مالی به استادان راهنما، مشاور و داور و تخصیص امتیاز در

ترفع و ارتقای آن‌ها و همچنین دانشجویان الزامی است.

تبصره ۱۰- آیین‌نامه اجرایی این قانون ظرف مدت سه ماه پس از ابلاغ این قانون به پیشنهاد مشترک وزارتخانه‌های علوم، تحقیقات و فناوری و بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و با همکاری وزارت دادگستری تهیه می‌شود و به تصویب هیأت وزیران می‌رسد.

قانون فوق مشتمل بر ماده واحده و ده تبصره در جلسه علنی روز سه‌شنبه مورخ سی و یکم مردادماه یکهزار و سیصد و نود و شش مجلس شورای اسلامی تصویب شد و در تاریخ ۸ شهریور ۱۳۹۶ به تأیید شورای نگهبان رسید.

آیین نامه اجرایی قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی

مرجع تصویب: هیأت وزیران

سال تصویب: ۱۳۹۸



ماده ۱- در این آیین‌نامه اصطلاحات زیر در معانی مشروح مربوط، به کار می‌روند:

قانون: قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی-مصوب ۱۳۹۶

وزارت: هر یک از وزارتخانه‌های علوم، تحقیقات و فناوری و بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (حسب مورد)

مؤسسه: هر یک از دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی و پژوهشی اعم از دولتی و غیردولتی مصوب شورای گسترش وزارت و سایر مراجع قانونی و حوزه‌های علمیه دارای مجوز از شورای گسترش حوزه‌های علمیه. خدمات متعارف: خدماتی که بخشی از فرایند ماهوی طراحی، انجام و گزارش نتایج پژوهش نیستند و برون‌سپاری آن‌ها توسط گروه پژوهشی یا پژوهشگر به شخص ثالث در ازای پرداخت حق الزحمه یا مانند آن براساس عرف علمی متخصصین هر رشته موجه است.

آثار متقلبانة: آثار مندرج در متن ماده واحده قانون.

مشابهت‌یابی (همانندجویی): سازوکاری که در آن، سامانه تحت شبکه (وب) با دریافت متن از کاربر و مقایسه خودکار آن با متن کامل پیشنهاد (پروپوزال)، پایان‌نامه، رساله، کتاب، طرح پژوهشی و مقاله‌های موجود در پایگاه‌های داده و مدارک دارای دسترسی آزاد در شبکه (وب)، نوشته‌های همانند را بازیابی و میزان همانندی و منبع اطلاعات همانند را نشان می‌دهد.

ایرانداک: پژوهشگاه علوم و فناوری ایران و همتراز آن (حسب مورد).

ماده ۲- به منظور سیاست‌گذاری و انجام اقدامات پیشگیرانه موضوع بندهای (۱) و (۲) تبصره (۷) ماده واحده قانون، تدوین استانداردها و راهنماهای اخلاق در پژوهش، نظارت، اعتباربخشی، ایجاد هماهنگی و وحدت روند بین کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات، تدوین استانداردهای تهیه آثار علمی از قبیل رساله، کتاب، پایان‌نامه، مقاله، طرح پژوهشی و مانند آن‌ها و رسیدگی به اعتراضات نسبت به تصمیمات کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسات، کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش در سطح وزارت و با ترکیب زیر تشکیل می‌شود:

۱- معاون پژوهشی وزیر (رئیس).

۲- معاون آموزشی وزیر.

۳- معاون حقوقی و امور مجلس وزیر.

۴- رئیس ایرانداک.

۵- دو نفر پژوهشگر صاحب‌نظر عضو هیأت علمی.

۶- یک نفر عضو هیأت علمی رشته حقوق.

۷- دو نفر صاحب‌نظر در حوزه اخلاق در پژوهش.

تبصره ۱- اعضای ردیف‌های (۵)، (۶) و (۷) این ماده به پیشنهاد معاون پژوهشی وزیر و با حکم وزیر به

مدت (۲) سال انتخاب می‌شوند و انتخاب آنان برای دو دوره متوالی مجاز است.

تبصره ۲- دبیرخانه کارگروه در معاونت پژوهشی وزارت بدون ایجاد ساختار سازمانی جدید تشکیل می‌شود و تصمیمات کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش توسط معاون پژوهشی وزیر ابلاغ می‌شود.
تبصره ۳- دبیرخانه موظف است تا گزارش سالانه اقدامات کارگروه را به وزیر ذی‌ربط ارائه کند.
تبصره ۴- با تشکیل کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، سایر کارگروه‌های متناظر موجود در وزارت منحل می‌شوند.

ماده ۳- به منظور رعایت استانداردهای اخلاقی مصوب کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش در مراحل مختلف طراحی، اجرا و گزارش نتایج پژوهش‌ها و همچنین اجرای سیاست‌های کارگروه مذکور از جمله اتخاذ تدابیر پیشگیرانه موضوع بندهای (۱) و (۲) تبصره (۷) ماده واحده قانون، کارگروه اخلاق در پژوهش در سطح مؤسسه با ترکیب زیر تشکیل می‌شود:

- ۱- رئیس مؤسسه (رئیس).
 - ۲- معاون پژوهشی و فناوری (یا عناوین مشابه) مؤسسه (دبیر).
 - ۳- معاون آموزشی مؤسسه.
 - ۴- سه نفر عضو هیأت علمی صاحب‌نظر در امور پژوهشی با معرفی معاون پژوهشی و فناوری مؤسسه و حکم رئیس مؤسسه.
 - ۵- یک نفر به عنوان نماینده جامعه علمی به انتخاب مجمع انجمن‌های علمی و حکم رئیس مؤسسه.
 - ۶- یک نفر صاحب‌نظر اخلاق در پژوهش به انتخاب و حکم رئیس مؤسسه.
 - ۷- یک نفر عضو هیأت علمی رشته حقوق به انتخاب و حکم رئیس مؤسسه.
- تبصره ۱- اعضای ردیف‌های (۴)، (۵)، (۶) و (۷) این ماده به مدت (۲) سال انتخاب می‌شوند و انتخاب آنان برای دو دوره متوالی مجاز است.

تبصره ۲- دبیرخانه کارگروه در معاونت پژوهشی و فناوری (یا عناوین مشابه) مؤسسه و بدون ایجاد ساختار سازمانی جدید تشکیل می‌شود.

تبصره ۳- مؤسساتی که با توجه به ساختار تشکیلاتی خود به تشخیص وزارت، امکان تشکیل کارگروه اخلاق در پژوهش را ندارند، از نظر اجرای تکالیف مقرر در این آیین‌نامه، تابع کارگروه اخلاق در پژوهش یکی از دانشگاه‌های دولتی به تشخیص وزارت خواهند بود.

ماده ۴- وظایف کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه به شرح زیر است:

- ۱- بررسی و آسیب‌شناسی علل و زمینه‌های بروز تخلفات پژوهشی و اعمال تدابیر پیشگیرانه در سطح مؤسسه و ارجاع موضوع به واحدهای ذی‌ربط.
- ۲- پیشنهاد اصلاح مقررات و روندهای موجود به کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش در راستای کاهش

زمینه‌های بروز تخلفات پژوهشی.

- ۳- ترویج اخلاق در پژوهش، درستکاری علمی و اطلاع‌رسانی در سطح مؤسسه.
- ۴- برنامه‌ریزی برای افزایش سطح آگاهی اعضای هیأت علمی، دانشجویان و کارکنان مؤسسه از طریق برگزاری کارگاه‌های آموزشی، همایش‌ها، نشست‌های علمی و نظایر آن.
- ۵- اطلاع‌رسانی در خصوص استانداردهای مصوب اخلاق در پژوهش، مصوبات کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش و سایر موارد مشابه که توسط مراجع ذی‌ربط اعلام می‌شود.
- ۶- بررسی اولیه و کارشناسی گزارش‌های ارتکاب تخلفات پژوهشی موضوع ماده (۱۰) این آیین‌نامه.
- ۷- اجرای مصوبات کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش و ارائه گزارش عملکرد به کارگروه وزارت متبوع.
- ۸- بررسی و تصویب پیشنهاد (پروپوزال) پژوهش‌هایی که بر اساس مصوبات کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، شروع مراحل انجام آن‌ها به اخذ تأییدیه از کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه منوط است.
- ماده ۵- دستورالعمل نحوه تشکیل، روش کار و شرح وظایف کارگروه اخلاق در پژوهش، نحوه مدیریت تعارض منافع، شرایط و نحوه انتخاب نماینده جامعه علمی، نحوه انتخاب، آموزش و شرایط بازرس یا بازرسان در سطح وزارت و مؤسسات ظرف سه ماه به تصویب وزیر ذی‌ربط می‌رسد. بازرسان برای مدت (۲) سال انتخاب می‌شوند و انتخاب آنها برای دو دوره متوالی مجاز است.
- ماده ۶- مؤسسه موظف است تا در اجرای تبصره (۹) ماده واحده قانون اقدامات زیر را انجام دهد:
 - ۱- پیشنهاد (پروپوزال)‌ها، رساله‌ها و پایان‌نامه‌های فاقد طبقه‌بندی دانشجویان تحصیلات تکمیلی باید پس از تصویب در مؤسسه، در ایران‌داک ثبت شود.
 - ۲- کلیه رساله‌ها و پایان‌نامه‌ها قبل از دفاع باید در ایران‌داک مشابهت‌یابی شود و ارائه گزارش مشابهت‌یابی برای کسب مجوز دفاع الزامی است. ایران‌داک موظف است تا امکان مشابهت‌یابی برخط (آنلاین) را برای مؤسسه ایجاد کند.
 - ۳- ارائه گواهی ثبت نهایی پایان‌نامه/رساله در ایران‌داک برای فراغت از تحصیل الزامی است. استفاده از امتیاز پایان‌نامه/رساله مربوط برای ترفیع پایه، ارتقای مرتبه اعضای هیأت علمی و تسویه حساب مالی و برخورداری از مزایای مالی آن، به ارائه گواهی ثبت نهایی و مشابهت‌یابی پایان‌نامه/رساله در ایران‌داک منوط است. گواهی مذکور باید به صورت برخط (آنلاین) قابل دسترس باشد.
- تبصره ۱- مؤسسات وابسته به وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی موظف‌اند، اطلاعات موضوع این ماده را در سامانه این وزارتخانه ثبت و مشابهت‌یابی نمایند. وزارت یادشده موظف است، تمهیدات لازم را برای انتقال و ثبت اطلاعات در ایران‌داک مطابق استانداردهای ایران‌داک اتخاذ کند.
- تبصره ۲- نحوه عمل در خصوص اطلاعات و داده‌های با موضوعات امنیتی، دفاعی و دارای طبقه‌بندی موضوع قانون مجازات انتشار و افشای اسناد محرمانه و سری دولتی - مصوب ۱۳۵۳- و آیین‌نامه اجرایی

آن - مصوب ۱۳۵۴ - طبق آیین‌نامه اجرایی تبصره بند (ت) ماده (۶۴) قانون برنامه پنج ساله ششم توسعه اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی جمهوری اسلامی ایران خواهد بود.

ماده ۷- خدمات متعارفی که در هر یک از مراحل طراحی، انجام و گزارش نتایج پژوهش برون‌سپاری می‌شوند، باید در پیشنهاد (پروپوزال) پژوهشی به‌صورت واضح، بیان شوند و به تصویب مؤسسه برسند.

ماده ۸- مؤسسه مکلف است تا متن پایان‌نامه‌های فاقد طبقه‌بندی را حداکثر پنج سال پس از تاریخ دفاع منتشر کند.

ماده ۹- در اجرای تبصره (۴) ماده واحده قانون، وزارت، افرادی از بازرسان خود را که در وزارت و مؤسسات اشتغال به کار دارند، به عنوان ضابط خاص دادگستری تعیین و به‌منظور طی دوره آموزشی ضابطان دادگستری و دریافت کارت ویژه ضابطان دادگستری به مراجع قضایی مربوط معرفی می‌کند. ضابطان خاص یادشده پس از دریافت کار ویژه در حدود قوانین و مقررات، وظایفشان را انجام می‌دهند.

تبصره ۱- چنانچه هر یک از جرائم موضوع قانون، توسط اشخاص حقیقی و حقوقی به قصد انتفاع و به عنوان حرفه یا شغل ارتکاب یابد، ضابطان خاص یادشده تحقیقات لازم را در آن خصوص انجام می‌دهند و ضمن گزارش به وزارت و مؤسسه متبوع، مراتب را برای تعقیب کیفری به اطلاع دادستان شهرستان می‌رسانند. این امر، مانع طرح شکایت مستقیم وزارت یا مؤسسه به دادرسی عمومی و انقلاب نیست. ضابطان خاص به بررسی و تحقیق در زمینه جرائم ارتكابی یادشده حسب نظر وزارت یا مؤسسه متبوع موظف هستند.

تبصره ۲- مرتکب یا مرتکبان جرائم موضوع ماده واحده قانون با حکم دادگاه، مکلف‌اند، وجوه دریافتی ناشی از جرم را به حساب خزانه واریز کنند.

تبصره ۳- وزارت می‌تواند در پیگیری جرائم موضوع ماده واحده قانون علاوه بر استفاده از بازرسان خود به عنوان ضابط خاص، در حدود قانون از همکاری سایر ضابطان دادگستری نیز استفاده کند.

تبصره ۴- در ارتکاب جرایم موضوع ماده واحده قانون به‌صورت سازمان‌یافته و تکرار و تعدد آن، ضوابط تشدید مجازات برابر قانون اعمال خواهد شد.

ماده ۱۰- گزارش‌های ارتکاب تخلفات پژوهشی موضوع تبصره (۶) ماده واحده قانون در ابتدا در کارگروه‌های اخلاق در پژوهش موضوع ماده (۳) این آیین‌نامه مطرح می‌شوند. کارگروه‌های مزبور ضمن بررسی و تحقیق مقدماتی و در صورت لزوم ارجاع امر به کارشناس متخصص در موضوع، پرونده را همراه پیشنهادهای خود به مراجع پیش‌بینی‌شده در تبصره (۶) ماده واحده قانون ارسال می‌کنند تا مطابق قوانین و مقررات مربوط، نسبت به موضوع رسیدگی شود. نظر کارگروه برای مراجع یادشده جنبه مشورتی دارد.

تبصره - کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مکلف‌اند، فرد در مظان ارتکاب تقلب را کاملاً از پرونده آگاه و برای وی مهلت دفاع، منظور کنند. مراجع موضوع تبصره (۶) ماده واحده قانون نیز مکلف‌اند، امکان دسترسی به تمام اطلاعات پرونده و بهره‌مندی از وکیل یا نماینده را برای فرد در مظان ارتکاب تقلب فراهم کنند.

ماده ۱۱- در صورت قطعیت محکومیت صادرشده توسط مراجع موضوع تبصره (۶) ماده واحده قانون، مراتب به اطلاع مؤسسه و سازمان اداری و استخدامی کشور و دستگاه‌های اجرایی ذی‌ربط در مورد کارکنان بخش دولتی می‌رسد و در مورد کارکنان سایر بخش‌ها به نحو مقتضی اطلاع‌رسانی خواهد شد تا نسبت به سلب هرگونه امتیاز مادی یا معنوی مترتب بر آن و لغو اثر هرگونه مدرک تحصیلی، پایه، مرتبه علمی، رتبه یا عناوین مشابه علمی، اقدام قانونی لازم را انجام بدهند.

ماده ۱۲- لغو اثر مدرک تحصیلی حاصل از تقلب موضوع تبصره (۶) ماده واحده قانون، پس از اثبات تقلب علمی در کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه و محکومیت قطعی در مراجع موضوع تبصره (۶) ماده واحده قانون، توسط مؤسسه صادرکننده انجام می‌شود.

ماده ۱۳- در صورت ارتکاب تقلب علمی موضوع قانون توسط دانش‌آموختگان دانشگاه‌های خارج از کشور که مدرک تحصیلی خارجی آنها مورد ارزشیابی قرار گرفته است، پرونده حسب مورد توسط وزارت به یکی از مؤسسات ارجاع می‌شود. در صورت قطعیت حکم مربوط به ارتکاب تقلب علمی، گواهینامه ارزشیابی صادرشده توسط واحد صادرکننده از درجه اعتبار ساقط خواهد شد.

دستورالعمل نحوه تشکیل، روش کار و شرح وظایف کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش

مرجع تصویب: کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و

شورای عالی اخلاق پزشکی

سال تصویب: ۱۳۹۹



مقدمه

پیرو برگزاری هجدهمین گردهمایی منطقه‌ای سازمان بهداشت جهانی در منطقه مدیترانه شرقی در سال ۱۹۹۵ مقرر گردید که کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی در تمامی کشورهای منطقه تشکیل شوند و کشورهای عضو، آیین‌نامه تشکیل کمیته‌های اخلاق را در پژوهش‌های علوم پزشکی تصویب و به مورد اجرا گذارند. در این راستا، نهادی با عنوان کمیته کشوری اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی در سال ۱۳۷۷ در راستای ماده ۱ بند ۱ و ۵ قانون تشکیلات و وظایف وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مصوب ۱۳۶۷، در معاونت پژوهشی وقت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ایران تشکیل شد و یک سال بعد «کمیته‌های منطقه‌ای اخلاق در پژوهش» در برخی از دانشگاه‌های علوم پزشکی و نیز «کمیته‌های اخلاق در پژوهش» در برخی مراکز تحقیقاتی بزرگ کشور شکل گرفتند.

اینک، بیش از دو دهه از تشکیل این کمیته‌ها و فعالیت مستمر آن‌ها در دانشگاه‌ها و مؤسسات علمی-پژوهشی علوم پزشکی کشور می‌گذرد. در این مدت، کمیته‌های اخلاق در پژوهش با هدف رعایت استانداردهای اخلاق در پژوهش‌های علوم زیستی و پزشکی، تشکیل شده و وظایف متعددی را برابر مفاد اسناد ملی و بین‌المللی انجام داده‌اند؛ از جمله اینکه به شرکت‌کنندگان، پژوهشگران، حامیان مالی، کارفرمایان، نهادها و سازمان‌های دخیل در امور سلامت، مشاوره اخلاقی ارائه کرده؛ طرح‌نامه‌های ارائه‌شده را با الزامات و استانداردهای شناخته و پذیرفته‌شده اخلاقی ملی و بین‌المللی تطبیق داده و در صورت عدم مغایرت با الزامات اخلاقی، تأییدیه و شناسه اخلاق در پژوهش صادر نموده و در طی انجام پژوهش، تا حد ممکن بر اجرای طرح‌های پژوهشی نظارت کرده‌اند. جایگاه این کمیته‌ها در طی این مدت ارتقا یافته و همگام با سایر کشورهای پیشرو در عرصه علم و فناوری، در نظام پژوهش‌های علوم پزشکی کشور نهادینه شده است، تا جایی که آثار و نتایج پژوهش‌های زیست‌پزشکی که طرح‌نامه (پروپوزال) آن‌ها، مصوب کمیته اخلاق در پژوهش نباشد، صرف نظر از عواقب و ضمانت‌های اداری و حقوقی، فاقد اعتبار و غیرقابل استناد و انتشار خواهد بود.

در سطح بین‌المللی، الزامات اخلاقی و علمی در انجام انواع پژوهش‌های زیست‌پزشکی، به ویژه پژوهش‌های دارای شرکت‌کنندگان انسانی، توسط انجمن پزشکی جهانی^۱، شورای سازمان‌های بین‌المللی علوم پزشکی^۲، سازمان جهانی بهداشت^۳، شورای بین‌المللی هماهنگ‌سازی نیازهای فنی داروهای مورد استفاده در انسان^۴ (ایران عضو این شورای بین‌المللی است) و سازمان آموزشی، علمی و فرهنگی ملل متحد^۵ ارائه شده است. در کشور ایران نیز وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بر اساس مأموریت و

1. The World Medical Association (WMA)

2. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

3. World Health Organization (WHO)

4. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

5. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO)

تعهدات خود، با الهام از آموزه‌ها و فرهنگ اسلامی و ایرانی و همچنین با استفاده از تجربیات و استانداردهای بین‌المللی، اقدام به تدوین و ابلاغ استانداردهای اخلاق در پژوهش، در قالب‌هایی از جمله «راهنماها، دستورالعمل‌ها و نظریه‌های مشورتی» برای بهره‌برداری همه‌ذی‌نفعان از جمله کمیته‌های اخلاق در پژوهش نموده است.

با توسعه کمیت و کیفیت پژوهش‌ها و همچنین تجربه چند ساله کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، اقدام به بازنگری «دستورالعمل تشکیل و شرح وظایف کمیته‌های اخلاق در پژوهش» نمود که پس از تصویب در ۳۱ فروردین سال ۱۳۹۳ برای اجرا به تمامی دانشگاه‌ها، دانشکده‌های علوم پزشکی و مراکز علمی پژوهشی کشور ابلاغ گردید و متعاقب آن، کمیته‌های اخلاق در پژوهش با ساختاری جدید در سه سطح ملی، دانشگاهی و سازمانی تشکیل شدند. در همان سال، نظام اعتباربخشی کمیته‌های اخلاق در پژوهش ایجاد شده و کمیته‌های دانشگاهی و سازمانی توسط کمیته ملی اخلاق در پژوهش، اعتباربخشی شدند. از شهریور سال ۱۳۹۴ با تصویب و ابلاغ «دستورالعمل رسیدگی به تخلفات پژوهشی»، مسئولیت رسیدگی به تخلفات پژوهشی نیز به شرح وظایف کمیته‌های اخلاق در پژوهش دانشگاهی و زیرنظر کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، اضافه شد تا همه فعالیت‌های مرتبط با اخلاق در پژوهش، توسط یک «نهاد واحد» هماهنگ شوند.

با توجه به اهمیت روزافزون موضوع و با اینکه دستورالعمل‌های وزارتی بر اساس اصل ۱۳۸ قانون اساسی جمهوری اسلامی ایران، مبنای حقوقی لازم را برای فعالیت این کمیته‌ها فراهم می‌نمود، به منظور ارتقای وضع موجود و تعمیم آن‌ها بر همه اجزای نظام تحقیقات و فناوری کشور، «ماده واحده قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» در ۳۱ مرداد سال ۱۳۹۶ به تصویب مجلس شورای اسلامی رسید و آیین‌نامه اجرایی آن در ۲۳ مرداد سال ۱۳۹۸ مورد تصویب هیأت وزیران قرار گرفت و در این آیین‌نامه اجرایی مقرر گردید که کمیته‌های اخلاق در پژوهش با عنوان «کارگروه‌های اخلاق در پژوهش» در سطح وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و نیز در دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی و پژوهشی تشکیل شوند.

برای هماهنگی با آیین‌نامه اجرایی «قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی»، از این پس «کمیته ملی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی» به عنوان «کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش»، «کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاهی» به عنوان «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» و «کمیته سازمانی اخلاق در پژوهش» به عنوان «کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» نامیده می‌شوند؛ بنابراین، ساختار کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش در دستورالعمل جدید عبارت از «کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش»، «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه»، «کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» و «کمیته‌های تخصصی» است. شایان ذکر است که «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» به لحاظ قانونی

می‌تواند تمامی فعالیت‌های اخلاق در پژوهش مرتبط با مؤسسه خود را انجام دهد. دستورالعمل حاضر که پیرو بازنگری دستورالعمل‌های قبلی، در شش فصل توسط دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، تدوین شده و به تصویب کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت متبوع و شورای عالی اخلاق پزشکی رسیده است؛ برای اجرا به تمامی دانشگاه‌ها و دانشکده‌های علوم پزشکی، سایر مؤسسات علمی و پژوهشی تابعه و نیز واحدهای ستادی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ابلاغ می‌شود. نحوه تشکیل، روش کار و شرح وظایف همه کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش موجود و آن‌هایی که در آینده تشکیل و اعتباربخشی خواهند شد، بر اساس این دستورالعمل صورت می‌گیرد. دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، به نظارت بر حسن اجرای این دستورالعمل موظف خواهد بود. گزارش سالانه فعالیت‌های کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش برای سایر سازمان‌ها/نهادهای مرتبط با اخلاق (مانند شورای عالی اخلاق پزشکی)، برای استحضار ارسال می‌شود.

تعاریف (به ترتیب حروف الفبا)

اصول بهینه انجام کارآزمایی بالینی^۱: استاندارد انجام کارآزمایی بالینی است که در کشور ایران توسط «کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش» و «سازمان غذا و دارو» تهیه شده و توسط وزیر بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ابلاغ می‌شود.

ایمنی زیستی^۲: طبق «قانون ایمنی زیستی کشور ایران»، ایمنی زیستی به معنای مجموعه‌ای از تدابیر، سیاست‌ها، مقررات و روش‌هایی برای تضمین بهره‌برداری از فواید فناوری زیستی جدید و پیشگیری از آثار سوء احتمالی کاربرد این فناوری بر تنوع زیستی، سلامت انسان، دام، گیاه و محیط زیست است.

بیوسیمیلار^۳: فراورده بیولوژیکی که از لحاظ ساختار و عملکرد، بسیار شبیه فراورده بیولوژیک مرجع است.

پایش^۴: پایش اخلاقی پژوهش با هدف اطمینان از انطباق فرایند اجرا، جمع‌آوری و ثبت داده‌ها و گزارش‌دهی منطبق با طرح‌نامه و پروتکل اجرایی پژوهش و رعایت «اصول اخلاق در پژوهش» در طی مراحل مذکور انجام می‌شود.

پایان‌نامه/رساله: گزارش مکتوب حاصل از فعالیت پژوهشی پایان دوره تحصیلی دانشجویان دوره‌های دکترای تخصصی، کارشناسی ارشد، دکترای حرفه‌ای، دستیاری تخصصی و فوق تخصصی گروه پزشکی و سایر دوره‌های تحصیلی و آموزشی است که با راهنمایی استاد/اساتید راهنما و استاد/اساتید مشاور، به عنوان بخشی از دوره تحصیلی انجام می‌شود و پس از انجام مراحل داوری و برگزاری جلسه دفاع با حضور هیأت

1. Good Clinical Practice (GCP)

2. Biosafety

3. Biosimilar

4. Monitoring

داوران، فراغت از تحصیل دانشجوی مربوطه میسر خواهد بود.

پژوهش با موضوعات حساس^۱: مصادیق پژوهش با موضوعات حساس عبارت‌اند از: الف) موضوعات مرتبط با حریم خصوصی، مقدس، استرس‌زا و موضوعاتی که واکنش عاطفی ایجاد می‌کنند؛ مانند پژوهش درباره مسائل جنسی، کودک‌آزاری، خشونت خانگی، مرگ، سقط جنین و اعتقادات مذهبی؛ ب) موضوعاتی که همراه ترس از آشکار شدن اقدامات آنگ‌دار^۲ و مجرمانه است؛ مانند مطالعه درباره رفتارهای فرهنگی، رفتارهای غیرقانونی مانند اعتیاد، قتل، اقدام به تجاوز جنسی؛ پ) موضوعاتی که همراه تهدید سیاسی یا امنیتی است؛ مانند مطالعه درباره جدال‌ها یا تعارضات اجتماعی.

پژوهش بین‌المللی: پژوهشی که به‌صورت مشترک بین مؤسسات دولتی یا غیردولتی ایرانی و سازمان‌های بین‌المللی/سایر کشورها انجام می‌شود و به‌صورت مادی نیز توسط سازمان‌ها و مؤسسات داخلی و بین‌المللی مورد حمایت قرار می‌گیرد.

پژوهشگر اصلی^۳ (مجری طرح): یکی از اعضای گروه پژوهش (دارای دانش، مهارت و توانایی علمی) است که پیشنهاددهنده اصلی پژوهش به مؤسسه بوده و مسئولیت طراحی، هدایت، انجام پژوهش و حفظ استانداردهای علمی و رعایت اصول اخلاقی در پژوهش را به عهده دارد و با امضای قرارداد پژوهشی، مسئولیت حقوقی اجرای طرح را می‌پذیرد و طرف تمامی مذاکرات و مکاتبات رسمی سایر ذی‌نفعان با گروه پژوهش است. در پایان نامه‌ها، استاد راهنمای اول به عنوان پژوهشگر اصلی است. مسئولیت حقوقی احتمالی ناشی از عدم رعایت قوانین، استانداردهای علمی، هنجارهای اخلاقی، نظامات فنی و مقررات دولتی، به عهده پژوهشگر اصلی خواهد بود. مسئولیت پژوهشگر اصلی، نافی مسئولیت سایر اعضای گروه پژوهش نمی‌باشد. هر گاه پژوهش دارای چند پژوهشگر اصلی باشد، حتی با فرض تساوی حقوق، کماکان باید یک نفر شخص حقیقی، از میان آنان به عنوان پژوهشگر اصلی، تعیین و معرفی شود.

تخلف پژوهشی: تخلف از ضوابط، مقررات، راهنماها، دستورالعمل‌های کشوری، در همه مراحل طراحی و پیشنهاد پژوهش در قالب یک طرح‌نامه، تأیید طرح‌نامه توسط مراجع مربوطه از جمله شورای علمی و کارگروه/کمیته اخلاق، اجرای پژوهش، تدوین گزارش پژوهش و انتشار نتایج پژوهش‌ها و هر گونه فعل یا ترک فعلی که موجب صدمه دیدن اعتماد عمومی نسبت به جامعه علمی و پژوهشی شود، به عنوان تخلف پژوهشی محسوب می‌شود.

تصویب: اعلام صریح و کتبی نظر مساعد کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، مبنی بر تصویب طرح پژوهشی/پایان‌نامه و ملاحظات اخلاقی آن است که با تصریح بر واژه «تصویب» به پژوهشگر اصلی ارائه می‌شود. تصویب طرح پژوهشی/پایان‌نامه می‌تواند به‌صورت مشروط (از جمله کسب مجوز از سازمان یا

1. Sensitive research

2. Stigma

3. Principal Investigator (PI)

نهاد دیگر) باشد.

تعارض منافع^۱: شرایط مادی یا معنوی که موجب می‌شود، تصمیم‌گیری حرفه‌ای افراد، تحت تأثیر منفعت ثانویه (شخصی/سازمانی) قرار بگیرد. تعارض منافع ممکن است، در مورد پژوهشگر، حامی مالی، اعضای کارگروه/کمیته و سایر اجزای پژوهش پیش آید. مصادیق تعارض احتمالی و نحوه مدیریت آن‌ها باید در تمام مستندات مربوطه، به صورت واضح بیان شود. مثال: الف) پژوهشگر یا بستگان درجه اول وی، به عنوان مدیرعامل، عضو هیأت مدیره، سهامدار یا مشاور شرکت دارویی حامی پژوهش باشند؛ ب) در قبال انجام پژوهش، قسمتی از سهام شرکت دارویی حامی پژوهش مذکور، به پژوهشگر یا بستگان وی اختصاص یابد؛ پ) در قبال انجام پژوهش، قسمتی از درآمد حاصل از فروش فراورده مورد پژوهش، به عنوان حق الزحمه به پژوهشگر برسد؛ ت) کارفرما یا حامیان پژوهش، پیشنهادی برای تجهیز مرکز مجری پژوهش، ارائه کرده باشند؛ ث) پژوهشگر یا بستگان درجه اول وی، با حامیان پژوهش در خصوص مواردی مانند اعزام برای شرکت در کنگره‌های بین‌المللی توافق کرده باشند؛ ج) تمامی یا بخشی از پژوهش، به عنوان موضوع پایان‌نامه پژوهشگر یا دانشجویان وی باشد.

تقلب در تهیه آثار علمی یا سوء رفتار پژوهشی^۲: هر گونه رفتار متضمن فریبکاری^۳ در مراحل طراحی و پیشنهاد طرح پژوهشی/پایان‌نامه، بررسی طرح‌نامه توسط مراجع مربوطه از جمله شورای علمی و کارگروه/کمیته اخلاق، اجرای پژوهش، تدوین گزارش پژوهش و انتشار نتایج پژوهش، مصداق تقلب در تهیه آثار علمی است. برخی از مصادیق شایع فریبکاری شامل موارد زیر است: جعل داده‌ها (داده‌سازی)^۴ از جمله ارائه نتایجی که مبتنی بر یک پژوهش واقعی نیستند؛ تحریف^۵ و دستکاری داده‌های^۶ حاصل از پژوهش شامل اجتناب از ذکر برخی یافته‌های پژوهش؛ دستکاری در تصاویر، شکل‌ها یا نمودارها؛ سرقت معنوی یا ادبی^۷ که عبارت است از استفاده از تمامی یا قسمتی از مطالب یا ایده‌های منتشر شده یا منتشر نشده افراد دیگر بدون ذکر منبع و روش مناسب، یا عدم کسب اجازه از مالک معنوی در موارد ضروری؛ استفاده از وابستگی سازمانی^۸ غیر واقعی یا عدم ذکر صحیح وابستگی سازمانی؛ عدم رعایت معیارهای نویسندگی در مقالات علمی و سایر آثار پژوهشی (مانند ارائه کار دیگران به عنوان کار خود، اضافه کردن افراد فاقد ملاک‌های حق نویسندگی^۹ به عنوان نویسنده مقاله، حذف نام افراد واجد ملاک‌های حق نویسندگی از لیست نویسندگان

1. Conflict of interest
2. Research misconduct
3. Fraud
4. Data fabrication
5. Data falsification
6. Data manipulation
7. Plagiarism
8. Affiliation
9. Authorship

مقاله؛ دستکاری در ارجاعات اثر پژوهشی^۱ که شامل ارجاع بدون توجیه علمی به آثار پژوهشی خود و دیگران؛ مداخله غیر موجه در روند داوری مقالات و آثار پژوهشی شامل معرفی داور غیر واقعی؛ انتشار دوا یا چندباره نتایج پژوهش^۲ (انتشار هم‌پوشان) بدون رعایت استانداردهای مربوطه؛ انتشار برشی نتایج پژوهش^۳ در چند مقاله مجزا در شرایطی که به لحاظ عرف رشته علمی مربوطه، نتایج پژوهش می‌تواند در تعداد مقالات کمتری منتشر شود.

جبران خسارت: هر نوع آسیب یا خسارت ناشی از شرکت در پژوهش باید بر طبق قوانین مصوب، جبران خسارت شود. این امر باید در هنگام طراحی پژوهش لحاظ شده باشد. نحوه جبران خسارت ترجیحاً به صورت پوشش بیمه‌ای نامشروط است.

جلسه عادی: جلسه کارگروه/کمیته اخلاق که بر اساس تقویم کاری توسط دبیرخانه کارگروه/کمیته اخلاق برگزار می‌شود. جلسه می‌تواند به صورت حضوری یا مجازی برگزار شود.

جلسه فوق‌العاده: جلسه کارگروه/کمیته اخلاق که برای رسیدگی به موارد فوری تشکیل می‌شود و در تقویم کاری کارگروه/کمیته اخلاق، از قبل پیش‌بینی نشده است. جلسه فوق‌العاده به پیشنهاد رئیس، دبیر یا تعدادی از اعضای کارگروه/کمیته اخلاق می‌تواند تشکیل گردد. جلسه فوق‌العاده می‌تواند به صورت حضوری یا مجازی برگزار شود.

جلسه مجازی: برگزاری جلسات و سخنرانی‌های زنده بدون حضور فیزیکی افراد و با استفاده از امکانات اینترنت است.

حریم خصوصی^۴ و محرمانگی^۵: حفظ حریم خصوصی شرکت‌کنندگان در پژوهش و همچنین محرمانه نگهداشتن اطلاعات آن‌ها، مبتنی بر اصول اخلاقی «احترام به استقلال و خودآیینی انسان‌ها»^۶، «ضرر نرساندن» و «سودرسانی» است. پژوهشگران با رعایت حریم خصوصی و محرمانگی اطلاعات شرکت‌کنندگان در پژوهش، می‌توانند آن‌ها را از آسیب‌های بالقوه ناشی از شرکت در پژوهش، محافظت کنند. **حضور در جلسه:** حضور اعضا در جلسه می‌تواند به صورت فیزیکی یا مجازی باشد. حضور مجازی به نحوی است که امکان اطمینان از هویت افراد شرکت‌کننده در جلسه با روش‌هایی مانند مشاهده افراد یا شنیدن صدای افراد، بدون حضور فیزیکی ایشان و با استفاده از امکانات اینترنت مقدور باشد.

حمایت‌کننده پژوهش: شخص حقیقی یا حقوقی (مانند مراکز پژوهشی/آموزشی، سازمان‌های دولتی، سازمان‌های مردم‌نهاد، خیرین، شرکت‌های دارویی داخلی یا خارجی، شرکت‌های دانش‌بنیان) که تمام یا

1. Citation manipulation
2. Redundant publication
3. Salami publication
4. Privacy
5. Confidentiality
6. Autonomy

بخشی از بودجه یا نیروی انسانی پژوهش، دارو، تجهیزات و سایر موارد موضوع طرح‌نامه پژوهشی/پایان‌نامه را تأمین می‌کند.

خدمات متعارف: خدماتی که بخشی از فرایند عملیاتی پژوهش هستند که برون‌سپاری آن‌ها توسط پژوهشگران به شخص ثالث، در ازای پرداخت حق‌الزحمه یا مانند آن، بر اساس عرف علمی متخصصان هر رشته و پژوهش‌های مرتبط، موجه است.

راهنماهای اخلاقی: مجموعه مقررات و الزامات اخلاقی که از سوی مقام صلاحیت‌دار ابلاغ می‌شوند. رد: اعلام کتبی رد طرح‌نامه پژوهشی در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش است که به پژوهشگر اصلی طرح ابلاغ می‌شود.

رضایت آگاهانه^۱: اخذ رضایت آگاهانه در همه مطالعاتی که شرکت‌کننده انسانی یا اهداکننده نمونه زیستی دارد، الزامی است. اصول کلی حاکم بر فرایند اخذ رضایت آگاهانه شامل «وجود ظرفیت و صلاحیت تصمیم‌گیری در شرکت‌کننده در پژوهش/اهداکننده نمونه زیستی»، «ارائه اطلاعات مناسب و قابل فهم به ویژه درباره روش پژوهش، عوارض احتمالی و نحوه جبران خسارت»، «حق انتخاب بدون اجبار یا تأثیر عوامل بیرونی» و «حق خروج از فرایند پژوهش در هر زمان و به هر علتی» است. اخذ رضایت آگاهانه می‌تواند شفاهی یا کتبی باشد. اخذ رضایت آگاهانه برای شرکت در کارآزمایی بالینی یا اهدای نمونه زیستی، همواره به صورت کتبی است. فرم رضایت آگاهانه باید به طرح‌نامه پژوهشی پیوست باشد.

سازمان‌ها/شرکت‌های همکاری‌کننده در انجام کارآزمایی بالینی^۲: سازمان‌ها/شرکت‌هایی با تجربه بالا در زمینه اجرای کارآزمایی بالینی هستند که حامیان کارآزمایی بالینی می‌توانند همه یا بخشی از مسئولیت‌های مدیریت طرح پژوهشی را به آن‌ها واگذار کنند.

شناسه اخلاق (کد اخلاق): یک شماره اختصاصی است که پس از تأیید طرح‌نامه در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، به طرح‌نامه مذکور اختصاص می‌یابد. این شناسه پس از ثبت طرح‌نامه در سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، به صورت خودکار صادر می‌شود و قالب‌بندی شماره مذکور بر اساس دستورالعمل دبیرخانه کارگروه وزارتتی اخلاق در پژوهش است.

طرح پژوهشی: مجموعه‌ای از فعالیت‌های مشخص علمی پژوهشی است که در چارچوب یک طرح‌نامه (پروپوزال) توسط پژوهشگر اصلی به دانشگاه/دانشکده/مرکز علمی-پژوهشی ارائه شده و پس از طی مراحل داوری علمی-فنی، مالی و اخلاقی به تصویب مراجع معتبر علمی و اخلاقی رسیده و اجرا شود و گزارش انجام آن، بر اساس چارچوب مورد تأیید، ارائه گردد.

طرح پژوهشی/پایان‌نامه چندمرکزی: پژوهشی که با همکاری چند مرکز اجرا می‌شود و مراکز مذکور،

1. Informed consent

2. Contract Research Organization (CRO)

تحت پوشش کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسه‌های متفاوت باشند.

طرح‌نامه (پروپوزال) پژوهشی^۱: سند متضمن پیشنهاد طرح پژوهشی یا پایان‌نامه است که شامل مشخصات پژوهشگر/پژوهشگران اصلی و همکاران پژوهش، ضرورت انجام پژوهش، توجیه علمی-فنی، پیشینه موضوع، اهداف، روش پژوهش، روش اجرا، ملاحظات اخلاقی، زمان‌بندی، بودجه‌بندی و بیان تعارض منافع احتمالی پژوهشگران است که توسط پژوهشگر اصلی برای بررسی توسط مرجع علمی معتبر (و متعاقباً بررسی در کارگروه/کمیته اخلاق)، به مؤسسه ارائه می‌شود و پس از طی مراحل داوری و تصویب، به عنوان یک سند علمی مبنای عملکرد پژوهشگران در انجام پژوهش خواهد بود. طرح‌نامه مربوط به همه فعالیت‌ها با عناوینی مانند پژوهش، تحقیق، پروتکل، رساله و پایان‌نامه نیز مشمول این تعریف است.

عضو حقوقی: فردی که به اعتبار سمت حقوقی خود برای عضویت در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش انتخاب شده و با پایان دوره سمت حقوقی، از آن خارج می‌شود. عضویت در کارگروه/کمیته اخلاق، جزئی از وظایف عضو حقوقی است.

عضو حقیقی: فردی که به اعتبار علمی یا اجتماعی خود برای عضویت در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، انتخاب می‌شود.

فرد شرکت‌کننده در پژوهش: شخصی است که بر اساس طرح‌نامه، توسط پژوهشگران برای شرکت در «پژوهش‌های انسانی» دعوت شده و با رضایت آگاهانه، مداخله پژوهشی روی خود را می‌پذیرد و اطلاعات یا نمونه بیولوژیک خود را در اختیار پژوهشگران قرار می‌دهد تا در راستای دستیابی به اهداف پژوهش مورد استفاده قرار بگیرد.

قانون: در این دستورالعمل به معنای قانون «پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» مصوب مرداد سال ۱۳۹۶ مجلس شورای اسلامی است.

کارآزمایی بالینی^۲: پژوهشی است که تأثیر مداخلات مرتبط با سلامت مانند دارو، وسایل پزشکی یا روش درمانی را بر انسان‌های شرکت‌کننده در پژوهش (با یا بدون گروه شاهد)، بررسی کرده و تأثیر آن‌ها را بر سلامت انسان ارزیابی می‌کند. کارآزمایی بالینی باید توسط افراد دارای مجوز حرفه‌ای مرتبط و ذی‌صلاح از نظر علمی، انجام شود.

کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای^۳: کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه که بر اساس تقسیمات کشوری و مصوبات «وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی»، مسئولیت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی یک منطقه جغرافیایی خاص از کشور را بر عهده دارد، تحت عنوان کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای نامیده می‌شود. این کارگروه در مورد «بررسی طرح‌نامه‌های مربوط به پژوهش‌های زیست‌پزشکی» در آن

1. Research proposal

2. Clinical trial

3. Regional Research Ethics Committee

منطقه جغرافیایی کشور به عنوان «کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای» محسوب می‌شود و کمیته‌های اخلاق در پژوهش و سایر کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات مستقر در آن منطقه جغرافیایی (از جمله کارگروه‌های اخلاق در پژوهش تحت پوشش دانشگاه‌های وزارت علوم، تحقیقات و فناوری یا دانشگاه آزاد اسلامی که توسط کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت متبوع اعتبار بخشی شده‌اند)، مکلف هستند که در مورد بررسی، تصویب و نظارت بر پژوهش‌های زیست‌پزشکی با هماهنگی «کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای» اقدام نمایند.

کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه^۱: کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، با استناد به ماده ۳ آیین‌نامه اجرایی «قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» در مؤسسه تشکیل می‌شود و علاوه بر وظایف مندرج در آیین‌نامه اجرایی قانون، مسئول تشکیل و نظارت بر «کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» و «کمیته‌های تخصصی» تحت پوشش خود است. اعتبارنامه فعالیت «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» توسط «کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش مستقر در معاونت تحقیقات و فناوری وزارت» صادر می‌شود. شایان ذکر است که این کارگروه در دستورالعمل قبلی (دستورالعمل تشکیل، سطح‌بندی و شرح وظایف کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی)، با عنوان «کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاهی» فعالیت می‌کرد.

کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش^۲: کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، با استناد به ماده ۲ آیین‌نامه اجرایی «قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» با هدف ارتقای استانداردها و نظارت اخلاقی در پژوهش‌های زیست‌پزشکی تشکیل شده است. این کارگروه مستقر در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بوده و بالاترین مرجع بررسی، اعلام نظر، تصمیم‌گیری و سیاست‌گذاری در حوزه‌های مربوط به اخلاق در پژوهش، از جمله رسیدگی به تخلفات پژوهشی در کشور است. رئیس کارگروه، معاون تحقیقات و فناوری وزارت است و اعضای کارگروه به پیشنهاد معاون تحقیقات و فناوری وزارت و با حکم وزیر منصوب می‌شوند. شایان ذکر است که این کارگروه در دستورالعمل قبلی (دستورالعمل تشکیل، سطح‌بندی و شرح وظایف کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی)، با عنوان «کمیته ملی اخلاق در پژوهش» فعالیت می‌کرد. **کلان پروژه:** در این دستورالعمل، کلان پروژه به معنای پروژه‌ای با چندین طرح پژوهشی است که هر کدام از طرح‌های پژوهشی مذکور به اخذ شناسه اخلاق جداگانه نیاز دارند.

کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی^۳: کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی در سازمان‌ها و مؤسسات آموزش عالی و پژوهشی دولتی و غیردولتی زیر نظر «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» تشکیل می‌شود و نسبت به بررسی اخلاقی طرح‌نامه‌های پژوهشی و پایان‌نامه‌ها، نظارت بر رعایت استانداردهای

1. Institutional Research Ethics Committee

2. National Committee for Ethics in Biomedical Research

3. Biomedical Research Ethics Committee

اخلاقی در مراحل مختلف طراحی، انجام و گزارش نتایج پژوهش‌ها اقدام می‌نماید. پیشنهاد تأسیس این کمیته‌ها توسط «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» ارائه می‌شود و اعتبارنامه فعالیت این کمیته‌ها توسط «کارگروه وزارتی مستقر در معاونت تحقیقات و فناوری وزارت» صادر می‌شود. شایان ذکر است که این کمیته در دستورالعمل قبلی (دستورالعمل تشکیل، سطح بندی و شرح وظایف کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی)، با عنوان «کمیته سازمانی اخلاق در پژوهش» فعالیت می‌کرد.

کمیته‌های تخصصی: کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه می‌تواند کمیته‌های تخصصی شامل «کمیته تخصصی اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی»^۱ و «کمیته تخصصی ایمنی زیستی و استانداردهای آزمایشگاهی»^۲ را در منطقه جغرافیایی تحت پوشش خود، تشکیل دهد. این کمیته‌ها از لحاظ ساختاری در سطح «کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی» بوده و با هدف بررسی اخلاقی و نظارت تخصصی تر طرح‌نامه‌ها تشکیل می‌شوند.

گزارش طرح پژوهشی/پایان‌نامه: گزارشی مکتوب و مدون از یافته‌ها، دستاوردها، تحلیل‌ها و پیشنهادهای حاصل از اجرای پژوهش است که بر مبنای روش علمی ذکر شده در طرح‌نامه/پایان‌نامه مصوب، تدوین شده و به مؤسسه تصویب‌کننده و سایر ذی‌نفعان، برحسب موضوع ارائه گردد.

مرجع علمی صلاحیت‌دار: شورای پژوهشی، کمیته علمی و تخصصی و سایر مراجع مشابه که بر اساس مقررات، با حضور متخصصان رشته‌های مرتبط در دانشگاه‌ها و سازمان‌ها تشکیل می‌شوند و طرح‌نامه پژوهشی/پایان‌نامه را از نظر ضرورت اجرا، روش‌شناسی پژوهش، روش اجرا و سایر ملاحظات علمی و فنی، بررسی و مرور همتا^۳ می‌کنند.

مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران:^۴ سامانه الکترونیکی است که مطالعات کارآزمایی بالینی را در کشور ایران ثبت می‌کند. این مرکز مورد تأیید سازمان بهداشت جهانی است و شناسه کارآزمایی بالینی را با قالب بندی IRCT ثبت می‌کند. تأییدیه ثبت کارآزمایی بالینی باید بعد از دریافت شناسه اخلاق در پژوهش و «قبل از آغاز پژوهش» اخذ شده باشد.

مشابهت‌یابی (همانندجویی): شیوه‌ای که در آن، نرم‌افزار تحت شبکه (وب) با دریافت متن از کاربر و مقایسه خودکار آن با متن کامل طرح‌نامه، پایان‌نامه، کتاب، طرح پژوهشی و مقاله‌های موجود در پایگاه‌های داده و مستندات دارای دسترسی آزاد در شبکه (وب)، می‌تواند نوشته‌های همانند را بازیابی کرده و میزان همانندی مطالب و منابع اطلاعات همانند را نمایش دهد. خروجی نرم‌افزارهای مشابهت‌یابی در صورتی دارای اعتبار حقوقی است که توسط کارشناس دارای صلاحیت علمی، بررسی و تأیید شود.

1. Animal Ethics Committee (AEC)

2. Committee for Biosafety and Laboratory

3. Peer review

4. Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)

مصوبه اخلاقی: نامه/تأییدیه‌ای است که با امضای رئیس یا دبیر کارگروه/کمیته اخلاق، مبنی بر تصویب طرح نامه پژوهشی و ملاحظات اخلاقی آن در کمیته اخلاق، به پژوهشگر اصلی ارائه می‌شود. این مصوبه از طریق «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» صادر شده و پس از صدور، امکان مشاهده و دریافت نسخه فارسی و انگلیسی آن برای همگان فراهم است.

مطالعه پیش بالینی^۱: مطالعات پیش بالینی با هدف بررسی اثرات دارویی، سمیت مداخلات دارویی و پیش بینی پاسخ در انسان؛ در مدل‌های حیوانی یا مدل‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی (مانند ارگانوئیدها و نرم‌افزارهای رایانه‌ای)، قبل از کارآزمایی بالینی انجام می‌شوند. مطالعات پیش بالینی درباره داروها یا فراورده‌هایی که با هدف ثبت و ورود به بازار دارویی کشور انجام می‌شوند، نیز تابع الزامات سازمان غذا و داروست.

مطالعه هم‌ارزی زیستی^۲: مطالعه هم‌ارزی زیستی عبارت از ارزیابی چگونگی و کارایی فرمولاسیون‌های دارویی است. در این مطالعه، سرعت و میزان ورود دارو به گردش خون، بین گروه فراورده آزمون با گروه فراورده مرجع، مورد مقایسه قرار می‌گیرد. با توجه به اینکه این مطالعات عمدتاً روی محصولات دارویی متقاضی ورود (یا موجود) به بازار دارویی کشور انجام می‌شوند لذا مرجع ارزیابی نتایج مطالعات هم‌ارزی زیستی، اغلب سازمان غذا و داروست و ضوابط و دستورالعمل‌های سازمان مذکور باید مورد توجه قرار گیرند. **مقاله علمی:** سندی علمی است که در بردارنده گزارش نتایج یک فعالیت علمی و پژوهشی بوده و پس از طی مراحل داور و مرور همتا، در یک نشریه علمی معتبر اعم از داخلی یا خارجی یا در کتابچه مقالات همایش‌های علمی، منتشر شده باشد.

مقام صلاحیت‌دار: شخص حقوقی عمومی متولی امر سلامت که در حال حاضر «وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی» و اشخاص قانونی هستند که از طرف وزارت بهداشت در امور مربوط به سلامت، تولید می‌یابند.

مؤسسه: هر یک از دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی و پژوهشی اعم از دولتی و غیردولتی مصوب شورای گسترش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و سایر مراجع قانونی. **نشریه علمی معتبر خارجی:** نشریه‌ای (کاغذی یا الکترونیکی) است که دارای نظام مرور همتا بوده و حداقل در یک پایگاه تخصصی معتبر یا یک پایگاه استنادی معتبر بین‌المللی، نمایه شده و در فهرست نشریه‌های نامعتبر خارجی نیز قرار نداشته باشد. مسئولیت تشخیص اعتبار نشریه علمی بر عهده پژوهشگرانی است که مقالات علمی خود را در آن منتشر می‌کنند.

نشریه علمی معتبر داخلی: نشریه‌ای (کاغذی یا الکترونیکی) است که دارای گواهی اعتبار علمی-پژوهشی

1. Preclinical study

2. Bioequivalence study

یا علمی-ترویجی از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی یا وزارت علوم، تحقیقات و فناوری یا شورای عالی حوزه‌های علمیه بوده و در فهرست نشریه‌های داخلی «لغو اعتبار شده» نیز قرار نداشته باشد. وزارت: در این دستورالعمل به معنای وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی است.

فصل اول: اصول و قواعد حاکم بر فعالیت‌های کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش

۱-۱- اصول حاکم بر فعالیت کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش

۱-۱-۱- در طراحی و اجرای طرح‌های پژوهشی/پایان‌نامه‌ها باید به اصول اخلاق در پژوهش به ویژه اصل احترام به کرامت ذاتی، اختیار و آزادی انسان‌ها، نفع‌رسانی و جلوگیری از ایراد ضرر، عدم تبعیض علیه اشخاص یا گروه‌های خاص، اجرای عدالت و امانت‌داری توجه کرد. حساسیت برای مراقبت از گروه‌های آسیب‌پذیر؛ فواید و مضرات احتمالی تحقیق برای افراد شرکت‌کننده در پژوهش و سایر انسان‌ها، موجودات زنده و محیط زیست؛ توزیع عادلانه فواید و ضررهای احتمالی پژوهش؛ حفظ اطلاعات و اسرار شرکت‌کنندگان در پژوهش (حفظ محرمانگی)؛ احترام به حریم خصوصی و حقوق شهروندی افراد؛ احترام به تصمیمات آگاهانه افراد برای شرکت در پژوهش و پرهیز از هر گونه اجبار و تهدید؛ همچنین رعایت تمامی راهنماهای اخلاقی مصوب کارگروه وزارت اخلاق، باید مورد توجه قرار گیرند.

۱-۱-۲- در انجام پژوهش، باید منافع ناشی از پژوهش به طور متعارف و معقول، از ضررهای آن بیشتر بوده و این منافع و مضار باید منصفانه و عادلانه بین تمامی طرف‌های ذی‌ربط، از جمله شرکت‌کنندگان در پژوهش و افراد جامعه تقسیم شوند. در صورتی که منافع پژوهش قابل تخمین نباشد، آنگاه ضرر پژوهش باید بسیار کم و با نظر کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، قابل اغماض باشد. افراد باید برای شرکت در پژوهش، رضایت کامل داشته و به صورت آزادانه و داوطلبانه در پژوهش شرکت کنند. همچنین باید حد اعلای محرمانگی در اجرا و گزارش نتایج طرح‌های پژوهشی/پایان‌نامه‌ها رعایت گردد. کارگروه/کمیته اخلاق پس از تصویب پژوهش باید تا حد امکان با هدف حفظ کرامت انسانی، در تمام مدت اجرای پژوهش، بر اجرای آن نظارت اخلاقی مستمر داشته باشد و هر زمان تشخیص دهد که پژوهشگر از رعایت اصول اخلاقی مندرج در طرح‌نامه پژوهشی/پایان‌نامه مصوب، عدول کرده یا باید شرایط جدیدی را در پژوهش لحاظ کند، می‌تواند مصوبه خود در مورد ادامه پژوهش یا انتشار یافته‌های پژوهش یا به کارگیری دستاوردهای آن را به صورت مطلق یا مقید، لغو نماید.

۱-۱-۳- تمامی طرح‌نامه‌های پژوهشی و پایان‌نامه‌ها، پس از تأیید علمی توسط یک مرجع علمی صلاحیت‌دار (مانند شورای علمی معتبر، شورای آموزشی گروه/شورای پژوهشی مرکز تحقیقات، شورای تحصیلات تکمیلی، شورای پژوهشی دانشکده یا دانشگاه و مانند آن)، باید برای بررسی و «اخذ تأییدیه و

شناسه اخلاق» به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش که توسط کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش اعتباربخشی شده است، ارسال گردند. این الزام درباره همه انواع طرح‌ها از جمله مطالعاتی که به سفارش و پشتیبانی صنایع و شرکت‌های دارویی انجام می‌شوند^۱، پژوهش در سیستم‌های نظام سلامت^۲، ارتباط با صنعت، طرح‌های دانشجویی و کمیته تحقیقات دانشجویی و همچنین برای طرح‌نامه‌هایی که از خارج از محیط مؤسسه، درخواست دریافت شناسه اخلاق می‌کنند، نیز صادق است.

تبصره ۱: یک شناسه اخلاق به هر پژوهش تعلق می‌گیرد. در مواردی که طرح پژوهشی/پایان‌نامه به هر دلیلی (مانند اخذ بودجه اضافی) در محل دیگری نیز ثبت می‌شود، اخذ مجدد شناسه اخلاق مجاز نیست.

تبصره ۲: اجرای پژوهش، قبل از اخذ مصوبه و شناسه اخلاق، «مطلقاً ممنوع» است و مصداق بارز تخلف پژوهشی محسوب می‌شود. بررسی طرح‌های پژوهشی و پایان‌نامه‌هایی که «قبلاً آغاز شده یا به اتمام رسیده است»، در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش و اختصاص شناسه اخلاق به آن‌ها و همچنین اختصاص شناسه اخلاق به مقالات به هدف چاپ در نشریات، مصداق تخلف پژوهشی است و در صورت اثبات، شناسه اخلاق صادر شده، باطل شده و اعتبارنامه آن کارگروه/کمیته اخلاق نیز توسط کارگروه وزارتی اخلاق، از درجه اعتبار ساقط خواهد شد. در این شرایط، مسئولیت لغو اعتبارنامه کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، به عهده رئیس یا دبیر کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش مربوطه است.

تبصره ۳: پژوهشگر اصلی باید هر گونه تغییر در طرح‌نامه مصوب (مانند تغییر در عنوان پژوهش، اسامی پژوهشگر اصلی و همکاران، روش اجرا و سایر اجزای پژوهش) را به اطلاع کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش مربوطه برساند و تأییدیه دریافت نماید. در صورت ایجاد تغییر در عنوان طرح پژوهشی/پایان‌نامه، لازم است که عنوان در سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی اصلاح شود. در این موارد به صدور شناسه اخلاق مجدد نیازی نیست. درج تغییرات مذکور در «سامانه مدیریت پژوهش مؤسسه» نیز الزامی است.

۴-۱-۱- عقد هر گونه قرارداد پژوهشی برای طرح‌های پژوهشی یا پایان‌نامه‌ها و نیز ثبت نهایی پایان‌نامه‌ها به اخذ تأییدیه یا شناسه اخلاق از کمیته/کارگروه اخلاق در پژوهش منوط است. عقد قرارداد برای کارآزمایی‌های بالینی نیز مستلزم ثبت آن‌ها در «مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران» است.

تبصره: در صورتی که طرح پژوهشی/پایان‌نامه دارای اسپانسر (حامی مالی) باشد، باید مشخصات و جزئیات پشتیبانی مالی اسپانسر در طرح‌نامه و همچنین در قرارداد مربوطه ذکر شده باشد.

۵-۱-۱- کارآزمایی‌های بالینی پس از اخذ شناسه اخلاق از کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، باید در سامانه «مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران» نیز ثبت شده و شناسه IRCT دریافت نمایند. ثبت کارآزمایی‌های بالینی در «مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران» باید «قبل از آغاز پژوهش» انجام شده باشد. عقد قرارداد

طرح‌های پژوهشی و ثبت نهایی پایان‌نامه‌های کارآزمایی بالینی فقط پس از کسب شناسه اخلاق و شناسه IRCT امکان‌پذیر است.

تبصره ۱: کارآزمایی‌های بالینی با «فراورده‌های طبیعی، گیاهی و سنتی» نیز باید تمامی فرایندهای مرتبط با اخذ «شناسه اخلاق در پژوهش» و «ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی ایران» را طی کنند.

تبصره ۲: کارآزمایی‌های بالینی که روی داروها، تجهیزات و فراورده‌های متقاضی ثبت و ورود به بازار دارویی کشور انجام می‌شوند، علاوه بر اخذ شناسه اخلاق در پژوهش و شناسه IRCT، باید بر اساس ضوابط سازمان غذا و دارو، معجز لازم را نیز از سازمان مذکور اخذ نمایند.

۶-۱-۱- در صورتی که انجام پژوهش، روی انسان، مستلزم مشخص شدن نتایج پژوهش‌های «پیش بالینی» از جمله پژوهش‌های آزمایشگاهی و حیوانی باشد، آنگاه طرح‌نامه‌های مرحله «پیش بالینی» و مرحله «کارآزمایی بالینی» باید به صورت جداگانه بررسی و تصویب شوند. در چنین مواردی تصویب مرحله کارآزمایی بالینی به ارائه «نتایج مراحل پیش بالینی انجام شده توسط خود پژوهشگر» یا «نتایج پژوهش‌های سایر پژوهشگران» منوط است.

تبصره: انجام کارآزمایی بالینی از «فاز دوم و فازهای بعدی»، به ارائه نتایج فازهای قبلی کارآزمایی بالینی مربوطه (انجام شده توسط خود پژوهشگر یا نتایج پژوهش‌های سایر پژوهشگران) منوط است.

۷-۱-۱- کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش، حق بررسی علمی مجدد «طرح پژوهشی/پایان‌نامه‌های مصوب را در مراجع علمی صلاحیت‌دار» از نظر موضوعات علمی تأثیرگذار بر اخلاق در پژوهش، دارند. تبصره: لازم است که روند صدور تمامی مصوبات اخلاق در پژوهش در «سامانه پژوهشی مؤسسه» مستند گردد که شامل شناسه اخلاق همه طرح‌های پژوهشی و پایان‌نامه‌ها و مصوبات مربوطه است. برای سایر مؤسساتی که سامانه پژوهشی ندارند، روند ثبت باید به نحو مقتضی مدیریت گردد.

۸-۱-۱- از آنجا که انجام هر نوع پژوهش به تصویب آن در کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش منوط است لذا انجام پژوهش توسط تمامی پژوهشگران از جمله شاغلان دانشگاه‌ها (اعم از اعضای هیأت علمی و غیر هیأت علمی)، مراکز درمانی خصوصی یا خیریه (اعم از بیمارستان، کلینیک، مطب و مانند آن) و سایر مؤسسات (مانند مؤسسات تحقیقاتی، شرکت‌های دارویی، خیریه‌ها، سازمان‌های مردم‌نهاد)، مستلزم دریافت تأییدیه و شناسه اخلاق از کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش منطقه جغرافیایی محل انجام پژوهش است.

تبصره: مسئولیت پایش و در صورت لزوم نظارت بر حسن انجام تمامی پژوهش‌ها علاوه بر کارگروه/کمیته تصویب‌کننده، بر عهده «کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای» نیز است.

۹-۱-۱- پژوهش‌هایی که با مشارکت دانشجویان مقاطع مختلف تحصیلی انجام می‌شوند (به جز آنچه به طور رسمی تحت عنوان پایان‌نامه است) و از آن‌ها، گاهی به عنوان «طرح‌های دانشجویی» یاد می‌شود، از

نظر ماهیت مانند سایر انواع پژوهش‌هاست و استاد راهنما در این طرح‌ها به عنوان پژوهشگر اصلی محسوب می‌شود لذا این گونه طرح‌ها نیز باید در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» برای صدور مصوبه کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ثبت شوند و نام استاد راهنما به عنوان پژوهشگر اصلی پژوهش، درج گردد. انعقاد قرارداد در صورت دریافت یا عدم دریافت کمک هزینه پژوهشی، حتماً باید با استاد راهنما که وظیفه نظارت بر حسن اجرای طرح را به عهده دارد، انجام شود.

۱۰-۱-۱- صدور شناسه اخلاق برای «مطالعه پایلوت»^۱ همانند سایر پژوهش‌ها الزامی است؛ بنابراین، لازم است که مطالعات پایلوت در قالب طرح‌نامه پژوهشی، داوری شده و ثبت شوند.

۱۱-۱-۱- برای انتشار نتایج «گزارش مورد^۲/گزارش موارد»^۳ مؤکداً توصیه می‌شود که برای اخذ «تأییدیه و شناسه اخلاق توسط کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش»، اقدام شود. در چنین شرایطی به تهیه طرح‌نامه نیاز نبوده و فقط گزارش‌ها باید تأیید شوند. صدور شناسه اخلاق برای «گزارش مورد/موارد» از طریق سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و به روش صدور مصوبه برای «طرح‌های پژوهشی» انجام می‌شود. ضمناً در صورت درخواست مصوبه اخلاق برای «گزارش مورد/موارد» مربوط به بیماران بستری در بیمارستان، باید درخواست مذکور قبل از ارسال برای کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش یا تهیه گزارش برای انتشار در مجلات، به تأیید رسمی «مدیریت بیمارستان» یا «کمیته اخلاق بالینی بیمارستان» برسد.

۱۲-۱-۱- صدور شناسه اخلاق برای طرح‌نامه‌های جامع که با عنوان «کلان پروژه» توسط مرجع علمی صلاحیت‌دار مصوب شده‌اند، فقط در صورتی مقدور است که در متن مصوبه کارگروه/کمیته اخلاق تصریح شود که تأییدیه به منزله تأیید کلیت انجام پژوهش است و برای هر جزء آن لازم است که یک طرح‌نامه دقیق و استاندارد نوشته شود و هر کدام از طرح‌نامه‌های مذکور، مجدداً در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش مورد بررسی قرار گرفته و در صورت تصویب، شناسه اخلاق برای آن صادر گردد.

۱۳-۱-۱- هر پایان‌نامه به عنوان یک پژوهش دارای هویت مستقل است و لازم است که دارای شناسه اخلاق مستقل باشد. ثبت پایان‌نامه به ثبت شناسه اخلاق در پژوهش منوط است.

تبصره: در شرایطی که پایان‌نامه به عنوان بخشی از یک طرح پژوهشی است، آنگاه باید شناسه‌های اخلاق مستقل (یک شناسه اخلاق برای طرح پژوهشی و یک شناسه اخلاق برای پایان‌نامه) اخذ گردد. در این شرایط باید در پایان‌نامه به شناسه اخلاق طرح پژوهشی مذکور اشاره شده باشد.

۱۴-۱-۱- اخذ مجوز اخلاقی جزء وظایف «پژوهشگر اصلی طرح» یا استاد راهنمای اول پایان‌نامه است و عدم اخذ مصوبه و شناسه اخلاق به عنوان «تخلف پژوهشی» محسوب شده و در هر مرحله، مانع آغاز یا ادامه پژوهش یا انتشار نتایج آن می‌گردد. همه همکاران یک طرح پژوهشی باید در زمان آغاز همکاری با یک

1. Pilot study

2. Case report

3. Case series

طرح پژوهشی، از کسب همه مجوزهای لازم از جمله تأییدیه و شناسه اخلاق در پژوهش، اطمینان حاصل نمایند. شایان ذکر است که آغاز هر گونه فعالیت اجرایی مربوط به پژوهش، قبل از دریافت شناسه اخلاق، به عنوان تخلف پژوهشی محسوب می‌شود.

۱۵-۱-۱- در مواردی که پژوهش دارای شرکت‌کننده انسانی است، لازم است که شماره تلفن و نشانی دقیق «کارگروه/کمیته اخلاق تصویب‌کننده طرح» در فرم رضایت‌نامه درج شود تا شرکت‌کنندگان در پژوهش، در صورت بروز هر مشکلی از جمله موارد تخلف یا هر گونه سؤال بتوانند با کارگروه/کمیته اخلاق مربوطه تماس بگیرند.

۱۶-۱-۱- در پژوهش‌های انسانی، پژوهشگر اصلی یا سازمان حمایت‌کننده پژوهش یا یکی از شرکت‌های بیمه کشور، با انعقاد قرارداد معتبر و به صورت رسمی، باید به جبران عوارض و خسارت‌های احتمالی ناشی از پژوهش متعهد شود و مستندات آن، همراه طرح‌نامه به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ارسال گردد.

۱۷-۱-۱- کمیته‌های اخلاق باید برای بررسی و تأیید طرح‌نامه پژوهشی و پایان‌نامه‌ها و پایش‌ها و نظارت‌های بعد از تصویب، از موارد زیر اطمینان حاصل کنند:

۱-۱-۱۷-۱- تأیید طرح‌نامه توسط یک مرجع علمی صلاحیت‌دار؛

۲-۱-۱۷-۱- صلاحیت علمی پژوهشگر اصلی طرح و همکاران طرح برای اجرای پژوهش مورد نظر؛

۳-۱-۱۷-۱- رعایت اصول اخلاقی مرتبط با پژوهشگر اصلی و حامی مالی، مانند بیان هر گونه تعارض یا اشتراک منافع؛

۴-۱-۱۷-۱- رعایت اصول و راهنماهای اخلاقی (عمومی و اختصاصی) در قبل، هنگام اجرا و پس از پایان پژوهش در طی ارائه مقاله و انتشار نتایج؛

۵-۱-۱۷-۱- برقراری ارتباط کلامی و عملی مناسب بین پژوهشگران و شرکت‌کنندگان در پژوهش، با توجه به قومیت‌ها و فرهنگ‌های مختلف؛

۶-۱-۱۷-۱- رعایت اصول پژوهش، روی گروه‌های آسیب‌پذیر؛

۷-۱-۱۷-۱- رعایت اصول محرمانگی در اجرا و گزارش نتایج پژوهش؛

۸-۱-۱۷-۱- امکان مدیریت عوارض و جبران خسارت برای افراد درگیر در پژوهش، از زمان شروع تا پایان پژوهش؛

۹-۱-۱۷-۱- عدم تحمیل هزینه اضافی به افراد شرکت‌کننده در پژوهش، صرفاً به دلیل مشارکت و همکاری در پژوهش؛

۱۰-۱-۱۷-۱- عدم تحمیل هزینه اضافی به نظام ارائه خدمات سلامت و شرکت‌های بیمه.

۱۸-۱-۱- کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش باید با رعایت انصاف و بی‌طرفی، همه طرح‌نامه‌های دریافتی را مورد بررسی قرار داده و تا حد امکان طرح‌نامه‌های مصوب را تحت نظارت قرار دهند. هر طرح‌نامه

در صورتی قابل بررسی در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش است که در چارچوب طرح‌نامه‌های استاندارد نوشته شده باشد.

۱۹-۱-۱- مسئولیت پایش و نظارت بر حسن اجرای پژوهش بر عهده کارگروه/کمیته اخلاق تصویب‌کننده طرح‌نامه است. کارگروه/کمیته‌های اخلاق می‌توانند فرد یا مرجع حقوقی را به صورت عقد قرارداد یا به روش‌های دیگر، به عنوان ناظر (به ویژه برای پژوهش‌های حساس مانند پژوهش‌های مرتبط با شرکت‌های دارویی) برای نظارت بر حسن اجرای پژوهش انتخاب کنند. این افراد باید احاطه علمی و اخلاقی به موضوع داشته و توانمند باشند.

۲۰-۱-۱- کارگروه/کمیته اخلاق می‌تواند در راستای دستیابی به اهداف خود، با شرکت‌کنندگان، پژوهشگران، حامیان مالی، کارمندان، سازمان‌های بهداشتی و تمامی ذی‌نفعان، به طور مستقیم یا غیرمستقیم، ارتباط لازم را برقرار کند.

۲۱-۱-۱- کارگروه/کمیته اخلاق باید «طرح‌نامه» یا «تغییرات اعلام شده در مورد یک طرح‌نامه مصوب» را در زمان تعیین شده و با استقلال رأی، از نظر اخلاقی بررسی نموده و نظر نهایی خود را در خصوص آن اعلام نماید. اگر تصویب اخلاقی طرح‌نامه توسط کارگروه/کمیته اخلاق، به بررسی و شناخت ماهیت علمی پژوهش منوط باشد، آنگاه کارگروه/کمیته اخلاق علاوه بر اخذ نظر از یک مرجع علمی معتبر، می‌تواند بررسی‌های لازم را نیز انجام دهد. عدم تصویب صریح، به عنوان «رد» طرح‌نامه تلقی می‌شود. کارگروه/کمیته اخلاق می‌تواند برای تصویب، اصلاحاتی را در طرح‌نامه درخواست نماید. پس از اعمال اصلاحات مورد نظر کارگروه/کمیته توسط پژوهشگر اصلی، طرح‌نامه باید به تصویب کارگروه/کمیته اخلاق برسد. کارگروه/کمیته اخلاق در تصمیم‌گیری، باید مستقل از تأثیرات سیاسی، سازمانی، حرفه‌ای و اقتصادی بوده و با پرهیز از هر شکل از تعارض یا اشتراک منافع، عمل نماید. امور فوق مطابق با سطح مسئولیت کارگروه‌ها و کمیته‌های اخلاق اعمال می‌شود.

تبصره: تصویب یک پژوهش در کارگروه/کمیته اخلاق گاهی می‌تواند به صورت مشروط باشد. از جمله این موارد، صدور مجوز برای طرح‌نامه‌های بین‌المللی است که مستلزم تصویب در کمیته اخلاق کشور خارجی است. در صورت مشروط بودن تصویب طرح‌نامه، لازم است که این موضوع به صورت واضح در بخش «توضیحات مصوبه» ذکر شده و به ضرورت دریافت مجوز کمیته اخلاق کشور خارجی به عنوان «تعهدات پژوهشگر اصلی» اشاره شود.

۲۲-۱-۱- هر یک از اعضای کارگروه/کمیته اخلاق، شرکت‌کنندگان در پژوهش، پژوهشگران یا کارکنان نظام سلامت، باید در صورت اطلاع از هر گونه نقص یا اشکال احتمالی در پژوهش‌ها (به خصوص پژوهش‌های مرتبط با سلامت یا پژوهش‌های دارای شرکت‌کننده انسانی)، آن را به رئیس یا دبیر کارگروه/کمیته اخلاق تصویب‌کننده آن پژوهش، گزارش نماید. کارگروه/کمیته اخلاق نیز باید ضمن رسیدگی به

موضوع، مراتب مذکور را به کارگروه اخلاق بالادستی منعکس کند.

۲۳-۱-۱- کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش لازم است، در ارزشیابی عملکرد سالانه خود که توسط کارگروه وزارتی اخلاق انجام می‌شود، شرایط لازم را کسب نمایند.

تبصره: در صورت محرز شدن «عدم فعالیت، عدم همکاری یا عدول از قوانین و مقررات وزارت» توسط کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش می‌تواند اعتبارنامه کارگروه/کمیته اخلاق مذکور را باطل نماید و از آن پس هر گونه فعالیت و صدور مصوبه اخلاق توسط آن کارگروه/کمیته اخلاق، فاقد وجاهت قانونی بوده و از درجه اعتبار ساقط خواهد بود. بررسی طرح‌نامه‌های ذی‌ربط با تصمیم دبیرخانه کارگروه وزارتی به کمیته/کارگروه اخلاق دیگری واگذار خواهد شد.

۲۴-۱-۱- صدور مصوبه و شناسه اخلاق برای طرح‌نامه‌های مصوب، فقط از طریق «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» امکان‌پذیر است و صدور شناسه اخلاق خارج از این سامانه، فاقد اعتبار و وجاهت قانونی است. استناد به شناسه اخلاق در پژوهش در گزارش‌ها، مستندات و مقالات منتج از هر طرح پژوهشی و پایان‌نامه، الزامی است.

تبصره ۱: عنوان طرح پژوهشی/پایان‌نامه‌ای که در سامانه ثبت می‌شود، باید به گونه‌ای تدوین شده باشد که بتوان نوع مطالعه را به راحتی تشخیص داد (به عنوان مثال، در عنوان مطالعه، به مطالعه حیوانی یا کارآزمایی بالینی یا مروری یا گزارش مورد، اشاره شده باشد).

تبصره ۲: در صورت هر گونه تغییر در اطلاعات ثبت‌شده در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی»، کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ذی‌ربط ملزم است که اطلاعات ثبت‌شده در سامانه مذکور را منطبق با آخرین تغییرات طرح‌نامه، ویرایش نماید. در قسمت ملاحظات مربوطه، باید در خصوص تغییرات و علت آن توضیح داده شود.

تبصره ۳: در مواردی که مصوبه صادرشده، به هر دلیلی ابطال می‌گردد؛ دبیرخانه کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ذی‌ربط ملزم است که موضوع ابطال مصوبه را در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» ثبت نماید. در این شرایط، وضعیت مصوبه در سامانه به «باطل شده» تغییر خواهد کرد. دلایل ابطال مصوبه باید در بخش توضیحات به طور کامل ذکر شود.

تبصره ۴: طرح‌نامه‌هایی که در کارگروه/کمیته اخلاق «رد قطعی» می‌شوند، باید «مصوبه مردود» برای آن‌ها صادر شود. مصوبه مردود باید با ذکر دلایل «رد طرح‌نامه» در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» ثبت شود تا اطلاعات آن قابل ردیابی باشد.

تبصره ۵: کارگروه/کمیته‌های اخلاق قبل از بررسی طرح‌نامه‌ها، ضروری است که تمامی طرح‌نامه‌های باطل‌شده و مردود را در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی»، بررسی نمایند.

۲۵-۱-۱- سردبیران مجلات کشور موظف هستند تا شناسه اخلاق در پژوهش را از نویسندگان برای تأیید

و چاپ مقالات دریافت کنند. شایان ذکر است که مقالاتی مانند نامه به سردبیر، کامنتی (تفسیری) و مروری (روایتی و نظام‌مند)، به ارائه شناسه اخلاق نیاز ندارند. در حال حاضر، بسیاری از مؤسسات وابسته به وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و دانشگاه آزاد اسلامی نیز دارای کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش بوده و شناسه اخلاق برای طرح پژوهشی/پایان‌نامه صادر می‌کنند لذا دریافت شناسه اخلاق در پژوهش توسط سردبیر مجلات تحت پوشش «وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی» و «وزارت علوم، تحقیقات و فناوری» برای داوری و انتشار مقالات (به جز موارد ذکر شده)، ضروری است.

۲۶-۱-۱- فرایندهای زیر از طریق «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» و با تأیید دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، انجام می‌شوند:

۱-۲۶-۱-۱- ثبت تمامی طرح‌نامه‌ها و پایان‌نامه‌های مصوب در کارگروه/کمیته‌های اخلاق و صدور شناسه اخلاق؛

۲-۲۶-۱-۱- ثبت، اعتباربخشی و صدور شناسه اختصاصی برای کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات، کمیته‌های اخلاق در پژوهش و کمیته‌های اختصاصی اخلاق در پژوهش؛

۳-۲۶-۱-۱- ثبت مراحل اعتراض به تصمیمات اتخاذ شده در کارگروه/کمیته‌های اخلاق؛

۴-۲۶-۱-۱- ثبت درخواست برای انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی؛

۵-۲۶-۱-۱- اطلاع‌رسانی در خصوص راهنماهای اخلاقی، دستورالعمل‌ها و بخشنامه‌ها و سایر موارد.

۲-۱- اجرای پایان‌نامه‌های دانشجویی

۱-۲-۱- مسئولیت اصلی رعایت استانداردهای اخلاقی در پایان‌نامه‌های دانشجویی به عهده استاد راهنمای اول به عنوان پژوهشگر اصلی است و نقش دانشجویان در تخلفات احتمالی، به هیچ وجه نافی مسئولیت استادان نخواهد بود لذا ضروری است، اساتید راهنما و مشاور بر تمام مراحل کار دانشجویان نظارت دقیق و جدی داشته باشند. به طور کلی مسئولیت اصلی رعایت استانداردهای اخلاقی در تمامی پژوهش‌ها به عهده پژوهشگر اصلی است لذا سهل‌انگاری یا خطای همکاران طرح، حتی بدون اطلاع پژوهشگر اصلی، به هیچ وجه مسئولیت پژوهشگر اصلی را منتفی نخواهد کرد (اگرچه فرد خطاکار اعم از دانشجو یا همکار طرح نیز مسئول خواهد بود).

۲-۲-۱- جلسه دفاع از پایان‌نامه برای تمامی دانشجویان از جمله دانشجویان کارشناسی ارشد، دکترای حرفه‌ای، مقاطع تخصصی و فوق تخصصی پزشکی و PhD که نمره پایان‌نامه در کارنامه آن‌ها ثبت می‌شود و فارغ‌التحصیل مقاطع تحصیلات تکمیلی هستند، باید به صورت استاندارد برگزار گردد.

۳-۲-۱- برای انتشار مقالات منتج از پایان‌نامه‌ها لازم است که اساتید راهنما و مشاور قبل از ارسال

دست‌نوشته^۱، پذیرش یا چاپ مقاله، تمامی محتوای آن را تأیید کرده و در صورت وجود هر گونه اشکالی، نسبت به توقف روند انتشار مقاله اقدام نمایند. مسئولیت اطمینان از رعایت استانداردهای اخلاقی و وجود هر گونه ایراد اخلاقی در مقالات منتشرشده یا پذیرفته شده حاصل از پایان‌نامه‌ها که به عنوان مستندات برگزاری جلسه دفاع پایان‌نامه قرار می‌گیرند، به عهده اساتید راهنماست. در صورت وجود هر گونه شائبه درباره عدم رعایت اصول اخلاقی در مقالات حاصل از پایان‌نامه‌ها تا زمان رفع ابهام، نباید مجوز دفاع از پایان‌نامه صادر شود.

۴-۲-۱- اساتید راهنما، مشاور، داور و شوراهای تحصیلات تکمیلی دانشگاه‌ها، دانشکده‌ها و مؤسسات آموزشی پژوهشی موظف هستند که در صورت مشاهده هر گونه تخلف پژوهشی، به ویژه در مورد پایان‌نامه‌ها، مراتب را بلافاصله به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه مربوطه اطلاع دهند. کارگروه اخلاق در پژوهش مستقر در مؤسسات، پس از دریافت گزارش، باید موضوع را بررسی کرده و در صورت احراز هر گونه تخلف، موضوع را پیگیری نمایند. شایان ذکر است که بررسی تخلفات پژوهشی به عهده کارگروه وزارتی اخلاق و کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات است.

۵-۲-۱- یک طرح پژوهشی در صورت تأیید مراجع رسمی، می‌تواند به عنوان پایان‌نامه چند دانشجو لحاظ شود. در این شرایط می‌توان «یک شناسه اخلاق» برای پایان‌نامه‌های مذکور اخذ کرد.

۶-۲-۱- کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه به عنوان مرجع حل اختلاف احتمالی بین دانشجو و اساتید راهنما/مشاور (به عنوان مثال، اختلاف درباره مالکیت داده‌های پایان‌نامه) است.

۳-۱- اجرای طرح‌های پژوهشی و پایان‌نامه‌های چندمرکزی

۱-۳-۱- ملاک چندمرکزی بودن یک طرح پژوهشی/پایان‌نامه، انجام آن در دو یا چند محدوده جغرافیایی تحت پوشش مؤسسات مختلف است؛ بنابراین، پژوهش‌هایی که قرار است، فقط در یک محدوده جغرافیایی تحت پوشش «یک مؤسسه» اجرا شوند، به عنوان چندمرکزی محسوب نمی‌شوند. در چنین مواردی فقط کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش مستقر در همان محدوده جغرافیایی، به بررسی طرح پژوهشی/پایان‌نامه مذکور مجاز هستند.

۲-۳-۱- از آنجایی که برای هر طرح پژوهشی/پایان‌نامه فقط یک شناسه اخلاق صادر می‌گردد لذا طرح پژوهشی/پایان‌نامه چندمرکزی که با همکاری علمی یا اجرایی «چند مؤسسه» انجام می‌شوند، باید فقط یک شناسه اخلاق از کارگروه/کمیته اخلاق یکی از مؤسسات دریافت کند. تمامی نظرات و اصلاحات پیشنهادی کارگروه/کمیته‌های اخلاق مؤسسات همکار باید در مصوبه صادر شده، لحاظ شده باشد. تمامی مؤسسات همکار می‌توانند با استناد به شناسه اخلاق مذکور، اجازه انجام پژوهش را به صورت تأییدیه یا مجوز کتبی

صادر کنند.

۳-۳-۱- در مورد طرح پژوهشی/پایان‌نامه‌ای که قرار است، در یک مؤسسه تصویب شود و در محدوده جغرافیایی تحت پوشش سایر مؤسسات، اجرا شود؛ ابتدا لازم است که طرح‌نامه آن توسط کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش تحت پوشش «مؤسسه مبدأ» تصویب شده و سپس شناسه اخلاق و طرح‌نامه به مؤسسه محل اجرای پژوهش ارسال شود. تمامی نظرات و اصلاحات پیشنهادی کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش تحت پوشش محدوده جغرافیایی سایر مؤسسات، باید در مصوبه صادر شده، لحاظ شده باشد.

تبصره: در صورتی که «مؤسسه تصویب‌کننده طرح» فاقد کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش باشد، آنگاه طرح‌نامه/پایان‌نامه باید در یکی از کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش تحت پوشش محدوده جغرافیایی محل اجرای طرح، بررسی و تصویب شود.

۴-۳-۱- بر اساس یک اصل پذیرفته‌شده در حوزه اخلاق در پژوهش، مسئولیت پژوهش در هر مکانی که انجام شود، بر عهده پژوهشگر اصلی است و انجام پژوهش در محلی متفاوت با محل تصویب طرح‌نامه، به هیچ عنوان تغییری در این اصل ایجاد نمی‌کند. بدیهی است که پژوهشگر اصلی موظف است که پژوهش را در محلی اجرا نماید که امکان نظارت دقیق بر اجرای فرایند پژوهش مقدور باشد. در مورد پایان‌نامه‌ها و تحقیقات دانشجویی، این مسئولیت بر عهده استاد (اساتید) راهنما به عنوان پژوهشگر اصلی خواهد بود. تبصره: پژوهشگر اصلی باید هر گونه تغییر در طرح‌نامه (مانند تغییر یا اضافه شدن محدوده جغرافیایی به پژوهش) را به اطلاع کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش مربوطه برساند و تأییدیه کتبی دریافت نماید. در این موارد به صدور شناسه اخلاق مجدد نیازی نیست. درج تغییرات مذکور در «سامانه مدیریت پژوهش مؤسسه» نیز الزامی است.

۵-۳-۱- لازم است که پس از تصویب هر طرح پژوهشی/پایان‌نامه چندمرکزی در یک کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، یک نسخه از طرح‌نامه آن و همچنین شناسه اخلاق آن، به سایر مؤسسات و مراکز همکار (مانند بیمارستان، کلینیک، درمانگاه، دانشکده، مرکز تحقیقات) ارسال شود.

۶-۳-۱- طرح‌نامه‌های مصوب در کارگروه وزارت اخلاق، در سراسر کشور لازم‌الاجراست.

۴-۱- اجرای پژوهش با هزینه دریافت‌شده از بیمار/شرکت‌کنندگان در پژوهش

۱-۴-۱- پژوهشگر یا نهادی که به عنوان مسئول پرداخت هزینه‌های پژوهش در طرح‌نامه تعیین شده است، به تأمین تمامی هزینه‌های شرکت افراد در پژوهش (از جمله هزینه‌های اقدامات تشخیصی یا درمانی ناشی از پژوهش) و همچنین جبران عوارض یا حوادث نامطلوب و خسارات قابل انتساب به پژوهش (در حین و پس از پایان پژوهش) موظف است. با وجود این، برخی پژوهش‌ها با «پرداخت هزینه توسط بیمار/

شرکت‌کننده در پژوهش)^۱ امکان‌پذیر است. اجرای این گونه پژوهش‌ها فقط در شرایطی امکان‌پذیر خواهد بود که «تمامی شروط» زیر به طور «هم‌زمان» در اجرای آن پژوهش صادق باشند:

۱-۴-۱-۱ این گونه پژوهش‌ها فقط در شرایطی می‌توانند انجام شوند که سودمندی آن برای شرکت‌کنندگان در پژوهش، محتمل بوده و امکان تأمین هزینه‌های طرح از سایر منابع مقدور نباشد؛
۱-۴-۱-۲ انجام این گونه طرح‌ها فقط در مراکز آموزشی-درمانی دولتی امکان‌پذیر است. انجام این پژوهش‌ها در مراکز خصوصی ممنوع است؛

۱-۴-۱-۳ تصویب اخلاقی این گونه طرح‌ها فقط باید توسط «کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش» انجام شود و اجرای طرح با دریافت شناسه اخلاق صادرشده توسط کارگروه مذکور، مجاز است؛

۱-۴-۱-۴ اجرای این گونه طرح‌ها فقط برای «بیماری‌های صعب‌العلاج، لاعلاج یا در مراحل انتهایی بیماری» امکان‌پذیر است؛

۱-۴-۱-۵ مبلغ دریافت شده از بیمار/شرکت‌کننده در پژوهش، باید در محدوده «تأمین هزینه‌های مستقیم انجام طرح» باشد. این هزینه‌ها شامل تأمین هزینه‌های پرسنلی پژوهشگران یا سایر ذی‌نفعان و نیز هزینه‌های زیرساختی و سرمایه‌گذاری از جمله هزینه‌های مربوط به آماده‌سازی فضا و محل پژوهش نمی‌شود.

۵-۱- اجرای کارآزمایی بالینی/ارزیابی بالینی داروها، فراورده‌های بیولوژیک، مکمل‌ها، فراورده‌های طبیعی و سنتی، تجهیزات پزشکی و سایر موارد با پشتیبانی صنایع تحت نظارت سازمان غذا و دارو

۱-۵-۱ بررسی پروتکل کارآزمایی بالینی/ارزیابی بالینی در قالب طرح‌های مرتبط با صنایع تحت نظارت سازمان غذا و دارو (از جمله موارد مربوط به اخذ مجوز تولید، ثبت و ورود به بازار کشور یا تمدید پروانه داروها، فراورده‌ها و تجهیزات پزشکی) تابع استانداردها و دستورالعمل‌های سازمان غذا و دارو کشور ایران است.

۱-۵-۲ انجام کارآزمایی بالینی/ارزیابی بالینی، روی «داروها، فراورده‌ها، تجهیزات پزشکی متقاضی تولید، ثبت، تمدید پروانه و مانند آن و ورود به بازار کشور» و همچنین «مطالعات بالینی داخلی و بین‌المللی» که با پشتیبانی شرکت‌های دارویی انجام می‌شوند، مستلزم اخذ مجوز انجام کارآزمایی بالینی^۲ (CTA) از کمیته مطالعات بالینی یا مجوز ارزیابی بالینی^۳ (CEA) از اداره کل تجهیزات پزشکی سازمان غذا و دارو کشور ایران است. شروع این نوع پژوهش‌ها بدون اخذ مجوزهای مذکور، فاقد وجاهت قانونی است و تخلف پژوهشی محسوب می‌شود. کارآزمایی‌های بالینی که انجام آن‌ها به اخذ مجوز انجام کارآزمایی

1. Patient funded research

2. Clinical Trial Authorization (CTA)

3. Clinical Evaluation Authorization (CEA)

بالینی (CTA) از سازمان غذا و دارو نیاز دارند، عبارت‌اند از: مطالعات بالینی، روی داروهایی که در فهرست دارویی ایران وارد نشده‌اند؛ مطالعاتی که انجام آن‌ها به عنوان بخشی از فرایند قانونی ورود داروها به فهرست دارویی کشور، به شرکت دارویی الزام می‌شود؛ مطالعاتی که انجام آن‌ها به عنوان بخشی از فرایند قانونی ثبت و اخذ مجوز ورود به بازار محصولات دارویی اعم از شیمیایی، بیولوژیک (شامل واکسن‌ها، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، فراورده‌های خونی و موارد مشابه) و ملزومات دارویی، به شرکت دارویی الزام می‌شود.

تبصره ۱: کارآزمایی‌های بالینی دانشگاهی که فاقد پشتیبانی شرکت‌های دارویی باشند (حتی اگر روی داروهای خارج از فهرست دارویی کشور انجام شوند)، مشمول این بند نبوده و به اخذ مجوزهای سازمان غذا و دارو، نیاز ندارند.

تبصره ۲: پژوهشگران فقط در صورتی به همکاری با پژوهش‌های مرتبط با سازمان غذا و دارو مجاز هستند که اطمینان حاصل کنند که طرح‌نامه مذکور به تأیید سازمان غذا و دارو رسیده باشد.

۳-۵-۱- کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش فقط در صورتی به بررسی و تأیید طرح‌نامه این گونه پژوهش‌ها مجاز هستند که اطمینان حاصل کنند، طرح‌نامه مذکور به تأیید بخش مربوطه در سازمان غذا و دارو رسیده و تأییدیه سازمان غذا و دارو را به طور رسمی دریافت کرده باشد.

۴-۵-۱- طرح‌نامه و پروتکل کارآزمایی بالینی/ارزیابی بالینی، همراه مستندات لازم (شامل فرم ثبت اطلاعات بیمار، فرم رضایت آگاهانه و سایر پرسشنامه‌های مرتبط)، باید بر اساس راهنمای انجام کارآزمایی بالینی/ارزیابی‌های بالینی، آماده شده و توسط متقاضی (شرکت دارویی، مرکز تحقیقاتی یا پژوهشگر اصلی)، به بخش مربوطه در سازمان غذا و دارو تحویل گردد.

۵-۵-۱- پروتکل کارآزمایی بالینی/ارزیابی بالینی و ضmann آن، در بخش مربوطه در سازمان غذا و دارو (پروتکل کارآزمایی بالینی در کمیته مطالعات بالینی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل/ارزیابی بالینی در کارگروه ارزیابی بالینی اداره کل تجهیزات پزشکی) توسط متخصصان بالینی ذی‌ربط و متخصصان روش‌شناسی، از نظر صلاحیت و شرایط شرکت مربوطه، صلاحیت پژوهشگران، جنبه‌های علمی، روش‌شناسی و رعایت استانداردهای اخلاق در پژوهش، مورد ارزیابی و داوری علمی قرار گرفته و پس از تأیید اولیه و قبل از صدور «مجوز انجام کارآزمایی بالینی» یا «مجوز ارزیابی بالینی»، آخرین ویرایش پروتکل، همراه ضmann مربوطه، توسط بخش مربوطه در سازمان غذا و دارو به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش محل اجرای پژوهش، ارسال می‌گردد.

تبصره: شروع کارآزمایی بالینی/ارزیابی بالینی بر حسب مورد، به اخذ «مجوز انجام کارآزمایی بالینی» یا «مجوز ارزیابی بالینی» از بخش مربوطه در سازمان غذا و دارو، توسط پژوهشگران (شرکت دارویی متقاضی و پژوهشگر اصلی کارآزمایی بالینی/ارزیابی بالینی) مجاز است و آغاز پژوهش قبل از اخذ مجوز مذکور، فاقد وجهات قانونی است و تخلف پژوهشی محسوب می‌گردد.

۶-۵-۱ کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش باید پروتکل کارآزمایی بالینی/ارزیابی بالینی دریافتی از سازمان غذا و دارو را خارج از نوبت و در اولین جلسه کارگروه/کمیته اخلاق مطرح کرده و ارزیابی پروتکل را حداکثر ظرف مدت «یک ماه» پس از دریافت مستندات، انجام دهد و در صورت تصویب پروتکل و صدور مصوبه و شناسه اخلاق، نتیجه را در قالب مکاتبه اداری (همراه یک نسخه از مصوبه و مستندات تأییدشده، شامل پروتکل، فرم رضایت آگاهانه و سایر ضمائم) به بخش مربوطه در سازمان غذا و دارو و همچنین به پژوهشگر اصلی طرح ارسال نماید. صدور «مجوز انجام کارآزمایی بالینی» یا «مجوز ارزیابی بالینی» توسط بخش مربوطه در سازمان غذا و دارو، به دریافت مصوبه کارگروه/کمیته اخلاق به همراه مستندات مورد تأیید کارگروه/کمیته اخلاق مذکور منوط و تکمیل مدارک مورد نیاز است. تکمیل مدارک مورد نیاز کارآزمایی بالینی بر اساس راهنمای انجام کارآزمایی‌های بالینی در ایران انجام می‌شود.

تبصره ۱: کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش پس از بررسی و تأیید ملاحظات اخلاقی کارآزمایی بالینی/ارزیابی بالینی، باید برای کارآزمایی بالینی عبارت «شروع این پژوهش فقط پس از اخذ مجوز انجام کارآزمایی بالینی (CTA) از سازمان غذا و دارو، مجاز است» و برای ارزیابی بالینی تجهیزات و ملزومات پزشکی، عبارت «شروع این پژوهش فقط پس از اخذ مجوز ارزیابی بالینی (CEA) از اداره کل تجهیزات پزشکی سازمان غذا و دارو، مجاز است» را در بخش توضیحات مصوبه خود، درج نماید.

تبصره ۲: در صورت اعتراض سازمان غذا و دارو نسبت به نتایج و تغییرات اعمال‌شده در پروتکل کارآزمایی بالینی/ارزیابی بالینی در طی بررسی در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش؛ «دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش» به موضوع رسیدگی کرده و نظر نهایی را اعلام می‌کند یا در صورت لزوم و بنا بر صلاحدید رئیس یا دبیر کارگروه وزارت اخلاق، موضوع در جلسه کارگروه وزارت اخلاق مطرح و تصمیم‌گیری می‌شود.

تبصره ۳: پروتکل کارآزمایی بالینی/ارزیابی بالینی فقط در صورت ارجاع رسمی از سوی سازمان غذا و دارو، قابل پذیرش و بررسی در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش خواهد بود و پذیرش مستقیم این نوع طرح‌نامه یا پروتکل‌ها از سوی متقاضی، امکان‌پذیر نیست.

۷-۵-۱ پژوهشگر اصلی پس از اخذ مصوبه و شناسه اخلاق کارآزمایی بالینی، باید نسبت به ثبت پروتکل در سامانه «مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران» اقدام نموده و شناسه IRCT مربوطه را از طریق شرکت دارویی/تجهیزات پزشکی متقاضی، به بخش مربوطه در سازمان غذا و دارو اعلام نماید. بخش مربوطه در سازمان غذا و دارو باید پس از «دریافت شناسه اخلاق» و «دریافت شناسه IRCT» و «مطابقت مندرجات ثبت‌شده با پروتکل مصوب نهایی» و «تکمیل تمامی مدارک مورد نیاز توسط شرکت متقاضی»، بر اساس ضوابط جاری نسبت به صدور «مجوز انجام کارآزمایی بالینی» یا «مجوز ارزیابی بالینی» اقدام نماید.

۸-۵-۱ سازمان غذا و دارو باید یک نسخه از پروتکل نهایی مصوب را همراه «مجوز انجام کارآزمایی بالینی» یا «مجوز ارزیابی بالینی» صادره، به کارگروه/کمیته اخلاق ذی‌ربط و کارگروه وزارت اخلاق در

پژوهش ارسال نماید. کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش باید حداکثر طی مدت «دو هفته» پس از وصول پروتکل نهایی و مجوز مذکور، یک نفر ناظر اخلاقی واجد شرایط را برای نظارت بر اجرای کارآزمایی بالینی/ارزیابی بالینی تعیین کرده و به سازمان غذا و دارو معرفی نماید.

۹-۵-۱- فعالیت هر مؤسسه و شرکت به عنوان «سازمان/شرکت همکاری‌کننده در انجام کارآزمایی‌های بالینی» علاوه بر الزامات ثبت مؤسسه/یا شرکت در مراجع ذی‌ربط (مانند سازمان ثبت اسناد و املاک کشور و سازمان غذا و دارو)، مستلزم اخذ مجوز از کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش است. این سازمان‌ها شامل شرکت‌های دارویی، تجهیزات پزشکی و سایر مؤسساتی هستند که به صورت حرفه‌ای در انجام کارآزمایی‌های بالینی (مانند اخذ تأییدیه نهایی و مجوز برای ورود داروی جدید/وسایل پزشکی به بازار) مشارکت می‌کنند. این شرکت‌ها باید طبق «اصول بهینه انجام کارآزمایی بالینی» فعالیت نمایند و همچنین دارای استانداردهای لازم از جمله یک مسئول فنی با حداقل مدرک دکترای تخصصی علوم پایه یا تخصص بالینی باشند که دوره‌های مربوط به اخلاق در پژوهش را گذرانده باشد.

۱۰-۵-۱- الزامات قانونی برای انجام کارآزمایی‌های بالینی برای فراورده‌های دارویی، به شرح زیر است:

۱-۱۰-۵-۱- در خصوص تمامی مولکول‌ها/داروهای جدید (اعم از فراورده‌های دارویی شیمیایی و بیولوژیک مانند فراورده‌های نو ترکیب، واکسن‌ها، فراورده‌های سلولی و بافتی)؛ انجام مطالعات پیش‌بالینی و کارآزمایی‌های بالینی فاز ۱، فاز ۲ و فاز ۳ قبل از ورود فراورده به بازار دارویی، الزامی است.

۲-۱۰-۵-۱- در خصوص فراورده‌های موجود در بازار؛ چنانچه اندیکاسیون جدیدی غیر از اندیکاسیون‌های تأییدشده برای آن فراورده پیشنهاد شود، انجام حداقل یک مطالعه بالینی فاز ۳ و در صورت لزوم انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتر، الزامی است.

۳-۱۰-۵-۱- در خصوص فراورده‌های موجود در بازار چنانچه تغییری در فرمولاسیون فراورده ایجاد شود؛ انجام حداقل یک کارآزمایی بالینی فاز ۳ و در صورت لزوم انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتر، الزامی است.

۴-۱۰-۵-۱- در خصوص داروهای بیوسیمیلار (مشابه بیولوژیک) تولیدشده در داخل کشور؛ انجام یک کارآزمایی بالینی مقایسه‌ای بین داروی بیوسیمیلار و فراورده مرجع برای اثبات تشابه کارایی بالینی و پروفایل ایمنی فراورده با برند اصلی، قبل از ورود فراورده به بازار دارویی، الزامی است.

۵-۱۰-۵-۱- در خصوص داروهای شیمیایی ژنریک خوراکی که دارای جذب سیستمیک هستند؛ انجام مطالعات «هم‌ارزی زیستی» بر طبق ضوابط موجود، الزامی است.

۶-۱۰-۵-۱- در خصوص داروهای شیمیایی ژنریک با ویژگی‌های خاص (جذب نامنظم، متابولیسم سریع، ایندکس درمانی پایین و موارد مشابه)، اسپری‌های تنفسی و استنشاقی که خصوصیات بالینی آن‌ها از طریق انجام مطالعات «هم‌ارزی زیستی» قابل ارزیابی نیست؛ انجام حداقل یک کارآزمایی بالینی فاز ۳ قبل از ورود فراورده به بازار دارویی، الزامی است.

۶-۱- اجرای طرح پژوهشی با استفاده از داده‌های عمومی حوزه سلامت (داده‌های عمومی گردآوری شده توسط ستاد وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و دانشگاه‌های علوم پزشکی)

۱-۶-۱- تمامی داده‌ها و اطلاعات مربوط به حوزه سلامت که با استفاده از بودجه عمومی دولت، در قالب برنامه‌های جاری معاونت‌ها و ادارات ذی‌ربط در ستاد وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و واحدهای متناظر آن در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور جمع‌آوری و ذخیره می‌گردند، چنانچه جزء «اطلاعات محرمانه» نباشند، باید در اختیار پژوهشگران اصلی که متقاضی استفاده از اطلاعات مذکور هستند، قرار داده شوند. در مواردی که ارائه اطلاعات به پژوهشگر امکان‌پذیر نباشد، لازم است که موضوع به صورت مکتوب و با ذکر دلایل به وی اعلام گردد. در صورتی که دلایل برای پژوهشگر قانع‌کننده نباشد، موضوع می‌تواند برای تصمیم‌گیری به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه ارجاع شود. تصمیمات کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه در کارگروه وزارتی اخلاق، قابل تجدید نظر است.

تبصره ۱: داده‌هایی که در قالب پژوهش‌های مصوب حوزه سلامت، جمع‌آوری می‌شوند، از شمول این موضوع خارج بوده و به اشتراک‌گذاری داده‌های پژوهش‌های مذکور بر اساس استانداردهای مرتبط از جمله توافق حامیان و مجریان پژوهش انجام می‌شود.

تبصره ۲: ادعای «محرمانه بودن اطلاعات» فقط زمانی مورد پذیرش است که طبقه‌بندی اطلاعات به عنوان «اطلاعات محرمانه» در زمان جمع‌آوری داده‌ها و توسط یک مرجع صلاحیت‌دار و بر اساس قانون و مقررات، انجام شده باشد.

۲-۶-۱- طرح‌نامه پژوهشگران متقاضی استفاده از اطلاعات حوزه سلامت، باید در یک مرجع علمی صلاحیت‌دار تصویب شده و دارای تأییدیه و شناسه اخلاق از یکی از کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش باشد.

۳-۶-۱- لازم است تا تمام «اطلاعات و داده‌های حوزه سلامت» به شکل غیرقابل برگشت «بی‌نام» شده باشند و سپس در اختیار پژوهشگران قرار گیرند.

۴-۶-۱- حضور افراد به عنوان مدیر، کارشناس و مانند آن، در ادارات و واحدهای حوزه سلامت، حتی مبنی بر درج اسامی در زمره همکاران پژوهش و نویسندگان مقالات یا سایر آثار علمی منتج از «پژوهش‌هایی که با استفاده از اطلاعات حوزه سلامت اجرا شده»، ایجاد نمی‌کند. هر گونه تحمیل یا اجبار پژوهشگران برای قرار دادن اسامی افرادی در فهرست نویسندگان که دارای معیارهای «حق نویسندگی» نباشند، به عنوان سوء استفاده از موقعیت شغلی محسوب شده و مطلقاً ممنوع است و قابل پیگیری خواهد بود.

۷-۱- بررسی پژوهش‌های بین‌المللی در کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش

۱-۷-۱- پژوهش بین‌المللی به معنای انجام تمامی یا قسمتی از پژوهش در خارج از مرزهای جغرافیایی

کشور ایران است که با همکاری افراد یا مراکز مستقر در کشور ایران و کشورهای خارجی انجام می‌شود. ۷-۱-۲ در صورتی که محل تصویب طرح‌نامه در کشور ایران و محل اجرای آن در خارج از کشور ایران باشد، آنگاه کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش فقط پس از تأیید طرح‌نامه توسط یک «کمیته اخلاق در پژوهش معتبر کشور خارجی»، به بررسی و تصویب طرح پژوهشی/پایان‌نامه بین‌المللی مجاز هستند. در این شرایط لازم است که تأییدیه کمیته اخلاق در پژوهش کشور خارجی، به عنوان «مستند الزامی» به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش داخل کشور ارائه گردد.

تبصره: در مواردی که «کمیته اخلاق در پژوهش کشور خارجی»، صدور مجوز را به کسب مجوز از کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش کشور ایران منوط می‌نماید، آنگاه کارگروه/کمیته اخلاق کشور ایران می‌تواند پس از بررسی و تأیید طرح پژوهشی/پایان‌نامه بین‌المللی، نسبت به صدور «شناسه اخلاق مشروط» اقدام کند. در این موارد لازم است که در قسمت توضیحات متن مصوبه در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» ذکر شود که شناسه اخلاق به صورت مشروط صادر شده و اجرای طرح پژوهشی/پایان‌نامه به صدور شناسه اخلاق توسط کشور خارجی مشروط است.

۷-۱-۳ در صورتی که محل تصویب طرح پژوهشی/پایان‌نامه در کشور خارجی و محل اجرای آن در داخل کشور ایران باشد، آنگاه اجرای طرح پژوهشی/پایان‌نامه فقط پس از تأیید آن توسط یکی از کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش کشور ایران، مجاز است. در این شرایط توصیه می‌شود که «تأییدیه کمیته اخلاق در پژوهش کشور خارجی» به عنوان مستند به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش کشور ایران ارائه گردد. ۷-۱-۴ طرح‌های بین‌المللی مرتبط با صنایع تحت نظارت سازمان غذا و دارو، باید مقررات سازمان مذکور را نیز رعایت نمایند.

۷-۱-۵ لازم است تا در توافق‌نامه‌های مشترک برای انجام پژوهش‌های بین‌المللی، موارد مربوط به «مالکیت معنوی نتایج و محصولات»، «انواع منافع مادی و غیرمادی حاصل از پژوهش» و «ملاحظات انتشار مقالات منتج از پژوهش»، به صورت واضح مشخص شود و منافع ملی و منافع پژوهشگران و مراکز همکار به نحو مقتضی مد نظر قرار بگیرند.

۸-۱- انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی با هدف پژوهشی

۸-۱-۱ دستورالعمل ملی انتقال فرامرزی نمونه‌های زیست‌پزشکی مصوب کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش، در راستای اجرای قانون حفاظت و بهره‌برداری از منابع ژنتیک (مصوب ۱۳۹۶/۱۰/۲۴ مجلس شورای اسلامی و ۱۳۹۷/۶/۲۴ مجمع تشخیص مصلحت نظام) و آیین‌نامه اجرایی مربوطه ابلاغ شده است. تبعیت از اصول انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی برای همه پژوهشگران کشور اعم از اعضای هیأت علمی و پژوهشگران شاغل در بخش دولتی، خصوصی، تعاونی و از جمله پژوهشگران شاغل در وزارت

بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، وزارت علوم تحقیقات و فناوری، وزارت جهاد کشاورزی، جهاد دانشگاهی، مراکز پژوهشی خصوصی و سایر مراکز علمی و پژوهشی کشور الزامی بوده و عدم رعایت آن علاوه بر جرائم پیش‌بینی شده در قانون، مصداق تخلف پژوهشی نیز بوده و مطابق با قانون مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی مصوب ۱۳۹۶ و آیین‌نامه اجرایی همان قانون که مصوب ۱۳۹۸ است و همچنین دستورالعمل رسیدگی به تخلفات پژوهشی، با آن برخورد خواهد شد.

۲-۸-۱- انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی با هدف پژوهش، فقط در قالب طرح پژوهشی/پایان‌نامه مصوب کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش امکان‌پذیر است. موضوع ارسال نمونه‌های زیستی به خارج از کشور باید از ابتدا و قبل از تصویب طرح‌نامه در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، پیش‌بینی شده باشد. در صورتی که بعد از تصویب طرح پژوهشی/پایان‌نامه، تصمیم به انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی گرفته شود، این موضوع باید به تصویب کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش مربوطه برسد.

تبصره ۱: نمونه‌های زیست‌پزشکی شامل نمونه‌ها و رده‌های سلولی (سلول‌های سوماتیک و بنیادی)، نمونه‌های ژنتیکی، گامت، رویان، جنین، نمونه‌های باکتری و ویروس، DNA، RNA، اعضا و بافت‌های مختلف و خون یا مشتقات آن‌ها (سرم، پلاسما و سایر)، حیوانات آزمایشگاهی و سایر مواد زیستی با منشأ انسانی، حیوانی و گیاهی است که برای انجام پژوهش، به انتقال آن‌ها به خارج از کشور نیاز است.

تبصره ۲: هر گونه انتقال نمونه‌های زیستی با هدف تشخیص، درمان و امور مربوط به آن‌ها یا صادرات و واردات تجاری فراورده‌های حیوانی و گیاهی، در محدوده این دستورالعمل نیست.

تبصره ۳: مصوبه آن دسته از کمیته/کارگروه اخلاق در پژوهش برای انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی معتبر است که بر اساس مفاد «دستورالعمل نحوه تشکیل، روش کار و شرح وظایف کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش» مجوز تصویب «پژوهش‌های بین‌المللی» را دارا باشند.

۳-۸-۱- لازم است که از ارسال وسیع فرامرزی نمونه‌های ژنتیکی متعلق به گروه‌های جمعیتی، قومیتی و نژادی خاص که مشخص‌کننده خصوصیات وراثتی و ژنتیکی آن‌هاست، در موارد غیرضروری، خودداری گردد. در صورتی که مجوز قانونی برای ارسال چنین نمونه‌هایی صادر شده باشد، لازم است که مراقبت‌های لازم در هر پژوهش برای حفاظت از گروه‌ها و جمعیت‌های نژادی خاص و نیز در راستای پیشگیری از هر گونه تهدید امنیت ملی صورت پذیرد.

۴-۸-۱- کدهای اخلاقی انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی با هدف پژوهشی، به شرح زیر هستند:

- ۱-۴-۸-۱- منافع اهداکننده نمونه زیستی در هر صورت، بر اهداف پژوهشی و نتایج پژوهش اولویت دارد لذا در مواردی که نمونه‌ها انسانی بوده و از افراد سالم یا بیمار تهیه می‌گردند، عدم هر گونه خطر احتمالی جسمی، روانی، حیثیتی و اقتصادی جدی و غیرقابل قبول برای اهداکننده، باید تضمین گردد.
- ۲-۴-۸-۱- برای استفاده از هر نمونه زیستی، از جمله نمونه‌های اضافه و دور ریختنی که طی اقدامات

تشخیصی، درمانی یا اعمال جراحی به‌دست می‌آیند و قرار است، به‌صورت فرامرزی منتقل شود، لازم است که از اهداکننده یا صاحب نمونه زیستی، رضایت آگاهانه کتبی اخذ شود.

۳-۴-۸-۱- فرایند اهدا و اخذ رضایت آگاهانه یا انصراف اهداکننده در هر مرحله‌ای نباید هیچ‌گونه خللی در روند تشخیص و درمان احتمالی صاحبان یا اهدا کنندگان نمونه زیستی وارد نماید.

۴-۴-۸-۱- در مواردی که براساس ماهیت پژوهش یا نحوه اجرای آن، ارتباط نمونه‌های انسانی با صاحبان نمونه‌ها به‌صورت غیرقابل برگشت قطع شده باشد و نمونه‌ها به‌صورت غیرقابل برگشت «بی‌نام» شده باشند؛ اخذ رضایت آگاهانه در صورت تأیید و تصویب پژوهش در کارگروه/کمیته اخلاق، ضروری نیست.

۵-۴-۸-۱- نمونه زیستی با منشأ انسانی، به اهداکننده آن متعلق است و تا زمانی که فرایند استفاده پژوهشی از آن نمونه قابل برگشت بوده و امکان انصراف و استرداد نمونه به اهداکننده وجود داشته باشد، اهداکننده می‌تواند از اهدا منصرف شود و در این صورت، مطالبه هر هزینه‌ای تحت عنوان هزینه مراحل انجام شده در پژوهش، مجاز نیست.

۶-۴-۸-۱- هیچ‌گونه وجه نقدی نباید از اهداکنندگان نمونه زیستی، مطالبه شده یا به ایشان بابت اهدای نمونه زیستی پرداخت گردد. در پژوهش‌هایی که احتمال ایراد خسارت بیشتر از خطر حداقل است، (خطر حداقل، میزانی از خطر است که افراد به‌طور معمول در زندگی عادی با آن مواجه هستند)، استفاده از مشوق‌ها و امتیازات ویژه که افراد را به سمت اهدای نمونه‌های زیستی سوق دهد، مجاز نمی‌باشد و در نظر گرفتن هدایای غیر نقدی برای قدردانی از شرکت‌کنندگان، نباید محرکی برای شرکت در این گونه پژوهش‌ها باشد. هدایا نباید مستقیماً قابل تبدیل به پول نقد باشند (مانند سکه طلا یا کارت هدیه بانکی).

۷-۴-۸-۱- بر اساس یکی از اصول پذیرفته‌شده اخلاق در پژوهش، انجام پژوهش باید تا حد امکان، روی بالغین دارای صلاحیت کامل تصمیم‌گیری، انجام شود. در مواردی که نمونه زیستی باید بر اساس منطق علمی از گروه‌های آسیب‌پذیر شامل نوزادان و کودکان، زنان باردار و جنین، ناتوانان ذهنی، زندانیان، بی‌خانمان‌ها، بیماران اورژانس و سایر موارد تهیه گردد، علاوه بر رعایت تمامی موارد ذکر شده در این دستورالعمل، رعایت دقیق «راهنمای اخلاقی پژوهش بر گروه‌های آسیب‌پذیر» نیز الزامی است.

۸-۴-۸-۱- پژوهشگر اصلی، مسئول و پاسخگوی تمامی فرایندهای پژوهش از جمله حفظ و نگهداری نمونه‌های زیستی و داده‌ها، رعایت حقوق اهداکنندگان و صاحبان نمونه‌هاست. پژوهشگر اصلی باید متعهد شود که در صورت بروز هر گونه آسیب ناخواسته جسمی، مالی یا معنوی در افراد اهداکننده نمونه زیستی برای پژوهش، خسارت حاصله را مطابق با موازین قانونی و با نظر مراجع ذی‌صلاح جبران نماید. در صورتی که پژوهش دارای حامی مالی باشد، اطمینان از عمل به تعهدات مالی حامی، برای جبران خسارت‌های احتمالی به عهده پژوهشگر اصلی است. مسئولیت تمامی خطرات و خسارت‌های احتمالی ناشی از انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی با هدف پژوهشی، بر عهده پژوهشگر اصلی است. در

صورت بروز هر گونه خسارت، مرجع تعیین خسارت، دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی است.

۹-۴-۸-۱- ضروری است که فرم رضایت آگاهانه و پیوست‌های آن، حاوی اطلاعات کافی برای اهداکنندگان و صاحبان نمونه‌های زیستی باشد و توسط پژوهشگر اصلی و اهداکننده نمونه امضا شود. صرف بیان اینکه «اطلاعات لازم به صورت شفاهی در اختیار رضایت‌دهنده قرار می‌گیرد»، کافی نیست. توضیحات ارائه شده در فرم رضایت آگاهانه باید بر اساس سطح سواد و زبان مخاطب و به صورت قابل فهم بوده و حداقل دربرگیرنده این موارد باشد: تأکید بر بی نام بودن نمونه‌ها و حفظ محرمانگی اطلاعات؛ هدف از اجرای پژوهش؛ توضیح روند اهدای نمونه و سایر مراحل اجرا؛ توضیح درباره دلیل انتقال فرامرزی نمونه؛ توضیح درباره منافع غیرمستقیم انجام پژوهش یا پژوهش‌های مرتبط برای اهداکننده؛ نام مؤسسه مسئول انجام پژوهش و انتقال نمونه و نیز نام مؤسسه تحویل گیرنده نمونه؛ تأکید بر حق اهداکنندگان نمونه‌های زیستی برای آگاهی از نتایج حاصله و بخصوص نتایج مرتبط با سلامت، تشخیص یا درمان؛ نحوه نمونه‌گیری، نگهداری، انتقال و نیز دفع بقایای نمونه اهدایی؛ اختیاری بودن اهدای نمونه و امکان انصراف در هر مرحله از فرایند پژوهش به شرط برگشت‌پذیر بودن؛ تأکید بر عدم تأثیر مشارکت یا انصراف اهداکننده بر روند معمول تشخیصی یا درمانی وی؛ عدم پرداخت/دریافت هر گونه وجهی به/از اهداکنندگان نمونه‌های زیستی؛ اطلاع‌رسانی و کسب رضایت درباره امکان نگهداری طولانی‌تر از مدت معمول نمونه و امکان استفاده از نمونه برای پژوهش‌های آتی؛ کسب اطلاع از تمایل یا عدم تمایل اهداکننده برای تماس‌های آتی پژوهشگران برای گزارش نتایج احتمالی یا دریافت اطلاعات تکمیلی.

۱۰-۴-۸-۱- هر گونه داده و اطلاعات مربوط به نمونه زیستی و اهداکننده آن و موارد مرتبط، باید به طور کاملاً محرمانه و با استفاده از ابزارهای نرم‌افزاری و سخت‌افزاری مناسب نگهداری شوند. در صورت ذخیره داده‌ها، تصاویر و نظایر آن به شکل پوشه‌های رایانه‌ای؛ رایانه حاوی این داده‌ها باید با رمز عبور، نرم‌افزارهای محافظتی و پشتیبان و همچنین به طور فیزیکی محافظت گردد و نحوه دسترسی برای افراد مجاز به طور دقیق تعریف شود و امکان دسترسی افراد غیرمجاز به این اطلاعات، امکان‌پذیر نباشد.

۱۱-۴-۸-۱- ضروری است که تمامی نمونه‌ها قبل از ارسال به خارج از مرزهای کشور، کدگذاری و بی نام شوند. نمونه‌های انسانی با نام یا نمونه‌هایی که به نوعی قابلیت شناسایی و انتساب به صاحب آن را دارند، به هیچ عنوان نباید به خارج از کشور ارسال گردند. اطلاعات فردی اهداکنندگان نمونه‌ها باید با بهره‌گیری از سیستم کدگذاری اطلاعات هویتی افراد، به صورت محرمانه، صرفاً در داخل کشور حفظ شود. در فرایند کدگذاری، نباید از کد ملی یا هر شماره دیگری که هویت اهداکننده نمونه، از طریق آن برای افرادی غیر از پژوهشگران اصلی، قابل شناسایی باشد، استفاده گردد.

۱۲-۴-۸-۱- لازم است که در توافقنامه‌های مشترک برای انجام پژوهش‌های بین‌المللی، مسائل

مربوط به «مالکیت معنوی محصولات و انواع منافع مادی و غیرمادی حاصل از پژوهش و انتشار مقالات منتج از پژوهش، ضوابط امحا، بازپس‌گیری نمونه‌ها و داده‌های ارسالی، نحوه انتشار و ضمانت‌های مربوط به عدول از توافق» به صورت واضح، بیان شود و منافع ملی و منافع مؤسسات داخلی به نحو مقتضی مد نظر قرار بگیرند.

۵-۸-۱- کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش تنها مرجع رسمی صدور مجوز ارسال نمونه‌های زیستی با هدف پژوهش به خارج از کشور است. «کارگروه ویژه بررسی و رسیدگی به طرح‌های پژوهشی متقاضی انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی» در دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق مستقر است و اعضای آن شامل پنج عضو (دبیر کارگروه وزارتی اخلاق، رئیس مرکز حراست وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سه نفر پژوهشگر صلاحیت‌دار) است. حکم انتصاب پژوهشگران عضو کارگروه ویژه، پس از اخذ استعلام صلاحیت آن‌ها، توسط معاون تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی صادر می‌شود. ۶-۸-۱- درخواست صدور مجوز باید از طریق رئیس/دبیر «کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسه» به «کارگروه وزارتی اخلاق» ارسال گردد. مستندات مورد نیاز برای ارائه به کارگروه وزارتی اخلاق برای اخذ مجوز، شامل «پرسشنامه درخواست بررسی طرح پژوهشی متقاضی دریافت مجوز برای ارسال نمونه زیستی با هدف پژوهشی به خارج از کشور» به انضمام مستندات مربوطه شامل طرح‌نامه مصوب کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، تأییدیه و شناسه اخلاق در پژوهش، معرفی‌نامه رسمی از مؤسسه (مؤسسات) حامی پژوهش، قرارداد یا توافق‌نامه کتبی بین مؤسسه (یا مؤسسات) داخلی با مؤسسه (یا مؤسسات) خارجی حامی پژوهش درخصوص ارسال نمونه زیستی به خارج از کشور^۱، تفاهم‌نامه محرمانگی بین طرفین داخل و خارج از کشور، تصویر رضایت‌نامه‌های کتبی همه اهداکنندگان نمونه زیستی (برای مطالعات با شرکت‌کننده انسانی)، جزئیات نحوه و مسیر انتقال فرامرزی نمونه زیستی است. سایر مستندات در صورت نیاز و با توجه به شرایط، زمان، نوع نمونه، نوع پژوهش و مواردی از این قبیل، به این فهرست اضافه خواهند شد. تبصره ۱: لازم است که همه این مستندات از طریق سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، برای دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش ارسال شوند.

تبصره ۲: پژوهشگر اصلی مکلف است، همه اسناد مربوط به پژوهش را به مدت ۱۰ سال نگهداری نماید. ۷-۸-۱- دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، پس از تأیید کارگروه ویژه بررسی و رسیدگی به طرح‌های پژوهشی متقاضی انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی و اطمینان از رعایت استانداردهای اخلاقی مورد نظر در این دستورالعمل، حداکثر ظرف مدت یک ماه نسبت به صدور مجوز خروج نمونه‌ها از کشور، خطاب به مرجع مسئول در مرز مورد درخواست (فقط یک مرز مشخص)، به دو زبان فارسی و انگلیسی اقدام می‌نماید. لازم است تا در مجوز مذکور، عنوان دقیق پژوهش، شناسه اخلاق طرح پژوهشی/پایان‌نامه،

نام کشور (کشورهای) همکار خارجی و اطلاعات تماس پژوهشگران اصلی داخلی و خارجی به ویژه برای تماس اضطراری در ساعات غیراداری ذکر شوند.

تبصره: دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش مکلف است که دسترسی به هنگام (آنلاین) لازم به مستندات مربوط به انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی را در سامانه ملی اخلاق در پژوهش، برای نهادهای نظارتی ذکرشده در آیین‌نامه اجرایی قانون حفاظت و بهره‌برداری از منابع ژنتیک، فراهم نماید و مجوز صادرشده را در اختیار نهادهای مذکور قرار دهد.

۸-۸-۱- حراست وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مکلف است که نسبت به هماهنگی و اخذ نظر دستگاه‌های نظارتی در مورد ارسال فرامرزی نمونه‌های زیستی اقدام نماید.

۹-۸-۱- محتوای مربوط به انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی با هدف پژوهشی در سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی «محرمانه» است و همه افرادی که به این محتوا دسترسی دارند، مکلف هستند که نسبت به حفظ محرمانگی کامل محتوا اقدام نمایند. فاش کردن محتوای مذکور خلاف مقررات بوده و با افراد خاطی بر اساس قوانین مربوط به افشای اسناد محرمانه، برخورد خواهد شد.

۱۰-۸-۱- در صورتی که متقاضی انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی با هدف پژوهشی، نسبت به تصمیم «کارگروه ویژه بررسی و رسیدگی به طرح‌های پژوهشی متقاضی انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی» اعتراض داشته باشد، می‌تواند اعتراض کتبی خود را همراه مستندات تکمیلی به دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش تحویل داده و درخواست نماید که بررسی مجدد در کارگروه ویژه انجام شود.

۱۱-۸-۱- مجوز ارسال نمونه‌های زیستی به خارج از کشور فقط در مواردی صادر می‌شود که امکان انجام آزمایش استاندارد مورد نیاز در داخل کشور وجود نداشته باشد. در صورت وجود امکان انجام آزمایش در داخل کشور، چنانچه پژوهشگر اصلی اصرار بر ارسال نمونه به خارج از کشور را داشته باشد، آنگاه درخواست او با ذکر دلایل در «کارگروه ویژه بررسی و رسیدگی به طرح‌های پژوهشی متقاضی انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی» مطرح و تصمیم‌گیری می‌شود.

۹-۱- نظارت بر اجرای طرح‌های پژوهشی و پایان‌نامه‌ها توسط کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش

۱-۹-۱- کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش علاوه بر بررسی و تأیید طرح‌نامه‌ها، موظف است تا بر «اجرای طرح‌های پژوهشی/پایان‌نامه‌ها و نحوه انتشار نتایج آن‌ها»، نیز نظارت نماید.

۲-۹-۱- «اهداف نظارت» بر «اجرای طرح‌های پژوهشی/پایان‌نامه‌ها و نحوه انتشار نتایج آن‌ها» شامل موارد زیر است:

- اطمینان از رعایت تمامی راهنماهای اخلاقی، دستورالعمل‌ها و استانداردهای مرتبط با اخلاق در پژوهش؛

- اطمینان از اخذ تمامی مجوزهای مورد نیاز برای آغاز پژوهش (مانند ثبت کارآزمایی بالینی در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران، مجوزهای سازمان غذا و دارو برای طرح‌های ذی‌ربط، مجوز انتقال فرامرزی نمونه زیستی)؛
 - اطمینان از میزان پابندی پژوهشگران به تعهدات اخلاقی مندرج در طرح‌نامه/پایان‌نامه؛
 - اطمینان از میزان انطباق روش اجرا با تعهدات طرح پژوهشی/پایان‌نامه؛
 - اطمینان از حفظ حریم خصوصی و محرمانگی اطلاعات شرکت‌کنندگان در پژوهش/اهدایکنندگان نمونه‌های زیستی؛
 - اطمینان از اخذ رضایت آگاهانه از شرکت‌کنندگان در پژوهش/اهدایکنندگان نمونه‌های زیستی؛
 - پایش عوارض احتمالی یا خسارات ناشی از شرکت در پژوهش/اهدای نمونه زیستی؛
 - اطمینان از مراعات تمامی استانداردهای ایمنی زیستی در پژوهش؛
 - اطمینان از مراعات تمامی استانداردهای علمی و اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی؛
 - اطمینان از تأمین امنیت تمامی افراد دخیل در پژوهش، به ویژه در پژوهش با موضوع حساس.
- ۳-۹-۱- مسئولیت نظارت از سوی کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، به افراد ذی‌صلاح و واجد شرایط علمی و تخصصی واگذار می‌شود. این افراد باید دارای حکم رسمی بوده و با معرفی نامه به پژوهشگر اصلی و سایر ذی‌نفعان معرفی شوند. افراد ذی‌صلاح و واجد شرایط برای نظارت، شامل ترکیبی از «کارشناسان دبیرخانه کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش» و «اعضای هیأت علمی مؤسسه مربوطه» است و این افراد به عنوان «ناظران اخلاقی اجرای طرح پژوهشی/پایان‌نامه» نامیده می‌شوند.
- ۴-۹-۱- «ناظران اخلاقی اجرای طرح پژوهشی/پایان‌نامه» باید به تمامی راهنماهای اخلاقی، دستورالعمل‌ها و مصوبات کشوری مرتبط با اخلاق در پژوهش، آگاهی کامل داشته باشند و ترجیحاً در دوره‌های آموزشی اخلاق در پژوهش مورد تأیید کارگروه وزارت بهداشت، شرکت کرده و گواهی دریافت کرده باشند. اعضای هیأت علمی که به عنوان ناظر اخلاقی انتخاب می‌شوند، ترجیحاً مسلط به «روش‌شناسی پژوهش» باشند.
- ۵-۹-۱- موضوع نحوه نظارت کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش باید در قرارداد طرح پژوهشی/پایان‌نامه مورد نظر ذکر شده باشد. شایان ذکر است که «نظارت بر انجام پژوهش» الزاماً به این معنی نیست که هر پژوهش یک ناظر اخلاقی داشته باشد.
- ۶-۹-۱- دبیرخانه کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش باید جلسه توجیهی برای «ناظران اخلاقی اجرای طرح پژوهشی/پایان‌نامه» را قبل از آغاز فرایند نظارت، برای آشنایی با اهداف نظارت، شیوه نظارت و نحوه گزارش‌نویسی برگزار نماید.
- ۷-۹-۱- «ناظران اخلاقی اجرای طرح پژوهشی/پایان‌نامه» می‌توانند به صورت دوره‌ای از محل اجرای

پژوهش بازدید نمایند. بازدید ممکن است، بر اساس اعلام و هماهنگی قبلی بوده یا بدون اطلاع قبلی به پژوهشگران انجام شود. تعداد نظارت‌های مورد نیاز برای یک طرح پژوهشی/پایان‌نامه، بر اساس نظر کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش و نظر کارشناسی ناظران تعیین می‌شود.

۸-۹-۱- «ناظران اخلاقی اجرای طرح پژوهشی/پایان‌نامه» باید نتایج نظارت را به پژوهشگر اصلی و کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ارائه دهند. حداقل اطلاعات این گزارش شامل مشخصات کلی پژوهش، مشخصات افراد دخیل در پژوهش، کلیات روش مطالعه، توضیحات (با توجه به اهداف مندرج در این دستورالعمل)، مشخصات و امضای ناظر (ناظران) و تاریخ نظارت است.

۹-۹-۱- بر اساس گزارش «ناظران اخلاقی اجرای طرح پژوهشی/پایان‌نامه»، اگر کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش اطمینان حاصل کند که افراد دخیل در پژوهش از موارد مندرج در «اهداف نظارت» تخطی کرده‌اند، می‌تواند اجرای طرح پژوهشی/پایان‌نامه را متوقف (موقتی یا دائمی) کند. تصمیم «توقف اجرای طرح پژوهشی/پایان‌نامه» باید طی دو هفته به «پژوهشگر اصلی» اعلام شود. متعاقباً پژوهشگر اصلی موظف است که بلافاصله اجرای طرح پژوهشی/پایان‌نامه را متوقف کرده و اصلاحات و توضیحات لازم را مطابق با درخواست کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، ارائه نماید. در صورتی که اصلاحات و توضیحات پژوهشگر اصلی مورد پذیرش کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش واقع شوند، آنگاه اجازه ادامه اجرای طرح پژوهشی/پایان‌نامه از طریق نامه رسمی به پژوهشگر اصلی اعلام می‌شود. در صورتی که اصلاحات و توضیحات پژوهشگر اصلی رضایت‌بخش نباشند، آنگاه کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش می‌تواند دستور توقف دائم اجرای پژوهش را صادر کرده و در صورت نیاز مطابق با «دستورالعمل رسیدگی به تخلفات پژوهشی» با پژوهشگر اصلی و سایر افراد دخیل در پژوهش برخورد نماید.

۱۰-۱- نحوه اخذ هزینه برای بررسی طرح‌نامه در کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش

۱-۱۰-۱- با توجه به اینکه ساختار کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش و روند بررسی طرح‌های پژوهشی/پایان‌نامه‌ها اغلب مستلزم پرداخت هزینه‌های متعدد از جمله هزینه داور و هزینه برگزاری جلسات و سایر هزینه‌های اجرایی و دبیرخانه‌ای است لذا اخذ هزینه برای بررسی طرح‌نامه‌ها در کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش، امکان‌پذیر است.

تبصره: مبالغ دریافتی از بررسی طرح‌نامه‌ها باید بدون کسر بالاسری در اختیار دبیرخانه کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش قرار گیرد.

۲-۱۰-۱- به منظور بررسی طرح‌نامه‌های ارجاعی از دانشگاه‌ها/دانشکده‌های علوم پزشکی، نباید هیچ گونه وجهی دریافت گردد و لازم است که این بررسی‌ها در راستای حمایت از پژوهش‌های زیست‌پزشکی، به صورت رایگان انجام شود. کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش برای بررسی طرح‌نامه‌های ارجاعی از

دانشگاه‌های زیر نظر وزارت علوم، تحقیقات و فناوری، دانشگاه‌های آزاد اسلامی و سایر مؤسسات علمی-پژوهشی غیروابسته به وزارت بهداشت، می‌توانند مبلغی را به عنوان هزینه داوری و بررسی اخلاقی دریافت نمایند. میزان این هزینه باید به تصویب کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه برسد و برای همه طرح‌نامه‌ها یکسان باشد.

۳-۱۰-۱- کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش برای بررسی پژوهش‌هایی که با حمایت صنایع دارویی/تجهیزات پزشکی یا سایر شرکت‌ها و حامیان مالی یا توسط پژوهشگران مستقل انجام می‌شوند، می‌توانند نسبت به دریافت هزینه برای بررسی پژوهش و نظارت‌های بعدی، اقدام نمایند. مبلغ دریافتی برای بررسی و داوری طرح‌نامه حداکثر معادل «یک درصد از هزینه کل پژوهش» است.

فصل دوم: کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش

۱-۲- شرح وظایف کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش

۱-۱-۲- کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش بر اساس ماده ۲ آیین‌نامه اجرایی قانون، در معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشکیل می‌شود. با تشکیل کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، سایر کارگروه‌های متناظر موجود در این وزارت، منحل می‌شوند.

۲-۱-۲- شرح وظایف کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش به شرح زیر است:

۱-۲-۱- سیاست‌گذاری و انجام اقدامات پیشگیرانه موضوع بندهای (۱) و (۲) تبصره (۷) ماده واحده قانون؛

۲-۱-۲- تدوین استانداردها و راهنماهای اخلاق در پژوهش از جمله تدوین استانداردهای تهیه آثار علمی از قبیل «پایان‌نامه/رساله، کتاب، مقاله و طرح پژوهشی و مانند آن‌ها» و ابلاغ دستورالعمل و راهنماهای مربوط به اخلاق در پژوهش، که توسط کارگروه وزارتی اخلاق یا حسب موازین قانونی توسط مقامات ذیصلاح تصویب شده است؛

۳-۱-۲- تدوین و اجرای برنامه‌های راهبردی و عملیاتی توسعه اخلاق در پژوهش در کشور؛

۴-۱-۲- حمایت از پژوهش‌های کاربردی در زمینه اخلاق در پژوهش؛

۵-۱-۲- اعتباربخشی کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات و کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی؛

۶-۱-۲- ایجاد هماهنگی و وحدت روند بین کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات، کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و کمیته‌های تخصصی؛

۷-۱-۲- نظارت بر اجرای دستورالعمل‌ها و آیین‌نامه‌های ابلاغ شده و عملکرد کارگروه‌های اخلاق

- در پژوهش مؤسسات، کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و کمیته‌های تخصصی؛
- ۸-۲-۱-۲- ارائه مشاوره و توانمندسازی کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات، کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و کمیته‌های تخصصی؛
- ۹-۲-۱-۲- بررسی و تصویب طرح‌های پژوهشی/پایان‌نامه‌ها با شرایط خاص و دارای حساسیت بالا از نظر مراعات اصول اخلاق در پژوهش، یا موارد مربوط به ستاد وزارت، به تشخیص رئیس یا دبیر کارگروه وزارتی اخلاق؛
- ۱۰-۲-۱-۲- صدور مجوز انجام کارآزمایی بالینی با هزینه بیمار؛
- ۱۱-۲-۱-۲- صدور مجوز ارسال نمونه زیستی به خارج از کشور؛
- ۱۲-۲-۱-۲- پیشنهاد سرفصل‌های آموزشی با موضوع اخلاق در پژوهش و اعتباربخشی دوره‌های آموزشی مرتبط با اخلاق در پژوهش؛
- ۱۳-۲-۱-۲- رسیدگی به اعتراض‌های مطرح‌شده درباره «تصمیمات کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات زیر نظر وزارت»؛
- ۱۴-۲-۱-۲- رسیدگی به تخلفات پژوهشی بر اساس مفاد این دستورالعمل.

۲-۲- اعضای کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش

- ۱-۲-۲- کارگروه وزارتی اخلاق دارای ۹ عضو اصلی و اعضای مشاور است. اعضای اصلی کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش به شرح زیر است:
- معاون تحقیقات و فناوری وزیر (رئیس)؛
 - معاون آموزشی وزیر؛
 - معاون حقوقی و امور مجلس وزیر؛
 - رئیس مرکز توسعه و هماهنگی اطلاعات و انتشارات علمی وزارت؛
 - یک نفر عضو هیأت علمی رشته حقوق؛
 - دو نفر صاحب‌نظر در حوزه اخلاق در پژوهش (فردی که در حوزه مربوطه آموزش دیده یا دارای سابقه فعالیت پژوهشی است)؛
 - دو نفر پژوهشگر صاحب‌نظر، عضو هیأت علمی دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور یا مؤسسات تحت پوشش وزارت بهداشت.
- ۲-۲-۲- رئیس کارگروه وزارتی یک نفر را به عنوان دبیر کارگروه وزارتی منصوب می‌نماید. الزامی برای انتخاب دبیر از بین اعضای کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، نیست. دبیر کارگروه وزارتی فقط در صورتی دارای حق رأی در جلسات است که از بین اعضای کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش انتخاب شده باشد.

۳-۲-۲- رئیس یا دبیر کارگروه وزارتی اخلاق در صورت صلاحدید، می‌تواند بر حسب مورد از متخصصان رشته‌های مختلف علوم پزشکی بالینی و غیر بالینی، علوم انسانی یا فنی و سایر رشته‌ها، فعالان صنعت و بخش خصوصی، نمایندگان سازمان‌های مردم‌نهاد، نمایندگان اقلیت‌های دینی یا مهاجران، ذی‌نفعان پرونده‌ها یا طرح‌نامه‌ها، به عنوان «مشاور» برای شرکت در جلسه و بدون حق رأی، دعوت نماید. اعضای مشاور می‌توانند به پیشنهاد اعضای رسمی یا دبیر کارگروه و تأیید رئیس کارگروه وزارتی اخلاق، به عنوان مشاور دائمی منصوب شده و با حکم رئیس کارگروه وزارتی در جلسات شرکت نمایند.

تبصره: در صورتی که هیچ‌یک از اعضای کارگروه روحانی نباشد، آنگاه انتخاب یک نفر روحانی آشنا به فقه و اخلاق زیست‌پزشکی به عنوان عضو «مشاور دائمی کارگروه وزارتی اخلاق» برای حضور در همه جلسات، الزامی است.

۴-۲-۲- کارگروه وزارتی اخلاق در صورت لزوم می‌تواند «گروه‌های کارشناسی» برای اقدامات تخصصی تشکیل دهد. گروه‌های کارشناسی به ترتیب اولویت عبارت از «اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی»، «ایمنی زیستی و استانداردهای آزمایشگاهی»، «تخلفات پژوهشی» و «کارآزمایی‌های بالینی» است. اعضای گروه‌های کارشناسی با پیشنهاد دبیر کارگروه وزارتی اخلاق و حکم معاون تحقیقات و فناوری وزارت منصوب می‌شوند. دبیر کارگروه وزارتی به عنوان رئیس هر کدام از گروه‌های کارشناسی است و اعضای هر گروه عبارت از ۵ تا ۷ نفر با تخصص‌های مرتبط با موضوع است.

۳-۲- نحوه انتصاب اعضای کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش

۱-۳-۲- معاون تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به عنوان رئیس کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش بوده و با حکم وزیر بهداشت، به این سمت منصوب می‌شود. تصمیمات کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش توسط معاون تحقیقات و فناوری وزارت، ابلاغ می‌گردد.

۲-۳-۲- «پژوهشگران صاحب نظر عضو هیأت علمی»، «عضو هیأت علمی رشته حقوق»، «صاحب نظران حوزه اخلاق در پژوهش» و «مشاوران دائمی» به پیشنهاد معاون تحقیقات و فناوری وزیر و با حکم وزیر به مدت «دو سال» انتخاب می‌شوند و انتخاب آنان برای دو دوره متوالی مجاز است.

۳-۳-۲- عضویت اشخاصی که به اعتبار مسئولیت حقوقی خود، به عنوان عضو کارگروه وزارتی اخلاق انتخاب شده‌اند، به محض پایان دوره مسئولیت، لغو می‌شود.

۴-۳-۲- وزیر بهداشت باید حداکثر طی «دو ماه» پس از انقضای مدت عضویت یا استعفای عضو، جایگزین وی را با لحاظ مفاد این دستورالعمل منصوب نماید.

۴-۲- شرایط عضویت اعضای کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش

۱-۴-۲- عضو حقیقی کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش باید دوره‌های مرتبط با اخلاق در پژوهش

(دوره‌های برگزار شده توسط مرجع صلاحیت‌دار) را گذرانده و مهارت‌های لازم را به منظور تحلیل امور و برقراری ارتباط با دیگران برای کار جمعی در کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش دارا باشد.

۲-۴-۲- عضو باید در هنگام انتصاب، موافقت خود را برای شرکت در جلسات کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش و آموزش‌های مرتبط اعلام نماید.

۲-۴-۳- عضو باید نسبت به شرایط عضویت و فعالیت در کارگروه وزارتی اخلاق، انتشار نام و نام خانوادگی، تشریفات، انتصاب، جایگزینی، عزل، استعفا، مدت زمان عضویت و تعارض یا اشتراک منافع و جزئیات مربوط به آن، آگاه باشد و موافقت خود را به صورت کتبی اعلام و امضا نماید.

۲-۴-۴- عدم حضور در سه جلسه متوالی یا عدم حضور در چهار جلسه غیر متوالی به منزله انصراف از عضویت در کارگروه وزارتی اخلاق محسوب شده و رئیس کارگروه می‌تواند آن عضو را برکنار کرده و فرد واجد شرایط دیگری را برای عضویت در کارگروه وزارتی اخلاق معرفی نماید.

۲-۴-۵- اعضای کارگروه وزارتی اخلاق مکلف هستند که تعهدنامه رازداری را امضا کنند و از افشای اطلاعات مربوط به پرونده‌های تخلفات پژوهشی (به جز مواردی که قانون اجازه داده است)، خودداری کنند.

۵-۲- دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش

- ۱-۵-۲- معاون تحقیقات و فناوری وزارت، به منظور حسن عملکرد کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، دبیرخانه کارگروه مذکور را بدون ایجاد ساختار جدید، در معاونت تشکیل می‌دهد. دبیر کارگروه وزارتی مسئولیت مدیریت دبیرخانه را به عهده دارد.
- ۲-۵-۲- دبیر کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش باید واجد شرایط زیر باشد:
 - دارا بودن سابقه تحصیلی در رشته‌های علوم پزشکی و دکترای تخصصی اخلاق پزشکی/اخلاق در پژوهش؛
 - دارا بودن حداقل پنج سال سابقه عضویت رسمی در کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش؛
 - توانایی برقراری ارتباط و تعامل مناسب؛
 - سابقه کافی در برنامه‌ریزی، مدیریت و انجام پژوهش؛
 - مسلط به زبان انگلیسی.
- ۳-۵-۲- کارشناسان دبیرخانه کارگروه وزارتی به پیشنهاد دبیر کارگروه و از میان افرادی با شرایط زیر انتخاب می‌شوند:
 - دارای حداقل مدرک تحصیلی کارشناسی ارشد؛
 - توانایی برقراری ارتباط و تعامل مناسب؛
 - سابقه کافی در برنامه‌ریزی فعالیت‌های مرتبط با اخلاق در پژوهش؛

- گذراندن دوره‌های آموزشی مرتبط با اخلاق در پژوهش؛
- آشنایی با زبان انگلیسی.
- ۴-۵-۲- وظایف دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش شامل موارد زیر است:
 - اداره جلسات کارگروه در غیاب رئیس (توسط دبیر)؛
 - تشکیل و مدیریت برگزاری جلسات گروه‌های کارشناسی؛
 - تشکیل و مدیریت برگزاری جلسات کارگروه ویژه بررسی و رسیدگی به طرح‌های پژوهشی متقاضی انتقال فرامرزی نمونه‌های زیستی؛
 - تنظیم دستور جلسات، صورت جلسات، دعوت و حضور و غیاب اعضا، تعیین و دعوت از مشاوران، انجام مکاتبات، اخذ امضای مصوبات و امضای فرم «اظهارنامه تعارض منافع اعضا»؛
 - تنظیم مصوبات و ابلاغیه‌های کارگروه وزارتی؛
 - پیگیری مصوبات، برنامه‌ها و سیاست‌های وزارت متبوع در حوزه اخلاق در پژوهش؛
 - پیگیری نهادینه شدن مفاد قانون و آیین‌نامه اجرایی آن؛
 - اعتباربخشی کارگروه‌ها/کمیته‌های اخلاق در پژوهش؛
 - ارائه مشاوره و نظر کارشناسی به کارگروه‌ها و کمیته‌های اخلاق در پژوهش؛
 - نظارت بر عملکرد کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش؛
 - پایش و نظارت برنامه‌های عملیاتی کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش؛
 - ارزشیابی عملکرد کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش؛
 - تعلیق اعتبارنامه کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش با هماهنگی رئیس کارگروه وزارتی اخلاق تا زمان طرح موضوع در کارگروه وزارتی؛
 - کارشناسی موارد اعتراض‌ها و تخلفات پژوهشی؛
 - کارشناسی طرح‌نامه‌ها یا سایر مستندات ارجاعی به کارگروه وزارتی؛
 - تدوین و عملیاتی کردن استانداردهای محیط‌ها و فرایندهای پژوهشی از جمله پژوهش‌های انسانی، حیوانی و آزمایشگاهی؛
- همکاری با سایر بخش‌های مرتبط در داخل و خارج از وزارت متبوع از جمله سازمان غذا و دارو، مرکز امور هیأت علمی وزارت متبوع و کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت علوم، تحقیقات و فناوری؛
- برگزاری و اعتباربخشی دوره‌های آموزشی مرتبط با اخلاق در پژوهش؛
- مکاتبه با ذی‌نفعان داخل و خارج از وزارت؛
- اداره امور مالی و اداری کارگروه وزارتی؛
- مدیریت اطلاعات، ثبت و سازماندهی و نگهداری اسناد؛

- مدیریت سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی؛
- انجام سایر امور محوله از طرف کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش.
- ۵-۲- دبیرخانه موظف است، گزارش سالانه اقدامات کارگروه وزارتی اخلاق و گزارش عملکرد کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش را به وزیر ارائه کند.
- ۶-۵-۲- بودجه لازم برای فعالیت دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش از محل اعتبارات معاونت تحقیقات و فناوری وزارت تأمین می‌شود.

۶-۲- تشکیل جلسات کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش

- ۱-۶-۲- حضور رئیس یا دبیر کارگروه وزارتی برای رسمیت یافتن جلسات ضروری است.
- ۲-۶-۲- حد نصاب لازم برای تشکیل و رسمیت یافتن و رأی‌گیری جلسات کارگروه وزارتی، حضور اکثریت اعضای اصلی کارگروه وزارتی (حداقل پنج نفر) در جلسه است.
- ۳-۶-۲- جلسات می‌توانند حضوری یا مجازی برگزار شوند. اعضای کارگروه وزارتی باید شخصاً در جلسات حضور یابند زیرا امکان معرفی عضو جایگزین برای شرکت در جلسات کارگروه وزارتی وجود ندارد.
- ۴-۶-۲- جلسات باید با رعایت حد اعلای محرمانگی و حسن نیت و بدون هر گونه تعارض یا اشتراک منافع تشکیل شود. در زمان شروع جلسات، تمام اعضا باید فرم «اظهارنامه تعارض منافع اعضا» را برای هر طرح‌نامه که در جلسه مطرح می‌شود، امضا نمایند.
- ۵-۶-۲- ارائه نظرات کتبی اعضای غایب نیز برای آشکارسازی بحث و گفتگو مجاز است اما فقط آن گروه از اعضای که در جلسه کارگروه وزارتی اخلاق به صورت حضوری یا مجازی شرکت نموده‌اند، حق رأی دارند. نظرات کتبی اعضای غایب در جلسه، قرائت و به صورت جلسه ضمیمه می‌شود.
- ۶-۶-۲- بررسی طرح‌های پژوهشی ارجاع‌شده به کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، باید حداکثر طی «نود روز کاری» از زمان دریافت مستندات کامل طرح، انجام و نتیجه ابلاغ شود.
- ۷-۶-۲- صورت جلسات توسط رئیس یا دبیر کارگروه تنظیم شده و به امضای حاضران در جلسه رسانده می‌شود.

۸-۶-۲- ثبت موارد زیر در صورت جلسات کارگروه وزارتی ضروری است:

- تاریخ تشکیل جلسه به روز، ماه و سال؛ ساعت و مدت برگزاری جلسه؛ محل تشکیل جلسه؛ نام و نام خانوادگی تدوین‌کننده صورت جلسه؛ نام و نام خانوادگی و عنوان حاضران و غایبان جلسه؛
- طرح‌ها و موضوعات مطرح شده، توصیه‌ها، جزئیات بحث و تصمیم‌های اتخاذ شده و ذکر نظرات تمامی اعضا شامل نظرات مخالف و موافق؛
- نام و نام خانوادگی اعضای حاضر در کارگروه وزارتی با ذکر سمت و رتبه علمی برای امضای اعضا.

۹-۶-۲- مستندات تمامی مصوبات و صورت جلسات، باید حداقل به مدت ده سال در دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش نگهداری شوند.

۷-۲- بررسی طرح نامه‌ها و رسیدگی به اعتراض‌ها

۱-۷-۲- کارگروه اخلاق در پژوهش «مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی (نیماد)» با شناسه اختصاصی IR.NIMAD.REC به عنوان بازوی اجرایی کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، به منظور بررسی برخی از طرح نامه‌های پژوهشی دارای حساسیت موضوعی به ویژه «کارآزمایی‌های بالینی» دریافتی از دانشگاه‌ها و مؤسسات به دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش است.

۲-۷-۲- هر گونه اعتراض به عملکرد و تصمیمات «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسات» باید به کارگروه وزارت اخلاق ارجاع شود. شخص معترض باید به صورت مکتوب از کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه ذی ربط (مورد اعتراض) درخواست کند که متن اعتراض وی و مستندات مربوطه را به طور رسمی به کارگروه وزارت اخلاق ارسال نماید. در صورت عدم ارسال موضوع اعتراض توسط کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه مذکور، آنگاه شخص معترض می‌تواند اعتراض خود را مستقیماً به دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق ارسال نماید. موارد اعتراض باید حداکثر طی «نود روز کاری» از تاریخ دریافت مستندات، در کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش بررسی شده و نتیجه ابلاغ گردد.

فصل سوم: کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

۱-۳- تشکیل و اعتباربخشی کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

۱-۱-۳- کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، به منظور «رعایت استانداردهای اخلاقی مصوب کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش در مراحل مختلف طراحی، اجرا و انتشار نتایج پژوهش‌ها و همچنین اجرای سیاست‌های کارگروه وزارت اخلاق از جمله اتخاذ تدابیر پیشگیرانه موضوع بندهای ۱ و ۲ تبصره ۷ ماده واحده قانون»، در سطح مؤسسه (شامل دانشگاه‌های علوم پزشکی و دانشکده‌های مستقل و سایر مؤسساتی که به طور مستقیم زیر نظر وزارت بهداشت فعالیت می‌کنند)، تحت پوشش و نظارت کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش تشکیل می‌شود.

تبصره ۱: تشکیل کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه به تأیید کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش منوط است. تبصره ۲: مؤسساتی که با توجه به ساختار تشکیلاتی خود (به تشخیص وزارت)، امکان تشکیل کارگروه اخلاق در پژوهش را ندارند یا اینکه اعتبارنامه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه آن‌ها توسط کارگروه وزارت

ابطال شده است، از نظر اجرای تکالیف مقرر در این دستورالعمل، تابع کارگروه اخلاق در پژوهش یکی از مؤسسات دولتی واقع در منطقه جغرافیایی خود (به انتخاب دبیرخانه کارگروه وزارتی) خواهند بود.

۱-۳- کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه که بر اساس تقسیمات کشوری و مصوبات وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی؛ مسئولیت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی یک منطقه جغرافیایی خاص از کشور را بر عهده دارد، در مورد «بررسی طرح‌نامه‌های مربوط به پژوهش‌های زیست‌پزشکی» آن منطقه جغرافیایی کشور به عنوان «کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای» محسوب می‌شود و کمیته‌های اخلاق در پژوهش و سایر کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات مستقر در آن منطقه جغرافیایی (از جمله کارگروه‌های اخلاق در پژوهش تحت پوشش دانشگاه‌های وزارت علوم، تحقیقات و فناوری؛ یا دانشگاه آزاد اسلامی که توسط کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت متبوع اعتباربخشی شده‌اند)، مکلف هستند که در مورد بررسی، تصویب و نظارت بر پژوهش‌های زیست‌پزشکی با هماهنگی «کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای» اقدام نمایند. لیست «کارگروه‌های اخلاق در پژوهش منطقه‌ای» باید در سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی قرار گرفته و توسط دبیرخانه کارگروه وزارتی به‌روزرسانی شود.

تبصره ۱: «کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای» در خصوص بررسی «تخلفات پژوهشی» نسبت به سایر کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات ارجحیت ندارد. به بیان دیگر، صلاحیت تمامی کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات از نظر «بررسی تخلفات پژوهشی» یکسان بوده و تخلف در کارگروه اخلاق در پژوهش همان مؤسسه‌ای بررسی می‌شود که تخلف در آن واقع شده است یا «فرد مظنون به انجام تخلف پژوهشی» وابستگی سازمانی به آن مؤسسه داشته باشد.

تبصره ۲: «کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای» اجازه دارد تا نسبت به نظارت و پایش عملکرد همه کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش تحت پوشش منطقه جغرافیایی خود، اقدام نماید و همه کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش مذکور موظف‌اند، ضمن فراهم کردن شرایط پایش و نظارت، تمام مدارک و مستندات مورد درخواست را فراهم کنند. «کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای» در صورت نیاز می‌تواند نتایج پایش و نظارت را به دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش گزارش نماید و با هماهنگی کارگروه وزارتی اخلاق، بازخورد مناسب را ارائه دهد.

۱-۳- دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی که زیرمجموعه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی نیستند (از جمله مؤسسات زیرمجموعه وزارت علوم، تحقیقات و فناوری، دانشگاه آزاد اسلامی، شورای عالی حوزه‌های علمیه و سایر مؤسسات دارای مجوز از شورای گسترش وزارت علوم، تحقیقات و فناوری) که بر اساس ضوابط کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و منطبق بر قانون و آیین‌نامه اجرایی آن، «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» را تشکیل داده‌اند، می‌توانند از کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی درخواست اعتباربخشی و دریافت شناسه

اختصاصی اخلاق به منظور بررسی و صدور مصوبه برای پژوهش‌های زیست‌پزشکی نمایند. اعتباربخشی کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات مذکور مانند مؤسسات زیر نظر وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی است.

۴-۱-۳- تمامی کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات لازم است تا نسبت به ثبت و ویرایش اطلاعات کارگروه مربوطه در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» اقدام نموده و اعتبارنامه رسمی فعالیت خود را پس از تأیید توسط دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، از طریق سامانه مذکور دریافت نمایند.

تبصره: اعتبار همه کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات که پیش از ابلاغ این دستورالعمل تشکیل شده و با عنوان «کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاهی» اعتبارنامه دریافت نموده‌اند، به قوت خود باقی است و شروع دوره «دو ساله» عضویت اعضای آن‌ها از تاریخ ابلاغ این دستورالعمل خواهد بود.

۲-۳- شرح وظایف کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه با شرح وظایف زیر تشکیل می‌شود:

۱-۲-۳- تدوین و اجرای برنامه راهبردی و عملیاتی برای توسعه اخلاق در پژوهش در دانشگاه/مؤسسه؛
۲-۲-۳- ترویج اخلاق در پژوهش، درستکاری علمی و اطلاع‌رسانی در سطح مؤسسه؛
۳-۲-۳- اجرای مصوبات کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش و ارائه گزارش عملکرد به کارگروه وزارت متبوع؛

۴-۲-۳- پیشنهاد اصلاح مقررات و روندهای موجود به کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش در راستای ارتقای کیفیت عملکرد جامعه علمی و کاهش زمینه‌های بروز تخلفات پژوهشی؛
۵-۲-۳- اطلاع‌رسانی در خصوص استانداردهای مصوب اخلاق در پژوهش، مصوبات کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش و سایر موارد مشابه که توسط مراجع ذی‌ربط اعلام می‌شوند؛

۶-۲-۳- بررسی و تصویب طرح‌های پژوهشی/پایان‌نامه‌ها از نظر مراعات اصول اخلاق در پژوهش؛
تبصره: کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه می‌تواند برای هر یک از کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی تحت پوشش خود، حدود صلاحیت خاصی را از حیث نوع و سطح پژوهش‌های مورد بررسی، تعیین کند (به عنوان مثال، بررسی برخی پژوهش‌های خاص مانند پژوهش‌های بین‌المللی را از حدود صلاحیت کمیته‌های اخلاق مذکور خارج کرده و فقط در حدود صلاحیت کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه قرار دهد).

۷-۲-۳- بررسی اولیه و کارشناسی گزارش‌های ارتکاب تخلفات پژوهشی موضوع ماده ۱۰ آیین‌نامه اجرایی قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی؛

- ۸-۲-۳- بررسی و آسیب‌شناسی علل و زمینه‌های بروز تخلفات پژوهشی و اعمال تدابیر پیشگیرانه در سطح مؤسسه و ارجاع موضوع به واحدهای ذی‌ربط؛
- ۹-۲-۳- برنامه‌ریزی برای برگزاری کارگاه‌های آموزشی، همایش‌ها، نشست‌های علمی و نظایر آن، با هدف افزایش سطح آگاهی اعضای هیأت علمی، دانشجویان و کارکنان مؤسسه در خصوص اصول اخلاق در پژوهش؛
- ۱۰-۲-۳- بررسی و تأیید اولیه تأسیس کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و کمیته‌های تخصصی تحت پوشش و ارسال تأییدیه مربوطه از طریق سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی به منظور اعتباربخشی و تأیید نهایی دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش؛
- ۱۱-۲-۳- حمایت و توانمندسازی کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و کمیته‌های تخصصی تحت پوشش؛
- ۱۲-۲-۳- هماهنگی و نظارت بر فعالیت کمیته‌های اخلاق در پژوهش و کمیته‌های تخصصی تحت پوشش؛
- ۱۳-۲-۳- انحلال کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و کمیته‌های تخصصی تحت پوشش در صورت عدم فعالیت و عدم رعایت مقررات و استانداردهای لازم، پس از تأیید دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش؛
- ۱۴-۲-۳- رسیدگی به اعتراض نسبت به تصمیمات کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و کمیته‌های تخصصی تحت پوشش؛
- ۱۵-۲-۳- بررسی طرح‌نامه‌های ارجاع‌شده از سوی کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و کمیته‌های تخصصی تحت پوشش، به دلایل مختلف از جمله وجود تعارض یا اشتراک منافع؛
- ۱۶-۲-۳- رسیدگی به تخلفات پژوهشی.

۳-۳- اعضای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

- ۱-۳-۳- کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه دارای ۹ عضو اصلی و اعضای مشاور دائمی است. اعضای اصلی کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه به شرح زیر است:
- رئیس مؤسسه (رئیس)؛
 - معاون پژوهش و فناوری مؤسسه (دبیر)؛
 - معاون آموزشی مؤسسه؛
 - یک نفر صاحب‌نظر در حوزه اخلاق در پژوهش (فردی که در حوزه مربوطه، آموزش دیده یا دارای سابقه فعالیت پژوهشی است)؛

- یک نفر عضو هیأت علمی رشته حقوق؛
- یک نفر نماینده جامعه علمی از بین اعضای فعال انجمن‌های علمی مصوب وزارتین، ترجیحاً انجمن‌های مرتبط با اخلاق در پژوهش؛
- سه نفر عضو هیأت علمی صاحب‌نظر در امور پژوهشی.
- ۳-۳-۲- رئیس مؤسسه به عنوان «رئیس کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» و معاون پژوهش و فناوری مؤسسه به عنوان «دبیر کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» است.
- ۳-۳-۳- ترجیحاً در ترکیب کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسات، حداقل دو نفر از بانوان عضویت داشته باشند.
- ۳-۳-۴- در مؤسساتی که فقط یک نفر به عنوان «معاون آموزشی و پژوهشی» مؤسسه است، «مدیر پژوهش مؤسسه» یا «مدیر کل یا مدیر آموزش» با تشخیص رئیس مؤسسه به عنوان یکی دیگر از اعضای کارگروه اخلاق مؤسسه، منصوب می‌شود.
- ۳-۳-۵- رئیس یا دبیر کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه در صورت صلاحدید، می‌تواند بر حسب مورد از متخصصان رشته‌های مختلف علوم پزشکی بالینی و غیربالینی، علوم انسانی یا فنی و سایر رشته‌ها، فعالان صنعت و بخش خصوصی، نمایندگان سازمان‌های مردم‌نهاد، نمایندگان اقلیت‌های دینی یا مهاجران، ذی‌نفعان پرونده‌ها یا طرح‌نامه‌ها به عنوان «مشاور» برای شرکت در جلسات و بدون حق رأی، دعوت نماید. اعضای مشاور می‌توانند با پیشنهاد اعضای رسمی یا دبیر کارگروه و تأیید رئیس کارگروه اخلاق مؤسسه، به عنوان مشاور دائمی منصوب شده و با حکم رئیس کارگروه اخلاق، بدون حق رأی در جلسات شرکت نمایند. تبصره: انتخاب «یک نفر روحانی آشنا به فقه و اخلاق زیست‌پزشکی» و «یک نفر متخصص اپیدمیولوژی یا صاحب‌نظر در روش‌شناسی پژوهش یا متخصص پزشکی اجتماعی» به عنوان اعضای مشاور دائمی برای حضور در همه جلسات کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، الزامی است.

۳-۴- نحوه انتصاب اعضای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

- ۳-۴-۱- احکام اعضای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه پس از ثبت مشخصات افراد پیشنهادی در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» و تأیید آن‌ها در کارگروه وزارتی اخلاق، توسط رئیس کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه صادر می‌شود.
- تبصره: «اعضای حقیقی» و «مشاوران دائمی» به پیشنهاد رئیس مؤسسه یا معرفی معاون پژوهش و فناوری مؤسسه، برای مدت «دو سال» انتخاب می‌شوند و انتخاب آنان برای دو دوره متوالی مجاز است.
- ۳-۴-۲- عضویت اشخاصی که به اعتبار سمت حقوقی خود، به عنوان عضو کارگروه می‌باشند، به محض پایان دوره سمت، ملغی می‌شود.

۳-۴-۳- رئیس کارگروه موظف است تا حداکثر طی مدت دو ماه پس از پایان عضویت یا استعفای عضو، جایگزین وی را با لحاظ مفاد این دستورالعمل منصوب نماید.

۵-۳- شرایط عضویت اعضای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

۱-۵-۳- اعضا باید دوره‌های مرتبط با اخلاق در پژوهش (مورد تأیید کارگروه وزارتی اخلاق) را گذرانده و مهارت‌های لازم را به منظور تحلیل امور و برقراری ارتباط با دیگران برای کار گروهی دارا باشند.

۲-۵-۳- عضو باید نسبت به شرایط عضویت و فعالیت در کارگروه، انتشار نام و نام خانوادگی، انتصاب، جایگزینی، عزل، استعفا، مدت زمان عضویت و تعارض یا اشتراک منافع و جزئیات مربوط به آن، آگاه باشد و موافقت خود را به صورت کتبی اعلام و امضا کند.

۳-۵-۳- عدم حضور در سه جلسه متوالی یا عدم حضور در چهار جلسه غیر متوالی به معنای انصراف از عضویت در کارگروه اخلاق مؤسسه محسوب شده و رئیس کارگروه می‌تواند آن عضو را پس از تأیید نهایی دبیرخانه کارگروه وزارتی، برکنار کرده و فرد واجد شرایط دیگری را برای عضویت در کارگروه معرفی نماید.

تبصره: درخواست تغییر عضو کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه باید برای کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش (با ذکر دلایل منطقی) از طریق سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی ارسال شود و در صورت تأیید کارگروه وزارتی، امکان ثبت مشخصات عضو جدید در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» و صدور حکم توسط رئیس کارگروه، مقدور خواهد بود.

۶-۳- دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

۱-۶-۳- دبیرخانه کارگروه در معاونت پژوهشی و فناوری مؤسسه (یا با عنوان مشابه) و بدون ایجاد ساختار جدید تشکیل می‌شود.

۲-۶-۳- معاون پژوهشی دانشگاه به عنوان دبیر کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه است و با حکم رئیس مؤسسه به این سمت منصوب می‌شود و مسئولیت مدیریت فعالیت‌های دبیرخانه را به عهده دارد.

۳-۶-۳- کارشناسان دبیرخانه کارگروه مؤسسه به پیشنهاد دبیر کارگروه و از میان افراد با شرایط زیر انتخاب می‌شوند:

- حداقل مدرک تحصیلی کارشناسی؛
- توانایی برقراری ارتباط و تعامل مناسب؛
- سابقه کافی در برنامه‌ریزی فعالیت‌های مرتبط با اخلاق در پژوهش؛
- گذراندن دوره‌های آموزشی مرتبط با اخلاق در پژوهش؛
- آشنایی با زبان انگلیسی.

۴-۶-۳- وظایف دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه به شرح زیر است:

- اداره جلسات کارگروه در غیاب رئیس (توسط دبیر)؛
- تنظیم دستورجلسات، صورت جلسات، دعوت و حضور و غیاب اعضا، تعیین و دعوت از مشاوران، انجام مکاتبات، اخذ امضای مصوبات و امضای فرم «اظهارنامه تعارض منافع اعضا»؛
- تنظیم مصوبات و ابلاغیه‌های کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه؛
- پیگیری مصوبات، برنامه‌ها و سیاست‌های ابلاغ شده توسط کارگروه وزارتی اخلاق؛
- هماهنگی فعالیت‌های کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه با کارگروه وزارتی اخلاق؛
- پایش و نظارت بر عملکرد کمیته‌های اخلاق و کمیته‌های تخصصی تحت پوشش؛
- کارشناسی طرح‌نامه‌ها یا سایر مستندات ارجاعی به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه؛
- نظارت اخلاقی بر طرح‌نامه‌های مصوب؛
- کارشناسی موارد تخلفات پژوهشی؛
- تنظیم گزارش عملکرد کارگروه؛
- مدیریت اطلاعات، ثبت و سازماندهی و نگهداری اسناد؛
- اداره امور مالی و اداری کارگروه؛
- انجام سایر امور محوله از طرف کارگروه.

۵-۶-۳- هزینه‌های دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، هزینه تشکیل جلسات، حق جلسه اعضا، بررسی و داوری طرح‌ها از محل اعتبار طرح‌های پژوهشی و سایر اعتبارات مؤسسه، تأمین می‌شود. تبصره: پرداخت حق الزحمه برای انجام فعالیت‌هایی مانند شرکت در جلسات و داوری طرح‌نامه‌ها، بر اساس دستورالعمل‌های معاونت پژوهشی مؤسسه، مجاز است.

۷-۳- تشکیل جلسات کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

- ۱-۷-۳- حضور رئیس یا دبیر کارگروه برای رسمیت یافتن جلسه ضروری است.
- ۲-۷-۳- حد نصاب لازم برای تشکیل و رسمیت یافتن جلسات کارگروه، حضور اکثریت اعضای اصلی کارگروه (حداقل پنج نفر) در جلسه است.
- تبصره: هر گاه جلسه از حد نصاب مقرر برای رأی‌گیری خارج شود، آن گاه طرح‌نامه مربوطه باید در جلسه بعد بار دیگر به رأی گذاشته شود.
- ۳-۷-۳- هر عضو/مشاور/کارشناس کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه باید در اولین حضور خود در کارگروه مذکور، «تعهدنامه رازداری اعضا، مشاوران و کارشناسان» را امضا نماید.
- ۴-۷-۳- جلسات می‌توانند حضوری یا مجازی برگزار شوند. تمام اعضای کارگروه باید شخصاً در جلسات

حضور یابند.

۵-۷-۳- اعضای کارگروه باید پیش از جلسه، زمان کافی برای بررسی مستندات مربوطه داشته باشند.
۶-۷-۳- جلسات باید با رعایت حد اعلای محرمانگی و حسن نیت و بدون هر گونه تعارض یا اشتراک منافع تشکیل شود.

۷-۷-۳- چنانچه هر یک از اعضای کارگروه به عنوان «پژوهشگر اصلی» طرح پژوهشی/پایان‌نامه باشند، بررسی طرح‌نامه در آن کارگروه ممنوع بوده و باید برای بررسی به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش دیگری در همان مؤسسه ارجاع داده شود. در صورتی که مؤسسه دارای کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش دیگری نباشد، آن‌گاه طرح‌نامه در همان کارگروه قابل بررسی است و در این شرایط، آن عضو فاقد حق رأی در تصویب یا رد طرح‌نامه مذکور خواهد بود و هنگام بررسی طرح‌نامه، باید جلسه کارگروه را ترک کند و در جلسه حضور نداشته باشد.

تبصره ۱: چنانچه هر یک از اعضای کارگروه به عنوان «همکار» طرح پژوهشی/پایان‌نامه پیشنهادی بوده یا دارای تعارض یا اشتراک منافع با پژوهشگر اصلی (پژوهشگران اصلی)، حامی مالی یا سایر پژوهشگران باشد یا در موارد بررسی تخلفات پژوهشی در کارگروه، به عنوان ذی‌نفع بوده یا دارای تعارض منافع باشد، باید مراتب را اعلام نماید. در این شرایط، آن عضو فاقد حق رأی در تصویب یا رد آن طرح‌نامه خواهد بود و هنگام بررسی طرح‌نامه، باید جلسه کارگروه را ترک کند و در جلسه حضور نداشته باشد.
تبصره ۲: اگر اعضای کارگروه تعارض منافع را مؤثر ندانند، آنگاه عضو مربوطه می‌تواند کماکان با یا بدون حق رأی در جلسه حضور داشته باشد.

تبصره ۳: اعضای کارگروه لازم است که فرم «اظهارنامه تعارض منافع اعضا» مربوط به هر طرح‌نامه را امضا نمایند. هر گونه اشتراک یا تعارض منافع مادی یا معنوی «اعضای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» با پژوهشگران، حمایت‌کننده مالی و سایر اجزای پژوهش، باید به‌طور واضح مشخص شده و در این فرم ثبت گردد لذا الزامیاست که فرم «اظهارنامه تعارض منافع اعضا» در همه جلسات، پیش از شروع بررسی طرح‌نامه، توسط اعضا تکمیل و امضا گردد.

۸-۷-۳- ارائه نظرات کتبی اعضای غایب نیز برای آشکارسازی بحث و گفتگو مجاز است اما فقط آن گروه از اعضای که در جلسه کارگروه به‌صورت حضوری یا مجازی شرکت نموده‌اند، حق رأی دارند. نظرات کتبی اعضای غایب در جلسه، قرائت شده و به صورت جلسه ضمیمه می‌شود.

۹-۷-۳- بررسی طرح‌نامه ارجاع‌شده به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، باید حداکثر طی «شصت روز کاری» از زمان دریافت مستندات کامل طرح، انجام شده و نتیجه ابلاغ شود.

۱۰-۷-۳- صورت جلسات توسط دبیر کارگروه اخلاق تنظیم شده و به امضای حاضران در جلسه رسانده می‌شود.

- ۱۱-۷-۳- ثبت موارد زیر در صورت جلسات کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، ضروری است:
- تاریخ تشکیل جلسه به روز، ماه و سال؛ ساعت و مدت برگزاری جلسه؛ محل تشکیل جلسه؛ نام و نام خانوادگی و عنوان حاضران و غایبان جلسه؛
 - عنوان کامل طرح پژوهشی/پایان نامه، نام و نام خانوادگی و وابستگی سازمانی پژوهشگر اصلی (پژوهشگران اصلی)، نام مرجع تأییدکننده علمی طرح نامه و نوع پژوهش؛
 - نتیجه بررسی طرح نامه (رد یا قبول یا اصلاحات پیشنهادی) و شناسه اخلاق صادر شده برای طرح نامه مصوب؛
 - اطلاعات مهم درباره «تصمیمات کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» که مورد اعتراض قرار گرفته و موضوع به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه ارجاع شده است؛ شامل نام و نام خانوادگی پژوهشگر اصلی (یا شخص معترض)، عنوان کمیته اخلاق طرف اعتراض، عنوان طرح پژوهشی/پایان نامه، تاریخ دریافت اعتراض، خلاصه اعتراض و نتایج بررسی و تصمیم کارگروه (قبول یا رد موضوع اعتراض و دلایل آن)؛
 - سایر بحث‌های کارگروه با ذکر موضوع و تصمیمات اتخاذ شده؛
 - نام و نام خانوادگی و امضای اعضای حاضر در جلسه.

۸-۳- بررسی طرح‌های پژوهشی/پایان نامه‌ها در کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

- ۱-۸-۳- کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه فقط می‌تواند طرح‌های پژوهشی/پایان نامه‌هایی را بررسی کند که توسط یک مرجع علمی صلاحیت‌دار، تأیید شده باشد.
- ۲-۸-۳- طرح نامه با درخواست پژوهشگر اصلی به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه ارسال می‌شود.
- ۳-۸-۳- طرح نامه‌ها در صورت صلاحدید اعضای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، می‌توانند با حضور پژوهشگر اصلی در جلسه بررسی شوند.
- ۴-۸-۳- در مؤسساتی که همه طرح نامه‌ها در «سامانه مدیریت پژوهش» ثبت می‌شوند، لازم است که دسترسی لازم به سامانه مدیریت پژوهش مؤسسه، برای مشاهده طرح نامه‌ها برای همه اعضای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه فراهم شود.
- ۵-۸-۳- کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه می‌تواند «فرم درخواست بررسی طرح نامه در کارگروه» را در «سامانه مدیریت پژوهش» مؤسسه خود، قرار دهد و در این صورت پژوهشگر اصلی به تکمیل فرم مذکور مکلف است.
- ۶-۸-۳- اصلاحات پیشنهادی کارگروه برای طرح نامه، باید به اطلاع پژوهشگر اصلی طرح رسانده شود. پژوهشگر اصلی نیز باید «طرح نامه اصلاح شده» را مجدداً برای بررسی به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

ارسال نماید.

۷-۸-۳- عدم تصویب و رد طرح‌نامه باید با ذکر دلایل به اطلاع پژوهشگر اصلی رسانده شود.

۸-۸-۳- پژوهشگر اصلی طرح می‌تواند نسبت به تصمیم کارگروه، اعتراض کرده و درخواست «بررسی طرح‌نامه در کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش» را ارائه نماید. نظر کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش در این موارد، به عنوان تصمیم نهایی و قطعی است.

۹-۸-۳- در صورتی که پس از «تصویب طرح‌نامه» در کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، تغییری در طرح‌نامه صورت گیرد، پژوهشگر اصلی ملزم است که تغییرات مذکور را به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه اعلام نماید و موافقت لازم را کسب کند.

۱۰-۸-۳- اطلاعات طرح‌نامه‌های مصوب در کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه باید توسط دبیرخانه کارگروه مذکور در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» ثبت شده تا متعاقباً شناسه اخلاق و مصوبه اخلاقی به زبان فارسی و انگلیسی، به صورت الکترونیک صادر شود و برای عموم قابل مشاهده گردد. نشانی اینترنتی مصوبه، از طریق سامانه مذکور برای پژوهشگر اصلی (در مورد پایان‌نامه‌ها برای استاد راهنما و دانشجو) ارسال می‌شود.

۱۱-۸-۳- کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات ملزم هستند که طرح‌های پژوهشی/پایان‌نامه‌های «رد شده» را در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» ثبت کنند.

۱۲-۸-۳- در صورت تأیید یا رد یک طرح‌نامه در یک کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، بررسی مجدد آن در یک کارگروه/کمیته اخلاق دیگر (به شرط ارائه سوابق مربوط به تأیید یا رد طرح‌نامه) ممنوع است. تبصره: تمامی کارگروه‌ها مکلف هستند که لیست تمامی طرح‌های پژوهشی/پایان‌نامه‌های رد شده و باطل شده را در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» قبل از بررسی طرح‌نامه در کارگروه، رصد کنند تا از تصویب طرح‌نامه‌های «مردود» و «باطل شده»، (با بررسی دقیق توضیحات و علل رد یا باطل شدن) در سایر کارگروه/کمیته‌ها پیشگیری شود.

۱۳-۸-۳- کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه در صورت نیاز می‌تواند برای تسریع در امور پاسخگویی به پژوهشگران اصلی، کمیته‌ای تحت عنوان «کمیته غربالگری» را تحت پوشش کارگروه خود، به منظور بررسی اولیه و غربالگری طرح‌نامه‌ها تشکیل دهد.

تبصره: کارآزمایی‌های بالینی در کمیته غربالگری قابل بررسی نیستند و باید به طور مستقیم در کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه بررسی شوند.

۱۴-۸-۳- تعداد اعضای «کمیته غربالگری» حداقل سه نفر است که با حکم رئیس کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه منصوب می‌شوند. رونوشت حکم اعضا باید برای دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه مربوطه ارسال شود.

۱۵-۸-۳- اعضای کمیته غربالگری از میان اعضای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه مربوطه انتخاب می‌شوند و شامل «دبیر کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه»، «عضو صاحب‌نظر در حوزه اخلاق در پژوهش» و «عضو هیأت علمی صاحب‌نظر در امور پژوهشی» خواهند بود. یکی از کارشناسان دبیرخانه کارگروه، مسئولیت هماهنگی جلسات و تنظیم صورت‌جلسات کمیته غربالگری را به عهده دارد و باید در جلسات کمیته غربالگری حضور داشته باشد.

تبصره ۱: اگر دبیر کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، همان «عضو صاحب‌نظر در حوزه اخلاق در پژوهش» یا «عضو هیأت علمی صاحب‌نظر در امور پژوهشی» باشد، آن‌گاه لازم است تا یکی دیگر از اعضای کارگروه به عنوان عضو کمیته غربالگری انتخاب شود.

تبصره ۲: اگر فردی با تخصص اپیدمیولوژی یا مسلط به روش‌شناسی پژوهش در کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه عضویت دارد، ترجیح است که به عنوان عضو کمیته غربالگری انتخاب شود.

۱۶-۸-۳- اعضای کمیته غربالگری باید تمامی طرح‌نامه‌های ارسال شده به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه را بررسی کرده و نظرات خود را حداکثر یک هفته پس از تاریخ وصول تمامی مستندات، به دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه اعلام نمایند.

تبصره ۱: کمیته غربالگری می‌تواند اصلاحات پیشنهادی طرح‌نامه را برای پژوهشگر اصلی طرح ارسال نماید. تبصره ۲: جلسات بررسی طرح‌نامه‌ها در کمیته غربالگری می‌تواند به صورت حضوری یا مجازی برگزار شود. ثبت نظرات مثبت اعضای کمیته غربالگری در سامانه‌های مدیریت پژوهش در موسسات، می‌تواند به منزله رأی مثبت اعضای مذکور تلقی گردد.

۱۷-۸-۳- تمامی طرح‌نامه‌های مصوب کمیته غربالگری باید در اولین جلسه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، به اطلاع و تأیید اعضای کارگروه برسد و در صورت جلسه کارگروه مذکور ثبت گردد.

تبصره: دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه پس از تأیید دبیر کارگروه، می‌تواند نسبت به ثبت طرح‌نامه‌های مورد تأیید کمیته غربالگری در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» و اخذ شناسه اخلاق اقدام نماید. تاریخ تصویب این طرح‌نامه‌ها در سامانه مذکور عبارت از تاریخ تشکیل حضوری یا مجازی کمیته غربالگری است. تاریخ صورت‌جلسه کمیته غربالگری باید با «تاریخ تصویب» ثبت شده در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» مطابقت داشته باشد.

۹-۳- پیگیری اجرای تبصره ۹ ماده واحده قانون در کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه موظف است که موارد زیر را به منظور «اجرای تبصره ۹ ماده واحده قانون» پیگیری و نظارت نماید:

۱-۹-۳- ثبت طرح‌های پژوهشی، پایان‌نامه/رساله‌های فاقد طبقه‌بندی محرمانه دانشجویان تحصیلات

تکمیلی، پس از تصویب در کارگروه اخلاق مؤسسه، در سامانه معرفی شده توسط مرکز توسعه و هماهنگی اطلاعات و انتشارات علمی معاونت تحقیقات و فناوری وزارت؛

۲-۹-۳- مشابهت‌یابی تمامی پایان‌نامه/رساله‌ها قبل از دفاع در سامانه «بانک اطلاعاتی پایان‌نامه‌های علوم پزشکی کشور»، (ارائه گزارش مشابهت‌یابی برای کسب مجوز دفاع الزامی است)؛

۳-۹-۳- ارائه گواهی ثبت نهایی پایان‌نامه/رساله در بانک اطلاعاتی پایان‌نامه‌های علوم پزشکی کشور برای فراغت از تحصیل (استفاده از امتیاز پایان‌نامه/رساله مربوطه برای ترفیع پایه، ارتقای مرتبه اعضای هیأت علمی، تسویه حساب مالی و برخورداری از مزایای مالی آن، به ارائه گواهی ثبت نهایی و مشابهت‌یابی پایان‌نامه/رساله در دو سامانه فوق منوط است)؛

۴-۹-۳- انتشار متن کامل پایان‌نامه/رساله‌های فاقد طبقه‌بندی حداکثر پنج سال پس از تاریخ دفاع؛
۵-۹-۳- مشخص کردن خدمات متعارفی که در طرح‌نامه پژوهشی برون‌سپاری شده است (در هر یک از مراحل طراحی، انجام و گزارش نتایج پژوهش).

۱۰-۳- رسیدگی به اعتراض‌ها در کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

۱-۱۰-۳- تصمیمات کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و کمیته‌های تخصصی در خصوص طرح‌های پژوهشی/پایان‌نامه، قابل اعتراض در کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه است. مجری طرح یا هر فرد ذی‌نفعی می‌تواند درخواست رسیدگی به اعتراض را به صورت مکتوب به کمیته اخلاق در پژوهش مربوطه یا کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه ذی‌ربط ارسال نماید.

تبصره: در مواردی که اعتراض به کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی ارائه می‌شود، دبیرخانه کمیته مذکور موظف است که اعتراض مربوطه و همه مستندات از جمله پاسخ کمیته اخلاق را برای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه ذی‌ربط ارسال نماید.

۲-۱۰-۳- موارد «اعتراض به تصمیمات کمیته‌های اخلاق در پژوهش و کمیته‌های تخصصی» باید حداکثر طی «شصت روز کاری» از تاریخ دریافت مستندات، در کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، بررسی شده و نتیجه اعلام شود.

۳-۱۰-۳- برای هر «اعتراض» که توسط کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، بررسی و تصمیم‌گیری می‌شود، باید سندی شامل مندرجات زیر صادر شود:

- نام و نام خانوادگی مجری طرح (یا شخص معترض)؛
- عنوان کمیته اخلاق طرف اعتراض؛
- عنوان طرح؛
- تاریخ دریافت اعتراض؛

- خلاصه اعتراض؛
- جزئیات نتایج بررسی و تصمیم کارگروه (قبول یا رد موضوع اعتراض)؛
- نام و نام خانوادگی و امضای دبیر و اعضای کارگروه که در جلسه تصمیم‌گیری شرکت داشته‌اند.
- ۴-۱۰-۳- تصمیمات کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، قابل اعتراض در کارگروه وزارتی اخلاق است. پژوهشگر اصلی یا هر فرد ذی‌نفعی می‌تواند به تصمیم کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه درخصوص طرح‌نامه، اعتراض نماید. در این شرایط تصمیم‌گیری نهایی به عهده کارگروه وزارتی اخلاق خواهد بود. جزئیات اعتراض باید به صورت مکتوب طی مدت «سی روز کاری» از تاریخ دریافت تصمیم کارگروه مؤسسه، به همراه مستندات لازم (شامل طرح‌نامه و ضمیمه و صورت جلسه کارگروه مبنی بر تصمیم اتخاذ شده) به دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش ارسال گردد. شخص معترض باید به صورت مکتوب از کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه ذی‌ربط (مورد اعتراض) درخواست کند که متن اعتراض وی و مستندات مربوطه را به طور رسمی به کارگروه وزارتی اخلاق ارسال نماید. در صورت عدم ارسال موضوع اعتراض توسط کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه مذکور، آنگاه شخص معترض می‌تواند اعتراض خود را به طور مستقیم به دبیرخانه کارگروه وزارتی ارسال نماید.

۱۱-۳- گزارش عملکرد کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

- ۱-۱۱-۳- کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه باید حداکثر تا شش ماه پس از پایان سال، گزارش عملکرد سالانه خود را به کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش ارائه نماید.
- ۲-۱۱-۳- گزارش عملکرد سالانه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، حداقل شامل اطلاعات زیر است:
 - نام و نام خانوادگی و وابستگی سازمانی اعضا؛
 - تعداد و تاریخ جلسات برگزار شده؛
 - گزارش پیشرفت برنامه‌های راهبردی و عملیاتی اخلاق پژوهشی در مؤسسه؛
 - فهرست طرح‌نامه‌های بررسی شده (به تفکیک مصوب و مردود و باطل شده) به همراه توضیحات مندرج در مصوبه مبنی بر دلایل رد و ابطال طرح‌نامه؛
 - فهرست اعتراض‌های دریافت شده و تصمیمات اخذ شده؛
 - متوسط مدت زمان طی شده برای تصمیم‌گیری برای طرح‌نامه‌ها و اعتراض‌ها (از زمان دریافت مستندات تا زمان تصمیم نهایی)؛
 - دوره‌های آموزشی برگزار شده؛
 - بودجه و هزینه‌های سالانه کارگروه؛
 - سایر مباحث و تصمیمات اتخاذ شده؛

- گزارش عملکرد کمیته‌های اخلاق در پژوهش و کمیته‌های تخصصی تحت پوشش؛
- گزارش فعالیت‌ها و نظارت‌های انجام شده بر کارگروه/کمیته‌های تحت پوشش (این مورد برای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه‌ای است که مسئولیت کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای را نیز به عهده دارد).

فصل چهارم: کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی

۱-۴- تشکیل کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی

۱-۱-۴- هر مرکزی که زیر نظر یک مؤسسه فعالیت می‌کند، به تشخیص و تأیید «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه مذکور» و موافقت «دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش»، می‌تواند به منظور تشکیل «کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» اقدام کند.

تبصره: اعتبار همه کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی که پیش از ابلاغ این دستورالعمل تشکیل شده و با عنوان «کمیته سازمانی اخلاق در پژوهش» اعتبارنامه دریافت نموده‌اند، به قوت خود باقی است و شروع دوره دو ساله عضویت اعضای آن‌ها، از تاریخ ابلاغ این دستورالعمل خواهد بود.

۲-۱-۴- چند مرکز می‌توانند به صورت مشترک و با موافقت کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، نسبت به ارائه درخواست برای تشکیل یک کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی اقدام نمایند.

۳-۱-۴- مرکز متقاضی تأسیس «کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» باید درخواست خود را همراه توجیه کافی در خصوص نیاز به تشکیل کمیته اخلاق در پژوهش، برای رئیس کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه بالادستی مربوطه (از طریق سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی) ارسال نماید. رئیس کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه باید موضوع را در جلسه کارگروه مطرح نموده و پس از تصویب موضوع در جلسه کارگروه، درخواست ارسال شده در سامانه مذکور را تأیید کند. در صورت تأیید درخواست توسط دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، امکان ثبت اطلاعات اعضای کمیته اخلاق پیشنهادی در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» برای درخواست‌کننده میسر خواهد شد. پس از تأیید ترکیب اعضای «کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» توسط کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه و تأیید نهایی آن توسط دبیرخانه کارگروه وزارتی، کمیته مذکور در سامانه ثبت و شناسه اختصاصی آن صادر شده و به عنوان کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی معتبر، نمایه می‌گردد.

تبصره: دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی که زیر مجموعه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی نیستند (از جمله مؤسسات زیر مجموعه وزارت علوم، تحقیقات و فناوری، دانشگاه آزاد اسلامی، شورای عالی حوزه‌های علمیه و سایر مؤسسات دارای مجوز از شورای گسترش وزارت علوم، تحقیقات و فناوری)

و بر اساس ضوابط کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و منطبق بر قانون و آیین‌نامه اجرایی آن، «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» را تشکیل داده‌اند؛ در صورتی که بخواهند کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی را در زیرمجموعه‌های خود تأسیس نمایند، می‌توانند از طریق ثبت اطلاعات لازم در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی»، درخواست تشکیل و اعتباربخشی «کمیته اخلاق پژوهش‌های زیست‌پزشکی» را ارائه نمایند. تشکیل کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی در زیرمجموعه چنین مؤسسه‌ای مستلزم این است که کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه آن‌ها، قبلاً تشکیل شده باشد.

۴-۱-۴- سازمان‌ها یا نهادهایی که متقاضی تشکیل «کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» هستند ولی زیرمجموعه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی یا وزارت علوم تحقیقات و فناوری نباشند، فقط می‌توانند زیر نظر «کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای» محل استقرار خود، درخواست تشکیل کمیته اخلاق مذکور را داشته باشند. درخواست تشکیل این کمیته‌ها توسط «کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای» و از طریق «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» برای کارگروه وزارتی اخلاق ارسال و تأیید خواهد شد. حکم رئیس کمیته اخلاق در پژوهش مذکور توسط رئیس «کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای» مربوطه صادر خواهد شد.

۴-۱-۵- تأمین فضای فیزیکی و پشتیبانی اداری و تجهیزاتی از کمیته اخلاق در پژوهش، به عهده مرکز متقاضی است.

۲-۴- شرح وظایف کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی

۱-۲-۴- شرح وظایف کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی به شرح زیر است:

۱-۱-۲-۴- بررسی و تصویب طرح‌های پژوهشی/پایان‌نامه‌ها از نظر رعایت اصول اخلاق در پژوهش؛

۲-۱-۲-۴- نظارت بر مراحل انجام پژوهش (شامل طراحی، اجرا و انتشار نتایج)؛

۳-۱-۲-۴- اجرای مصوبات کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش و کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه مربوطه؛

۴-۱-۲-۴- برگزاری دوره‌های آموزشی و ترویج اصول اخلاق در پژوهش، با هماهنگی و زیر نظر کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه مربوطه؛

۲-۲-۴- کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی نمی‌توانند به «تخلفات پژوهشی» رسیدگی کنند و باید موضوع تخلفات را به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه بالادستی خود، ارجاع دهند.

۳-۴- اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی

۱-۳-۴- کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی دارای ۹ عضو به شرح زیر است:

- رئیس یا معاون پژوهشی مرکز به عنوان رئیس کمیته؛
- یک نفر روحانی آشنا با حوزه اخلاق زیست‌پزشکی؛
- یک نفر با مدرک کارشناسی/کارشناسی ارشد یا دکترای حقوق؛
- یک نفر متخصص یا آشنا با حوزه اخلاق زیست‌پزشکی (ترجیحاً دارای مدرک کارشناسی ارشد یا دکترای اخلاق زیستی یا اخلاق پزشکی) که کارگاه‌ها و دوره‌های آموزشی مرتبط با اخلاق پزشکی و اخلاق در پژوهش (دوره‌های مورد تأیید کارگروه وزارتی) را گذرانده و گواهی آن را دریافت کرده باشد؛
- یک نفر متخصص روش‌شناسی پژوهش (مانند متخصص اپیدمیولوژی، پزشکی اجتماعی یا دکترای آمار زیستی)؛

- یک نفر عضو به عنوان نماینده جامعه^۱؛

- سه نفر پژوهشگر عضو هیأت علمی صاحب نظر در امور پژوهشی.

۲-۳-۴- رئیس کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی باید یک نفر آشنا به ملاحظات اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی را به عنوان «دبیر کمیته» منصوب نماید. دبیر کمیته می‌تواند عضو کمیته اخلاق نباشد. در صورتی که دبیر کمیته از بین اعضای کمیته اخلاق در پژوهش، انتخاب شده باشد، دارای حق رأی در جلسات کمیته خواهد بود.

۳-۳-۴- عضویت حداقل دو نفر از بانوان در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، الزامی است. اگر امکان حضور دو نفر از بانوان وجود ندارد، لازم است که موضوع به تأیید دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق برسد.

۴-۳-۴- رئیس یا دبیر کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی در صورت صلاحدید، می‌تواند بر حسب مورد از متخصصان رشته‌های مختلف علوم پزشکی بالینی و غیربالینی، علوم انسانی یا فنی و سایر رشته‌ها، فعالان صنعت و بخش خصوصی، نمایندگان سازمان‌های مردم‌نهاد، نمایندگان اقلیت‌های دینی یا مهاجران، ذی‌نفعان طرح‌نامه‌ها به عنوان «مشاور» برای شرکت در جلسات بدون حق رأی، دعوت نماید.

۵-۳-۴- عضویت اشخاصی که به اعتبار سمت حقوقی خود، به عنوان عضو کمیته می‌باشند، به محض پایان دوره سمت، ملغی می‌شود.

۴-۴- نحوه انتصاب اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی

۱-۴-۴- رئیس یا معاون پژوهشی مرکز به عنوان رئیس کمیته اخلاق در پژوهش بوده و با حکم «رئیس کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه بالادستی» به این سمت منصوب می‌شود.

- ۲-۴-۴- اعضای حقیقی کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی به پیشنهاد رئیس کمیته مذکور و تأیید کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه مربوطه انتخاب می‌شوند.
- ۳-۴-۴- احکام اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، توسط رئیس کمیته اخلاق در پژوهش مؤسسه بالادستی صادر می‌شود.
- ۴-۴-۴- دوره عضویت اعضای حقیقی کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی «دو سال» بوده و انتخاب مجدد آنان بلامانع است.
- ۵-۴-۴- رئیس کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، موظف است که حداکثر طی مدت دو ماه پس از پایان عضویت یا استعفای عضو، جایگزین وی را با لحاظ مفاد این دستورالعمل و تأیید رئیس کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، منصوب نماید.

۵-۴- شرایط عضویت اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی

- ۱-۴-۵- عضو باید دوره‌های مرتبط با اخلاق در پژوهش (دوره‌های مورد تأیید دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق) را گذرانده و مهارت‌های لازم را به منظور تجزیه و تحلیل امور و برقراری ارتباط با دیگران برای کار گروهی داشته باشد.
- ۲-۴-۵- عضو باید تا حد امکان در حوزه اخلاق در پژوهش، شناخته شده باشد و تمایل و علاقه کافی را به اخلاق زیستی و مشارکت در مباحث مرتبط با اخلاق پزشکی داشته باشد.
- ۳-۴-۵- عضو باید واجد مدارج علمی و شغلی مقرر در این دستورالعمل باشد.
- ۴-۴-۵- نماینده جامعه باید حداقل در طی ده سال اخیر در امور مرتبط با حوزه پزشکی اشتغال نداشته و به عنوان پژوهشگر اصلی یا همکار در پژوهش‌های زیست‌پزشکی شرکت نکرده باشد. این افراد می‌توانند از میان بازنشستگان انتخاب شوند.
- ۵-۴-۵- عضو باید مسئولیت خود و شرایط عضویت و فعالیت در کمیته اخلاق را بپذیرد و در جلسات کمیته با رعایت حد اعلای محرمانگی و حسن نیت و به دور از هرگونه تعارض یا اشتراک منافع شرکت کند.
- ۶-۴-۵- عضو باید موافقت خود را با انتشار نام و نام خانوادگی و وابستگی سازمانی خود در صورت جلسات، مصوبات، گزارش‌ها و سایر مستندات مربوطه به صورت کتبی اعلام و امضا کند.
- ۷-۴-۵- در صورت عدم رعایت اصول و مقررات توسط هر یک از اعضای کمیته اخلاق، امکان برکناری عضو مربوطه به پیشنهاد رئیس کمیته اخلاق در پژوهش و تأیید کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه و تأیید نهایی دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش از طریق سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، مقدور است.
- ۸-۴-۵- عدم حضور عضو در سه جلسه متوالی کمیته یا عدم حضور در چهار جلسه غیر متوالی، به معنای انصراف از عضویت در کمیته اخلاق محسوب شده و رئیس کمیته اخلاق می‌تواند آن عضو را برکنار کرده و

فرد واجد شرایط دیگری را برای عضویت در کمیته اخلاق معرفی نماید.

۹-۵-۴- درخواست تغییر عضو کمیته اخلاق باید برای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه بالادستی (با ذکر دلایل منطقی) از طریق «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» ارسال شود و در صورت تأیید کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه مربوطه و تأیید نهایی دبیرخانه کارگروه وزارتی، مشخصات عضو جدید در ترکیب اعضای کمیته اخلاق در سامانه، ثبت و قابل مشاهده می‌شود.

۶-۴- دبیرخانه کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی

۱- ۶-۴- دبیرخانه کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی می‌تواند با موافقت بالاترین مقام در محل مرکز (مانند دانشکده‌ها، پژوهشکده‌ها، مراکز تحقیقاتی یا بیمارستان‌ها) تشکیل شود. دبیر کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، مسئولیت مدیریت فعالیت‌های دبیرخانه را به عهده دارد.

۲- ۶-۴- وظایف دبیرخانه کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی به شرح زیر است:

- اداره جلسات کمیته اخلاق در غیاب رئیس (توسط دبیر)؛
- تنظیم دستورکار، صورت جلسات، دعوت و حضور و غیاب اعضا، تعیین و دعوت از مشاوران، انجام مکاتبات و اخذ امضای مصوبات و امضای فرم «اظهارنامه تعارض منافع اعضا»؛
- کارشناسی طرح‌نامه‌های دریافتی؛
- نظارت اخلاقی بر طرح‌نامه‌های مصوب؛
- هماهنگی عملکرد کمیته اخلاق با کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه مربوطه؛
- نظارت بر عملکرد کمیته‌های غربالگری تحت پوشش؛
- مدیریت اطلاعات، ثبت و سازماندهی و نگهداری اسناد؛
- تنظیم گزارش عملکرد؛
- اداره امور مالی و اداری کمیته.

۳- ۶-۴- هزینه‌های دبیرخانه کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، هزینه تشکیل جلسات، حق جلسه اعضا، بررسی و داوری طرح‌های پژوهشی/پایان‌نامه‌ها از محل اعتبار معاونت پژوهشی مؤسسه، تأمین می‌شود.

تبصره: پرداخت حق الزحمه برای انجام فعالیت‌هایی مانند شرکت در جلسات و داوری طرح‌نامه‌ها، بر اساس دستورالعمل‌های معاونت پژوهشی مؤسسه، مجاز است.

۷-۴- تشکیل جلسات کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی

۱- ۷-۴- حضور رئیس یا دبیر کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی برای رسمیت یافتن جلسه

ضروری است.

۲-۷-۴- حد نصاب لازم برای تشکیل و رسمیت یافتن جلسات کمیته اخلاق، حضور اکثریت اعضا در جلسه (حداقل پنج نفر) است.

تبصره: هر گاه جلسه از حد نصاب مقرر برای رأی‌گیری خارج شود، آنگاه طرح‌نامه مربوطه باید در جلسه بعد مجدداً به رأی گذاشته شود.

۳-۷-۴- هر عضو/مشاور/کارشناس کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی باید در اولین حضور خود در کمیته مذکور، «تعهدنامه رازداری اعضا، مشاوران و کارشناسان» را امضا نماید.

۴-۷-۴- جلسات می‌توانند حضوری یا مجازی برگزار شوند. تمام اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی باید شخصاً در جلسات حضور یابند.

۵-۷-۴- اعضای کمیته اخلاق باید پیش از جلسه، زمان کافی برای بررسی مستندات مربوطه را داشته باشند.

۶-۷-۴- جلسات باید با رعایت حد اعلای محرمانگی و حسن نیت و بدون هر گونه تعارض یا اشتراک منافع تشکیل شوند.

۷-۷-۴- چنانچه هر یک از اعضای کمیته اخلاق به عنوان پژوهشگر اصلی طرح پژوهشی/پایان‌نامه مورد بررسی باشد، آنگاه بررسی طرح‌نامه در آن کمیته ممنوع بوده و باید برای بررسی به کارگروه/کمیته اخلاق دیگری ارجاع داده شود.

تبصره ۱: چنانچه هر یک از اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی به عنوان همکار طرح پژوهشی/پایان‌نامه مورد بررسی باشد یا دارای تعارض یا اشتراک منافع با پژوهشگر اصلی طرح (پژوهشگران اصلی)، حامی مالی یا سایر پژوهشگران باشد، باید مراتب را اعلام نماید. در این شرایط، آن عضو فاقد حق رأی در تصویب یا رد آن طرح‌نامه خواهد بود.

تبصره ۲: اگر اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، تعارض منافع را مؤثر ندانند، آنگاه عضو مربوطه می‌تواند کماکان با یا بدون حق رأی در جلسه حضور داشته باشد.

تبصره ۳: اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی لازم است که فرم «اظهارنامه تعارض منافع اعضا» مربوط به هر طرح‌نامه را امضا نمایند. هر گونه اشتراک یا تعارض منافع مادی یا معنوی (اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» با پژوهشگران، حمایت‌کننده مالی و سایر اجزای پژوهش، باید به طور واضح، مشخص شده و در این فرم ثبت گردد لذا الزامی است که فرم «اظهارنامه تعارض منافع اعضا» در همه جلسات، پیش از شروع بررسی طرح‌نامه، توسط اعضا تکمیل و امضا گردد. اعضای که دارای هر گونه تعارض یا اشتراک منافع باشند، می‌توانند «بدون حق رأی» در جلسه حضور داشته باشند.

۸-۷-۴- فقط آن اعضای که در جلسه کمیته اخلاق به صورت حضوری یا مجازی شرکت نموده‌اند، حق

رأی دارند. ارائه نظرات کتبی اعضای غایب نیز برای آشکارسازی بحث مجاز است و نظرات کتبی اعضای غایب، قرائت شده و به صورت جلسه ضمیمه می‌شود.

۹-۷-۴- بررسی طرح‌های پژوهشی ارجاع شده به کمیته اخلاق، باید حداکثر طی «چهل و پنج روز کاری» از زمان دریافت مستندات کامل طرح، انجام و نتیجه ابلاغ شود.

۱۰-۷-۴- صورت جلسات توسط دبیر کمیته اخلاق تنظیم شده و به امضای حاضران در جلسه رسانده می‌شود.

۱۱-۷-۴- ثبت موارد زیر در صورت جلسات کمیته اخلاق، ضروری است:

- تاریخ تشکیل جلسه به روز، ماه و سال؛ ساعت و مدت برگزاری جلسه؛ محل تشکیل جلسه؛ نام و نام خانوادگی حاضران و غایبان جلسه؛
- عنوان کامل طرح، نام و نام خانوادگی و وابستگی سازمانی پژوهشگر اصلی (پژوهشگران اصلی)، نام مرجع تأییدکننده علمی طرح نامه و نوع مطالعه؛
- نتیجه بررسی طرح (رد یا قبول یا اصلاحات پیشنهادی) و شناسه اخلاق صادر شده برای طرح نامه مصوب؛
- نام و نام خانوادگی و امضای اعضای حاضر در جلسه.

۸-۴- بررسی طرح‌های پژوهشی / پایان نامه‌ها در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی

۱-۸-۴- کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی فقط می‌تواند طرح‌های پژوهشی /پایان نامه‌هایی را بررسی کند که توسط یک مرجع علمی صلاحیت‌دار، تأیید شده باشد.

۲-۸-۴- طرح نامه با درخواست پژوهشگر اصلی به کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی ارسال می‌شود.

۳-۸-۴- طرح نامه‌هایی که جنبه‌های اخلاقی پیچیده‌ای دارند، با حضور پژوهشگر اصلی در جلسه کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، بررسی می‌شوند.

۴-۸-۴- در مؤسساتی که همه طرح‌نامه‌ها در «سامانه مدیریت پژوهش» ثبت می‌شوند، لازم است که دسترسی لازم به سامانه مدیریت پژوهش مؤسسه به منظور مشاهده طرح‌نامه‌ها برای همه اعضای کمیته‌های اخلاق در پژوهش فراهم شود.

۵-۸-۴- کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی می‌تواند «فرم درخواست بررسی طرح‌نامه در کمیته» را در «سامانه مدیریت پژوهش» مؤسسه خود، قرار دهد و در این صورت پژوهشگر اصلی به تکمیل فرم مذکور مکلف است.

۶-۸-۴- اصلاحات پیشنهادی کمیته اخلاق برای طرح‌نامه، باید با نامه رسمی به اطلاع پژوهشگر اصلی

رسانده شود. پژوهشگر اصلی نیز باید «طرح‌نامه اصلاح شده» را مجدداً برای بررسی به کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی ارسال نماید.

۷-۸-۴- عدم تصویب و رد طرح‌نامه باید با ذکر دلایل به اطلاع پژوهشگر اصلی رسانده شود.

۸-۸-۴- پژوهشگر اصلی می‌تواند نسبت به تصمیم کمیته اخلاق اعتراض کرده و درخواست «بررسی طرح‌نامه در کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه بالادستی» را اعلام نماید.

۹-۸-۴- در صورتی که پس از «تصویب طرح‌نامه» در کمیته اخلاق، تغییراتی در طرح‌نامه صورت گیرد، آنگاه پژوهشگر اصلی باید تغییرات مذکور را به کمیته اخلاق مربوطه اعلام کرده و موافقت لازم را کسب نماید.

۱۰-۸-۴- اطلاعات طرح‌نامه‌های مصوب در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی باید توسط دبیرخانه کمیته اخلاق مذکور در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» ثبت شده تا متعاقباً شناسه اخلاق و مصوبه اخلاقی به زبان فارسی و انگلیسی، به صورت الکترونیک صادر شده و برای عموم قابل مشاهده گردد. آدرس اینترنتی مصوبه از طریق سامانه مذکور برای پژوهشگر اصلی (در مورد پایان‌نامه‌ها برای استاد راهنما و دانشجو) ارسال می‌شود.

۱۱-۸-۴- کمیته‌های اخلاق در پژوهش ملزم هستند که طرح‌نامه‌های «رد شده» را در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» ثبت کنند.

۱۲-۸-۴- در صورت تأیید یا رد یک طرح‌نامه در یک کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، بررسی مجدد آن در یک کمیته/کارگروه اخلاق دیگر (به شرط ارائه سوابق مربوط به تأیید یا رد طرح‌نامه)، مجاز نیست؛ مگر اینکه نتیجه مورد اعتراض باشد که در آن صورت، موضوع باید به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه بالادستی ارجاع شود.

تبصره: تمامی کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی مکلف هستند که طرح‌نامه‌های رد شده و باطل شده در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» را قبل از بررسی طرح‌نامه، رصد کنند تا از تصویب طرح‌نامه‌های «مردود» و «باطل شده» در سایر کارگروه/کمیته‌های اخلاق، پیشگیری شود.

۱۳-۸-۴- کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی برای تسریع در امور پاسخگویی به پژوهشگران اصلی، در صورت نیاز می‌تواند کمیته‌ای تحت عنوان «کمیته غربالگری» را تحت پوشش خود، به منظور بررسی اولیه و غربالگری طرح‌نامه‌ها تشکیل دهد.

تبصره: کارآزمایی‌های بالینی در کمیته غربالگری قابل بررسی نیستند و باید به طور مستقیم در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، بررسی شوند.

۱۴-۸-۴- تعداد اعضای «کمیته غربالگری» حداقل سه نفر است که با حکم رئیس کمیته اخلاق منصوب می‌شوند. رونوشت حکم اعضا باید برای دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه بالادستی، ارسال شوند.

۱۵-۸-۴- اعضای کمیته غربالگری از میان اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی مربوطه انتخاب می‌شوند و شامل «دبیر کمیته اخلاق در پژوهش»، «فرد متخصص یا آشنا با حوزه اخلاق زیست‌پزشکی» و «متخصص روش‌شناسی پژوهش» خواهند بود. یکی از کارشناسان دبیرخانه کمیته اخلاق در پژوهش، مسئولیت هماهنگی جلسات و تنظیم صورت‌جلسات کمیته غربالگری را به عهده دارد و باید در جلسات کمیته غربالگری حضور داشته باشد.

تبصره: اگر دبیر کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی همان «عضو متخصص یا آشنا به حوزه اخلاق زیست‌پزشکی» یا «متخصص روش‌شناسی پژوهش» باشد، آنگاه لازم است، یکی دیگر از اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، به عنوان عضو کمیته غربالگری انتخاب شود.

۱۶-۸-۴- اعضای کمیته غربالگری باید تمامی طرح‌های رسیده به کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی را بررسی کرده و نظرات خود را حداکثر یک هفته پس از تاریخ وصول تمامی مستندات، به دبیرخانه کمیته اخلاق در پژوهش اعلام نمایند.

تبصره ۱: کمیته غربالگری می‌تواند اصلاحات پیشنهادی طرح‌نامه را برای پژوهشگر اصلی ارسال نماید.
تبصره ۲: جلسات بررسی طرح‌نامه‌ها در کمیته غربالگری می‌تواند به صورت حضوری یا مجازی برگزار گردد. ثبت نظرات مثبت اعضای کمیته غربالگری در سامانه‌های مدیریت پژوهش مؤسسات، می‌تواند به منزله رأی مثبت اعضای مذکور تلقی گردد.

۱۷-۸-۴- تمامی طرح‌نامه‌های مصوب کمیته غربالگری باید در اولین جلسه کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، به اطلاع و تأیید اعضای کمیته اخلاق در پژوهش رسیده و در صورت جلسه کمیته اخلاق مربوطه ثبت گردند.

تبصره: دبیرخانه کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی پس از تأیید دبیر کمیته، می‌تواند نسبت به ثبت طرح‌نامه‌های مورد تأیید کمیته غربالگری در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» و اخذ شناسه اخلاق اقدام نماید. تاریخ تصویب این طرح‌نامه‌ها در سامانه مذکور عبارت از تاریخ تشکیل حضوری یا مجازی کمیته غربالگری است. تاریخ صورت جلسه کمیته غربالگری باید با «تاریخ تصویب» ثبت شده در «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» مطابقت داشته باشد.

۹-۴- گزارش عملکرد کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی

۱-۹-۴- تمامی صورت‌جلسات کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی باید به دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه بالادستی، ارسال شوند.

۲-۹-۴- کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی باید حداکثر طی چهار ماه پس از پایان سال، گزارش عملکرد سالانه خود را به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه بالادستی، ارائه نماید. رونوشت این گزارش باید

توسط کارگروه اخلاق مذکور به کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش ارسال گردد.

۳-۹-۴- گزارش عملکرد سالانه کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، حداقل شامل اطلاعات زیر است:

- نام و نام خانوادگی و وابستگی سازمانی اعضا؛
- تعداد و تاریخ جلسات برگزار شده؛
- وضعیت حضور و غیاب اعضا در جلسات؛
- فهرست طرح‌نامه‌های بررسی شده (به تفکیک مصوب و مردود و باطل شده) به همراه توضیحات مندرج در مصوبه مبنی بر دلایل رد و ابطال طرح‌نامه؛
- متوسط مدت زمان طی شده برای تصمیم‌گیری برای طرح‌نامه‌ها (از زمان دریافت مستندات تا زمان تصمیم نهایی)؛
- دوره‌های آموزشی برگزار شده؛
- بودجه و هزینه‌های سالانه کمیته اخلاق؛
- سایر فعالیت‌های کمیته اخلاق.

فصل پنجم: کمیته‌های تخصصی

۱-۵- اصول کلی تشکیل و فعالیت کمیته‌های تخصصی

۱-۱-۵- «کمیته تخصصی اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی» و «کمیته تخصصی ایمنی زیستی و استانداردهای آزمایشگاهی» به عنوان کمیته‌های تخصصی تحت پوشش «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» تشکیل می‌شوند. این کمیته‌ها از لحاظ ساختاری در سطح «کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» بوده لذا شرایط تشکیل، نحوه فعالیت و مدیریت این کمیته‌های تخصصی مانند کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی است.

تبصره: «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» در صورت نیاز می‌تواند درخواست تشکیل کمیته‌های تخصصی با سایر زمینه‌ها مانند علوم مهندسی، علوم اجتماعی، علوم انسانی و هنر را به صورت کتبی به دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق اعلام نماید. تصمیم‌گیری نهایی در این مورد برعهده کارگروه وزارتی اخلاق است.

۲-۱-۵- هر مؤسسه‌ای که دارای «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» مستقل باشد، می‌تواند نسبت به تشکیل «کمیته تخصصی اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی» یا «کمیته تخصصی ایمنی زیستی و استانداردهای آزمایشگاهی» در منطقه جغرافیایی تحت پوشش خود، اقدام نماید. در کارگروه‌هایی که امکان تشکیل کمیته‌های تخصصی مذکور وجود ندارد، کمیته‌های اخلاق تحت پوشش کارگروه اخلاق در پژوهش

مؤسسه مذکور، می‌توانند به بررسی و تأیید طرح‌نامه/پایان‌نامه‌های مرتبط اقدام کنند.

۲-۵- کمیته تخصصی اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی

- ۱-۲-۵- شرح وظایف «کمیته تخصصی اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی» به شرح زیر است:
 - بررسی و تصویب طرح‌نامه‌ها از نظر رعایت اصول اخلاق در پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی؛
 - نظارت مستمر بر حسن اجرای طرح‌نامه‌های مرتبط با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با راهنماها و دستورالعمل‌های کارگروه وزارت و منطبق با مندرجات طرح‌نامه مصوب؛
 - نظارت بر رعایت استانداردهای اخلاقی در تمامی مراحل تولید، تکثیر، نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی؛
 - برگزاری دوره‌های آموزشی مرتبط برای اعضای کارگروه/کمیته‌های اخلاق، پژوهشگران، کارکنان مراکز حیوانات آزمایشگاهی و سایر افراد ذی‌ربط؛
 - صدور یا لغو «مجوز کار با حیوانات آزمایشگاهی» برای افراد دخیل در کار با حیوانات آزمایشگاهی.
- ۲-۲-۵- کمیته تخصصی اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی، دارای پنج عضو به شرح زیر است:
 - رئیس کمیته که یکی از اعضای هیأت علمی با سابقه بیش از ۱۰ سال تجربه کار با حیوانات آزمایشگاهی است و با معرفی دبیر کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه و حکم رئیس مؤسسه ذی‌ربط منصوب می‌شود؛
 - یک دامپزشک (ترجیحاً متخصص جراحی دامپزشکی یا متخصص بیهوشی دامپزشکی) که در زمینه مسائل مربوط به حیوانات آزمایشگاهی دارای تجربه بوده یا در کوتاه‌مدت، به کسب دانش و مهارت لازم قادر باشد؛
 - یک نفر به عنوان نماینده جامعه، ترجیحاً فرد فعال حمایت از حیوانات که در طی دوره اشتغال یا دوره تحصیل خود، از حیوانات در امور علمی استفاده نکرده باشد (در صورتی که این فرد از نهادهای حامی حیوانات انتخاب شود، وی در کمیته به عنوان نماینده نهاد مذکور شناخته نمی‌شود بلکه باید نگرش عموم جامعه را به کمیته تخصصی ارائه نماید)؛
 - یک نفر پژوهشگر با مدرک دکتری تخصصی با حداقل پنج سال تجربه پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی؛
 - یک نفر پژوهشگر با مدرک دکتری تخصصی بدون سابقه پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی، که دارای علاقه و تجربه درخصوص مسائل مربوط به رفاه حیوانات باشد.
- تبصره: رئیس کمیته می‌تواند یک نفر را از میان اعضا به عنوان «دبیر کمیته تخصصی» انتخاب نماید.
- ۳-۲-۵- اعضای کمیته باید مفاد «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی در جمهوری اسلامی ایران» و سایر دستورالعمل‌های مرتبط را مراعات نمایند.

۴-۲-۵- نحوه تشکیل جلسات و همچنین نحوه بررسی طرح‌نامه‌ها در کمیته تخصصی مانند کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی است.

۵-۲-۵- کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه پس از تشکیل «کمیته تخصصی اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی»، لازم است که نسبت به آموزش اعضای کمیته مذکور از نظر شیوه داوری طرح‌نامه‌های مرتبط با حیوانات آزمایشگاهی و سایر دستورالعمل‌ها و راهنماهای مصوب کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، اقدام نماید.

۶-۲-۵- طرح‌نامه‌هایی که علاوه بر پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی، دارای مداخلات پژوهشی، روی انسان هستند، لازم است که در یک «کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش» نیز بررسی شده و تأییدیه دریافت نمایند. مصوبات «کمیته تخصصی اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی» باید در بخش توضیحات مصوبه صادر شده توسط «کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش» لحاظ شوند. شناسه اخلاق چنین طرح‌نامه‌هایی توسط دبیرخانه «کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش» ذی‌ربط از طریق «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» صادر می‌شود.

۳-۵- کمیته تخصصی ایمنی زیستی و استانداردهای آزمایشگاهی

۱-۳-۵- شرح وظایف «کمیته تخصصی ایمنی زیستی و استانداردهای آزمایشگاهی» به شرح زیر است:

- بررسی و تصویب طرح‌نامه‌ها از نظر رعایت اصول ایمنی زیستی و استانداردهای آزمایشگاهی؛
- نظارت مستمر بر حسن اجرای طرح‌نامه‌های مصوب از نظر رعایت استانداردهای ایمنی زیستی و آزمایشگاهی؛

- برگزاری دوره‌های آموزشی مرتبط برای اعضای کارگروه/کمیته اخلاق، پژوهشگران و سایر افراد ذی‌ربط.
۲-۳-۵- کمیته تخصصی ایمنی زیستی و استانداردهای آزمایشگاهی دارای پنج عضو به شرح زیر است:
- رئیس کمیته که یکی از اعضای هیأت علمی با سابقه بیش از ۱۰ سال پژوهش‌های مرتبط با حوزه ایمنی زیستی یا استانداردهای آزمایشگاهی است و با معرفی دبیر کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه و حکم رئیس مؤسسه ذی‌ربط منصوب می‌شود؛

- یک نفر متخصص یا آشنا به حوزه ایمنی زیستی یا استانداردهای آزمایشگاهی؛
- یک نفر به عنوان نماینده جامعه (ترجیحاً عضو سازمان‌های مردم‌نهاد دارای مجوز از حوزه محیط زیست)؛

- دو نفر پژوهشگر با تجربه حداقل پنج سال پژوهش‌های مرتبط با ایمنی زیستی و استانداردهای آزمایشگاهی.

تبصره: رئیس کمیته می‌تواند یک نفر را از میان اعضا به عنوان «دبیر کمیته تخصصی» منصوب نماید.

۳-۳-۵- نحوه تشکیل جلسات و همچنین نحوه بررسی طرح‌نامه‌ها در کمیته تخصصی مانند کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی است.

۴-۳-۵- کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه پس از تشکیل «کمیته ایمنی زیستی و استانداردهای آزمایشگاهی»، لازم است که نسبت به آموزش اعضای کمیته مذکور از نظر شیوه دآوری طرح‌نامه‌های مرتبط و سایر دستورالعمل‌ها و راهنماهای مصوب کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، اقدام نماید.

۵-۳-۵- طرح‌نامه‌هایی که علاوه بر پژوهش‌های مرتبط با ایمنی زیستی و استانداردهای آزمایشگاهی، دارای مداخلات پژوهشی بر روی انسان یا حیوانات آزمایشگاهی هستند، لازم است که بر حسب مورد در یک «کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش» یا یک «کمیته تخصصی اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی» نیز بررسی شده و با در نظر گرفتن مصوبات «کمیته ایمنی زیستی و استانداردهای آزمایشگاهی»، تأییدیه دریافت نمایند. شناسه اخلاق چنین طرح‌نامه‌هایی بر حسب مورد، توسط دبیرخانه «کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش» یا «کمیته تخصصی اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی» از طریق «سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» صادر می‌شود.

فصل ششم: رسیدگی به تخلفات پژوهشی

مقدمه

بر اساس ماده ۳ آیین‌نامه اجرایی قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی، «کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش» و «کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات» می‌توانند تخلفات پژوهشی را بررسی نمایند. کارگروه‌های مذکور می‌توانند پس از محرز شدن تخلفات پژوهشی، موضوع را برای پیگیری بر حسب مورد به مراجع ذی‌صلاح شامل هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اعضای هیأت علمی؛ هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری کارکنان؛ کمیته‌های انضباطی دانشجویان؛ سازمان‌های حرفه‌ای از جمله سازمان نظام پزشکی و نظام پرستاری؛ دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزشی یا تحقیقاتی، سازمان یا نهاد متبوع متخلف در داخل یا خارج از کشور؛ شورای عالی انقلاب فرهنگی؛ هیأت‌های گزینش استاد و دانشجو؛ هیأت‌های ممیزه دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی؛ هیأت‌های جذب اعضای هیأت علمی و قوه قضاییه ارجاع نمایند.

۱-۶- مصادیق تخلفات پژوهشی

۱-۱-۶- مصادیق تخلفات پژوهشی به سه گروه کلی شامل «تخلفات پیش از شروع پژوهش»، «تخلفات حین انجام پژوهش» و «تخلفات پس از پایان پژوهش» تقسیم می‌شوند. تخلفات «پیش از شروع پژوهش»،

عمدتاً در تدوین طرح‌نامه یا پروتکل پژوهش صورت می‌گیرند. «تخلفات حین انجام پژوهش» شامل نقض یا تخلف از مفاد راهنماهای اخلاقی عمومی و اختصاصی مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در حین اجرای پژوهش است. «تخلفات پس از پایان پژوهش» عمدتاً در حین انتشار نتایج رخ می‌دهند. تبصره: مصادیق تخلفات پژوهشی علاوه بر موارد تصریح شده در این دستورالعمل، شامل تخطی از تمامی «دستورالعمل‌ها، آیین‌نامه‌ها و بخشنامه‌های کشوری مرتبط با اخلاق در پژوهش» و «راهنماهای عمومی و اختصاصی اخلاق در پژوهش مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی» است.

۱-۲-۶- مصادیق تخلفات پیش از شروع پژوهش، شامل موارد مذکور در راهنماها و دستورالعمل‌های مصوب کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش است. برخی از موارد به شرح زیر است:

۱-۲-۱-۶- عدم ثبت طرح‌نامه پژوهش (با هر عنوان از جمله طرح، طرح تحقیقاتی، پژوهش، مطالعه، پایان‌نامه و مانند آن‌ها) در مؤسسه مربوطه؛

۱-۲-۲-۶- عدم اخذ تأییدیه و شناسه اخلاق در پژوهش؛

۱-۲-۳-۶- عدم ثبت کارآزمایی‌های بالینی در سامانه «مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران»؛

۱-۲-۴-۶- عدم اخذ مجوزهای لازم از سازمان غذا و دارو برای طرح‌هایی که طبق مقررات نیازمند اخذ مجوز از این سازمان هستند (مانند مطالعات بالینی مرتبط با داروها و ارزیابی بالینی وسایل پزشکی)؛

۱-۲-۵-۶- استفاده از ایده‌های پژوهشی سایرین بدون رعایت حقوق مالکیت فکری؛

۱-۲-۶-۶- عدم رعایت مقررات، ضوابط اداری و راهنماهای اخلاقی در انتخاب حامی مالی یا انعقاد قراردادهای مربوطه؛

۱-۲-۷-۶- عدم رعایت موازین اخلاق نشر در تهیه طرح‌نامه پژوهش؛

۱-۲-۸-۶- عدم آشکارسازی اسامی حمایت‌کنندگان پژوهش؛

۱-۲-۹-۶- عدم آشکارسازی یا عدم اعلام هر گونه تعارض یا اشتراک منافع توسط ذی‌نفعان از جمله پژوهشگر اصلی، همکاران پژوهش و اعضای کارگروه/کمیته اخلاق؛

۱-۲-۱۰-۶- عدم پاسخ‌گویی به درخواست‌های کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش (درخواست‌های پیش از شروع پژوهش).

۱-۳-۶- مصادیق تخلفات حین انجام پژوهش، شامل موارد مذکور در راهنماها و دستورالعمل‌های مصوب کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش است. برخی از موارد به شرح زیر است:

۱-۳-۱-۶- عدم اخذ رضایت آگاهانه یا عدم اطمینان از درک صحیح اهداف و روش اجرای پژوهش توسط شرکت‌کنندگان در پژوهش؛

۱-۳-۲-۶- هر گونه پنهان‌کاری مانند عدم گزارش عوارض جانبی، مخاطرات و آسیب به شرکت‌کنندگان در حین اجرای پژوهش؛

۳-۱-۶- هر گونه نقض محرمانگی اطلاعات و افشای داده‌ها و اطلاعات مربوط به شرکت کنندگان در پژوهش؛

۴-۱-۶- عدم پابندی به مندرجات طرح‌نامه و عدم کسب موافقت مجدد از کارگروه/کمیته اخلاق در صورت انجام هر گونه تغییر در طرح‌نامه، مانند تغییر پژوهشگر اصلی یا همکاران، اهداف پژوهش، روش‌شناسی پژوهش، روش اجرا، میزان حمایت‌های مالی، حامیان مالی و بروز مصادیقی از تعارض یا اشتراک منافع؛

۵-۱-۶- انجام کارآزمایی بالینی (مداخله روی بیماران) بدون هماهنگی با پزشک معالج؛

۶-۱-۶- تحمیل هزینه‌های مالی به شرکت کنندگان در پژوهش و شرکت‌های بیمه؛

۷-۱-۶- نقض یا تخلف از مفاد راهنماهای عمومی و اختصاصی اخلاق در پژوهش (مصوب وزارت)؛

۸-۱-۶- دریافت خدمات غیر متعارف از شرکت‌ها و مؤسسات، به نحوی که برون‌سپاری فعالیت‌های مذکور به شخص ثالث خارج از گروه پژوهش در ازای پرداخت حق الزحمه و مانند آن؛ بر اساس عرف علمی متخصصان آن رشته علمی، غیرموجه باشد؛

۹-۱-۶- عدم پاسخ‌گویی به درخواست‌های کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش (درخواست‌های حین انجام پژوهش).

۴-۱-۶- مصادیق تخلفات پس از پایان پژوهش، شامل مصادیق مذکور در «راهنمای اخلاق در انتشار آثار پژوهشی» است. برخی از موارد به شرح زیر است:

۱-۴-۱-۶- جعل داده‌ها که شامل ساخت، ثبت و انتشار داده‌ها یا نتایج یک پژوهش است، به‌صورتی که تمام یا بخشی از داده‌ها یا نتایج مذکور اصلاً وجود نداشته‌اند؛

۲-۴-۱-۶- تحریف داده‌ها و دستکاری داده‌ها که شامل تغییر یا حذف بخشی از داده‌ها، تصاویر، نمودارها، جداول، روش‌شناسی پژوهش، روش اجرا، تجهیزات و مواد مورد استفاده در پژوهش و یافته‌های پژوهش است؛ به‌طوری که واقعیات اجرای پژوهش و یافته‌های واقعی پژوهش با مندرجات طرح‌نامه، منطبق نباشد؛

۳-۴-۱-۶- سرقت ادبی که شامل کپی کردن کامل یا بخشی از دست‌نوشته، مقاله یا طرح‌نامه خود یا فردی دیگر، بدون استناد و ارجاع مناسب به صاحب یا مالک معنوی آن است؛

۴-۴-۱-۶- جعل و دستکاری اسامی نویسندگان که شامل حذف نام فرد یا افراد حائز شرایط «حق نویسندگی» از فهرست اسامی نویسندگان، اضافه کردن نام فرد یا افراد فاقد شرایط حق نویسندگی به عنوان نویسنده و انتشار نتایج پژوهش، بدون ذکر مشخصات مشارکت کنندگان در نوشته علمی یا مقاله است؛

۵-۴-۱-۶- دستکاری در ارجاعات اثر پژوهشی که شامل ارجاع به آثار پژوهشی خود و دیگران، بدون توجیه علمی است که معمولاً با انگیزه افزایش ارجاعات و شاخص‌های مربوطه انجام می‌شود.

اجبار نویسندگان مقالات توسط سردبیران یا داوران مجلات علمی به دستکاری در ارجاعات، شامل این بند است؛

- ۶-۴-۱-۶- دستکاری در مراحل داوری اثر پژوهشی از جمله معرفی داوران جعلی؛
- ۶-۴-۱-۷- انتشار هم‌پوشان نتایج پژوهش به نحوی که بخشی یا تمامی یک اثر پژوهشی، بدون رعایت استانداردهای مربوطه، در اثر پژوهشی دیگری منتشر شده باشد؛
- ۶-۴-۱-۸- انتشار برشی نتایج پژوهش در چند مقاله مجزا، در شرایطی که به لحاظ عرف رشته علمی مربوطه، نتایج پژوهش می‌تواند در تعداد مقالات کمتری منتشر شود؛
- ۶-۴-۱-۹- دریافت خدمات غیر متعارف از شرکت‌ها و مؤسسات، به نحوی که برون‌سپاری فعالیت‌های مذکور به شخص ثالث خارج از گروه پژوهش در ازای پرداخت حق الزحمه و مانند آن، بر اساس عرف علمی متخصصان آن رشته علمی، غیرموجه باشد؛
- ۶-۴-۱-۱۰- عدم پاسخگویی به درخواست‌های کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش (درخواست‌های پس از پایان پژوهش).

۶-۲- بررسی تخلفات پژوهشی در کارگروه اخلاق در پژوهش

- ۶-۲-۱- دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش موظف است که تمامی گزارش‌ها و شکایات مربوط به تخلفات پژوهشی را دریافت کرده و پس از ثبت آن‌ها، رسید ارائه دهد.
- تبصره ۱: تمامی گزارش‌ها و شکایات باید به صورت مکتوب و با امضای گزارش‌دهنده یا شاکی، با هویت مشخص، همراه مستندات مربوطه ارائه شوند.
- تبصره ۲: در صورتی که پرونده ارتکاب تخلف پژوهشی به چند نفر از مؤسسات مختلف مربوط باشد، آنگاه دبیر کارگروه اخلاق در پژوهش ذی‌ربط، مکلف است که نسخه‌ای از تصویر گزارش یا شکایت مربوطه را طی مدت یک هفته به مؤسسه متبوع مدعی علیه (شخصی که علیه وی شکایت شده)، به منظور رسیدگی مطابق این دستورالعمل، ارسال نماید.
- ۶-۲-۲- دبیر کارگروه موظف است که پس از بررسی و کارشناسی مقدماتی، پرونده را برای رسیدگی در جلسه «کارگروه اخلاق در پژوهش» مطرح کند.
- ۶-۲-۳- کارگروه اخلاق در پژوهش، ضمن بررسی پرونده (و در صورت لزوم ارجاع امر به کارشناس متخصص به انتخاب کارگروه) مکلف است که در صورت وجود شواهد کافی مبنی بر ارتکاب تخلف، موضوع را با رعایت حریم خصوصی به مدعی علیه اطلاع دهد. در صورت درخواست مدعی علیه، تصویری از گزارش یا شکایت ثبت شده به انضمام نظریه کارشناس پرونده، در اختیار وی قرار خواهد گرفت.
- ۶-۲-۴- شیوه اطلاع‌رسانی موضوع ارتکاب تخلف به مدعی علیه به شرح زیر است:

- درخصوص اعضای هیأت علمی و کارکنان مؤسسه؛ از طریق اتوماسیون اداری (به شرطی که اتوماسیون، امکان ارسال محرمانه داشته باشد)؛
- درخصوص دانشجویان مؤسسه؛ دعوت از دانشجو مطابق ضوابط مندرج دستورالعمل و شیوه‌نامه‌های اجرایی و آیین‌نامه انضباطی دانشجویان؛
- درخصوص دانشجویان، اعضای هیأت علمی و کارکنان سایر مؤسسات؛ از طریق دبیرخانه مرکزی مؤسسه مربوطه (طبق ضوابط مندرج در این دستورالعمل)؛
- درخصوص تخلفات مربوط به دوره دانشجویی دانش‌آموختگان؛ بر حسب نظر کارگروه اخلاق در پژوهش.
- ۵-۲-۶- مدعی علیه موظف است که طی مدت بیست روز از تاریخ اطلاع از موضوع ارتکاب تخلف، دفاعیات خود را به صورت مکتوب به کارگروه ارائه دهد؛ در غیر این صورت، کارگروه به پیگیری و رسیدگی موظف است.
- تبصره: در صورت درخواست مدعی علیه، دفاعیات وی می‌تواند به صورت شفاهی در طی مهلت فوق‌الذکر، به اطلاع کارگروه برسد.
- ۶-۲-۶- کارگروه اخلاق در پژوهش مکلف است که در طی مدت «حداکثر سه ماه» پرونده‌های دریافتی را بررسی و تعیین تکلیف کند.
- ۷-۲-۶- دبیر کارگروه اخلاق در پژوهش مکلف است که در طی مدت یک هفته پس از تنظیم صورت جلسه نهایی، نظر کارگروه را همراه پرونده به مراجع پیش‌بینی شده در تبصره ۶ ماده واحده قانون ارسال کند.
- تبصره: در صورت درخواست مدعی علیه، تصویر گزارش نهایی کارگروه در اختیار وی قرار خواهد گرفت.
- ۸-۲-۶- مؤسساتی که در ساختار سازمانی خود فاقد هیأت‌های انتظامی اعضای هیأت علمی، رسیدگی به تخلفات اداری و کمیته انضباطی دانشجویان هستند، در صورت دریافت شکایت یا گزارش ارتکاب تخلف پژوهشی، مکلف هستند که گزارش ارتکاب تخلف پژوهشی را به مراجع ذیصلاحی که طبق مقررات آن مؤسسات، می‌توانند به تخلفات پژوهشی رسیدگی کنند، ارجاع دهند.

۳-۶- نحوه رسیدگی به تخلف پژوهشی

- ۱-۳-۶- رسیدگی به تخلف پژوهشی با درخواست هر شخص حقیقی و حقوقی امکان‌پذیر است. این درخواست باید به صورت مکتوب به دبیرخانه کارگروه ذیصلاح اعلام شود.
- تبصره ۱: در مواردی که شکایت مربوط به تخلفات پژوهشی، مستقیماً به «هیئت بدوی رسیدگی به تخلفات انتظامی اعضای هیأت علمی» واصل شود، آنگاه طبق ماده ۱۲ آیین‌نامه قانون مقررات انتظامی اعضای هیأت علمی، لازم است که موضوع به کارگروه اخلاق ذی ربط ارجاع شود.
- تبصره ۲: هر گاه مدعی علیه (شخصی که علیه وی شکایت شده)، در زمان انجام تخلف در عضویت

مؤسسه‌ای نبوده یا بازنشسته شده باشد، آنگاه شکایت باید به «مؤسسه محل خدمت وی در زمان اقامه شکایت»، اعلام شود. هر گاه مدعی علیه در عضویت مؤسسه‌ای نباشد، شکایت باید به «مؤسسه محل خدمت شخص شاکی»، اعلام شود. هر گاه مدعی (شخص شاکی) در عضویت مؤسسه‌ای نباشد، شکایت باید به مؤسسه محل اقامت مدعی علیه اعلام شده و هر گاه مدعی علیه مقیم ایران نباشد، شکایت می‌تواند به مؤسسه محل اقامت مدعی ارسال گردد. هر گاه هیچ یک از موارد فوق مصداق نداشته باشد، شکایت می‌تواند توسط «دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش» دریافت شده و به یکی از کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات ارجاع شود.

تبصره ۳: در موارد تعدد تخلف پژوهشی، تا پیش از شروع رسیدگی، مرجع ذی‌صلاح برای رسیدگی به تخلف، بر اساس آخرین تخلف تعیین می‌گردد.

۲-۳-۶- شاکی باید تا حد امکان ضمن ارائه مستندات مکتوب از تخلف، اطلاعات لازم را از جمله «مشخصات هویتی و اطلاعات تماس خود و مدعی علیه و شهود و مطلعان احتمالی» و همچنین سایر شواهد را به گزارش تخلف، ضمیمه کند.

تبصره: در صورتی که شاکی از اعضای حقیقی کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه باشد، پرونده برای رسیدگی باید به کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش ارسال شود.

۳-۳-۶- کارگروه اخلاق در پژوهش باید برای هر گزارش تخلف واصله، یک پرونده تشکیل داده و تمام مدارک مربوطه را در آن قرار دهد. این پرونده در رده «محرمانه» بوده و باید در حد اعلاهی محرمانگی تا انتهای رسیدگی به تخلف و پس از آن، حفظ شود.

۴-۳-۶- کارگروه اخلاق در پژوهش مکلف است که در بدو رسیدگی به تخلف، حقوق فردی و مراحل بررسی را به مدعی علیه توضیح دهد.

۵-۳-۶- پس از ثبت شکایت در دبیرخانه کارگروه اخلاق، تصمیم‌گیری در جلسه رسمی کارگروه اخلاق در پژوهش، انجام می‌شود.

تبصره: مراحل اولیه رسیدگی به تخلف، از جمله اخذ نظر کارشناسی «کارشناسان مورد تأیید کارگروه اخلاق» و «ضابطان پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» و همچنین «دعوت از مدعی علیه به هدف طرح موضوع و اخذ پاسخ‌ها و توضیحات مربوطه»، می‌تواند قبل از طرح شکایت در کارگروه اخلاق، توسط دبیر کارگروه انجام پذیرد.

۶-۳-۶- بر اساس اصول قانونی امنیت و مصونیت شهروندان و منع تجسس؛ «اعضای کارگروه اخلاق»، «کارشناسان مدعو» و «ضابطان پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» به هیچ عنوان مجاز نیستند که در زندگی خصوصی مدعی علیه تجسس کنند و تحقیقاتی انجام دهند که به خدشه‌دار شدن آبروی وی منجر شود. آشکارسازی اطلاعات و شواهد نیز باید در حداقل ممکن و فقط برای افراد دخیل در فرایند

رسیدگی به تخلف و در حد رفع نیاز باشد.

۷-۳-۶- در راستای رسیدگی بهتر و وضوح بیشتر، رئیس کارگروه اخلاق می‌تواند فرد یا افرادی را از درون مؤسسه یا سایر مراکز علمی برای شرکت در جلسات کارگروه اخلاق یا همکاری در رسیدگی به تخلف و اعلام نظر دعوت نماید.

۸-۳-۶- اسامی «اعضای کارگروه اخلاق»، «کارشناسان مدعو» و «ضابطان پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» باید به صورت عمومی اطلاع‌رسانی شود. در صورتی که شاکی یا مدعی علیه با ارائه مدارک کافی هر گونه تعارض منافع با هر یک از «اعضای کارگروه اخلاق»، «کارشناسان مدعو» و «ضابطان پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» را اعلام نماید، آنگاه موضوع توسط کارگروه اخلاق در پژوهش بررسی شده و تصمیم‌گیری خواهد شد. کارگروه اخلاق در صورت تأیید تعارض منافع، باید برای انتخاب فرد جایگزین، اقدام نماید. در مصوبات باید به نحوه مدیریت تعارض منافع اشاره شود.

۹-۳-۶- هر یک از «اعضای کارگروه اخلاق»، «کارشناسان مدعو» یا «ضابطان پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» باید هر گونه تعارض منافع را به رئیس کارگروه اخلاق اطلاع دهند. مراتب عدم تعارض منافع باید قبل از شروع بررسی، توسط خود اعضا به صورت کتبی ثبت و امضا گردد.

۱۰-۳-۶- کارشناسان و «ضابطان پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» می‌توانند با شاکی و مدعی علیه جداگانه مصاحبه نمایند و تمام گزارشات، شواهد و مدارک مرتبط را به دقت ارزیابی کرده و سپس نتیجه را به دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مربوطه اعلام نمایند.

۱۱-۳-۶- مدعی علیه در مراحل رسیدگی به تخلف باید بتواند اطلاعات، شواهد یا مدارک مورد نیاز را ارائه دهد و در خصوص اظهارات شهود و گزارش‌های مربوطه، کسب اطلاع نماید و همچنین باید بتواند سؤال پرسد و اظهار نظر نماید و از خود دفاع کند.

تبصره ۱: مدعی علیه می‌تواند درخواست کند تا در جلسات کارگروه اخلاق در پژوهش، برای دفاع از خود حضور یابد.

تبصره ۲: کارگروه اخلاق در پژوهش، در صورت عدم پاسخ یا عدم حضور مدعی علیه در جلسات، می‌تواند نظریه کارشناسی خود را با استناد به دلایل و مستندات موجود، صادر نماید.

۱۲-۳-۶- شاکی و مدعی علیه می‌توانند وکیل قانونی و مشاور اختیار نمایند. در صورت ارائه وکالت‌نامه رسمی، وکیل می‌تواند به جای موکل یا به همراه وی، در جلسات رسیدگی به تخلف، شرکت کرده و ابلاغ‌ها را به نشانی خود، درخواست کند. کارگروه اخلاق در پژوهش، در صورت نیاز می‌تواند طرفین دعوا را نیز به جلسه رسیدگی دعوت نماید.

۱۳-۳-۶- پرونده رسیدگی به هر شکایت باید شامل نوع تخلف پژوهشی؛ اظهارنظرات درباره تخلف؛ جزئیات اقداماتی که برای رسیدگی به تخلف صورت گرفته؛ مدارک، شواهد و دلایلی که برای رسیدگی به تخلف

استفاده یا به آن‌ها استناد شده؛ مشروح دفاعیات و اعتراض‌های مدعی علیه و دفاعیات وکیل وی و جزئیات تمامی مساعدت‌ها و کمک‌هایی باشد که این فرد از منابع مختلف برای انجام پژوهش دریافت نموده است.

۴-۶- اصول رسیدگی به تخلف پژوهشی

۴-۶-۱ اصول کلی حاکم بر رسیدگی به تخلفات پژوهشی عبارت‌اند از: رسیدگی منصفانه به تخلفات پژوهشی و برابری طرفین دعوا (حقوق همه افراد و اعضای درگیر باید در نظر گرفته شود و هر فرد باید در تمام مراحل رسیدگی، انصاف و بی‌طرفی را رعایت نماید. مقررات نباید برای هیچ یک از طرفین دعوا از نظر رنگ پوست، دین، مذهب، عقیده و جنس تبعیض‌آمیز باشد و قواعد رسیدگی باید غیرمحلی، غیرسیاسی و فرا ماهوی باشد؛ اصل برائت (اصل برائت ناظر بر تمامی مسئولیت‌های مدنی و کیفری و انتظامی است)؛ حق دسترسی برابر به مراجع اختصاصی غیرقضایی؛ اصل انجام رسیدگی در موعد و مهلت مقرر؛ حق برخورداری مدعی علیه از زمان و امکانات کافی برای آماده‌سازی دفاع؛ حق بر تجدید نظرخواهی؛ ارائه استدلال‌ات و استنادات قانونی برای تصمیمات اتخاذ شده؛ ارائه اطلاعات مهم مربوط به آیین رسیدگی (نهاد رسیدگی‌کننده باید برای رسیدگی خود دارای مقررات ویژه باشد و اصحاب دعوا فرصت مناسب داشته باشند که وضعیت خود را با الزامات خاص نهاد رسیدگی‌کننده، تطبیق دهند)؛ حق عدم اجبار به شهادت یا اقرار به تخلف؛ حق احضار و سؤال از شهود؛ حق آگاه شدن فوری مدعی علیه از اتهام و حق آگاه شدن از حقوق خود.

۴-۶-۲ حد اعلا‌ی محرمانگی باید در تمام مراحل رسیدگی، تنظیم و ارائه گزارش به کارگروه اخلاق در پژوهش رعایت شود. رئیس کارگروه اخلاق در راستای جلوگیری از آشکارسازی اطلاعات، باید تعهدنامه رسمی از همه افراد دخیل در روند بررسی تخلف از جمله کارشناسان و پرسنل اداری اخذ نماید. اصول رازداری باید به طور کامل برای تمامی شهود نیز رعایت شود.

تبصره ۱: هیچ شخصی به جز افرادی که در این دستورالعمل تصریح شده است، نباید شاکی یا مدعی علیه را بشناسد یا از ادعای مربوطه مطلع شود. فقط دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش در صورت ضرورت می‌تواند برای تکمیل مراحل رسیدگی، حداقل اطلاعات مورد نیاز را در اختیار شخص ثالث قرار دهد. اطلاع‌رسانی به شخص ثالث باید با توجه به رعایت حد اعلا‌ی محرمانگی باشد و شخص ثالث باید نسبت به اصل رازداری توجیه شده باشد. همه اطلاعات، شواهد و مستندات رسیدگی در «طبقه‌بندی محرمانه» قرار دارند و رئیس کارگروه اخلاق باید برای اطمینان از این اصل، اقدامات لازم را انجام دهد.

تبصره ۲: نگهداری اسناد محرمانه مربوط به تخلفات پژوهشی، بر اساس آیین‌نامه طرز نگهداری اسناد سری و محرمانه دولتی مصوب ۱۳۵۴/۱۰/۲ هیأت وزیران است.

۴-۶-۳ هیچ شخص حقیقی یا حقوقی نباید به هیچ وجه در صدد تلافی نسبت به طرفین دعوا، شهود، اعضای کارگروه اخلاق، کارشناسان مدعو یا «ضابطان پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» برآید.

هر گونه تخلف از این اصل باید به مراجع ذی صلاح گزارش گردد.

۴-۴-۶- هر گاه پس از رسیدگی، وقوع تخلف مدعی علیه احراز نشود، آنگاه باید از وی به طور کامل حمایت شود. همه افراد دخیل در روند رسیدگی به تخلف، شامل «اعضای کارگروه اخلاق»، «کارشناسان مدعو»، «ضابطان پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» و سایرین باید بکوشند تا حقوق، منصب، شغل و آبروی شاکی و مدعی علیه تهدید نشود. کارگروه اخلاق در پژوهش، مسئول حفظ آبروی افراد در طی رسیدگی به تخلف است. در صورت عدم احراز تخلف، باید تلاش لازم صورت پذیرد تا خسارت‌های مادی و معنوی وارده به مدعی علیه جبران شود و اقدامات لازم برای اعاده حیثیت وی صورت گیرد. مؤسسه ذی ربط نیز باید در حد توان برای جبران این خسارت‌های مادی و معنوی تلاش نماید.

۴-۴-۶- اگر در هر مرحله از رسیدگی، ثابت شود که شاکی صداقت نداشته و قصد آزار مدعی علیه را داشته است، آنگاه کارگروه اخلاق باید موضوع را به مراجع ذی صلاح ارجاع دهد. بدیهی است حقوق زیان دیده، برای مراجعه به مرجع قانونی محفوظ است.

۵-۶- بررسی تخلف پژوهشی و صدور نظریه

۵-۶-۱- کارگروه اخلاق پس از وصول شکایت، باید حداکثر طی دو هفته پس از وصول شکایت، موضوع را در جلسه بررسی کرده و نظریه خود را «حداکثر سه ماه» پس از تاریخ وصول شکایت، با ذکر دلایل و به صورت متقن صادر نماید. نظریه کارگروه اخلاق در پژوهش، بعد از نهایی شدن می‌تواند مبنای صدور احکام انتظامی توسط مراجع ذی صلاح قرار گیرد.

تبصره: دبیر کارگروه اخلاق در پژوهش مربوطه موظف است، حداکثر ظرف مدت یک هفته نظر کارگروه را در اختیار اشخاص ذی نفع (شاکی و مدعی علیه) قرار دهد.

۵-۶-۲- هر یک از اشخاص حقیقی یا حقوقی ذی نفع می‌تواند حداکثر طی دو هفته پس از دریافت نظریه کارگروه اخلاق، درخواست خود را مبنی بر رسیدگی مجدد به صورت مکتوب به دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق ارائه نماید تا نسبت به رسیدگی مجدد و صدور نظریه نهایی اقدام گردد.

۵-۶-۳- در نظریه کارگروه اخلاق باید پس از ذکر مشخصات دقیق طرفین دعوا و وکلا، خلاصه‌ای از موضوع و موارد مطروحه، احراز تخلف و نوع یا عدم احراز آن تصریح گردد. همچنین، کارگروه اخلاق در نظر کارشناسی خود، درباره نوع، تعداد، تکرار، موقعیت مرتکب، انگیزه ارتکاب تخلف، عمدی یا سهوی بودن، تأثیر آن بر افراد شرکت‌کننده در پژوهش و خدشه بر اعتماد عمومی نیز اظهار نظر خواهد کرد.

۵-۶-۴- کارگروه اخلاق در صورت احراز تخلف بر اساس نوع، دفعات و مراتب تخلف، می‌تواند علاوه بر اعلام نظریه خود به مراجع ذی صلاح، نسبت به برخی پیشنهادها به مؤسسه ذی ربط مانند «انتصاب ناظر مستقیم بر فعالیت‌های پژوهشی فرد متخلف برای مدت معین» یا «خارج کردن مقاله یا مقالات حاصل از

تخلف یا منتج به تخلف، از مجله و اعلام مراتب در همان مجله» یا «توقف ارتقای عضو هیأت علمی» یا «تکرار پایان‌نامه دانشجویی» اقدام نماید و برحسب مورد، موضوع جرمه مذکور را به سایر مراجع از جمله مراجع قضایی، انتظامی و حرفه‌ای ارسال و نتیجه را پیگیری کند.

۵-۵-۶- نظریه کارگروه اخلاق پس از نهایی شدن و احراز وقوع تخلف پژوهشی، به منظور اتخاذ تصمیم و صدور رأی به مراجع زیر اعلام خواهد شد:

- در مورد اعضای هیأت علمی دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی تابعه؛ به هیأت بدوی رسیدگی به تخلفات انتظامی اعضای هیأت علمی به استناد بند ۳ ماده ۱۱ آیین‌نامه اجرایی قانون مقررات انتظامی هیأت علمی مصوب ۱۳۶۵/۵/۵؛

- در مورد کارمندان دستگاه‌های اجرایی؛ به هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری به استناد ماده ۱۵ آیین‌نامه اجرایی قانون رسیدگی به تخلفات اداری مصوب ۱۳۷۳/۷/۲۷؛

- در مورد دانشجویان؛ به کمیته‌های انضباطی به استناد تبصره ۳ ماده ۱۲ مصوبه شورای عالی انقلاب فرهنگی با عنوان «تکمیل آیین‌نامه انضباطی دانشجویان» مصوب ۱۳۷۶/۶/۱۴.

تبصره: همه مراجع انضباطی و انتظامی مربوطه مکلف هستند که پس از صدور رأی در مورد پرونده‌های موضوع این دستورالعمل، تصویر رأی مراحل مختلف بدوی، تجدید نظر و رأی نهایی را به افراد ذی‌نفع و کارگروه اخلاق در پژوهش مربوطه ارسال نمایند.

۶-۵-۶- تمامی کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسه موظف هستند که پس از صدور رأی نهایی توسط مراجع ذی‌صلاح، رأی مذکور را به دبیرخانه کارگروه وزارتی اعلام نمایند و همچنین تصویر پرونده‌ها و نظریه‌های مربوط به تخلفات پژوهشی را به دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش ارسال کنند تا در آنجا ثبت شوند.

تبصره: طبق رأی نهایی، چنانچه وقوع سایر جرائم (غیر از موارد ذکر شده در قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی) نیز محرز شده باشد، آنگاه کارگروه وزارتی باید موضوع را به مراجع قضایی اطلاع دهد.

۶-۶- سایر مقررات رسیدگی به تخلف پژوهشی

۱-۶-۶- به تخلفات پژوهشی افرادی که در هنگام ارائه شکایت در زمره رؤسا، معاونان و اعضای هیأت رئیسه و اعضای هیأت امنای دانشگاه‌ها؛ اعضای پیوسته فرهنگستان علوم پزشکی؛ اعضای کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات و شاغلان در نهادهای ستادی وزارت بهداشت باشند؛ طبق مقررات در «کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش» رسیدگی می‌شود.

تبصره ۱: در این موارد، شکایت واصله به کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، باید توسط رئیس کارگروه مذکور (همراه نامه اعلام عدم صلاحیت کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه برای رسیدگی به شکایت) به

کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش ارسال گردد.

تبصره ۲: تغییر سمت مدعی علیه، پس از وصول شکایت در دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش، تغییری در این صلاحیت ایجاد نمی‌کند.

تبصره ۳: هرگاه مدعی علیه قبل از صدور نظریه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، به یکی از سمت‌های موضوع این بند به صورت رسمی یا به عنوان سرپرست، منصوب شود، آنگاه پرونده برای «ادامه رسیدگی و صدور نظریه» باید به کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش ارجاع شود.

تبصره ۴: لازم است، قبل از انتصاب افراد به سمت‌های مدیریتی در مؤسسات و ستاد وزارت، بر حسب مورد از کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش یا کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، درخصوص سابقه تخلف پژوهشی افراد استعلام گردد.

۲-۶-۶- هیأت‌های ممیزه و جذب مؤسسات و هیأت ممیزه و جذب مرکزی وزارت متبوع، مکلف هستند که قبل از جذب یا ارتقای مرتبه اعضای هیأت علمی، بر حسب مورد از کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش یا کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، درخصوص سابقه تخلف پژوهشی افراد استعلام نمایند.

۳-۶-۶- هزینه‌های مربوط به رسیدگی به تخلفات پژوهشی، توسط معاونت‌های پژوهشی مؤسسات، با رعایت قوانین و مقررات مربوطه تأمین می‌شود.

۷-۶- چگونگی تعیین و فعالیت ضابطان پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی

مستند به حکم مندرج در تبصره (۴) ماده واحده قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی مصوب ۱۳۹۶/۰۶/۰۸ و در راستای اجرای ماده (۹) آیین‌نامه اجرایی قانون مزبور مصوب مردادماه ۱۳۹۷ هیأت وزیران، «افراد ذی صلاح» که وثاقت و مورد اعتماد بودن آنان بر اساس قوانین و مقررات تعیین صلاحیت شغلی کارکنان برحسب مورد، مورد تأیید «دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق» یا «کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مؤسسات» قرار گرفته باشد، پس از طی مراحل قانونی لازم مندرج در قوانین و مقررات جاری کشور از جمله قانون آیین دادرسی کیفری مصوب ۱۳۹۲ و آیین‌نامه اجرایی موضوع تبصره ۲ ماده ۳۰ این قانون (آیین‌نامه اجرایی احراز عنوان ضابط دادگستری مصوب شهریورماه ۱۳۹۸ ریاست قوه قضاییه)، تحت عنوان «ضابط خاص دادگستری» تعیین شده و در حدود صلاحیت‌های مربوطه انجام وظیفه می‌نمایند. ضابط خاص دادگستری در این دستورالعمل تحت عنوان «ضابط پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» نامیده شده است.

۱-۷-۶- در اجرای این قانون و مطابق قانون آیین دادرسی کیفری مصوب ۱۳۹۲، افراد معرفی شده توسط کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسات و کارگروه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، پس از فراگیری مهارت‌های لازم و طی مراحل پیش‌بینی شده در قوه قضاییه می‌توانند به عنوان «ضابط پیشگیری و

مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» محسوب شوند.

۲-۷-۶- حدود صلاحیت «ضابط پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی»، عبارت از بازرسی از شرکت‌ها و مؤسسات ارائه‌دهنده خدمات پژوهشی، برای مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی است. تقلب در تهیه آثار علمی طبق ماده واحده قانون عبارت از «تهیه، عرضه یا واگذاری آثاری از قبیل طرح پژوهشی، پایان‌نامه/رساله، مقاله، کتاب، گزارش یا سایر آثار مکتوب یا ضبط‌شده پژوهشی-علمی یا هنری، اعم از الکترونیکی و غیرالکترونیکی توسط هر شخص حقیقی یا حقوقی به قصد انتفاع و به عنوان حرفه یا شغل، با هدف ارائه کل اثر یا بخشی از آن توسط دیگری به عنوان اثر خود» است. بر این اساس فعالیت ضابطان مذکور بیشتر معطوف به تخلفات شرکت‌ها و مسائل خارج از محدوده مؤسسه است.

تبصره: ارائه خدماتی که در حین تهیه آثار پژوهشی-علمی و هنری، انجام آن‌ها بر اساس عرف رشته تخصصی توسط شخص ثالث، متعارف تلقی می‌شود (مانند خدمات آزمایشگاهی، تایپ، ترجمه، تکثیر و ویراستاری اثر)، مشمول حکم مقرر در ماده واحده قانون نیست.

۳-۷-۶- «ضابطان پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» در دو سطح ضابطان سطح ملی و ضابطان سطح مؤسسه تعیین می‌شوند. فعالیت ضابطان و کشف جرائم موضوع «قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» زیر نظر دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش است. هر گونه ارتباط ضابطان با مراجع قضایی باید با هماهنگی دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش باشد.

تبصره ۱: ضابطان سطح ملی توسط دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش به دادستان کل کشور معرفی شده و پس از طی مراحل قانونی لازم، حکم «ضابط پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» و کارت ویژه دریافت می‌کنند.

تبصره ۲: ضابطان سطح مؤسسه پس از اخذ تأییدیه از دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش، توسط دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه به واحد حقوقی مؤسسه معرفی و نیز از طریق واحد حقوقی مذکور به دادستان شهر محل استقرار مؤسسه یا رئیس حوزه قضایی بخش مربوطه معرفی می‌شود و پس از طی مراحل قانونی لازم، حکم «ضابط پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» و کارت ویژه دریافت می‌کنند.

۴-۷-۶- حوزه بازرسی ضابطان «کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» در همان منطقه تحت پوشش مؤسسه مربوطه است. در صورت نیاز به انجام بازرسی در محل خارج از منطقه فوق، لازم است که این کار با هماهنگی «کارگروه اخلاق در پژوهش منطقه‌ای مربوطه» انجام شود. دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، مسئول نظارت بر فعالیت این ضابطان است. حوزه بازرسی ضابطان «کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش» شامل کل مناطق کشور است. دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش، مسئولیت نظارت بر فعالیت این ضابطان را به عهده دارد.

۵-۷-۶- کارت ویژه «ضابط پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی»، کارتی متحدالشکل، حاوی

عکس، هویت، شماره شناسایی اختصاصی، حوزه محل اشتغال و تاریخ صدور است که به دستور دادستان و امضای مقام مجاز سازمان متبوع (در این دستورالعمل برحسب مورد، امضای دبیر کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش یا دبیر کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه) صادر می‌شود و معرف آن است که صاحب کارت به انجام وظایف محوله به عنوان «ضابط پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» مجاز است. مدت اعتبار این کارت از تاریخ صدور، به مدت چهار سال است و تمدید آن بلامانع خواهد بود.

تبصره: برای تمدید کارت مذکور، دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش یا دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، برحسب مورد باید حداقل دو ماه قبل از انقضای اعتبار آن، به منظور درخواست تعویض یا تمدید اعتبار آن از مرجع صادرکننده اقدام نمایند. کارت مذکور در مواردی از قبیل فوت، بازنشستگی، اخراج، از دست دادن صلاحیت (حسب نظر سازمان متبوع) باید فوراً توسط سازمان متبوع اخذ شده و برای ابطال به مرجع قضایی مربوطه تحویل گردد.

۶-۷-۶- شرایط عمومی و نحوه عملکرد «ضابط پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» تابع قانون آیین دادرسی کیفری مصوب ۱۳۹۲ و آیین‌نامه اجرایی موضوع تبصره ۲ ماده ۳۰ این قانون تحت عنوان آیین‌نامه اجرایی احراز عنوان ضابط دادگستری مصوب شهریورماه ۱۳۹۸ ریاست قوه قضاییه است.

۶-۷-۷- مستند به صلاحیت مندرج در ماده (۹) آیین‌نامه اجرایی احراز عنوان ضابط دادگستری مصوب ۱۳۹۸ شرایط اختصاصی احراز جایگاه «ضابط پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» به شرح زیر تعیین می‌گردد:

- عدم وجود سوء پیشینه پژوهشی؛
- استخدام رسمی، پیمانی یا قراردادی در ستاد وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی یا دانشگاه‌ها و دانشکده‌های علوم پزشکی یا سایر مؤسسات تابعه؛
- حداقل ۵ سال سابقه کار در مؤسسات یا ستاد وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی؛
- حداقل مدرک کارشناسی ارشد؛
- آشنایی کامل به زبان انگلیسی؛
- گذراندن دوره کارآموزی و آموزشی اخلاق در پژوهش در دبیرخانه کارگروه وزارتی؛
- گذراندن دوره آشنایی با منابع علمی در علوم پزشکی در مرکز توسعه و هماهنگی اطلاعات و انتشارات علمی یا واحدهای متناظر در دانشگاه‌های علوم پزشکی؛
- گذراندن دوره مربوطه زیر نظر مرجع قضایی.

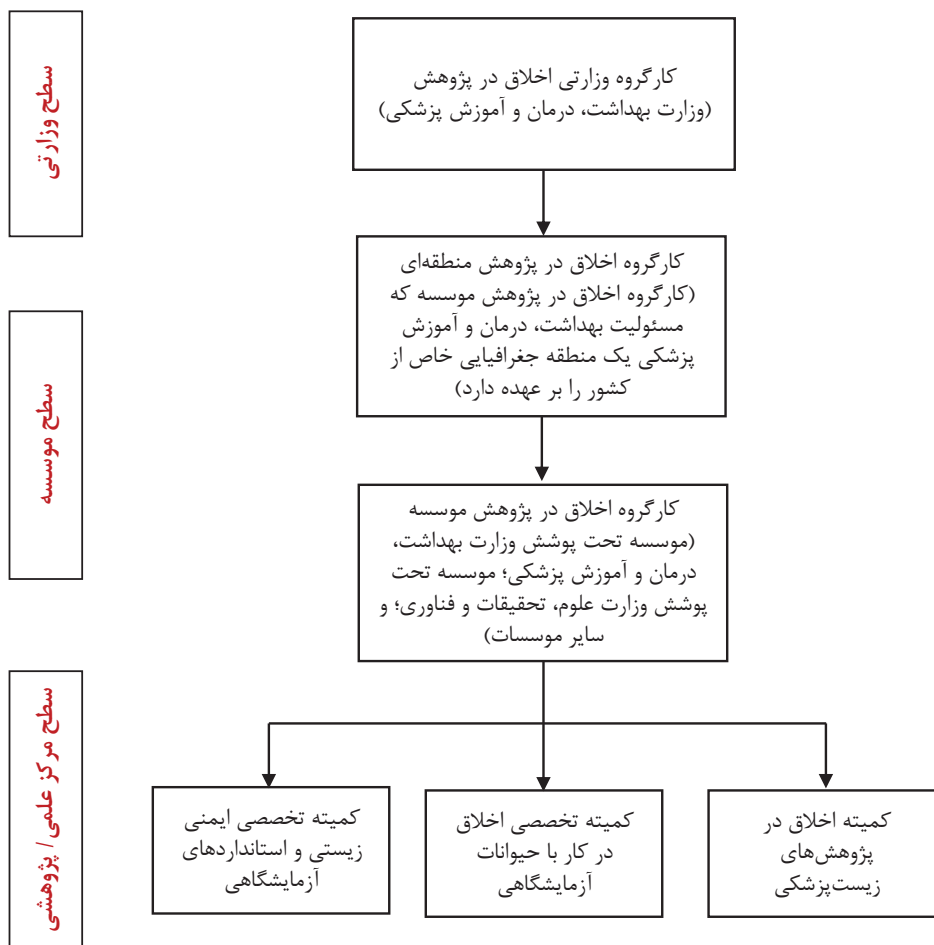
۶-۷-۸- سرفصل‌های دوره‌های آموزشی اختصاصی ضابطان مندرج در این دستورالعمل اعم از آموزش اولیه و آموزش حین خدمت، توسط کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش مستقر تدوین شده و برای انجام هماهنگی‌های لازم بر حسب مورد برای دادستان یا معاونت منابع انسانی قوه قضاییه، ارسال می‌گردد.

۶-۷-۹- «ضابطان پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» بر اساس وظایف صریح قانونی، موظف

هستند که گزارش فعالیت خود را به صورت دوره‌ای به دبیرخانه کارگروه اخلاق در پژوهش مربوطه ارائه دهند تا بر حسب مورد به دادستان عمومی و انقلاب حوزه قضایی شهرستان یا رئیس حوزه قضایی بخش ارسال شود.

پیوست‌ها

پیوست اول: ساختار سازمانی و سطوح کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش



نمودار ۱ - ساختار سازمانی و سطوح کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش در کشور ایران

۱۲	خراسان شمالی	خراسان شمالی - اسفراین	۲۸	مرکزی	اراک - ساوه - خمین
۱۳	خوزستان	آبادان - اهواز - دزفول - بهبهان - شوشتر	۲۹	هرمزگان	هرمزگان
۱۴	زنجان	زنجان	۳۰	همدان	همدان - اسدآباد
۱۵	سمنان	سمنان - شاهرود	۳۱	یزد	یزد
۱۶	سیستان و بلوچستان	ایران‌شهر - زاهدان - زابل	-	-	-

شکل ۱ - مناطق جغرافیایی تحت پوشش کارگروه‌های اخلاق در پژوهش منطقه‌ای ایران

پیوست سوم: اظهارنامه تعارض منافع اعضای کارگروه/ کمیته اخلاق در پژوهش

اظهارنامه تعارض منافع اعضای کارگروه وزارت‌ی اخلاق در پژوهش

هرگونه اشتراک یا تعارض منافع مادی یا معنوی «اعضای کارگروه وزارت‌ی اخلاق در پژوهش» با پژوهشگران، حمایت‌کننده مالی و سایر اجزای پژوهش، باید به‌طور واضح، مشخص شده و در مستندات مربوطه ثبت گردد لذا الزامی است که فرم «اظهارنامه تعارض منافع اعضا» در همه جلسات، بعد از قرائت دستور جلسه و پیش از شروع بررسی طرح‌نامه‌ها، توسط اعضا و مشاوران، تکمیل و امضا گردد. اعضای که دارای هر گونه تعارض یا اشتراک منافع باشند، به صلاح‌دید و نظر رئیس/ دبیر کارگروه می‌توانند «بدون حق رأی» در جلسه حضور داشته باشند.

عنوان طرح پژوهشی/ پایان‌نامه:					
تاریخ برگزاری جلسه:					
محل برگزاری جلسه:					
ردیف	مسئولیت *	نام و نام خانوادگی	تعارض منافع ندارم	تعارض منافع دارم	توضیحات
۱	رئیس (معاون تحقیقات و فناوری وزیر)				امضا
۲	معاون آموزشی وزیر				
۳	معاون حقوقی و امور مجلس وزیر				

۴	رئیس مرکز توسعه و هماهنگی اطلاعات و انتشارات علمی وزارت				
۵	عضو هیأت علمی رشته حقوق				
۶	صاحب نظر در حوزه اخلاق در پژوهش ۱				
۷	صاحب نظر در حوزه اخلاق در پژوهش ۲				
۸	عضو هیأت علمی صاحب نظر در امور پژوهشی ۱				
۹	عضو هیأت علمی صاحب نظر در امور پژوهشی ۲				
۱۰	اعضای مشاور (اسامی را در ردیف‌های جداگانه مشخص نمایید)				

* دبیر کارگروه وزارتی را در لیست مشخص نمایید. اگر دبیر فرد دیگری غیر از اعضای کمیته اخلاق است، لطفاً نام و نام خانوادگی وی را به لیست اضافه نمایید.

اظهارنامه تعارض منافع اعضای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

هر گونه اشتراک یا تعارض منافع مادی یا معنوی «اعضای کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه» با پژوهشگران، حمایت‌کننده مالی و سایر اجزای پژوهش، باید به طور واضح، مشخص شده و در مستندات مربوطه ثبت گردد لذا الزامی است که فرم «اظهارنامه تعارض منافع اعضا» در همه جلسات، بعد از قرائت دستور جلسه و پیش از شروع بررسی طرح‌نامه‌ها، توسط اعضا و مشاوران، تکمیل و امضا گردد. اعضای که دارای هر گونه تعارض یا اشتراک منافع باشند، به صلاح‌دید و نظر رئیس/دبیر کارگروه می‌توانند «بدون حق رأی» در جلسه حضور داشته باشند.

عنوان کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه:						
عنوان طرح پژوهشی/پایان نامه:						
تاریخ برگزاری جلسه:						
محل برگزاری جلسه:						
ردیف	مسئولیت	نام و نام خانوادگی	تعارض منافع ندارم	تعارض منافع دارم	توضیحات	امضا
۱	رئیس (رئیس مؤسسه)					
۲	دبیر (معاون پژوهش و فناوری مؤسسه)					
۳	معاون آموزشی مؤسسه / مدیر آموزشی / مدیر پژوهشی مؤسسه					
۴	صاحب نظر در حوزه اخلاق در پژوهش					
۵	عضو هیأت علمی رشته حقوق					
۶	نماینده جامعه علمی					
۷	عضو هیأت علمی صاحب نظر در امور پژوهشی ۱					
۸	عضو هیأت علمی صاحب نظر در امور پژوهشی ۲					
۹	عضو هیأت علمی صاحب نظر در امور پژوهشی ۳					
۱۰	روحانی آشنا به فقه و اخلاق زیست‌پزشکی					
۱۱	متخصص اپیدمیولوژی یا صاحب نظر در روش شناسی پژوهش					
۱۲	سایر اعضای مشاور (اسامی را در ردیف‌های جداگانه مشخص نمایید)					

اظهارنامه تعارض منافع اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی

هر گونه اشتراک یا تعارض منافع مادی یا معنوی «اعضای کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» با پژوهشگران، حمایت‌کننده مالی و سایر اجزای پژوهش، باید به طور واضح، مشخص شده و در مستندات مربوطه ثبت گردد لذا الزامی است که فرم «اظهارنامه تعارض منافع اعضا» در همه جلسات، بعد از قرائت دستور جلسه و پیش از شروع بررسی طرح‌نامه‌ها، توسط اعضا و مشاوران، تکمیل و امضا گردد. اعضای که دارای هر گونه تعارض یا اشتراک منافع باشند، به صلاح‌دید و نظر رئیس/دبیر کمیته می‌توانند «بدون حق رأی» در جلسه حضور داشته باشند.

عنوان کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی:					
عنوان طرح پژوهشی/پایان‌نامه:					
تاریخ برگزاری جلسه:					
محل برگزاری جلسه:					
ردیف	مسئولیت *	نام و نام خانوادگی	تعارض منافع ندارم	تعارض منافع دارم	توضیحات امضا
۱	رئیس (رئیس یا معاون پژوهشی مرکز)				
۲	روحانی آشنا با حوزه اخلاق زیست‌پزشکی				
۳	کارشناس/کارشناس ارشد یا دکترای حقوق				
۴	متخصص/آشنا با حوزه اخلاق زیست‌پزشکی				
۵	متخصص روش‌شناسی پژوهش				
۶	نماینده جامعه				
۷	عضو هیأت علمی صاحب‌نظر در امور پژوهشی ۱				
۸	عضو هیأت علمی صاحب‌نظر در امور پژوهشی ۲				
۹	عضو هیأت علمی صاحب‌نظر در امور پژوهشی ۳				
۱۰	اعضای مشاور (اسامی را در ردیف‌های جداگانه مشخص نمایید)				

* دبیر کمیته اخلاق را در لیست مشخص نمایید. اگر دبیر فرد دیگری غیر از اعضای کمیته اخلاق است، لطفاً نام و نام خانوادگی وی را به لیست اضافه نمایید.

اظهارنامه تعارض منافع اعضای کمیته تخصصی

هر گونه اشتراک یا تعارض منافع مادی یا معنوی «اعضای کمیته تخصصی» با پژوهشگران، حمایت‌کننده مالی و سایر اجزای پژوهش، باید به طور واضح، مشخص شده و در مستندات مربوطه ثبت گردد لذا الزامی است که فرم «اظهارنامه تعارض منافع اعضا» در همه جلسات، بعد از قرائت دستور جلسه و پیش از شروع بررسی طرح‌نامه‌ها، توسط اعضا تکمیل و امضا گردد. اعضای که دارای هر گونه تعارض یا اشتراک منافع باشند، به صلاح‌دید و نظر رئیس/دبیر کمیته می‌توانند «بدون حق رأی» در جلسه حضور داشته باشند.

عنوان کمیته تخصصی:						
عنوان طرح پژوهشی/پایان‌نامه:						
تاریخ برگزاری جلسه:						
محل برگزاری جلسه:						
ردیف	مسئولیت *	نام و نام خانوادگی	تعارض منافع ندارم	تعارض منافع دارم	توضیحات	امضا
۱	رئیس					
۲	عضو متخصص					
۳	نماینده جامعه					
۴	پژوهشگر ۱					
۵	پژوهشگر ۲					

* دبیر کمیته تخصصی را در لیست مشخص نمایید.

پیوست چهارم: تعهدنامه رازداری اعضا، مشاوران و کارشناسان کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش

تعهدنامه رازداری اعضا، مشاوران و کارشناسان کارگروه وزارت/کارگروه اخلاق در پژوهش

مؤسسه/کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی/کمیته تخصصی

این تعهدنامه در راستای اجرایی نمودن دستورالعمل رسیدگی به تخلفات پژوهشی و سایر دستورالعمل‌های مصوب مرتبط با اخلاق در پژوهش، تهیه شده است و فقط یک بار در ابتدای عضویت/مشارکت فرد در کارگروه/کمیته اخلاق تکمیل می‌شود. این تعهدنامه فی‌مابین رئیس کارگروه/کمیته و اینجانب به عنوان همکار (عضو/مشاور/کارشناس)، تحت شرایط زیر منعقد می‌گردد:

۱- موضوع تعهدنامه

تعهد به رعایت اصول امانت‌داری و رازداری در حفظ و نگهداری اطلاعات که مطابق با ماده ۸، ماده

۱۷ و تبصره ۲ آن و ماده ۱۸ دستورالعمل رسیدگی به تخلفات پژوهشی و سایر دستورالعمل‌های مصوب مرتبط با اخلاق در پژوهش، باید توسط همه همکاران کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه، کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و کمیته تخصصی رعایت شوند.

۲- مدت زمان تعهدنامه

این تعهدنامه از تاریخ حضور همکار، مؤثر بوده و تعهدات آن حتی پس از قطع همکاری وی نیز به قوت خود باقی می‌ماند.

۳- تعهدات همکار

- عدم استفاده از اطلاعات و اسناد مکتوب یا الکترونیکی مربوط به کارگروه/کمیته، در راستای منافع شخصی و خارج از محدوده اهداف مربوطه؛

- عدم افشا و انتشار اسناد و اطلاعات مربوط به افراد، به هر شکل کتبی، شفاهی، الکترونیکی و سایر روش‌ها؛

- پرهیز از هر گونه اقدام برای دسترسی به اطلاعات غیر مجاز، از جمله تجسس در زندگی خصوصی افراد.

۴- تعهدات رئیس

- رئیس به حفظ محرمانگی اظهارنظرها و اقدامات اعضا، مشاوران و کارشناسان موظف است.

- رئیس نتیجه و تصمیمات حاصل از برگزاری جلسات را با توافق اعضا، در مجامع دیگر ارائه می‌نماید.

۵- اطلاعات محرمانه

تمامی داده‌ها و اطلاعات، اعم از شفاهی و نوشتاری که به دلیل همکاری فرد با کارگروه/کمیته، در اختیار وی قرار می‌گیرند، به عنوان محرمانه تلقی می‌شوند.

۶- نقض تعهدات

در صورت تخلف از مفاد این تعهدنامه، نسبت به خاتمه همکاری با فرد همکار اقدام می‌شود. با همکار خاطی طبق قوانین و مقررات برخورد شده و فرد خاطی علاوه بر مسئولیت قانونی، به جبران تمامی خسارات وارده اعم از مادی و معنوی ملزم است.

مشخصات طرفین تعهدنامه				
کارگروه وزارتی ☐ کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه ☐ کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی ☐ کمیته تخصصی ☐		عنوان کارگروه: عنوان کمیته اخلاق: عنوان کمیته تخصصی:		
مشخصات تعهد دهنده: عضو ☐ مشاور ☐ کارشناس ☐ سایر ☐ محل خدمت:				
نام و نام خانوادگی رئیس کارگروه/کمیته: امضا و تاریخ:		نام و نام خانوادگی تعهد دهنده: امضا و تاریخ:		

پیوست پنجم: فرم نظارت اخلاقی بر اجرای طرح پژوهشی / پایان نامه

۱- کلیات پژوهش		
عنوان پژوهش:		
شناسه (کد) اخلاق در پژوهش:		
شناسه ثبت در سامانه «مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران» برای کارآزمایی‌های بالینی (شناسه IRCT):		
عنوان مؤسسه / سازمان / مرکز علمی-پژوهشی تصویب‌کننده پژوهش:		
نوع پژوهش: طرح پژوهشی ☐ پایان نامه ☐		
محل اجرای پژوهش:		
نام و نام خانوادگی پژوهشگر اصلی / استاد راهنما:		
نام و نام خانوادگی دانشجو (پایان نامه):		
نشانی و وابستگی سازمانی پژوهشگر اصلی:		
مشخصات سرمایه‌گذار / حامی مالی پژوهش:		
تاریخ شروع پژوهش:		
تاریخ اتمام / تاریخ پیش‌بینی شده برای اتمام پژوهش:		

۲- مشخصات و مستندات تصویب علمی طرح نامه		
آیا طرح نامه توسط مرجع علمی صلاحیت‌دار تصویب شده است؟	بلی ☐	خیر ☐
آیا مصوبه علمی طرح نامه در دسترس است؟	بلی ☐	خیر ☐
در صورت تصویب طرح نامه، اطلاعات زیر را تکمیل نمایید (با استناد به مصوبه علمی موجود):		
نام مرجع علمی صلاحیت‌دار:		
محل تصویب:		
تاریخ تصویب:		
کد مصوبه علمی صلاحیت‌دار:		

۳- مشخصات و مستندات تصویب اخلاقی طرح نامه		
آیا طرح نامه در کارگروه / کمیته اخلاق، بررسی و تصویب شده است؟	بلی ☐	خیر ☐
عنوان کارگروه / کمیته اخلاق:		

محل تصویب:			
تاریخ تصویب:			
شناسه اخلاق در پژوهش:			
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	در صورت نیاز به اصلاح بخشی از طرح‌نامه (طبق درخواست کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش)، آیا قبل از تصویب اخلاقی پژوهش، این تغییرات توسط «پژوهشگر اصلی» در طرح‌نامه اعمال شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا پس از اخذ مصوبه اخلاقی، تغییراتی در طرح‌نامه (قبل از شروع پژوهش یا حین اجرای آن) صورت گرفته است؟ (تغییر در روش مطالعه، حامیان مالی، روش اجرا و سایر اجزای پژوهش)؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا تغییرات صورت گرفته در طرح‌نامه مصوب (بر اساس نظر پژوهشگر اصلی یا حامی مالی)، به تأیید و تصویب کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش رسیده است؟ (با استناد به نامه تأییدیه کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش)
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا نامه رسمی کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش مبنی بر تأیید تغییرات گزارش شده در طرح‌نامه، در دسترس است؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا پس از اخذ مصوبه اخلاقی، مستنداتی مبنی بر گزارش تغییر پژوهشگر اصلی یا همکاران پژوهش (حذف/اضافه شدن) در طی روند اجرا، به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش وجود دارد؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا مستنداتی درخصوص موافقت کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش با تغییر پژوهشگر اصلی یا همکاران پژوهش وجود دارد؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	اگر پژوهش نیازمند استفاده مجدد از داده‌ها/نمونه‌های پژوهش دیگری بوده است، آیا مستنداتی مبنی بر اخذ رضایت آگاهانه از صاحبان اطلاعات/نمونه‌های مذکور وجود دارد؟ و در صورت عدم دسترسی به صاحبان اطلاعات/نمونه‌ها، آیا تأییدیه و مجوز کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، مبنی بر امکان استفاده مجدد از اطلاعات/نمونه‌های مذکور وجود دارد؟

۴- مستندات مربوط به پژوهش‌های چند مرکزی			
☐ خیر	☐ بلی	آیا طرح‌نامه توسط کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، بررسی و تصویب شده است؟	
☐ خیر	☐ بلی	آیا مرکز محل اجرای مطالعه (مانند بیمارستان، دانشکده و مرکز تحقیقات) به طور کامل در روند انجام پژوهش قرار گرفته و مستندات طرح‌نامه برای مرکز مذکور ارسال شده است؟	
		شناسه اخلاق:	
		اسامی مؤسسات همکار:	
		محل تصویب اخلاقی طرح‌نامه:	
		تاریخ تصویب:	
☐ خیر	☐ بلی	آیا تفاهم‌نامه بین مؤسسات برای پذیرش «شناسه اخلاق صادر شده» نوشته شده و مستندات آن در دسترس است؟	

شناسه اخلاق:			تصویب پژوهش در یک مؤسسه و اجرای آن در محدوده جغرافیایی مؤسسه دیگر
اسم مؤسسه مبدا:			
اسم مؤسسه محل اجرا:			
محل تصویب اخلاقی طرح‌نامه:			
تاریخ تصویب:			
آیا مستندات مبنی بر صدور مجوز اجرای پژوهش در محدوده جغرافیایی تحت پوشش مؤسسه دیگر، دردسترس است؟	بلی ☐	خیر ☐	

۵- مستندات مربوط به پژوهش‌های بین‌المللی			
شناسه اخلاق صادر شده در کشور ایران:			
شناسه اخلاق صادر شده در کشور خارجی:			
اسامی کشور(های) خارجی:			
آیا نسخه‌ای از مصوبه کمیته اخلاق در پژوهش سایر کشورهای خارجی موجود است؟	بلی ☐	خیر ☐	
آیا توافق‌نامه همکاری بین‌المللی بین پژوهشگران اصلی داخل و خارج از کشور ایران درخصوص مشخص کردن مسائل مربوط به «مالکیت معنوی نتایج و محصولات»، «انواع منافع مادی و غیرمادی حاصل از پژوهش»، «ملاحظات انتشار نتایج پژوهش» و سایر منافع ملی و منافع پژوهشگران و مراکز همکار، منعقد شده است؟	بلی ☐	خیر ☐	
آیا نسخه‌ای از توافق‌نامه منعقد شده مبنی بر همکاری بین‌المللی بین پژوهشگران اصلی داخلی و خارجی در دسترس است؟	بلی ☐	خیر ☐	
آیا به ارسال نمونه زیستی به خارج از کشور نیاز است؟ (نمونه‌های زیستی شامل نمونه‌ها و رده‌های سلولی، نمونه‌های ژنتیکی، گامت، جنین، رویان، نمونه‌های باکتری و ویروس، RNA، DNA، اعضا و بافت‌های مختلف و خون یا مشتقات آن‌ها، حیوانات آزمایشگاهی و سایر مواد زیستی با منشأ انسانی، حیوانی و گیاهی است)؟	بلی ☐	خیر ☐	
در صورت نیاز به ارسال نمونه‌های زیستی به خارج از کشور، آیا توافق‌نامه ارسال نمونه‌های زیستی به خارج از کشور (MTA) مطابق با ضوابط «دستورالعمل ملی انتقال فرامرزی نمونه‌های زیست‌پزشکی با هدف پژوهشی» بین پژوهشگران اصلی داخلی و خارجی منعقد شده است؟	بلی ☐	خیر ☐	موضوعیت ☐ ندارد
آیا مجوز کارگروه وزارت اخلاق به منظور ارسال نمونه زیستی به خارج از کشور وجود دارد؟	بلی ☐	خیر ☐	موضوعیت ☐ ندارد

۶- مستندات تکمیلی			
(کارآزمایی بالینی / ارزیابی بالینی داروها، فراورده‌های بیولوژیک، مکمل‌ها، فراورده‌های طبیعی و سنتی، تجهیزات پزشکی و سایر موارد با پشتیبانی صنایع تحت نظارت سازمان غذا و دارو)			
شناسه اخلاق در پژوهش:			
شناسه IRCT:			
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا مجوز انجام کارآزمایی بالینی (CTA) از سازمان غذا و دارو اخذ شده و مستندات آن در دسترس است (برای داروها و فراورده‌های متقاضی تولید، ثبت، تمدید پروانه و مانند آن و ورود به بازار دارویی کشور)؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا مجوز ارزیابی بالینی (CEA) از اداره کل تجهیزات پزشکی سازمان غذا و دارو اخذ شده و مستندات آن در دسترس است؟ (برای تجهیزات پزشکی متقاضی تولید، ثبت، تمدید پروانه و مانند آن و ورود به بازار کشور)؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا طرح در سامانه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT) ثبت شده و کد اختصاصی دریافت کرده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا جمع‌آوری، ذخیره‌سازی و نگهداری اطلاعات پژوهشی، براساس استانداردهای اخلاق در پژوهش، به‌صورت کدگذاری شده بوده و هویت افراد شرکت‌کننده، غیرقابل شناسایی و به‌صورت محرمانه است؟
	☐ خیر	☐ بلی	آیا تمامی «اطلاعات و بروشورهای مربوط به دارو/ابزار/روش مورد مطالعه»، توسط حامی مالی (مانند شرکت دارویی/شرکت مجاز تولیدکننده یا واردکننده تجهیزات پزشکی) در اختیار پژوهشگر اصلی قرار داده شده است؟
	☐ خیر	☐ بلی	آیا مستندات مربوط به «اطلاعات و بروشورهای مربوط به دارو/ابزار/روش مورد مطالعه» موجود است؟
	☐ خیر	☐ بلی	آیا مستندات مربوط به «اطلاعات و بروشورهای مربوط به دارو/ابزار/روش مورد مطالعه» به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش رسیده است؟
	☐ خیر	☐ بلی	آیا اطلاعات کامل شرکت (شرکت‌ها) پشتیبانی‌کننده پژوهش، موجود است؟

۷- مستندات مربوط به بیمه مرتبط با پژوهش			
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	در صورتی که روش درمانی/مداخله/روش تشخیصی/ابزار تشخیصی یا داروی جدیدی بررسی می‌شود؛ آیا تدابیری برای پرداخت غرامت و جبران عوارض و خسارت احتمالی ناشی از پژوهش برای «شرکت‌کنندگان در پژوهش/اهدا کنندگان نمونه زیستی» در نظر گرفته شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا شرکت‌کنندگان در پژوهش (یا اهداکنندگان نمونه زیستی) تحت پوشش بیمه برای جبران عوارض یا جبران خسارت احتمالی ناشی از پژوهش، قرار گرفته‌اند و مستندات آن در دسترس است؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا پژوهشگر اصلی و همکاران پژوهش تحت پوشش بیمه مسئولیت مدنی هستند؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا نسخه‌ای از قرارداد (قراردادها) بیمه وجود دارد؟

۸- مستندات مربوط به اخذ رضایت آگاهانه و محرمانگی			
آیا تمامی فرم‌های تکمیل شده رضایت آگاهانه «شرکت کنندگان در پژوهش/اهداکنندگان نمونه زیستی»، موجود است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا تمامی فرم‌های تکمیل شده رضایت آگاهانه توسط «شرکت کنندگان در پژوهش/اهداکنندگان نمونه زیستی» و پژوهشگر اصلی، امضا شده است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا تاریخ امضای فرم‌های رضایت آگاهانه، قبل از تاریخ شروع پژوهش و ورود افراد به مطالعه است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا تمامی موارد ذکر شده در «فرم رضایت آگاهانه تکمیل شده»، منطبق با همان فرم اولیه تصویب شده در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا در صورت امضای فرم رضایت آگاهانه توسط «شرکت کننده در پژوهش/اهداکننده نمونه زیستی»، اطلاعاتی مبنی بر ظرفیت تصمیم‌گیری آگاهانه و آزادانه فرد مذکور وجود دارد؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا در صورت عدم توانایی «شرکت کننده در پژوهش/اهداکننده نمونه زیستی» برای تصمیم‌گیری آزادانه و ارائه رضایت آگاهانه؛ اطلاعاتی مبنی بر ضرورت ورود فرد مذکور به مطالعه با توجه به «راهنمای اخلاقی پژوهش بر گروه‌های آسیب‌پذیر»، وجود دارد؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا در صورت عدم توانایی «شرکت کننده در پژوهش/اهداکننده نمونه زیستی» برای تصمیم‌گیری و امضای فرم رضایت آگاهانه، فرم مذکور توسط قیم قانونی وی امضا شده است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا در صورتی که مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی است، اطلاعات کامل مربوط به پژوهش با بیان جزئیات به صورت ساده و قابل فهم برای افراد شرکت کننده در فرم رضایت آگاهانه وجود دارد؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا مطالب ذکر شده در فرم رضایت آگاهانه متناسب با زبان، گویش و قومیت «شرکت کنندگان در پژوهش/اهداکنندگان نمونه زیستی» تنظیم شده است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا عنوان پژوهش به طور کامل در فرم رضایت آگاهانه ذکر شده است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا مشخصات کامل حامی مالی به طور کامل در فرم رضایت آگاهانه ذکر شده است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا مشخصات کامل پژوهشگر اصلی و وابستگی سازمانی وی به طور کامل در فرم رضایت آگاهانه ذکر شده است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا نحوه تأمین اعتبار پژوهش (به عنوان مثال، از منابع دولتی، خصوصی یا هر دو) به طور کامل در فرم رضایت آگاهانه ذکر شده است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا هدف پژوهش و تأکید بر پژوهشی بودن تمامی بررسی‌ها و مداخلاتی که قرار است، روی «شرکت کنندگان در پژوهش/اهداکنندگان نمونه زیستی» انجام شود، به طور کامل و واضح در فرم رضایت آگاهانه ذکر شده است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا آزادانه و داوطلبانه بودن و اختیار فرد، درباره «شرکت در پژوهش/اهدای نمونه زیستی» و امکان خروج از پژوهش در هر زمان و مقطعی از پژوهش، بدون نیاز به جبران خسارت توسط «شرکت در پژوهش/اهدای نمونه زیستی» یا محرومیت از مزایا و بهره‌مندی از امکانات تشخیصی و درمانی، به طور کامل و واضح در فرم رضایت آگاهانه ذکر شده است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
در مطالعات مداخله‌ای، آیا تصادفی بودن قرارگیری «شرکت کنندگان در پژوهش» در یک گروه مطالعاتی یا احتمال استفاده از دارونما در پژوهش، به طور کامل و واضح در فرم رضایت آگاهانه ذکر شده است؟	بله ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐

موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا احتمال تهاجمی بودن مداخلات پژوهش، با توجه به نوع و موضوع مطالعه، به طور کامل و واضح در فرم رضایت آگاهانه ذکر شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا خطرات، عوارض و خسارات احتمالی ناشی از «شرکت در پژوهش/اهدای نمونه زیستی» به طور کامل و واضح در فرم رضایت آگاهانه ذکر شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا به فواید اختصاصی ناشی از «شرکت در پژوهش/اهدای نمونه زیستی» به طور کامل و واضح در فرم رضایت آگاهانه اشاره شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا آگاهی‌های لازم درخصوص احتمال عدم بهره‌مندی فرد «شرکت در پژوهش/اهدای نمونه زیستی» از نتایج پژوهش، به طور کامل و واضح در فرم رضایت آگاهانه ارائه شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا به روش‌های تشخیصی و درمانی جایگزین موجود و منافع و مضرات آن‌ها در مقایسه با روش‌های به کار گرفته شده در پژوهش، که در صورت عدم شرکت در پژوهش، فرد می‌تواند از آن‌ها بهره‌مند گردد؛ به طور کامل و واضح در فرم رضایت آگاهانه اشاره شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا به امکان درمان یا جبران خسارت‌های احتمالی ناشی از شرکت در پژوهش، به طور کامل و واضح در فرم رضایت آگاهانه اشاره شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا درباره چگونگی هرگونه پرداخت مالی یا اعطای هدایا به دلیل «شرکت در پژوهش/اهدای نمونه زیستی»، در فرم رضایت آگاهانه اشاره شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا به عدم نیاز پرداخت هرگونه هزینه‌ای (مانند هزینه انجام آزمایشات، اقدامات تشخیصی، درمانی و ایاب و ذهاب) از طرف «شرکت‌کنندگان در پژوهش/اهدای کنندگان نمونه زیستی»، در فرم رضایت آگاهانه اشاره شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا به تأیید و تصویب مطالعه توسط مرجع علمی صلاحیت‌دار و کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، در فرم رضایت آگاهانه اشاره شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا به امکان دسترسی اطلاعات توسط ناظران مرجع علمی صلاحیت‌دار یا کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ذی‌ربط، بدون خدشه‌دار کردن حریم خصوصی «شرکت‌کنندگان در پژوهش/اهدای کنندگان نمونه زیستی» با رعایت محرمانگی اطلاعات (علاوه بر پژوهشگر اصلی و همکاران پژوهش)، در فرم رضایت آگاهانه اشاره شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا درخصوص ثبت و نگهداری اطلاعات «شرکت‌کنندگان در پژوهش/اهدای کنندگان نمونه زیستی» به صورت کاملاً محرمانه و عدم ذکر مشخصات قابل شناسایی (مثل نام، قومیت و محل سکونت) در انتشار نتایج پژوهش، در فرم رضایت آگاهانه اشاره شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا به امکان و لزوم اخذ رضایت آگاهانه مجدد در صورت نیاز به انجام پژوهش‌های بیشتر یا استفاده‌های دیگری (علاوه بر موارد ذکر شده در فرم رضایت اولیه) و یا مواجهه با خطرات پیش‌بینی نشده، در طی روند اجرای پژوهش یا بعد از اتمام آن، در فرم رضایت آگاهانه اشاره شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا به اطلاعات کامل تماس و مشخصات فرد مسئول، برای مراجعه یا برقراری ارتباط در هنگام ایجاد سؤالات، مشکلات یا عوارض ناشی از پژوهش برای «شرکت‌کنندگان در پژوهش/اهدای کنندگان نمونه زیستی»، در فرم رضایت آگاهانه اشاره شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا به مدت زمان پیش‌بینی شده برای حضور «شرکت‌کنندگان در پژوهش/اهدای کنندگان نمونه زیستی» در فرم رضایت آگاهانه اشاره شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	خیر ☐	بلی ☐	آیا به تعداد افراد «شرکت‌کننده در پژوهش/اهدای‌کننده نمونه زیستی» در فرم رضایت آگاهانه اشاره شده است؟

۹- مستندات مربوط به حفظ ایمنی و سلامت شرکت‌کنندگان در پژوهش/اهدانندگان نمونه زیستی			
آیا مدارک و مستندات (مانند گواهی شرکت در کارگاه‌ها یا دوره‌های آموزشی اخلاق در پژوهش و دوره‌های تخصصی مربوط به موضوع پژوهش) مبنی بر آموزش پژوهشگر اصلی و همکاران پژوهش، به منظور اطمینان از توانایی ایشان برای حفظ ایمنی، حریم خصوصی و سلامت «شرکت‌کنندگان در پژوهش/اهدانندگان نمونه زیستی» وجود دارد؟	بلی ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا اطلاعات ثبت شده‌ای از تمامی عوارض بالینی و غیربالینی ایجاد شده برای «شرکت‌کنندگان در پژوهش/اهدانندگان نمونه زیستی» وجود دارد؟ (شامل عوارض پیش‌بینی شده/پیش‌بینی نشده و عوارض خفیف/شدید)	بلی ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا مستندات مبنی بر گزارش «عوارض جدی یا عوارض پیش‌بینی نشده» به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش تصویب کننده طرح وجود دارد؟ (مانند نسخه‌ای از گزارش عوارض در طی نامه رسمی و به امضای پژوهشگر اصلی)	بلی ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا نسخه‌ای از تأییدیه کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، مبنی بر دریافت گزارش «عوارض جدی یا عوارض پیش‌بینی نشده» از سوی پژوهشگر اصلی یا حامی مالی پژوهش، موجود است؟	بلی ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا معیارهای ورود افراد به مطالعه دقیقاً مطابق با «طرح‌نامه مصوب»، رعایت شده است؟	بلی ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا معیارهای خروج افراد از مطالعه دقیقاً مطابق با «طرح‌نامه مصوب»، رعایت شده است؟	بلی ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
آیا اطلاعات تکمیل شده در فرم‌های جمع‌آوری داده‌ها ^{۱)} (CRF) (منطبق با نوع پژوهش) به‌طور کامل، بدون لاک‌گرفتگی موارد ثبت شده، به‌صورت واضح و مخدوش نشده، بدون خط‌خوردگی، اصلاح اطلاعات با ذکر دلیل، درج نام فرد ثبت‌کننده و درج تاریخ تکمیل اطلاعات، وجود دارد؟	بلی ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐

۱۰- مستندات مربوط به محل انجام پژوهش			
آیا محل انجام پژوهش دارای امکانات مناسب (فضای فیزیکی، آزمایشگاه، تجهیزات، نیروی انسانی مناسب و آموزش دیده) است؟	بلی ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐

۱۱- مستندات مربوط به اطلاعات تکمیلی			
آیا شواهد و مستندات مبنی بر تلاش پژوهشگر اصلی، همکاران پژوهش و یا حامی مالی برای ترغیب «شرکت‌کنندگان در پژوهش/اهدانندگان نمونه زیستی» به همکاری در پژوهش با ارائه «نظر مثبت» به روند یا نتایج پژوهش (با تأکید بر تأیید کارگروه/کمیته اخلاق) وجود دارد؟	بلی ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐
در صورتی که «شرکت‌کننده در پژوهش/اهداننده نمونه زیستی» به هر دلیلی از مطالعه خارج شده و مجدد وارد مطالعه شده باشد، آیا مستندات مبنی بر اخذ رضایت مجدد از وی، برای ادامه شرکت در پژوهش وجود دارد؟	بلی ☐	خیر ☐	موضوعیت ندارد ☐

موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا مستنداتی درخصوص برنامه‌ریزی قبلی مبنی بر چگونگی انتشار نتایج و اعلام عمومی نتایج وجود دارد؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا اطلاعات مربوط به نحوه انتشار نتایج منتج از پژوهش به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش رسیده است؟

۱۲- مستندات مربوط به اعتبار پژوهش و حقوق مربوط به مالکیت معنوی نتایج حاصل از پژوهش

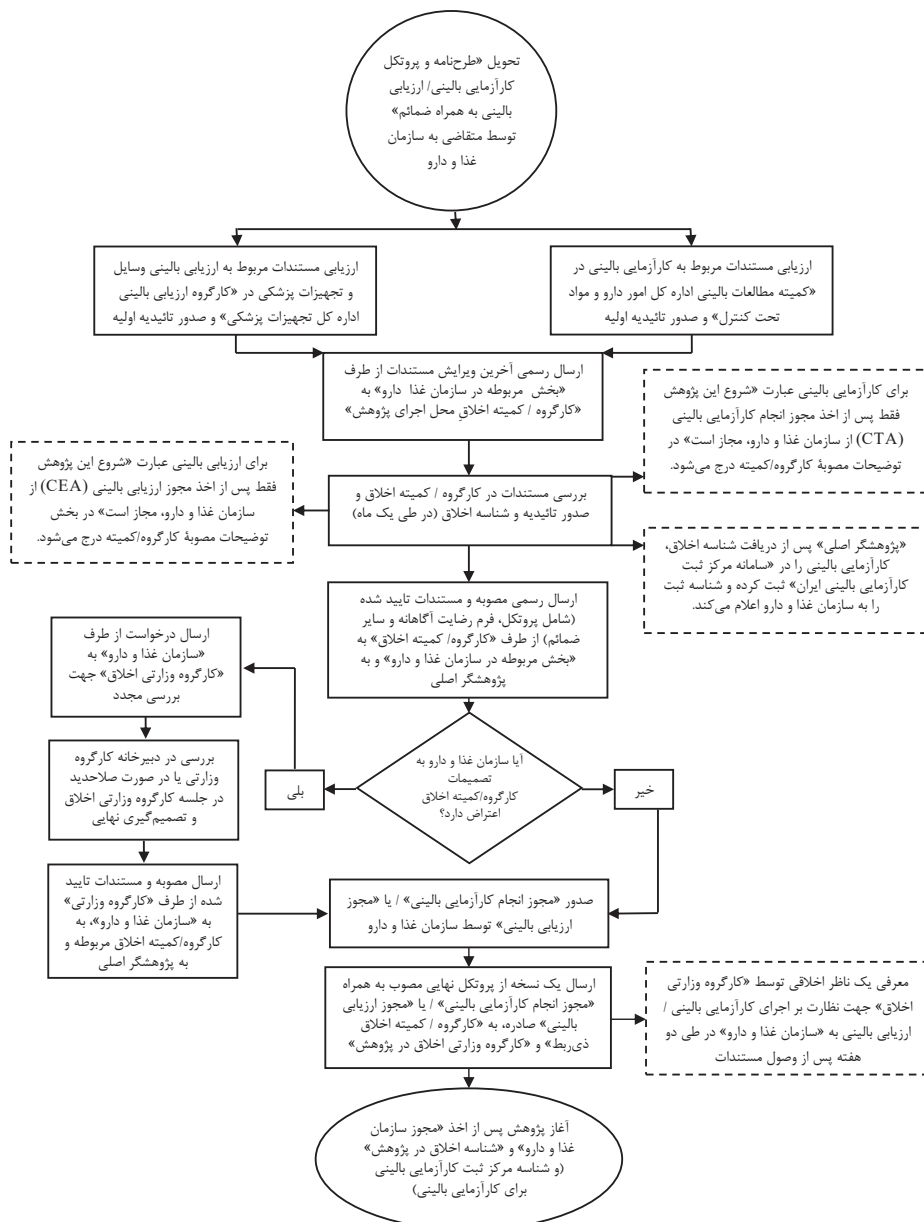
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا قرارداد بین پژوهشگر اصلی و حامی مالی خارجی مطالعه، توسط امور مالی دانشگاه/دانشکده/مرکز تحقیقات/بیمارستان و تأیید شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا تمامی هزینه‌های مربوط به «شرکت‌کنندگان در پژوهش/هداکنندگان نمونه زیستی» (از قبیل هزینه ایاب و ذهاب، آزمایشات بالینی، تهیه داروها و اقدامات مداخله‌ای) در طرح‌نامه محاسبه و اعتبار آن در نظر گرفته شده است؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا توافق‌نامه رسمی درخصوص «مالکیت معنوی نتایج/محصول حاصل از پژوهش» بین پژوهشگران، حامیان مالی، شرکت‌ها، سازمان‌ها یا سایر مراکز علمی-پژوهشی همکار پژوهش، وجود دارد؟
موضوعیت ☐ ندارد	☐ خیر	☐ بلی	آیا توافق‌نامه مربوط به «مالکیت معنوی نتایج/محصول حاصل از پژوهش» به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش رسیده است؟

۱۳- توضیحات تکمیلی

مشخصات ناظر/ناظرین

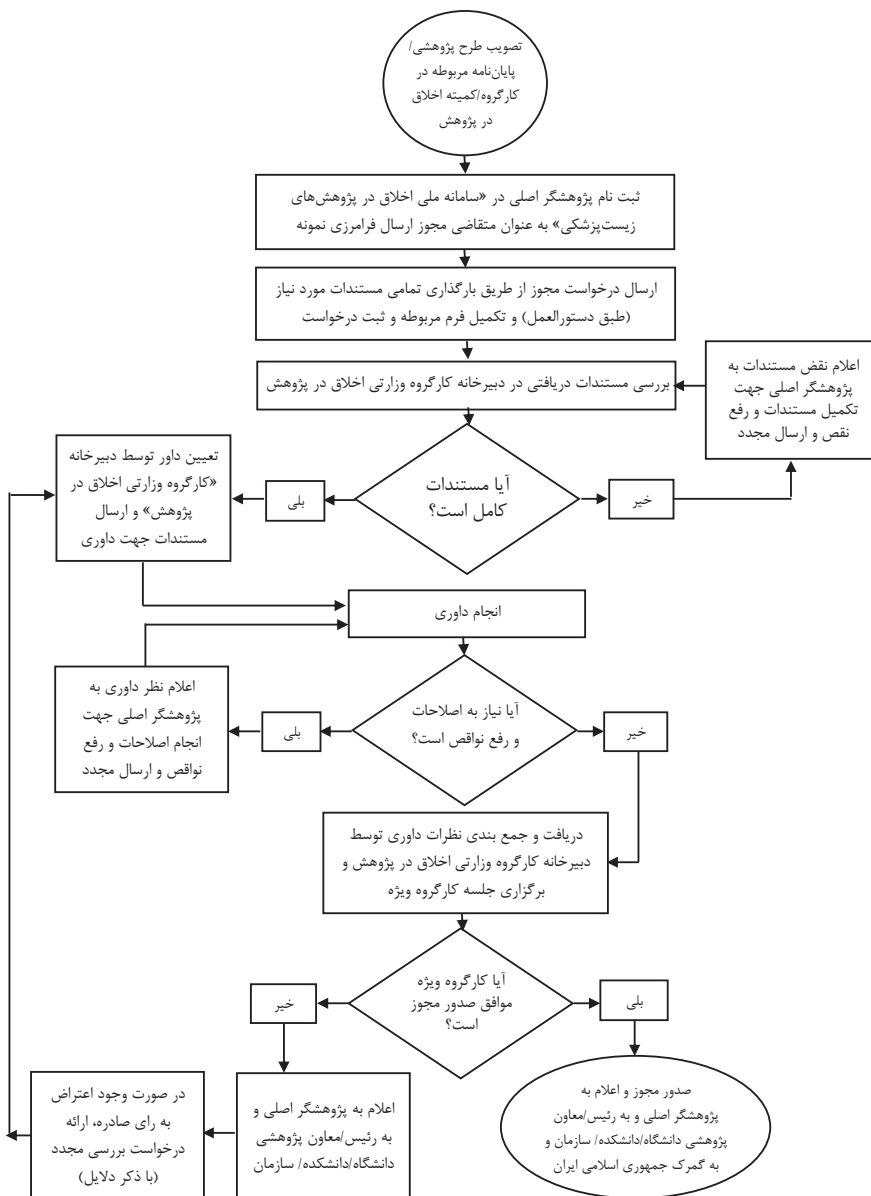
نام و نام خانوادگی ناظر (ناظران):
سمت سازمانی:
تاریخ بازدید:
امضا

پیوست ششم: فرایند اخذ مصوبه کارگروه / کمیته اخلاق برای پژوهش‌های سازمان غذا و دارو



نمودار ۲ - فرایند اخذ مصوبه کارگروه / کمیته اخلاق در پژوهش برای پژوهش‌های مرتبط با سازمان غذا و دارو

پیوست هفتم: فرایند، توافقنامه و پرسشنامه مرتبط با ارسال فرامرزی نمونه زیستی با هدف پژوهشی



نمودار ۳ - فرایند ثبت درخواست، ارزیابی و صدور مجوز ارسال فرامرزی نمونه زیستی با هدف پژوهشی

توافقنامه ارسال نمونه زیستی به خارج از کشور

Material Transfer Agreement (MTA)

Islamic Republic of Iran Ministry of Health and Medical Education National Committee for Ethics in Biomedical Research Agreement for International Biomaterials Transfer for Research Purposes
This Agreement has been adopted for using by the Ministry of Health and Medical Education of I.R. Iran (MOH) and its associated academic and research centers, for all transfers of research biomaterial to/from international research centers, agencies and academic members, whether one of the above mentioned centers is identified below as its provider or recipient. This agreement should be completed and signed by both sides and be sent to the approving research ethics committee (REC) as one of the required document for issuing official permission for biomaterial transfer. This agreement should be signed after receiving final ethical approval from accredited research ethics committees.
I. General Information
1. Research Project Information
Project Title:
Funding Source:
Name and Specific Code of Iranian Approving REC:
Project Ethical Approval Code:
2. PROVIDER
Scientist:
Name of Organization:
Postal address:
Phone:
Fax:
E-mail:
Website:
3. RECIPIENT
Scientist:
Name of Organization:
Postal address:
Phone:
Fax:
E-mail:
Website:
4. MATERIAL
a. Source (originally derived from human, animal, etc.):

b. Collection / Processing site:
c. Preservation Material:
d. Preservation Temperature:
e. Transportation temperature:
f. Status: ☐ Unidentifiable ☐ Coded
g. Special protective packaging required: ☐ Yes ☐ No
h. Other Descriptions:
5. The Provider states that the samples were collected complying with ethical standards following the international norms and procedures established by an accredited Internal Review Board (Code: -----).
6. The material will be used by recipient solely in connection with the above mentioned research project purposes. Funding source and approval No:
II. Terms and Conditions of this Agreement
A. Use of Material
The RECIPIENT agree that the MATERIAL: 1. Is to be used solely for academic and/or other noncommercial internal research/non-profitable diagnostic purposes; 2. Will not be used in human subjects, in clinical trials, or for diagnostic purposes involving human subjects unless otherwise officially authorized by the providing entity. 3. Is to be used only at the RECIPIENT organization and only in the RECIPIENT SCIENTIST's laboratory under the direction of the RECIPIENT SCIENTIST or others working under his/her direct supervision; 4. Will not be transferred to anyone else within the RECIPIENT organization without the prior written agreement from the PROVIDER. 5. Will be used ethically, in substantial compliance with the review procedures and international ethical guidelines or where those are superseded by authoritative, higher national standards, in substantial compliance with such standards
B. Liability
1. The RECIPIENT acknowledges that the MATERIAL may be the subject of a patent application or covered by patent rights in one or more countries. 2. Except as provided in this Agreement, no express or implied licenses or other rights are provided to the RECIPIENT under any patents, patent applications, trade secrets or other proprietary rights of the PROVIDER or any third party, including with respect to any altered forms of the MATERIAL made by the PROVIDER. 3. In particular, but without limitation, no expressed or implied licenses or other rights are provided to use the MATERIAL, MODIFICATIONS, or any related patents of the PROVIDER for COMMERCIAL PURPOSES. 4. RECIPIENT hereby agrees to indemnify and hold harmless PROVIDER, its trustees, officers, employees, agents and medical and research staff, including without limitation, against any claim arising from RECIPIENT's use of this Agreement, including without limitation any claim that RECIPIENT's use of the MATERIAL violates any of intellectual property or other rights of the third party, or violates any provision of law, or arises from a breach of this Agreement. 5. The RECIPIENT agrees to use the MATERIAL in compliance with all applicable International statutes and regulations, for example, those relating to research involving the use of animals or recombinant DNA.

C. Ownership

1. The PROVIDER retains ownership of the MATERIAL, including any MATERIAL contained or incorporated in MODIFICATIONS.
2. The RECIPIENT retains ownership of:
 - 2.1. MODIFICATIONS (except that, the PROVIDER retains ownership rights to the MATERIAL included therein), and
 - 2.2. Those substances created through the use of the MATERIAL or MODIFICATIONS, but which are not PROGENY, UNMODIFIED DERIVATIVES or MODIFICATIONS (i.e., do not contain the ORIGINAL MATERIAL, PROGENY, or UNMODIFIED DERIVATIVES).
 - 2.3. If either 2 (a) or 2 (b) results from the collaborative efforts of the PROVIDER and the RECIPIENT, such material will be jointly owned.
3. The RECIPIENT agrees to refer to the PROVIDER any request for the MATERIAL from anyone other than those persons working under the RECIPIENT SCIENTIST's direct supervision.
4. If the RECIPIENT desires to use or license the MATERIAL or MODIFICATIONS for COMMERCIAL PURPOSES, the RECIPIENT agrees, in advance of such use, to negotiate in good faith with the PROVIDER to establish the terms of a commercial license, subject to any pre-existing rights held by others. It is understood by the RECIPIENT that the PROVIDER shall have no obligation to grant such a license to the RECIPIENT, and may grant exclusive or non-exclusive commercial licenses to others, or sell or assign all or part of the rights in the MATERIAL to any third party/ies.
5. Any MATERIAL delivered pursuant to this Agreement is understood to be experimental in nature and may have hazardous properties and that its use may require acquisition of rights from third parties. The provider makes no representations and extends no warranties of any kind, either expressed or implied. there are no expressed or implied warranties of the material, its source, merchantability, transfer or fitness for a particular purpose, or that the use of the material will not infringe any patent, copyright, trademark, or other proprietary rights.
6. Except to the extent prohibited by law, the RECIPIENT assumes all liability for damages which may arise from its use, storage, disposal or transfer of the MATERIAL. The PROVIDER will not be liable to the RECIPIENT for any loss, claim or demand made by the RECIPIENT, or made against the RECIPIENT by any other party, due to or arising from the use or transfer of the MATERIAL by the RECIPIENT, except to the extent permitted by law when caused by the gross negligence or willful misconduct of the PROVIDER.
7. The Original Material cannot be transferred to a third party without the written consent of the Provider. The exemption are others working under the Recipient Scientist direct supervision or with the purpose of obtaining a service. The Recipient Scientist agrees to refer to the Provider any request for the Original Material from anyone other than those persons working under the Recipient Scientist's direct supervision.

D. Publications

1. The Recipient researcher and the Provider researcher agree that the information derived from the Original Material should be published. The Recipient Scientist will generate the information out of the Original Material.
2. The Provider Scientist recognized that the ----- (provider or recipient) Scientist has designed the research project, will generate the data, and will analyze it for publication.
3. The Provider Scientist will participate as co-author in the all related publications where the data generated from the Original Material is first reported.
4. The RECIPIENT SCIENTIST agrees to provide appropriate acknowledgement of the source of the MATERIAL in all publications.
5. The Provider Scientist agrees to participate in developing the manuscripts where he/she is co-author by editing and providing opportune feedback.
6. The Provider Scientist acknowledges that the data derived from the Original Material may be deposited in public databases if it is appropriate (e.g., GenBank) or required by law in the Recipient's country.
7. This agreement shall not be interpreted to prevent or delay publication of research findings resulting from the use of the Original Material. The grace period for joint publication review is considered 60 days.
8. In addition in all oral presentations concerning the Research Project, Recipient will acknowledge Provider's contribution of this Material unless requested otherwise.
9. Recipient agrees to treat in confidence, for a period of ----- years from the date of its disclosure, any of Provider's written information about this Material that is stamped "CONFIDENTIAL", except for information that was previously known to Recipient or that is or becomes publicly available or which is disclosed to Recipient without a confidentiality obligation.
10. Any oral disclosures from Provider to Recipient shall be identified as being CONFIDENTIAL by written notice delivered to Recipient within thirty (30) days after the date of the oral disclosure.
11. Recipient may publish or otherwise publicly disclose the results of the Research Project, but if Provider has given CONFIDENTIAL information to Recipient such public disclosure may be made only after Provider has had thirty days to review the proposed disclosure to determine if it includes any CONFIDENTIAL information.
12. The Provider can request access to unpublished primary data that is going to be used in a joint publication with the Recipient for planning independent research projects or to be included as preliminary data in grant proposals independently developed by the Provider. However, such data cannot be used in publications or disseminated in any form without the Recipient authorization. Published data or data deposited in public databases are considered public domain.
13. Modifications of the original material (e.g. cloned PCR products or primers) will be made available to the Provider if requested provided that such material will be used in good faith by the Provider, without affecting or damaging the research of the Recipient Scientist and that the Recipient will be properly acknowledged by citing the publication where such modifications appear or any other form that both parties agree on.

E. Termination of Use

1. This Agreement will terminate on the earliest of the following dates: 1.1. When the MATERIAL becomes generally available from third parties such as commercial entities or public depositories without breaching the lawful ownership of the PROVIDER, and any patents or pending patent applications by the PROVIDER, 1.2. On completion of the RECIPIENT's current research with the MATERIAL as described under the «Title of the Research Project» in this agreement, or 1.3. Within 60 days of receiving a written official notice by either party to the other. 2. Upon the effective date of termination, or if mutually agreed, any deferred effective date of termination, RECIPIENT will discontinue its use of the MATERIAL and will, upon direction of the PROVIDER, return or destroy any remaining MATERIAL. The RECIPIENT, at its discretion, will also either destroy the MODIFICATIONS or remain bound by the terms of this agreement as they apply to MODIFICATIONS. 3. Sections of B, C, and D of this agreement shall survive termination.	
F. Additional Terms: 1. 2.	
G. Laws and Restrictions	
1. This agreement will be construed so as to comply with the laws of both the PROVIDER and the RECIPIENT, except that to the extent they conflict and cannot be harmonized, the contractual provisions of this agreement shall be construed in accordance with the laws of the PROVIDER, and ethical restrictions and prohibitions on uses of the MATERIALS shall be construed in accordance with the laws of the location where research is being conducted. 2. The undersigned Provider and Recipient expressly certify and affirm that the contents of any statements made herein are truthful and accurate.	
Provider's Signature:	Recipient's Signature:
Place and Date:	Place and Date:

پرسشنامه درخواست بررسی طرح پژوهشی متقاضی دریافت مجوز برای ارسال نمونه زیستی با هدف پژوهشی به خارج از کشور

کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی بر اساس اسناد بین‌المللی و نیز کدها و الزامات اخلاقی مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، به عنوان تنها مرجع صدور مجوز «انتقال فرارزی نمونه‌های زیستی با هدف پژوهشی» بوده و طرح‌های پژوهشی متقاضی دریافت مجوز مذکور را ارزیابی می‌کند لذا ضروری است که پرسشنامه زیر در سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی به منظور بررسی و صدور مجوز انتقال نمونه زیستی به خارج از کشور، تکمیل شده و به انضمام مستندات مورد نیاز از طریق سامانه مذکور به دبیرخانه کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش ارسال گردد.

۱ - اطلاعات طرح پژوهشی / پایان‌نامه
عنوان طرح پژوهشی / پایان‌نامه:
میزان بودجه:
نام و آدرس سازمان (سازمان‌های) پشتیبان و حامی:
نام و آدرس محل انجام پژوهش (داخل کشور):
نام و آدرس محل انجام پژوهش (خارج کشور):
تاریخ شروع احتمالی پژوهش (خارج کشور):
تاریخ خاتمه احتمالی پژوهش (خارج کشور):
کد مصوبه مرجع علمی صلاحیت‌دار:
شناسه اخلاق در پژوهش:
نوع نمونه زیستی:
تعداد / مقدار نمونه زیستی:
نحوه و مسیر انتقال نمونه‌های زیستی به خارج از کشور (هوایی / زمینی / دریایی):
آیا نمونه زیستی ارسال می‌شود یا توسط فرد منتقل می‌شود؟ در صورتی که نمونه زیستی توسط فرد منتقل می‌شود؛ نام و نام خانوادگی، آدرس و شماره تلفن همراه وی ذکر گردد.
دلایل انتقال نمونه زیستی به خارج از کشور را توضیح دهید:
آیا امکان انجام این آزمایش در داخل کشور وجود دارد؟
اگر امکان انجام آزمایش در داخل کشور وجود دارد، علت ارسال نمونه به خارج از کشور چیست؟

۲ - مشخصات پژوهشگر اصلی (داخل کشور)
نام و نام خانوادگی:
محل کار (وابستگی سازمانی):
رشته تحصیلی:
مقطع تحصیلی:
آدرس محل سکونت:
شماره تلفن همراه:
آدرس پست الکترونیک:
نام و محل کار استاد راهنما (مخصوص پایان‌نامه‌های دانشجویی):

۳- مشخصات پژوهشگر همکار (خارج از کشور)
نام و نام خانوادگی:
دانشگاه / مرکز تحقیقاتی محل کار:
رشته تحصیلی:
آدرس محل کار:
شماره تماس (تلفن محل کار):
حوزه فعالیت:
آدرس پست الکترونیک:

۴- مشخصات طرح پژوهشی / پایان‌نامه		
ردیف	سؤالات	ملاحظات کارگروه / کمیته
۱	خلاصه‌ای از پژوهش به زبان ساده و قابل فهم به زبان فارسی شامل اهمیت و ضرورت پژوهش و علت انتخاب مؤسسه همکار خارجی را بنویسید (حداکثر ۵۰۰ کلمه):	
۲	جمعیت مورد مطالعه کدام‌اند؟ علت انتخاب آنها را توضیح دهید.	
۳	آیا محدودیتی برای انتشار نتایج پژوهش وجود دارد؟	
۴	داده‌ها یا نمونه‌های زیستی به چه مدت و در چه محلی نگهداری می‌شوند؟	
۵	نحوه نگهداری و نیز روش معدوم کردن نمونه‌های زیستی (به منظور حفظ محرمانگی اطلاعات) چگونه است؟	
۶	چه کسانی به اطلاعات شخصی شرکت‌کنندگان در پژوهش، دسترسی خواهند داشت؟	
۷	چه راهکارهایی برای حفاظت از اطلاعات و رعایت اصول اخلاقی در پژوهش، روی نمونه‌های زیستی مربوطه اندیشیده‌اید؟	
۸	آیا نمونه‌های زیستی از ابتدا برای اهداف پژوهشی گرفته شده‌اند یا نمونه‌هایی است که برای اهداف تشخیصی / درمانی جمع‌آوری شده‌اند؟	
۹	چگونه نمونه‌های زیستی علامت‌گذاری شده و شناخته می‌شوند؟	
۱۰	چه نوع بررسی و پژوهشی، روی نمونه‌های زیستی / داده‌ها انجام خواهد شد؟	
۱۱	منافع این پژوهش (مانند دسترسی به محصول پژوهش یا توانمندسازی) برای ایران چیست؟	
۱۲	نمونه‌های زیستی مربوطه به چه منطقه / مناطق جغرافیایی تعلق دارند؟	
۱۳	حقوق معنوی پژوهش بین پژوهشگران ایرانی و همکاران بین‌المللی چگونه به مشارکت گذارده می‌شود؟	
۱۴	سرنوشت اطلاعات یا سرنوشت نمونه‌های زیستی در انتهای پژوهش چیست؟	

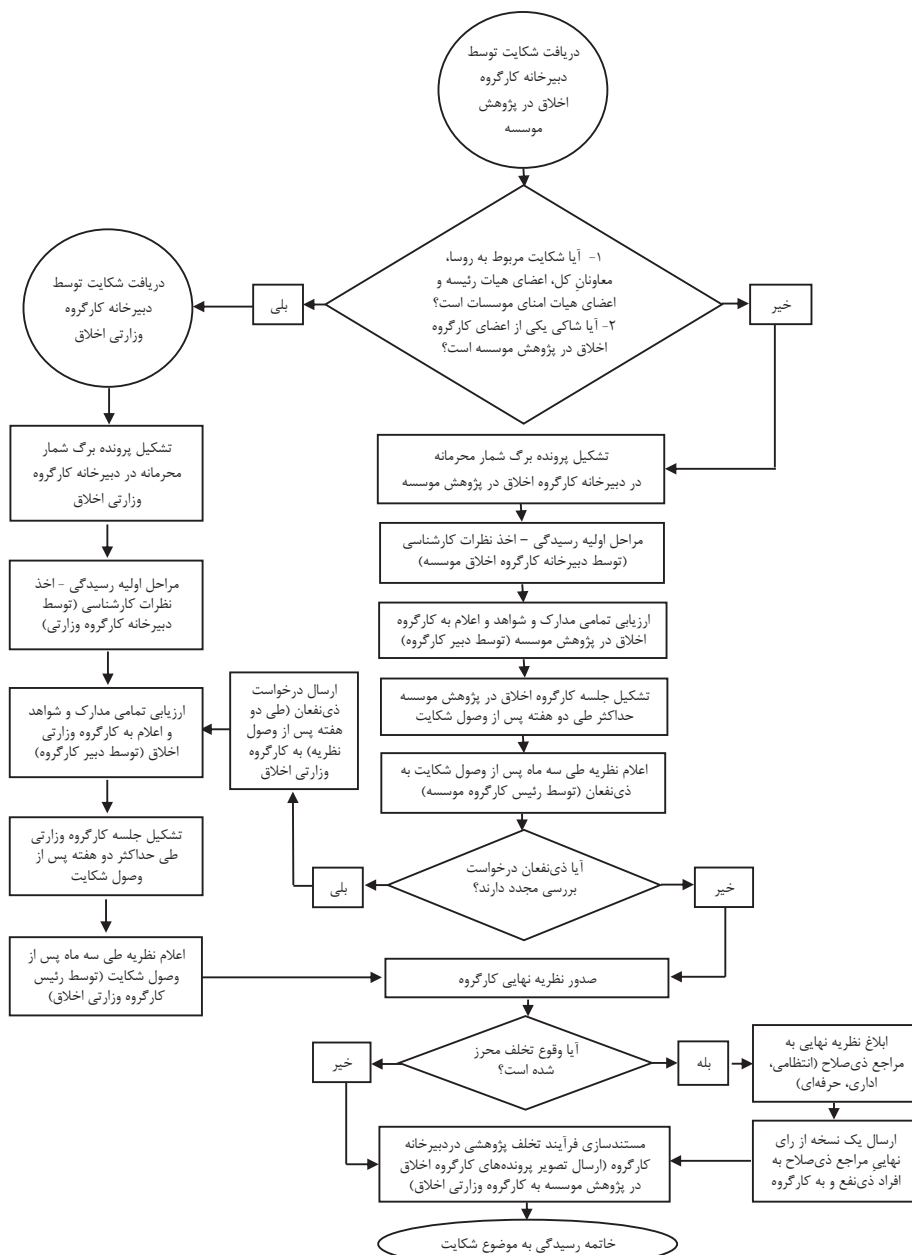
۱۵	آیا دانشجوی یا عضو هیأت علمی در این طرح پژوهشی، به منظور انتقال دانش یا تکنولوژی به خارج از کشور مسافرت خواهد کرد؟ در صورت پاسخ مثبت، درخصوص فرد مد نظر و جزئیات سفر علمی توضیح دهید. در صورت نیاز مدارک مربوطه را ضمیمه نمایید.
۱۶	آیا تفاهم‌نامه همکاری بین المللی امضا شده است؟ پاسخ مثبت، تصویر تفاهم‌نامه مربوطه را ضمیمه کنید.

چک لیست مستندات تکمیلی			
ملاحظات	تأیید توسط پژوهشگر اصلی		مستند
	بله	خیر	نامه درخواست معاون پژوهشی مؤسسه مربوطه برای درخواست بررسی طرح‌نامه و صدور مجوز ارسال نمونه زیستی به خارج از کشور توسط کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش
			طرح‌نامه پژوهشی
			مصوبه مرجع علمی صلاحیت دار
			شناسه کد اخلاق در پژوهش
			رزومه پژوهشگران اصلی
			فرم رضایت آگاهانه اهداکنندگان نمونه‌های زیستی (به زبان فارسی)
			قرارداد یا تفاهم‌نامه کتبی بین مؤسسه یا مؤسسات داخلی با مؤسسه یا مؤسسات خارجی حامی پژوهش (فرم MTA) که توسط هر دو پژوهشگر اصلی داخل و خارج از کشور امضا شده باشد.
			تفاهم‌نامه یا قرارداد مالی با مؤسسه حمایت کننده پژوهش
			پرسشنامه یا فرم جمع آوری داده‌ها
			جزئیات نحوه و مسیر انتقال نمونه‌ها و مستندات مربوطه با توجه به شرایط، زمان، نوع نمونه و نوع پژوهش
			سایر مدارک (نام ببرید):

اینجانب صحت مفاد این پرسشنامه را تأیید کرده و اعلام می‌دارم که تمامی راهنماها، دستورالعمل‌ها و کدهای اخلاق در پژوهش و به‌ویژه «دستورالعمل ملی انتقال فرامرزی نمونه‌های زیست پزشکی با هدف پژوهشی» را مطالعه نموده و خود را به رعایت آن‌ها متعهد می‌دانم.

نام و نام خانوادگی پژوهشگر اصلی:	امضا	تاریخ

پیوست هشتم: فرایند بررسی تخلفات پژوهشی در کارگروه‌های اخلاق در پژوهش



نمودار ۴ - فرایند بررسی تخلفات پژوهشی در کارگروه‌های اخلاق در پژوهش

پیوست نهم: کاربرگ‌های رسیدگی به تخلفات پژوهشی (ویژه کارگروه‌های اخلاق در پژوهش)

کاربرگ‌های رسیدگی به تخلفات پژوهشی (ویژه کارگروه‌های اخلاق در پژوهش)
کاربرگ‌های زیر در راستای اجرای «دستورالعمل رسیدگی به تخلفات پژوهشی» و به منظور ایجاد وحدت رویه در انجام امور بررسی پرونده‌های تخلفات پژوهشی، تدوین گردیده است.

شماره:

تاریخ:

کاربرگ شماره ۱- دریافت گزارش تخلف پژوهشی

الف- مشخصات گزارش دهنده/مدعی (شاکی):	
تاریخ دریافت شکایت:	
نحوه دریافت گزارش به دبیرخانه کارگروه:	
نام و نام خانوادگی گزارش دهنده:	
واحد محل خدمت:	
شماره تماس و ایمیل گزارش دهنده:	
ب- مشخصات مدعی علیه (شخص مورد شکایت):	
تاریخ دریافت گزارش:	
نحوه وصول گزارش به دبیرخانه کارگروه:	
نام و نام خانوادگی:	
واحد محل خدمت:	
شماره تماس و ایمیل:	
ج- شرح گزارش، دلایل و استناد با ذکر جزئیات:	
دستور دبیر کارگروه اخلاق:	
نام و نام خانوادگی و امضای دبیر:	تاریخ:

کاربرگ شماره ۲- تشکیل پرونده شکایت

شماره:

تاریخ:

ردیف	نوع تخلف	پاسخ	
		بلی	خیر
۱	مصادیق تخلفات پیش از شروع مراحل انجام پژوهش		
۱-۱	عدم ثبت طرح‌نامه پژوهش (با هر عنوان از جمله طرح، طرح تحقیقاتی، پژوهش، مطالعه، پایان‌نامه و مانند آن‌ها) در مؤسسه مربوطه		
۱-۲	عدم اخذ تأییدیه کارگروه/کمیته اخلاق و شناسه اخلاق در پژوهش		
۱-۳	عدم ثبت کارآزمایی بالینی در سامانه «مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران»		
۱-۴	عدم اخذ مجوزهای سازمان غذا و دارو برای طرح‌هایی که طبق مقررات نیازمند اخذ مجوز از این سازمان هستند (مانند مطالعات بالینی مرتبط با داروها و ارزیابی بالینی وسایل پزشکی)		
۱-۵	استفاده از ایده‌های پژوهشی سایرین بدون رعایت حقوق مالکیت فکری		
۱-۶	عدم رعایت مقررات، ضوابط اداری و راهنماهای اخلاقی در انتخاب حامی مالی یا انعقاد قراردادهای مربوطه		
۱-۷	عدم رعایت موازین اخلاق نشر در تهیه طرح‌نامه پژوهش		
۱-۸	عدم آشکارسازی اسامی حمایت‌کنندگان پژوهش		
۱-۹	عدم آشکارسازی یا عدم بیان وجود هر گونه تعارض منافع توسط ذی‌نفعان از جمله پژوهشگر اصلی، همکاران پژوهش و اعضای کارگروه/کمیته اخلاق		
۱-۱۰	عدم پاسخ‌گویی به درخواست‌های کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش (درخواست‌های پیش از شروع پژوهش)		
۱-۱۱	سایر (توضیح دهید):		
۲	مصادیق تخلفات حین انجام پژوهش		
۲-۱	عدم اخذ رضایت آگاهانه و مبتنی بر ارائه صحیح اطلاعات پژوهش یا عدم اطمینان از درک صحیح اهداف و روش اجرای پژوهش توسط شرکت‌کنندگان در پژوهش		
۲-۲	هر گونه پنهان‌کاری مانند عدم گزارش عوارض جانبی، مخاطرات و آسیب به شرکت‌کنندگان در حین اجرای پژوهش		
۲-۳	هر گونه نقض محرمانگی اطلاعات و افشای اطلاعات مربوط به شرکت‌کنندگان در پژوهش		
۲-۴	عدم بایبندی به مندرجات طرح‌نامه و عدم کسب موافقت مجدد از کارگروه/کمیته اخلاق در صورت انجام هر گونه تغییر در طرح‌نامه، مانند تغییر مجری اصلی یا همکاران، اهداف پژوهش، روش‌شناسی پژوهش، روش اجرا، میزان حمایت‌های مالی، حامیان مالی و بروز مصادیقی از تعارض یا اشتراک منافع		
۲-۵	انجام کارآزمایی بالینی (مداخله روی بیماران) بدون هماهنگی با پزشک معالج		
۲-۶	تحمیل هزینه‌های مالی به شرکت‌کنندگان در پژوهش و شرکت‌های بیمه		
۲-۷	نقض یا تخلف از مفاد راهنماهای عمومی و اختصاصی اخلاق در پژوهش (مصوب وزارت)		

۲-۸	دریافت خدمات غیرمتعارف از شرکت‌ها و مؤسسات، به نحوی که برون‌سپاری فعالیت‌های مذکور به شخص ثالث خارج از گروه پژوهش در ازای پرداخت حق الزحمه و مانند آن؛ بر اساس عرف علمی متخصصان آن رشته علمی، غیرموجه باشد.	
۲-۹	عدم پاسخ‌گویی به درخواست‌های کارگروه/کمیته اخلاق (درخواست‌های حین انجام پژوهش)	
۲-۱۰	سایر (توضیح دهید):	
۳	مصادیق تخلفات پس از پایان پژوهش	
۳-۱	جعل داده‌ها شامل ساخت، ثبت و انتشار داده‌ها یا نتایج یک پژوهش به صورتی که تمام یا بخشی از داده‌ها یا نتایج مذکور اصلاً وجود نداشته است.	
۳-۲	تحریف داده‌ها و دستکاری داده‌ها شامل تغییر یا حذف بخشی از داده‌ها، تصاویر، نمودارها، جداول، روش پژوهش، روش اجرا، تجهیزات و مواد مورد استفاده در پژوهش و یافته‌های پژوهش است؛ به صورتی که با مندرجات طرح‌نامه، واقعیات اجرا و یافته‌های واقعی پژوهش منطبق نباشد.	
۳-۳	سرقت ادبی شامل کپی کردن کامل یا بخشی از دست‌نوشته، مقاله یا طرح‌نامه فردی دیگر، بدون استناد و ارجاع مناسب به صاحب یا مالک معنوی آن است.	
۳-۴	جعل و دستکاری اسامی نویسنده که شامل حذف نام فرد یا افراد حائز شرایط «حق نویسندگی» از فهرست اسامی نویسندگان، اضافه کردن نام فرد یا افراد فاقد شرایط حق نویسندگی به عنوان نویسنده و انتشار نتایج پژوهش بدون ذکر مشخصات مشارکت‌کنندگان در نوشته علمی یا مقاله است.	
۳-۵	دستکاری در ارجاعات اثر پژوهشی که شامل ارجاع به آثار پژوهشی خود و دیگران، بدون توجیه علمی است که معمولاً با انگیزه افزایش ارجاعات و شاخص‌های مربوطه انجام می‌شود. اجبار نویسندگان مقالات توسط سردبیران یا داوران مجلات علمی به دستکاری در ارجاعات، شامل این بند است.	
۳-۶	دستکاری در مراحل داوری اثر پژوهشی از جمله معرفی داوران جعلی	
۳-۷	انتشار هم‌پوشان نتایج پژوهش به نحوی که بخشی یا تمامی یک اثر پژوهشی، بدون رعایت استانداردهای مربوطه، در اثر پژوهشی دیگری منتشر شده باشد.	
۳-۸	انتشار برشی نتایج پژوهش در چند مقاله مجزا در شرایطی که به لحاظ عرف رشته علمی مربوطه، نتایج پژوهش می‌تواند در تعداد مقالات کمتری منتشر شود.	
۳-۹	دریافت خدمات غیرمتعارف از شرکت‌ها و مؤسسات، به نحوی که برون‌سپاری فعالیت‌های مذکور به شخص ثالث خارج از گروه پژوهش در ازای پرداخت حق الزحمه و مانند آن، بر اساس عرف علمی متخصصان آن رشته علمی، غیرموجه باشد.	
۳-۱۰	عدم پاسخ‌گویی به درخواست‌های کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش (درخواست‌های پس از پایان پژوهش)	
۳-۱۱	سایر (توضیح دهید):	
شرح مستندات ارائه شده:		
۱-		
۲-		
دستور دبیر کارگروه اخلاق:		
نام و نام خانوادگی و امضای دبیر:		
تاریخ:		

شماره:

تاریخ:

کاربرگ شماره ۳- دعوت‌نامه

جناب آقای / سرکار خانم با سلام و احترام بدین وسیله از جنابعالی / سرکارعالی دعوت می‌شود تا در..... جلسه کارگروه اخلاق در پژوهش که رأس ساعت روز مورخ در محل واقع در تشکیل می‌شود، حضور به هم رسانید. نام و نام خانوادگی سمت اجرایی و دبیرکارگروه اخلاق

شماره:

تاریخ:

کاربرگ شماره ۱-۴- تکمیل پرونده (مدعی علیه)

شرح گزارش، دلایل و استناد با ذکر جزئیات:
الف - اظهارات:
ب - مستندات (لیست نمایید):
دستور دبیر کارگروه اخلاق:
نام و نام خانوادگی و امضای دبیر: تاریخ:

شماره:

تاریخ:

کاربرگ شماره ۲-۴- تکمیل پرونده (مدعی)

شرح گزارش، دلایل و استناد با ذکر جزئیات:
الف - اظهارات:
ب - مستندات (لیست نمایید):
دستور دبیر کارگروه اخلاق:
نام و نام خانوادگی و امضای دبیر: تاریخ:

شماره:

تاریخ:

کاربرگ شماره ۵- صورت جلسه تخلف در پژوهش ویژه اعضای هیأت علمی

الف - مشخصات عضو هیأت علمی:
نام و نام خانوادگی:
رشته تحصیلی:
دانشکده:
رتبه:
گروه:
پایه:
ب- توضیحات نحوه تخلف (پیوست مدارک و اسناد موجود، الزامی است):
ج- آیا شخص از تخلف منتفع شده است؟
☐ بلی ☐ خیر
د - نوع انتفاع (در صورت منتفع شدن از تخلف):
☐ ارتقای رتبه ☐ ارتقای گروه ☐ دریافت هزینه پژوهشی ☐ دریافت حق التثویق مقاله ☐ سایر (توضیح دهید):
ه - رأی کارگروه اخلاق (صدور نظریه):
پس از بررسی‌های انجام شده توسط این کارگروه، ارتکاب تخلف توسط جناب آقای / سرکار خانم..... با موضوع تخلف (بند ب همین صورت جلسه) محرز است و این پرونده برای صدور حکم به هیأت گزینش استاد ☐ / هیأت جذب اعضای هیأت علمی ☐ / هیأت ممیزه دانشگاه و مؤسسه آموزش عالی ☐ / سازمان‌های حرفه‌ای از جمله سازمان نظام پزشکی، نظام پرستاری و مؤسسات آموزشی یا تحقیقاتی یا سازمان یا نهاد متبوع شخص متخلف اعم از داخلی یا خارجی ☐ ارجاع می‌شود.
نام و نام خانوادگی و امضای اعضای کارگروه اخلاق:

شماره:

کاربرگ شماره ۶- صورت جلسه تخلف در پژوهش ویژه دانشجویان

تاریخ:

الف - مشخصات دانشجو		
نام و نام خانوادگی:		
رشته تحصیلی:		
دانشکده:		
مقطع تحصیلی:		
ب - توضیحات نحوه تخلف (پیوست مدارک و اسناد موجود، الزامی است).		
ج - آیا شخص از تخلف منتفع شده است؟		
☐ بلی	☐ خیر	
د - نوع انتفاع (در صورت منتفع شدن از تخلف):		
اخذ نمره پایان نامه ☐	دریافت هزینه پژوهشی ☐	دریافت حق التثویق مقاله ☐
سایر ☐ (توضیح دهید):		
ه - رأی کارگروه اخلاق (صدور نظریه):		
پس از بررسی‌های انجام شده توسط این کارگروه، ارتکاب تخلف توسط جناب آقای / سرکار خانم با موضوع (بند ب همین صورت جلسه) محرز است و این پرونده برای صدور حکم به هیأت گزینش دانشجو ☐ / کمیته انضباطی دانشجویان ☐ ارجاع می‌شود.		
نام و نام خانوادگی و امضای اعضای کارگروه اخلاق:		

شماره:

تاریخ:

کاربرگ شماره ۷- صورت جلسه تخلف در پژوهش ویژه اعضای غیرهیئت علمی

الف - مشخصات عضو غیرهیئت علمی			
نام و نام خانوادگی:			
سمت اجرایی:			
واحد محل خدمت:			
مقطع تحصیلی:			
ب - توضیحات نحوه تخلف (پیوست مدارک و اسناد موجود، الزامی است).			
ج- آیا شخص از تخلف منتفع شده است؟			
بلی ☐		خیر ☐	
د - نوع انتفاع (در صورت منتفع شدن از تخلف):			
ارتقای طبقه /رتبه ☐	اخذ نمره ارزشیابی ☐	دریافت هزینه پژوهشی ☐	دریافت حق التشویق مقاله ☐
سایر ☐ (توضیح دهید):			
ه - رأی کارگروه اخلاق (صدور نظریه):			
پس از بررسی‌های انجام شده توسط این کارگروه، ارتکاب تخلف توسط جناب آقای /سرکار خانم با موضوع (بند ب همین صورت جلسه) محرز است و این پرونده برای صدور حکم به هیأت رسیدگی به تخلفات اداری کارکنان ☐ /سازمان‌های حرفه‌ای از جمله سازمان نظام پزشکی، نظام پرستاری و مؤسسات آموزشی یا تحقیقاتی یا سازمان یا نهاد متبوع شخص متخلف اعم از داخلی یا خارجی ☐ ارجاع می‌شود.			
نام و نام خانوادگی و امضای اعضای کارگروه اخلاق:			

شماره:

کاربرگ شماره ۸- فرم درخواست اعتراض به نظریه کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه

تاریخ:

الف - مشخصات مدعی / مدعی علیه
نام و نام خانوادگی:
سمت اجرایی:
واحد محل خدمت / محل تحصیل:
مقطع تحصیلی:
بدین وسیله اعلام می‌کنم که اینجانب به نظریه صادره توسط کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه اعتراض دارم لذا بدین وسیله درخواست خود مبنی بر رسیدگی مجدد در دبیرخانه کارگروه وزارت اخلاق را ارائه می‌نمایم. نام و نام خانوادگی: امضا

شماره:

کاربرگ شماره ۹- ارسال صورت جلسه مربوط به تخلف پژوهشی به مراجع ذی صلاح

تاریخ:

رئیس محترم بدین وسیله به پیوست برگ صورت جلسه مربوط به تخلف پژوهشی جناب آقای / سرکار خانم برای استحضار، پیگیری لازم و دستور اقدام مقتضی به حضور ارسال می‌گردد. لذا خواهشمند است، پس از اتمام بررسی‌ها و صدور رأی نهایی، مراتب به انضمام صورت جلسه مربوطه، به این کارگروه اخلاق در پژوهش اعلام گردد. نام و نام خانوادگی سمت اجرایی و دبیر کارگروه اخلاق

قانون حفاظت و بهره‌برداری از منابع ژنتیکی کشور

مرجع تصویب: مجلس شورای اسلامی
سال تصویب: ۱۳۹۷



ماده ۱- اصطلاحات به کار رفته در این قانون دارای تعاریف زیر است:

(الف) منابع ژنتیکی: هر نوع ماده ژنتیکی با منشأ گیاهی، جانوری یا ریزسازواره (میکرو ارگانیسم) که دارای واحدهای قابل توارث است و ارزش بالفعل یا بالقوه دارد.

(ب) زیستگاه اصلی: مکان یا محلی که یک منبع ژنتیکی به طور طبیعی در آنجا یافت یا حفاظت می‌شود.

(پ) خارج از زیستگاه اصلی: مکان یا محل یافت یا حفاظت یک منبع ژنتیکی در خارج از محل طبیعی پراکنش آن.

(ت) مجموعه: منابع ژنتیکی مربوط به یک گونه یا گونه‌های خویشاوند که جمع‌آوری و خارج از زیستگاه اصلی حفاظت می‌شوند.

(ث) دسترسی: در اختیار گرفتن منابع ژنتیکی در داخل یا خارج از زیستگاه طبیعی آن‌ها به منظور تحقیق یا استفاده از اجزای ژنتیکی آن‌ها یا استخراج مشتقات آن‌ها.

(ج) فرایند به‌نژادی: فرایندی که باعث تغییر ریخته ارثی و بروز ویژگی‌های جدید در موجودات زنده می‌گردد.

(چ) دست‌ورزی ژنتیکی: آن دسته از فرایندهای به‌نژادی که در سطح مولکولی و سلولی انجام می‌شود.

(ح) بهره‌برداری: استفاده از منابع ژنتیکی به نحوی که به فرسایش یا به مخاطره افتادن آن‌ها منجر نشود و مغایر قوانین و مقررات مربوط نباشد.

(خ) بهره‌برداری ژنتیکی: استفاده از منابع ژنتیکی به منظور تولید هر گونه ماده زیستی مشتق از آن‌ها و منابع ژنتیکی جدید.

(د) به‌نژادگر: شخص حقیقی یا حقوقی که یک رقم، نوع یا نژاد ژنتیکی را برای اولین بار به صورت قابل بهره‌برداری اصلاح یا کشف می‌کند یا بهبود می‌بخشد.

(ذ) حقوق به‌نژادگران: حقوق مالکیت فکری مرتبط با منابع ژنتیکی که به به‌نژادگران منابع ژنتیکی اعطا می‌گردد.

ماده ۲- منابع ژنتیکی که در زیستگاه‌های اصلی یا در مجموعه‌های خارج از زیستگاه اصلی واقع در قلمرو سرزمینی و حاکمیت ملی جمهوری اسلامی ایران وجود دارند یا آن دسته از منابع ژنتیکی که منشأ ایرانی دارند و در مراکز دولتی یا غیردولتی خارج از کشور نگهداری می‌شوند و همچنین اطلاعات و دانش سنتی مربوط به منابع ژنتیکی، ذخیره ژنتیکی محسوب می‌شود و براساس مفاد این قانون قابل دسترسی و بهره‌برداری است. تبصره: این ماده نافی حقوق مالکیت مادی افراد بر منابع ژنتیکی خود نیست.

ماده ۳- در اجرای مفاد این قانون وزارتخانه‌های جهاد کشاورزی و بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سازمان حفاظت محیط زیست موظف‌اند، هر کدام با استفاده از امکانات جاری بدون گسترش ساختار تشکیلاتی و با سازماندهی تمامی واحدهای درون سازمانی موجود که در ذیل احکام این قانون قرار می‌گیرند، ساختاری مستقل و متناسب تا سطح معاون بالاترین مقام مسئول دستگاه و با رعایت قوانین و مقررات مربوط، تأسیس و حسب مورد به ترتیب امور منابع ژنتیکی کشاورزی اعم از حفاظت از ذخایر ژنتیکی و بانک ژن در محدوده امور مربوط به کشاورزی، باغبانی، جنگل، مرتع، بیابان، شیلات، دام، طیور، زنبورداری و خوراک

دام و طیور و بیماری‌ها و آفات مرتبط با این موارد، منابع ژنتیکی پزشکی انسانی و منابع ژنتیکی حیات وحش را با شرح وظایف زیر مدیریت نمایند:

- (الف) شناسایی، نگهداری، ثبت، حفاظت، پایش و احیای منابع ژنتیکی و دانش سنتی مرتبط با آن‌ها؛
 - (ب) نظارت بر بهره‌برداری از منابع ژنتیکی و صدور مجوز بهره‌برداری ژنتیکی در دستگاه‌های مربوط؛
 - (پ) استیفای حقوق ملی و صیانت از آن در سطح داخلی و بین‌المللی؛
 - (ت) ارتقای آگاهی‌های عمومی و دانش تخصصی مربوط؛
 - (ث) شناسایی عوامل تهدیدکننده، پیشگیری و به حداقل رساندن تهدیدهای متوجه منابع ژنتیکی؛
 - (ج) حمایت و توسعه تحقیقات در زمینه‌های حفاظت، ثبت و بهره‌برداری پایدار از منابع ژنتیکی.
- تبصره:** در اجرای این قانون مقام صلاحیت‌دار در مراجع و مجامع بین‌المللی به منظور استیفای حقوق جمهوری اسلامی ایران توسط هیأت وزیران تعیین خواهد شد.

ماده ۴- به منظور سیاستگذاری اجرایی و انجام هماهنگی‌های لازم بین دستگاه‌های متولی موضوع ماده (۳) این قانون در حفاظت و بهره‌برداری از منابع ژنتیکی و نیز اتخاذ تصمیم نهایی در مواردی که ارتباط قطعی موضوع به یکی از سه حوزه امور منابع ژنتیکی کشاورزی، منابع ژنتیکی پزشکی انسانی و منابع ژنتیکی حیات وحش مورد ابهام دستگاه‌های متولی قرار گیرد، شورای ملی منابع ژنتیکی کشور مرکب از وزرای جهاد کشاورزی، بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، علوم، تحقیقات و فناوری، دادگستری و صنعت، معدن و تجارت، رئیس سازمان حفاظت محیط زیست و معاون علمی و فناوری رئیس جمهور تشکیل می‌شود.

تبصره ۱: مصوبات شورا با تصویب اکثریت وزیران عضو شورا و تأیید رئیس جمهور لازم‌الاجراست.

تبصره ۲: محل استقرار دبیرخانه شورا، وزارت جهاد کشاورزی است..

ماده ۵- اشخاص حقیقی و حقوقی نمی‌توانند منابع ژنتیکی یا اجزای تشکیل‌دهنده آن‌ها را به صورتی که در زیستگاه‌های طبیعی یافت یا حفاظت می‌شوند یا توسط کشاورزان و بهره‌برداران استفاده می‌شوند، تحت مالکیت فکری خود ثبت کنند.

تبصره ۱: منابع ژنتیکی با مشخصات جدید، بر اساس فرایندهای به‌نژادی و دست‌ورزی ژنتیکی با رعایت مفاد این قانون و سایر قوانین مربوط به مالکیت فکری توسط نهادهای متولی موضوع ماده (۳) این قانون قابل ثبت بوده و این ثبت موجب مالکیت فکری است.

تبصره ۲: ثبت ارقام گیاهی جدید مطابق قانون ثبت ارقام گیاهی و کنترل و گواهی بذر و نهال مصوب ۲۹ تیر ۱۳۸۲ صورت می‌گیرد.

ماده ۶- دسترسی به منابع ژنتیکی و بهره‌برداری از آن تابع آیین‌نامه اجرایی شرایط دسترسی و نحوه بهره‌برداری ژنتیکی است که توسط وزارتخانه‌های جهاد کشاورزی، بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سازمان حفاظت محیط زیست با همکاری وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و جهاد دانشگاهی ظرف مدت

سه ماه از تاریخ ابلاغ این قانون تهیه می‌شود و به تصویب هیأت وزیران می‌رسد. آیین‌نامه اجرایی مذکور باید با رویکرد حفاظت از منابع ژنتیکی، تسهیل در امر پژوهش با اولویت پژوهشگران داخلی و رعایت حقوق عرفی جوامع محلی تنظیم شود.

ماده ۷- ایجاد هر گونه تعهد در خصوص منابع ژنتیکی و دانش سنتی مربوط به آن، توسط هر شخص حقیقی یا حقوقی در برابر اشخاص حقیقی و حقوقی داخلی یا خارجی به موافقت نهاد متولی مربوط، منوط است.

ماده ۸- رفتارهای زیر، جرم است و حسب مورد مرتکب با حکم مراجع قضایی ذی صلاح به مجازات زیر محکوم می‌شود:

الف) دسترسی و بهره‌برداری ژنتیکی بدون رعایت مفاد این قانون و صادرات و خارج ساختن منابع ژنتیکی به منظور دسترسی و بهره‌برداری از منابع ژنتیکی بدون مجوز نهاد متولی مربوط، به ترتیب مستوجب یک یا چند نوع از مجازات‌های تعزیری درجه (۵) و (۶) قانون مجازات اسلامی است.

ب) هر گونه اقدام به فرسایش یا تخریب عمدی و بدون مجوز منابع ژنتیکی یا زیستگاه‌های آن‌ها، مستوجب یک یا دو نوع از مجازات‌های درجه (۴) تعزیری قانون مجازات اسلامی است و چنانچه اقدامات صورت گرفته به صورت گسترده موجب آسیب یا از بین رفتن منابع ژنتیکی گردد و امنیت ملی را در حوزه‌های اقتصادی، غذایی، زیست محیطی و دفاعی با مخاطره مواجه سازد، مرتکب به حداکثر مجازات مقرر در این بند محکوم می‌شود. رهاسازی بدون مجوز نمونه‌های ژنتیکی بیگانه در صورتی که موجب فرسایش و یا تخریب منبع ژنتیکی یا زیستگاه‌های آن‌ها شود، نیز مشمول حکم همین بند است.

تبصره: در همه موارد فوق، مرتکب علاوه بر تحمل مجازات، به جبران خسارت وارده به منابع ژنتیکی به تشخیص کارشناس رسمی دادگستری یا خبره به انتخاب دادگاه مکلف است. دادگاه می‌تواند در صورت امکان، اعاده به وضع سابق را به جای جبران خسارت مورد حکم قرار دهد.

ماده ۹- در ماده (۱۰) قانون نظام جامع دامپروری کشور مصوب ۷ مرداد ۱۳۸۸ عبارت «و منابع و مواد ژنتیکی مربوط» و همچنین تبصره (۲) آن حذف و عنوان تبصره (۳) ماده مذکور به تبصره (۲) اصلاح می‌شود. قانون فوق مشتمل بر نه ماده و هفت تبصره در جلسه علنی روز یکشنبه مورخ بیست و چهارم دیماه یکهزار و سیصد و نود و شش مجلس شورای اسلامی تصویب شد و در تاریخ ۲۴ شهریور ۱۳۹۷ از سوی مجمع تشخیص مصلحت نظام با تأیید تبصره یک ماده پنج موافق با مصلحت نظام تشخیص داده شد.

آیین نامه اجرایی شرایط دسترسی و نحوه

بهره برداری ژنتیکی

(موضوع ماده ۶ قانون حفاظت بهره برداری از منابع ژنتیکی کشور)

مرجع تصویب: هیأت وزیران

سال تصویب: ۱۴۰۰



ماده ۱- در این آیین‌نامه اصطلاحات زیر در معانی مشروح مربوط به کار می‌روند:

- ۱- قانون: قانون حفاظت و بهره‌برداری از منابع ژنتیکی کشور (مصوب ۱۳۹۶)
- ۲- منبع ژنتیکی: هر نوع ماده ژنتیکی با منشأ گیاهی، جانوری یا ریزسازواره (میکروارگانسیم) که دارای واحدهای قابل توارث است و ارزش بالفعل یا بالقوه دارد.
- ۳- منبع ژنتیک انسانی: هر ماده با منشأ انسانی که حاوی مواد ژنتیکی انسان شامل (دی‌ان‌ای، آر‌ان‌ای) یا سایر مواد زیستی که به هر نحوی نمونه‌ها و داده‌های ژنتیک انسانی از آن‌ها قابل استحصال باشد.
- ۴- نمونه ژنتیکی (Accession): هر ماده ژنتیکی ثبت شده‌ای که در یک مجموعه یا زیستگاه نگهداری می‌شود.
- ۵- گونه بیگانه: شامل گونه‌های کشاورزی و منابع طبیعی که تاکنون حضور آن در یک زیستگاه به صورت رسمی و توسط نهادهای متولی گزارش نشده است و گونه‌های حیات وحش که به خارج از زیستگاه یا مناطق پراکنش طبیعی خود معرفی شده و زیست می‌کند.
- ۶- زیستگاه اصلی: محلی که یک منبع ژنتیکی به طور طبیعی در آنجا یافت یا حفاظت می‌شود.
- ۷- خارج از زیستگاه اصلی: محل یافت یا حفاظت (Conservation) یک منبع ژنتیکی در خارج از محل طبیعی پراکنش آن است.
- ۸- حفاظت خارج از زیستگاه اصلی: حفاظت از منابع ژنتیکی یا اجزای آن در خارج از محیط زندگی طبیعی‌شان است.
- ۹- مجموعه: منابع ژنتیکی مربوط به یک گونه یا گونه‌های خویشاوند که جمع‌آوری و خارج از زیستگاه اصلی حفاظت می‌شود.
- ۱۰- زیست بانک: مجموعه نمونه‌های زیستی یا پزشکی یا داده‌های مرتبط با آن‌ها که به منظور ارائه خدمات پژوهشی و تخصصی تشکیل شده است.
- ۱۱- بانک ژن: مجموعه‌ای از منابع ژنتیکی گیاهان، جانوران و ریزسازواره‌ها (میکروارگانسیم‌ها) و داده‌های مرتبط به آن‌ها که به منظور حفظ تنوع ژنتیکی نگهداری می‌شود.
- ۱۲- دستگاه متولی: وزارت جهاد کشاورزی، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سازمان حفاظت محیط زیست.
- ۱۳- سامانه اطلاعاتی جامع: کلیه اطلاعات منابع ژنتیکی موجود در مجموعه‌ها که در قالب یک سامانه واحد در هر یک از دستگاه‌های متولی، نگهداری، ساماندهی و به‌روزرسانی می‌شوند.
- ۱۴- دستگاه اجرایی: دستگاه‌های اجرایی موضوع ماده (۵) قانون مدیریت خدمات کشوری (مصوب ۱۳۸۶)
- ۱۵- ثبت: مرجع مشخصات نمونه‌های ژنتیکی در سامانه اطلاعاتی جامع درج و دریافت کد شناسایی

انحصاری و واحد.

۱۶- پنجره ارائه خدمات الکترونیک: سامانه‌هایی که توسط هر دستگاه متولی برای ارتباط با متقاضیان و ارائه خدمات ایجاد می‌شود.

۱۷- دسترسی: در اختیار گرفتن منابع ژنتیکی در داخل یا خارج از زیستگاه طبیعی آن‌ها به منظور تحقیق یا استفاده از اجزای ژنتیکی آن‌ها یا استخراج مشتقات ژنتیکی آن‌ها.

۱۸- بهره‌برداری: استفاده از منابع ژنتیکی به نحوی که به فرسایش یا به مخاطره افتادن آن‌ها منجر نشود و مغایر قوانین و مقررات مربوط نباشد.

۱۹- بهره‌برداری ژنتیکی: استفاده از منابع ژنتیکی به منظور تولید هر گونه ماده زیستی مشتق از آن‌ها و منابع ژنتیکی جدید.

۲۰- کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش: نهادی که بر اساس ماده (۲) آیین‌نامه اجرایی قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی، موضوع تصویب‌نامه شماره ۶۶۶۱۲/ت/۵۵۶۸۶ هـ مورخ ۱۳۹۸/۵/۳ در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشکیل می‌شود.

۲۱- کارگروه اخلاق در پژوهش مؤسسه: نهادی که بر اساس ماده (۳) آیین‌نامه اجرایی قانون پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی، موضوع تصویب‌نامه شماره ۶۶۶۱۲/ت/۵۵۶۸۶ هـ مورخ ۱۳۹۸/۵/۳ در هر یک از دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی و پژوهشی اعم از دولتی و غیردولتی مصوب شورای گسترش وزارتین علوم، تحقیقات و فناوری و بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشکیل می‌شود.

۲۲- کمیته علمی صلاحیت‌دار: شامل شوراهای پژوهشی/فناوری دانشگاه‌ها، دانشکده‌ها، مراکز تحقیقاتی و شورای تحصیلات تکمیلی دانشکده‌ها و مانند آن هستند که اعضای آن‌ها با حکم رسمی مؤسسه تعیین می‌شوند و طرح‌نامه‌های پژوهشی/فناوری را از لحاظ علمی و فنی مورد بررسی و داوری تخصصی و نهایتاً تأیید قرار می‌دهند.

۲۳- دستگاه ناظر: وزارت اطلاعات، سازمان اطلاعات سپاه پاسداران انقلاب اسلامی و سازمان پدافند غیرعامل کشور.

۲۴- مجوز: اجازه دسترسی، بهره‌برداری ژنتیکی یا خروج منابع ژنتیکی از کشور که توسط دستگاه متولی در چهارچوب قوانین و مقررات مربوط صادر می‌شود.

۲۵- موافقت‌نامه انتقال نمونه ژنتیکی: توافق‌نامه داخلی یا خارجی که شرایط انتقال منابع ژنتیکی، اجزا یا دانش سنتی مرتبط با آن‌ها را مشخص می‌کند.

۲۶- حقوق عرفی جوامع محلی: میزان و شیوه بهره‌برداری از منابع ژنتیکی در یک جامعه محلی که توسط افراد آن جامعه در طی زمان شکل گرفته و خلاف قوانین جاری نباشد.

۲۷- ارزیابی مخاطرات زیست‌محیطی: ارزیابی و تخمین احتمال وقوع اثرات منفی ناشی از فعالیت‌های

انسانی در وضعیت محیط زیست که شامل ارزیابی احتمال خطرات بوم‌شناسی و سلامت انسانی است. ۲۸- منابع ژنتیکی بومی: منابع ژنتیکی یا اجزای تشکیل دهنده آن‌ها به صورتی که در زیستگاه طبیعی یافت یا حفاظت می‌شوند یا از زیستگاه طبیعی برداشته شده یا به صورت سنتی توسط کشاورزان و بهره‌برداران استفاده می‌شوند.

ماده ۲- موارد نیازمند صدور مجوز در این آیین‌نامه به شرح زیر است:

- ۱- ایجاد زیست بانک‌ها و بانک‌های ژن، مجموعه‌داران حقیقی و حقوقی (مواد (۳) و (۴)).
- ۲- در مواردی که بر اساس قوانین و مقررات محدودیت‌های دسترسی به منابع ژنتیکی در زیستگاه اصلی و خارج از زیستگاه اصلی یا اطلاعات ژنتیکی آن‌ها وجود دارد (تبصره (۱) ماده (۷)).
- ۳- اشخاص غیرایرانی برای دسترسی به منابع ژنتیکی به منظور انجام امور پژوهشی (تبصره (۵) ماده (۷)).
- ۴- خروج منابع ژنتیکی از کشور به منظور دسترسی و بهره‌برداری ژنتیکی (ماده (۱۲)).
- ۵- بهره‌برداری ژنتیکی از منابع ژنتیکی در داخل و خارج از زیستگاه‌های اصلی توسط اشخاص حقیقی و حقوقی خارجی (ماده (۱۵)).
- ۶- رهاسازی هر گونه منابع ژنتیکی بیگانه که به منظور دسترسی یا بهره‌برداری ژنتیکی استفاده شده‌اند (ماده (۳۲)).

۷- واردات هر گونه منابع ژنتیک مربوط به ریزسازواره‌ها (میکروارگانیزم‌ها) ورده‌های سلولی (ماده (۳۵)).

ماده ۳- بانک‌های ژن و زیست بانک‌ها به منظور حفاظت از منابع ژنتیکی، دسترسی و بهره‌برداری ژنتیکی حسب وظایف خود مطابق قوانین و ضوابط جاری، مکلف‌اند، برای شناسایی، جمع‌آوری، ثبت، نگهداری، پایش، حفاظت و احیای منابع ژنتیکی حوزه فعالیت خود و دانش سنتی مرتبط با آن‌ها با هماهنگی دستگاه متولی اقدام نمایند.

ماده ۴- علاوه بر بانک‌های ژن و زیست بانک‌ها، مجموعه‌داران حقیقی و حقوقی نیز مشمول این آیین‌نامه بوده و موظف‌اند، نسبت به کسب مجوزهای لازم از دستگاه متولی اقدام نمایند. دستگاه متولی می‌تواند به مجموعه‌های ذی‌صلاح اجازه ارائه خدمات به عموم متقاضیان را صادر نماید.

تبصره ۱- زیست بانک‌ها و بانک‌های ژن که تا تاریخ ابلاغ این آیین‌نامه با اساسنامه مشخص و مجوز از دستگاه‌های ذی‌صلاح تشکیل شده‌اند، فعالیت‌های مصوب خود را صرفاً در حوزه شرح وظایف خود اعم از جمع‌آوری، شناسایی، ثبت، حفاظت و ذخیره‌سازی و ارائه نمونه ژنتیکی تا زمان ابلاغ دستورالعمل صدور مجوز ادامه داده و پس از ابلاغ دستورالعمل مطابق آن نسبت به اخذ مجوز اقدام می‌نمایند.

تبصره ۲- دستورالعمل ضوابط صدور مجوز مجموعه‌ها توسط دستگاه متولی و با همکاری زیست بانک‌ها و بانک‌های ژن موجود در کشور در مدت سه ماه پس از ابلاغ این آیین‌نامه تهیه و ابلاغ می‌شود.

ماده ۵- سازمان حفاظت محیط زیست مکلف است، فهرست منابع ژنتیکی انحصاری، گونه‌های حمایت

و حفاظت شده یا در معرض تهدید براساس فهرست اتحادیه بین‌المللی حفاظت از طبیعت و منابع طبیعی سازمان حفاظت محیط زیست ذیل قانون الحاق دو تبصره به قانون عضویت دولت جمهوری اسلامی ایران در سازمان‌ها و مجامع بین‌المللی (مصوب ۱۳۷۰) و فهرست ضمایم قانون الحاق ایران به کنوانسیون تجارت بین‌المللی گونه‌های حیوانات و گیاهان وحشی که در معرض نابودی قرار دارند (مصوب ۱۳۵۵) را تهیه، به روزرسانی و در اختیار دستگاه متولی قرار دهد.

ماده ۶- دستگاه متولی موظف است، نسبت به شناسایی زیستگاه‌های اصلی از حیث حدود دسترسی و بهره‌برداری ژنتیکی و معرفی کانون‌های حساس تنوع زیستی و زیست‌بوم‌های حساس، مطابق قوانین و مقررات اقدام نماید.

ماده ۷- دسترسی به منابع ژنتیکی در زیستگاه اصلی و خارج از زیستگاه اصلی و اطلاعات ژنتیکی آن‌ها مستلزم ثبت اطلاعات متقاضی و هدف وی از دسترسی به منابع مذکور، در سامانه اطلاعاتی جامع است. تبصره ۱- در مواردی که بر اساس قوانین و مقررات محدودیت‌های دسترسی به منابع ژنتیکی در زیستگاه اصلی و خارج از زیستگاه اصلی یا اطلاعات ژنتیکی آن‌ها وجود دارد، دریافت مجوز از دستگاه متولی ذی‌ربط الزامی است.

تبصره ۲- ثبت اطلاعات منابع ژنتیکی مورد دسترسی و خلاصه‌ای از گزارش سالیانه اقدامات انجام شده در سامانه اطلاعاتی جامع از سوی متقاضی الزامی است.

تبصره ۳- دانشگاه‌ها، مراکز و مؤسسات آموزش عالی و پژوهشی و فرهنگستان‌ها و پارک‌های علم و فناوری که دارای مجوز از شورای گسترش آموزش عالی وزارتخانه‌های علوم، تحقیقات و فناوری و بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سایر مراجع قانونی ذی‌ربط می‌باشند و مراکز جهاد دانشگاهی که به وظایف ذاتی در خارج از زیستگاه اصلی به منابع ژنتیکی دسترسی دارند، پس از کسب مجوز موضوع ماده (۴) این آیین‌نامه با رعایت قوانین، می‌توانند امکان دسترسی را برای فعالیت‌های مصوب داخلی خود پس از ثبت در سامانه اطلاعات جامع فراهم آورند.

تبصره ۴- اشخاصی که مجوز دسترسی را دریافت کرده‌اند، حق واگذاری دسترسی به اشخاص ثالث را ندارند.

تبصره ۵- اشخاص غیر ایرانی برای دسترسی به منابع ژنتیکی به منظور انجام امور پژوهشی، با رعایت ماده (۲۹) این آیین‌نامه و پس از تأیید بالاترین مقام دستگاه متولی نسبت به دریافت مجوز از دستگاه متولی اقدام می‌نمایند.

تبصره ۶- در صورتی که منبع ژنتیکی یا اطلاعات ژنتیکی مورد درخواست در مالکیت اشخاص باشد، صدور مجوز دسترسی، مستلزم کسب اجازه از مالک آن منبع است.

تبصره ۷- انجام مطالعات ریخت‌شناسی (مورفولوژیکی) روی نمونه‌های موجود در موزه‌ها و هرباریوم‌ها

- (herbarium) بدون انتقال کل یا قسمتی از نمونه به خارج از مجموعه از شمول این ماده خارج است.
- تبصره ۸- بهره‌برداری ژنتیکی و دسترسی به منابع ژنتیکی خارجی که به صورت رسمی و با تبادل موافقت‌نامه انتقال نمونه ژنتیکی به داخل کشور وارد می‌شوند، ضمن رعایت مفاد این آیین‌نامه تابع مفاد موافقت‌نامه مبادله شده نیز است. واردکننده ملزم به ثبت مشخصات منابع ژنتیکی وارداتی در سامانه جامع اطلاعات منابع ژنتیکی نزد دستگاه متولی مربوط است.
- تبصره ۹- دستگاه متولی مکلف است، منابع ژنتیکی موضوع تبصره (۱) این ماده را ثبت داخلی و در صورت لزوم ثبت بین‌المللی نماید.
- ماده ۸- بهره‌برداری از منابع ژنتیکی توسط جوامع محلی در صورتی که مطابق عرف باشد، مجاز بوده و از شمول ماده (۷) این آیین‌نامه مستثناست.
- ماده ۹- دستگاه متولی با رعایت مفاد ماده (۵) این آیین‌نامه، به رعایت حقوق عرفی جوامع محلی در زمان صدور مجوزهای موضوع قانون مکلف است.
- ماده ۱۰- وزارت جهاد کشاورزی با همکاری سایر دستگاه‌های متولی به ایجاد پنجره واحد ارائه خدمات الکترونیک مکلف است.
- ماده ۱۱- دستگاه متولی موظف است، پس از ثبت درخواست و تکمیل مدارک در پنجره واحد، ظرف بیست روز کاری برای نمونه‌های موجود در زیستگاه اصلی و ده روز کاری برای نمونه‌های خارج از زیستگاه اصلی با رعایت قانون و این آیین‌نامه نسبت به بررسی و صدور مجوز اقدام نماید.
- ماده ۱۲- خروج منابع ژنتیکی بومی از کشور به منظور دسترسی و بهره‌برداری ژنتیکی با رعایت قوانین و مقررات، مستلزم ثبت مشخصات متقاضی و نمونه‌های ژنتیکی در سامانه اطلاعاتی جامع، تکمیل و امضای موافقت‌نامه انتقال نمونه ژنتیکی و اخذ مجوز از دستگاه متولی است.
- تبصره ۱- در ارتباط با منابع ژنتیکی شناسایی نشده، ثبت مشخصات نمونه ژنتیکی و دریافت شماره شناسه مورد تأیید دستگاه متولی الزامی است.
- تبصره ۲- برای آن دسته از منابع ژنتیکی که تحت مالکیت مادی یا فکری اشخاص حقیقی و حقوقی قرار دارند، رعایت حقوق مالکیت آن‌ها الزامی است.
- تبصره ۳- ارسال منابع ژنتیکی بومی به خارج از کشور به منظور شناسایی، تأیید و توالی‌یابی برای اهداف پژوهشی تابع ماده (۷) این آیین‌نامه و تبصره‌های آن است.
- تبصره ۴- دستورالعمل نحوه صدور مجوز خروج منابع ژنتیکی و شرایط خروج آن‌ها ظرف شش ماه پس از ابلاغ این آیین‌نامه توسط وزارت جهاد کشاورزی و با همکاری سازمان حفاظت محیط زیست تهیه و توسط وزیر جهاد کشاورزی ابلاغ می‌شود.
- ماده ۱۳- صادرات منابع ژنتیکی بومی از کشور توسط اشخاص حقیقی و حقوقی داخلی و خارجی با

رعایت مفاد ماده (۲۰) قانون احکام دائمی برنامه‌های توسعه کشور (مصوب ۱۳۹۵) مجاز است. وزارت جهاد کشاورزی موظف است، سالیانه فهرست منابع ژنتیکی مجاز به منظور صادرات را منتشر نماید.

ماده ۱۴ - عبور (ترانزیت) منابع ژنتیکی خارجی از کشور تابع قوانین و مقررات مربوط است.

ماده ۱۵ - واردکنندگان منابع ژنتیکی موظف‌اند، اطلاعات منابع ژنتیکی واردشده را در سامانه اطلاعاتی جامع ثبت نمایند. واردکننده می‌تواند درخواست نماید تا همه یا بخشی از اطلاعات واردشده به صورت طبقه‌بندی شده نگهداری شود.

ماده ۱۶ - بهره‌برداری ژنتیکی از منابع ژنتیکی در داخل و خارج از زیستگاه‌های اصلی با رعایت تبصره (۱) ماده (۷) این آیین‌نامه مستلزم ثبت اطلاعات متقاضی و هدف وی از بهره‌برداری در سامانه اطلاعاتی جامع است.

تبصره - اشخاص غیر ایرانی برای بهره‌برداری ژنتیکی از منابع ژنتیکی با رعایت مفاد این ماده نسبت به دریافت مجوز از دستگاه متولی اقدام می‌نمایند.

ماده ۱۷ - بهره‌برداری ژنتیکی از منابع بومی کشور برای کاربردهای تجاری مستلزم اخذ مجوز از دستگاه متولی برای تسهیم مزایای کاربرد تجاری آن‌ها بوده و مطابق دستورالعملی است که وزارت جهاد کشاورزی تهیه و توسط وزیر جهاد کشاورزی ابلاغ می‌شود.

تبصره ۱ - منابع مالی حاصله با نظارت دستگاه متولی صرف توسعه فعالیت‌های شناسایی و حفاظت از منابع ژنتیکی مرتبط می‌شود.

تبصره ۲ - بهره‌بردار به افشای مبدأ منبع ژنتیکی مکلف و به انتقال فناوری حاصل از بهره‌برداری متعهد است. ماده ۱۸ - انجام هر گونه فعالیت اعم از اقدامات تشخیصی پزشکی، درمانی، پژوهشی، تجاری، خیریه که به جمع‌آوری نمونه‌ها و داده‌های ژنتیک انسانی منجر شود، مستلزم کسب مجوز از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و به ترتیب مقرر در مواد بعدی است.

ماده ۱۹ - ایجاد هر گونه بانک زیستی و داده‌ای دارای نمونه‌ها و داده‌های ژنتیک انسانی از قبیل بافت، رده‌های سلولی، خون، ادرار، مدفوع، مو، ناخن و غیره با مقاصد پژوهشی، باید بر اساس یک طرح‌نامه تأییدشده توسط کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی صورت پذیرد. در طرح‌نامه پیشنهادی نحوه جمع‌آوری، سطوح دسترسی، شرایط نگهداری، بهره‌برداری، حفاظت و صیانت از نمونه‌ها و داده‌ها ذکر می‌شود.

تبصره ۱ - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مکلف است، با همکاری وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و جهاد دانشگاهی ظرف سه ماه از تاریخ ابلاغ این آیین‌نامه، دستورالعمل نحوه تشکیل، فعالیت، استانداردسازی و صدور مجوز بانک‌های زیستی و داده‌ای دارای منابع ژنتیک انسانی موضوع این ماده را تهیه و ابلاغ نماید.

تبصره ۲- همه بانک‌های زیستی و داده‌ای موجود مشمول این ماده مکلف‌اند، ظرف سه ماه پس از ابلاغ دستورالعمل موضوع تبصره (۱) این ماده، مجوزهای لازم از کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی را دریافت نمایند.

ماده ۲۰- هرگونه پژوهش با استفاده از منابع ژنتیک انسانی که به استخراج داده‌های ژنتیکی منجر شود، تنها در صورتی قابل انجام است که طرح‌نامه پژوهش مذکور پس از تأیید توسط یک کمیته علمی صلاحیت‌دار و تأیید یکی از کارگروه‌های اخلاق در پژوهش مورد تأیید کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، در سامانه جامع منابع ژنتیکی انسانی ثبت گردد.

ماده ۲۱- خروج منابع ژنتیک انسانی از کشور با هدف پژوهشی پس از کسب مجوز از کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی میسر است.

تبصره- دستورالعمل نحوه خروج منابع ژنتیک انسانی با هدف پژوهشی از کشور ظرف سه ماه از تاریخ ابلاغ این آیین‌نامه توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تهیه و توسط وزیر بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ابلاغ می‌شود.

ماده ۲۲- خروج منابع ژنتیک انسانی از کشور برای انجام آزمایش تشخیص پزشکی، مجاز است. مرجع صدور مجوز آزمایشگاه‌های مجاز، آزمایشگاه مرجع سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی است. روال صدور مجوز به تأیید وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی می‌رسد.

تبصره ۱- خروج منابع ژنتیک انسانی تشخیصی از کشور تنها از سوی آزمایشگاه‌های مجاز با مسئولیت و تحت نظارت مستقیم مسئول فنی آزمایشگاه ارجاع دهنده انجام می‌شود. مسئول فنی مسئولیت رعایت دقیق ضوابط و الزامات وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی را عهده‌دار است.

تبصره ۲- مجوز خروج منابع ژنتیک انسانی از کشور، صرفاً برای ارسال نمونه‌های بالینی تعیین شده به آزمایشگاه مقصد معین با وظیفه تشخیصی بالینی در خارج از کشور است.

ماده ۲۳- خروج منابع ژنتیک انسانی با هدف تجاری تنها پس از کسب مجوز از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی میسر است.

ماده ۲۴- ایجاد هرگونه مراکز پذیره‌نویسی و بانک زیستی با اهداف درمانی از جمله بانک خون بند ناف، گامت، رویان، سلول‌های بنیادی و مانند آن تنها پس از کسب مجوز از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی یا دانشگاه‌های علوم پزشکی تابع و تأیید شرایط فنی نگهداری توسط سازمان غذا و دارو یا معاونت غذا و داروی دانشگاه‌های علوم پزشکی تابع میسر است.

تبصره ۱- دستورالعمل نحوه تأسیس و اداره مراکز پذیره‌نویسی و بانک‌های زیستی با اهداف درمانی ظرف سه ماه از تاریخ ابلاغ این آیین‌نامه توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تهیه و توسط وزیر بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ابلاغ می‌شود.

تبصره ۲- هر گونه تبادل منابع ژنتیک انسانی با خارج از کشور توسط مراکز پذیره‌نویسی و بانک‌های زیستی درمانی به کسب مجوز از معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی یا معاونت درمان دانشگاه‌های علوم پزشکی تابع، منوط است.

ماده ۲۵- ارائه هر گونه خدمات ژنتیک پزشکی به متقاضیان توسط آزمایشگاه‌های تشخیصی به تجویز شاغلین حرف پزشکی و وابسته ذی صلاح یا دستور قضایی منوط است.

ماده ۲۶- تمام اطلاعات مربوط به صاحبان منابع ژنتیک انسانی باید توسط آزمایشگاه‌ها، محققین، مجریان و سایر افراد دخیل در فرایند جمع‌آوری، ثبت، نگهداری، خروج، بهره‌برداری به صورت محرمانه حفظ می‌شود و تنها در موارد مصرح در قانون افشا می‌شود. خروج منابع ژنتیک انسانی با هر هدف از کشور صرفاً با رعایت مقررات این آیین‌نامه پس از شناسه (کد) گذاری و بی‌نام کردن به نحوی که غیرقابل شناسایی باشد، مجاز است.

ماده ۲۷- دستگاه متولی مکلف است، داده‌ها و اطلاعات منابع ژنتیکی حوزه خود را در قالب سامانه اطلاعاتی جامع تدوین، تکمیل و ساماندهی نمایند. مدیریت و نظارت بر فعالیت این سامانه اطلاعاتی به عهده دستگاه متولی است.

تبصره ۱- مؤسسات علمی-آموزشی و پژوهشی مرتبط مکلف‌اند، داده‌ها و اطلاعات منابع ژنتیکی مجموعه‌های خود را حسب مورد در سامانه اطلاعاتی جامع مرتبط پس از تأیید دستگاه متولی ثبت نمایند.

تبصره ۲- سایر اشخاص حقیقی و حقوقی می‌توانند نسبت به ورود داده‌ها و اطلاعات منابع ژنتیکی مجموعه‌های خود حسب مورد در سامانه اطلاعاتی جامع مرتبط اقدام نمایند تا پس از تأیید دستگاه متولی ثبت نهایی شود.

تبصره ۳- شیوه ثبت اطلاعات منابع ژنتیکی گیاهان، جانوران، ریزسازواره‌ها (میکروارگانیسم‌ها)، قارچ‌های ماکروسکوپی، جلبک‌ها و گل‌سنگ‌ها و سایر منابع ژنتیکی به موجب دستورالعملی است که ظرف سه ماه از تاریخ ابلاغ این آیین‌نامه توسط وزارت جهاد کشاورزی و با همکاری وزارت علوم، تحقیقات و فناوری تهیه و ابلاغ می‌شود.

تبصره ۴- بانک‌های اطلاعاتی دستگاه متولی، تا زمان ایجاد سامانه اطلاعاتی جامع وظیفه ثبت را عهده‌دار خواهند بود.

ماده ۲۸- دستگاه متولی موظف است، نسبت به ایجاد سامانه اطلاعاتی جامع منابع ژنتیکی ظرف شش ماه از تاریخ ابلاغ این آیین‌نامه اقدام نماید.

تبصره ۱- دستگاه متولی مکلف است، امکان نظارت و پایش بر خط بر محتوای داده‌ها و اطلاعات موجود در سامانه را برای دستگاه نظارتی فراهم نماید.

تبصره ۲- دستگاه متولی مکلف است، نسبت به ایجاد پنجره واحد، امکان ارتباط میان سامانه اطلاعاتی

جامع را فراهم نماید. مدیریت این پنجره مطابق مصوبات شورای ملی منابع ژنتیکی کشور، موضوع ماده (۴) قانون است.

تبصره ۳- دسترسی به اطلاعات موضوع این آیین نامه تابع قانون انتشار و دسترسی آزاد به اطلاعات (مصوب ۱۳۸۸) است.

ماده ۲۹ - دستورالعمل طبقه‌بندی داده‌ها و نمونه‌های ژنتیکی موجود در سامانه اطلاعاتی جامع و سطوح دسترسی توسط دستگاه متولی و با همکاری دستگاه نظارتی ظرف سه ماه از تاریخ ابلاغ این آیین نامه تهیه و ابلاغ می‌شود.

ماده ۳۰- دستگاه متولی و کلیه اشخاص حقیقی و حقوقی که مطابق این آیین نامه به فعالیت در حوزه منابع ژنتیکی مجاز هستند، هر یک در حیطه فعالیت خود به حفاظت از داده‌های مربوط و منابع در اختیار مکلف هستند.

ماده ۳۱- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مکلف است با هماهنگی دستگاه متولی و وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و با همکاری جهاد دانشگاهی و انجمن‌های علمی مورد تأیید وزارتخانه‌های علوم، تحقیقات و فناوری و بهداشت، درمان و آموزش پزشکی سه ماه پس از ابلاغ این آیین نامه، راهنمای اختصاصی مربوط به رعایت نکات حفاظتی، امنیتی، نظارتی و صیانتی برای پژوهش، بهره‌برداری و به اشتراک گذاری داده‌های ژنتیک را تهیه و ابلاغ نماید.

ماده ۳۲- رهاسازی هر گونه منابع ژنتیکی بیگانه که به منظور دسترسی یا بهره‌برداری ژنتیکی استفاده شده‌اند، مستلزم ارائه ارزیابی مخاطرات زیست محیطی موضوع ماده (۵) قانون ایمنی زیستی جمهوری اسلامی ایران (مصوب ۱۳۸۸) و مفاد بند (ج) ماده (۴) قانون یادشده توسط متقاضی و اخذ مجوز از دستگاه متولی است.

ماده ۳۳- دستگاه متولی حسب مورد برگه (فرم)‌های استاندارد موافقت‌نامه انتقال نمونه ژنتیکی را متناسب با انواع منابع ژنتیکی تهیه و برای استفاده متقاضیان تبادل منابع ژنتیکی ابلاغ می‌نماید.

ماده ۳۴ - واردات هر گونه منابع ژنتیک مربوط به ریزسازواره‌ها (میکروارگانیسم‌ها) و رده‌های سلولی برای استفاده در حوزه‌ها و صنایع مختلف از جمله کشاورزی، دامی، صنایع دارویی، صنایع غذایی، صنعت نفت و سایر صنایع حسب مورد پس از کسب مجوز از دستگاه متولی میسر است.

تبصره ۱- واردکنندگان ریزسازواره (میکروارگانیسم) و رده‌های سلولی لازم است، پس از ورود و قبل از استفاده بلافاصله نسبت به ثبت و ذخیره منبع ژنتیکی مذکور در مرکز ملی ذخایر زیستی و ژنتیک ایران اقدام نمایند. مرکز ملی ذخایر زیستی و ژنتیک ایران موظف است، اطلاعات ثبت شده موضوع این تبصره را در سامانه اطلاعاتی جامع درج نماید.

تبصره ۲ - دستورالعمل مربوط به صدور مجوز واردات ریزسازواره‌ها (میکروارگانیسم‌ها) و رده‌های سلولی ظرف سه ماه از تاریخ ابلاغ این آیین نامه توسط شورای ملی منابع ژنتیکی کشور، موضوع ماده (۴) قانون تهیه

و ابلاغ می‌شود.

تبصره ۳- درخواست‌های ثبت‌شده توسط دستگاه متولی برای اطلاع در پنجره واحد موضوع این آیین‌نامه، در دسترس سایر دستگاه‌های متولی و دستگاه ناظر قرار می‌گیرد.

تبصره ۴- دستگاه‌های اجرایی موظف‌اند، حسب مورد فهرست ریزسازواره‌ها (میکروارگانیزم‌ها) و رده‌های سلولی فاقد نیاز به مجوز را در مرکز ملی ذخایر زیستی و ژنتیک ایران درج و نسبت به، به‌روزرسانی سالیانه آن اقدام نمایند.

ماده ۳۵- واردات هر گونه ریزسازواره (میکروارگانیزم) برای مقاصد پژوهشی در حوزه سلامت انسانی به تأیید طرح‌نامه پژوهش در کمیته علمی صلاحیت‌دار و کارگروه اخلاق در پژوهش ذی‌صلاح و در سایر حوزه‌ها به تأیید طرح‌نامه پژوهش در کمیته علمی صلاحیت‌دار و ثبت در مرکز ملی ذخایر زیستی و ژنتیک ایران منوط است.

ماده ۳۶- هر گونه دسترسی و بهره‌برداری ژنتیکی از منابع ژنتیکی بدون رعایت مفاد این آیین‌نامه تابع ماده (۸) قانون است.

ماده ۳۷- ارتقای آگاهی‌های عمومی و فرهنگ‌سازی در خصوص دسترسی و بهره‌برداری از منابع ژنتیکی در داخل زیستگاه‌های اصلی، توسط دستگاه متولی انجام می‌شود.

ماده ۳۸- اعتبارات مورد نیاز اجرای این آیین‌نامه پس از پیشنهاد توسط دستگاه متولی، توسط سازمان برنامه و بودجه کشور در لوایح بودجه سنواتی پیش‌بینی می‌شود.

ماده ۳۹- هر یک از سه دستگاه متولی اجرای قانون مکلف‌اند، گزارش عملکرد اجرایی این آیین‌نامه و کلیه فعالیت‌های انجام‌گرفته در زمینه صدور مجوزها و تسهیل در امر پژوهش را به‌صورت سالیانه تهیه و به شورای ملی منابع ژنتیکی کشور ارائه دهند.

ماده ۴۰- فعالیت‌های مرتبط با منابع ژنتیکی در حوزه‌های امنیتی و دفاعی تابع دستورالعملی است که توسط ستاد کل نیروهای مسلح و با همکاری وزارتخانه‌های دفاع و پشتیبانی نیروهای مسلح و اطلاعات ظرف سه ماه از تاریخ ابلاغ این آیین‌نامه تهیه و ابلاغ می‌شود.

ماده ۴۱- مواد (۳) تا (۱۷) این آیین‌نامه شامل منابع ژنتیکی کشاورزی، منابع طبیعی و محیط زیست و مواد (۱۸) تا (۲۶) شامل منابع ژنتیکی پزشکی انسانی و مواد (۱) و (۲) و (۲۷) تا (۴۰) همه منابع ژنتیکی کشور را شامل می‌گردد.

بخش دوم

اسناد مربوط به پژوهش‌های مرتبط با انسان

راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دارای آزمودنی انسانی در جمهوری اسلامی ایران

مرجع تصویب: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سال تصویب: ۱۳۹۲



مقدمه

در طبابت باید از پزشکی مبتنی بر شواهد استفاده شود. این شواهد از راه پژوهش به دست می‌آیند؛ بنابراین، پیشرفت دانش پزشکی بر پژوهش مبتنی است. بخش بزرگی از پژوهش‌ها برای رسیدن به نتایج معتبر، در نهایت باید روی انسان به انجام برسند.

راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش‌های دارای آزمودنی انسانی در جمهوری اسلامی ایران، دربردارنده اصول و مقررات اخلاقی است که تمامی پژوهشگرانی که اقدام به پژوهش، روی آزمودنی‌های انسانی (که شامل داده‌ها یا مواد بدنی به دست آمده از انسان‌ها نیز می‌شود) می‌کنند، و تمامی مدیران پژوهشی و کمیته‌های اخلاق در پژوهش کشور، باید آن را مبنا و راهنمای عملکرد خود قرار دهند و تمامی تلاش خود را برای تضمین رعایت حداکثری آن در عملکرد پژوهشی خود و تا جای ممکن دیگر پژوهشگران، به عمل آورند. این راهنما بر اساس اصول اخلاقی، به‌ویژه کرامت انسانی، مبانی و ارزش‌های اسلامی و ملی تدوین یافته است. تقدم و تأخر بندهای این راهنما، بر اساس اهمیت نیست. این راهنما باید به صورت یک کل واحد دیده شود و هیچ کدام از بندهای آن نباید بدون توجه کافی به مقدمه و سایر بندهای مرتبط تفسیر شود. هر پژوهشگر باید علاوه بر این راهنما، از دیگر قوانین و راهنماهای مرتبط که از سوی مراجع رسمی ابلاغ شده‌اند؛ مانند راهنماهای اختصاصی اخلاق در پژوهش کشور آگاهی داشته باشد و آن‌ها را رعایت کند.

۱- هدف اصلی هر پژوهش باید ارتقای سلامت انسان‌ها توأم با رعایت کرامت و حقوق ایشان باشد.

۲- در پژوهش بر آزمودنی انسانی، سلامت و ایمنی فرد آزمودنی‌ها در طی و بعد از اجرای پژوهش، بر تمامی مصالح دیگر اولویت دارد. هر پژوهشی که روی آزمودنی انسانی انجام می‌گیرد، باید توسط افرادی طراحی و اجرا شود که تخصص و مهارت بالینی لازم و مرتبط را داشته باشند. در کارآزمایی‌های بالینی، روی بیماران یا داوطلب‌های سالم، نظارت پزشک دارای مهارت و دانش متناسب الزامی است.

۳- پژوهش بر انسان فقط در صورتی توجیه‌پذیر است که منافع بالقوه آن برای هر فرد آزمودنی، بیشتر از خطرهای آن باشد. در پژوهش‌های دارای ماهیت غیر درمانی، سطح آسیبی که آزمودنی در معرض آن قرار می‌گیرد، نباید بیشتر از آنچه باشد که مردم عادی در زندگی روزمره خود با آن مواجه می‌شوند. حصول اطمینان از این امر برعهده طراحان، مجریان و همکاران پژوهش و تمامی شوراهای بررسی یا پایش‌کننده پژوهش از جمله کمیته اخلاق در پژوهش است.

۴- مواردی از قبیل سرعت، سهولت کار، راحتی پژوهشگر، هزینه پایین تر و/یا صرفاً عملی بودن آن، به هیچ وجه نباید موجب قرار دادن آزمودنی در معرض خطر یا زیان افزوده یا تحمیل هر گونه محدودیت اختیار اضافی به وی شود.

۵- قبل از آغاز هر پژوهش پزشکی، باید اقدامات اولیه برای به حداقل رساندن زیان احتمالی وارده به آزمودنی‌ها و تأمین سلامت آن‌ها انجام گیرد.

۶- در کارآزمایی‌های بالینی دوسوکور که آزمودنی از ماهیت دارویی یا مداخله‌ای که برای وی تجویز شده بی‌اطلاع است، پژوهشگر باید تدابیر لازم را برای کمک‌رسانی به آزمودنی در صورت لزوم و در شرایط اضطراری تدارک ببیند.

۷- اگر در حین اجرای پژوهش مشخص شود که خطرات شرکت در این پژوهش برای آزمودنی‌ها بیش از فواید بالقوه آن است، باید آن پژوهش بلافاصله متوقف شود.

۸- طراحی و اجرای پژوهش‌هایی که روی آزمودنی انسانی انجام می‌گیرند، باید منطبق با اصول علمی پذیرفته شده بر اساس دانش روز و مبتنی بر مرور کامل منابع علمی موجود و پژوهش‌های قبلی آزمایشگاهی و در صورت لزوم، حیوانی مناسب باشد. مطالعات حیوانی باید با رعایت کامل اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شوند.

۹- در پژوهش‌های پزشکی که ممکن است، به محیط زیست آسیب برسانند، باید احتیاط‌های لازم به منظور حفظ و نگهداری و عدم آسیب‌رسانی به محیط زیست انجام گیرد.

۱۰- هر پژوهشی باید بر اساس و منطبق بر یک طرح‌نامه (پروپوزال) به انجام برسد. در کارآزمایی‌های بالینی باید علاوه بر طرح‌نامه، دستورالعمل (پروتکل) نیز تهیه و ارائه شود. طرح‌نامه و دستورالعمل باید شامل تمامی اجزای ضروری باشد. از جمله بخش ملاحظات اخلاقی، اطلاعات مربوط به بودجه، حمایت‌کننده‌ها، وابستگی‌های سازمانی، موارد تعارض منافع بالقوه دیگر، مشوق‌های شرکت‌کنندگان، پیش‌بینی درمان یا جبران خسارت افراد آسیب‌دیده در پژوهش. در مواردی که لازم است رضایت‌نامه آگاهانه به صورت کتبی اخذ شود، فرم رضایت‌نامه باید تدوین و به طرح‌نامه پیوست شده باشد. پیش از تصویب یا تأیید طرح‌نامه از سوی کمیته مستقل اخلاق در پژوهش، نباید اجرای پژوهش شروع شود.

۱۱- کمیته اخلاق در پژوهش علاوه بر بررسی و تصویب طرح‌نامه و دستورالعمل، این حق را دارد که طرح‌ها را در حین و بعد از اجرا از نظر رعایت ملاحظات اخلاقی پایش کند. اطلاعات و مدارکی که برای پایش از سوی کمیته اخلاق درخواست می‌شود، باید از سوی پژوهشگران در اختیار این کمیته گذاشته شود.

۱۲- انتخاب آزمودنی‌های بالقوه از میان جمعیت بیماران یا هر گروه جمعیتی دیگر، باید منصفانه باشد، به نحوی که توزیع بارها (خطرات یا هزینه‌ها) و منافع شرکت در پژوهش، در آن جمعیت و کل جامعه، تبعیض‌آمیز نباشد.

۱۳- کسب رضایت آگاهانه و آزادانه در هر پژوهشی که روی آزمودنی انسانی اجرا می‌شود، الزامی است. این رضایت باید به شکل کتبی باشد. در مواردی که اخذ رضایت آگاهانه کتبی غیر ممکن یا قابل صرف نظر باشد، باید موضوع با ذکر دلایل به کمیته اخلاق منتقل شود. در صورت تأیید کمیته اخلاق، اخذ رضایت کتبی قابل تعویق یا تبدیل به رضایت شفاهی یا ضمنی خواهد بود.

۱۴- اگر در طی اجرای پژوهش تغییری در نحوه اجرای پژوهش داده شود یا اطلاعات جدیدی به دست آید

که احتمال داشته باشد که بر تصمیم آزمودنی مبنی بر ادامه شرکت در پژوهش تأثیر گذار باشد، باید موضوع به اطلاع کمیته اخلاق رسانده شود و در صورت موافقت کمیته با ادامه پژوهش، مراتب به اطلاع آزمودنی رسانده شود و رضایت آگاهانه مجدداً اخذ گردد.

۱۵- پژوهشگر باید از آگاهانه بودن رضایت اخذ شده، اطمینان حاصل کند. برای این منظور، در تمامی پژوهش‌های پزشکی، اعم از درمانی و غیردرمانی، پژوهشگر موظف است، فرد در نظر گرفته شده به عنوان آزمودنی را از تمامی اطلاعاتی که می‌توانند در تصمیم‌گیری او مؤثر باشند، به نحو مناسبی آگاه سازد. این اطلاعات مشتمل هستند بر: عنوان و اهداف پژوهش، طول مدت پژوهش، روشی که قرار است به کار گرفته شود (شامل احتمال تخصیص تصادفی به گروه مورد یا شاهد)، منابع تأمین بودجه، هر گونه تعارض منافع احتمالی، وابستگی سازمانی پژوهشگر و فواید و زیان‌هایی که انتظار داریم، مطالعه در بر داشته باشد. همچنین، هر آزمودنی باید بداند که می‌تواند هر لحظه که بخواهد از مطالعه خارج شود و باید درباره خطرات و زیان‌های بالقوه ناشی از ترك زودرس پژوهش آگاه و پشتیبانی شود. پژوهشگر همچنین باید به تمامی سؤالات و دغدغه‌های این افراد، با حوصله و دقت پاسخ بدهد. این موارد باید در رضایت‌نامه آگاهانه منعکس شود.

۱۶- پژوهشگر باید از آزادانه بودن رضایت اخذ شده اطمینان حاصل کند. رفتارهایی که به هر نحوی متضمن تهدید، اغوا، فریب یا اجبار باشد، موجب ابطال رضایت آزمودنی می‌شود. به فرد باید فرصت کافی برای مشاوره با افرادی که مایل باشد - نظیر اعضای فامیل یا پزشک خانواده - داده شود. همچنین، در پژوهش‌هایی که پژوهشگر مقام سازمانی بالاتری نسبت به آزمودنی داشته باشد، دلایل این شیوه جذب آزمودنی، باید توسط کمیته اخلاق تأیید شود، در این موارد شخص ثالث و معتمدی باید رضایت را دریافت کند.

۱۷- پژوهشگر ارشد مسئول مستقیم ارائه اطلاعات کافی و به زبان قابل فهم برای آزمودنی، اطمینان از درک اطلاعات ارائه شده و اخذ رضایت آگاهانه است. در مواردی که بنا بر دلیلی، نظیر زیاد بودن تعداد آزمودنی‌ها، این اطلاع‌رسانی از طریق شخص دیگری انجام می‌گیرد، این پژوهشگر ارشد است که مسئول انتخاب فردی آگاه و مناسب برای این کار و حصول اطمینان از تأمین شرایط مذکور در این بند است.

۱۸- در پژوهش‌هایی که از مواد بدنی (شامل بافت‌ها و مایعات بدن انسان) یا داده‌هایی استفاده می‌شود که هویت صاحبان آن‌ها معلوم یا قابل کشف و ردیابی است، باید برای جمع‌آوری، تحلیل، ذخیره‌سازی و/یا استفاده مجدد از آن‌ها رضایت آگاهانه گرفته شود. در مواردی که اخذ رضایت غیر ممکن باشد یا اعتبار پژوهش را خدشه‌دار کند، می‌توان در صورت بررسی مورد و تصویب کمیته اخلاق، از داده‌ها یا مواد بدنی ذخیره شده، بدون اخذ رضایت آگاهانه استفاده کرد.

۱۹- عدم قبول شرکت در پژوهش، یا ادامه ندادن به همکاری، نباید هیچ گونه تأثیری بر خدمات درمانی که

در همان مؤسسه - نظیر بیمارستان - به فرد ارائه می‌شود، داشته باشد. این موضوع باید در فرایند اخذ رضایت آگاهانه، به آزمودنی اطلاع داده شود.

۲۰- در مواردی که آگاه کردن آزمودنی درباره جنبه‌ای از پژوهش باعث کاهش اعتبار پژوهش می‌شود، ضرورت اطلاع‌رسانی ناکامل از طرف پژوهشگر باید توسط کمیته اخلاق تأیید شود. بعد از رفع عامل این محدودیت، باید اطلاع‌رسانی کامل به آزمودنی انجام گیرد.

۲۱- برخی از افراد یا گروه‌هایی از مردم، نظیر ناتوانان ذهنی، کودکان، جنین و نوزاد، بیماران اورژانسی، یا زندانیان که ممکن است به عنوان آزمودنی در پژوهش شرکت کنند، نمی‌توانند برای دادن رضایت، آگاهی یا آزادی لازم را داشته باشند. این افراد یا گروه‌ها، آسیب‌پذیر دانسته می‌شوند و باید مورد حفاظت ویژه قرار گیرند.

۲۲- از گروه‌های آسیب‌پذیر هیچ‌گاه نباید (به دلایلی چون سهولت دسترسی) به عنوان آزمودنی ترجیحی استفاده شود. پژوهش پزشکی با استفاده از گروه‌ها یا جوامع آسیب‌پذیر تنها در صورتی موجه است که با هدف پاسخگویی به نیازهای سلامت و اولویت‌های همان گروه یا جامعه طراحی و اجرا شود و احتمال معقولی وجود داشته باشد که همان گروه یا جامعه از نتایج آن پژوهش سود خواهد برد.

۲۳- در پژوهش، روی گروه‌های آسیب‌پذیر، وظیفه اخذ رضایت آگاهانه مرتفع نمی‌شود. در مورد افرادی که سرپرست قانونی دارند، پژوهشگر موظف است که علاوه بر اخذ رضایت آگاهانه از سرپرست قانونی، متناسب با ظرفیت خود فرد، از وی رضایت آگاهانه اخذ کند. در هر حال، باید به امتناع این افراد از شرکت در پژوهش احترام گذاشته شود.

۲۴- اگر در حین اجرای پژوهش، آزمودنی دارای ظرفیت، ظرفیت خود را از دست بدهد یا آزمودنی فاقد ظرفیت، واجد ظرفیت شود، باید با توجه به تغییر حاصله، رضایت آگاهانه برای ادامه پژوهش از سرپرست قانونی یا خود فرد اخذ شود.

۲۵- پژوهشگر مسئول رعایت اصل رازداری و حفظ اسرار آزمودنی‌ها و اتخاذ تدابیر مناسب برای جلوگیری از انتشار آن است. همچنین، پژوهشگر موظف است که از رعایت حریم خصوصی آزمودنی‌ها در طی پژوهش اطمینان حاصل کند. هر گونه انتشار داده‌ها یا اطلاعات به دست آمده از بیماران، باید بر اساس رضایت آگاهانه انجام گیرد.

۲۶- هر نوع آسیب یا خسارت ناشی از شرکت در پژوهش باید بر طبق قوانین مصوب جبران خسارت شود. این امر باید در هنگام طراحی پژوهش لحاظ شده باشد. نحوه تحقق این امر ترجیحاً به صورت پوشش بیمه‌ای نامشروط باشد.

۲۷- در پایان پژوهش، هر فردی که به عنوان آزمودنی به آن مطالعه وارد شده است، این حق را دارد که درباره نتایج مطالعه آگاه شود و از مداخلات یا روش‌هایی که سودمندی‌شان در آن مطالعه نشان داده شده است،

بهره‌مند شود.

۲۸- پژوهشگران موظف‌اند که نتایج پژوهش‌های خود را صادقانه، دقیق، و کامل منتشر کنند. نتایج، اعم از منفی یا مثبت، و نیز منابع تأمین بودجه، وابستگی سازمانی، و تعارض منافع - در صورت وجود - باید کاملاً آشکارسازی شوند. پژوهشگران نباید در هنگام عقد قرارداد انجام پژوهش، هیچ گونه شرطی را مبنی بر حذف یا عدم انتشار یافته‌هایی که از نظر حمایت‌کننده پژوهش مطلوب نیست، بپذیرند.

۲۹- نحوه گزارش نتایج پژوهش باید ضامن حقوق مادی و معنوی تمامی اشخاص مرتبط با پژوهش، از جمله خود پژوهشگر یا پژوهشگران، آزمودنی‌ها و مؤسسه حمایت‌کننده پژوهش باشد.

۳۰- گزارش‌ها و مقالات حاصل از پژوهش‌هایی که مفاد این راهنما را نقض کرده‌اند، نباید برای انتشار پذیرفته شوند.

۳۱- روش پژوهش نباید با ارزش‌های اجتماعی، فرهنگی و دینی جامعه در تناقض باشد.

راهنمای اخلاق در پژوهش بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی

مرجع تصویب: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۹



پیشگفتار

دانش سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی در عرصه پزشکی نقشی عمده دارد و می‌توان از آن با هدف «تولید بافت زنده برای ترمیم یا جایگزینی با بافت یا عضو آسیب‌دیده» استفاده کرد. با توجه به گسترش روزافزون مرزهای دانش سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، به مرور ملاحظات اخلاقی بسیاری برای این عرصه مطرح شده است؛ ازاین‌رو، اولین راهنما با عنوان «راهنمای اخلاقی پژوهش بر سلول‌های بنیادی در جمهوری اسلامی ایران» در سال ۱۳۹۲ تهیه شد و راهنمای حاضر، ویراست دوم آن، با عنوان «راهنمای اخلاق در پژوهش بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی در جمهوری اسلامی ایران» است. این راهنما با استفاده از منابع علمی متعدد و همچنین نظرات صاحب‌نظران حوزه‌های مختلف علمی و اخلاقی و فقهی کشور تدوین شده است. پزشکی بازساختی شامل طیفی گسترده از علوم است و این راهنمای اخلاقی ناظر بر تمامی پژوهش‌های هم‌پوشان با ابعاد پزشکی بازساختی است. شایان ذکر است که بدن انسان و پستانداران دارای سه گروه سلول (بنیادی و بدنی/سوماتیک و جنسی) است و دامنه پزشکی بازساختی، تمامی این سلول‌ها را دربرمی‌گیرد؛ با وجود این، به علت بارز بودن استفاده از سلول‌های بنیادی در پزشکی بازساختی، عبارت «سلول‌های بنیادی» در عنوان این راهنمای اخلاقی ذکر شده است. در این راهنما هر کدام از بندها دارای شماره مخصوص به خود بوده و تمامی شماره‌ها از سمت چپ خوانده می‌شوند. تقدم و تأخر بندهای این راهنما، بر اساس اهمیت آن‌ها نبوده و همه دارای ارزش یکسان هستند و تفسیر هر کدام از آن‌ها با توجه به سایر بندها مفهوم پیدا می‌کند.

این راهنمای اخلاقی فقط ناظر بر اقدامات پژوهشی بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی است و ملاحظات اخلاقی اقدامات درمانی با سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، در حیطه این راهنما نیست. همچنین باید مد نظر داشت که پژوهش بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی نیازمند استانداردها و دستورالعمل‌های کشوری مانند استانداردهای معاونت درمان و ایمنی سازمان غذا و دارو و استانداردهای اختصاصی آزمایشگاه‌های مورد استفاده در پژوهش بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی است. تدوین این استانداردها و دستورالعمل‌ها از حیطه این راهنمای اخلاقی خارج است؛ اما تبعیت پژوهشگران از این استانداردها، از الزامات پژوهش بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی است. شایان ذکر است که علاوه بر رعایت ملاحظات اخلاقی این راهنما، رعایت ملاحظات اخلاقی سایر راهنماهای کشوری اخلاق در پژوهش که از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تصویب و ابلاغ شده‌اند، برای انجام پژوهش‌های مرتبط با سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی الزامی است.

تعاریف

انتقال هسته تغییر یافته: همان روش «انتقال هسته سلول بدنی» است که با تغییراتی به عدم امکان لانه‌گزینی

رویان حاصل از انتقال هسته سلول بدنی در رحم منجر می‌شود.

ارگانوئیدها (شبه اندام‌ها): ارگانوئیدها ساختارهای پرسلولی پیچیده و سه بعدی هستند که از کشت سلول‌های بنیادی پرتوان یا سلول‌های بنیادی بافتی به وجود آمده و دارای ساختار و عملکرد مشابه اندام واقعی (مانند مغز، چشم، گوش، کلیه، کبد، ریه، قلب، روده و معده انسان) هستند. ارگانوئیدها بر رویکرد استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، بافت‌های انسانی (به خصوص بافت جنین)، سلول‌های بنیادی و حتی دست‌ورزی‌های ژنتیکی تأثیراتی گسترده خواهند داشت. در واقع، خصوصیات ارگانوئیدها باعث افزایش شانس جایگزینی آن‌ها با سایر مدل‌ها ب خصوص مدل‌های حیوانی می‌شود.

بانک‌های زیستی: بانک‌های زیستی عبارت‌اند از نهادها یا واحدهای نظام‌مند دولتی یا خصوصی که به جمع‌آوری نمونه‌های زیستی اعضای افراد اعم از زنده یا مرده به صورت شناس یا ناشناس و نیز نمونه‌های زیستی حیوانات و گیاهان و سایر داده‌های مرتبط (نظیر اطلاعات جمعیت‌شناختی، سبک زندگی، تاریخچه ژنتیک و تاریخچه خانوادگی) برای مدت زمان محدود یا نامحدود می‌پردازند. فعالیت بانک‌های زیستی عبارت از «جمع‌آوری و دریافت نمونه‌ها و اطلاعات مرتبط با آن‌ها»، «ذخیره نمونه‌ها و اطلاعات مرتبط با آن‌ها و فراهم کردن دسترسی به نمونه‌ها برای اهداف پژوهشی» و «مطالعه، فراوری نمونه‌ها و پردازش داده‌ها» هستند.

بکرزایی: باروری تخمک بدون مشارکت اسپرم را بکرزایی می‌گویند. سلول‌های حاصل فقط دارای اطلاعات ژنتیکی مادر هستند.

به‌نژادی: به‌نژادی انسان شامل تغییرات ژنتیکی با هدف تولد جمعیت‌های انسانی با ویژگی‌های ارثی مطلوب است.

پریمات: در این راهنما پریمات‌ها (نخستی‌ها یا نخستی‌سانان) شامل لمور، میمون‌ها (بوزینه، میمون عنکبوتی، گیبون، اورانگوتان، شامپانزه و گوریل) هستند.

پزشکی بازساختی: پزشکی بازساختی شامل طیفی گسترده از علوم، شامل حوزه‌های سلول‌های بنیادی، مهندسی بافت، ژن درمانی، ایمنی درمانی، زیست‌فناوری، کوچک‌مولکول‌ها و فراورده‌های سلولی است که همگی به نحوی با حوزه سلول درمانی تداخل دارند. شایان ذکر است که بدن انسان و پستانداران دارای سه گروه سلول (بنیادی و بدنی/سوماتیک و جنسی) است و دامنه پزشکی بازساختی تمامی این سلول‌ها را دربرمی‌گیرد. سلول‌ها با اهداف مختلف مانند تولید رده‌های سلولی، پیوند سلول (پیوند سلول‌های دستکاری نشده و پیوند سلول‌های دستکاری شده از نظر ژنتیکی)، تولید بافت و مهندسی بافت استفاده می‌شوند و همچنین دارای کاربردهای درمانی مختلف (مانند سلول درمانی، ژن درمانی و ایمونوتراپی) هستند.

پژوهشگر: منظور از پژوهشگر در این راهنما به معنای پژوهشگر اصلی یا مجری اصلی است. بخشی از مهم‌ترین وظایف و مسئولیت‌های پژوهشگر عبارت‌اند از: رعایت قوانین و دستورالعمل‌ها و استانداردها،

پیروی از پروتکل کارآزمایی‌های بالینی، تسلط فنی و علمی کامل به درمان‌ها و روش‌های مداخله‌ای مورد استفاده در مطالعه، حفظ ایمنی و سلامت شرکت‌کنندگان در مطالعه، گزارش هر گونه عوارض ناخواسته به نهادهای ناظر، اطمینان از انجام کامل فرایند رضایت آگاهانه، حفاظت از اطلاعات هویتی شرکت‌کنندگان و اطمینان از ارزیابی طرح پژوهشی توسط کمیته یا کارگروه اخلاق در پژوهش.

پیوند: واژه «پیوند» در این راهنما به معنای پیوند سلول یا بافت به انسان زنده یا حیوان زنده است.

تخمک شراکتی: تخمک شراکتی یعنی فرد نابارور در مقابل هزینه‌های درمانی خودش، بخشی از تخمک‌های استخراج شده خود را به پژوهشگر واگذار کند.

تراتوکارسینوما: نوعی تومور شامل بافت‌های مختلفی با منشأ لایه‌های اکتودرم و مزودرم و اندودرم است. منشأ تراتوکارسینوما از «سلول‌های بنیادی زاینده پرتوان» است.

تراریخت: سلول یا جاننداری است که کل محتوای ژنتیکی آن دستخوش دست‌ورزی ژنتیکی شده باشد.

تعارض منافع: به معنای شرایط مادی یا معنوی است که می‌تواند نظر افراد را تحت تأثیر قرار داده و به تصمیم‌گیری یا نتیجه‌گیری سوگرایانه از موضوع منجر شود. تعارض یا اشتراک منافع ممکن است، در ارتباط با پژوهشگر، حمایت‌کننده مالی، اعضای کمیته/کارگروه اخلاق در پژوهش یا سایر افراد دخیل در طرح پژوهشی به وجود آید.

توان‌افزایی ژنتیکی: به معنای تغییرات ژنتیکی با هدف تغییر و بهبود صفات انسان غیربیمار (بهینه‌سازی قابلیت‌ها و افزایش سطح عملکرد فرد سالم بیش از حد استاندارد) است.

جنین: مراحل تکاملی انسان در داخل رحم پس از هفته هشتم بارداری (پس از تشکیل اندام‌ها) تحت عنوان جنین است.

حداقل خطر قابل قبول: به معنای احتمال آسیب یا ناراحتی حاصل از شرکت در پژوهشی است که معادل خطرات ناشی از فعالیت‌های روزمره زندگی یا خطرات ناشی از آزمایش‌ها یا درمان‌های معمول باشد.

دست‌ورزی ژنتیکی: ایجاد هر گونه تغییر اعم از اضافه، حذف یا عوض کردن توالی در بخشی از محتوای ژنتیکی سلول‌ها (به صورت برون‌تنی یا درون‌تنی) را دست‌ورزی ژنتیکی می‌گویند. این تغییرات ممکن است، در ژنوم هسته‌ای سلول، ژنوم اندامک‌ها یا به صورت خارج ژنومی یا اپی‌ژنومی انجام شود. برای این منظور ممکن است، از روش‌های مختلفی مانند انتقال ژن با ناقل‌های ویروسی، باکتریایی، شیمیایی، و زیگل‌های خارج سلولی و نیز روش‌های انتقال فیزیکی استفاده شوند. دست‌ورزی ژنتیکی در سلول‌های بنیادی ممکن است، با هدف تولید جانوران تراریخت، بهبود عملکرد سلول‌ها، رفع نقص ژنتیکی یا مطالعات ژنتیکی صورت پذیرد. دست‌ورزی ژنتیکی سلول‌های انسانی، به منظور درمان یا پیشگیری از بیماری را ژن‌درمانی نیز می‌نامند.

رضایت آگاهانه: رضایتی که با رعایت اراده آزاد فرد و پس از ارائه اطلاعات کافی در خصوص اهداف

و روش اجرایی مطالعه، خطرات و مزایای آن و سایر موارد مورد نیاز، از اهداکنندگان نمونه‌های زیستی یا شرکت‌کنندگان در پژوهش اخذ می‌شود.

رویان انسان: مراحل تکوین انسان در داخل رحم تا هفته هشتم بارداری تحت عنوان «رویان انسان» است. **رویان حیوان:** مراحل تکوین حیوان در داخل رحم تا تشکیل کامل اندام‌های حیوان تحت عنوان «رویان حیوان» است.

سقط جنین: به معنای خروج رویان یا جنین طی نیمه اول بارداری (هفته بیستم بارداری یا کمتر) است. **سلول‌های بدنی (سوماتیک):** گروهی از سلول‌های بدن هستند که توان تکثیر دارند، اما نمی‌توانند تمایز یابند و به سلول‌های تخصصی دیگر تبدیل شوند. این سلول‌ها به عنوان سلول‌های بافتی تخصصی یا تمایز یافته (غیربنیادی) قلمداد می‌شوند.

سلول‌های بنیادی اپی بلاستی: این سلول‌ها در محیط آزمایشگاه از اپی بلاست حاصل از سلول‌های بلاستوسیست به دست می‌آیند. این سلول‌های بنیادی «پرتوان» بوده و دارای قابلیت تکثیر نامحدود و تمایز به سلول‌های تخصصی تمامی بافت‌های بدن هستند اما این قابلیت از سلول‌های بنیادی رویانی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی کمتر است.

سلول‌های بنیادی بافت جنین: نوعی سلول بنیادی بافتی هستند و به معنای «سلول‌های بنیادی بافت قبل از تولد» است.

سلول‌های بنیادی بافتی: این سلول‌ها «چندتوان» بوده و امکان تمایز به چند نوع سلول تخصصی را دارند و شامل سلول‌های بنیادی بزرگسالان، سلول‌های بنیادی بافت جنین و سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی (مانند جفت، بند ناف، خون بند ناف و مایع آمنیوتیک) هستند.

سلول‌های بنیادی پرتوان القایی: سلول‌های بنیادی پرتوان هستند که توسط دستکاری ژنتیکی یا غیرژنتیکی و بازبرنامه‌ریزی سلول‌های بدنی به دست می‌آیند. این سلول‌ها مانند سلول‌های بنیادی رویانی رفتار کرده و امکان تمایز به سلول‌های تخصصی تمامی بافت‌ها را دارند.

سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی: این سلول‌ها توسط انتقال هسته یک سلول بدنی به «تخمک بدون هسته» تولید می‌شوند و مانند سلول‌های بنیادی رویانی رفتار کرده و امکان تمایز به سلول‌های تخصصی تمامی بافت‌ها را دارند. دو کاربرد اصلی «انتقال هسته سلول بدنی» عبارت از تهیه رده سلول‌های بنیادی رویانی با هدف «شبیه‌سازی درمانی» و تهیه رده سلول‌های بنیادی رویانی و ایجاد رویان و جایگزینی آن در رحم با هدف «شبیه‌سازی تولیدمثلی» است. «سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته تغییر یافته» نیز همان «سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی» هستند که با تغییراتی به عدم امکان لانه‌گزینی این سلول‌ها در رحم منجر می‌شوند.

سلول‌های بنیادی حاصل از دگرتمازی: این سلول‌ها شبیه سلول‌های بنیادی بافتی بوده و به دنبال

دست‌ورزی‌های ژنتیکی یا به‌کارگیری بعضی از محرک‌های فیزیکی یا شیمیایی (نظیر کوچک مولکول‌ها) از بازبرنامه‌ریزی سلول‌های بدنی (سوماتیک) به وجود می‌آیند؛ به‌عنوان مثال می‌توان به تولید سلول‌های بنیادی عصبی از بازبرنامه‌ریزی سلول‌های فیرو بلاست پوستی اشاره کرد. از آنجا که در این مثال، سلول فیرو بلاست پوستی که از نظر جنینی یک سلول مزودر می‌است، به سلول بنیادی عصبی که یک سلول اکتودرمی است، تبدیل شده، لذا به این فرایند بازبرنامه‌ریزی دودمانی نیز گفته می‌شود. گاهی در فرایند دگرتمایزی، یک سلول بدنی تخصصی، به‌طور مستقیم به سلول بدنی تخصصی دیگری تبدیل می‌شود. این دگرتمایزی می‌تواند به‌صورت درون‌تنی یا برون‌تنی باشد.

سلول‌های بنیادی رده زاینده: این سلول‌ها پرتوان بوده و در شرایط برون‌تنی از تبدیل سلول‌های اسپرماتوگونی مستخرج از بیضه به دست می‌آیند. این سلول‌ها دارای اثرات ژنتیکی جنس نر هستند. این سلول‌ها تا زمان تدوین این راهنما، فقط در حیوانات مطالعه شده‌اند.

سلول‌های بنیادی رویانی: این سلول‌ها در انسان از توده سلولی داخل بلاستوسیست (رویای کوچک‌تر از سن هفت‌روزی با حدود ۵۰ تا ۱۵۰ سلول) به دست می‌آیند. در سایر پستانداران، سن و تعداد سلول‌های رویان مورد نیاز متفاوت است. این سلول‌ها پرتوان بوده و امکان تکثیر نامحدود و همچنین تمایز به سلول‌های تخصصی تمامی بافت‌های بدن را دارند.

سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی: نوعی سلول بنیادی بافتی هستند و به معنای سلول‌های بنیادی حاصل از محصولات دوران بارداری مانند پرده‌های جنینی (مانند پرده آمنیون)، بند ناف، جفت، مایع آمنیوتیک و جنین است. در این راهنما، محصولات حاملگی شامل جنین نیست زیرا ملاحظات اخلاقی مربوط به جنین به علت اهمیت، به‌طور جداگانه ارائه شده است.

سلول‌های بنیادی بزرگسالان (بافت پس از تولد): نوعی سلول بنیادی بافتی هستند و به معنای سلول‌های بافت پس از تولد است که به تعداد اندک در هر بافت موجود است و باعث بازسازی آن بافت می‌شوند (مانند سلول‌های بنیادی پوست که هنگام ریزش سلول‌های پوستی، ترمیم مجدد پوست را انجام می‌دهند).

سلول‌های بنیادی زاینده پرتوان: این سلول‌ها نوعی شبه‌سلول بنیادی پرتوان هستند ولی قابلیت تمایز آن‌ها کمتر از سلول‌های بنیادی رویانی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی است. این سلول‌ها از تبدیل سلول‌های زاینده بدوی مهاجر به سوی گناد یا سلول‌های زاینده مقیم در گناد جنین به دست می‌آیند و در محیط آزمایشگاهی یا در بدن به دنبال ایجاد تراتوکارسینوما به وجود می‌آیند؛ بنابراین، گاهی به آن‌ها سلول‌های کارسینومایی رویانی نیز می‌گویند.

سلول‌های جنسی: سلول‌های جنسی (تخمک و اسپرم) یا گامت، گروهی از سلول‌های بدن هستند که به تنهایی کامل نبوده و برای عملکرد مناسب به لقاح نیاز دارند. سلول‌های جنسی در واقع سلول‌های زاینده تمایز یافته هستند. به‌طور کلی سلول‌های زاینده برای حفظ و بقای گونه ضروری هستند و طیفی وسیع از

سلول‌ها شامل سلول‌های زاینده بدوی (در طی دوران رویان‌زایی) تا سلول‌های جنسی را در بر می‌گیرند. **سیبرید:** سیبرید (سیتوپلاسمیک هیبرید) موجودی است که هسته سلول آن به «سلول بدون هسته» همان گونه یا گونه دیگر منتقل شده است؛ بنابراین، سلول‌های فرد جدید دارای اطلاعات ژنتیکی هسته فرد دهنده و اطلاعات ژنتیکی سیتوپلاسم (میتوکندری) فرد گیرنده است.

فراورده‌های حاصل از سلول: شامل اجزای سلولی یا مولکول‌هایی هستند که از سلول‌ها تولید یا ترشح می‌شوند و در این راهنما عبارت از آگروزوم، میکروویکول، مولکول‌ها شامل فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌های تولیدشده توسط سلول، آنتی بادی منوکلونال یا پلی کلونال تولیدشده توسط هیبریدوما، محیط کشت رویی سلول‌ها، عصاره حاصل از لیز سلول و نوکلئوتیدهای مختلف حاصل از سلول هستند. فراورده‌های نو ترکیب در این گروه قرار ندارند.

کارآزمایی‌های بالینی اولین بار در انسان: این مطالعات برای اولین بار در انسان انجام می‌شوند و شامل اقدامات پزشکی نوین از جمله رویکردهای سلول درمانی و پزشکی بازساختی هستند. با توجه به رشد سریع فناوری‌های سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، بسیاری از این فناوری‌ها در حال حاضر، در حال ترجمان و انتقال به بالین بوده یا در سال‌های آتی به بالین منتقل خواهند شد لذا توجه ویژه به اصول اخلاقی ب خصوص در مطالعاتی که برای اولین بار در انسان انجام می‌شوند، ضروری است.

کارآزمایی بالینی مطلوب: استاندارد بین‌المللی برای طراحی، اجرای اصولی، پایش و ارزیابی، ثبت داده‌ها، آنالیز و گزارش دهی کارآزمایی‌های بالینی است.

کایمرا: موجودی است که از پیوند سلول‌های حداقل دو گونه جانوری به وجود آمده است. تعدادی از سلول‌های موجود جدید دارای اطلاعات ژنتیکی از یک گونه جانوری و تعداد دیگری از سلول‌ها دارای اطلاعات ژنتیکی از گونه دیگر است؛ بنابراین، قسمتی از موجود جدید، شبیه یک گونه و بقیه قسمت‌های آن شبیه گونه دیگر است.

کارآزمایی بالینی در پزشکی بازساختی: مطالعه‌ای است که به منظور حصول اطمینان از بی (کم) ضرری و ایمنی و اثربخشی یک مداخله در چهار فاز، روی انسان انجام می‌شود. فاز یک کارآزمایی بالینی: مطالعه‌ای که در تعداد اندکی از بیماران به منظور اطمینان از ایمنی رویکرد سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی انجام می‌شود و شامل تعیین مواردی مانند تعیین چگونگی توزیع، مهاجرت، جایگیری بافتی و نیز عوارض احتمالی کارآزمایی است؛ فاز دو کارآزمایی بالینی: مطالعه‌ای که در تعدادی محدود از بیماران برای مشخص کردن اثربخشی و ارزیابی دقیق‌تر ایمنی مداخله انجام می‌شود؛ فاز سه کارآزمایی بالینی: مطالعه‌ای که با هدف به دست آوردن دلایل و مستندات کافی درباره اثربخشی و ایمنی رویکردهای سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی در مقایسه با یک درمان استاندارد یا دارونمای مناسب در جمعیت هدف انجام می‌شود. در این فاز باید گزارش عوارض ناخواسته نیز همراه گزارش اثربخشی ارائه شود؛ فاز چهار کارآزمایی بالینی: مطالعه‌ای

که پس از ورود مداخلات سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی به بازار و در قالب مطالعات بعد از ورود فراورده به بازار و به منظور ارزیابی ارزش درمانی و بی‌خطری آن روش در درازمدت انجام می‌شود.

محرمانگی: اهداکنندگان سلول و بافت یا شرکت‌کنندگان در پژوهش‌های سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی باید اطمینان یابند که اطلاعات شخصی آن‌ها بدون کسب اجازه از خودشان افشا نخواهد شد. بدین منظور در فرایندی که برای اخذ رضایت آگاهانه از افراد برای اهدای نمونه زیستی یا شرکت در پژوهش طی می‌شود، افراد باید از اقدامات صورت گرفته برای محرمانه ماندن اطلاعات ایشان آگاهی یابند و همچنین مسئولان محرمانگی اطلاعات و نحوه دستیابی به آن‌ها را بشناسند.

مردم‌زایی: به معنای خروج جنین مرده از رحم مادر پس از هفته بیستم بارداری است. **مهندسی بافت:** رویکردی بین‌رشته‌ای است که در آن با روش‌های مهندسی، بافت یا اندام بدن ترمیم یا جایگزین می‌شوند. برای این منظور از «زیست‌ماده» به عنوان حامل سلول یا دارو استفاده می‌شود که می‌تواند منشأ طبیعی یا مصنوعی داشته باشد. پیوند زیست‌ماده می‌تواند با حضور سلول یا بدون حضور سلول انجام شود.

نمونه‌های زیستی: شامل اعضا، سلول‌ها، بافت‌ها و سایر مواد زیستی حاصل از نمونه‌های انسانی یا حیوانی، اعم از زنده یا مرده است که حاوی اطلاعاتی درباره اهداکننده نمونه هستند. نمونه‌های زیستی «شناس»، آن دسته از نمونه‌های انسانی هستند که از طریق آن‌ها می‌توان به طور مستقیم یا غیرمستقیم هویت اهداکننده را شناخت. نمونه‌های زیستی «ناشناس»، آن گروه از نمونه‌های انسانی هستند که نمی‌توان از طریق آنان از هویت اهداکنندگان نمونه‌ها مطلع شد.

هیبرید: هیبرید یا دورگه موجودی است که از لقاح سلول‌های جنسی دو گونه جانوری به وجود آمده است. تمامی سلول‌های موجود جدید دارای اطلاعات ژنتیکی از هر دو گونه جانوری است.

فصل اول: اصول اخلاقی پژوهش بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی

مقدمه

مأموریت اولیه پژوهش بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی و همچنین ترجمان بالینی آن‌ها عبارت از پیشگیری، درمان و توان‌بخشی بیماری یا آسیب است. چنین پژوهش‌هایی مبتنی بر مشارکت افرادی با تخصص‌های گوناگون است. هر یک از این افراد در حوزه تخصصی خود بر اساس اصول و مبانی گوناگون فعالیت می‌کنند اما هنگام پژوهش در حیطه سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی باید اهداف خود را به شکل مؤثر همسو نمایند. اصول اخلاق در پژوهش و راهنماهای منتج از آن، به این فعالیت جمعی کمک کرده و دستیابی به هدف مشترک را با در نظر داشتن ملاحظات اخلاقی تضمین می‌کنند. به منظور تحقق اصول

اخلاق در پژوهش، افراد با اطمینان از طراحی علمی و اخلاقی پژوهش، در آن شرکت می‌کنند و ارائه‌دهندگان خدمات با اطمینان از اینکه شواهد علمی از تصمیم‌های بالینی آن‌ها حمایت می‌نمایند، از یافته‌های پژوهش استفاده می‌کنند و سیاست‌گذاران نظام سلامت نیز با اعتماد به دستیابی به شواهد مؤثر بر ارتقای سطح سلامت جامعه، برنامه‌ها و منابع خود را در حوزه سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی مدیریت می‌کنند.

۱-۱- یکپارچگی و اعتبار اقدامات پژوهشی

۱-۱-۱- هدف اولیه پژوهش‌های سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، عبارت از دستیابی به درک علمی و تولید شواهد معتبر برای پاسخ‌گویی به نیازهای سلامتی و پزشکی جامعه است.

۱-۱-۲- این پژوهش‌ها را باید پژوهشگران کارآزموده طراحی و اجرا کنند تا جامعه بتواند به نتایج حاصل از آن‌ها اعتماد کند. این نتایج باید قابل اتکا، در دسترس و پاسخگو به نیازهای سلامتی و پزشکی جامعه باشند. فرایندهای کلیدی برای تأمین این یکپارچگی عبارت از داوری همتایان مستقل، قابلیت تکرار و آشکارسازی در تمام مراحل انجام پژوهش است.

۱-۱-۳- پژوهشگران باید نسبت به کدهای اخلاقی، قوانین و ضوابط محدوده پژوهش خود و تغییرات احتمالی آن آگاه باشند و در تمام مراحل پژوهش مطابق با آن‌ها عمل کنند.

۱-۱-۴- لازم است، طرح‌نامه هر پژوهش را ابتدا یک کمیته علمی صلاحیت‌دار با حضور متخصصان فنی-علمی و سپس یک کمیته/کارگروه معتبر اخلاق در پژوهش که اعتبار آن مورد تأیید کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی است، مرور شده و مورد تأیید قرار بگیرد. شروع مراحل انجام پژوهش فقط پس از اخذ کد اخلاق در پژوهش و نمایه‌شدن آن در سامانه مربوطه، امکان‌پذیر است.

۱-۱-۵- لازم است، همه کارآزمایی‌های بالینی در حوزه پزشکی بازساختی، قبل از شروع در سامانه ثبت کارآزمایی‌های بالینی کشور (IRCT) ثبت و گواهی مربوط به آن دریافت شود.

۱-۲- آشکارسازی

۱-۲-۱- پژوهشگرانی که در حوزه سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی فعالیت می‌کنند، باید اطلاعات علمی دقیق را به موقع و به نحو مقتضی در دسترس سایر ذی‌نفعان از جمله سایر پژوهشگران، بیماران، متخصصان بالینی، سازمان‌های حمایت‌کننده از پژوهش و سیاست‌گذاران نظام سلامت قرار دهند. گزارش موارد عدم اطمینان نسبت به ایمنی و اثربخشی مداخلات مورد پژوهش نیز مشمول این اصل محسوب می‌شود.

۱-۲-۲- محققان و پشتیبانان مالی آن‌ها موظف هستند که فرصت و شرایط به اشتراک‌گذاری ایده‌ها، روش‌ها، اطلاعات و مواد را فراهم کنند.

۱-۳-۱- عدالت اجتماعی

۱-۳-۱-۱- فواید حاصل از پژوهش بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، باید عادلانه و با تأکید بر نیازهای سلامتی جامعه توزیع شود.

۱-۳-۱-۲- هنگام انتخاب شرکت‌کنندگان در پژوهش، باید به تنوع متغیرهای زمینه‌ای مانند سن، جنسیت و قومیت نیز توجه شود.

۱-۳-۱-۳- پژوهش‌هایی که نتایج بالقوه‌ای برای افراد یا جوامع تحت مطالعه ندارند، نباید روی آن افراد یا در آن جوامع انجام شوند.

۱-۳-۱-۴- شرکت‌کنندگان در پژوهش و سازمان بیمه درمانی این افراد، نباید هزینه تضمین ایمنی و اثربخشی مداخلات و جبران عوارض یا حوادث نامطلوب قابل انتساب به پژوهش‌های مرتبط با سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی را بپردازند. پژوهشگر، شرکت دارویی، سازمان تأمین‌کننده اعتبار طرح و سازمان‌های بیمه پژوهش، به تأمین هزینه‌های مذکور موظف هستند. اخذ هزینه از شرکت‌کنندگان/بیماران در برخی کارآزمایی‌های بالینی فقط با رعایت دستورالعمل مصوب کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تحت عنوان «انجام پژوهش با هزینه دریافت شده از شرکت‌کنندگان/بیماران» امکان‌پذیر است.

۱-۴-۱- اولویت سلامت شرکت‌کنندگان در پژوهش

۱-۴-۱-۱- پژوهشگران در قبال شرکت‌کنندگان در پژوهش مسئول هستند. در کاربرد دانش و فناوری‌های وابسته به سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، باید آسیب‌پذیری انسان مد نظر قرار گیرد و از افراد و گروه‌های آسیب‌پذیر محافظت شود.

۱-۴-۱-۲- فرایند دستیابی به نتایج مطلوب در آینده، نباید سلامت فرد حاضر را در پژوهش تحت تأثیر قرار دهد. در تعریف مفهوم آسیب‌پذیری در پژوهش‌های سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، توجه به افراد در معرض آسیب، نوع یا شکل آسیب احتمالی، عوامل زمینه‌ای ایجاد آسیب، نحوه سنجش میزان آسیب احتمالی، اقدامات لازم برای پیشگیری و کاهش آسیب و تعیین مسئول انجام اقدامات مذکور ضروری است.

۱-۵-۱- ارزیابی فایده/خطر

۱-۵-۱-۱- در تمامی مراحل انجام پژوهش‌های سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، ارزیابی خطر شرکت در پژوهش در مقایسه با فواید بالقوه حاصل از آن باید مورد توجه قرار گیرد. انجام پژوهش فقط در صورتی مجاز است که مزایای بالقوه شرکت در پژوهش، بیش از خطرات احتمالی آن باشد. این موضوع شامل اهداکنندگان سلول، بافت یا عضو نیز می‌شود.

۲-۵-۱- حتی اگر عوارض جسمانی اهدای نمونه برای پژوهش حداقل باشد، پژوهشگر باید در ارزیابی خود، به سایر آسیب‌های ممکن از جمله خطرات اقتصادی، روانی یا اجتماعی مانند خطرات ناشی از افشای احتمالی نتایج پژوهش یا اطلاعات وابسته به آن توجه کند. به همین منظور در هر پروتکل پژوهشی باید «حداقل خطر قابل قبول» تعریف شود.

۳-۵-۱- رعایت استانداردهای ایمنی و آزمایشگاهی (استانداردهای مورد تأیید سازمان غذا و دارو در ایران) در تمامی مراحل تهیه، فراوری، نگهداری و پیوند هر گونه سلول و مشتقات آن‌ها الزامی است. در صورت استفاده از محصولات سلولی که از قبل تهیه شده، لازم است تا محصولات، تأییدیه سازمان غذا و دارو را داشته باشند.

۱-۶- استفاده بهینه از نمونه‌های زیستی

- ۱-۶-۱- پژوهشگران باید با بدن انسان و بدن حیوان و اجزای آن‌ها با احترام رفتار کنند.
- ۲-۶-۱- نمونه‌های زیستی انسانی شامل سلول، عضو یا بافت باید «اهدایی» باشد و هر نوع پژوهشی روی این نمونه‌ها باید با رعایت احترام و وضوح صورت پذیرد. پژوهشگر باید توجه داشته باشد که تفاوت‌های فردی و فرهنگی و مذهبی شرکت‌کنندگان در پژوهش می‌تواند به برداشت‌هایی متفاوت در باره بدن یا اجزای آن منجر شود و این برداشت‌های متفاوت باید مورد توجه قرار گیرند.
- ۳-۶-۱- پژوهشگر مسئول است، در فضایی توأم با اعتماد و احترام، توجه افراد به امر اهدا را به عنوان عملی نوع‌دوستانه جلب کند. تقویت چنین فضایی با تأمین آشکارسازی فراوان، در تمامی مراحل پژوهش (از فرایند اخذ رضایت آگاهانه تا احتمال استفاده بعدی از نمونه‌ها و انتشار نتایج پژوهش) مقدور است.
- ۴-۶-۱- استفاده مناسب از نمونه‌های بافتی جدید یا استفاده کامل از نمونه‌های موجود، باید با برنامه‌ریزی صحیح انجام شود تا حداکثر استفاده پژوهشی از نمونه‌ها صورت بگیرد. در شرایطی که استفاده از نمونه‌های موجود ممکن باشد، باید از جمع‌آوری نمونه‌های جدید اجتناب کرد. چنین امری با فراهم کردن اطلاعات کامل و کافی از منابع موجود میسر است. استفاده مناسب از نمونه‌ها با انتخاب روش‌های ذخیره و آماده‌سازی صحیح، مشخص کردن بهتر نمونه‌ها و اخذ رضایت آگاهانه و معتبر از اهداکنندگان ممکن می‌شود.
- ۵-۶-۱- نمونه‌ها نباید بدون هدف برای مدت زمان طولانی ذخیره شده یا به دلایل غیرضروری معدوم شوند.

۱-۷- حفظ جایگاه اخلاقی و احترام به حقوق همه شرکت‌کنندگان در فرایند پژوهش

- ۱-۷-۱- احترام به حقوق تمامی کسانی که در فرایند پژوهش‌های سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی فعالیت می‌کنند، ضروری است. افراد مهم، شامل شرکت‌کنندگان در پژوهش و اهداکنندگان نمونه‌های زیستی هستند و اخذ رضایت آگاهانه از این افراد، از مصادیق احترام به حقوق آنان است.

- ۲-۷-۱- اصل احترام به افراد باید به نحوی تفسیر شده و مورد توجه قرار گیرد که به حقوق همه افراد از جمله اهداکنندگان سلول و بافت، شرکت‌کنندگان در پژوهش و پژوهشگران توجه شود.
- ۳-۷-۱- پژوهشگران باید اطلاعات شخصی و پزشکی شرکت‌کنندگان در پژوهش را محرمانه تلقی کنند.
- ۴-۷-۱- پژوهش بر انسان، بخصوص رویان و جنین انسان، باید با رعایت اصول اخلاقی و موازین شرعی انجام شود.
- ۵-۷-۱- پژوهش بر انسان نباید به تغییرات ژنتیکی انتقال‌پذیر به نسل‌های آینده یا تغییر هویت انسانی منجر شود.
- ۶-۷-۱- پژوهش بر انسان نباید به ایجاد نسلی جدید از موجودات حاصل از ترکیب گونه انسان با سایر گونه‌های جانوری منجر شود.

۸-۱- رعایت اصول اخلاق در پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی

- تمامی پژوهش‌هایی که با حیوانات آزمایشگاهی انجام می‌شوند، باید با عنایت به چهار اصل شامل رفتار اخلاقی، جایگزینی، کاهش تعداد و بهینه‌سازی به شرح ذیل طراحی شوند:
- ۱-۸-۱- اصل رفتار اخلاقی: اغلب حیوانات هنگام پژوهش، متحمل حالات ناخوشایند مانند درد، رنج، ناامیدی، افسردگی، اضطراب و وحشت می‌شوند؛ بنابراین، هر یک از افراد دخیل در پرورش، نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی بر حسب شرع، وجدان، اخلاق انسانی و طبق شرح وظایف خود به رفتار اخلاقی با حیوانات و تأمین رفاه حیوانات آزمایشگاهی موظف هستند و باید بر اساس ضوابط اخلاق حرفه‌ای و اصول معتبر علمی عمل کنند.
- ۲-۸-۱- اصل جایگزینی: چنانچه راهکار جایگزین دیگری به جز استفاده از حیوانات زنده در پژوهش محتمل باشد، استفاده از حیوانات مذکور از نظر اخلاقی مجاز نیست. در این مواقع، استفاده از روش‌های جایگزین به جای استفاده از حیوانات، اولویت دارند؛ به عنوان مثال می‌توان از موجودات زنده با رده تکاملی پایین‌تر یا گیاهان، میکروارگانیسم‌ها، تک‌یاخته‌ها، انگل‌ها، شیوه‌های کامپیوتری و شبیه‌سازی، محاسبات ریاضی و آماری، آزمون‌های برون‌تنی و سایر روش‌های معتبر علمی استفاده کرد.
- ۳-۸-۱- اصل کاهش تعداد: در تمامی مداخلات حیوانی باید از کمترین تعداد ممکن حیوان زنده استفاده کرد؛ البته این کاهش باید در حدی باشد که خود، به افزایش درد و رنج حیوانات مورد استفاده یا به تکرار آزمایش و در نتیجه استفاده از تعداد بیشتر حیوانات آزمایشگاهی منجر نشود یا با تحریف واقعیت علمی، خسارت‌های دیگری به سایر موجودات زنده وارد نکند.
- ۴-۸-۱- اصل بهینه‌سازی: پژوهشگران باید کوشش نمایند تا شرایط بهتری را برای محل نگهداری و رفاه حیوانات فراهم کنند. نحوه کار با حیوانات، باید با حداقل میزان درد و رنج حیوانات همراه باشد. روش‌های

مداخله بر حیوانات، اصول تنوری و عملی کار با حیوانات آزمایشگاهی، انتخاب صحیح گونه حیوان مورد استفاده می‌تواند موجب افزایش رفاه حیوانات تحت مطالعه شود.

۹-۱- منع روابط تجاری در فرایند پژوهش

۹-۱-۱- بدن انسان و هیچ یک از اجزای آن نباید دستمایه مبادلات تجاری یا سودآوری مادی قرار گیرند. پژوهشگر نباید نمونه‌های زیستی انسان را بفروشد و شرکت‌کنندگان در پژوهش نیز نباید با انگیزه مالی نمونه‌های زیستی خود را اهدا کنند؛ البته جبران هزینه تهیه، فراوری و نگهداری نمونه‌های زیستی، جبران هزینه تحمیل شده به شرکت‌کننده در پژوهش (مانند هزینه رفت‌وآمد) و همچنین جبران وقت سپری شده، به صورت اهدای هدایای غیرنقدی پذیرفتنی و مقبول است. به طور کلی هدایا نباید به صورت نقدی یا حتی کارت هدیه بانکی و سکه طلا باشند؛ زیرا آن‌ها نیز به راحتی قابل تبدیل به پول نقد هستند.

فصل دوم: راهنمای اخلاق در پژوهش بر سلول‌های بنیادی

مقدمه

سلول‌های بنیادی توان تکثیر و خودنوزایی و توان تمایز و تبدیل به سلول‌های تخصصی را دارند. سلول‌های بنیادی از نظر توان تمایز، به سلول‌های بنیادی همه‌توان (تمایز به سلول‌های تخصصی تمامی بافت‌ها به اضافه بافت‌های مورد نیاز برای رشد جنین مانند جفت)، سلول‌های بنیادی پرتوان (تمایز به سلول‌های تخصصی تمامی بافت‌های بدن)، سلول‌های بنیادی چندتوان (تمایز به چند نوع سلول‌های تخصصی) و سلول‌های بنیادی تک‌توان (تمایز به یک نوع سلول تخصصی) تقسیم می‌شوند. در این راهنما، تقسیم‌بندی سلول‌های بنیادی بر اساس «منشأ» است و شامل سلول‌های بنیادی رویانی، سلول‌های بنیادی اپی‌بلاستی، سلول‌های بنیادی بافتی، سلول‌های بنیادی حاصل از دگرتمایزی، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی، سلول‌های زاینده رویانی، سلول‌های بنیادی رده زاینده و سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی است. شایان ذکر است که ملاحظات اخلاقی ذکر شده در این فصل، فراورده‌های حاصل از سلول‌های بنیادی را نیز دربرمی‌گیرد.

۱-۲- سلول‌های بنیادی رویانی

۱-۱-۲- منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های بنیادی رویانی

۱-۱-۱-۲- رویان انسان کوچک‌تر از سن چهارده روزگی، حاصل از لقاح برون‌تنی که با هدف «درمان ناباروری» یا با هدف «تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی» تولید شده و اضافه بوده یا به دلیل مشکل

ژنتیکی غیرقابل انتقال به رحم باشد.

تبصره: مدت زمان انجماد رویان در محاسبه سن رویان انسان لحاظ نمی‌شود.

۲-۱-۱-۲- بکرزاد انسان کوچک‌تر از سن چهارده‌روزگی (حاصل بکرزایی) که با هدف درمانی تولید شده است.

۲-۱-۱-۳- رویان حیوان آزمایشگاهی (با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی).

۲-۱-۱-۴- رده سلول‌های بنیادی رویانی تهیه شده از بانک‌های زیستی (با رعایت ملاحظات اخلاقی ذکر شده در فصل راهنمای اخلاق در بانک‌های زیستی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی).

۲-۱-۲) ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های بنیادی رویانی

۲-۱-۲-۱- تولید رویان انسان حاصل از لقاح برون‌تنی تخمک و اسپرم با «هدف پژوهش» ممنوع است.

۲-۱-۲-۲- استخراج سلول‌های بنیادی رویانی از رویان انسان حاصل از لقاح درون‌تنی ممنوع است.

۲-۱-۲-۳- استخراج سلول‌های بنیادی رویانی از رویان انسان بزرگ‌تر از سن چهارده‌روزگی، حاصل از لقاح برون‌تنی ممنوع است.

۲-۱-۲-۴- پژوهشگرانی که از سلول‌های بنیادی رویانی برای پژوهش استفاده می‌کنند باید تعارض منافع نداشته و عضو گروه درمان ناباروری و تولیدکننده رویان حاصل از لقاح برون‌تنی نباشند.

۲-۱-۲-۵- رویان انسان مورد استفاده برای تولید سلول‌های بنیادی رویانی نباید از طریق خرید و فروش و هر گونه قصد سودآوری مادی به دست آمده باشد.

۲-۱-۲-۶- کشتن حیوان برای استخراج سلول‌های بنیادی رویانی از رویان حیوان فقط با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) مجاز است و کشتن حیوان باردار برای استخراج سلول‌های بنیادی رویانی از رویان حیوان، در شرایطی که امکان سزارین حیوان وجود داشته باشد، ممنوع است.

۲-۱-۳) ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی رویانی

۲-۱-۳-۱- پیوند درون‌تنی سلول‌های بنیادی رویانی «تمایز نیافته» از انسان به انسان ممنوع است.

۲-۱-۳-۲- پیوند سلول‌های بنیادی رویانی از انسان به «رویان یا جنین انسان» ممنوع است.

۲-۱-۳-۳- پیوند سلول‌های بنیادی رویانی از حیوان به «انسان» یا به «رویان یا جنین انسان» و تولید کایمرا ممنوع است.

۲-۱-۳-۴- پیوند سلول‌های بنیادی رویانی از انسان به «رویان حیوان» مجاز است؛ اما این کایمرا فقط تا چهارده روز پس از پیوند می‌تواند زنده بماند و پس از آن باید از بین برود.

۵-۳-۱-۲- لقاح سلول جنسی مشتق از سلول‌های بنیادی رویانی حیوان با «سلول جنسی انسان» و تولید هیبرید ممنوع است.

۶-۳-۱-۲- لقاح برون‌تنی سلول جنسی مشتق از سلول‌های بنیادی رویانی انسان با «سلول جنسی حیوان» برای بررسی توانایی لقاح این سلول‌ها مجاز است ولی پس از انجام لقاح، این هیبرید باید از بین برود.

۲-۲- سلول‌های بنیادی اپی‌بلاستی

۱-۲-۲- منابع مجاز و ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و کاربرد «سلول‌های بنیادی اپی‌بلاستی تمایز نیافته» مانند منابع مجاز و ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و کاربرد «سلول‌های بنیادی رویانی» است.

۲-۳- سلول‌های بنیادی بافتی

۱-۳-۲- سلول‌های بنیادی بزرگسالان (بافت پس از تولد)

۱-۳-۱-۲ (منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های بنیادی بزرگسالان)

۱-۱-۱-۲- بافت فرد زنده اهداکننده.

۲-۱-۱-۲- بقایای بافتی انسان حاصل از جراحی، روش‌های تشخیصی و سایر روش‌های درمانی.

۳-۱-۱-۲- بافت فرد مبتلا به مرگ مغزی.

۴-۱-۱-۲- بافت جسد انسان.

تبصره: استفاده از هر نوع بافت انسان به شرط رعایت راهنمای اخلاقی پژوهش، روی عضو و بافت مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، امکان‌پذیر است.

۵-۱-۱-۲- بافت حیوان آزمایشگاهی (با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی).

۶-۱-۱-۲- رده سلول‌های بنیادی بزرگسالان تهیه‌شده از بانک‌های زیستی (با رعایت ملاحظات اخلاقی ذکرشده در فصل راهنمای اخلاق در بانک‌های زیستی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی).

۲-۳-۱-۲ (ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های بنیادی بزرگسالان)

۱-۲-۱-۲- تأمین سلول‌های بنیادی بزرگسالان از بافت فرد زنده اهداکننده، فقط به شرط وجود «حداقل خطر قابل قبول» و امکان جبران آسیب احتمالی به عضو اهداکننده و آسیب‌نرساندن به عملکرد فیزیولوژیک فرد مجاز است.

۲-۱-۲-۲- فرد اهداکننده در صورت برداشت بافت، باید از نظر بروز عوارض ناشی از پژوهش تحت پیگیری قرار بگیرد و در صورت نیاز از درمان‌های رایگان برخوردار شود و خسارت احتمالی

وارد شده به او جبران شود. مدت زمان پیگیری باید مشخص باشد.

۲-۳-۱-۲-۳- سلول‌های بنیادی بزرگسالان انسانی مورد استفاده برای پژوهش، نباید از طریق خرید و فروش و هر گونه قصد سودآوری مادی به دست آمده باشند.

۲-۳-۱-۳ (ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی بزرگسالان)

۲-۳-۱-۳-۱- پیوند سلول‌های بنیادی بزرگسالان از انسان به «رویان انسان» ممنوع است.

۲-۳-۱-۳-۲- پیوند سلول‌های بنیادی بزرگسالان از حیوان به «رویان یا جنین انسان» و تولید کایمرا ممنوع است.

۲-۳-۱-۳-۳- لقاح سلول جنسی مشتق از سلول‌های بنیادی بزرگسالان حیوان با «سلول جنسی انسان» و تولید هیبرید ممنوع است.

۲-۳-۱-۳-۴- لقاح برون‌تنی سلول جنسی مشتق از سلول‌های بنیادی بزرگسالان انسان با «سلول جنسی حیوان» برای بررسی توانایی لقاح این سلول‌ها مجاز است ولی پس از انجام لقاح، این هیبرید باید از بین برود.

۲-۳-۲- سلول‌های بنیادی بافت جنین

۲-۳-۲-۱ (منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های بنیادی بافت جنین)

۲-۳-۲-۱-۱- جنین انسان حاصل از سقط جنین درمانی یا سقط جنین خودبه‌خودی یا مرده‌زایی.

۲-۳-۲-۱-۲- جنین حیوان آزمایشگاهی (با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی).

۲-۳-۲-۱-۳- رده سلول‌های بنیادی بافت جنین تهیه‌شده از بانک‌های زیستی (با رعایت ملاحظات اخلاقی ذکرشده در فصل راهنمای اخلاق در بانک‌های زیستی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی).

۲-۳-۲-۲ (ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های بنیادی بافت جنین)

۲-۳-۲-۲-۱- فرد یا گروهی که دربارۀ ضرورت انجام سقط جنین انسان تصمیم‌گیری می‌کنند، باید مستقل از گروه مجری پژوهش بر روی جنین سقط‌شده باشند و تعارض منافع دیگری نداشته باشند.

۲-۳-۲-۲-۲- استفاده از جنین انسان برای به‌دست‌آوردن سلول بنیادی، نباید بر تصمیم‌گیری مادر برای انجام سقط جنین تأثیر داشته باشد.

۲-۳-۲-۲-۳- هنگام پژوهش باید با جنین سقط‌شده، با احترام رفتار شود (جنین در محفظه مناسب قرار داشته باشد؛ تمامی اعضای جنین در کنار هم قرار بگیرند؛ حداقل آسیب به جسم جنین وارد شود). با توجه به رضایت اخذشده از والدین و درخواست ایشان، در صورت امکان باید جنین پس از پایان پژوهش به ایشان بازگردانده شود یا توسط گروه پژوهش با تشریفات قانونی و رعایت موازین شرعی به خاک سپرده شود.

۴-۲-۲-۲-۲- روش پژوهش بر بافت جنین انسان و حیوان از نظر «نوع و مقدار بافت مورد نیاز و مدت زمانی که جنین در اختیار خواهد بود»، باید از قبل مشخص باشد و در فرم‌های درخواست اجرای طرح، به اطلاع کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش برسد.

۵-۲-۲-۲-۲- جنین انسان مورد استفاده برای پژوهش نباید از طریق خرید و فروش و هر گونه قصد سودآوری مادی به دست آمده باشد.

۶-۲-۲-۲-۲- کشتن حیوان برای استخراج سلول‌های بنیادی بافت جنین حیوان فقط با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) مجاز است و کشتن حیوان باردار برای استفاده از سلول‌های بنیادی بافت جنین در شرایطی که امکان سزارین حیوان وجود داشته باشد، ممنوع است.

۳-۲-۲-۲-۲- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی بافت جنین

۱-۲-۲-۲-۲-۲- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی بافت جنین مشابه «سلول‌های بنیادی بزرگسالان» است.

۳-۲-۲-۲-۲- سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی به غیر از جنین

۱-۲-۲-۲-۲-۲- منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی

۱-۱-۲-۲-۲-۲- محصولات حاملگی انسان حاصل از تولد نوزاد.

۲-۱-۲-۲-۲-۲- محصولات حاملگی انسان حاصل از سقط درمانی یا سقط خودبه‌خودی یا مرده‌زایی طبیعی.

۳-۱-۲-۲-۲-۲- محصولات حاملگی حیوان آزمایشگاهی (با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی).

۴-۱-۲-۲-۲-۲- رده سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی تهیه‌شده از بانک‌های زیستی (با رعایت ملاحظات اخلاقی ذکرشده در فصل راهنمای اخلاق در بانک‌های زیستی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی).

۲-۲-۲-۲-۲- ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی

۱-۲-۲-۲-۲-۲- اگر محصولات حاملگی از سقط جنین انسان به دست آمده باشند، آنگاه فرد یا گروهی که درباره ضرورت انجام سقط آن جنین تصمیم‌گیری می‌کنند، باید از گروه مجری پژوهش، روی محصولات حاملگی حاصل از جنین سقط‌شده، مستقل باشند.

۲-۲-۲-۲-۲- اگر محصولات حاملگی از سقط جنین انسان به دست آمده باشند، آنگاه استفاده از محصولات حاملگی برای به‌دست آوردن سلول بنیادی نباید بر تصمیم‌گیری مادر برای انجام دادن سقط جنین تأثیر داشته باشد.

۲-۳-۳-۲-۳- استفاده پژوهشی از مایع آمنیوتیک دوران بارداری انسان فقط به طور هم‌زمان با اقدامات تشخیصی-درمانی امکان‌پذیر است.

۲-۳-۳-۲-۴- محصولات حاملگی انسانی مورد استفاده برای پژوهش نباید از طریق خرید و فروش و هر گونه قصد سودآوری مادی به دست آمده باشند.

۲-۳-۳-۲-۵- کشتن حیوان باردار برای استفاده از سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی حیوان فقط در شرایطی مجاز است که با توجه به هدف پژوهش، امکان تهیه سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی از سایر منابع مقدور نباشد (با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی).

۲-۳-۳-۲-۶- کشتن حیوان باردار برای استفاده از سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی در شرایطی که امکان سزارین حیوان وجود داشته باشد، ممنوع است.

۲-۳-۳-۳- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی

۲-۳-۳-۳-۱- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی، مشابه «سلول‌های بنیادی بزرگسالان» است.

۲-۴- سلول‌های بنیادی حاصل از دگرتمایزی

۲-۴-۱- منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های بنیادی حاصل از دگرتمایزی

۲-۴-۱-۱- منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های بنیادی بافتی، برای سلول‌های بنیادی حاصل از دگرتمایزی نیز صادق است (بر حسب استفاده از سلول‌های بنیادی بزرگسالان یا بافت جنین یا محصولات حاملگی برای تولید سلول بنیادی حاصل از دگرتمایزی).

۲-۴-۱-۲- رده سلول‌های بنیادی حاصل از دگرتمایزی، تهیه‌شده از بانک‌های زیستی (با رعایت ملاحظات اخلاقی ذکرشده در فصل راهنمای اخلاق در بانک‌های زیستی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی).

۲-۴-۲- ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های بنیادی حاصل از دگرتمایزی

۲-۴-۲-۱- ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های بنیادی بافتی، برای سلول‌های بنیادی حاصل از دگرتمایزی نیز صادق است (بر حسب استفاده از سلول‌های بنیادی بزرگسالان یا بافت جنین یا محصولات حاملگی برای تولید سلول بنیادی حاصل از دگرتمایزی).

۲-۴-۳- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی حاصل از دگرتمایزی

۲-۴-۳-۱- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی «سلول‌های بنیادی بافتی» برای سلول‌های بنیادی حاصل از دگرتمایزی نیز صادق است (بر حسب استفاده از سلول‌های بنیادی بزرگسالان یا بافت جنین

یا محصولات حاملگی برای تولید سلول بنیادی حاصل از دگرتمیزی).
 ۲-۴-۳-۲- تبدیل سلول‌های بافتی انسان به سلول جنسی و لقاح آن با سلول جنسی خود فرد، ممنوع است.
 ۲-۴-۳-۳- مراعات ملاحظات اخلاقی ذکر شده در فصل «راهنمای اخلاق در پژوهش‌های مرتبط با دست‌ورزی ژنتیکی در پزشکی بازساختی» برای کاربرد پژوهشی «سلول‌های بنیادی حاصل از دگرتمیزی» الزامی است.

۲-۵- سلول‌های بنیادی پرتوان القایی

۱-۵-۲) منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های بنیادی پرتوان القایی
 ۱-۱-۵-۲- منابع مجاز برای تولید و تأمین «سلول‌های بنیادی بافتی» برای سلول‌های بنیادی پرتوان القایی نیز صادق است (بر حسب استفاده از سلول‌های بنیادی بزرگسالان یا بافت جنین یا محصولات حاملگی برای تولید سلول بنیادی پرتوان القایی).
 ۱-۲-۵-۲- رده سلول‌های بنیادی پرتوان القایی تهیه شده از بانک‌های زیستی (با رعایت ملاحظات اخلاقی ذکر شده در فصل راهنمای اخلاق در بانک‌های زیستی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی).
 ۲-۵-۲) ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید سلول‌های بنیادی پرتوان القایی
 ۱-۲-۵-۲-۱- ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین «سلول‌های بنیادی بافتی» برای سلول‌های بنیادی پرتوان القایی نیز صادق است (بر حسب استفاده از سلول‌های بنیادی بزرگسالان یا بافت جنین یا محصولات حاملگی برای تولید سلول بنیادی پرتوان القایی).
 ۲-۵-۲-۳) ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی
 ۱-۳-۵-۲- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی، مشابه «سلول‌های بنیادی رویانی» است.

۲-۶- سلول‌های بنیادی زاینده پرتوان

۱-۶-۲) منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های بنیادی زاینده پرتوان
 ۱-۱-۶-۲- جنین انسان حاصل از سقط درمانی یا سقط خودبه‌خودی یا مرده‌زایی طبیعی.
 ۱-۲-۶-۲- جنین حیوان آزمایشگاهی (با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی).
 ۱-۳-۶-۲- ترانزژنوم که از بافت جسد یا به دنبال جراحی از فرد زنده خارج شده باشد.
 ۱-۴-۶-۲- رده سلول‌های بنیادی زاینده پرتوان تهیه شده از بانک‌های زیستی (با رعایت ملاحظات اخلاقی ذکر شده در فصل راهنمای اخلاق در بانک‌های زیستی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی).

۲-۶-۲) ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های بنیادی زاینده پرتوان

۲-۶-۲-۱) اگر از بافت جنین برای تولید سلول‌های بنیادی زاینده پرتوان استفاده شود، آنگاه ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین «سلول‌های بنیادی بافت جنین» برای تولید و تأمین سلول‌های بنیادی زاینده پرتوان نیز صادق است.

۲-۶-۲-۲) سلول‌های بنیادی زاینده پرتوان انسانی مورد استفاده برای پژوهش، نباید از طریق خرید و فروش و هر گونه قصد سودآوری مادی به دست آمده باشند.

۲-۶-۳) ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی زاینده پرتوان

۲-۶-۳-۱) ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی زاینده پرتوان، مشابه «سلول‌های بنیادی رویانی» است.

۲-۷- سلول‌های بنیادی رده زاینده

۲-۷-۱) منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های بنیادی رده زاینده

۲-۷-۱-۱) بقایای بافت بیضه انسان حاصل از اقدامات تشخیصی و درمانی.

۲-۷-۱-۲) بافت بیضه فرد مبتلا به مرگ مغزی.

۲-۷-۱-۳) بافت بیضه جسد انسان.

تبصره: استفاده از هر نوع بافت انسان با رعایت «راهنمای اخلاقی پژوهش، روی عضو و بافت» مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، امکان‌پذیر است.

۲-۷-۱-۴) بافت بیضه حیوان آزمایشگاهی (با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی).

۲-۷-۱-۵) سلول‌های بنیادی رده زاینده تهیه شده از بانک‌های زیستی (با رعایت ملاحظات اخلاقی ذکر شده در فصل راهنمای اخلاق در بانک‌های زیستی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی).

۲-۷-۲) ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید سلول‌های بنیادی رده زاینده

۲-۷-۲-۱) فرد اهداکننده در صورت برداشت بافت بیضه، باید از نظر بروز عوارض ناشی از پژوهش پیگیری شود و در صورت نیاز از درمان‌های رایگان برخوردار شود. مدت زمان پیگیری باید مشخص باشد.

۲-۷-۲-۲) سلول‌های بنیادی رده زاینده انسانی مورد استفاده برای پژوهش، نباید از طریق خرید و فروش و هر گونه قصد سودآوری مادی به دست آمده باشند.

۲-۷-۳) ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی رده زاینده

۲-۷-۳-۱) ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی رده زاینده، مشابه «سلول‌های بنیادی رویانی» است.

۲-۸- سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی

۲-۸-۱) منابع مجاز برای تولید سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی

- ۲-۸-۱-۱- تخمک انسان اضافه بر نیاز درمان ناباروری (تخمک شراکتی و تخمک غیرقابل استفاده).
- ۲-۸-۱-۲- تخمک انسان حاصل از تبدیل سلول‌های بنیادی در شرایط برون‌تنی.
- ۲-۸-۱-۳- منابع مجاز برای تولید و تأمین «سلول‌های بنیادی بافتی» برای سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی نیز صادق است (بر حسب استفاده از سلول‌های بنیادی بزرگسالان یا بافت جنین یا محصولات حاملگی برای تولید سلول بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی).
- ۲-۸-۱-۴- رده سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی، تهیه‌شده از بانک‌های زیستی (با رعایت ملاحظات اخلاقی ذکرشده در فصل راهنمای اخلاق در بانک‌های زیستی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی).

۲-۸-۲) ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی

- ۲-۸-۲-۱- تولید سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی با هدف «شبیه‌سازی درمانی» در انسان مجاز است اما رویان حاصل فقط تا سن چهارده‌روزی می‌تواند زنده بماند و پس از آن باید از بین برود.
- ۲-۸-۲-۲- تولید سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی با هدف «شبیه‌سازی تولیدمثلی» در انسان ممنوع است.
- ۲-۸-۲-۳- القای تخمک‌گذاری و استخراج تخمک انسان اگر فقط برای پژوهش باشد، ممنوع است.
- ۲-۸-۲-۴- تخمک انسان مورد استفاده برای پژوهش نباید از طریق خرید و فروش و هرگونه قصد سودآوری مادی به دست آمده باشد.
- ۲-۸-۲-۵- کشتن حیوان برای استخراج تخمک، فقط با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) مجاز است و کشتن حیوان برای استخراج تخمک در شرایطی که امکان جراحی حیوان وجود داشته باشد، ممنوع است.
- ۲-۸-۲-۶- ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های بنیادی بافتی برای سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی نیز صادق است (بر حسب استفاده از سلول‌های بنیادی بزرگسالان یا بافت جنین یا محصولات حاملگی برای تولید سلول بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی).
- ۲-۸-۳) ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی
 - ۲-۸-۳-۱- ایجاد رویان انسان حاصل از انتقال هسته سلول بدنی و جایگزینی آن در رحم و «شبیه‌سازی تولیدمثلی» ممنوع است.

۲-۸-۳-۲- انتقال هسته سلول بدنی انسان به «تخمک بدون هسته حیوان» مجاز است اما این سیبیرید فقط تا چهارده روز پس از تولید می‌تواند زنده بماند و پس از آن باید از بین برود.

۲-۸-۳-۳- انتقال هسته سلول بدنی حیوان به «تخمک بدون هسته انسان» و تولید سیبیرید ممنوع است.

فصل سوم: راهنمای اخلاق در پژوهش بر سلول‌های بدنی (غیربنیادی) در پزشکی بازساختی

مقدمه

سلول‌های بدنی (سوماتیک) در این راهنما به عنوان سلول‌های غیربنیادی نامیده شده‌اند. تقسیم‌بندی سلول‌های بدنی عبارت از سلول‌های بزرگسالان (بافت پس از تولد)، سلول‌های بافت جنین و سلول‌های محصولات حاملگی است. شایان ذکر است که ملاحظات اخلاقی ذکر شده در این فصل شامل فرآورده‌های حاصل از سلول‌های بدنی نیز است.

۳-۱- سلول‌های بدنی بزرگسالان (بافت پس از تولد)

- ۱-۱-۳- منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های بدنی بزرگسالان
 - ۱-۱-۱-۳- بافت یا رده سلول‌های بدنی بزرگسالان تهیه شده از بانک‌های زیستی.
 - ۱-۱-۲-۳- سایر منابع مشابه با منابع مجاز برای تولید و تأمین «سلول‌های بنیادی بزرگسالان» است.
- ۲-۱-۳- ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های بدنی بزرگسالان
 - ۱-۲-۱-۳- ملاحظات مشابه با ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین «سلول‌های بنیادی بزرگسالان» است.

۳-۱-۳- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بدنی بزرگسالان

- ۱-۳-۱-۳- پیوند سلول‌های بدنی بزرگسالان از انسان به «رویان انسان» ممنوع است.
- ۲-۳-۱-۳- پیوند سلول‌های بدنی بزرگسالان از حیوان به «رویان یا جنین انسان» ممنوع است.

۳-۲- سلول‌های بدنی بافت جنین

- ۱-۲-۳- منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های بدنی بافت جنین
 - ۱-۱-۲-۳- بافت یا رده سلول‌های بدنی بافت جنین تهیه شده از بانک‌های زیستی.
 - ۱-۲-۲-۳- سایر منابع مشابه با منابع مجاز برای تولید و تأمین «سلول‌های بنیادی بافت جنین» است.
- ۲-۲-۳- ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های بدنی بافت جنین

۱-۲-۲-۳- ملاحظات مشابه با ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین «سلول‌های بنیادی بافت جنین» است.

۳-۲-۳- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بدنی بافت جنین

۱-۳-۲-۳- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بدنی بافت جنین مشابه «سلول‌های بدنی بزرگسالان» است.

۳-۳- سلول‌های بدنی محصولات حاملگی به غیر از جنین

۱-۳-۳- منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های بدنی محصولات حاملگی

۱-۱-۳-۳- بافت یا رده سلول‌های بدنی محصولات حاملگی تهیه شده از بانک‌های زیستی.

۲-۱-۳-۳- سایر منابع مشابه با منابع مجاز «سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی» است.

۲-۳-۳- ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های بدنی محصولات حاملگی

۱-۲-۳-۳- ملاحظات مشابه با ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین «سلول‌های بنیادی محصولات حاملگی» است.

۳-۳-۳- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بدنی محصولات حاملگی

۱-۳-۳-۳- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های بدنی محصولات حاملگی، مشابه «سلول‌های بدنی بزرگسالان» است.

فصل چهارم: راهنمای اخلاق در پژوهش بر سلول‌های جنسی در پزشکی بازساختی

۴-۱- منابع مجاز برای تولید و تأمین سلول‌های جنسی

۱-۱-۴- تخمک انسان، اضافه بر نیاز درمان ناباروری (تخمک شراکتی و تخمک غیرقابل استفاده).

۲-۱-۴- تخمک انسان، حاصل از تبدیل سلول‌های بنیادی در شرایط برون‌تنی.

۳-۱-۴- اسپرم انسان.

۴-۱-۴- سلول جنسی حیوان آزمایشگاهی (با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات

آزمایشگاهی، مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی).

۴-۲- ملاحظات اخلاقی مربوط به تولید و تأمین سلول‌های جنسی

۱-۲-۴- القای تخمک‌گذاری و استخراج تخمک انسان اگر فقط برای پژوهش باشد، ممنوع است.

- ۴-۲-۲- اخذ اسپرم به قصد پژوهش فقط از مردان متأهل و با رعایت ملاحظات شرعی امکان‌پذیر است.
- ۴-۲-۳- سلول‌های جنسی انسانی مورد استفاده برای پژوهش، نباید از طریق خرید و فروش یا هر گونه سودآوری مادی به دست آمده باشند.
- ۴-۲-۴- کشتن حیوان برای استخراج سلول جنسی، فقط با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) مجاز است و کشتن حیوان برای استخراج سلول جنسی در شرایطی که امکان جراحی حیوان وجود داشته باشد، ممنوع است.

۴-۳- ملاحظات اخلاقی کاربرد پژوهشی سلول‌های جنسی

- ۴-۳-۱- لقاح سلول جنسی انسان با سلول جنسی حیوان و تولید هیبرید ممنوع است.

فصل پنجم: راهنمای اخلاق در پژوهش‌های مرتبط با دست‌ورزی ژنتیکی در پزشکی بازساختی

مقدمه

دست‌ورزی ژنتیکی به‌عنوان روش درمانی هنوز مراحل ابتدایی خود را طی می‌کند و تا زمانی که بی‌خطری و اثربخشی آن در کارآزمایی‌های بالینی اثبات نشود، فقط در بیماری‌هایی باید استفاده شود که تهدیدکننده حیات هستند و روش درمانی مؤثری برای آن‌ها وجود ندارد؛ بنابراین، ملاحظات اخلاقی مهمی برای پژوهش‌های مرتبط با دست‌ورزی‌های ژنتیکی وجود دارد. شایان ذکر است که اگر فراورده‌های حاصل از سلول به‌عنوان حامل ماده ژنتیک یا حاصل از سلول دست‌ورزی ژنتیکی باشند، آنگاه رعایت ملاحظات اخلاقی ذکر شده در این فصل برای آن فراورده‌ها نیز الزامی است.

۵-۱- ملاحظات اخلاقی دست‌ورزی ژنتیکی رویان، جنین و سلول‌های انسانی

- ۵-۱-۱- مطالعات مرتبط با دست‌ورزی ژنتیکی رویان و دست‌ورزی ژنتیکی سلول‌های جنسی می‌توانند به گسترش دانش پیشگیری از انتقال بیماری‌های ژنتیکی کمک کنند اما در حال حاضر تا آشکار شدن ملاحظات اخلاقی و ایمنی روش‌های علمی، فقط دست‌ورزی ژنتیکی رویان انسان در رویان کوچک‌تر از سن چهارده‌روزگی، حاصل از لقاح برون‌تنی که با هدف «درمان ناباروری» یا با هدف «تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی» تولید شده و اضافه بوده یا به دلیل مشکل ژنتیکی غیرقابل انتقال به رحم باشد، مجاز است. نگهداری این رویان پس از چهارده‌روزگی یا انتقال آن به رحم ممنوع است.
- ۵-۱-۲- دست‌ورزی ژنتیکی جنین انسان در شرایط درون‌تنی ممنوع است.

- ۳-۱-۵- هر گونه دست‌ورزی ژنتیکی با هدف تولید انسان تراریخت ممنوع است.
- ۴-۱-۵- هر گونه دست‌ورزی ژنتیکی با هدف توان‌افزایی ژنتیکی و به‌نژادی انسان ممنوع است.
- ۵-۱-۵- پژوهشگران قبل از انجام کارآزمایی بالینی دست‌ورزی‌های ژنتیکی، باید ملاحظات ایمنی از جمله موارد خطرزا برای بیمار، جامعه و محیط زیست را مد نظر قرار دهند. مستندات مربوط به ایمنی پژوهش (مانند بررسی‌های عدم سمیت و تومورزایی، رد احتمال انتقال ژن به رده زاینده و بررسی عدم تولید ویروس تکثیرشونده در صورت استفاده از ناقل ویروسی) باید ضمیمه طرح‌نامه کارآزمایی بالینی باشد.
- ۶-۱-۵- کارآزمایی بالینی دست‌ورزی‌های ژنتیکی در کودکان (افراد کمتر از هجده سال) ممنوع است. این نوع کارآزمایی‌ها فقط در کودکان مبتلا به بیماری‌های تهدیدکننده حیات که فاقد درمان‌های جایگزین هستند، مجاز است.
- ۷-۱-۵- اطلاعات ژنتیکی به‌دست‌آمده در روند دست‌ورزی ژنتیکی سلول‌های انسانی باید محرمانه تلقی شود و پژوهشگران باید همه اصول مربوط به محرمانگی اطلاعات را رعایت کنند.

۵-۲- ملاحظات اخلاقی دست‌ورزی ژنتیکی رویان، جنین و سلول‌های حیوانی

- ۱-۲-۵- دست‌ورزی ژنتیکی رویان و جنین و سلول‌های حیوانات با هدف ایجاد حیوان تراریخت فقط با هدف کاربردی درمان بیماری‌های انسان یا حیوان مجاز است و نباید صرفاً برای تولید گونه‌ها و انواع جدید جانوری صورت بگیرد.
- ۲-۲-۵- حیوانات تراریخت باید در شرایط کنترل‌شده نگهداری شوند و در نظر گرفتن ملاحظات لازم برای پیشگیری از رهاسدن آن‌ها در محیط زیست، الزامی است.
- ۳-۲-۵- باید از دست‌ورزی ژنتیکی حیوانات که با تغییر صفات و ویژگی‌های آن‌ها موجب درد و رنج حیوان یا ایجاد اختلال در روند زندگی طبیعی آن‌ها می‌شود، تا حد امکان اجتناب شود.

فصل ششم: راهنمای اخلاق در پژوهش‌های مرتبط با مهندسی بافت در پزشکی بازساختی

- ۱-۶- محصول حاصل از کارآزمایی بالینی مهندسی بافت باید با در نظر گرفتن درجه تعامل با بدن، دوره و تعداد دفعات مصرف و همچنین شرایط پیوند (طبق استانداردهای مورد تأیید سازمان غذا و دارو در ایران) تولید شده باشد.
- ۲-۶- کارآزمایی بالینی مهندسی بافت باید تحت نظر گروه تخصصی پزشکی انجام شود و این گروه باید از اجزای تشکیل‌دهنده و ویژگی‌های محصول مهندسی‌شده، آگاه باشند.

۳-۶- طراحی زیست‌مواد باید به گونه‌ای باشد که در فرایند تهیه و ارزیابی آن، خطری برای پژوهشگران وجود نداشته باشد.

۴-۶- مواد سمی و آلوده‌کننده محیط زیست که در ساخت زیست‌مواد به کار رفته‌اند، باید با رعایت تمامی استانداردهای ایمنی (استانداردهای مورد تأیید سازمان غذا و دارو در ایران) دفع یا بازیابی شوند.

۵-۶- پژوهش برای تغییر یک بافت با هدفی فراتر از آنچه برای حفظ سلامت و ترمیم یا جایگزینی بافت لازم است، ممنوع است.

۶-۶- تهیه، نگهداری و استفاده از سلول برای پژوهش و کارآزمایی بالینی در مهندسی بافت، باید با رعایت ملاحظات اخلاقی ذکرشده در سایر فصل‌های این راهنما (راهنمای اخلاق در پژوهش بر سلول‌های بنیادی و راهنمای اخلاق در پژوهش بر سلول‌های بدنی در پزشکی بازساختی و راهنمای اخلاق در کارآزمایی‌های بالینی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی) انجام شود.

۷-۶- تهیه و استفاده از بافت‌های انسانی برای کاربرد مهندسی بافت باید با رعایت ملاحظات اخلاقی ذکرشده در سایر فصل‌های این راهنما (راهنمای اخلاق در پژوهش بر سلول‌های بنیادی و راهنمای اخلاق در پژوهش بر سلول‌های بدنی در پزشکی بازساختی) و همچنین با رعایت راهنمای اخلاقی پژوهش بر عضو و بافت انسانی (مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) انجام شود.

۸-۶- استخراج بافت‌های حیوانی و همچنین استفاده از حیوانات به عنوان مدل پژوهشی، باید با رعایت ملاحظات اخلاقی مرتبط با حیوانات که در سایر فصل‌های این راهنما ذکر شده و همچنین با رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) انجام شود.

فصل هفتم: راهنمای اخلاق در مطالعات پیش‌بالینی در پزشکی بازساختی

مقدمه

هدف اصلی از انواع مطالعات پیش‌بالینی در پزشکی بازساختی، عبارت از ارائه و اثبات ایده کلی، مشخص کردن اثرات دارویی در مدل‌های حیوانی و مدل‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی (مانند ارگانوئیدها و نرم‌افزارهای رایانه‌ای)، بررسی سمیت مداخلات دارویی و پیش‌بینی پاسخ انسان، پیش از انجام آن و همچنین در طی مراحل پیشبرد کارآزمایی‌های بالینی است. اهداف کلی برای یک مطالعه پیش‌بالینی کارآمد عبارت‌اند از: پایه‌گذاری مسیر تجویز مقبول به لحاظ زیستی برای تولید یک فراورده پزشکی بازساختی؛ شناسایی و تعیین مقدار دوز فعال زیستی فراورده پزشکی بازساختی؛ انتخاب مقدار احتمالی دوز شروع، برنامه تشدید دوز و رژیم دوز برای کارآزمایی‌های بالینی؛ امکان‌سنجی و ایجاد ایمنی مناسب در مسیر تجویز بالینی مطرح‌شده برای فراورده پزشکی بازساختی؛ شناسایی و تعیین پارامترهای

فیزیولوژیک پایش بالینی؛ شناسایی و تعیین خطرات بالقوه سلامت همگانی مانند خطر برای عموم مردم، اعضای سیستم مراقبت‌های بهداشتی، اعضای خانواده، افراد با تماس نزدیک (مانند همکاران). در حال حاضر، این راهنما فقط به ملاحظات اخلاق در پژوهش بر حیوانات پرداخته است؛ البته در صورت استفاده از حیوانات در پژوهش‌های مرتبط با سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) نیز الزامی است.

۷-۱- انتخاب مدل مناسب حیوانی

۱-۱-۷- در صورتی که بتوان از جایگزین‌های حیوانات آزمایشگاهی مانند «ارگانوئیدهای حاصل از سلول‌های بنیادی پرتوان» در مطالعات استفاده کرد، آنگاه استفاده از مدل‌های حیوانی در پژوهش مجاز نیست.

۱-۲-۷- مطالعات پیش‌بالینی به‌منظور تولید اطلاعات مناسب برای طراحی کارآزمایی‌های بالینی، باید با استفاده از مدل‌های حیوانی مناسب انجام شوند. گونه‌های حیوانی انتخاب‌شده برای ارزیابی فعالیت زیستی و ایمنی، باید نشان‌دهنده پاسخ زیستی مشابهی نسبت به فراورده پزشکی بازساختی با پاسخ مورد انتظار در انسان باشند. منطق پشتیبان طراحی مطالعه پیش‌بالینی و معیارهای مورد استفاده برای انتخاب یک مدل حیوانی خاص باید از نظر علمی و اخلاقی توجیه‌پذیر باشد.

۱-۳-۷- گونه‌های حیوانی در صورتی می‌توانند استفاده شوند که برای استفاده در مطالعات پژوهشی پرورش یافته باشند. حیوانات آزادی (حیوانات حیات وحش) و بی‌سرپرست (بی‌پناه) پس از اسارت، متحمل استرس و رنج بسیار می‌شوند که این امر علاوه بر ملاحظات علمی، از نظر اخلاقی نیز قابل قبول نیست.

۱-۴-۷- گونه‌های حیوانی غیراستاندارد مانند حیوانات حاصل از دست‌ورزی‌های ژنتیکی و تراریخت، زمانی برای انجام مطالعه حیوانی مقبول واقع می‌شوند که دلایل و توجیه علمی کافی برای استفاده از این گونه‌ها ارائه شده باشد.

۱-۵-۷- استفاده از حیوانات بزرگ در مطالعه (مانند پریمات‌ها، گوسفند، خوک، بز و اسب) به شرطی مجاز است که دلایل و توجیه علمی کافی وجود داشته باشد و هدف مطالعه با گونه‌های حیوانات کوچک‌تر امکان‌پذیر نباشد.

۱-۶-۷- حیوانات پریمات را فقط در مطالعاتی می‌توان استفاده کرد که با رویکرد پیشگیری، تشخیص یا درمان یک ناتوانی یا شرایط بالینی بالقوه مخاطره‌آمیز برای حیات انسان انجام می‌شوند و توجیه علمی کافی وجود داشته باشد که هدف مطالعه با استفاده از گونه‌های دیگر حیوانات امکان‌پذیر نیست.

۱-۷-۷- پژوهش بر گونه‌های حیوانی در معرض خطر انقراض که تحت حفاظت «سازمان حفاظت محیط زیست ایران» هستند، ممنوع است.

۱-۸-۷- حیوان بیمار (حیوانی که خودبه‌خود بیمار شده و بیماری به روش علمی در او القا نشده است) نباید

در مطالعه استفاده شود. چنین حیوانی باید به عنوان یک بیمار، مورد معاینه دامپزشکی قرار گرفته و بر حسب شرایط، درمان شده یا مطابق اصول پایان کار با حیوانات در طرح پژوهشی، درباره او تصمیم‌گیری شود. ۹-۱-۷- از حیوانات باردار یا شیرده نباید در مطالعات استفاده شود؛ مگر در شرایطی که کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش اطمینان حاصل کند که توجیه علمی کافی برای انجام مطالعه مذکور وجود دارد و این طرح پژوهشی از آنچنان اهمیتی برخوردار است که انجام‌نشدن آن به اختلالی عمده در حفظ سلامتی بشر یا حیوانات منجر می‌شود.

۲-۷- مداخلات انجام شده بر حیوانات

- ۱-۲-۷- جراحی یا تشریح حیوان یا سایر مداخلات دارای درد مشابه جراحی، روی حیوان زنده که بیهوش نشده یا بی‌دردی کامل درباره او اعمال نشده، اکیداً ممنوع است.
- ۲-۲-۷- مداخلات حیوانی بخصوص در مواقعی که باعث هر گونه درد یا دیسترس برای حیوان می‌شوند، باید در کوتاه‌ترین زمان ممکن انجام شوند.
- ۳-۲-۷- در جراحی و سایر مداخلات تهاجمی برای حیوانات آزمایشگاهی باید از روش‌هایی با کمترین حالت تهاجمی استفاده شود و حداقل دستکاری بافتی و آسیب بافتی صورت بگیرد؛ همچنین مداخله باید در کوتاه‌ترین زمان ممکن پایان یابد.
- ۴-۲-۷- تمامی حیوانات مورد استفاده در مداخلات، اعم از اینکه به صورت فردی یا گروهی نگهداری شوند، در صورت نیاز به علامت‌گذاری دائمی باید با کم‌دردترین روش، علامت‌گذاری شوند.
- ۵-۲-۷- هر مورد بیهوشی یا استفاده از داروهای بی‌حسی، به عنوان یک استرس برای حیوان محسوب می‌شود لذا باید تعداد دفعات آن تا حد امکان کاهش یابد.
- ۶-۲-۷- پژوهشگران قبل از آغاز مطالعه، باید میزان درد و دیسترس حاصل از مداخلات را تخمین زده و با روش‌های مناسب با آن‌ها مقابله کنند؛ همچنین بررسی و ارزیابی منظم حیوانات برای کشف شواهد درد یا دیسترس در حین اجرای طرح پژوهشی و پس از آن نیز، باید مد نظر قرار گیرد.
- ۷-۲-۷- هیچ حیوانی نباید پس از عمل جراحی یا در حین بیهوشی، به حال خود رها شود بلکه باید مطابق اصول فنی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز، شرایط مساعد برای برگشت حیوان از بیهوشی را ایجاد کنند تا موجب آسیب به حیوان نشود.

۳-۷- محل نگهداری حیوانات و محل انجام مطالعات حیوانی

- ۱-۳-۷- محل انجام مطالعات حیوانی، نباید در محل پرورش یا نگهداری حیوانات انجام شود؛ مگر آنکه با ارائه دلایل موجه و مورد تأیید کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، انجام طرح پژوهشی در خارج از

محل پرورش یا نگهداری از حیوانات ناممکن باشد.

۷-۳-۲- محل انجام مطالعات حیوانی باید تحت اصول «عملیات خوب آزمایشگاهی»، (اصول مورد تأیید سازمان غذا و دارو در کشور ایران یا سازمان‌های بین‌المللی) طراحی و ساخته شده باشد. هر گونه آسیب به حیوانات آزمایشگاهی، چنانچه به دلیل نبود امکانات لازم در محل انجام مداخلات حیوانی رخ داده باشد، فارغ از جنبه‌های مسئولیت قانونی، از موارد تخلفات اخلاقی نیز محسوب می‌شود.

۷-۳-۳- برای هر مطالعه حیوانی باید انطباق مطالعه با اصول «عملیات خوب آزمایشگاهی» در طرح‌نامه ذکر شده باشد. در صورت عدم امکان رعایت اصول مذکور، پژوهشگران باید علت آن را توضیح دهند تا کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش درباره امکان انجام طرح تصمیم‌گیری کنند.

۷-۳-۴- مراکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی، به منظور کاستن از کشته‌شدن بیشتر حیوانات، باید امکان به اشتراک‌گذاشتن اعضا و بافت‌های حیوانی را، که پس از پایان پژوهش از بین می‌روند، ایجاد کنند.

۷-۳-۵- نحوه نگهداری حیوانات بخصوص حیوانات دارای سیستم عصبی کامل‌تر (مانند پرمات‌ها) باید به‌صورتی باشد که با غنی‌سازی محیطی (شبیه‌کردن مکان نگهداری به محیط طبیعی زندگی حیوان یا حتی فراهم کردن وسیله بازی برای حیوان) موجبات آسایش روانی و رفتاری آن‌ها حاصل شود. همچنین صداهای اضافی آزاردهنده نیز باید از محیط حذف شوند.

۷-۳-۶- شیوه نگهداری حیوانات (انفرادی یا گروهی) باید با دقت بسیار زیاد انتخاب شود و عوامل بسیاری مانند نیازهای گونه‌ای حیوان، ویژگی‌های رفتاری هر حیوان خاص، الزامات پژوهش، وضعیت سلامت حیوان، امکانات موجود در محل نگهداری و سایر عوامل تأثیرگذار بر رفاه حیوان، در نظر گرفته شوند. ۷-۳-۷- در صورت نیاز به نگهداری انفرادی حیوان، مدت زمان جداسازی حیوان از گروه باید به حداقل زمان ممکن کاهش یابد. در اکثر گونه‌های حیوانات، چنانچه حیوانی به‌تنهایی نگاه داشته می‌شود، حداقل باید بتواند سایر هم‌گونه‌های خود را ببیند یا آنکه از طریق حس شنوایی یا بویایی حضور آن‌ها را در نزدیکی خود احساس کند. در مجموع وابستگی بین حیوانات یک گونه باید در نظر گرفته شود.

۷-۳-۸- در صورت نگهداری گروهی حیوانات لازم است، با در نظر گرفتن تمهیدات مناسب، از بروز استرس و رفتارهای پرخاشگرانه در گروه حیوانات جلوگیری شود. تعداد حیوانات در محل نگهداری باید بر حسب ضوابط و استانداردهای ارائه‌شده در منابع علمی معتبر باشد و شرایط محیطی و اجتماعی مخصوص گونه حیوان حفظ شود.

۷-۳-۹- چنانچه طرح پژوهشی نیازمند نگهداری حیوان در شرایط محیطی غیرطبیعی باشد، لازم است تا این موضوع از قبل به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش رسیده باشد و پیش از شروع مطالعه، زمان کافی برای تطبیق‌پذیری تدریجی حیوان با این شرایط در نظر گرفته شود.

- ۱۰-۳-۷- دسترسی دائمی حیوانات مورد مطالعه به آب آشامیدنی سالم و غذای مناسب باید رعایت شود.
- ۱۱-۳-۷- از حبس غیرضروری حیوانات برای مدت طولانی باید پرهیز شود.

۷-۴- افراد دخیل در کار با حیوانات

- ۱-۴-۷- باید اطمینان حاصل شود که تمامی افراد دخیل در کار با حیوانات، به اندازه کافی آموزش دیده، واجد صلاحیت عملی و به‌طور مداوم تحت تعلیم باشند.
- ۲-۴-۷- مواردی مثل دردسترس بودن، ارزان بودن، مسن بودن یا بی استفاده بودن برخی حیوانات نمی‌تواند توجیهی برای کارکردن افراد آموزش ندیده با آن‌ها باشد.
- ۳-۴-۷- کارکنان مسئول نگهداری از حیوانات باید تعهد اخلاقی داشته باشند و در زمان کار با حیوانات با تحمل برخورد کرده و در برابر رفتارهای آزاردهنده حیوانات واکنشی صحیح از خود بروز دهند. مقیدکردن حیوانات را با اصول صحیح انجام داده و نسبت به اهمیت موضوع طرح پژوهشی و نقش خود در حفظ سلامت حیوان آگاهی داشته باشند.

۷-۵- نحوه پایان کار با حیوانات

- ۱-۵-۷- ضوابط و روش پایان کار با حیوانات در پژوهش باید به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش برسد.
- ۲-۵-۷- هیچ حیوانی پس از پایان پژوهش نباید به حال خود رها شود و باید طبق راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) درباره نحوه پایان کار با حیوان تصمیم‌گیری شود.
- ۳-۵-۷- پایان کار با حیوان الزاماً به مفهوم کشتن حیوان نیست و لازم است تا حد امکان از کشتن بی‌دلیل حیوانات اجتناب کرد؛ با این حال، زنده نگاه‌داشتن حیوانات، نباید موجب ایجاد درد و رنج اجتناب‌ناپذیر برای آن‌ها شود.
- ۴-۵-۷- پایان کار با حیوان به شیوه رهاکردن و مرگ خودبه‌خودی حیوان، ممنوع است.
- ۵-۵-۷- در صورتی که روند اجرای پژوهش، به ایجاد هر گونه آسیب پایدار یا درد، رنج، دیسترس پیش‌بینی نشده و غیرضروری در حیوان منجر شود، باید پژوهش سریع متوقف گردد؛ بنابراین، پیش از آغاز پژوهش باید معیارهای خاتمه کار، روی حیوان (شرایطی که وضعیت حیوان در طی پژوهش به حدی نامناسب می‌شود که تسکین‌پذیر نیست یا وضعیت حیوان به گونه‌ای است که به حصول نتایج معتبر علمی منجر نمی‌شود)، تعیین شده باشد.
- ۶-۵-۷- یوتانازی (مرگ آسان و خوب) تمامی انواع حیوانات، پس از اتمام پژوهش، در هر وضعیت سنی

اعم از رویان، جنین، لارو، نوزاد و جاندار بالغ، به عنوان مداخله‌ای کاملاً تخصصی است و باید توسط فرد دارای صلاحیت و به‌درستی انجامد تا مرگ آسان و بدون درد و رنج را برای حیوانات به دنبال داشته باشد.

۷-۵-۷- روش یوتانازی حیوانات باید دقیقاً مطابق ضوابط و اصول فنی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز انتخاب شود؛ همچنین لازم است تا روش انتخاب شده به تصویب کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش برسد.

۷-۵-۸- محل انجام یوتانازی باید دور از سایر حیوانات باشد؛ به نحوی که سایر حیوانات، به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم، به شنیدن صدا، بوییدن بوی خون و دیدن حیوان در حال یوتانازی قادر نباشند.

۷-۵-۹- در پایان یوتانازی، فرد دارای صلاحیت موظف است که بر اساس ضوابط تأیید مرگ متناسب با گونه حیوان، نسبت به وقوع مرگ حیوان اطمینان حاصل کند.

۷-۵-۱۰- لاشه حیوانات و اعضای بدن آن‌ها در زمره زباله‌های پرخطر بیمارستانی طبقه‌بندی می‌شوند لذا باید مطابق «ضوابط و روش‌های مدیریت اجرایی پسماندهای پزشکی و پسماندهای وابسته» سازمان حفاظت محیط زیست کشور، از بین بروند.

فصل هشتم: راهنمای اخلاق در کارآزمایی‌های بالینی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی

مقدمه

هدف اصلی کارآزمایی‌های بالینی حوزه سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی عبارت از «انجام مداخلات با استفاده از سلول‌های بنیادی و سلول‌های غیربنیادی (بدنی) در بیماری‌ها و اختلالات مزمن و صعب‌العلاج» است؛ بنابراین، استفاده از خون و فرآورده‌های خونی استاندارد و همچنین استفاده از درمان‌های مختلف حوزه ناباروری را شامل نمی‌شود. در کنار مزایای بالقوه کاربرد انواع سلول و فرآورده‌های سلولی در کارآزمایی‌های بالینی، نگرانی‌هایی درباره عوارض احتمالی کاربرد آن‌ها، چالش‌های اخلاقی نحوه طراحی و انجام کارآزمایی‌های بالینی و همچنین نحوه تهیه سلول‌ها از منابع مختلف مانند رویان انسان، وجود دارد.

۸-۱- بی‌ضرری کارآزمایی بالینی و سلامت افراد

۸-۱-۱- کارآزمایی بالینی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی فقط زمانی قابل انجام است که در زمان انجام پژوهش، درمان مؤثری برای بیماری مد نظر وجود نداشته یا بر اساس نتایج پیش‌بالینی و شواهد علمی موجود، انتظار داریم که مداخله مذکور نسبت به سایر درمان‌های موجود، نتایج بهتری یا عوارض کمتری همراه داشته باشد. مواقعی که درمان مؤثری وجود دارد، خطرات احتمالی استفاده از

مداخلات مرتبط با سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی باید حداقل و توجیه‌پذیر باشد و استفاده از آن با مزایای بالقوه‌ای مانند عوارض کمتر، کوتاه‌شدن زمان درمان، افزایش کیفیت زندگی و کاهش هزینه‌ها در بلندمدت همراه باشد.

۸-۱-۲- اگر بیماری مد نظر به شدت ناتوان‌کننده یا تهدیدکننده حیات باشد، ممکن است خطرات احتمالی استفاده از کارآزمایی بالینی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی در بیماران توجیه‌پذیر باشد؛ با وجود این، لازم است تا حداکثر تلاش برای به حداقل رساندن خطرات پژوهش و عوارض جانبی احتمالی آن صورت پذیرد.

۸-۱-۳- کارآزمایی‌های بالینی، روی گروه‌های آسیب‌پذیر (مانند کودکان، زنان باردار، عقب‌ماندگان ذهنی، زندانیان) فقط زمانی انجام‌شدنی است که برای همان گروه، منفعت مستقیم داشته باشد. این نوع کارآزمایی‌ها باید با رعایت راهنمای اخلاقی پژوهش بر گروه‌های آسیب‌پذیر (مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) انجام شوند.

۸-۱-۴- از آنجا که سلول پیوندی یک ارگانیسم زنده است و ممکن است، برای مدت‌ها در بدن باقی بماند، لازم است تا پس از پیوند، پایش دقیق و مستمر بیماران با حساسیت بیشتری نسبت به سایر کارآزمایی‌های بالینی انجام شود. مدت زمان پایش و نحوه آن باید در پروتکل مداخله مشخص شده باشد و به تأیید کمیته/کارگروه اخلاق در پژوهش برسد.

۸-۱-۵- قبل از کارآزمایی بالینی باید اثربخشی و به‌ویژه ایمنی فرآورده‌های سلولی در مدل‌های آزمایشگاهی و حیوانی مناسب، بررسی و احراز شده باشد.

۸-۱-۶- نتایج مطالعات حیوانی (حتی هنگامی که سلول‌های انسانی به حیوان پیوند می‌شوند) لزوماً نشان‌دهنده رفتار سلول در انسان نیستند و ممکن است، مطالعات ایمنی و اثربخشی در حیوانات نتواند به درستی پاسخی را که در انسان ایجاد می‌شود، پیش‌بینی کند. به همین دلیل توصیه می‌شود همه تدابیر لازم برای بررسی دقیق عوارض ناخواسته در انسان و مواجهه با آن‌ها اتخاذ گردد.

۸-۱-۷- جمع‌آوری، تحلیل، ذخیره‌سازی یا استفاده مجدد از بقایای بافتی و دورریختنی که طی اقدامات تشخیصی-درمانی و اعمال جراحی به دست می‌آیند و هویت صاحبان آن‌ها معلوم یا قابل کشف و ردیابی است، فقط پس از اخذ رضایت آگاهانه مکتوب از بیمار یا نماینده قانونی او امکان‌پذیر است. در مواقعی که اخذ رضایت غیرممکن باشد یا اعتبار پژوهش را خدشه‌دار کند، فقط در صورت تصویب کمیته/کارگروه اخلاق و به شرط غیرقابل شناسایی کردن اطلاعات، می‌توان از این موارد بدون اخذ رضایت آگاهانه استفاده کرد.

۸-۱-۸- شرکت‌کنندگان در کارآزمایی بالینی به صرف انجام پژوهش، نباید از درمان‌های متداول محروم شوند.

۸-۱-۹- تا زمانی که درمان‌های سلولی در مرحله کارآزمایی است، شرکت‌کنندگان نباید متحمل هیچ‌یک از هزینه‌های پژوهش شوند. در صورت تأیید مشروط ورود فراورده‌های سلولی و پزشکی بازساختی به بازار توسط سازمان غذا و دارو در ایران (قبل از پایان مراحل کارآزمایی بالینی)، دریافت هزینه از بیمار فقط با تأیید کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش مقدور خواهد بود.

۸-۱-۱۰- پس از پایان مطالعات کارآزمایی بالینی، تا زمانی که مراجع رسمی، استفاده از سلول و فراورده‌های آن را تأیید نکرده‌اند، استفاده از آن‌ها در بیماران پذیرفتنی نیست.

۸-۱-۱۱- برای افزایش مشارکت بیماران در کارآزمایی بالینی نباید به آن‌ها امید غیرواقعی داده شود.

۸-۱-۱۲- مجریان یا مؤسسات حامی پژوهش باید در صورت وقوع هر گونه صدمه ناشی از پژوهش اعم از جسمی، مالی یا معنوی به افراد شرکت‌کننده در کارآزمایی بالینی، خسارت حاصله را مطابق با موازین قانونی و با نظر مراجع ذی صلاح جبران کنند.

۸-۱-۱۳- مجری اصلی طرح یا هر یک از همکاران او، باید وجود هر گونه ارتباط مالی و غیرمالی (به جز موضوع قرارداد مطالعه کارآزمایی بالینی) را با پشتیبان مالی مطالعه به وضوح در پروپوزال طرح مشخص و در صورت نیاز، مستندات آن را نیز به پیوست پروپوزال طرح ارائه کنند.

۸-۲- ملاحظات اهدای نمونه زیستی در کارآزمایی بالینی

۸-۲-۱- فرایند اهدای بافت و سلول باید «حداقل خطر قابل قبول» را برای اهداکننده داشته باشد.

۸-۲-۲- لازم است تا از اعضا و بافت‌های انسانی اهداشده، استفاده بهینه شده و از هدررفتن آن‌ها جلوگیری شود تا به اخذ نمونه‌های بافتی بیشتری نیاز نباشد.

۸-۲-۳- خواست و منافع اهداکننده نمونه زیستی بر خواست و منافع گیرنده نمونه زیستی اولویت دارد و لازم است تا از اهداکننده رضایت‌نامه کتبی و آگاهانه اخذ شود.

۸-۲-۴- بافت یا سلول اخذشده، به اهداکننده اختصاص دارد و اهداکننده در هر زمان از پژوهش می‌تواند از رضایت خود مبنی بر استفاده از نمونه اهدایی انصراف دهد و در این مواقع، ادامه پژوهش بر نمونه زیستی اهدایی مجاز نیست اما از آنجا که اعلام انصراف پس از آغاز فراوری نمونه، موجب تحمیل هزینه اضافی به پژوهش خواهد شد لذا باید هنگام اخذ رضایت به اهداکننده اطلاع داد که انصراف او از رضایت برای استفاده از نمونه، فقط تا قبل از آغاز هر گونه فراوری نمونه امکان‌پذیر است.

۸-۲-۵- در صورتی که اهداکننده نمونه زیستی از رضایت خود مبنی بر استفاده از نمونه اهدایی انصراف دهد، نباید هزینه‌ای از او اخذ شده یا از خدمات درمانی معمول محروم شود.

۸-۲-۶- اخذ نمونه از جنین سقط‌شده، پس از کسب رضایت از هر دو والد جنین و اخذ نمونه از سایر محصولات حاملگی (مانند بند ناف، خون بند ناف، جفت و مایع آمنیوتیک) پس از کسب رضایت از مادر

یا نماینده قانونی او امکان‌پذیر است.

- ۸-۲-۷- دریافت نمونه از جسد، باید طبق قوانین کشوری و با رعایت راهنمای اخلاقی پژوهش، روی عضو و بافت انسانی (مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) انجام شود.
- ۸-۲-۸- هر گونه ارتباط مالی بین اهداکننده و گیرنده در پیوند سلول و فراورده‌های آن مجاز نیست.
- ۸-۲-۹- هر گونه تشویق مالی و اعطای امتیاز خاص برای ایجاد انگیزه به منظور اهدای سلول و بافت ممنوع است. پژوهشگر فقط می‌تواند هزینه‌های تحمیلی شرکت در پژوهش (مانند هزینه‌های رفت و آمد) را به صورت اهدای هدایای غیرنقدی در حد متعارف جبران کند.

۸-۳- طراحی کارآزمایی بالینی

- ۸-۳-۱- اولویت طراحی کارآزمایی بالینی (کارآزمایی بالاتر از فاز یک) با طراحی کارآزمایی «تصادفی دوسوکور شاهددار» است. بدین معنی که اگر از نظر علمی و عملی، امکان طراحی کارآزمایی تصادفی دوسوکور شاهددار میسر باشد، طراحی‌های دیگر مقبول نخواهد بود.
- ۸-۳-۲- اولویت‌های بعدی طراحی کارآزمایی بالینی (کارآزمایی بالاتر از فاز یک) به ترتیب با طراحی کارآزمایی تصادفی یک‌سوکور شاهددار، کارآزمایی بالینی شاهددار (بدون کورسازی) و کارآزمایی بالینی بدون شاهد (بدون کورسازی) است.

۸-۴- پیامدهای اولیه و ثانویه کارآزمایی بالینی

- ۸-۴-۱- پیامدهای اولیه و ثانویه کلینیکی و پاراکلینیکی در خصوص ایمنی و اثربخشی کارآزمایی بالینی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی باید به تفکیک و واضح ارائه شود. همچنین ثبت و گزارش دهی عوارض جانبی نیز باید بر اساس دستورالعمل‌های ملی و بین‌المللی انجام شود.

۸-۵- اطمینان از ایمنی مداخلات کارآزمایی بالینی

- ۸-۵-۱- ارزیابی‌های پیش‌بالینی: به منظور کاهش عوارض و خطرات احتمالی، قبل از انجام دادن هر گونه مطالعه کارآزمایی بالینی سلولی باید ایمنی و خطرهای احتمالی آن ارزیابی شود. این ارزیابی دربرگیرنده ارزیابی منابع و مواد اولیه مورد استفاده، مراحل تولید، خصوصیات و سنجش‌های مختص ایمنی فراورده و محصول نهایی خواهد بود. رعایت ملاحظات اخلاقی ذکرشده در فصل «راهنمای اخلاق در مطالعات پیش‌بالینی در پزشکی بازساختی»، برای ارزیابی‌های پیش‌بالینی ضروری است.
- ۸-۵-۲- ارزیابی‌های بالینی: برای انجام دادن کارآزمایی‌های بالینی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، ارزیابی‌های بالینی طبق استانداردهای ملی و بین‌المللی و با رعایت راهنماهای اخلاق در

پژوهش (مصوبات وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) الزامی است. ملاحظات اختصاصی ارزیابی‌های بالینی عبارت‌اند از:

۱-۵-۲-۱- خصوصیات زیستی رویکردهای سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی مورد استفاده در کارآزمایی بالینی مشخص شود؛

۲-۵-۲-۲- چگونگی فراوری سلول و فراورده سلولی (مطابقت با استانداردهای تولید شامل اصول تولید بهینه و نظایر آن) و کنترل همه منابع مورد استفاده در تولید فراورده سلولی شامل بافت خام اولیه، ناقل‌های ویروسی و غیرویروسی، آنزیم‌ها، محیط‌های مغذی کشت، فاکتورهای رشد و سایر افزودنی‌های لازم و همچنین اطلاعات کافی و شناخته‌شده تا آن زمان در خصوص خطرات احتمالی مداخله بالینی سلولی مانند توان و قدرت تکثیر سلول، نتایج مشخص ارزیابی احتمال تومورزایی در مدل‌های حیوانی و نیز خطرات احتمالی دیگر مرتبط با ناقل‌های ویروسی مشخص شود؛

۳-۵-۲-۳- پیش از ورود به کارآزمایی بالینی، باید داده‌های حاصل از مطالعات پیش‌بالینی و مدل‌های حیوانی و سایر مدل‌های متناسب برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی آن مد نظر قرار گیرد؛

۴-۵-۲-۴- پژوهشگران در خصوص مزایای قابل قبول و عوارض احتمالی شرکت در مطالعه سلولی، باید دلایل واضح به شرکت‌کنندگان در پژوهش ارائه کنند. این اطلاعات باید به‌وضوح در فرایند اخذ رضایت آگاهانه به شرکت‌کنندگان منتقل شود و مزایا و عوارض درمان نوین با رویکردهای سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی (با توجه به اینکه بیماران ممکن است درمان‌های جایگزین و معمول را در دسترس داشته باشند) به ایشان توضیح داده شود تا از سوءبرداشت احتمالی در خصوص اثرات این رویکرد تا حد امکان جلوگیری شود؛

۵-۵-۲-۵- انجام دادن مداخله ساختگی (شم) در کارآزمایی‌های بالینی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی ممنوع است؛ مگر در مواقعی که خطرات و عوارض احتمالی آن به‌طور دقیق ارزیابی شود و به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش برسد؛

۶-۵-۲-۶- پژوهشگران باید یک برنامه مدون برای درمان و مدیریت عوارض احتمالی مداخله‌ی بالینی نظیر سمیت، تومورزایی و سایر عوارض آن، داشته باشند؛

۷-۵-۲-۷- طراحی کارآزمایی بالینی شاهددار بخصوص برای فاز سه کارآزمایی بالینی، برای بررسی مقایسه‌ای دقیق‌تر اثرات مداخلات سلولی و فراورده‌های آن لازم است؛

۸-۵-۲-۸- متغیرها و شاخص‌های قابل سنجش باید به‌صورت مشخص و استاندارد تعریف و تعیین شوند؛

۹-۵-۲-۹- اطمینان از وجود منابع حمایتی برای جبران هر گونه عارضه ناخواسته منتج از مداخله کارآزمایی بالینی لازم است.

۸-۶- الزامات کارآزمایی بالینی اولین بار در انسان

- ۱-۸-۶- مطلع کردن بیماران از اینکه تاکنون این نوع کارآزمایی بالینی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، روی انسان انجام نشده است.
- ۲-۸-۶- اطلاعات کافی باید در خصوص سود و زیان و عوارض احتمالی این نوع کارآزمایی بالینی و همچنین محدودیت‌های موجود به شرکت‌کنندگان در پژوهش ارائه شود.
- ۳-۸-۶- شرکت‌کنندگان در این نوع کارآزمایی بالینی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی باید به درجات پیشرفته بیماری مبتلا باشند؛ البته نباید چندان ناتوان باشند که شرکت در کارآزمایی بالینی برای آنان خطری جبران‌ناپذیر به دنبال داشته باشد.
- ۴-۸-۶- باید از درک شرکت‌کنندگان در پژوهش (متناسب با میزان آگاهی و دانش ایشان) در خصوص روند پیچیده این نوع کارآزمایی بالینی و همچنین صحت فرایند اخذ رضایت آگاهانه و آزادانه اطمینان کامل حاصل شود.

۸-۷- انتشار نتایج کارآزمایی بالینی

- ۱-۸-۷- انتشار نتایج مثبت یا منفی (کارایی یا عدم کارایی) و تمامی عوارض جانبی حاصل از آن باید به نحو مقتضی انجام شود تا برای سایر پژوهشگران و مراکز فعال در این حوزه قابل دسترسی و استفاده باشد.
- انتشار نتایج باید با رعایت راهنمای اخلاق در انتشار آثار پژوهشی (مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) انجام شود.

فصل نهم: راهنمای اخلاق در بانک‌های زیستی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی

مقدمه

هدف تدوین راهنمای اخلاق در بانک‌های زیستی عبارت از «نظام‌مند کردن جمع‌آوری، نگهداری، مدیریت و استفاده از نمونه‌های زیستی انسانی است»؛ به طوری که اصل محرمانگی در آن تضمین شده و از منافع اهداکنندگان حمایت به عمل آید و همچنین، از نمونه‌های زیستی در مسیر پیشرفت و توسعه علم پزشکی و منافع عمومی استفاده شود؛ بنابراین، راهنمای اخلاق در بانک‌های زیستی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی درباره تأسیس بانک‌های زیستی، جمع‌آوری، نگهداری، مدیریت و استفاده از نمونه‌های زیستی و داده‌ها در بانک‌های زیستی است. راهنمای حاضر، نگهداری موقت نمونه‌های زیستی با هدف آزمایش‌های کلینیکی و انجام برخی مطالعات خاص را دربرنمی‌گیرد. نگهداری موقت بدین معناست که نمونه‌ها پس از انجام‌دادن و تکمیل پژوهش از بین بروند و حداکثر مدت نگهداری به صورت موقت، پنج سال است. شایان

ذکر است که بر اساس قوانین سازمان غذا و دارو در ایران، ذخیره موقت نمونه‌های زیستی برای پژوهش، امکان‌پذیر است.

۹-۱- جمع‌آوری، مدیریت و دسترسی به نمونه‌های زیستی

۹-۱-۱- نمونه‌های زیستی باید به طور امن نگهداری شوند و بر آن‌ها برچسب زده یا کدگذاری شوند. همچنین طرز نگهداری آن‌ها باید به گونه‌ای باشد که مفقود نشده و آسیب نبینند و افراد غیرمجاز به آن‌ها دسترسی نداشته باشند.

۹-۱-۲- نمونه‌های زیستی باید برای اهداف پژوهشی، اخلاقی و مشروع جمع‌آوری شده و برای اهدافی به غیر از اهداف تعریف‌شده، استفاده نشوند.

۹-۱-۳- نمونه‌های زیستی به اهداکنندگان اختصاص دارند؛ البته متصدیان بانک‌های زیستی، طبق قوانین و مقررات و بر اساس توافق حاصل با اهداکنندگان، حق تصرف و مدیریت نمونه‌ها را دارند.

۹-۱-۴- بانک‌های زیستی خصوصی می‌توانند هزینه‌های نگهداری و حفظ نمونه‌ها را از اهداکنندگان اخذ کنند و در مقابل مسئول نگهداری از نمونه‌های زیستی هستند.

۹-۲- رضایت آگاهانه

۹-۲-۱- رضایت آگاهانه باید پیش از اهدای نمونه‌های زیستی از اهداکننده یا نماینده قانونی او اخذ شود. این رضایت باید به صورت آگاهانه و آزادانه باشد و پس از ارائه اطلاعات کافی در خصوص روش و اهداف پژوهش یا درمان، خطرات بالقوه و منافع آن‌ها گرفته شود. همچنین باید از اهداکنندگان نمونه‌های زیستی درباره نحوه ارائه یافته‌های احتمالی پژوهش به ایشان نیز کسب نظر شود.

۹-۲-۲- در خصوص اخذ نمونه زیستی از افراد فاقد ظرفیت تصمیم‌گیری، نمایندگان قانونی آن‌ها با رعایت صلاح آن‌ها می‌توانند به اعطای رضایت برای اهدای نمونه زیستی اقدام نمایند.

۹-۲-۳- برای اخذ نمونه زیستی از کودکان (افرادی که به سن قانونی نرسیده‌اند)، باید از ولی کودک یا قیم قانونی او رضایت گرفته شود. درباره کودکان بزرگ‌تر از هفت سال، کسب موافقت شفاهی کودک و درباره گروه سنی چهارده تا هجده سال، اخذ رضایت کتبی از خود کودک نیز الزامی است.

۹-۲-۴- برای اخذ نمونه‌های زیستی از جنین سقط‌شده، رضایت هر دو والد الزامی است. درباره اهدای سایر محصولات حاملگی (مانند بند ناف، خون بند ناف، جفت، مایع آمنیوتیک)، رضایت مادر کافی است.

۹-۲-۵- اهداکننده نمونه زیستی تا قبل از آغاز عملیات فراوری بر نمونه اهدایی می‌تواند کتباً از رضایت خود انصراف دهد و خواهان نابودی نمونه اهدایی شود. اعلام انصراف پس از آغاز فراوری نمونه زیستی،

موجب تحمیل هزینه اضافی به بانک‌های زیستی خواهد شد لذا باید هنگام اخذ رضایت از اهداکننده، در این خصوص با او به توافق رسید. انصراف از رضایت فقط در خصوص نمونه‌های شناس، امکان‌پذیر است.

۹-۲-۶- در صورتی که بانک زیستی، حیطه فعالیت خود را تغییر یا گسترش دهد، باید مجدداً فرایند اخذ رضایت از اهداکنندگان طی شود.

تبصره ۱: در پژوهش‌های جمعیت‌محور، اگر اخذ رضایت از همه اهداکنندگان ممکن نباشد، تصمیم‌گیری در خصوص نیاز به اخذ مجدد رضایت بر عهده کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش خواهد بود.

تبصره ۲: در صورت استفاده از داده‌های بی نام، باید بر اساس مفاد رضایت اولیه اقدام شود.

۹-۲-۷- در صورت اطلاع از مرگ صاحب نمونه زیستی، باید فرایند بی نام‌سازی نمونه زیستی انجام شود.

۹-۳- حفاظت از داده‌ها

۹-۳-۱- در هر بانک زیستی باید افراد مجاز به دسترسی به نمونه‌ها، مشخص شوند و سابقه مراجعات افراد به اطلاعات ذخیره‌شده و به نحوی ثبت گردد.

۹-۳-۲- تمام کارمندان بانک‌های زیستی که به نمونه‌ها و داده‌های زیستی دسترسی دارند، باید سیاست‌های محرمانگی اطلاعات را رعایت کرده و از انتقال داده‌ها بدون مجوز قانونی امتناع کنند.

۹-۳-۳- بخش فناوری اطلاعات هر بانک زیستی مکلف است که استانداردهای فنی محافظت از داده‌ها و نمونه‌های زیستی را اعمال کند.

فصل دهم: راهنمای اخلاق در حفظ حریم خصوصی و محرمانگی اطلاعات در پژوهش بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی

مقدمه

حفظ حریم خصوصی شرکت‌کنندگان در پژوهش‌های مرتبط با سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی و همچنین محرمانه نگهداشتن اطلاعات آن‌ها، مبتنی بر اصول اخلاقی احترام به استقلال فکری انسان‌ها، ضرر نرساندن و سودرسانی است. شرکت‌کنندگان در پژوهش به عنوان کنشگرانی آزاد، از حق حفظ حریم خصوصی و محرمانه ماندن اطلاعات خود برخوردار هستند و بدین وسیله از آسیب‌های بالقوه روان‌شناختی ناشی از شرکت در پژوهش و نگرانی‌های اجتماعی (مانند ازدست‌دادن شغل) محافظت می‌شوند. ملاحظات اخلاقی حفظ حریم خصوصی و محرمانگی اطلاعات شرکت‌کنندگان در پژوهش‌های مرتبط با سلول‌های

بنیادی و پزشکی بازساختی به شرح ذیل است:

۱-۱۰-۱- به منظور پاسداری از حریم خصوصی و محرمانه ماندن اطلاعات افراد، کارگروه‌ها/کمیته‌های اخلاق در پژوهش موظف هستند تا در هنگام مرور طرح‌نامه‌های پژوهشی مرتبط با سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، تمامی اطلاعات مورد نیاز را برای پژوهش و همچنین پروتکل اجرایی پژوهشگران در خصوص حفظ محرمانگی اطلاعات بررسی کنند.

۱-۱۰-۲- طرح‌نامه‌های پژوهشی باید به صورتی طراحی شوند که تا حد امکان کمترین نیاز را به جمع‌آوری اطلاعات قابل شناسایی افراد داشته باشند. نحوه دسترسی به اطلاعات باید مبتنی بر دو استاندارد «ضرورت دانستن» و «حداقل لازم» تعریف شوند.

۱-۱۰-۳- در مواقعی که لازم است، مشخصات افراد جمع‌آوری شوند، پژوهشگر باید پروتکل شفافی برای مراقبت از محرمانگی اطلاعات قابل شناسایی و امنیت ذخیره اطلاعات را پیش‌بینی و ارائه نماید و کارگروه‌ها/کمیته‌های اخلاق در پژوهش موظف هستند تا از وجود و نحوه اجرای این پروتکل، اطمینان حاصل کنند.

۱-۱۰-۴- مسئولیت حفظ اطلاعات اهداکنندگان و شرکت‌کنندگان در پژوهش با پژوهشگر است. در عین حال، تمامی اعضای گروه پژوهش به رعایت اصل رازداری و حفظ اسرار موظف هستند.

۱-۱۰-۵- در مواقعی که نمونه‌های زیستی اهدایی از نظر بیماری‌های عفونی یا اختلالات ژنتیک غربالگری می‌شوند، هنگام اخذ رضایت آگاهانه، باید با اهداکننده به توافق رسید که آیا تمایل دارد، نتایج به او اطلاع داده شود و اینکه چگونه این اطلاع‌رسانی انجام شود.

۱-۱۰-۶- داده‌های الکترونیک شامل اطلاعات قابل شناسایی اهداکنندگان نمونه‌های زیستی، باید با بالاترین استانداردهای امنیتی مانند محافظت با رمزواژه، قرارگرفتن در اتاق امن، عدم اتصال به اینترنت برای اجتناب از سرقت داده‌ها، حداقل دسترسی افراد و سطح بندی دسترسی، نگهداری شوند.

۱-۱۰-۷- پژوهشگران باید امکانات لازم را برای حفظ محرمانه اطلاعات پیش‌بینی کنند.

۱-۱۰-۸- حفظ محرمانه اطلاعات در هنگام استفاده از بافت یا سلول اهدایی از بدن فرد متوفی و بافت‌های اضافی و دورریختنی اقدامات تشخیصی و درمانی الزامی است.

فصل یازدهم: راهنمای اخلاق در اخذ رضایت آگاهانه در پژوهش بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی

مقدمه

اخذ رضایت آگاهانه برای استفاده پژوهشی از نمونه‌های زیستی انسانی و همچنین شرکت در کارآزمایی‌های بالینی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، بخشی جدایی‌ناپذیر از فرایند پژوهش است. این امر یکی از

راه‌های رعایت آشکارسازی در پژوهش و همچنین تقویت کننده اعتماد علمی و اجتماعی نسبت به فرایند پژوهش است.

کارگروه‌ها/کمیته‌های اخلاق در پژوهش به منظور اطمینان از انجام صحیح فرایند اخذ رضایت آگاهانه، باید فرم‌های رضایت آگاهانه را هم‌زمان با ارزیابی پروپوزال طرح پژوهشی، بررسی کنند. توجه به این نکته نیز مهم است که مستندسازی فرایند رضایت آگاهانه یا همان فرم رضایت آگاهانه، فقط بخشی از فرایند اخذ رضایت بوده و هرگز نمی‌تواند و نباید جایگزین فرایند گفتگو میان پژوهشگر و «اهداننده نمونه زیستی» یا «شرکت کننده در پژوهش» شود.

اصول کلی حاکم بر فرایند اخذ رضایت آگاهانه شامل «وجود ظرفیت تصمیم‌گیری در اهداننده نمونه زیستی و شرکت کننده در پژوهش، ارائه اطلاعات مناسب و قابل فهم، حق انتخاب بدون اجبار یا تأثیر عوامل بیرونی و حق خروج از فرایند اهدا یا پژوهش در هر زمان و به هر علتی» است. به منظور تقویت این فرایند پیشنهاد می‌شود تا فردی از اعضای گروه پژوهش، مسئولیت اخذ رضایت آگاهانه را بر عهده گرفته و نقش خود را در پژوهش، برای اهداننده نمونه زیستی یا شرکت کننده در پژوهش مشخص کند. پژوهشگر ارشد موظف است تا تمهیدات لازم را برای اطمینان از ارائه اطلاعات صحیح و کامل توسط این فرد در نظر گیرد. همچنین به منظور فهم صحیح و تصمیم‌گیری آگاهانه، باید فرصت لازم برای پرسش و تصمیم‌گیری به اهداننده نمونه زیستی و شرکت کننده در پژوهش داده شود و امکان مشاوره با فرد یا افراد دیگری خارج از گروه پژوهش نیز برای او فراهم شود. شایان ذکر است که به منظور استفاده پژوهشی از نمونه‌های زیستی، همواره استفاده درمانی و تشخیصی در اولویت قرار دارد و فقط در صورتی که درخواستی برای استفاده درمانی وجود نداشته باشد، به شرط رضایت اهداننده، می‌توان از نمونه‌ها برای اهداف پژوهشی استفاده کرد.

۱۱-۱- رضایت آگاهانه برای اهدای نمونه‌های زیستی

۱۱-۱-۱- اخذ رضایت آگاهانه مشخص و به‌روز برای استفاده از تمامی نمونه‌های زیستی الزامی است و این رضایت باید قبل از جمع‌آوری نمونه‌های زیستی، چه برای پژوهش حال حاضر و چه برای پژوهش‌های احتمالی آینده اخذ شود.

۱۱-۱-۲- واضح و به‌هنگام بودن کسب رضایت بدان معناست که اهدانندگان نمونه‌های زیستی باید قبل از فراهم‌آوری نمونه نسبت به چگونگی استفاده از آن‌ها در فرایندهای پژوهشی رضایت آگاهانه داده باشند.

۱۱-۱-۳- چنانچه نمونه‌های زیستی از بانک‌های زیستی در اختیار محقق قرار گیرند، اخذ رضایت از اهداننده توسط پژوهشگر الزامی نیست اما این وظیفه بر عهده بانک‌های زیستی است که هنگام ذخیره‌سازی نمونه‌ها، رضایت آگاهانه مناسب را از اهدانندگان اخذ کرده باشند و در صورت درخواست

پژوهشگر، مستندات رضایت آگاهانه را در اختیار او قرار دهند.

۱۱-۱-۴- اخذ رضایت آگاهانه برای استفاده پژوهشی از نمونه‌های زیستی اهدایی حاصل از اقدامات بالینی تشخیصی و درمانی ضروری است و فرایند آن باید به طور کامل از فرایند اخذ رضایت برای اقدام تشخیصی یا درمانی مجزا باشد. به منظور تضمین این امر و همچنین اطمینان از انتخاب آزادانه اهداکنندگان، باید پزشک معالج و فرد گیرنده رضایت از یکدیگر جدا باشند.

۱۱-۱-۵- عدم رضایت از استفاده پژوهشی از نمونه‌های زیستی حاصل از اقدامات درمانی بالینی، نباید اقدامات تشخیصی و درمانی لازم را برای بیمار تحت هیچ شرایطی تحت تأثیر قرار دهد. در این مواقع نباید پروتکل تشخیصی- درمانی بیمار تغییر کند یا فرد از استانداردهای مراقبتی لازم محروم شود.

۱۱-۱-۶- کسب رضایت آگاهانه درباره استفاده پژوهشی از بقایای نمونه‌های زیستی حاصل از اقدامات تشخیصی و درمانی که قرار بر معدوم شدن آن‌هاست، الزامی است.

۱۱-۱-۷- چنانچه در فرایند پژوهش، احتمال دستیابی به اطلاعاتی مهم در خصوص سلامتی فرد اهداکننده نمونه زیستی مطرح باشد، پژوهشگر باید راهکار خود را برای چگونگی ارائه نتایج به اهداکننده، قبل از شروع پژوهش مشخص کند.

۱۱-۱-۸- رضایت برای اهدای رویان یا جنین باید از هر دو والد گرفته شود. در صورت وجود نفر سوم (کسی که تخمک را اهدا کرده است)، باید رضایت برای اهدای رویان یا جنین از او نیز اخذ شود. این رضایت باید «پس از تصمیم به انصراف استفاده از رویان برای درمان ناباروری» یا «پس از سقط جنین» اخذ شود.

۱۱-۱-۹- هنگام اخذ رضایت برای اهدای جنین سقط شده، باید درباره تمایل والدین برای «پس گرفتن جنین بعد از اخذ نمونه» سؤال شود. با توجه به رضایت اخذ شده از والدین و درخواست ایشان، در صورت امکان، باید جنین پس از پایان پژوهش به ایشان بازگردانده شود یا توسط گروه پژوهش با تشریفات قانونی و رعایت موازین شرعی به خاک سپرده شود (جنینی که اندام‌های او تشکیل شده است، باید به خاک سپرده شود).

۱۱-۱-۱۰- رضایت برای اهدای محصولات حاملگی (مانند بند ناف، خون بند ناف، جفت و مایع آمنیوتیک) از مادر اخذ می شود.

۱۱-۱-۱۱- افرادی که امکان اخذ رضایت آگاهانه و آزادانه از آن‌ها مقدور نیست (مانند کودکان، بیماران روانی، مبتلایان به عقب ماندگی ذهنی، مبتلایان به فراموشی، زندانیان) نمی توانند بافت و سلول خود را برای پژوهش اهدا کنند؛ مگر اینکه اهدا با هدف پژوهش‌هایی باشد که برای خودشان منفعت درمانی مستقیم داشته باشد. اگر فرد اهداکننده زندانی باشد، آنگاه رضایت، فقط از خود فرد زندانی قابل اخذ است.

۱۱-۱-۱۲- در مواقعی که اخذ نمونه زیستی از کودکان (افرادی که به سن قانونی نرسیده‌اند)، توجیه یا ضرورت داشته باشد، آنگاه رضایت برای اهدای نمونه زیستی باید از ولی کودک یا قیم قانونی او اخذ شود. درباره کودکان هفت تا چهارده سال، کسب موافقت شفاهی کودک و درباره گروه سنی چهارده تا هجده سال، اخذ رضایت کتبی از خود کودک نیز الزامی است.

۱۱-۱-۱۳- اگر فرد اهداکننده، به عقب‌ماندگی ذهنی یا فراموشی مبتلا باشد ولی ظرفیت تصمیم‌گیری داشته باشد، آنگاه اخذ رضایت از خودش امکان‌پذیر است. در چنین موقعیتی ارزیابی تعیین ظرفیت تصمیم‌گیری باید توسط متخصص ذی‌ربط (مانند روان‌شناس) انجام گیرد.

۱۱-۱-۱۴- اگر فرد متوفی یا مبتلا به مرگ مغزی در زمان حیات خود، بافت و اعضای بدن خود را برای پژوهش اهدا کرده باشد، آنگاه بستگان درجه اول یا قیم او که دارای صلاحیت قانونی هستند، می‌توانند برای استفاده پژوهشی از نمونه‌های زیستی بدن این فرد رضایت دهند. اگر فرد متوفی یا مبتلا به مرگ مغزی در زمان حیات خود اظهار داشته که رضایت به اهدای بافت و اعضای بدن خود پس از مرگ ندارد یا در این خصوص نظری ابراز نکرده باشد، آنگاه وراثت نمی‌توانند به اهدای نمونه زیستی از این فرد رضایت دهند.

۱۱-۱-۱۵- هر گونه استفاده پژوهشی از بدن فرد مبتلا به مرگ مغزی باید پس از اهدای بافت‌های حیاتی او برای اقدامات درمانی باشد؛ مگر اینکه فرد اهداکننده در زمان حیات خود، بافت و اعضای بدن خود را برای استفاده پژوهشی اهدا کرده باشد. تصمیم‌گیری برای قطع حمایت قلبی و تنفسی از فرد مبتلا به مرگ مغزی نباید با هدف استفاده پژوهشی از بافت بدن فرد باشد و پژوهشگران نیز نباید از افراد تصمیم‌گیرنده باشند. به طور کلی در خصوص این اهداکنندگان، باید پروتکل تأیید مرگ مغزی و همچنین موارد قانونی مرتبط با مرگ مغزی رعایت شود.

۱۱-۱-۱۶- حداقل مواردی که در فرم رضایت آگاهانه باید به اهداکنندگان نمونه‌های زیستی اطلاع داده شوند، عبارت‌اند از:

۱-۱۶-۱- درباره اهداف طرح، روش اخذ نمونه، مقدار نمونه اهدایی، نوع استفاده از نمونه اهدایی و خطرات احتمالی برای اهداکننده توضیح داده شود؛

۲-۱۶-۱- نمونه زیستی اهدایی پس از اتمام پژوهش، معدوم یا ذخیره می‌شود. در صورت امکان، طی مدت ذخیره‌سازی نیز باید مشخص شود؛

۳-۱۶-۱- امکان ذخیره نمونه‌های اهدایی به مدت طولانی برای استفاده در پژوهش‌های آینده وجود دارد یا نه؛

۴-۱۶-۱- نحوه دفع بقایای نمونه اهدایی چگونه است؛

۵-۱۶-۱- در آینده برای انجام مطالعات جدیدتر یا اخذ نمونه بیشتر یا اطلاعات اضافی، با اهداکننده تماس گرفته خواهد شد یا نه؛

- ۶-۱۶-۱۱- نمونه اهدایی، تحت دست‌ورزی ژنتیک قرار می‌گیرد یا نه؛
- ۷-۱۶-۱۱- نمونه اهدایی از نظر بیماری‌های عفونی یا ژنتیک غربالگری می‌شود یا نه. درباره غربالگری‌های ژنتیک، توضیح کافی درباره نوع آزمایش‌هایی که روی نمونه انجام خواهد گرفت، نحوه آشکارسازی نتایج غربالگری برای اهداکنندگان نمونه و همچنین نحوه حفظ محرمانگی نتایج غربالگری داده شود؛
- ۸-۱۶-۱۱- نحوه آشکارسازی نتایج پژوهش بر نمونه‌های زیستی و همچنین شیوه محرمانگی اطلاعات شخصی اهداکننده و در صورت امکان زمان از بین بردن اطلاعات چگونه است؛
- ۹-۱۶-۱۱- احتمال دارد، اهداکننده هیچ منفعت درمانی و پزشکی از پژوهش، روی نمونه‌های اهدایی نداشته باشد؛
- ۱۰-۱۶-۱۱- نمونه اهدایی می‌تواند به تولید محصولی که دارای منافع اقتصادی است، منجر شود. گروه پژوهش یا سازمان حمایت‌کننده از پژوهش، حق بهره‌مندی از این منافع و سایر منافع معنوی حاصل از پژوهش را دارند؛
- ۱۱-۱۶-۱۱- رضایت‌دادن یا ندادن فرد به اهدای نمونه برای پژوهش، به خلل در ارائه خدمات درمانی به او منجر نخواهد شد؛
- ۱۲-۱۶-۱۱- هر کدام از اهداکنندگان نمونه‌های زیستی در هر زمان از پژوهش می‌توانند از رضایت خود انصراف دهند. در این مواقع، پژوهشگران اجازه ادامه پژوهش، روی نمونه‌های اهدایی را نخواهند داشت و نمونه‌های اهدایی باید طبق موارد توافق‌شده در رضایت، معدوم شده یا در صورت امکان به اهداکنندگان بازگردانده شوند اما از آنجا که اعلام انصراف پس از آغاز فراوری نمونه، موجب تحمیل هزینه اضافی به پژوهش خواهد شد، انصراف او از رضایت درباره استفاده از نمونه اهدایی فقط تا قبل از آغاز هر گونه فراوری نمونه امکان‌پذیر است؛
- ۱۳-۱۶-۱۱- هر کدام از والدین در هر زمان که از اهدای جنین سقط‌شده خود، برای پژوهش منصرف شوند، آنگاه استفاده از جنین مذکور در پژوهش متوقف شده و جنین در صورت درخواست والدین به آنان بازگردانده شده یا با تشریفات قانونی و رعایت موازین شرعی به خاک سپرده می‌شود؛
- ۱۴-۱۶-۱۱- رویان اهداشده هرگز برای ایجاد باروری در فرد دیگری استفاده نخواهد شد.

۱۱-۲- رضایت آگاهانه برای شرکت در پژوهش

- ۱-۱۱-۲- رضایت آگاهانه باید از تمامی شرکت‌کنندگان در پژوهش‌های سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی اخذ شود. در افراد فاقد ظرفیت تصمیم‌گیری، رضایت باید از تصمیم‌گیرنده قانونی جایگزین آن‌ها اخذ شود.

- ۱۱-۲-۲- ظرفیت درک و تصمیم‌گیری شرکت‌کنندگان در پژوهش، به‌ویژه در افرادی که بیماری یا وضعیت آن‌ها، بر ظرفیت‌های شناختی ایشان اثرگذار است، باید قبل از اخذ رضایت ارزیابی شود.
- ۱۱-۲-۳- هنگام انجام پژوهش، روی افراد فاقد ظرفیت تصمیم‌گیری، حتی در صورت رضایت تصمیم‌گیرنده جایگزین، عوارض ناشی از شرکت در پژوهش نباید بیش از «حداقل خطر قابل قبول» باشد.
- ۱۱-۲-۴- چنانچه طی انجام پژوهش، تغییراتی در روند اجرا رخ دهد یا یافته‌های جدیدی درباره مزایا یا خطرات مداخله پژوهشی به دست آید، موضوع باید به اطلاع شرکت‌کنندگان در پژوهش رسانده شود و رضایت مجدد آن‌ها به ادامه همکاری اخذ گردد.
- ۱۱-۲-۵- چنانچه در فرایند پژوهش احتمال دستیابی به اطلاعاتی مهم برای سلامت فرد شرکت‌کننده در پژوهش مطرح باشد، پژوهشگر باید در ابتدای شروع مطالعه راهکار خود را برای چگونگی بازخورد نتایج به این افراد مشخص کند.
- ۱۱-۲-۶- مداخلات مبتنی بر سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی برخلاف پژوهش‌های دارویی و سایر پژوهش‌های مبتنی بر اقدامات بالینی مانند جراحی‌ها، می‌توانند تأثیراتی طولانی‌مدت بر ساختار و عملکرد بدن انسان داشته باشند؛ تأثیراتی که گاه در تمام دوران زندگی فرد باقی می‌مانند؛ بنابراین، لازم است تا احتمال برگشت‌ناپذیر بودن پیامد چنین مداخلاتی، به‌ویژه در مورد پیوندهای سلولی، به‌وضوح برای شرکت‌کنندگان در پژوهش توضیح داده شود.
- ۱۱-۲-۷- افراد دخیل در اخذ رضایت آگاهانه و فراهم‌آوری بافت و سلول باید مستقل از تیم درمان باشند.
- ۱۱-۲-۸- به‌منظور احترام به ارزش‌ها و اعتقادات افراد، شرکت‌کنندگان در پژوهش باید از منشأ زیست‌موادی که در پژوهش استفاده می‌شوند، مطلع گردند.
- ۱۱-۲-۹- به‌منظور فهم علمی صحیح از روندهای رخ داده در بدن فرد، بهتر است، از شرکت‌کنندگان در پژوهش رضایت گرفته شود که در صورت فوت به هر علتی و در هر فاصله زمانی از انجام پژوهش، اجازه کالبدشکافی کامل یا محدود را به پژوهشگران بدهند تا بتوانند پیامدهای مداخله انجام‌شده را در طولانی‌مدت بررسی کنند. بدیهی است که امکان درخواست انجام کالبدشکافی به میزان زیادی به ویژگی‌های اعتقادی و فرهنگی افراد بستگی دارد.
- ۱۱-۲-۱۰- هنگام اخذ رضایت آگاهانه، به‌ویژه در فازهای ابتدایی کارآزمایی‌های بالینی، باید توجه داشت که شرکت‌کنندگان در پژوهش ممکن است، درباره فواید بالقوه و آثار محتمل درمانی مداخله پژوهشی، دیدگاه خوش‌بینانه‌ای داشته باشند؛ زیرا گاهی وضعیت بالینی خطیر این افراد، آن‌ها را مستعد درک نادرست در خصوص مزایای شرکت در پژوهش می‌کند. در چنین مواقعی این وظیفه پژوهشگر است که با تأکید بر آزمایشی و پژوهشی بودن مداخله، از فهم صحیح شرایط و آگاهانه بودن رضایت شرکت‌کنندگان در پژوهش، اطمینان حاصل کند. تدابیر ذیل در این زمینه راهگشا خواهند بود:

- ۱-۱۰-۲-۱۱- فرایند اخذ رضایت آگاهانه توسط فرد دیگری خارج از گروه پژوهش انجام گیرد؛
- ۲-۱۰-۲-۱۱- زمان لازم برای تصمیم‌گیری در اختیار فرد شرکت‌کننده در پژوهش قرار داده شود؛
- ۳-۱۰-۲-۱۱- دیدگاه شرکت‌کنندگان در پژوهش درباره فواید درمانی مداخله، قبل از اخذ رضایت آگاهانه به خوبی ارزیابی شود؛
- ۴-۱۰-۲-۱۱- به شرکت‌کنندگان توضیح داده شود که در این مرحله از پژوهش، امکان دستیابی به فواید درمانی قطعی به ندرت محتمل است؛
- ۵-۱۰-۲-۱۱- هنگام توضیح فرایند پژوهش، تا حد امکان، از کلماتی که بار معنایی درمانی دارند، استفاده نشود؛
- ۶-۱۰-۲-۱۱- مطالب آموزشی جداگانه درباره موضوع پژوهش، به صورت مکتوب در اختیار شرکت‌کنندگان قرار داده شود.
- ۱۱-۲-۱۱- فرم رضایت آگاهانه برای شرکت در پژوهش باید حداقل شامل موارد ذیل باشد:
 - ۱-۱۱-۲-۱۱- مشخصات پژوهشگر و سازمان مجری و سازمان حمایت‌کننده پژوهش (معرفی پزشک یا گروه پزشکی که به طور مستقیم در کارآزمایی بالینی دخیل هستند)؛
 - ۲-۱۱-۲-۱۱- هدف از انجام پژوهش و مراحل اجرایی مطالعه به زبان ساده و قابل فهم؛
 - ۳-۱۱-۲-۱۱- پیش‌بینی میزان اثربخشی رویکردهای سلول درمانی و پزشکی بازساختی در مقایسه با سایر گزینه‌های درمانی بر اساس اطلاعات علمی موجود؛
 - ۴-۱۱-۲-۱۱- نوع، تعداد و مشخصات سلول یا فراورده سلولی که دریافت خواهند کرد؛
 - ۵-۱۱-۲-۱۱- مزایا و خطرات شرکت در پژوهش از ابتدا تا پایان مطالعه و تدابیر اتخاذشده برای مقابله با خطرات؛
 - ۶-۱۱-۲-۱۱- اطلاع‌رسانی درباره آزمون‌ها (از جمله آزمایش‌های غربالگری بیماری‌های عفونی و بیماری‌های ژنتیکی) و معاینات لازم برای بررسی سلامت شرکت‌کنندگان در پژوهش و حقوق آن‌ها برای آگاهی از نتایج حاصل (شایان ذکر است که آزمایش‌ها و بررسی‌ها باید با اطلاع قبلی شرکت‌کنندگان انجام شود و همچنین، درباره محدودیت‌های احتمالی آزمایش‌های تشخیصی در شناسایی بیماری‌ها توضیح داده شود)؛
 - ۷-۱۱-۲-۱۱- نوع و میزان همکاری درخواست‌شده از شرکت‌کننده در پژوهش؛
 - ۸-۱۱-۲-۱۱- کسب اطلاع از موافقت یا مخالفت شرکت‌کننده در پژوهش برای تماس‌های آتی در خصوص گزارش نتایج احتمالی یا دریافت اطلاعات تکمیلی؛
 - ۹-۱۱-۲-۱۱- داوطلبانه بودن فرایند شرکت در پژوهش و حق شرکت نکردن و انصراف از ادامه همکاری، بدون اثرگذاری بر اقدامات تشخیصی و درمانی و مراقبتی؛

- ۱۰-۱۱-۲-۱۱- محرمانه ماندن اطلاعات و شیوه حفظ محرمانگی اطلاعات شخصی شرکت کنندگان در پژوهش و نحوه آشکارسازی نتایج برای ایشان؛
- ۱۱-۱۱-۲-۱۱- تحمیل نکردن هزینه بر شرکت کنندگان در پژوهش (مانند رایگان بودن مداخلات پژوهشی)؛
- ۱۲-۱۱-۲-۱۱- نحوه جبران خسارت احتمالی ناشی از شرکت در پژوهش؛
- ۱۳-۱۱-۲-۱۱- شماره تماس و آدرس پژوهشگر اصلی؛
- ۱۴-۱۱-۲-۱۱- شماره تماس و آدرس کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش (کارگروه/کمیته ای که طرح را تأیید کرده است یا کارگروه‌ها/کمیته‌هایی که مرجع شکایات پژوهشی هستند).

واژه نامه (به ترتیب حروف الفبای زبان فارسی)	
Genomic imprinting	اثرات ژنتیکی (نقش بست ژنتیکی)
Clinical assessments	ارزیابی‌های بالینی
Preclinical assessments	ارزیابی‌های پیش بالینی
Autonomy	استقلال فکری (خودآیینی)
Good manufacturing practice (GMP)	اصول تولید بهینه
Organoid	ارگانوئید (شبه اندام)
Altered nuclear transfer (ANT)	انتقال هسته تغییر یافته
Lineage reprogramming	بازبرنامه‌ریزی دودمانی
Biobank	بانک زیستی
In vitro	برون تنی
Parthenon	پکرزاد
Parthenogenesis	بکرزایی
Eugenics	به‌نژادی
Pluripotent	پرتوان
Primate	پریمات
Non-human primates	پریمات‌های غیرانسان
Regenerative medicine	پزشکی بازساختی

Transplant	پیوند
Conditional approval	تأیید مشروط
Egg (oocyte) sharing	تخمک شراکتی
Teratocarcinoma	تراتوکارسینوما
Transgenic	تراریخت
Preimplantation genetic diagnosis (PGD)	تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی
Conflict of interest	تعارض منافع
Unipotent	تک‌توان
Differentiation	تمایز
Genetic enhancement	توان‌افزایی ژنتیکی
Fetus	جنین
Multipotent	چندتوان
Minimal risk	حداقل خطر
Minimum necessary	حداقل لازم
Self-renewal	خودنوزایی
Peer-review	داوری همتایان
In vivo	درون‌تنی
Genetic manipulation	دست‌ورزی ژنتیکی
Transdifferentiation	دگرتمایزی
Informed consent	رضایت آگاهانه
Embryo	رویان
Biomaterials	زیست‌مواد
Biologic	زیستی
Abortion	سقط جنین
Gamete	سلول جنسی
Somatic cells	سلول‌های بدنی
Epiblast stem cells (EpiSCs)	سلول‌های بنیادی اپی‌بلاستی

Fetal stem cells	سلول‌های بنیادی بافت جنین
Tissue-specific stem cells	سلول‌های بنیادی بافتی
Adult stem cells	سلول‌های بنیادی بزرگسالان
Induced pluripotent stem cells (iPSCs)	سلول‌های بنیادی پرتوان القایی
Somatic cell nuclear transfer (SCNT) stem cells	سلول‌های بنیادی حاصل از انتقال هسته سلول بدنی
Germline stem cells	سلول‌های بنیادی رده زاینده
Embryonic stem cells	سلول‌های بنیادی رویانی
Germline pluripotent stem cells	سلول‌های بنیادی زاینده پرتوان
Germ cells	سلول‌های زاینده
Primordial germ cells (PGCs)	سلول‌های زاینده بدوی
Beneficence	سودرسانی
Cybrid (cytoplasmic hybrid)	سیبری‌د
Reproductive cloning	شبیه‌سازی تولیدمثلی
Therapeutic cloning	شبیه‌سازی درمانی
Transparency	وضوح
Non-maleficence	ضرر نرساندن
Need to know	ضرورت دانستن
Social justice	عدالت اجتماعی
Layperson	عضو غیرمتخصص
Good laboratory practice (GLP)	عملیات خوب آزمایشگاهی
Open labeled clinical trial without control group	کارآزمایی بالینی بدون شاهد بدون کورسازی (غیرمقایسه‌ای)
Randomized double-blind clinical trial with control group	کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور شاهددار (مقایسه‌ای)
Randomized single-blind clinical trial with control group	کارآزمایی بالینی تصادفی یک‌سوکور شاهددار (مقایسه‌ای)
Open labeled clinical trial with control group	کارآزمایی بالینی شاهددار بدون کورسازی (مقایسه‌ای)

First-in-human clinical trials	کارآزمایی‌های بالینی اولین بار در انسان
Good clinical practice (GCP)	کارآزمایی بالینی مطلوب
Chimera	کایمرا
Small molecules	کوچک مولکول‌ها
In vitro fertilization (IVF)	لقاح برون‌تنی
Confidentiality	محرمانگی
Finished product	محصول نهایی
Conceptus	محصولات حاملگی
Sham procedure	مداخله ساختگی (شَم)
Stillbirth	مرده‌زایی
Preclinical studies	مطالعات پیش‌بالینی
Tissue engineering	مهندسی بافت
Biological (biologic) sample	نمونه زیستی
Totipotent	همه‌توان
Hybrid	هیبرید
Integrity	یکپارچگی
Euthanasia	یوتانازی (مرگ آسان، مرگ خوب)

راهنمای اخلاقی کارآزمایی‌های بالینی در جمهوری اسلامی ایران

مرجع تصویب: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۲



مقدمه

کارآزمایی بالینی معتبرترین روش تهیه مستندات برای استفاده بالینی است. انجام کارآزمایی بالینی برای پیشرفت علوم پزشکی از ضرورت و اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. اما در عین حال، نظر به اینکه در کارآزمایی‌های بالینی، برخلاف سایر انواع مطالعات، مداخله‌ای به صورت عمدی، روی آزمودنی‌ها به انجام می‌رسد، این شیوه پژوهش، بیش از سایر انواع و شیوه‌ها، دربردارنده ملاحظات و دغدغه‌های اخلاقی است. این راهنما دربردارنده مهم‌ترین ملاحظات اخلاقی است که در این زمینه باید رعایت شوند. هر پژوهشگر یا بالینگری که در کارآزمایی بالینی مشارکت می‌کند، باید علاوه بر مفاد این راهنما، از راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی، راهنماهای اختصاصی اخلاق در پژوهش کشور به فراخور موضوع و نیز از سایر قوانین و مقررات مرتبط با کار خود آگاه باشد و آن‌ها را رعایت کند. این موضوع به‌ویژه در رابطه با رعایت مفاد راهنمای پژوهش بر گروه‌های آسیب‌پذیر مورد تأکید است.

فصل اول: ارزیابی سود و زیان

۱- کارآزمایی‌های بالینی باید کاملاً در چارچوب یک طرح‌نامه و دستورالعمل مکتوب طراحی و اجرا شوند. طرح‌نامه و دستورالعمل کارآزمایی بالینی باید دربردارنده بخش ملاحظات اخلاقی، همچنین اطلاعات مربوط به بودجه پژوهش، حامیان پژوهش، وابستگی حرفه‌ای، بیان هرگونه تعارض منافع احتمالی و تمهیدات مد نظر برای ترغیب مشارکت افراد در مطالعه باشد.

۲- شروع اجرای کارآزمایی به بررسی و تأیید طرح‌نامه و دستورالعمل آن توسط کمیته اخلاق در پژوهش منوط است. کمیته اخلاق در پژوهش حق پایش کارآزمایی‌های در حال اجرا را دارد. پژوهشگر موظف است که اطلاعات مورد نیاز برای پایش را در اختیار کمیته قرار دهد.

۳- پژوهشگر موظف است که در طی اجرای پژوهش، هرگونه حادثه یا عارضه نامطلوب جدی قابل انتساب به پژوهش را در اولین زمان ممکن، به کمیته اخلاق در پژوهش و سایر مراجع قانونی ذی‌ربط گزارش دهد.

۴- کمیته اخلاق مسئولیت دائمی نظارت بر اجرای اخلاقی پژوهش را بر عهده دارد لذا پژوهشگر ارشد باید این کمیته را در مورد تمامی تغییرات دستورالعمل مطالعه و هر حادثه نامناسب جدی در طی مطالعه آگاه سازد. همچنین، هر اطلاعات جدیدی را که ممکن است، امنیت آزمودنی یا اجرای مطالعه را تحت تأثیر قرار دهد، باید به اطلاع این کمیته برساند.

۵- کارآزمایی بالینی باید تنها توسط افراد دارای مجوز حرفه‌ای مرتبط و ذی‌صلاح از نظر علمی انجام گیرد.

۶- انجام کارآزمایی بالینی تنها زمانی قابل توجیه است که جامعه‌ای که افراد تحت مطالعه به آن تعلق دارند، بتوانند از نتایج آن پژوهش سود ببرند.

۷- تمامی اقدامات احتیاطی لازم برای حفظ حریم خصوصی آزمودنی‌ها، محرمانه ماندن اطلاعات مربوط

- به ایشان و همچنین کاهش تأثیر نامطلوب مطالعه بر سلامت جسمی و روانی آزمودنی‌ها باید به عمل آید.
- ۸- در مرحله طراحی مطالعه، باید نحوه پیگیری آزمودنی‌ها پس از اتمام مطالعه تعیین شود و در صورت لزوم، برای دسترسی آن‌ها به بهترین روش پیشگیری، تشخیص، درمان یا سایر مراقبت‌های مناسب، تمهیدات لازم در نظر گرفته شود. دسترسی لزوماً به معنی فراهم آوردن خدمات رایگان نیست.
- ۹- در صورت وقوع عوارض یا حوادث نامطلوب قابل انتساب به پژوهش، در حین و پس از مطالعه، پژوهشگر باید اقدامات درمانی و مراقبتی مناسب را برای آزمودنی، بدون تحمیل هزینه به وی، فراهم آورد. تمهیدات مالی برای انجام این تعهد، نظیر بیمه کردن پژوهش، باید در هنگام طراحی مطالعه در نظر گرفته شده باشد.
- ۱۰- اگر در حین یا بعد از انجام پژوهش، وجود بیماری یا وضعیت مرتبط با سلامت خاصی در آزمودنی تشخیص داده شد، پژوهشگر یا مؤسسه حامی باید در صورت آزمودنی، وی را از این موضوع آگاه کند.
- ۱۱- پژوهشگر موظف است که در صورت رضایت آزمودنی، شرکت او در کارآزمایی را به اطلاع پزشک خانواده وی برساند.
- ۱۲- کلیه اطلاعات کارآزمایی بالینی باید به گونه‌ای ثبت، به کارگیری و ذخیره شود که امکان شناسایی، گزارش و تفسیر دقیق آن‌ها فراهم باشد.
- ۱۳- هر گونه پرداخت مالی به آزمودنی باید تنها در محدوده بازپرداخت هزینه‌های تحمیل شده به وی در اثر شرکت در پژوهش و قدردانی از او باشد. باید از هر گونه پرداخت غیر متعارف - که احتمال داشته باشد که آزادی فرد برای قبول یا تداوم مشارکت در پژوهش را خدشه‌دار کند - خودداری شود.
- ۱۴- مطالعات دوسوکور باید به گونه‌ای طراحی شوند که در صورت وقوع عارضه‌ای برای هر کدام از آزمودنی‌ها که شکستن کد را ایجاب کند، فردی که امکان شکستن کد را برای آن آزمودنی دارد و نحوه انجام این کار مشخص باشد. جزئیات این موضوع باید در دستورالعمل کارآزمایی آورده شود.
- ۱۵- هیچ مداخله‌ای که هنوز بر اساس پزشکی مبتنی بر شواهد تأیید نشده است، نباید به دلایلی نظیر گیاهی یا سنتی بودن، از طی تمامی مراحل استاندارد آزمون و کارآزمایی مستثنا شمرده شود.
- ۱۶- چنانچه برای یک کارآزمایی بالینی فاز یک، آزمودنی زن مورد نیاز باشد، باید این افراد در سن باروری نباشند یا از روش‌های قطعی پیشگیری از بارداری استفاده کنند.
- ۱۷- در کارآزمایی‌های با پرتوتابی، نوع و دوز مداخله باید به تأیید کمیته اخلاق رسیده باشد. این تأییدیه نیز باید بر اساس نظر مشورتی تخصصی باشد.
- ۱۸- داوطلبان سالم در کارآزمایی‌های با پرتوتابی باید بیش از ۵۰ سال سن داشته باشند. در صورتی می‌توان از افراد با سن کمتر استفاده کرد که مطالعه مربوط به گروه سنی ایشان باشد. تعداد شرکت‌کنندگان باید در حداقل تعداد ممکن با توجه به هدف مطالعه و دقت مورد نیاز انتخاب شود.
- ۱۹- در صورتی که مداخله‌ی دارویی در مطالعه مد نظر باشد و داروی مد نظر در فهرست دارویی کشور

وجود نداشته یا به ثبت نرسیده باشد، فرایند صدور مجوز انجام مطالعه بالینی و همچنین واردات و ترخیص داروی تحقیقاتی مورد استفاده در کارآزمایی بالینی، تابع مقررات و ضوابط مربوطه و به عهده سازمان غذا و داروست.

فصل دوم: رضایت آگاهانه

۱- اخذ رضایت آگاهانه برای کارآزمایی بالینی باید همواره به صورت کتبی باشد. فرم رضایت نامه باید در بردارنده تمامی اطلاعات لازم برای تصمیم‌گیری فرد به منظور شرکت یا عدم شرکت در پژوهش - شامل اطلاعاتی که در بندهای بعدی این راهنما ذکر شده اند - باشد.

۲- فرم رضایت آگاهانه باید توسط پژوهشگر ارشد - یا عضو دیگری از تیم پژوهشی که آگاهی و توانایی لازم را دارد، به عنوان نماینده پژوهشگر ارشد - و آزمودنی یا نماینده قانونی او امضا شود. این فرم باید حداقل در دو نسخه تهیه شود که یک نسخه آن به آزمودنی تحویل داده می‌شود و نسخه دیگر باید توسط پژوهشگر نگهداری شود.

۳- در مواردی که فرد به هر دلیلی به خواندن فرم رضایت نامه مکث کند، باید فرد ثالثی که دارای تعارض منافع نباشد، مندرجات فرم را به زبان قابل فهم برای آزمودنی توضیح داده، به پرسش‌های او پاسخ دهد. در این حالت، فرم باید علاوه بر امضای پژوهشگر و امضا یا اثر انگشت آزمودنی، واجد امضای فرد ثالث پیش‌گفته نیز باشد.

۴- هنگام ارسال طرح نامه برای بررسی توسط کمیته اخلاق، فرم رضایت نامه‌ای که قرار است، به آزمودنی‌ها ارائه شود، باید به طرح نامه پیوست باشد. بررسی اخلاقی طرح نامه کارآزمایی بالینی، بدون بررسی و ارزیابی فرم رضایت آگاهانه آن معتبر نخواهد بود.

۵- برای اخذ رضایت، اطلاعات باید به زبانی ارائه شود که برای آزمودنی قابل فهم باشد. آزمودنی یا نماینده قانونی او باید فرصت کافی برای پرس و جو در مورد جزئیات کارآزمایی را داشته باشند. باید به طور مشخص اعلام شود که کارآزمایی یک فرایند پژوهشی است که مشارکت در آن داوطلبانه است و عدم قبول شرکت یا خارج شدن از کارآزمایی در هر زمانی، مراقبت از نمونه، حقوق و سلامت وی را تحت تأثیر قرار نخواهد داد.

۶- آزمودنی باید به اطلاعات در مورد بیمه و سایر تمهیدات برای جبران صدمات ناشی از مشارکت در کارآزمایی دسترسی داشته باشد. همچنین، وی باید در مورد درمان‌هایی که در صورت بروز صدمه یا ناتوانی به دنبال شرکت در کارآزمایی، در اختیار وی قرار خواهد گرفت، آگاه شود.

۷- اخذ رضایت آگاهانه فرایندی است که از آغاز تا پایان ارتباط پژوهشگر-آزمودنی تداوم دارد. هر زمان که اطلاعات جدیدی به دست آید که امکان داشته باشد که در تصمیم‌گیری آزمودنی‌ها برای قبول یا تداوم شرکت در پژوهش تأثیرگذار باشد، این اطلاعات باید به صورت مکث در اختیار آزمودنی‌ها قرار گیرد.

۸- در زمان اخذ رضایت، باید احتیاط شود که آزمودنی‌ها رضایت خود را تحت محذوریت و به علت وابستگی درمانی، اداری و ... نداده باشند. در مواردی که این احتمال وجود دارد، رضایت آگاهانه باید توسط فرد دیگری که اطلاع کافی از مطالعه دارد و در عین حال چنین رابطه‌ای با آزمودنی ندارد، کسب شود.

۹- شروع و تداوم شرکت آزمودنی در پژوهش باید آزادانه باشد. از همین رو، هیچ یک از اعضای تیم پژوهش نباید آزمودنی‌ها را برای ادامه مشارکت در مطالعه مورد اجبار، تطمیع، اغواء، تهدید و/یا تحت محذوریت قرار دهند.

۱۰- از آن جا که تمامی عوارض و خسارات قابل انتساب به پژوهش برای آزمودنی‌ها باید جبران شود، اخذ برانت ذمه هیچ جایگاهی در کارآزمایی بالینی ندارد و نباید در فرم رضایت آگاهانه گنجانده شود. این امر رضایت آگاهانه پژوهشی را از رضایت‌نامه درمانی متمایز می‌کند.

۱۱- فرم رضایت آگاهانه که برای اخذ رضایت به آزمودنی داده می‌شود، باید دربردارنده اطلاعات ذیل باشد:

۱۱-۱- عنوان کارآزمایی؛

۱۱-۲- ماهیت پژوهشی کارآزمایی؛

۱۱-۳- هدف کارآزمایی؛

۱۱-۴- درمان (یا مداخله) در کارآزمایی و احتمال تخصیص تصادفی به هر درمان یا مداخله؛

۱۱-۵- روش‌های پیگیری شامل روش‌های تهاجمی و غیرتهاجمی؛

۱۱-۶- مسئولیت آزمودنی‌ها؛

۱۱-۷- جنبه‌هایی از کارآزمایی که ماهیت پژوهشی دارد؛

۱۱-۸- مخاطرات قابل پیش‌بینی کارآزمایی برای آزمودنی‌ها؛

۱۱-۹- منافع مورد انتظار برای شرکت‌کنندگان، چنانچه در یک کارآزمایی هیچ گونه منفعتی پیش‌بینی نمی‌شود باید آزمودنی از آن آگاه باشد؛

۱۱-۱۰- در صورت استفاده از دارونما، توضیح معنای آن، احتمال تخصیص به گروه دارونما و ذکر خطرات و فواید احتمالی در صورت تخصیص به شاخه یا گروه دریافت‌کننده دارونما؛

۱۱-۱۱- روش‌های درمانی جایگزین که ممکن است، در دسترس آزمودنی باشد، همراه منافع و خطرات بالقوه آن‌ها؛

۱۱-۱۲- دم تحمیل هزینه به آزمودنی به واسطه مداخلات پژوهشی؛

۱۱-۱۳- درمان صدماتی که در حین کارآزمایی ممکن است، برای فرد ایجاد شود؛

۱۱-۱۴- در صورتی که وجهی در قبال مشارکت شرکت‌کنندگان در مطالعه پرداخت می‌شود، میزان و نحوه پرداخت آن ذکر شود؛

۱۱-۱۵- بازپرداخت مخارجی که آزمودنی در اثر شرکت در مطالعه متحمل می‌شود؛

- ۱۶-۱۱- داوطلبانه بودن مشارکت افراد در کارآزمایی و تصریح به اینکه آزمودنی‌ها در هر مرحله از کارآزمایی این حق را دارند که از مطالعه خارج شوند، بدون اینکه لازم باشد، جریمه یا خسارتی را پرداخت کنند یا درمان معمول ایشان تحت تأثیر قرار گیرد؛
- ۱۷-۱۱- محرمانه بودن اطلاعات شخصی آزمودنی‌ها و تصریح به انتشار نتایج به صورت آماری و به نحوی که اطلاعات فردی فاش نشود؛
- ۱۸-۱۱- اشخاصی که حق دسترسی به اطلاعات آزمودنی را خواهند داشت، از جمله کمیته اخلاق در پژوهش؛
- ۱۹-۱۱- تصریح به اینکه چنانچه اطلاعات جدیدی در مورد سلامت افراد یا تأثیرگذار بر تداوم مشارکت آن‌ها در دسترس قرار گیرد، آزمودنی یا نماینده قانونی او در اولین فرصت، آگاه خواهند شد؛
- ۲۰-۱۱- نام و شماره تماس شخص یا اشخاصی که آزمودنی می‌تواند در زمان وقوع عوارض ناخواسته یا برای کسب اطلاعات بیشتر با آن‌ها تماس بگیرد؛
- ۲۱-۱۱- پیش‌بینی و توصیف شرایطی که در آن شرایط، شرکت فرد در مطالعه ممکن است خاتمه یابد؛
- ۲۲-۱۱- مدت زمان مورد انتظار مشارکت افراد در کارآزمایی؛
- ۲۳-۱۱- تعارض منافع احتمالی پژوهشگران و وابستگی‌های حرفه‌ای ایشان.
- ۱۲- چنانچه به هر دلیلی کارآزمایی قبل از موعد مقرر خاتمه یافته یا تعلیق شود، مؤسسه پژوهشی یا پژوهشگر باید آزمودنی را از این موضوع مطلع کند و به او اطمینان دهد که درمان مناسب و پیگیری مورد نیاز برای آن‌ها انجام خواهد شد.

فصل سوم: دارونما

- ۱- فواید، خطرات، عوارض و کارایی روش مورد آزمون باید در مقابل بهترین روش‌های پیشگیرانه، تشخیصی یا درمانی موجود مقایسه شود.
- ۲- استفاده از دارونما در کارآزمایی‌های بالینی در صورتی که درمان یا مداخلات استاندارد وجود داشته باشد، غیرقابل قبول است، مگر در موارد ذیل:
- ۱-۲- شواهدی از اثربخشی بیشتر درمان استاندارد نسبت به دارونما وجود نداشته باشد.
- ۲-۲- درمان استاندارد به دلیل محدودیت‌های هزینه یا عدم تأمین پایدار آن در دسترس نباشد. البته منظور از محدودیت‌های پرداخت هزینه، از دیدگاه نظام سلامت است؛ بنابراین، این مورد شامل حالتی که تأمین درمان استاندارد اثربخش برای افراد غنی در یک جامعه ممکن و برای افراد کم‌درآمد غیرممکن باشد، نمی‌شود.
- ۳-۲- چنانچه جامعه بیماران مورد مطالعه نسبت به درمان استاندارد مقاوم باشند و درمان استاندارد

جایگزین برای آنان وجود نداشته باشد.

۴-۲- وقتی که هدف کارآزمایی، بررسی تأثیر توأم یک درمان، همراه درمان استاندارد باشد و به هر دلیلی کلیه افراد مورد مطالعه، درمان استاندارد را دریافت کرده باشند.

۵-۲- وقتی که بیماران درمان استاندارد را تحمل نمی‌کنند و اگر بیماران روی درمان استاندارد نگه داشته شوند، عوارض مرتبط با درمان و زیان‌های غیرقابل برگشت با هر شدتی برای آن‌ها ایجاد شود و درمان استاندارد جایگزینی برای آن‌ها وجود ندارد.

۶-۲- زمانی که یک روش پیشگیری، تشخیص یا درمان برای یک وضعیت خفیف بررسی می‌شود و بیمارانی که دارونما دریافت می‌کنند، در معرض خطر اضافی شدید یا غیرقابل برگشتی قرار نمی‌گیرند.

۳- استفاده از جراحی دروغین به عنوان دارونما پذیرفته نیست مگر در مواردی که کلیه شروط زیر صادق باشد:

۱-۳- پیامد مورد سنجش سوژکتیو (ذهنی) باشد، از قبیل درد و کیفیت زندگی.

۲-۳- جراحی استاندارد قابل قیاس وجود نداشته باشد و تنها راه سنجش دقیق اثربخشی مداخله، استفاده از کنترل «جراحی دروغین» باشد.

۳-۳- خطر جراحی دروغین به حد قابل قبولی پایین باشد.

۴-۳- بیمار با آزادی کامل و با آگاهی از اینکه ممکن است، مورد جراحی دروغین قرار بگیرند که هیچ نفع درمانی برای آن‌ها ندارد، رضایت کتبی داده باشد.

۵-۳- کمیته اخلاق انجام جراحی دروغین را در مورد مداخله مد نظر با رعایت دستورالعمل ارائه‌شده، مجاز تشخیص بدهد.

فصل چهارم: پرداخت غرامت

۱- هر گونه خسارت وارده به آزمودنی که ناشی از مشارکت او در کارآزمایی باشد، به نحوی که اگر فرد وارد مطالعه نمی‌شد، چنین اتفاقی برای وی رخ نمی‌داد، باید به نحو مناسب جبران شود.

۲- در دستورالعمل کارآزمایی و فرم رضایت آگاهانه باید مشخص شود که مسئول پرداخت غرامت چه فرد یا سازمانی است. در صورت مشخص نشدن این مورد، مجری اصلی کارآزمایی، مسئول جبران خسارت وارده و پرداخت غرامت است.

۳- جبران خسارت وارده به آزمودنی در کارآزمایی‌های بالینی در هر صورت باید جبران شود و به احراز تقصیر پژوهشگر مشروط نیست.

۴- موارد زیر مشمول پرداخت غرامت نمی‌شود:

۱- آسیب‌های جزئی مانند درد یا ناراحتی مختصر یا قابل درمان؛

- ۴-۲ - هنگامی که فراورده یا داروی مورد مطالعه نتواند اثر مورد انتظار را داشته باشد؛
 - ۴-۳ - در حین مصرف دارونما، بیماری رو به وخامت گذارد؛
 - ۴-۴ - آسیبی که در اثر تقصیر خود بیمار رخ داده باشد؛
 - ۴-۵ - فاز ۴ کارآزمایی بالینی.
- ۵- در مواردی که در مورد لزوم یا نحوه جبران خسارت، میان آزمودنی و پژوهشگر اختلاف نظر وجود داشته باشد، موضوع به کمیته اخلاق در پژوهش تأییدکننده مطالعه، ارجاع شده و در کمیته تصمیم‌گیری می‌شود.

راهنمای اخلاقی پژوهش بر گامت و رویان در جمهوری اسلامی ایران

مرجع تصویب: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۲



مقدمه

دانش بشر در زمینه‌های زیست‌شناسی و زیست‌فناوری تولید مثل، در دهه‌های اخیر پیشرفت گسترده و قابل توجهی یافته است. این تحول با به کارگیری تکنیک‌های باروری خارج رحمی به دوران جدیدی وارد شد و در پی آن، دانش زیست‌شناسی تولید مثلی و فناوری‌های کمک باروری از رشدی فزاینده و چشمگیر برخوردار شد. در نتیجه، پژوهش بر روی گامت و رویان‌های حاصل از باروری آزمایشگاهی، دغدغه‌های اخلاقی ویژه‌ای را پدید آورد. پژوهش، روی گامت و رویان انسانی، به واسطه انتساب آن به انسان - که واجد کرامت است - با ملاحظات و الزامات اخلاقی ویژه‌ای توأم است که در این راهنما مورد اشاره قرار گرفته‌اند. پژوهشگران باید علاوه بر این راهنما، از سایر قوانین و مقررات کشور شامل راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش و دیگر راهنماهای اختصاصی اخلاق در پژوهش کشور آگاه باشند و آن‌ها را رعایت کنند. مفاد این راهنما ناظر بر تمامی پژوهش‌هایی است که روی گامت یا رویان آزمایشگاهی (تا پیش از ایجاد بارداری) انجام می‌گیرند.

فصل اول: کرامت انسانی

۱- هیچ پژوهشی نباید روی رویان یا گامت انسان انجام شود، مگر اینکه برای سلامت باروری یا سایر جنبه‌های سلامت انسان ضروری باشد و جایگزین مناسب دیگری برای رویان یا گامت انسانی وجود نداشته باشد.

۲- هر گونه خرید یا فروش گامت یا رویان انسانی، یا استفاده از رویانی که از طریق روابط تجاری به دست آمده باشد، ممنوع است.

۳- تولید رویان انسان با هدف پژوهشی ممنوع است. پژوهش، روی رویان تنها در صورتی قابل قبول است که آن رویان‌ها به قصد درمان ناباروری و تولید مثل تولید شده باشند و از رویان‌های اضافی باقی مانده برای پژوهش استفاده شود.

تبصره: در مورد شبیه‌سازی پژوهشی - درمانی، تولید رویان انسانی با هدف درمانی و در صورتی که روش جایگزینی برای تولید سلول بنیادی مد نظر در دسترس نباشد، مجاز است.

۴- القای تخمک‌گذاری و استحصال تخمک از بدن انسان، تنها برای پژوهش ممنوع است. از تخمک‌هایی برای پژوهش باید استفاده شود که با هدف باروری القا و استحصال شده و در پایان فرایند کمک باروری زیاد آمده باشند یا در خارج از بدن (برای مثال، از سلول‌های بنیادی) حاصل شده باشند.

۵- انجام پژوهش‌هایی که مستلزم آسیب یا تخریب رویان هستند، روی رویان‌های با سن بیشتر از ۱۴ روز پس از لقاح، ممنوع است (در موارد فوق، مدت زمانی که رویان منجمد شده است، در نظر گرفته نمی‌شود). تبصره: دستکاری (شامل بیوپسی) از رویانی که قرار است، به بارداری منجر شود، با هدف درمانی برای

همان رویان، بلامانع است.

۶- تعداد رویان‌های مورد پژوهش باید حداقل تعداد لازم را برای رسیدن به هدف پژوهش داشته باشد.

۷- پژوهش با اهداف زیر، روی گامت یا رویان انسان ممنوع است:

۱- ۷- به‌نژادی؛

۲- ۷- به‌سازی ژنتیکی و توان‌افزایی؛

۳- ۷- تولید موجودات هیبرید یا کایمرای انسان و حیوان؛

۴- ۷- تغییر محتوای ژنتیکی گامت یا رویان انسان که قرار است، به رحم منتقل شود، مگر با هدف پیشگیری از بیماری یا درمان؛

۵- ۷- شبیه‌سازی تولید مثلی انسان.

فصل دوم: رضایت آگاهانه و رازداری

۸- از آنجایی که رویان حاصل از گامت‌های زوجین است و نمی‌توان به آن نام فرزند را اطلاق نمود، رضایت شرکت در پژوهش باید از زوجینی گرفته شود که از گامت آن‌ها برای ایجاد رویان استفاده شده است. در این راهنما به زوجین مذکور، صاحبان رویان گفته می‌شود.

۹- هرگونه پژوهش، روی رویان انسانی به اخذ رضایت‌نامه از صاحبان رویان و کسب مجوز کمیته اخلاق در پژوهش نیاز دارد.

۱۰- صاحبان رویان باید آگاه شوند که فرایند اطلاع‌رسانی و اخذ رضایت برای شرکت در پژوهش کاملاً از روند درمان ناباروری مجزاست و درمان به چنین رضایتی منوط نیست. ذکر این نکته در تمامی طرح‌نامه‌های پژوهشی ضروری است.

۱۱- صاحبان رویان می‌توانند در هر زمان، رضایت خود را برای استفاده از رویان در پژوهش پس بگیرند. پس گرفتن رضایت فقط می‌تواند تا قبل از انتقال رویان به رحم باشد.

۱۲- صاحبان رویان حق ندارند که استفاده از رویان اهدایی خود را به افراد خاصی محدود کنند. پژوهشگران باید اطلاعات مربوط به منشأ زیست‌شناختی گامت‌ها و رویان‌ها را دقیقاً ثبت کنند. در این میان حفظ صحت و رعایت خصوصی بودن اطلاعات فوق ضروری است.

فصل سوم: مواردی که پژوهش روی رویان به بارداری منجر می‌شود

۱- در این گونه پژوهش‌ها باید زیان‌های احتمالی شرکت در پژوهش در قیاس با منافع آن، برای فرزند حاصل قابل توجه باشد. در پژوهش‌هایی که فقط برای به‌دست آوردن اطلاعات جدید است، امکان هرگونه خطر افزوده‌ای غیر قابل پذیرش است.

۲- پژوهشگران باید اطمینان حاصل کنند که احتمال هر گونه عوارض ناخواسته برای رویان یا مخاطرات طولانی مدت برای سلامت فرزند حاصل، در کمترین حد ممکن است.

راهنمای اخلاقی پژوهش‌های ژنتیک پزشکی در جمهوری اسلامی ایران

مرجع تصویب: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۲



مقدمه

با توجه به پیشرفت روزافزون علم ژنتیک و حساسیت‌های ویژه داده‌های ژنتیک انسانی؛ همچنین با آگاهی از ملاحظات و نگرانی‌های اخلاقی مهمی که با پژوهش‌های ژنتیک انسانی همراه هستند و با تأکید بر اهمیت پژوهش‌های ژنتیک در ارتقای سلامت عمومی و درمان بیماری‌ها، رعایت اصول و موازین اخلاقی در پژوهش‌های ژنتیک، ضروری است؛ بنابراین، راهنمای اخلاقی پژوهش‌های ژنتیک به شرح زیر ارائه می‌شود:

مقررات این راهنما ناظر به جمع‌آوری، پردازش، استفاده و ذخیره‌سازی داده‌های ژنتیک، پروتئومیک و سایر اطلاعات سلولی انسانی و نمونه‌های زیستی با هدف پژوهشی است. در این راهنما داده‌های ژنتیک، پروتئومیک و سایر اطلاعات سلولی انسانی به اختصار تحت عنوان داده‌های ژنتیک مورد اشاره قرار می‌گیرند. این راهنما به استفاده‌هایی که ماهیت پژوهشی ندارند، نظیر بررسی‌های پلیسی و قضایی که با هدف کشف جرم، تعیین نسب یا موارد مشابه به انجام می‌رسند، تعمیم پیدا نمی‌کند. پژوهشگران موظف‌اند که علاوه بر این راهنما، از راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی و سایر قوانین، مقررات و راهنماهای رسمی کشور در مورد پژوهشی که انجام می‌دهند، آگاه باشند و آن‌ها را رعایت کنند.

۱- پژوهش‌های ژنتیک، روی آزمودنی انسانی تنها در صورتی از نظر اخلاقی مجاز به شمار می‌آیند که با هدف ارتقا یا پیشرفت حداقل یکی از موارد زیر طراحی شده باشند:

۱-۱- تشخیص، طبقه‌بندی یا غربالگری بیماری‌ها یا ناتوانی‌هایی که منشأ ژنتیک دارند؛

۱-۲- بررسی یا تشخیص استعداد ابتلا به بیماری؛

۱-۳- ارائه مشاوره به افراد یا زوج‌ها برای تعیین خطر ابتلای فرزند آن‌ها به بیماری‌ها یا معلولیت‌های دارای منشأ ژنتیک؛

۱-۴- پیشگیری یا درمان بیماری‌ها یا توان بخشی؛

۱-۵- بررسی‌های حقوقی، جنایی، مدنی و دیگر اقدامات قضایی و پزشکی قانونی؛

۱-۶- پژوهش‌های ژنتیک جمعیت‌شناختی.

۲- انجام هر گونه پژوهش که دربردارنده موارد یا با اهداف زیر باشد، از نظر اخلاقی نادرست است:

۲-۱- به‌نژادی (یورنیکز)؛

۲-۲- شبیه‌سازی تولید مثلی انسان؛

۲-۳- تبعیض یا انگ زنی^۱ فردی یا گروهی؛

۲-۴- نقض کرامت انسانی یا حقوق و آزادی‌های بنیادین انسان.

۳- هر گونه مطالعه یا دستکاری، روی ژنوم انسان باید بعد از بررسی دقیق و جامع خطرات و عوارض

احتمالی آن برای فرد آزمودنی و نسل‌های بعد و حصول اطمینان از فقدان عوارض جدی و غالب بودن منافع احتمالی به خطرات احتمالی، به انجام برسد.

۴- هر گونه دستکاری ژنتیک در انسان که قابل انتقال به نسل‌های آتی باشد، از نظر اخلاقی نادرست است، مگر مواردی که ماهیت درمانی (شامل پیشگیری، درمان یا توانبخشی) داشته باشند.

۵- اخذ رضایت آزادانه و آگاهانه از آزمودنی - یا نماینده قانونی او در موارد لزوم - باید همانند دیگر انواع پژوهش‌ها روی آزمودنی انسانی، منطبق با مندرجات راهنمای عمومی و سایر راهنماهای اختصاصی اخلاق در پژوهش کشور انجام گیرد.

۶- در مواردی که داده‌های ژنتیک انسانی یا نمونه‌های بیولوژیک با هدف پژوهشی جمع‌آوری شده باشند، آزمودنی این اختیار را دارد که رضایت اولیه خود را لغو کند، مگر آنکه این اطلاعات به طور غیر قابل بازگشت به هیچ فرد مشخصی قابل استناد نباشد. لغو رضایت نباید موجب خسارت یا جریمه‌ای برای آزمودنی شود. ۷- اگر پژوهش شامل انجام دادن آزمون یا آزمون‌هایی باشد که ممکن است، نتایج پیش‌گویی‌کننده‌ای در ارتباط با سلامت یا سایر جنبه‌های زندگی آزمودنی داشته باشند، علاوه بر حصول اطمینان از درک مناسب ماهیت و پیامدهای آزمون از سوی آزمودنی در طی فرایند اخذ رضایت، باید مشاوره ژنتیکی مناسب برای او فراهم شود. مشاوره ژنتیک باید غیرجهت‌دار، بدون پیش‌داوری، بدون قضاوت، شامل رهنمودهای متناسب با شرایط فرهنگی فرد و دربرگیرنده حداکثر منافع وی باشد.

۸- هنگامی که پژوهش شامل آزمون یا آزمون‌هایی باشد که ممکن است، نتایج پیش‌گویی‌کننده‌ای در ارتباط با سلامت یا سایر جنبه‌های زندگی بستگان یا نزدیکان آزمودنی داشته باشد، باید نحوه اطلاع‌رسانی احتمالی به ایشان - یا محرمانه ماندن نتایج - در طی فرایند اخذ رضایت مورد بحث قرار گیرد و در رضایت‌نامه درج شود.

۹- به بیمارانی که دچار معلولیت یا بیماری ارثی هستند و همچنین به حاملان بدون علامت بیماری، یا افراد مستعد (ثابت‌شده یا مشکوک) باید در زمان مناسب و به روش مناسب، آگاهی لازم در مورد امکانات موجود در زمینه بیماری داده شود. ضمناً اگر به دلایلی، درمان یکی از بستگان بیمار لازم باشد، پزشک باید پس از اخذ رضایت فرد مورد مطالعه یا نماینده قانونی وی، به بستگان او اطلاعات لازم را ارائه کند.

۱۰- هیچ فردی را نباید از دسترسی به داده‌های ژنتیکی خود منع کرد.

۱۱- داده‌های ژنتیک و نمونه‌های بیولوژیک جمع‌آوری شده، نباید برای هدف دیگری که با مفاد رضایت کسب شده مغایرت دارد، به کار گرفته شوند.

۱۲- اگر ارتباط داده‌های ژنتیک انسانی با فرد، به طور برگشت‌ناپذیر قطع شده باشد، این داده‌ها را مشروط به کسب مجوز کمیته اخلاق، می‌توان مورد استفاده قرار داد.

۱۳- دستاوردهای حاصل از پژوهش بر داده‌های ژنتیکی انسانی باید در اختیار جامعه قرار گیرد.

- ۱۴- مطالعه روی ژنوم انسانی در شکل طبیعی آن نباید به کسب منافع انحصاری فردی منجر شود.
- ۱۵- تشخیص ژنتیکی پیش از تولد باید تنها در صورتی انجام شود که برای سلامت جنین یا مادر سودمند باشد.

راهنمای اخلاقی پژوهش روی عضو و بافت انسانی در جمهوری اسلامی ایران

مرجع تصویب: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۲



مقدمه

با توجه به پیشرفت‌های علمی و فنی حاصل از پژوهش، روی اعضا و بافت‌های انسانی و نیز با تأکید بر اهمیت انجام این گونه پژوهش‌ها، ضرورت رعایت اصول و ملاحظات اخلاقی مرتبط، امری بدیهی و اساسی است. هر گونه استفاده از اجزای بدن انسان، باید با توجه کامل به اصول اخلاقی به ویژه کرامت انسانی و ضوابط قانونی و شرعی باشد. با رعایت این اصول و ملاحظات است که می‌توان بافت‌ها و اعضای انسانی را برای اهداف درمانی، آموزشی و پژوهشی استفاده کرد. راهنمای حاضر در بردارنده آن دسته از اصول و ملاحظات اخلاقی اساسی است که در پژوهش، روی عضو و بافت انسانی باید مورد توجه قرار گیرد و رعایت شود. منظور از پژوهش، روی عضو و بافت انسانی، پژوهش‌هایی است که در آن‌ها از اجزای بدنی با منشأ انسانی، مشتمل بر عضو، بافت یا ترشحات بدن فرد زنده، مرده، جنین یا جفت استفاده می‌شود. پژوهشگران موظف‌اند که علاوه بر این راهنما، از راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی و سایر قوانین، مقررات و راهنماهای رسمی کشور در مورد پژوهشی که انجام می‌دهند، آگاه باشند و آن‌ها را رعایت کنند. این راهنمای اخلاقی در دو بخش عمومی و اختصاصی تدوین شده است.

راهنمای عمومی

- ۱- پژوهشگر باید به این امر مهم توجه داشته باشد که بافت‌ها و اعضای مورد استفاده، دارای منشأ انسانی هستند و کرامت انسانی اقتضا می‌کند که جمع‌آوری، نگهداری، استفاده و نابودسازی آن‌ها، توأم با رعایت ملاحظات و شئون مرتبط باشد.
- ۲- از اجزای بدنی دارای منشأ انسانی باید تنها در پژوهش‌هایی استفاده شود که اهداف ارزشمندی را در راستای مبارزه با بیماری‌ها و ارتقای سلامت انسان‌ها دنبال می‌کنند.
- ۳- تمامی پژوهش‌ها روی عضو و بافت انسانی، پیش از اجرا، باید مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش مرتبط قرار گیرد. کمیته اخلاق در پژوهش حق دارد که در تمامی مراحل پژوهش بر آن نظارت داشته باشد. پژوهشگران باید در این زمینه با کمیته اخلاق در پژوهش همکاری کنند.
- ۴- رضایت آگاهانه فرد دهنده عضو یا بافت یا جانشین قانونی او شرط اساسی در تأیید اخلاقی هر پژوهش، روی عضو و بافت انسانی است. رضایت‌نامه باید با رعایت تمامی اصول مرتبط تهیه و هنگام ارسال طرح‌نامه برای تصویب، به آن پیوست شده باشد.
- ۵- در مواردی که اخذ رضایت آگاهانه از دهنده نمونه ذخیره شده یا جانشین قانونی او امکان‌پذیر نباشد، به شرط وجود رضایت کلی اولیه بر استفاده پژوهشی، در صورت تأیید کمیته اخلاق در پژوهش می‌توان از آن نمونه برای پژوهش استفاده کرد. در چنین مواردی باید از نمونه‌هایی استفاده شود که به نحو برگشت‌ناپذیر بی‌نام شده باشد.

۶- تمامی اطلاعاتی که از صاحبان عضو یا بافت مورد پژوهش، جمع‌آوری و ثبت می‌شود، راز حرفه‌ای تلقی می‌شود؛ از این رو، تمامی اصول و ملاحظات مربوط به رازداری و حفظ حریم شخصی، باید در مورد آن‌ها مراعات شود.

۷- مرکز انجام دهنده پژوهش، روی عضو و بافت باید مهارت و امکانات لازم را برای حفظ رازداری داشته باشد؛ در غیر این صورت، اطلاعات باید به شکل بی‌نام و غیرقابل ردیابی ثبت و ذخیره شود.

۸- پژوهشگر باید از اعضا و بافت‌هایی که به منظور پژوهش در اختیار او قرار می‌گیرد، استفاده بهینه کرده، از هدر رفتن آن‌ها جلوگیری کند.

۹- پژوهشگر موظف است که تمهیدات لازم ایمنی، از جمله آزمون‌های غربالگری و وسایل محافظت‌کننده را برای جلوگیری از انتقال آلودگی از اجزای بدنی مورد استفاده به هر فرد دیگر، اعم از پژوهشگران، آزمودنی‌ها یا سایر افرادی که در فرایند پژوهش با این مواد سروکار خواهند داشت، پیش‌بینی و تأمین کند.

۱۰- پژوهش، روی عضو و بافت ممکن است، به ایجاد روش‌ها و محصولاتی منجر شود که به استفاده تجاری از آن‌ها بینجامد. حقوق مالکیت معنوی نتایج حاصل از این گونه پژوهش‌ها باید مورد تأیید و حمایت قرار گیرد. احتمال استفاده تجاری از نتایج پژوهش و اشخاصی که احتمالاً از آن منتفع خواهند شد، باید در رضایت‌نامه آورده شود.

۱۱- زمان، نحوه و میزان اطلاع آزمودنی‌ها از نتایج پژوهش، باید در رضایت‌نامه آورده شود. در هر حال، آزمودنی یا نماینده قانونی او باید به تمامی اطلاعاتی که در طی پژوهش درباره او به‌دست می‌آید، دسترسی داشته باشد.

۱۲- در صورت کمبود بافت یا عضو، باید استفاده‌های درمانی بر استفاده‌های پژوهشی اولویت داده شود.

راهنماهای اختصاصی

فصل ۱: استفاده از اعضا و بافت‌های جنین سقط شده انسان برای پژوهش

به موجود حاصل از لقاح، تا ۸ هفتگی «رویان»، پس از ۸ هفتگی تا زمان زایمان «جنین» و بلافاصله پس از آن تا ۲۸ روزگی «نوزاد» اطلاق می‌گردد. در هر گونه پژوهش، روی جنین، علاوه بر مفاد این راهنما، باید اصل کرامت انسانی و تمامی موازین قانونی و شرعی رعایت شود.

۱- ضرورت انجام پژوهش و سایر اجزای طرح‌نامه، باید توسط کمیته اخلاق در پژوهش تأیید شود.

۲- جنین انسانی نباید مورد خرید و فروش یا هر گونه استفاده تجاری دیگر قرار گیرد.

۳- در مورد استفاده از اجزای بدن جنین سقط شده و نیز خون بند ناف، از آن‌جا که خون جنینی محسوب می‌شود، اخذ رضایت آگاهانه هم از پدر و هم از مادر جنین مورد استفاده، ضروری است.

- ۴- جفت و سایر محتویات رحم به جز جنین، از بافت‌های مادر محسوب می‌شوند لذا رضایت مادر برای استفاده از آن‌ها لازم و کافی است.
- ۵- فرد یا تیمی که در مورد انجام سقط جنین تصمیم‌گیری می‌کند، باید کاملاً مستقل از تیم طراحی‌کننده یا اجراکننده پژوهش، روی آن جنین بعد از سقط باشد.
- ۶- تا پیش از پایان مراحل سقط جنین، نباید هیچ‌گونه تصمیم‌گیری یا مذاکره‌ای درباره استفاده احتمالی آتی از آن جنین در پژوهش انجام گیرد.
- ۷- در تمامی مراحل انجام و انتشار نتایج پژوهش باید رازداری و حریم خصوصی افراد مرتبط با جنین حفظ شود.
- ۸- پژوهش نباید دربردارنده هیچ‌گونه آسیب یا زیانی برای مادر باشد.

فصل ۲: برداشت عضو یا بافت از جسد انسان یا فرد دچار مرگ مغزی

- ۱- در تمامی مواردی که عضو یا بافت جسد انسان به منظور انجام پژوهش مورد استفاده قرار می‌گیرد، باید ارزش علمی، ضرورت انجام مطالعه و تمهیدات اندیشیده شده برای رعایت کرامت متوفی و حقوق بازماندگان - از جمله اخذ رضایت آگاهانه متناسب - در طرح‌نامه منعکس شده و به تأیید کمیته اخلاق در پژوهش رسیده باشد.
- ۲- شیوه و شرایط اخذ رضایت برای استفاده پژوهشی از جسد، همانند اخذ رضایت برای استفاده درمانی است. بدین ترتیب که رضایت آگاهانه وراث قانونی متوفی برای برداشت و استفاده از اعضا و بافت‌ها ضروری است. چنانچه شخص در زمان حیات خود از به‌کار بردن اعضا و بافت‌هایش برای پژوهش ناراضی باشد، وارث او نمی‌تواند به این کار رضایت دهد.
- ۳- در صورتی که از اجزای فرد دچار مرگ مغزی برای پژوهش استفاده شود، باید تمامی شرایط و موارد قانونی و آیین‌نامه اجرایی مرگ مغزی و نیز پروتکل تأیید مرگ مغزی، لحاظ شود.
- ۴- قطع حمایت قلبی - تنفسی از فرد دچار مرگ مغزی، نباید صرفاً با هدف استفاده پژوهشی از اجزای بدن او انجام گیرد. بلکه هر گونه برداشت عضو یا بافت از بدن این افراد باید پس از قطعی شدن مرگ قلبی - تنفسی یا پس از اهدای اعضای حیاتی با هدف استفاده درمانی باشد.
- ۵- نگهداری اجزای بدنی افراد فوت‌شده در زیست‌بانک‌ها، باید با کسب رضایت آگاهانه از وراث او باشد. این اجزا باید تنها برای همان اهدافی استفاده شوند که در رضایت‌نامه مشخص شده است. وراث حق دارند که هر وقت بخواهند خواهان خارج شدن اجزای بدنی فرد متوفی از زیست‌بانک شوند.
- ۶- اجزای بدنی مورد استفاده در پژوهش باید پس از پایان استفاده، با رعایت موازین شرعی یا منطبق با موازین و آیین‌های دینی مورد اعتقاد متوفی، امحاء یا دفن شود.

فصل ۳: پژوهش‌های شامل پیوند عضو یا بافت از دهنده زنده

۱- در پژوهش‌های پیوند عضو یا بافت، خواست و رضایت دهنده زنده در هر حال بر خواست و منافع گیرنده اولویت دارد. اخذ رضایت کتبی و آگاهانه از دهنده و گیرنده ضرورت دارد. این رضایت آگاهانه مکتوب باید شامل شیوه اجرای پژوهش، اهداف، نوع و میزان عضو یا بافتی که اخذ و پیوند خواهد شد و تمامی خطرات ناشی از آن باشد.

۲- پژوهش منحصرراً در اعضا و بافت‌های تجدیدشونده فرد زنده، مانند مغز استخوان، مجاز است. در موارد خاصی که ضرورت حتمی برای استفاده از سایر اعضا وجود داشته باشد، با نظارت و تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه، می‌توان از اعضایی که جفت بوده و عارضه فقدان یکی از آن‌ها قابل چشم‌پوشی است، برای انجام پژوهش استفاده کرد، به شرطی که فرد دهنده تا پایان عمر تحت پوشش بیمه‌ای متناسب قرار گیرد و خسارات احتمالی مربوط به اهدای عضو جبران شود. استفاده از اعضای حیاتی مانند قلب یا مغز یا اعضای جفتی که فقدان یکی از آن‌ها در کیفیت حیات تأثیر زیادی دارد؛ مثل چشم، در پژوهش ممنوع است.

۳- در صورتی که پس از برداشت عضو یا بافت، در مدت زمان معینی نیاز به پیگیری یا درمان‌های ویژه در دهنده وجود داشته باشد، باید شرایط و امکانات لازم برای پیگیری فرد دهنده فراهم شود و در صورت نیاز به درمان، درمان‌های مورد نیاز به رایگان در اختیار او قرار گیرد. این پژوهش‌ها باید تحت پوشش بیمه قرار گیرند. اگر فرد دهنده، در طی یا پس از پایان دوره پیگیری، با عارضه‌ای مراجعه کند که قابل انتساب به دادن عضو یا بافت باشد، هزینه‌های ناشی از آن عارضه باید جبران شود.

۴- تا زمانی که پژوهش به مرحله غیر قابل بازگشت نرسیده است، فرد دهنده می‌تواند از اهدای عضو یا بافت خود منصرف شود. در این صورت، اگر دهنده درخواست کند، عضو یا بافت باید معدوم یا به او تحویل داده شود. در صورتی که فرد دهنده منصرف شود، نباید هیچ‌گونه هزینه‌ای از او اخذ شود.

۵- از مشوق‌های مالی و امتیازات خاص نباید برای ایجاد انگیزه به منظور دادن عضو یا بافت استفاده شود.

۶- افرادی که توانایی دادن رضایت آزادانه و آگاهانه را ندارند، مانند کودکان، عقب‌ماندگان ذهنی، بیماران روانی و زندانیان، نباید دهنده عضو یا بافت برای انجام پژوهش باشند. همچنین این گروه فقط می‌توانند در پژوهش‌های درمانی که با احتمال منفعت درمانی مستقیم برای ایشان همراه باشد، به عنوان گیرنده شرکت کنند.

۷- انجام پژوهش نباید هیچ‌گونه خللی در دریافت درمان‌های استاندارد و در دسترس برای فرد گیرنده ایجاد کند.

فصل ۴: زیست‌بانک‌ها

۱- ذخیره‌سازی اعضا، بافت‌ها یا اجزای بدنی با منشأ انسانی باید با اخذ رضایت آگاهانه باشد. در رضایت‌نامه باید نحوه و مدت نگهداری و استفاده‌های احتمالی آتی آورده شود.

- ۲- فرد حق دارد، هر وقت که بخواهد درخواست کند که نمونه‌هایش از زیست‌بانک خارج شوند. این در صورتی است که هویت دهنده نمونه، مشخص یا قابل ردیابی باشد.
- ۳- در صورتی که هویت فرد دهنده نمونه، مشخص یا قابل ردیابی باشد، برای هر پژوهش جدید باید از فرد یا نماینده قانونی او، رضایت آگاهانه گرفته شود.
- ۴- در مورد نمونه‌هایی که هویت دهنده آن‌ها قابل ردیابی نباشد، می‌توان با استناد به رضایت‌نامه کلی اولیه، پژوهش‌های جدید را بدون اخذ رضایت‌نامه انجام داد.
- ۵- در استفاده از بافت‌های ذخیره شده در زیست‌بانک‌ها در صورتی که امکان استفاده درمانی و پژوهشی وجود داشته باشد، باید اولویت به مصارف درمانی داده شود. در هر حال، انجام پژوهش نباید به میزان و کیفیت استفاده‌های درمانی لطمه‌ای وارد کند.

راهنمای اخلاقی پژوهش بر گروه‌های آسیب‌پذیر در جمهوری اسلامی ایران

مرجع تصویب: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۲



مقدمه

فردی یا گروهی از افراد، آسیب‌پذیر محسوب می‌شوند که استعداد یا بی‌پناهی خاصی در برابر دچار شدن به جراحت یا آسیب یا تهاجمی (اعم از جسمانی یا روانی) داشته باشند. به معنای عام کلمه، تمامی انسان‌ها آسیب‌پذیرند؛ بنابراین، پژوهشگران باید نسبت به آسیب‌پذیری تمامی آزمودنی‌های خویش و دیگر طرف‌های درگیر در پژوهش، آگاه و حساس باشند. اما گاهی ویژگی خاصی، نظیر سن یا بیماری یا وضعیت اجتماعی، برخی از آدمیان را در وضعیت ویژه‌تری از آسیب‌پذیری قرار می‌دهد. هنگامی که سخن از پژوهش به میان می‌آید، مهم‌ترین جلوه‌گاه این حالت ویژه آسیب‌پذیری، ناتوانی یا کم‌توانی در دادن رضایت آگاهانه و آزادانه است. به این معنا که امکان «آگاهانه بودن» یا «آزادانه بودن» رضایت، در افراد آسیب‌پذیر، در مقایسه با افراد عادی، در حد قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر است.

پژوهش، روی گروه‌های آسیب‌پذیر در عین حالی که با ویژگی‌ها و دغدغه‌های اخلاقی خاصی همراه است، برای خود این افراد مفید و گاه ضروری است؛ بنابراین، انجام این گونه پژوهش‌ها نباید منع شود بلکه باید با رعایت ملاحظات قانونی و اخلاقی توأم گردد تا در عین بهره‌مندی از فواید پژوهش، از خدشه‌دار شدن حقوق و زیان دیدن ناموجه این افراد، جلوگیری شود.

این راهنما دربردارنده مهم‌ترین دستورالعمل‌های اخلاقی در مورد گروه‌های آسیب‌پذیر است. مقدمه و فصل کلیات این راهنما در مورد پژوهش، روی تمامی گروه‌های آسیب‌پذیر صادق هستند اما در ادامه، فصل‌هایی در مورد برخی از گروه‌های آسیب‌پذیر که از اهمیت خاصی برخوردارند، آورده شده است. این گروه‌ها مشتمل هستند بر: نوزادان و کودکان، ناتوانان ذهنی، زنان باردار و جنین‌ها، زندانیان و بیماران اورژانسی.

پژوهشگرانی که روی آزمودنی‌هایی از گروه‌های آسیب‌پذیر پژوهش می‌کنند، باید پیش از آغاز طراحی پژوهش از مفاد این راهنما آگاهی کسب کرده، آن را در تمامی مراحل طراحی و اجرا و گزارش پژوهش رعایت کنند. همچنین، باید از راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش و سایر راهنماهای اختصاصی و قوانین و مقررات کشوری مرتبط با پژوهش خود آگاه بوده، آن‌ها را نیز رعایت کنند.

فصل اول: کلیات

۱- در پژوهش‌های علوم پزشکی نباید از افراد آسیب‌پذیر به عنوان آزمودنی ترجیحی استفاده شود و تنها در صورتی باید از این افراد در پژوهش استفاده شود که دلیل موجهی برای آن وجود داشته باشد.

۲- افراد آسیب‌پذیر باید در تمامی مراحل طراحی و اجرا و گزارش پژوهش، حفاظت ویژه شوند.

۳- طراحی و اجرای پژوهش باید به گونه‌ای باشد که کرامت انسانی، احترام و تمامیت جسمانی و روانی این شرکت‌کنندگان، رعایت و حفاظت شود.

۴- در صورت ضرورت استفاده از افراد آسیب‌پذیر در پژوهش، باید تا حد ممکن افرادی به عنوان آزمودنی

انتخاب شوند که درجات کمتری از آسیب‌پذیری را دارا باشند.

۵- در پژوهش‌های غیر درمانی تنها در صورتی باید از افراد آسیب‌پذیر استفاده شود که نتایج پژوهش برای خود شرکت‌کننده یا سایر افرادی که به همان گروه آسیب‌پذیر تعلق دارند، مفید باشد و خطر پژوهش برای هر شرکت‌کننده بیش از حد متعارف در زندگی روزمره نباشد.

۶- در پژوهش‌های درمانی تنها در صورتی باید از افراد آسیب‌پذیر استفاده شود که نسبت فایده به زیان مورد انتظار، برای خود آزمودنی به گونه‌ای باشد که انجام پژوهش را مبتنی بر منافع شخص آزمودنی توجیه کند.

۷- داشتن تصمیم‌گیرنده جایگزین، ضرورت اخذ رضایت آگاهانه از خود آزمودنی را مرتفع نمی‌کند. در مورد افرادی که تصمیم‌گیرنده جایگزین (اعم از سرپرست قانونی) دارند، باید تا حد ممکن از خود فرد هم رضایت آگاهانه و آزادانه اخذ شود.

۸- امتناع فرد از قبول یا ادامه شرکت در مطالعه را باید جدی گرفت و به آن احترام گذاشت.

فصل دوم: نوزادان و کودکان

۱- در این راهنما دوره نوزادی از بدو تولد تا پایان ۲۸ روزگی در نظر گرفته می‌شود. دوره کودکی نیز به سنینی اطلاق می‌شود که پس از نوزادی آغاز و تا پایان ۱۸ سالگی ادامه می‌یابد. همچنین، سرپرست قانونی به ولی، قیم، یا فرد بزرگسال دیگری اطلاق می‌شود که بر طبق قانون، سرپرستی کودک را بر عهده دارد.

۲- هدف از پژوهش باید پیشبرد دانش در مورد سلامت نوزادان و کودکان یا ارتقای سلامت و مراقبت از این گروه باشد.

۳- در نوزادان باید رضایت کتبی هم از پدر و هم از مادر نوزاد گرفته شود. در صورت عدم دسترسی به آن‌ها یا فقدان ظرفیت تصمیم‌گیری در هر یک از والدین، رضایت از یکی از آن‌ها کفایت می‌کند. در صورت عدم دسترسی یا فقدان ظرفیت در هر دو والد، رضایت سرپرست قانونی واجد صلاحیت، برای انجام پژوهش‌های درمانی لازم است اما در پژوهش‌های غیردرمانی انجام پژوهش‌ها در چنین شرایطی ممنوع است.

۴- کودکان از نظر دارا بودن ظرفیت برای دادن رضایت به سه گروه سنی تقسیم می‌شوند: زیر ۷ سال، ۷ تا ۱۵ سال، و بالای ۱۵ سال.

۱-۴- در کودکان زیر ۷ سال، باید رضایت کتبی هم از پدر و هم از مادر نوزاد گرفته شود. در صورت عدم دسترسی به یکی از آن‌ها یا فقدان ظرفیت تصمیم‌گیری در هر یک از والدین، رضایت از یکی از آن‌ها کفایت می‌کند. در صورت عدم دسترسی یا فقدان ظرفیت در هر دو والد، رضایت سرپرست قانونی واجد صلاحیت برای انجام پژوهش‌های درمانی لازم است اما در پژوهش‌های غیردرمانی انجام پژوهش‌ها در چنین شرایطی ممنوع است.

۲-۴- در کودکان ۷ تا ۱۵ سال تمام، باید رضایت آگاهانه کتبی از سرپرست قانونی گرفته شود. همچنین،

باید متناسب با سطح درک و شناخت کودک، موافقت آگاهانه وی نیز اخذ شود. کودک حق دارد که اطلاعات لازم را در حد توانایی فهم خود دریافت کند، نظر خود را بیان کند و تصمیم بگیرد. روش‌های مورد استفاده برای ارائه اطلاعات و اخذ رضایت، باید متناسب با سن و قدرت فهم کودک باشد

۳-۴- در کودکان بالای ۱۵ سال، رضایت آگاهانه کتبی باید هم از سرپرست قانونی و هم از کودک اخذ شود.

۵- در مورد کودکانی که بر طبق نظر مراجع قضایی حکم رشد گرفته‌اند، اخذ رضایت از خود فرد ضروری و کافی است.

۶- اگر سن سرپرست قانونی کمتر از ۱۸ سال باشد، تنها در صورتی می‌تواند به نیابت از کودک رضایت دهد که ظرفیت تصمیم‌گیری در ایشان محرز شود.

۷- پژوهش بر نوزادان یا کودکان تنها در صورتی باید انجام گیرد که انجام آن پژوهش، روی سنین بالاتر امکان‌پذیر نباشد یا توجیه اخلاقی برای انجام آن پژوهش، روی کودکان وجود داشته باشد.

۸- از حیث برخی از ملاحظات اخلاق در پژوهش، نوزادان به سه گروه تقسیم می‌شوند:

۱-۸- نوزادانی که از قابلیت زنده ماندن برخوردارند؛

۲-۸- نوزادانی که زنده ماندن آن‌ها مورد تردید است؛

۳-۸- نوزادانی که از قابلیت زنده ماندن برخوردار نیستند.

۹- در نوزادانی که از قابلیت زنده ماندن برخوردار نیستند یا زنده ماندن آن‌ها مورد تردید است، هر گونه تصمیم‌گیری در مورد احیا یا عدم احیای قلبی-عروقی نوزاد، استفاده از ونتیلاتور، تداوم یا قطع استفاده از ونتیلاتور باید تنها بر اساس منافع سلامت خود نوزاد انجام گیرد و این تصمیمات تحت تأثیر شرکت احتمالی نوزاد در پژوهش قرار نگیرد.

۱۰- نوزادانی که زنده ماندن یا زنده نماندن آن‌ها مشخص نیست (مشکوک از نظر قابلیت احیا شدن)، در پژوهش شرکت داده نمی‌شوند، مگر اینکه اطمینان حاصل شود که:

۱-۱۰- شرکت نوزاد در پژوهش به افزایش احتمال زنده ماندن او منجر می‌شود و تمامی خطرات احتمالی در حداقل ممکن هستند.

۲-۱۰- هدف از پژوهش دستیابی به اطلاعات پزشکی مهم است که از روش‌های دیگر قابل دسترسی نیست و هیچ گونه خطر بیشتری در نتیجه شرکت نوزاد در پژوهش برای وی به وجود نمی‌آید.

۱۱- پژوهش‌هایی که مستقیماً سودی به کودکان و نوزادان شرکت‌کننده نرساند، در صورتی که باعث ایجاد منافع برای گروه کودکان و نوزادان شود، اخلاقی محسوب می‌شود. البته با این شرط که ضرری را متوجه آزمودنی‌ها نکند.

۱۲- در پژوهش‌های درمانی، نسبت فایده به خطرات مورد انتظار برای خود آزمودنی‌ها، باید به گونه‌ای باشد

که انجام پژوهش را بر اساس منافع آزمودنی‌ها توجیه کند.

۱۳- ارزیابی خطر باید توسط تمامی افراد درگیر در پژوهش صورت گیرد که شامل سرپرستان قانونی، محققان، متخصصین درگیر، کمیته اخلاق در پژوهش و خود کودک (در صورت امکان) می‌شود.

۱۴- در ارزیابی خطرات ناشی از پژوهش، باید توجه داشت که برخی از مداخله‌هایی که در بزرگسالان، کم‌خطر به حساب می‌آیند (مانند خون‌گیری وریدی)، در مورد کودکان و نوزادان با در نظر گرفتن درد و اضطرابی که تجربه می‌کنند و اثرات احتمالی آن بر تکامل سیستم عصبی آن‌ها، از گروه کم‌خطر خارج خواهد شد.

۱۵- زمانی که لازم نباشد، پژوهش حتماً روی گروه سنی خاصی از کودکان انجام شود، کودکان بزرگ‌تر بر کودکان کم و سن و سال‌تر برای شرکت در پژوهش ارجح هستند.

۱۶- در پژوهش‌هایی که شامل پرسشگری، اعم از مصاحبه یا تکمیل پرسشنامه است، باید توجه داشت که احساس گناه، بدبینی یا نگرانی نامناسب در والدینی که مورد پرسشگری قرار می‌گیرند، ایجاد نشود. برای این منظور، باید توضیحات لازم در ضمن اخذ رضایت آگاهانه ارائه شود.

۱۷- نباید هیچ‌گونه هزینه مالی برای شرکت در پژوهش، به کودکان یا سرپرست قانونی آنان پرداخت شود ولی هزینه‌هایی که در نتیجه شرکت در پژوهش متحمل شده‌اند، باید پرداخت شود. دادن هدیه‌های کوچک و فاقد ارزش مالی بالا (مانند بسته کوچک مدار رنگی یا کاغذ رنگی یا میان وعده‌های ساده) به کودکان شرکت‌کننده در پژوهش، از نظر اخلاقی ایرادی ندارد و تشویق می‌شود.

۱۸- سرپرستان کودک این حق را دارند که در طی انجام پژوهش، کودک خود را همراهی کنند.

۱۹- سرپرستان کودک، در صورت تمایل، باید از فرصت کافی برای مشورت با بستگان، مراقبان بهداشتی و مشاورین مستقل، در مورد شرکت کردن در پژوهش، برخوردار شوند.

۲۰- باید به تمامی سؤالات و دغدغه‌های سرپرستان کودک در طی پژوهش پاسخ مناسب داده شود.

۲۱- اخذ رضایت آگاهانه از کودک و سرپرستان او ترجیحاً باید توسط شخص یا اشخاصی انجام گیرد که در تیم درمانی او مشارکت ندارند.

فصل سوم: زنان باردار و جنین

۱- شیوه انجام پژوهش باید از نظر علمی صحیح باشد، یعنی پژوهش‌های پیش بالینی (پژوهش، روی حیوانات باردار) و نیز پژوهش‌های بالینی (مانند پژوهش، روی زنان غیرباردار) قبلاً انجام شده و اطلاعات لازم به منظور ارزیابی خطرهای احتمالی حاصل از پژوهش بر زنان باردار و جنین فراهم شده باشد.

۲- پژوهشگر باید برنامه‌ریزی مشخصی برای پایش وضعیت مادر و جنین در طی پژوهش و نیز پیامدهای بلندمدت و کوتاه‌مدت پژوهش بر آن‌ها داشته باشد.

- ۳- در فرایند تصمیم‌گیری و اخذ رضایت باید اطلاعات کافی در مورد سود و زیان ناشی از شرکت یا عدم شرکت در پژوهش، به زنان باردار داده شود که شامل نتایج و اثرات پژوهش بر مادر، جنین، سیر بارداری، نوزاد و نیز قدرت باروری مادر در آینده می‌شود.
- ۴- اطلاعات لازم برای گرفتن رضایت نباید در زمان زایمان (زمان لیبر که افراد به طور طبیعی به تمرکز بر جزئیات اطلاعات مربوط به پژوهش قادر نیستند) به والدین برای شرکت در پژوهش داده شود.
- ۵- چنانچه پژوهش فقط به جنین سود مستقیم برساند، رضایت آگاهانه باید هم از مادر و هم از پدر گرفته شود. اگر پدر در دسترس نبود یا دارای ظرفیت تصمیم‌گیری نباشد، تنها رضایت مادر کافی خواهد بود.
- ۶- در بررسی سود و زیان برای پژوهش، روی جنین و ارائه اطلاعات برای اخذ رضایت آگاهانه، باید علاوه بر جنین به خطرات و فواید احتمالی برای مادر نیز توجه شود. پژوهشگر باید شرایطی را برای زن باردار فراهم کند تا او بتواند بدون احساس فشار و با در نظر گرفتن ترجیحات خود، علاوه بر سود و زیان جنین، برای شرکت یا عدم شرکت در پژوهش تصمیم بگیرد.
- ۷- چنانچه ثبت و گزارش اطلاعات به دست آمده از پژوهش بر جفت، جنین مرده، بقایای جنین، سلول‌ها، بافت یا اعضای حاصل از جنین مرده، به روشی انجام شود که هویت افراد زنده مربوط به پژوهش (والدین) شناسایی شود، این افراد، شرکت‌کنندگان در پژوهش محسوب می‌شوند و باید تمام مسائل اخلاقی پژوهش در مورد آن‌ها رعایت شود.
- ۸- چنانچه پژوهش به تغییراتی در معاینات و درمان روتین زن باردار یا جداسازی نوزاد از مادر و تغییر در بررسی، پیگیری یا درمان نوزاد بعد از تولد منجر شود، باید این مسئله در روند اخذ رضایت برای والدین کاملاً توضیح داده شود.
- ۹- اگر در بررسی‌های بالینی و پیش‌بالینی تراژون بودن دارویی محرز شود، نباید در زنان باردار استفاده شود، مگر آنکه احتمال تراژون بودن از سود احتمالی بسیار کمتر باشد و آزمودنی به درمان دارویی نیاز داشته باشد.
- ۱۰- نکات اخلاقی در پژوهش بر جنین زنده خارج شده از رحم، همانند پژوهش بر نوزادان است.
- ۱۱- در پژوهش بر جنین مرده، مرگ جنین باید توسط پزشکی که هیچ نقش یا نفعی در پژوهش مذکور ندارد، تأیید شده باشد.
- ۱۲- هر گونه تصمیم‌گیری در مورد ختم بارداری در یک زن باردار باید تنها بر اساس ملاحظات پزشکی و قانونی مرتبط انجام گیرد و شرکت جنین در پژوهش نباید هیچ گونه تأثیری بر تصمیم‌گیری پیش‌گفته، داشته باشد. فردی که در مورد تجویز یا عدم تجویز ختم بارداری تصمیم‌گیری می‌کند، نباید عضو تیم پژوهشی باشد یا نفع مستقیمی در آن داشته باشد. اخذ رضایت برای ختم بارداری و پژوهش بر جنین باید به صورت جداگانه و در فرم‌های مجزا انجام گیرد.

- ۱۳- پژوهش بر جنینی که از بدن مادر خارج شده است، نباید خللی در مراقبت از مادر ایجاد کند.
- ۱۴- نباید برای کسب رضایت برای پژوهش، روی جنین، مشوق مالی به پدر یا مادر جنین ارائه شود.
- ۱۵- اطلاعات در مورد احتمال بالقوه استفاده تجاری از نتایج پژوهش بر مادر، جفت، جنین مرده، بقایای جنین، سلول‌ها، بافت یا ارگان‌های حاصل از جنین مرده، باید به پدر و مادر داده شود و آن‌ها باید بدانند که سود حاصله شامل حال آن‌ها نخواهد شد.
- ۱۶- اطلاعات در مورد احتمال ارسال جفت، جنین مرده، بقایای جنین، سلول‌ها، بافت یا ارگان‌های حاصل از جنین مرده، به خارج از کشور باید حین اخذ رضایت به والدین داده شود.

فصل چهارم: ناتوانان ذهنی

- ۱- در این راهنما ناتوان ذهنی به فردی اطلاق می‌شود که به دلیل بیماری یا هر گونه نقصان ذهنی، توان تجزیه و تحلیل شرایط واقعی و تصمیم‌گیری بر این اساس را ندارد. این افراد را باید از کسانی که به علت مشکلات جسمانی قدرت بیان تصمیماتشان را ندارند، افتراق داد. فردی دارای ظرفیت تصمیم‌گیری است که بتواند مفهوم گزینه‌های مورد انتخاب و آزادی خود در تصمیم‌گیری را درک کند. همچنین، بتواند سود و زیانی را که متعاقب پذیرش یا عدم پذیرش شرکت در پژوهش، متوجه او خواهد شد، بر اساس علایق و ترجیحات خود ارزیابی کند.
- ۲- صرف ابتلا به ناتوانی ذهنی (اعم از کندذهنی یا بیماری روانی) به معنای فقدان ظرفیت برای دادن رضایت آگاهانه نیست. بلکه در هر فرد باید ظرفیت سنجیده شود و متناسب با آن رضایت آگاهانه و آزادانه برای انجام پژوهش اخذ شود.
- ۳- در مورد افرادی که سرپرست قانونی دارند، باید از سرپرست قانونی رضایت آگاهانه اخذ شود، در عین حال، از خود فرد هم متناسب با ظرفیت، رضایت آگاهانه گرفته شود.
- ۴- در مورد افراد فاقد ظرفیت که سرپرست قانونی ندارند، نباید پژوهش انجام گیرد، مگر در مواردی که مداخله پژوهشی برای فرد مد نظر از حیث درمانی بسیار مفید یا ضروری به نظر برسد؛ در این حالت کمیته اخلاق می‌تواند مجوز انجام پژوهش مورد نظر را صادر کند.
- ۵- اخذ رضایت باید يك فرایند ادامه‌دار باشد و با توجه به امکان تغییر ظرفیت فرد در طی زمان، ارزیابی ظرفیت به شکل دوره‌ای انجام گیرد، و در صورت به‌دست آوردن ظرفیت، از خود فرد رضایت گرفته شود.
- ۶- بیماری که شرکت در تحقیق را رد می‌کند یا در برابر شرکت کردن مقاومت یا ابراز مخالفت می‌کند، حتی در صورتی که فاقد ظرفیت تصمیم‌گیری باشد به هیچ‌وجه نباید در پژوهش شرکت داده شود.
- ۷- برای تعیین ظرفیت آزمودنی چنانچه وی زیر نظر يك روانپزشك مستقل از گروه پژوهش باشد، از روانپزشك وی سؤال می‌شود. در غیر این صورت باید از يك پزشك مستقل از پژوهش، كمك گرفته شود.

- ۸- همان طور که دادن رضایت بر عهده سرپرست قانونی است، افشای اطلاعات نیز باید با رضایت سرپرست قانونی صورت گیرد..
- ۹- چنانچه فرد ناتوان ذهنی درخواست کند که سرپرست قانونی از اطلاعات وی آگاهی پیدا نکند، کمیته اخلاق باید در این مورد تصمیم بگیرد.
- ۱۰- در موارد پیچیده که تصمیم‌گیری در مورد حفظ یا عدم حفظ رازداری مورد شك است، کمیته اخلاق باید تصمیم بگیرد.
- ۱۱- چنانچه فرد طی شرکت در پژوهش، مشکل عاطفی شدید و قابل توجهی مانند افکار خودکشی پیدا کند، باید از مطالعه خارج شود و تحت تدابیر مراقبتی، حمایتی و درمانی قرار گیرد. پژوهشگر باید از ارائه این مراقبت‌ها به آزمودنی اطمینان حاصل کند. وجود سابقه مشکلات عاطفی شدید نباید باعث کنارگذاشتن فرد از پژوهش شود.

فصل پنجم: زندانیان

- ۱- زندانی به فردی گفته می‌شود که بر اساس ضوابط قانونی، محصور یا محبوس شده است.
- ۲- هدف پژوهش باید در راستای منافع فرد آزمودنی باشد یا در ضمن نداشتن خطر برای او، در راستای منافع سلامت زندانیان باشد.
- ۳- برای انجام هر گونه پژوهش، روی افراد زندانی، باید رضایت آگاهانه از آزمودنی‌ها اخذ شود. عدم پذیرش شرکت در مطالعه نباید هیچ گونه تأثیری در دریافت خدمات سلامت یا رفتار مسئولین زندان با زندانیان داشته باشد.
- ۴- را نباید به عنوان آزمودنی ترجیحی در تحقیقات شرکت داد. هر گاه انجام پژوهشی با استفاده از آزمودنی‌های آزاد امکان‌پذیر باشد، نباید آن پژوهش را صرفاً به علت راحت‌تر یا عملی‌تر بودن، روی زندانیان انجام داد.
- ۵- باید رازداری در مورد تمامی اطلاعات زندانی‌ها حفظ شود مگر اینکه حفظ رازداری به ایجاد خطر جدی برای افراد دیگر منجر شود و از هیچ طریقی جز نقض رازداری نتوان جلوی آن خطر را گرفت. در این صورت، باید اطلاعات مربوطه فقط در حدی که از آن خطر جلوگیری کند و با اطلاع خود آزمودنی، افشا شود.
- ۶- هر گونه منافع احتمالی که به دنبال شرکت در پژوهش برای فرد زندانی فراهم می‌شود، در مقایسه با وضعیت عمومی زندگی زندانی در زندان، نباید به اندازه‌ای باشد که توانایی فرد برای ارزیابی آزادانه خطرات پژوهش در برابر منافع آن، مختل شود. هر گونه مرخصی یا تخفیف یا تبدیل مجازات نباید به عنوان پاداش مشارکت در پژوهش در نظر گرفته شود. این امر باید در زمان اخذ رضایت آگاهانه به اطلاع آزمودنی رسانده شود.

۷- انتخاب آزمودنی برای شرکت در پژوهش باید عادلانه بوده، از مداخله مسئولان زندان و سایر زندانیان به دور باشد.

فصل ششم: بیماران اورژانس

۱- در موارد اورژانس باید رضایت آگاهانه از آزمودنی‌ها اخذ شود مگر آنکه در زمان بررسی طرح‌نامه پژوهش، امکان‌ناپذیر بودن اخذ رضایت آگاهانه توسط کمیته اخلاق تأیید شده باشد. در مواردی که این امکان‌ناپذیری نسبی است، باید تا حد امکان از آزمودنی موافقت یا رضایت اخذ شود.

۲- در صورتی می‌توان پژوهشی را بدون اخذ رضایت آگاهانه، روی بیمار اورژانس انجام داد که علاوه بر مورد مذکور در بند اخیر، بیمار مورد نظر در یک وضعیت تهدیدکننده حیات قرار گرفته باشد و اثربخشی درمان‌های موجود ثابت نشده باشد یا رضایت‌بخش نباشند. همچنین، اخذ رضایت آزمودنی از قبل، امکان‌پذیر نباشد.

۳- پژوهشگر باید در اولین فرصت ممکن، نحوه و مدت مداخله پژوهشی را برای بیمار یا سرپرست قانونی وی توضیح داده، از وی رضایت آگاهانه اخذ کند.

۴- در طراحی و اجرای پژوهش باید تمامی تمهیدات و ملاحظات لازم در نظر گرفته شود تا انجام پژوهش خلل یا وقفه‌ای در روند مراقبت‌های پزشکی آزمودنی، ایجاد نکند.

۵- چنانچه بیمار در شرایط اورژانس و بدون دادن رضایت آگاهانه، در پژوهش شرکت داده شود و پیش از گرفتن رضایت از بیمار یا سرپرست وی، آزمودنی فوت کند، اطلاعات در مورد پژوهش باید به نماینده قانونی بازماندگان وی، منتقل شود.

راهنمای اختصاصی پژوهش‌های علوم پزشکی مرتبط با HIV/AIDS

مرجع تصویب: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۸۹



مقدمه

پژوهش‌های علوم پزشکی با هدف حفظ و ارتقای سلامت و کیفیت زندگی انسان‌ها و توسعه دانش بشری به انجام می‌رسند. اما همواره این خطر و نگرانی وجود دارد که در حین پژوهش، حقوق و آزادی‌های اساسی آزمودنی‌ها یا سایر طرف‌های درگیر و کرامت انسانی ایشان خدشه‌دار شود یا عملی برخلاف ارزش‌ها و باورهای موجه انسان‌ها صورت پذیرد. از همین رو تدوین، تصویب و اجرای راهنماهای اخلاق در پژوهش، همواره مد نظر مدیریت پژوهشی در سطوح بین‌المللی، منطقه‌ای و کشوری بوده است. در کشور ایران نیز، ملاحظات فوق، با توجه ویژه به مبانی فرهنگی و ارزش‌های دینی و اخلاقی اسلامی، تدوین راهنماهای کشوری اخلاق در پژوهش را به یک نیاز ضروری بدل ساخته است. خوشبختانه، گام‌های مطلوبی برای پاسخ به این نیاز برداشته شده است. در همین راستا، علاوه بر امضای برخی از بیانیه‌های بین‌المللی مرتبط، نظیر بیانیه هلسینکی، یک راهنمای عمومی و هفت راهنمای اختصاصی در زمینه اخلاق در پژوهش، تاکنون تدوین و ابلاغ شده‌اند. راهنماهای اختصاصی به پژوهش‌هایی می‌پردازند که ملاحظات اخلاقی ویژه‌ای در آن‌ها، تدوین راهنمایی علاوه بر راهنمای عمومی را ایجاب می‌کند.

پژوهش در مورد عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و بیماری ایدز (که در این راهنما به اختصار به صورت HIV/AIDS آمده است)، واجد برخی ملاحظات و ویژگی‌های مرتبط با اخلاق است. نظیر: احتمال انگ و تبعیض، اهمیت خاص رازداری، الگوهای اجتماعی گسترش و انتقال بیماری، وجود گروه‌های خاص آسیب‌پذیر و گستردگی مطالعات در مورد واکسن و درمان این بیماری. از این رو، تدوین راهنمای اختصاصی اخلاقی برای این گروه از پژوهش‌ها بایسته و مطلوب به نظر می‌رسد.

بنابراین، ضمن تأکید مجدد بر لزوم رعایت کامل قوانین و مقررات مرتبط و پیروی از موازین شرعی و نیز، رعایت راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی و سایر راهنماهای اختصاصی، در تمامی پژوهش‌های علوم پزشکی، این راهنما، به عنوان راهنمای اختصاصی پژوهش‌های علوم پزشکی مرتبط با HIV/AIDS ارائه می‌گردد.

۱- ملاحظات اخلاقی عمومی

۱-۱- مفاد این راهنمای اخلاقی باید در تمامی پژوهش‌های مرتبط با HIV/AIDS در کشور، اعم از مطالعات علوم پایه، اپیدمیولوژیک، کارآزمایی بالینی، مطالعات جامعه محور و سایر انواع مطالعات، رعایت شود.

۱-۲- پژوهشگر باید علاوه بر این راهنما، مفاد راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، سایر راهنماهای اختصاصی مرتبط و قوانین و مقررات مصوب کشوری را رعایت نماید.

۱-۳- این راهنما باید به صورت دوره‌ای توسط مراجع ذیربط مورد مرور، اصلاح و به‌روزرسانی واقع شود.

این کار باید با همکاری پژوهشگران و سایر طرف‌های ذی‌نفع یا درگیر در این گونه پژوهش‌ها انجام گیرد.

۱-۴- پژوهشگران و سایر طرف‌های ذینفع یا درگیر باید علاوه بر رعایت این راهنما، نسبت به رعایت آن توسط سایر اشخاص حقیقی و حقوقی حساس باشند و در صورت مشاهده نقض مفاد این راهنما، بر اساس قوانین و مقررات، واکنش مناسب را انجام دهند. این واکنش می‌تواند شامل تذکر به شخص نقض‌کننده، قطع همکاری با او یا گزارش به مراجع باشد.

۱-۵- انتشار نتایج نباید به گونه‌ای باشد که موجب ایجاد یا تقویت انگ یا تبعیض نسبت به یک زیرگروه جمعیتی خاص گردد.

تبصره: این ماده نباید به گونه‌ای تفسیر شود که انتشار پژوهش‌ها به شیوه معمول و متعارف در جهان، با مانع روبرو گردد.

۱-۶- در تمامی مراحل پژوهش، پژوهشگران باید نسبت به ارائه صحیح و دقیق اطلاعات به آزمودنی‌ها و جامعه و مقابله با انگ اجتماعی مرتبط با بیماری ایدز، تلاش کنند.

۱-۷- هر آزمودنی، در هر زمان که مایل باشد، باید به تمامی اطلاعات جمع‌آوری شده در مورد خودش، دسترسی کامل و بی‌قید و شرط داشته باشد. در موارد کارآزمایی دوسوکور، چنین درخواستی می‌تواند بعد از اجابت به کنار گذاشته شدن آزمودنی از پژوهش منجر شود. همچنین آزمودنی در هر مرحله از پژوهش، حق درخواست حذف اطلاعات مربوط به خودش را از پژوهش دارد. مواردی از این دست، در صورت وقوع، باید با حفظ رازداری و عدم افشای هویت شخصی، در گزارش نهایی پژوهش منعکس شوند.

۱-۸- در صورت وقوع هر گونه تماس آلوده یا مشکوک برای هر کدام از شرکت‌کنندگان در پژوهش (اعم از آزمودنی‌ها، پژوهشگران و ارائه‌دهندگان خدمات)، در حین یا در اثر پژوهش، باید خدمات پیشگیری پس از مواجهه (PEP) بر اساس آخرین پروتکل مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، در اختیار او قرار گیرد. تأمین این امر بر عهده پژوهشگر ارشد است.

۱-۹- پژوهشگر اصلی طرح موظف است که نکات اخلاقی مندرج در این راهنما و سایر موارد مندرج در ماده ۱-۲ این راهنما را به همکاران پژوهشی خود آموزش داده، بر رعایت این نکات توسط ایشان نظارت نماید.

۱-۱۰- آزمودنی (ها) را در حین انجام پژوهش نباید صرفاً به دلیل ابتلا به عفونت HIV/AIDS ایزوله کرد. ایزولاسیون تنها در صورتی قابل انجام است که دلیل علمی موجهی برای آن وجود داشته باشد.

۲- ملاحظات اخلاقی در طراحی پژوهش

۲-۱- در طراحی مطالعه باید به عدم تناقض آن با موازین و هنجارهای اخلاقی و دینی جامعه توجه شود و از به‌کارگیری روش‌هایی که با موازین و هنجارهای فوق ناسازگاری جدی دارند، خودداری شود.

- ۲-۲- در طرح‌نامه باید روش‌های تضمین رازداری در مطالعه و جلوگیری از افشای هویت و اطلاعات شخصی آزمودنی‌ها به نحو مشخص و تفصیلی شرح داده شود.
- ۲-۳- طراحی مطالعه باید به گونه‌ای باشد که توزیع خطرات و فواید احتمالی مطالعه در زیر گروه‌های مختلف جمعیتی منصفانه باشد. برای این مقصود، نمونه‌گیری باید از تمامی زیرگروه (ها) جمعیتی که احتمالاً از نتیجه مطالعه فایده خواهند برد، به نحو منصفانه انجام گیرد.
- ۲-۴- در مطالعات بین‌المللی دارای آزمودنی انسانی، باید دقت شود که در صورتی از بخشی از مطالعه در ایران شود که امکان‌پذیری دسترسی به فواید احتمالی آتی مطالعه در کشور تأمین شده باشد.
- ۲-۵- در تمامی پژوهش‌هایی که در آن‌ها آزمون تشخیصی انجام می‌شود و ممکن است که ابتلای آزمودنی مشخص گردد، باید امکانات کامل مشاوره قبل و بعد از آزمون تشخیصی فراهم باشد.
- تبصره: چنانچه بنا بر دلایل موجه روش‌شناختی، امکان ارائه مشاوره پیش از تشخیص وجود نداشته باشد، باید تمهیدات لازم برای اتصال فرد به سیستم ارائه خدمات مرتبط، شامل مشاوره و در مان بعد از تشخیص تأمین شده باشد.
- ۲-۶- باید تمهیدات لازم در مورد سترون‌سازی و معدوم کردن وسایل آلوده به HIV، بر اساس راهنماهای کشوری و رعایت تمامی احتیاطات استاندارد جلوگیری از انتقال عفونت، در طرح‌نامه پیش‌بینی شده باشد. مجری موظف است که به اجرای دقیق این بخش از طرح‌نامه شخصاً نظارت کند.

۳- ملاحظات اخلاقی مرتبط با رضایت آگاهانه

- ۳-۱- در مطالعات دارای آزمودنی انسانی، فرم رضایت‌نامه آگاهانه که در طرح مورد استفاده قرار خواهد گرفت، باید برای بررسی و تأیید اخلاقی به طرح‌نامه پیوست شده باشد. تنها اعلام این که فرم تهیه و رضایت آگاهانه اخذ خواهد شد، کافی نیست.
- ۳-۲- در افراد دارای قییم، رضایت آگاهانه باید هم از قییم و هم (در حد امکان) از خود فرد گرفته شود. در مواردی که امکان اخذ رضایت از خود فرد وجود ندارد، در صورت ابراز مخالفت جدی، نباید در پژوهش شرکت داده شود.
- ۳-۳- در رضایت‌نامه آگاهانه باید علاوه بر تضمین حفظ رازداری و عدم افشای هویت فردی، تمهیدات اجرایی در نظر گرفته شده برای حفظ کامل رازداری، به نحو مشخص شرح داده شود.
- ۳-۴- در موارد لزوم اخذ رضایت‌نامه کتبی، رضایت‌نامه آگاهانه باید حداقل در دو نسخه تهیه شود. یک نسخه آن به آزمودنی یا نماینده قانونی او تحویل داده و نسخه دیگر نزد پژوهشگر حفظ شود. پژوهشگر مسئول است که این فرم‌ها را همانند دیگر اسناد پژوهش در محلی نگهداری کند که فقط افرادی که به موجب قوانین و مقررات اجازه دارند، به آن‌ها دسترسی داشته باشند.
- ۳-۵- در پژوهش‌هایی که احتمال انتقال بیماری از آزمودنی مشکوک (نظیر فرو رفتن اتفاقی سوزن یا تیغ

جراحی آلوده به خون) وجود دارد، می‌توان در رضایت‌نامه آورد که در صورت وقوع چنین پیشامدی، به اخذ رضایت مجدد برای انجام آزمون تشخیصی، روی نمونه بافتی با رعایت کامل رازداری و عدم افشای نام بیمار نیاز نخواهد بود.

۶-۳- برای استفاده پژوهشی مکرر از بانک داده‌ها یا نمونه‌های مولکولی، سلولی یا بافتی، در صورت بی‌نام بودن داده‌ها یا نمونه‌های مورد استفاده و حذف غیرقابل بازگشت اطلاعات هویتی صاحبان آن‌ها، باید رضایت عام در ابتدا از آزمودنی‌ها اخذ شده باشد. اما در صورت امکان دستیابی به هویت صاحبان داده‌ها یا نمونه‌ها، برای هر مورد پژوهش باید رضایت آگاهانه اخذ شود. در هر حال، در این پژوهش‌ها همانند دیگر انواع پژوهش‌ها تصویب در کمیته اخلاق قبل از شروع اجرا لازم است.

۴- ملاحظات اخلاقی مرتبط با گروه‌های آسیب‌پذیر

۱-۴- گروه‌های زیر در پژوهش‌های مرتبط با HIV/AIDS آسیب‌پذیر به حساب می‌آیند و بر این اساس باید توجه ویژه‌ای به این گروه‌ها شود:

- زندانیان و ساکنان اردوگاه‌ها؛
 - معتادان، تن‌فروشان و سایر زیرگروه‌های مواجهه با انزوا و طرد اجتماعی؛
 - کودکان، نوجوانان و سالمندان؛
 - بیماران روانی؛
 - زنان باردار و نوزادان؛
 - مهاجران و اتباع سایر کشورها.
- ۲-۴- نباید در حین مطالعه و بعد از آن؛ هر گونه عملکرد، گفتار یا ثبت حاکی از تبعیض و انگ در ارتباط با گروه‌های آسیب‌پذیر وجود داشته باشد. این موضوع باید در طرح‌نامه نیز مد نظر قرار گیرد.
- ۳-۴- پژوهشگر باید توجه ویژه‌ای به حصول اطمینان از آگاهانه و آزادانه بودن رضایت اخذ شده از این گروه از آزمودنی‌ها داشته باشد.
- ۴-۴- مطالعه، روی گروه‌های آسیب‌پذیر باید با هدف سودرسانی به ایشان انجام شود و در مطالعات غیردرمانی، هیچ گونه خطر یا زیانی (اعم از جسمانی، روانی یا اجتماعی) را متوجه ایشان نسازد.
- ۵-۴- مشارکت زندانیان تنها در مورد پژوهش‌هایی مجاز است که اختصاص به زندانیان داشته، خطر افزوده‌ای را متوجه ایشان نسازد و روی افراد غیرزندان قابل انجام نباشد.
- ۶-۴- در پژوهش‌هایی که گروهی از آزمودنی‌ها از گروه‌های آسیب‌پذیر هستند، باید عدالت و انصاف بین شرکت‌کنندگان رعایت شود و دسترسی و مواجهه ایشان با خدمات و خطرات در مطالعه یکسان باشد.

۵- ملاحظات اخلاقی مرتبط با پژوهش‌های واکسن

- ۱-۵- بهتر است مراحل اولیه (فازهای صفر، یک و دو) پژوهش‌های واکسن HIV/AIDS در زیرگروه‌هایی انجام شود که صدمات کمتری متوجه آن‌هاست.
- ۲-۵- مادامی که واکسن پیش‌گیرانه مؤثر و تأییدشده‌ای مناسب با گروه و جمعیت مورد پژوهش‌های واکسن HIV/AIDS وجود ندارد، استفاده از دارونما بلامانع است.
- ۳-۵- باید شرکت افراد در پژوهش‌های واکسن HIV/AIDS با اخذ رضایت آگاهانه کتبی باشد.
- ۴-۵- در طی پژوهش‌های واکسن HIV/AIDS و قبل از شروع آن باید برای تمامی شرکت‌کنندگان امکانات لازم و کافی مانند مشاوره کامل و وسایل پیشگیری، در حدی که در جامعه فراهم است، در نظر گرفته شود و در طی پژوهش در صورت ایجاد و تأیید راه‌های پیشگیری جدید، آن‌ها نیز باید در اختیار شرکت‌کنندگان قرار گیرند.
- ۵-۵- اگر شرکت‌کننده‌ای به دنبال شرکت در پژوهش‌های واکسن، به HIV/AIDS مبتلا شد، باید علاوه بر جبران خسارت، از مناسب‌ترین درمان برخوردار گردد و چگونگی تأمین مستمر این درمان باید در شروع مطالعه توسط پژوهشگران مسئول، مشخص شود.
- ۶-۵- با توجه به سرم-مثبت شدن آزمودنی‌ها در آزمون‌های تشخیصی رایج، بدون آنکه فرد واقعاً به HIV/AIDS مبتلا شده باشد، لازم است که گواهی مناسبی برای شرکت فرد در پژوهش در مورد واکسن، در اختیار وی قرار گیرد.
- ۷-۵- کودکان حق شرکت در پژوهش‌های واکسن HIV/AIDS، با توجه به نیاز به پژوهش در مورد ایمنی و کارایی واکسن در این گروه را دارند. با در نظر گرفتن مسائل اخلاقی، قانونی و ایمنی لازم در کودکان و احترام به حقوق آن‌ها و با رضایت آگاهانه خود کودک یا نوجوان و قیم قانونی وی، این گروه می‌توانند در پژوهش شرکت کنند.
- ۸-۵- باید نتایج نهایی پژوهش‌های واکسن HIV/AIDS در اولین فرصت ممکن، با رعایت اصول رازداری، در اختیار جامعه و بخصوص شرکت‌کنندگان و ذی‌نفعان قرار گیرد.

۶- ملاحظات اخلاقی مرتبط با پژوهش‌های مبتنی بر جامعه

- ۱-۶- در پژوهش‌های مبتنی بر جامعه باید از ایجاد هر گونه انگ و تبعیض جلوگیری شود.
- ۲-۶- انجام پژوهش‌های درازمدت در یک جامعه، باید توأم با ارتقای خدمات‌رسانی در مورد پیشگیری و درمان بیماران در آن جامعه باشد.
- ۳-۶- آگاهی‌رسانی به جامعه در مورد پیشگیری، درمان و انگ‌زدایی باید توأم با اجرای پژوهش به انجام برسد.
- ۴-۶- باید به ارزش‌ها و حساسیت‌های فرهنگی و اعتقادی جامعه مورد نظر، احترام گذاشته شود. برای این منظور، باید از مشاوران محلی استفاده گردد.

بخش سوم

اسناد مربوط به
پژوهش‌های تحت نظارت
سازمان غذا و دارو

راهنمای کارآزمایی بالینی مطلوب در ایران (IR-GCP)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۵



پیشگفتار

این راهنما مجموعه‌ای کاربردی در خصوص اصول بهینه کارآزمایی بالینی (Good Clinical Practice) برای انجام مطالعات بالینی، روی آزمودنی‌های انسانی در ایران است. گستره مطالعات بالینی موضوع این دستورالعمل شامل موارد زیر است:

- مطالعاتی که انجام آن‌ها به عنوان بخشی از فرایند قانونی ورود داروها به فهرست دارویی کشور از سوی شورای بررسی و تدوین داروها، به «شرکت دارویی» الزام می‌شود.

- مطالعاتی که انجام آن‌ها به عنوان بخشی از فرایند قانونی ثبت و اخذ مجوز ورود به بازار محصولات دارویی اعم از شیمیایی، بیولوژیک (شامل واکسن‌ها، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، فرآورده‌های خونی و ...)، ملزومات دارویی (با ملاحظات اختصاصی مربوطه) از سوی کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک) یا بر اساس ضوابط ابلاغی اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر - که از این پس با عنوان اداره کل دارو نامیده می‌شود - به شرکت دارویی الزام می‌شود. مصوبات مراجع قانونی یادشده، مبنای فعالیت گروه نظارت بر مطالعات بالینی در خصوص بررسی پرونده‌های مطالعات بالینی محصولات دارویی است.

به طور کلی اصول مطرح شده در این دستورالعمل در خصوص مطالعات هم‌ارزی زیستی (بیواکی والانسی) داروهای ژنریک، مطالعات PK/PD داروهای بیولوژیک و مطالعات بالینی داروهای طبیعی یا تجهیزات و ملزومات پزشکی نیز قابل تعمیم است و باید در انجام مطالعات مذکور، مبنای عمل قرار گیرد. در عین حال، ملاحظات خاص در خصوص این مطالعات تابع ضوابط ابلاغ شده توسط ادارات کل مربوطه است.

در تهیه این مجموعه تلاش شده است تا یک راهنمای کاربردی به عنوان مرجع برای پژوهشگران، شرکت‌های دارویی (به عنوان پشتیبان مالی) و سایر افرادی فراهم گردد که در پژوهش‌های کارآزمایی بالینی موضوع این راهنما در ایران فعالیت دارند. بدیهی است که به کارگیری استانداردهای یک مطالعه بالینی در مرحله اجرا، فرایندی پویا و در حال تغییر است و مستند حاضر نیز از این مهم مستثنا نمی‌باشد. چنانچه بیان شد، به منظور استفاده کاربردی از این راهنما سعی شده است تا نهایت اختصار رعایت گردد لذا توصیه می‌شود، خوانندگان محترم در صورت نیاز به منابع اصلی مراجعه فرمایند.

همچنین راهنمای اختصاصی سرفصل‌های مهم این مبحث نیز به طور جداگانه تهیه شده است که به منظور آشنایی بیشتر با جزئیات مربوط به هر مبحث می‌توان به آن‌ها مراجعه کرد.

معرفی گروه نظارت بر مطالعات بالینی

«گروه نظارت بر مطالعات بالینی» یکی از ادارات تابعه «اداره کل دارو» می‌باشد که وظیفه اصلی آن نظارت و ارزیابی پروتکل‌ها، گزارشات و پرونده‌های مربوط به مطالعات بالینی داروهای متقاضی ورود به فهرست

دارویی یا ثبت به منظور ورود به بازار دارویی کشور است. بازوی اجرایی «گروه نظارت بر مطالعات بالینی» را «کمیته مطالعات بالینی» و «شبکه داوران و ناظران مطالعات بالینی» تشکیل می‌دهند. اعضای کمیته مطالعات بالینی از بین اعضای هیأت علمی ستاد وزارت بهداشت، دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور و نیز نمایندگان ادارات تخصصی سازمان غذا و دارو، بر اساس تشخیص مدیر کل دارو تعیین می‌شوند. شبکه داوران و ناظران مطالعات بالینی، شبکه‌ای متشکل از بیش از ۹۰ نفر از متخصصین دانشگاهی در حیطه‌های مختلف علوم بالینی، اپیدمیولوژی و آمار زیستی است که به دعوت اداره کل دارو و با مکانیسم برون‌سپاری با گروه نظارت بر مطالعات بالینی، همکاری می‌نمایند.

مهم‌ترین وظایف «گروه نظارت بر مطالعات بالینی»

- ارزیابی پروتکل‌های مربوط به مطالعات بالینی فرآورده‌های دارویی موضوع این راهنما و پیگیری صدور مجوز شروع مطالعه (CTA) پس از تأیید نهایی پروتکل و مستندات همراه؛
- ارزیابی گزارشات میانی و گزارشات نهایی مطالعات بالینی (محتویات ماژول ۵ پرونده) فرآورده‌های دارویی موضوع این راهنما و اعلام نظر به شرکت دارویی/اداره تخصصی مربوطه؛
- ارزیابی پروتکل مربوط به مطالعات بالینی چندمرکزی بین‌المللی و پیگیری صدور مجوز شروع مطالعه (CTA) پس از تأیید نهایی پروتکل و مستندات همراه؛
- بازرسی GCP از نحوه انجام و مستندات کارآزمایی‌های بالینی در حال اجرا یا انجام شده فرآورده‌های دارویی موضوع این راهنما؛
- بررسی پرونده‌های مربوط به گزارشات دوره‌ای مربوط به ایمنی داروها (PSUR و PBRER) ارجاعی از سوی ادارات مرتبط؛
- بررسی پرونده‌های مربوط به درخواست تأمین، واردات و ترخیص داروهای پژوهشی (IMP) مورد نیاز شرکت‌های دارویی، مراکز تحقیقاتی و دانشگاه‌های علوم پزشکی سراسر کشور برای استفاده در کارآزمایی‌های بالینی.

مجوز انجام مطالعه بالینی (Clinical Trial Authorization – CTA)

مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA)، مجوزی است که توسط اداره کل دارو پس از تکمیل مدارک و تأیید پروتکل مطالعه (و ضوابط آن) از سوی کمیته مطالعات بالینی، برای پشتیبان مالی شرکت دارویی، برای انجام کارآزمایی بالینی صادر می‌شود. در صورتی که پشتیبان مالی (شرکت دارویی) اصلی در ایران مستقر نباشد، دفتر نمایندگی آن در داخل کشور باید درخواست صدور مجوز را ارائه نماید. برای انجام تمامی مطالعات بالینی، روی فرآورده‌های دارویی موضوع این راهنما، اخذ CTA قبل از اقدام به بیمارگیری و شروع مطالعه الزامی است.

- مستندات لازم برای ارائه به گروه نظارت بر مطالعات بالینی به منظور درخواست صدور CTA
- برای صدور CTA (مجوز انجام مطالعه بالینی) باید کلیه مدارک زیر توسط پشتیبان مالی (شرکت دارویی) به اداره کل دارو ارسال گردد:
- ۱- معرفی نامه نماینده مطالعات بالینی شرکت متقاضی (پزشک یا داروساز واجد شرایط)؛
 - ۲- خلاصه پروتکل مطالعه بالینی (Synopsis)؛
 - ۳- پروتکل مطالعه بالینی؛
 - ۴- یک نسخه از بروشور محقق (Investigator's Brochure)؛
 - ۵- رزومه (CV) محقق اصلی مطالعه؛
 - ۶- گواهی شرکت مجری اصلی در دوره‌های معتبر GCP (مدت اعتبار این گواهی حداکثر ۳ سال است)؛
 - ۷- تأییدیه کمیته/کمیته‌های اخلاق پزشکی؛
- «بر اساس دستورالعمل اجرای طرح‌ها و پایان‌نامه‌های چندمرکزی کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی در خصوص طرح‌هایی که در بیش از یک دانشگاه اجرا می‌شوند، تصویب طرح حداقل در ۲ کمیته سازمانی یا دانشگاهی از دو دانشگاه دخیل در اجرای طرح ضروری است. علاوه بر آن، موافقت تمام دانشگاه‌های محل اجرای تحقیق، برای انجام پژوهش الزامی خواهد بود».
- ۷- فرم رضایت آگاهانه بیمار، تأیید شده توسط کمیته/کمیته‌های اخلاق و راهنمای تکمیل آن (کلیه مستندات مورد استفاده در فرایند اخذ رضایت از قبیل پمفلت، بروشور، فیلم، تبلیغات و غیره باید ضمیمه پروتکل باشد)؛
 - ۸- فرم ثبت اطلاعات آزمودنی (Case Report Form-CRF)، همچنین کلیه راهنمای تکمیل و SOP های مرتبط در این خصوص ضمیمه گردد؛
 - ۹- سایر فرم‌ها شامل Subject identification form, Randomization master sheet, فرم ثبت عوارض جانبی داروها، ارزیابی، پیگیری‌ها و در شکل نهایی؛
 - ۱۰- گواهی تأییدیه GMP برای محصول مورد مطالعه؛
 - ۱۱- عکس فراورده‌های تست و کنترل برای مشخص شدن نحوه کورسازی؛
 - ۱۲- تصویر قرارداد بین پشتیبان مالی طرح و محقق اصلی یا شخصیت حقوقی مربوطه؛
 - ۱۳- تصویر قرارداد پشتیبان مالی طرح (شرکت دارویی) و ناظرین علمی و اجرایی یا شخصیت حقوقی مربوطه؛
 - ۱۴- اظهارنامه تقابل منافع (Conflict of Interest) محقق اصلی مطالعه و همکاران وی؛
 - ۱۵- بیمه‌نامه استاندارد آزمودنی‌های مطالعه توسط یکی از شرکت‌های بیمه‌گذار معتبر در کشور؛
 - ۱۶- مجوز Release سری ساخت داروی مورد استفاده در مطالعه بالینی؛

۱۷- کد ثبت مطالعه بالینی در پایگاه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT).

تدوین پروتکل کارآزمایی بالینی

پروتکل مطالعه بالینی توسط تیم اجرایی مطالعه، متشکل از مجری اصلی و همکاران اصلی وی و نمایندگان پشتیبان مالی مطالعه

(شرکت دارویی) تدوین می‌شود. ترکیب این گروه و مشارکت فعال اعضای آن در تدوین پروتکل، ضمن حفظ اصول علمی و استانداردهای پذیرفته شده انجام کارآزمایی‌های بالینی، ملاحظات مد نظر پشتیبان مطالعه (شرکت دارویی) را تضمین می‌نماید. شرکت دارویی پشتیبان مطالعه باید قبل از تدوین پروتکل، خلاصه‌ای از گزارشات تحقیقات انجام شده را روی داروی مورد مطالعه در اختیار مجری مطالعه قرار داده باشد، به طوری که مجریان کارآزمایی فرصت کافی برای اطلاع از مطالعات انجام شده قبلی و نیز آخرین وضعیت دارو از نظر ثبت آن در اداره کل دارو داشته باشند. به مستند اخیر «بروشور محقق» گفته می‌شود که نسخه‌ای از آن باید همراه با پروتکل مطالعه بالینی به اداره کل دارو ارائه گردد. پروتکل مطالعه بالینی که در فرمت نهایی به اداره کل دارو ارائه می‌شود، باید به تفکیک شامل بخش‌های زیر بوده و هر بخش با دقت و وضوح کامل نوشته شود:

۱- بخش اطلاعات اجرایی

■ صفحه عنوان:

- عنوان علمی مطالعه: در این صفحه نام علمی مطالعه به دو زبان فارسی و انگلیسی نوشته می‌شود.
- شماره ثبت کارآزمایی بالینی (نسخه نهایی پروتکل): در این قسمت شماره ثبت نهایی در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) و در صورت ثبت در سایر مراکز، ثبت مورد تأیید سازمان بهداشت جهانی نوشته می‌شود.

■ صفحه مشخصات پژوهشگران و پشتیبان مالی:

- گروه مشاوره و هدایت علمی مطالعه و مسئولیت‌های ایشان؛
- گروه پایش و مدیریت داده‌ها و مسئولیت‌های ایشان؛
- ممیز یا ممیزین انتصابی (Auditors)؛
- مشخصات پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی).

■ صفحه نقش‌ها و مسئولیت‌ها:

- نام، عنوان، آدرس و شماره تماس پژوهشگر یا پژوهشگران اصلی که مسئول اجرای مطالعه هستند، همچنین نام، آدرس و شماره تماس مؤسسات، آزمایشگاه‌های بالینی و سایر بخش‌های مرتبط با

مطالعه، همراه مشخصات سرپرست آن‌ها و دپارتمان‌های مربوطه و نوشتن نقش‌ها و مسئولیت‌های افراد در هر قسمت از مطالعه (حمایت مالی، اجرای مطالعه و غیره) در این بخش ذکر خواهد شد.

- در این بخش همچنین باید مشخصات کمیته اخلاق تأیید کننده مطالعه (دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقاتی محل انجام و کد اختصاصی کمیته اخلاق) ذکر شود.

■ اظهارنامه تقابل منافع (Declaration of Conflict of Interest):

وجود یا عدم وجود هر گونه ارتباط مالی و غیرمالی (به جز موضوع قرارداد انجام مطالعه بالینی موضوع پروتکل) بین شرکت دارویی/هولدینگ مربوطه و پژوهشگر اصلی یا هر یک از همکاران وی، باید به وضوح در پروتکل بیان گردد. چنانچه بعضی از پرسنل شرکت دارویی به عنوان همکار در مطالعه بالینی مشارکت دارند، اسامی و مشخصات آنان باید در این بخش آورده شود و سمت و نحوه رابطه آن‌ها با شرکت به وضوح قید گردد.

۲- بخش مقدمه

■ پیشینه مطالعه: به طور خلاصه در این بخش موارد زیر باید پوشش داده شود:

- بیان توجیهات، ضرورت و هدف از انجام مطالعه؛
- نام و خصوصیات فراورده (فراورده‌های مورد بررسی در بازوهای مختلف مطالعه؛
- خلاصه‌ای از یافته‌های پیش بالینی که اهمیت بالینی دارد (مانند اطلاعات مرتبط با فازهای قبلی مطالعه و ارزیابی توکسیسیته داروی مورد بررسی که در واقع خلاصه‌ای از مستند بروشور محقق است)؛
- مطالعات بالینی قبلی که با کارآزمایی بالینی مد نظر مرتبط هستند؛
- خلاصه‌ای از فواید و خطرات شناخته شده احتمالی فراورده دارویی مورد بررسی برای انسان (در صورت وجود)؛

- اطلاعات کامل مربوط به نحوه تجویز و مصرف دارو؛

- آدرس منابع و مآخذ مورد استفاده در تدوین پروتکل.

■ اهداف و فرضیات مطالعه: فرضیه و اهداف اصلی مطالعه بر اساس پیامدهای اولیه و ثانویه (اثربخشی ایمنی/...) مطالعه بیان می‌شوند.

- اهداف اولیه (Primary Objectives):

هدف (اهداف) اولیه در واقع دلیل اصلی انجام یک مطالعه توسط پژوهشگر است و در عنوان مطالعه نیز به این هدف (اهداف) اصلی اشاره شده است. هدف (اهداف) اولیه به طور مستقیم در محاسبه حجم نمونه مطالعه، استفاده می‌شود و حجم نمونه محاسبه شده برای یک مطالعه، باید به تعدادی باشد که مطالعه توان کافی برای رسیدن به یک نتیجه مشخص در مورد این هدف (اهداف) را دارا باشد.

- اهداف ثانویه (Secondary Objectives):

سایر اهداف قابل حصول بالقوه در یک مطالعه بالینی است که الزاماً مطالعه برای رسیدن به آن طراحی نشده است (و شاید مطالعه توان کافی برای نتیجه‌گیری نهایی در خصوص این موارد را نداشته باشد).
طراحی مطالعه (Study Design): در این بخش فاز و نحوه طراحی مطالعه بیان می‌شود (مثلاً مطالعه موازی، دو بازو، دوسوکور...) همچنین نوع مطالعه بر حسب هدف اصلی پژوهش (، non-inferiority superiority، equivalency) باید مشخص گردد.

۳- بخش روش مطالعه

- **جمعیت مورد مطالعه:** انتخاب صحیح جمعیت مورد مطالعه، تعریف و تعیین واضح و دقیق معیارهای ورود، عدم ورود یا خروج از مطالعه با ذکر جزئیات بیانگر اعتبار مطالعه است.
- **معیارهای ورود (Inclusion Criteria):** کلیه خصوصیات و مشخصاتی که یک آزمودنی را واجد شرایط شرکت در مطالعه می‌نمایند.
- **معیارهای عدم ورود (Exclusion Criteria):** کلیه خصوصیات و مشخصاتی که مانع ورود و شرکت یک نفر آزمودنی در مطالعه می‌شوند.
- **معیارهای خروج از مطالعه (Withdrawal Criteria):** مجموعه شرایطی است که آزمودنی در صورت کسب این شرایط در حین انجام مطالعه، واجد ادامه شرکت در مطالعه نبوده و از مطالعه خارج می‌شود.
- **مداخلات:** در بخش مداخلات باید مشخصات مداخله (به طور مثال شکل دارویی، شماره سری ساخت / Batch number، دوز مصرفی، مدت درمان و نحوه استفاده و...) به تفکیک گروه‌های مطالعه (مداخله و کنترل) به طور کامل توضیح داده شود.
- **پیامدهای مطالعه:**

- **پیامد اصلی (Primary Endpoint):** متغیر اصلی مورد اندازه‌گیری در کارآزمایی است که اندازه‌گیری آن، هدف اصلی مطالعه را تشکیل می‌دهد و حجم نمونه مطالعه نیز بر اساس آن محاسبه شده است، متغیر اصلی مطالعه می‌تواند بیش از یک متغیر باشد.

- **پیامد ثانویه (Secondary Endpoint):** متغیرهایی هستند که در کنار پیامد اصلی اندازه‌گیری خواهند شد تا در نتیجه‌گیری نهایی در مورد اثربخشی و عوارض دارو، کمک‌کننده باشند. پیامدهای اولیه و ثانویه کلینیکی و پاراکلینیکی در خصوص اثربخشی (efficacy) و همچنین بی‌ضرری دارو (safety)، باید به تفکیک و وضوح در این بخش آورده شوند.

■ **تغییر در مداخله:** در بسیاری از مطالعات از قبل پیش‌بینی می‌شود که در شرایطی خاص باید برای بعضی از بیماران تغییراتی در دوز دارو (یا در فرایندهای مداخله از قبل توصیف شده) ایجاد گردد. کلیه این شرایط پیش‌بینی شده باید در این بخش از پروتکل به طور کامل شرح داده شود. چنانچه این تغییرات پس

از صدور مجوز انجام مطالعه و در حین کارآزمایی ایجاد شود، باید از قبل به اطلاع پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی) و تأیید اداره کل دارو رسانده شود.

■ **قطع مداخله:** شرایطی که در آن بنا بر دلایلی در حین مطالعه، داروی بیمار قطع خواهد شد، توضیح داده می‌شود. همچنین باید به وضوح مشخص شود که مسئولیت قطع دارو و ادامه روند پیگیری با چه کسی (کسانی) خواهد بود.

■ **پایبندی بیماران (Adherence)** به پروتکل کارآزمایی و نحوه اندازه‌گیری آن: در یک مطالعه بالینی نیاز داریم که رفتار بیمار در خصوص اجرای پروتکل‌های درمانی را پایش نماییم. کلیه سازوکارهایی که در مطالعه لحاظ خواهند شد تا داده‌های مربوط به انجام دقیق پروتکل توسط بیمار جمع‌آوری گردد، باید به طور مشخص در این بخش آورده شود. همچنین باید به تقسیم‌بندی سطح Adherence و چگونگی استفاده از آن در پلان تحلیل آماری اشاره گردد.

■ **درمان‌های هم‌زمان:** در این بخش از پروتکل باید نحوه و میزان مصرف هم‌زمان داروها یا درمان‌های مجاز (و همچنین لیست کامل دارو و درمان‌های غیر مجاز) بیان گردد.

■ **رخداد نامطلوب جدی (SAE) یا واکنش‌های جانبی جدی (SADR):** نحوه ارزیابی، برخورد و مدیریت حادثه نامطلوب یا عارضه جانبی دارویی که با مرگ، بستری یا به طور کلی مسائل تهدیدکننده حیات آزمودنی در حین انجام مطالعه همراه باشد، در این بخش به وضوح بیان می‌شود.

■ **فلوچارت شرکت‌کنندگان در مطالعه:** تمامی آزمودنی‌ها طبق جدول زمان‌بندی در زمان‌های مشخص ارزیابی می‌شوند و در هر ویزیت اقدامات متناسب با آن ویزیت انجام می‌گیرد. ارائه کلیه موارد و طراحی‌های پیش‌گفت به طور شماتیک و در قالب فلوچارت یک صفحه‌ای در این قسمت از پروتکل، تصویر واضحی از پروتکل انجام مطالعه ایجاد نموده و فرایند بررسی و داوری را تسهیل می‌نماید. نمونه این فلوچارت در بخش پیوست‌های این راهنما موجود است.

■ **اقداماتی که در هر ویزیت صورت می‌گیرد:** کلیه اقدامات از پذیرش و غربالگری تا آخرین ویزیت بیماران متناسب با فلوچارت شرکت‌کنندگان در مطالعه، با ذکر جزئیات و به تفکیک هر ویزیت نوشته می‌شود.

■ **حجم نمونه:** نحوه محاسبه حجم نمونه، پارامترها و فرمولی که برای محاسبه حجم نمونه در نظر گرفته می‌شود، با وضوح کامل بیان می‌شود.

■ **فرایند بیمارگیری:** در این بخش از پروتکل باید چگونگی بیمارگیری و تمهیدات لازم برای رسیدن به حجم نمونه مد نظر آورده شود.

■ **روش تخصیص آزمودنی به گروه‌های مداخله:** چگونگی ایجاد توالی تصادفی (Random sequence generation): چگونگی انجام تخصیص تصادفی و فرایندهای Concealment در تخصیص تصادفی با جزئیات بیان گردد.

■ **کورسازی (Blinding - Masking):** در پروتکل باید مشخص شود که چه کسانی و با چه مکانیسمی،

از نوع داروی مصرفی بی اطلاع خواهند بود. استفاده صرف از عنوان یک سوکور، دوسوکور و... در این بخش کفایت نمی‌نماید.

۴- روش جمع‌آوری، مدیریت و تحلیل داده‌ها

مکانیسم‌ها و نرم افزارهای جمع‌آوری و ثبت داده‌ها و تدابیر امنیتی برای حفاظت از داده‌های ثبت شده، در این قسمت بیان می‌شود. به علاوه نحوه کنترل کیفیت داده‌ها، روش‌ها و فرمول‌های آنالیز داده‌ها متناسب با نوع مطالعه و حجم نمونه انتخاب شده، باید به طور کامل آورده شود.

■ **جمع‌آوری اطلاعات:** طرح جمع‌آوری کلیه اطلاعات پایه، پیگیری پیامدهای مطالعه، توصیف ابزارهای مختلف اندازه‌گیری پیامدهای مطالعه، توصیف پایایی و روایی ابزارهای مورد استفاده با ذکر منابع معتبر در این خصوص و همچنین پیش‌بینی‌های در نظر گرفته شده در مطالعه برای افزایش ماندگاری شرکت‌کنندگان در کارآزمایی در طی دوره‌های پیگیری و... باید با جزئیات کامل ذکر شود.

■ **مدیریت داده‌ها:** توضیح در خصوص چگونگی تکمیل CRF، مسئولیت تکمیل این فرم‌ها، چگونگی انتقال به بانک‌های اطلاعاتی، سازوکارهای اطمینان از صحت جمع‌آوری، کدگذاری، ورود داده‌ها، امنیت اطلاعات، ذخیره‌سازی و پشتیبان‌گیری، مشخص نمودن سطح دسترسی افراد به داده‌های جمع‌آوری شده، چگونگی مشخص شدن تغییرات در فرم‌های اطلاعاتی و... باید در این بخش به دقت توصیف گردد.

■ **آنالیز آماری:** کلیه اطلاعات آماری برای تحلیل پیامدهای اولیه و ثانویه، تحلیل‌های زیر گروه‌های مطالعه، مدل‌های آماری برای تطبیق اندازه‌های پایه، رویکرد اصلی مطالعه (intention to treat, per protocol, adherer only) و شیوه برخورد با داده‌های گم شده، حداقل اطلاعات لازم در این بخش است. به طور مشخص در مطالعاتی که طرح مطالعه خاص دارند (مانند cross-over, sequential design, factorial, equivalency, non-inferiority)، باید کلیه اطلاعات اساسی مرتبط با آن بخش به طور کامل ارائه گردد (به راهنمای مطالعات factorial/ non-inferiority مراجعه شود).

۵- روش پایش کارآزمایی (Monitoring)

■ **پایش داده‌ها:** در مورد نقش مانیتور، نحوه و تواتر مانیتور کردن فرایند انجام مطالعه از شروع تا انتهای مطالعه و نقش مانیتور در هر مرحله، مکانیسم گزارش دهی و نحوه دسترسی به گزارش مانیتور، Stopping guideline، اینکه چه کسانی می‌توانند خاتمه مطالعه را در شرایط خاص اعلام نمایند و سایر اطلاعات مربوط، در این بخش آورده شود.

■ **کمیته پایش داده‌ها (Data monitoring committee):** ترکیب کمیته پایش داده‌ها، نقش این کمیته، ساختار گزارش دهی این کمیته، مشخص کردن این موضوع است که آیا کمیته مستقل از پشتیبان مالی (شرکت

دارویی) است؟ اعلام تضاد منافع احتمالی، نحوه برگزاری جلسات، اخذ تصمیمات در این جلسه و ...، موضوعاتی هستند که باید توضیح داده شود.

- **تحلیل میانی (Interim Analysis):** توصیف هر گونه آنالیز میانی، چگونگی دسترسی به نتایج گزارشات میانی و راهنمای قطع مطالعه، در این قسمت بیان می‌شود.
- **آسیب‌ها (Harms):** طرح مطالعه برای جمع‌آوری، بررسی، گزارش، مدیریت رخدادهای نامطلوب (گزارشات موردی یا درخواست شده) و سایر اتفاقات نامطلوب در طی مطالعه بالینی، به طور کامل قید گردد.
- **ممیزی (Audit):** تواتر و شیوه انجام ممیزی‌های کارآزمایی، وجود استقلال یا عدم استقلال این ممیزی‌ها از پشتیبان مالی (شرکت دارویی) یا پژوهشگر مطالعه و ...، در این بخش باید مشخص گردد.

۶- ملاحظات اخلاقی و انتشار نتایج

- **تأییدیه کمیته اخلاق:** اطلاعات مربوط به اینکه پروتکل مطالعه و ضوابط آن، در کدام کمیته اخلاق پزشکی بررسی شده است، همچنین اطلاعات مربوط به اطمینان از حفظ اسرار بیماران و نحوه طراحی فرم رضایت آگاهانه، بروز هر گونه عوارض و ناراحتی‌ها، پرداخت غرامت و بیمه بیماران، در این قسمت باید ذکر شود.
- **رضایت‌نامه آگاهانه (Informed Consent Form):** فرایند کسب رضایت‌نامه آگاهانه از شرکت‌کنندگان (یا قیم قانونی ایشان) در مطالعه (چه کسی، چگونه و در چه شرایطی) باید توصیف گردد. در صورت نیاز مطالعه به اخذ رضایت جداگانه در خصوص استفاده از نمونه‌های بافتی، مایعات بدن و ... نیز باید شرح داده شود.
- **اصول محرمانگی:** در این قسمت باید چگونگی توجه و رعایت اصول محرمانگی در هنگام جمع‌آوری، اشتراک‌گذاری و نگهداری اطلاعات شخصی، قبل، حین و بعد از مطالعه اشاره گردد.
- **اصلاحیه‌های پروتکل (Protocol amendment):** پیش‌بینی مجریان کارآزمایی در مورد چگونگی اطلاع‌رسانی با دیگر حوزه‌های مرتبط، از قبیل کمیته اخلاق، مرکز ثبت کارآزمایی بالینی، سازمان غذا و دارو، سایر پژوهشگران و شرکت‌کنندگان در مطالعه؛ در صورت وجود تغییرات در طرح مطالعه، حجم نمونه، تغییر پیامدهای مطالعه و ...، باید به وضوح بیان گردد.
- **دسترسی به داده‌ها:** در پروتکل باید به وضوح بیان گردد که چه کسی (به طور ویژه محقق اصلی) امکان دسترسی به کل داده‌ها برای اطمینان از درستی داده یا نتایج اصلی مطالعه (به ویژه در مطالعات چند مرکزی) را دارد و مشخص شود که حق دسترسی به کل داده‌ها برای چه کسانی مهیاست.
- **حمایت‌های بعد از مطالعه:** اطلاعات این قسمت مشخص می‌کند که پیش‌بینی مجریان مطالعه برای پیگیری شرکت‌کنندگان در مطالعه و حمایت‌های بعد از پایان مطالعه، در ارتباط با عوارض جانبی احتمالی، روند درمانی و ... چگونه است.

■ **نحوه انتشار نتایج:** پیش‌بینی پژوهشگران و پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی) در انتشار نتایج کارآزمایی و چگونگی انتقال یافته‌ها به آزمودنی‌ها، متخصصین درمانی، جامعه و سایر استفاده‌کنندگان احتمالی از نتایج، در این بخش بیان می‌شود.

توجه: در خصوص مطالعات بالینی که در بیش از یک مرکز انجام می‌شوند (مطالعات چند مرکزی)، ملاحظات خاص مطالعات که در راهنمای مربوطه به آن‌ها اشاره شده است، باید مورد توجه قرار گیرد.

گزارش مطالعات بالینی

شرکت دارویی وظیفه دارد، در حین انجام مطالعه و پس از اختتام آن گزارشات مختلفی را برای اداره کل دارو ارسال نماید. این گزارشات را می‌توان به گروه‌های مختلف زیر تقسیم نمود:

- گزارش رخدادها/عوارض دارویی نامطلوب در حین انجام مطالعه بالینی؛
- گزارش پیشرفت مطالعه (Progress Report)،
- گزارش عدم شروع، تعلیق، پایان پیش از موعد مطالعه گزارش تحلیل میانی (Interim analysis)،
- گزارش نهایی مطالعه بالینی (Clinical Study Report).

شایان ذکر است، شرکت دارویی باید زمان شروع مطالعه، تعلیق یا خاتمه زودرس مطالعه را در اولین فرصت به اداره کل دارو اعلام نماید. همچنین، حسب درخواست اداره کل دارو، شرکت دارویی باید گزارش پیشرفت مطالعه تا زمان درخواست را به اداره کل دارو اعلام نماید.

گزارش رخدادها/عوارض دارویی نامطلوب شدید در حین انجام مطالعه بالینی

شرکت دارویی (پشتیبان مالی) باید تمام اطلاعات مربوط به گزارشات اولیه ایمنی داروهای تحت پژوهش (IMP)، اعم از داروی مورد مطالعه یا کنترل را از گزارشات و منابع علمی خارجی و داخلی جمع‌آوری و در پروتکل درج نماید. علاوه بر این، وقوع رخدادها یا عوارض دارویی نامطلوب در حین انجام مطالعه بالینی که تعاریف آن‌ها در زیر آورده شده است، نیز باید مطابق آنچه در این راهنما آمده است، گزارش شود.

۱- تعاریف

■ **رخداد نامطلوب (Adverse Event):** به هر رخداد ناخواسته و نامطلوب پزشکی که برای آزمودنی انسانی هم‌زمان با شرکت در یک مطالعه بالینی رخ دهد، رخداد نامطلوب (Adverse Event) گفته می‌شود. در این حالت، الزام بروز رخداد مورد نظر ارتباط علیتی با درمان مورد استفاده در مطالعه ندارد.

■ **واکنش دارویی نامطلوب (Adverse Drug Reaction):** بروز هر گونه واکنش نامطلوب دارویی برای

آزمودنی انسانی در طی مطالعه بالینی، به طوری که بین مصرف داروی مورد مطالعه یا داروی رفرانس، با بروز آن واکنش دارویی رابطه علیتی وجود داشته باشد، واکنش دارویی نامطلوب (Adverse Drug Reaction) گفته می‌شود. این تعریف در دو مقوله زیر دسته‌بندی می‌شود:

- در مطالعات مربوط به مورد داروهای ثبت نشده یا بررسی اندیکاسیون جدید برای یک دارو که هنوز دوز درمانی آن تعیین نشده است، به تمام پاسخ‌های نامطلوب و ناخواسته در برابر هر میزان (دوز) از داروی مصرفی، واکنش دارویی نامطلوب اطلاق می‌شود.
- در مطالعات مربوط به داروهای ثبت شده، به تمام پاسخ‌های نامطلوب و ناخواسته در برابر دوزهای معمول دارو که برای پروفیلاکسی، تشخیص یا درمان بیماری به کار می‌رود، واکنش دارویی نامطلوب اطلاق می‌شود.

■ **رخداد نامطلوب قابل پیش‌بینی (Expected Adverse Event):** رخدادی که بر اساس اطلاعات موجود در مستندات مربوط به دارو (بروشور محقق، راهنمای محصول و...) (بروز آن قابل پیش‌بینی بوده است).

■ **رخداد های نامطلوب شدید (Serious Adverse Event/Reaction):** به هر رخداد نامطلوبی که با هر دوز دارو به اتفاقات پزشکی زیر منجر گردد، رخداد نامطلوب شدید اطلاق می‌شود:

- به مرگ منجر شود.
- تهدیدکننده حیات بیمار باشد یا او را در موقعیتی قرار دهد که خطر مرگ داشته باشد.
- درمان آن به بستری طولانی مدت نیاز داشته باشد یا مدت بستری بودن فعلی بیمار را افزایش دهد.
- به یک ناتوانی یا نقص طولانی و اثرگذار منجر شود.
- به ناهنجاری یا نقص مادرزادی منجر شود.
- به موقعیتی منجر شود که به مداخله برای پیشگیری از مرگ یا ناتوانی نیاز داشته باشد.
- به موقعیتی منجر شود که محقق تشخیص یک موقعیت بالقوه خطرزا را داشته باشد.
- اعتیاد به دارو یا سوء مصرف دارو نیز می‌تواند یک رخداد نامطلوب شدید در نظر گرفته شود.

■ **واکنش های نامطلوب دارویی غیرمنتظره مشکوک (SUSARs):** واکنش دارویی نامطلوب شدیدی است که غیرمنتظره است و در مستندات مربوط به اطلاعات دارو (به عنوان مثال، بروشور محقق در مورد داروی تحقیقاتی و SmPC در مورد داروی رفرانس)، به مشخصات، ویژگی‌ها و شدت آن واکنش دارویی اشاره‌ای نشده باشد.

توضیح: در صورت نیاز به اطلاعات بیشتر در خصوص تعاریف مربوط به ایمنی دارو به راهنمای ICH E2A مراجعه شود.

۲- مسئولیت‌ها در قبال گزارش رخداد نامطلوب

■ وظایف مجری اصلی:

- در صورتی که رخداد نامطلوب شدید (SAE/R) به مرگ آزمودنی یا قرار گرفتن وی در معرض خطر مرگ منجر شده باشد، محقق باید فوراً و حداکثر ظرف ۲۴ ساعت از آگاه شدن نسبت به وقوع رخداد، موضوع را به طریق مقتضی (نمابر، پست الکترونیک و ...) به شرکت دارویی (پشتیبان مالی) و کمیته اخلاق اعلام نماید.

- در صورتی که رخداد نامطلوب شدید (SAE/R) به مرگ آزمودنی یا قرار گرفتن وی در معرض خطر مرگ منجر نشده باشد ولی باعث به خطر انداختن آزمودنی یا لزوم مداخله درمانی، جراحی به خاطر پیشگیری از تهدید زندگی وی شود، محقق باید به طور فوری و حداکثر ظرف ۷ روز تقویمی پس از آگاهی نسبت به بروز رخداد نامطلوب، موضوع را به شرکت دارویی (پشتیبان مالی) و کمیته اخلاق اعلام نماید.

- در ارتباط با تمامی رخداد‌های قابل پیش‌بینی برای داروی مورد مطالعه، به عنوان مثال واکنش‌های محل تزریق دارو، مجری به محض نیاز به خروج بیمار از مطالعه یا محرز شدن شیوع بالاتر از میزان انتظار باید موضوع را به شرکت دارویی و کمیته اخلاق اعلام نماید.

■ وظایف پشتیبان مالی (شرکت دارویی):

- در صورتی که SUSARs به مرگ منجر شود و تهدیدکننده زندگی بیمار باشد، شرکت دارویی (پشتیبان مالی) در کوتاه‌ترین زمان ممکن و حداکثر ۷ روز تقویمی پس از آگاهی نسبت به بروز SUSARs، باید موضوع را با استفاده از فرم (Suspect Adverse Reaction Report Form) CIOMS به کمیته اخلاق و مرجع تأییدکننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اعلام نماید. شرکت دارویی باید گزارش تکمیلی در خصوص ارتباط عارضه با داروهای مورد مطالعه را حداکثر ظرف ۱۵ روز تقویمی ارائه دهد.

- در صورتی که SUSARs به مرگ آزمودنی یا قرار گرفتن وی در معرض خطر مرگ منجر نشده باشد ولی باعث به خطر انداختن آزمودنی یا لزوم مداخله درمانی، جراحی به خاطر پیشگیری از تهدید زندگی وی شود، شرکت دارویی (پشتیبان مالی) باید در کوتاه‌ترین زمان ممکن و حداکثر ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی نسبت به بروز SUSARs، موضوع را با استفاده از فرم مخصوص (Suspect Adverse Reaction Report Form) CIOMS به کمیته اخلاق و مرجع تأییدکننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اعلام نماید. گزارش تکمیلی شرکت دارویی در خصوص ارتباط عارضه با داروهای مورد مطالعه نیز باید در کوتاه‌ترین زمان ممکن به مراجع یادشده، ارسال گردد.

- تمامی گزارشات مربوط به رخداد های نامطلوب شدید (SAE/R) و نتایج پیگیری های به عمل آمده، باید حداکثر ظرف ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی) از وقوع SAE/R، به اداره کل دارو اعلام گردد.

- در ارتباط با رخداد های قابل پیش بینی برای داروی مورد مطالعه، به عنوان مثال واکنش های محل تزریق دارو، چنانچه شدت یا دفعات تکرار عارضه به حدی باشد که موجب خروج بیمار از مطالعه گردد یا شیوع عارضه در بیماران شرکت کننده در مطالعه بیش از میزان انتظار باشد، شرکت دارویی باید موضوع را حداکثر ظرف ۱۵ روز تقویمی به مرجع تأیید کننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اعلام نماید.

- در پایان هر سال از شروع مطالعه بالینی، شرکت دارویی باید گزارش سالانه ایمنی دارو (Annual Safety Report) را به اداره کل دارو ارائه نماید.

- همچنین شرکت دارویی باید تمامی توصیه های تیم مطالعه در خصوص موارد مشاهده شده مبنی بر احتمال افزایش ریسک مطالعه برای آزمودنی ها را حداکثر ظرف ۱۵ روز تقویمی به مرجع تأیید کننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اعلام نماید.

■ گزارش واکنش های نامطلوب دارویی مشاهده شده در سایر کشورها در مطالعات بین المللی چندمرکزی

در مطالعات بین المللی چندمرکزی که ایران به عنوان یکی از کشورهای درگیر در انجام مطالعه است، نحوه اعلام گزارش عوارض دارویی مشاهده شده در سایر کشورهای همکار مطالعه، به شرح زیر است:

- گزارشات مربوط به رخداد های نامطلوب شدید از جمله SUSARs بسته به اینکه مطالعه Industry-Sponsored یا Investigator Initiated باشد، باید توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) یا محقق به کمیته اخلاق و مرجع تأیید کننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) به صورت دوره ای، حداقل هر شش ماه ارسال شود.

- گزارش سایر عوارض جانبی که ممکن است، خطرات ناشی از شرکت در مطالعه را برای آزمودنی ها را افزایش دهد، باید حداکثر ظرف ۱۵ روز تقویمی توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) یا محقق به کمیته اخلاق و مرجع تأیید کننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) ارسال شود.

- سایر گزارشات از جمله DSUR=Developing Safety Updated Report باید حداقل به صورت سالانه یا بر اساس فاصله زمانی مقرر شده، توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) یا محقق به کمیته اخلاق و مرجع تأیید کننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) ارسال شود. بدیهی است، نحوه گزارش عوارض دارویی مشاهده شده در بیماران ایرانی شرکت کننده در مطالعات

بین‌المللی چند مرکزی، تابع دستورالعمل مربوط به کارآزمایی‌های بالینی داخل کشور است. برای اطلاع بیشتر در خصوص نحوه گزارش رخدادهای نامطلوب توسط پشتیبان مالی/مجری اصلی به راهنمای نحوه گزارشات ایمنی (safety reports) در حین انجام مطالعه بالینی و جداول پیوست این راهنما مراجعه شود.

گزارش تحلیل میانی مطالعه بالینی (Interim analysis)

تحلیل میانی (Interim analysis) به هر گونه تحلیل داده‌ها قبل از اتمام فرایند بیمارگیری در مطالعات، گفته می‌شود. دغدغه اصلی این گزارش، صیانت از ایمنی شرکت‌کنندگان در مطالعه (اطمینان از بی‌خطری در ادامه مطالعه بالینی) یا کشف زودرس اثربخشی (در نتیجه پایان زودرس مطالعه بالینی) است. نکته مهم که توجه بدان اهمیت فراوان دارد، از قبل مشخص بودن (preplanned) اهداف تحلیل میانی، تناسب و زمان انجام این تحلیل، مدل تحلیل داده‌ها و تطبیق‌های لازم برای تکرار آزمون‌های آماری، تعیین آستانه‌های تصمیم‌گیری، چگونگی تصمیم‌گیری (ترکیب کمیته تصمیم‌گیرنده و چگونگی تصمیم‌گیری) و زمان ارائه گزارش یافته‌های تحلیل میانی در پروتکل مورد تأیید اداره کل داروست.

گزارش نهایی مطالعه بالینی (Clinical Study Report – CSR)

گزارش مطالعه بالینی در واقع یک مستند علمی و متدولوژیک شامل کلیه جزئیات در طراحی، انجام و تحلیل یک کارآزمایی بالینی است. گزارش مطالعه بالینی باید به طور مستقل و کاملاً گویا ارائه شده و دارای اجزای زیر باشد:

۱- صفحه عنوان

صفحه عنوان شامل موارد زیر است:

- عنوان مطالعه؛
- نام، آدرس و مشخصات تماس پشتیبان مالی (شرکت دارویی) به طور کامل؛
- کد شناسایی پروتکل؛
- تاریخ شروع بیمارگیری (اولین بیماری که وارد مطالعه شده است)؛
- تاریخ قطع مطالعه (در صورتی که اتفاق افتاده باشد)؛
- نام، نام خانوادگی، اطلاعات کامل شخصی و سازمانی، اطلاعات دقیق تماس و ایمیل پژوهشگران اصلی و کلیه همکاران مطالعه با مشخص بودن وظایف و مسئولیت‌های هر یک از ایشان؛
- نام، نام خانوادگی، اطلاعات کامل شخصی و سازمانی، اطلاعات دقیق تماس و ایمیل نماینده پشتیبان مالی (شرکت دارویی) برای تماس و پرسش‌های احتمالی در هنگام کارشناسی نتایج مطالعه بالینی؛

- اطلاعات و مکاتبات اداری مربوط به گزارشات قبلی در صورت وجود.

۲- خلاصه گزارش

در بخش ضmann گزارش، در این خصوص توضیح داده شده است.

۳- فهرست مطالب

فهرست کلیه مطالب با صفحات هر یک از آن‌ها در این بخش آورده شود.

۴- صفحه اختصارات

کلیه اختصارات استفاده شده در سراسر گزارش حتماً باید در این جدول نوشته شده باشد (جدولی شامل دو ستون مربوط به اختصار و ستون مربوط به شکل کامل کلمات).

۵- صفحه تعاریف

در صورتی که مفاهیم استفاده شده در گزارش مطالعه بالینی به تعریف دقیق‌تر نیاز دارند، باید در این بخش تعریف آن به طور کامل نوشته شود؛ به طوری که کارشناسی طرح سریع‌تر قابل انجام باشد.

۶- ملاحظات اخلاقی

- نام کمیته اخلاق تأییدکننده مطالعه، مجوز مربوطه به همراه کد اختصاصی کمیته اخلاق؛
- باید در گزارش به وضوح اظهار گردد که این مطالعه با توجه به اصول اخلاق در پژوهش انجام شده است؛

- چگونگی اخذ رضایت آگاهانه بیان شود و نمونه‌ای از رضایت‌نامه آگاهانه و سایر مستندات در بیمارگیری، باید در این بخش آورده شود.

۷- پژوهشگران و ساختار اجرایی مطالعه

اسامی و اطلاعات دقیق مجری اصلی و همکاران، مدیر اجرایی مطالعه، فرد مسئول پایش مطالعه، مشاور متدولوژی و آمار و ...، باید به طور دقیق و به اختصار نقش و وظایف ایشان مشخص گردد.

۸- مقدمه

در قسمت مقدمه حداکثر در ۲-۳ صفحه باید دلایل اصلی انجام مطالعه، ملاحظات خاص این پژوهش و شواهد موجود در پشتیبانی از طرح مطالعه، انتخاب جمعیت، نحوه مداخله و ... قید گردد.

۹- اهداف مطالعه

فرضیه و اهداف اصلی مطالعه بر اساس پیامدهای اولیه و ثانویه (اثر بخشی/ ایمنی/...) مطالعه ذکر می‌شوند.

- اهداف اولیه: در واقع دلیل اصلی انجام مطالعه توسط پژوهشگر مشخص می‌شود.

- اهداف ثانویه: سایر اهداف قابل حصول در یک مطالعه بالینی است که الزاماً مطالعه برای رسیدن به آن

طراحی نشده است (و مطالعه شاید توان کافی برای نتیجه‌نهایی در خصوص این موارد را نداشته باشد).

۱۰- روش‌شناسی مطالعه

■ توصیف کلی مطالعه:

توصیف دقیق و خلاصه از شیوه کلی انجام مطالعه در این بخش ذکر گردد. این توصیف اولیه باید شامل دارو یا درمان استفاده شده (با جزئیات دارو، دوز درمانی، شکل دارو و تجویز و ...)، جمعیت مورد مطالعه، تعداد شرکت‌کنندگان، کورسازی (توصیف هر یک، در صورت چندسوکور بودن)، وجود گروه مقایسه پلاسبو یا کنترل فعال، طرح مطالعه (موازی، متقاطع، فاکتوریال - مطالعه superiority, non-inferiority, equivalency)، شیوه راندومیزاسیون، تخصیص به گروه‌های درمانی، دوره‌های پیگیری، معیارهای خروج در صورت عدم رعایت پروتکل (Withdrawal criteria) و ... باشد.

■ طرح مطالعه و دلایل انتخاب گروه کنترل:

در این بخش باید طرح مطالعه آورده شود و به دقت، دلایل انتخاب گروه‌های مقایسه ذکر گردد. باید توجه کرد که با توجه به طرح مطالعه (موازی: مقایسه با پلاسبو یا گروه کنترل فعال، گروه‌های مطالعاتی دوزهای مختلف، مطالعات متقاطع، مطالعات فاکتوریال و ...) باید دلایل متناسب با هر نوع طرح مطالعه، مثلاً دلایل استفاده از پلاسبو، دوزهای مختلف، عدم وجود carry-over effect، وجود تداخل دارویی و ... به دقت نوشته شده باشد.

■ شرایط جمعیت مورد مطالعه:

- معیارهای ورود به مطالعه (Inclusion criteria): چه افرادی بر اساس چه شرایطی واجد ورود به مطالعه بوده‌اند.

- معیارهای عدم ورود به مطالعه (Exclusion criteria): چه افرادی از موارد شمول فوق، به دلایل مختلف وارد مطالعه نشده‌اند (دلایل ایمنی، اجرایی).

- معیارهای خروج از مطالعه (Withdrawal / removal criteria): چه افرادی و به چه دلایلی بعد از تخصیص گروه درمانی، از مطالعه کنار گذاشته شده‌اند. نکته مهم، تطابق کامل این معیارها با معیارهای ادعا شده در پروتکل مطالعه است. در صورت هر گونه ناهمخوانی و تغییر در پروتکل تأیید شده، باید ضمن توضیح کامل دلایل در متن گزارش، مستندات و مکاتبات مربوطه شامل اعلام رسمی موضوع به اداره کل دارو و کمیته اخلاق تأییدکننده مطالعه، نیز همراه با گزارش ارائه گردد.

■ مداخلات:

- توصیف دقیق مداخلات درمانی، تشخیصی و ... باید به تفکیک گروه‌های مداخله نوشته شود.
- در خصوص مداخلات دارویی یا وسایل پزشکی، باید محصول مورد پژوهش از کلیه جنبه‌های فیزیکی، شیمیایی، فارماسوتیکال به طور کامل ولی خلاصه، توصیف گردد.
- پژوهشگران باید شیوه تخصیص شرکت‌کنندگان به گروه‌های درمانی را به دقت توصیف نمایند (این

- توصیف باید جامع و مانع باشد، به طوری که با مطالعه آن بتوان فرایندهای انجام شده را مجدداً تکرار نمود).
- در صورت مطالعه دوزهای مختلف دارویی، باید محدوده دوزهای تجویز شده در گروه‌های مختلف به دقت بیان گردد و دلایل انتخاب دوزهای مختلف دارو نوشته شود.
- فرایند کورسازی به وضوح، توصیف گردد و از نوشتن یک سوکور یا دوسوکور و ... به تنهایی اجتناب شود.
- درمان‌های قبلی، درمان‌های مجاز و غیرمجاز در طی مطالعه برای شرکت‌کنندگان، توصیف شود.
- معیارهای پایبندی بیماران به درمان در مطالعه مشخص شود.

■ پیامدهای اثربخشی و ایمنی مطالعه:

در این قسمت، کلیه اطلاعات مرتبط با پیامدهای اولیه و ثانویه مرتبط به اثربخشی، ایمنی، ایمنی زایی یا تحمل‌پذیری (به تفکیک هر گروه) بیان می‌گردد. نحوه اندازه‌گیری، فرد اندازه‌گیری‌کننده، وسیله‌های اندازه‌گیری، زمان‌های مختلف اندازه‌گیری، اعتبار (روایی و پایایی ابزارهای مورد استفاده) و هر گونه موضوع مرتبط باید بیان گردد.

۱۱- مدیریت داده‌ها

سیستم‌های تضمین کیفیت و کنترل کیفی، برای اطمینان از کیفیت مناسب جمع‌آوری، ذخیره‌سازی، تحلیل و انتشار داده‌ها، در این بخش در قالب مدیریت داده‌ها بیان خواهد شد. چگونگی مستندسازی، تدوین بانک اطلاعاتی، سطوح دسترسی به داده‌ها، چگونگی انتقال داده‌ها، پشتیبان، تمیز کردن داده‌ها، اطلاع از تغییرات احتمالی در بانک اطلاعاتی، دنبال نمودن تغییرات احتمالی، SOP های مختلف مدیریت داده‌ها و ...، باید به صورت جامع و مانع توصیف گردد. اگر برای این منظور با فرد یا سازمان خاصی قرارداد همکاری بسته شده است، استانداردها و گواهی‌های لازم این فرد/سازمان ارائه شود.

■ شیوه‌های آماری، مدل تحلیل و حجم نمونه:

این بخش از گزارش تأکید بر شیوه‌های توصیف، مقایسه، تحلیل و استفاده از مدل‌های آماری دارد که قبل از شروع طرح از پیش تعیین شده باشد (و نه شیوه‌هایی که بنا بر شرایط از آن استفاده شده است). رویکرد تحلیل آماری (Intention to treat, per protocol, adherer only) باید ذکر گردد.

■ تعیین حجم نمونه:

حجم نمونه محاسبه شده در پروتکل (که قبلاً به تأیید رسیده است و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت شده است)، در این قسمت ذکر می‌گردد. دلایل محاسبه این حجم نمونه شامل سطح معنی داری، توان آزمون، مدل آماری انتخاب شده برای تعیین حجم نمونه، اختلاف‌های مهم بالینی در نظر گرفته شده، به عنوان اجزای اصلی مورد اشاره در اینجاست.

توجه: در صورتی که مطالعه مورد نظر با رویکرد (Non-inferiority, equivalency) باشد، باید

ملاحظات خاص مندرج در بخش مربوطه لحاظ شود.

■ تغییرات در اجرای مطالعه و پیش‌بینی‌های انجام گرفته قبلی:

هر گونه تغییر در طرح مطالعه (تعداد گروه‌ها، نوع مداخله، مدت زمان پیگیری، پیامدهای مورد مطالعه، شیوه تحلیل داده‌ها و ...) باید توصیف شود. نوع تغییر، شیوه جدید، زمان تغییر، مسئول انجام تغییرات، دلایل این تغییرات و ...، حداقل نکات لازم برای نگارش این بخش می‌باشند. همچنین ارائه مستندات اعلام تغییرات به مراجع قانونی و ثبت این تغییرات در زمان مناسب در پروتکل ثبت شده در مرکز کارآزمایی بالینی ایران، نیز الزامی است.

■ فلوچارت شرکت‌کنندگان در مراحل مختلف مطالعه:

باید تصویری واضح، از چگونگی ورود بیماران، تخصیص درمان، پیگیری، خروج و دلایل خروج یا عدم تکمیل فرایند پیگیری و ... افراد شرکت‌کننده در مطالعه، ارائه شود. یک فلوچارت، به تکمیل این بخش بسیار کمک می‌کند.

■ انحراف از پروتکل:

تمام انحرافات مهم مرتبط به معیارهای ورود و عدم ورود، اجرای مطالعه، ارزیابی شرکت‌کنندگان در مطالعه و ... باید توصیف شود. این انحرافات باید بر اساس گروه‌های مطالعه، مراکز بیمارگیری تقسیم‌بندی شود:

- چه افرادی وارد مطالعه شدند که معیارهای صحیح را نداشتند.
- چه کسانی واجد شرایط خروج (withdrawal) بوده‌اند که از مطالعه خارج نشده‌اند.
- چه دسته‌ای از افراد، مداخله را دقیقاً مطابق پروتکل دریافت نکرده‌اند (دوز دارو، مدت درمان و ...).
- چه گروهی از شرکت‌کنندگان، درمان هم‌زمان با داروهای غیر مجاز داشته‌اند.
- اطلاعات این گونه بیماران باید به صورت «انفرادی» در بخش ضمیمه به تفکیک گروه مداخله و مرکز بیمارگیری، آورده شود.

■ ارزیابی اثربخشی

■ داده‌های تحلیل شده:

باید به طور دقیق مشخص شود که داده‌های چه گروه‌هایی از شرکت‌کنندگان در نهایت در هر گروه تحلیل شده‌اند. مثلاً کل افرادی که یک درمان خاص را گرفته‌اند، کسانی که درصدی از پایداری به درمان را داشته‌اند یا تمام دوره‌های اندازه‌گیری را حضور داشته‌اند یا در درصدی از اندازه‌گیری‌ها را حضور داشته‌اند.

■ مشخصات دموگرافیک و دیگر خصوصیات پایه‌ای شرکت‌کنندگان در مطالعه:

اطلاعات گروهی دموگرافیک و خصوصیات پایه‌ای شرکت‌کنندگان در مطالعه که به عنوان یک فاکتور تأثیرگذار بر پیامد مطالعه می‌باشند، در یک جدول به تفکیک گروه‌های مورد مقایسه باید لیست و نمایش داده شوند.

■ اندازه‌گیری میزان پایداری به درمان توسط آزمودنی‌ها:

هر گونه راهکاری همانند استفاده از پرسشنامه، اندازه‌گیری سطح دارو، سطح متابولیت‌های دارو در بدن و ...

که به عنوان ابزاری برای سنجش پایداری بیمار در نظر گرفته شده باشد، در این قسمت قید گردد.

۱۲- تحلیل یافته‌های مطالعه

کلیه پیامدهای اولیه و ثانویه اثربخشی ایمنی، باید تحلیل شود. توصیف صحیح یافته‌ها (با توجه به نوع متغیر و توزیع آن)، تحلیل مناسب (بر اساس مدل تحلیل پروتکل تأیید شده)، تحلیل زیرگروه‌ها، تطبیق (Adjustment) اندازه اثر با توجه به کوواریت‌های موجود، چگونگی برخورد با داده‌های گمشده (missing data)، تحلیل‌های میانی و گزارش کمیته پایش مطالعه بالینی، باید در این بخش آورده شود.

■ ملاحظات خاص گزارش مطالعات چند مرکزی:

- گرچه هدف اصلی مطالعات چندمرکزی، نتیجه کلی به دست آمده از کلیه مراکز است، باید یافته‌های مراکز به تفکیک نیز ارائه شود و هر گونه تفاوت نتایج در مراکز مختلف (تداخل اثر-مرکز)، بررسی و تحلیل گردد.

- همواره پژوهشگران باید در خصوص مقایسه‌های متعدد/پیامدهای متعدد (multiplicity) و افزایش خطای نوع اول، آگاه بوده و برخورد صحیح با مصادیق آن، داشته باشند.

- تحلیل زیرگروه‌های مطالعه فقط در صورتی انجام گردد که حجم نمونه مطالعه و توزیع آن در زیر گروه‌های مختلف، امکان انجام تحلیل صحیح را به پژوهشگران می‌دهد.

- در خصوص مطالعات با اهداف Non-inferiority/Equivalency، رویکرد کاملاً متفاوت در تحلیل و گزارش یافته‌ها باید مورد توجه قرار گیرد (به راهنمای مربوط به این مطالعات رجوع شود).

■ جداول داده‌های پاسخ انفرادی:

علاوه بر جداول و گراف‌های داده‌های جمعی، برخی اوقات نیاز است که کلیه داده‌های پاسخ‌های فردی، در جداول مخصوص ارائه شود. این موارد در صورت لزوم توسط اداره کل دارو اعلام خواهد شد.

■ دوز دارو، غلظت دارو و ارتباط با پاسخ فرد:

هنگامی که دوز دارو برای هر بیمار متفاوت است، باید در جدولی اسامی بیماران و دوز مصرف شده و پاسخ درمانی هر یک از ایشان، در بخش ضمیمه (داده‌های انفرادی افراد) آورده شود. همچنین غلظت دارویی (در صورت امکان) باید به همین ترتیب لیست گردد. (اطلاعات دقیق‌تر در خصوص مطالعات dose-response در گایدلاین‌های ICH با عنوان dose-response information to support drug registration قابل دسترسی است)

■ تداخل‌های دارو-دارو و دارو-بیماری:

هر گونه ارتباط و تداخل (interaction) بین پاسخ آزمودنی و درمان‌های هم‌زمان، یا بین پاسخ درمانی و بیماری‌های قبلی زمینه‌ای، باید به طور مشخص گزارش گردد.

■ نمایش گرافیکی اطلاعات فردی:

گرچه لیست نمودن اطلاعات فردی در جدول ضمیمه انجام شده است، برخی اوقات به تصویر کشیدن پروفایل فردی در قالب گراف تغییرات یک پارامتر خاص در طی زمان، می‌تواند اطلاعات بیشتری را برای ارزیابی مطالعه در اختیار قرار دهد.

■ نتیجه‌گیری اثربخشی:

در نهایت با توجه به مجموعه اطلاعات فوق، باید نتیجه‌گیری کلی مطالعه در خصوص اثربخشی به صورت واضح نوشته شود.

■ ارزیابی‌های ایمنی:

نتیجه‌گیری کلی در خصوص ایمنی محصول پژوهشی بخصوص با توجه به رخدادهایی که باعث تغییر در دوز دارو، یا باعث استفاده از داروهای دیگر، ترک مطالعه یا هر گونه رخداد نامطلوب شدیدی شده باشد، باید در این بخش نوشته شود. توجه به نتایج بالینی شرکت‌کنندگان گروه‌های در معرض خطر، همانند کودکان، زنان باردار، افراد مسن و ... باید در این نتیجه‌گیری لحاظ شده باشد.

۱۳- بحث و نتیجه‌گیری نهایی

نتیجه کلی مطالعه با توجه به نتایج اثربخشی و ایمنی مطالعه و با در نظر گرفتن خطرات و منافع دارو باید در این بخش به صورت خلاصه (بدون تکرار مجدد نتایج)، به طور واضح و مبرهن با جملاتی دقیق بیان گردد. یافته‌ها و نتایج موجود باید حتماً با توجه به مجموعه شواهد معتبر جهانی (به طور مشخص، مقالات متاآنالیز و مرورهای نظام‌مند، گایدلاین‌های بالینی معتبر بین‌المللی و ملی، گزارش ارزیابی‌های فارماکو اکونومی، و نه صرفاً مطالعات انتخابی توسط پژوهشگر) مورد بحث قرار گیرد.

۱۴- بخش جداول، نمودارها و تصاویر

بسیاری از مطالبی که در متن آورده نمی‌شوند یا به ارائه تصویر بهتر علاوه بر نگارش در متن نیاز دارند، باید به صورت جداول ساده، مقاطع، نمودارها و تصاویر در این بخش آورده شوند. مهم‌ترین موضوعاتی که در این قسمت به آن پرداخته می‌شود، عبارت‌اند از:

- اطلاعات دموگرافیک و داده‌های پایه؛
- جداول و نمودارهای خلاصه نتایج اثربخشی؛
- جداول و نمودارهای خلاصه نتایج ایمنی؛
- نمایش رخدادهای نامطلوب؛

- لیست مرگ یا سایر رخداد‌های نامطلوب شدید و غیر منتظره؛
- توصیف کامل مرگ یا سایر رخداد‌های نامطلوب شدید؛
- لیست مقادیر آزمایشگاهی غیرطبیعی (داده‌های فردی).

۱۵- منابع مورد استفاده

لیست منابع کلیه مقالات و مستندات مورد استفاده در گزارش مطالعه بالینی باید در این بخش آورده شود (توصیه می‌گردد که از نرم‌افزارهای مدیریت رفرنس و منابع همانند EndNote استفاده شود). ضمناً در صورتی که به‌طور مشخص، مقاله یا مستندی لازم به بررسی است، کپی آن در بخش ضمیمه به‌صورت متن کامل پیوست گردد.

۱۶- ضمائم گزارش

کلیه ضمائم مورد اشاره در متن در این بخش آورده می‌شود. مهم‌ترین بخش‌هایی که در ضمیمه گزارش بالینی مورد نیاز است، عبارت‌اند از:

- آخرین پروتکل مورد تأیید مطالعه، اصلاحیات صورت گرفته و نامه تأیید آن از سوی اداره کل دارو؛
- خلاصه گزارش نهایی مطالعه (Synopsis): فرمت مربوطه در بخش پیوست‌های این راهنما موجود است؛
- یک نسخه از CRF؛
- تأییدیه کمیته اخلاق درخصوص طرح‌هایی که در بیش از یک دانشگاه اجرا می‌شوند. تصویب طرح در حداقل دو کمیته (سازمانی یا دانشگاهی) از دو دانشگاه دخیل در اجرای طرح است؛ ضمن اینکه در مورد طرح‌هایی که در یک دانشگاه تصویب و در دانشگاه‌های دیگر اجرا می‌شوند، موافقت دانشگاه‌های محل اجرای تحقیق، برای انجام پژوهش ضروری است؛
- لیست کلیه پژوهشگران (اصلی و همکار)، مشاورین متدولوژی، آمار، کمیته علمی راهبردی مطالعه و ... به همراه CV خلاصه (در حد یک یا دو صفحه) از ایشان؛
- تأییدیه پژوهشگر اصلی مبنی بر پذیرش مسئولیت انجام مطالعه، گزارش و نتایج حاصل از مطالعه با درج مهر و امضا و تاریخ؛
- تأییدیه (همراه مهر و امضا و تاریخ) کلیه همکاران و مشاورین طرح، که نام ایشان در صفحه همکاران طرح در گزارش نهایی آورده شده است، مبنی بر مشارکت و تأیید مطالب ارائه شده؛
- گواهی ممیزی (Audit) در صورت تعیین فردی به عنوان ممیز (Audit) از سوی پشتیبان مالی (شرکت دارویی)؛
- گواهی Monitor در صورت تعیین فردی به عنوان Monitor از سوی پشتیبان مالی (شرکت دارویی)؛

- کلیه انتشارات (مقالات علمی، خلاصه سمینار، گزارشات و...) که از نتایج مطالعه حاصل شده است؛
 - اطلاعات بیمارانی که:
 - دوره پیگیری را به هر دلیلی تکمیل نکرده‌اند.
 - انحراف از پروتکل داشته‌اند.
 - به هر دلیلی از تحلیل اثربخشی کنار گذاشته شده‌اند.
 - دچار عوارض نامطلوب شدید شده‌اند (به همراه CRF مربوط به ایشان).
- توجه: در خصوص مطالعات بالینی که در بیش از یک مرکز انجام می‌شوند (مطالعات چند مرکزی)، ملاحظات خاص تهیه این گزارشات که در راهنمای مربوطه به آن‌ها اشاره شده است، باید مورد توجه قرار گیرد.

وظایف پشتیبان مالی شرکت دارویی در فرایند انجام مطالعات بالینی

پس از اعلام رأی مرجع قانونی به شرکت دارویی مبنی بر لزوم انجام کارآزمایی بالینی در مورد داروی مورد نظر، شرکت دارویی باید کمیته علمی - اجرایی انجام مطالعه را با ترکیبی از منابع انسانی در اختیار یا با به کارگیری اعضای هیأت علمی مستقل دانشگاه‌ها گروهی را تشکیل دهد. مهم‌ترین وظایف پشتیبان مالی شرکت دارویی در کارآزمایی بالینی، عبارت‌اند از:

۱- طراحی کارآزمایی بالینی

- تعیین فرد مسئول مطالعه بالینی؛
- انتخاب محقق اصلی؛
- تشکیل تیم تحقیق واجد صلاحیت؛
- مدیریت کلیه مسائل مالی؛
- تقسیم مسئولیت‌ها.

۲- اخذ مجوزهای لازم

- اخذ تأییدیه کمیته (کمیته‌های) اخلاق؛
- درخواست مجوز انجام کارآزمایی بالینی (CTA) از اداره کل دارو.

۳- مدیریت کارآزمایی بالینی

- فراهمی کلیه اطلاعات پشتیبان برای مطالعه بالینی؛
- تأمین و مدیریت محصول پژوهشی؛
- تأمین، بسته‌بندی، Labelling و کدگذاری محصول پژوهشی؛
- مدیریت پروژه، مدیریت داده؛

- پابندی کامل به پروتکل و ضمایم تأیید شده؛
- تضمین و کنترل کیفیت انجام مطالعه؛
- فراهمی دسترسی به مستندات متناسب با وظایف و مسئولیت‌های هر یک از افراد ذی‌صلاح در طی مطالعه (مراجع قانونی، پژوهشگران و شرکت‌کنندگان)؛
- پایش (مانیتورینگ) مطالعه بالینی؛
- ممیزی (AUDIT) مطالعه بالینی؛
- آرشیو مستندات فیزیکی مطالعه حداقل به مدت ۵ سال و نگهداری نسخه الکترونیکی مستندات به مدت نامحدود.

۴- جبران خسارت و بیمه آزمودنی

پشتیبان مالی قبل از آغاز مطالعه موظف است تا بر اساس قوانین کشوری کلیه آزمودنی‌های مطالعه را از طریق یک بیمه‌گذار مورد تأیید بیمه مرکزی جمهوری اسلامی ایران، تحت پوشش بیمه آزمودنی قرار دهد و مستندات آن را به هنگام درخواست CTA به گروه نظارت بر مطالعات بالینی ارائه دهد.

۵- گزارشات به مراجع قانونی

- اطلاعات Safety مربوط به کارآزمایی بالینی؛
- گزارش ایمنی در مطالعه بالینی؛
- اعلام به موقع پایان زودرس یا تعلیق کارآزمایی بالینی؛
- گزارشات میانی و نهایی کارآزمایی بالینی.

۶- ارتباط با سازمان پژوهشی طرف قرارداد (Contract Research Organization)

اگر پشتیبان مالی انجام کلیه فرایندهای انجام مطالعه بالینی یا قسمتی از آن را از طریق برون‌سپاری به یک سازمان یا مرکز پژوهشی تفویض نموده است، باید مستندات این تفویض وظایف را به‌طور رسمی مکتوب نماید. بدیهی است که پذیرش مسئولیت نهایی کیفیت، درستی و تمامیت مطالعه و همچنین ارائه مستندات مربوطه از نظر اداره کل نظارت بر دارو، بر عهده پشتیبان مالی مطالعه است.

۷- وظایف پشتیبان مالی در مطالعات چند مرکزی

- پشتیبان مالی باید مطمئن باشد که پژوهشگران در مراکز مختلف به‌طور دقیق و یکسان به پروتکل تصویب شده پایبند می‌باشند. بدین منظور کلیه دستورالعمل‌ها، راهنماها و آموزش‌های لازم توسط اسپانسر تهیه و در اختیار ایشان گذاشته می‌شود. در طی مطالعه نیز کلیه هماهنگی‌های لازم با تمام پژوهشگران توسط پشتیبان مالی انجام خواهد شد.
- در مطالعات چندمرکزی، پشتیبان مالی وظیفه دارد، حداقل تأییدیه دو کمیته اخلاق مرتبط را اخذ نماید. علاوه بر آن کسب موافقت تمامی دانشگاه‌های محل انجام تحقیق برای انجام کارآزمایی،

ضروری است.

وظایف مجری اصلی (Principle Investigator) در انجام کارآزمایی بالینی

یادآوری می‌گردد، در این راهنما از واژه‌های مجری اصلی و محقق به صورت معادل یکدیگر استفاده شده است.

۱- مراقبت‌های پزشکی از شرکت‌کنندگان در مطالعه

- مجری اصلی باید در طی مطالعه، مسئولیت اصلی تمام مراقبت‌های پزشکی از آزمودنی‌ها را بر عهده بگیرد.
- مجری اصلی باید در طی مطالعه، کلیه ملاحظات ایمنی شرکت‌کنندگان در مطالعه را رعایت نماید.
- مجری اصلی یا همکاران وی باید در طی مطالعه، کلیه خدمات مراقبت پزشکی مورد نیاز درخصوص هر گونه وقایع نامطلوب یا اختلالات مشاهده شده را در نتایج پاراکلینیک به آزمودنی ارائه دهد.
- مجری اصلی باید پزشک معتمد (خانواده) آزمودنی را از روند مطالعه آگاه کند.
- گرچه هر آزمودنی می‌تواند تحقیق و مطالعه را در هر زمانی ترک نماید، نهایت تلاش برای یافتن دلیل انصراف از مطالعه باید توسط مجری اصلی یا همکاران وی، با احترام به حقوق آزمودنی صورت پذیرد.

۲- پیروی از پروتکل تأیید شده

- مجری اصلی یا همکاران وی باید مطالعه کارآزمایی بالینی را بر اساس پروتکل توافق شده با پشتیبان مالی - شرکت دارویی (تأیید شده توسط مراجع قانونی) به انجام رسانند. امضای پروتکل نهایی توسط مجری اصلی و قرارداد رسمی با پشتیبان مالی (شرکت دارویی) درخصوص انجام تعهدات، الزامی است.
- مجری اصلی هیچ تغییری در پروتکل نمی‌تواند انجام دهد مگر قبل از انجام تغییر، روند اصلاحیه پروتکل (با اطلاع پشتیبان مالی، کمیته اخلاق، گروه نظارت بر مطالعات بالینی، مرکز ثبت کارآزمایی بالینی و ...) به طور مستند و رسمی به انجام رسیده باشد.
- مجری اصلی یا یک فرد تعیین شده از طرف وی، باید کلیه انحرافات و تغییرات از پروتکل نهایی تأیید شده را مستندسازی نماید.
- در صورتی که تغییرات یا انحراف از پروتکل به علت محافظت آزمودنی از یک خطر فوری در حین انجام مطالعه باشد، می‌تواند بدون اجازه مراجع قانونی انجام شود. در این صورت در اسرع وقت این انحراف و دلایل آن باید ثبت و به کمیته اخلاق، اداره کل دارو و پشتیبان مالی (شرکت دارویی) اطلاع داده شود.

۳- پایش داروی مورد مطالعه (Investigational Product)

- مجری مطالعه بالینی باید قبل از آغاز بیمارگیری از صدور مجوز رسمی کمیته اخلاق، تأییدیه پروتکل و اخذ مجوز انجام مطالعه از اداره کل دارو (CTA) اطمینان داشته باشد.
- مجری اصلی مسئول مستقیم حسابرسی دارویی (Product accountability) در محل انجام مطالعه است.

- داروی مورد مطالعه باید صرفاً بر مبنای اهداف مطالعه و مطابق پروتکل تأییدشده نهایی، استفاده گردد.

۴- اخذ رضایت آگاهانه از آزمودنی

- در فرایند کسب رضایت آگاهانه از آزمودنی، مجری اصلی به رعایت قوانین، ضوابط و راهنماهای کشوری اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی موظف است.
- مجری مطالعه بالینی باید مجوز رسمی تأیید محتویات رضایت‌نامه آگاهانه مورد استفاده (و ضmann آن) را قبل از شروع مطالعه در اختیار داشته باشد.
- مجری مطالعه باید از آگاهی کامل و رضایت آزمودنی در مورد کارآزمایی بالینی، اطمینان داشته باشد.
- کسب رضایت‌نامه آگاهانه باید قبل از آغاز مداخله انجام گردد.
- در صورتی که اطلاعات جدید مرتبط با محتویات رضایت‌نامه آگاهانه در حین انجام مطالعه ایجاد گردد، پژوهشگر موظف است تا این اطلاعات جدید را در قالب تغییرات لازم در رضایت‌نامه آگاهانه و ضmann آن، ایجاد نماید. این تغییرات حتماً باید به اطلاع مراجع قانونی رسانده شده و تأییدیه این تغییرات اخذ شود. توجه به این نکته لازم است که مستندسازی کلیه مکاتبات الزامی است. اطلاعات بیشتر در خصوص این بخش در راهنمای اختصاصی مربوطه (CT-G-09) ارائه گردیده است.

۵- ثبت و گزارش داده‌های مطالعه بالینی

- مجری مطالعه باید صحت، کامل بودن، خوانا و مفهوم بودن و به هنگام بودن داده‌های گزارش شده به پشتیبان مالی (شرکت دارویی) در CRF و دیگر شکل‌های گزارش شده را تضمین نماید.
- کلیه اطلاعات CRF باید در تطابق کامل با Source documents باشد و در صورت تفاوت، دلایل آن به صورت مکتوب بیان شده باشد.
- هر گونه تغییرات، خط‌خوردگی و اصلاحیه در CRF باید به امضای فرد مسئول و با ذکر تاریخ رسیده باشد.
- اصلاحیه‌های لازم در CRF نباید پاک شود یا لاک گرفته شده باشد. لازم است، کلیه تغییرات قابل ردیابی و مشاهده باشد. همچنین، این اشکالات در فرایندی مکتوب باید به اطلاع پشتیبان مالی شرکت دارویی رسانده شود.
- از آنجا که کلیه مستندات فیزیکی یک کارآزمایی بالینی باید حداقل به مدت ۵ سال نگهداری شود، مجری لازم است، از نحوه نگهداری مستندات اطمینان حاصل نموده و اقدامات لازم را انجام دهد.

۶- تهیه و تنظیم گزارش میانی مطالعه بالینی

- مجری اصلی مطالعه موظف است تا گزارش میانی کارآزمایی بالینی را پس از ورود حداقل نیمی از آزمودنی‌ها در مطالعه (یا بسته به درخواست مراجع قانونی/ذکر شده در پروتکل/....)، به شکل مکاتبه رسمی و از طریق پشتیبان مالی (شرکت دارویی) به اداره کل دارو ارائه نماید. در گزارش میانی باید آنالیزهای آماری و تحلیل، روی داده‌ها (بدون uncode نمودن داده‌ها در مطالعات blind) به انجام رسیده باشد. در مواردی که انجام مطالعه طولانی است، ممکن است، اداره کل نظارت بر دارو، ارائه گزارش توصیفی از روند پیشرفت مطالعه را از سوی شرکت دارویی درخواست نماید.
- در صورتی که پروتکل مورد تأیید مطالعه، انجام تحلیل‌های میانی را در مواقعی خاص (بر اساس زمان با پیشرفت بیمارگیری) بر اساس اهداف اثربخشی یا ایمنی مورد تأکید قرار داده است، مجری باید این گزارش را بر اساس مدل تحلیل ذکر شده در پروتکل، به انجام رساند.

۷- گزارش ایمنی

گزارش ایمنی در مطالعه بالینی (مطابق راهنمای CT-G-05) و جداول پیوست این راهنما ارائه شود.

۸- گزارش ختم زودرس یا تعلیق مطالعه

- در صورت ختم مطالعه یا تعلیق آن، مجری کارآزمایی بالینی موظف است، ضمن تماس با آزمودنی، موضوع را به اطلاع ایشان برساند و از مناسب بودن ادامه روند درمانی و مراقبت‌های پزشکی بیمار، اطمینان حاصل نماید.
- اگر مجری مطالعه به هر دلیل، مطالعه را خاتمه داده یا تعلیق نماید، باید مراتب را سریعاً به پشتیبان مالی (شرکت دارویی)، کمیته اخلاق و مرجع تأییدکننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اطلاع داده و به دنبال آن به صورت رسمی و مکتوب، گزارش جزئیات و دلایل موضوع ارسال شود.
- اگر اختتام یا تعلیق مطالعه توسط پشتیبان مالی (شرکت دارویی) صورت گرفته باشد، مجری اصلی باید مراتب را به طور مکتوب به کمیته اخلاق و مرجع تأییدکننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اطلاع دهد.
- اگر اختتام یا تعلیق مطالعه توسط کمیته اخلاق انجام شود، مجری اصلی باید مراتب را طی مکاتبه رسمی به پشتیبان مالی (شرکت دارویی) و مرجع تأییدکننده پروتکل (اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) اطلاع دهد.

۹- تهیه و تنظیم گزارش نهایی

- مجری اصلی باید پس از پایان مطالعه، نتایج مطالعه را در چارچوب استانداردهای پذیرفته شده و طی مکاتبه رسمی و از طریق پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی) به مرجع تأییدکننده پروتکل (اداره کل

دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما) ارسال نماید.

- استاندارد گزارش مطالعات بالینی پذیرفته شده توسط اداره کل دارو راهنمای ICHE3 و راهنمای CONSORT است.

مطالعات بین‌المللی چندمرکزی

این دسته از مطالعات با پشتیبانی مالی یک شرکت دارویی خارجی، به شکل چندمرکزی در چند کشور مختلف به انجام می‌رسند. چنانچه محققین داخلی قصد مشارکت در این مطالعات و بررسی اثربخشی و ایمنی دارو در جمعیت ایرانی را داشته باشند، ملاحظات زیر باید رعایت گردد:

۱- چنانچه داروی مورد مطالعه، خارج از فهرست دارویی کشور/ثبت نشده باشد، قبل از شروع باید مجوز انجام مطالعه (CTA) از اداره کل دارو اخذ شود. مستندات لازم برای اخذ CTA عبارت‌اند از:

- درخواست رسمی از سوی نماینده شرکت خارجی مؤسسه تحقیقاتی؛
- پروتکل مطالعه؛

- بروشور محقق (Investigational brochure)؛

- فهرست اسامی کشورهای شرکت‌کننده در مطالعه؛

- تأییدیه‌های بخش نظارتی (رگولاتوری) کشورهای شرکت‌کننده برای همکاری با مطالعه؛

- تأییدیه‌های کمیته‌های اخلاق تأییدکننده مطالعه؛

- خلاصه پروتکل مربوط به اجرای مطالعه در ایران (شامل مشخصات تیم مطالعه، محل اجرا، حجم نمونه و ...)؛

- تأییدیه کمیته اخلاق محل/محل‌های اجرای مطالعه در ایران، همراه یک نمونه از فرم رضایت آگاهانه تأییدشده؛

- بیمه‌نامه استاندارد آزمودنی‌های مطالعه از یکی از شرکت‌های بیمه‌گذار معتبر ارائه‌دهنده این گونه خدمات در کشور؛

- تأییدیه ثبت مطالعه در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT)؛

- تأییدیه‌های ثبت مطالعه در سایر مراکز ثبت کارآزمایی بالینی معتبر.

گزارش رخدادهای نامطلوب احتمالی این مطالعات و گزارش نهایی، طبق موارد مطرح شده در بخش‌های مربوطه این دستورالعمل، باید به اداره کل دارو اعلام شود.

۲- چنانچه داروی مورد مطالعه موجود در فهرست دارویی کشور/ثبت شده باشد، اگر مطالعه برای بررسی اندیکاسیون جدید دارو انجام شود، مشمول مفاد بند یک و اخذ مجوز انجام مطالعه (CTA) از اداره کل داروست. ولی اگر مطالعه در خصوص اندیکاسیون‌های پذیرفته شده دارو یا به صورت مشاهده‌ای انجام

شود، ضمن الزامی بودن کسب مجوز کمیته اخلاق دانشگاه/دانشگاه‌های محل اجرای مطالعه و ثبت مطالعه در مرکز کارآزمایی بالینی ایران (IRCT)، فقط اعلام رسمی اجرای مطالعه به اداره کل دارو (همراه با ذکر کد تأییدیه کمیته اخلاق و ثبت در IRCT) کفایت می‌نماید. ضمن اینکه گزارش نهایی مطالعه نیز باید به اداره کل دارو اعلام شود.

فرایند بررسی درخواست تأمین واردات داروهای تحقیقاتی (Investigational Medicinal Product)

این فرایند شامل رسیدگی به درخواست‌های متقاضیان در زمینه تأمین واردات داروهای تحقیقاتی می‌شود:

۱- چنانچه برای انجام مطالعات بالینی موضوع این راهنما، به تهیه داروی رفرنس از خارج کشور نیاز باشد، پس از صدور مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA)، گروه نظارت بر مطالعات بالینی طی انجام مکاتبه با اداره صادرات و واردات اداره کل دارو، تأییدیه نیاز شرکت به واردات داروی رفرنس را صادر می‌نماید. اقدامات بعدی در این خصوص توسط اداره واردات و صادرات انجام خواهد شد.

۲- چنانچه محققین دانشگاهی برای انجام مطالعات بالینی اعم از پایان‌نامه دانشجویی و طرح تحقیقاتی، به تهیه داروهای تحقیقاتی (IMP) نیاز داشته باشند:

الف) اگر تمامی مطالعه یا بخشی از آن با حمایت مالی یک شرکت دارویی انجام شود (industry sponsored)، چنانچه دارو خارج از فهرست دارویی کشور بوده و در اداره کل دارو به ثبت نرسیده باشد، انجام مطالعه به تأیید پروتکل در کمیته مطالعه بالینی و اخذ مجوز CTA از اداره کل دارو منوط خواهد بود. مستندات برای اخذ CTA قبلاً در راهنمای IR-GCP توضیح داده شده است.

ب) اگر تمامی مطالعه صرفاً توسط دانشگاه علوم پزشکی مربوطه، تأمین اعتبار می‌شود و به عبارت دیگر، مطالعه به تمامی (investigator initiated) باشد، اعم از اینکه داروی مورد نظر در فهرست دارویی یا بازار دارویی کشور وجود داشته باشد یا وجود نداشته باشد، برای تأمین دارو باید مستندات زیر به اداره کل دارو ارائه گردد:

- درخواست رسمی از سوی محقق اصلی با امضای معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مربوطه؛
- پروتکل مطالعه؛
- بروشور محقق (Investigational Brochure) داروی مورد نظر؛
- تأییدیه شورای پژوهشی دانشگاه/مؤسسه تحقیقاتی؛
- تأییدیه کمیته/کمیته‌های اخلاق مربوطه به همراه فرم رضایت آگاهانه؛
- بیمه‌نامه استاندارد آزمودنی‌های مطالعه از یکی از شرکت‌های بیمه‌گزار معتبر ارائه دهنده این گونه خدمات در کشور یا تعهدنامه دانشگاه علوم پزشکی در خصوص جبران خسارات احتمالی وارده؛

- تأییدیه ثبت مطالعه در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT).
- بقیه مراحل تسهیل فرایند تهیه دارو مانند بند یک از طریق معرفی شرکت به اداره واردات و صادرات/ برنامه‌ریزی، انجام خواهد شد.
- ۳- چنانچه شرکت دارویی یا مؤسسه تحقیقاتی درخواست صدور مجوز ترخیص داروهای تحقیقاتی اعم از خارج از فهرست دارویی کشور ثبت نشده یا ثبت شده، از گمرک برای استفاده در مطالعات بین‌المللی را داشته باشد، مفاد ردیف‌های الف یا ب بند شماره ۲ حسب مورد باید رعایت گردد.
- در خصوص نحوه برچسب‌گذاری داروهای تحقیقاتی اجرای مفاد راهنمای اختصاصی مربوطه GT-G-12 الزامی است.

کارآزمایی‌های بالینی داروهای بیوسیمیلار/ بیوژنریک

بر اساس ضابطه ثبت داروهای بیولوژیک نو ترکیب و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، در مورد داروهای برند اصلی و بیوسیمیلار، کلیه داده‌ها و مستندات بالینی شامل گزارشات مطالعات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک در انسان (PK/PD)، مطالعات مرتبط با اثربخشی و ایمنی، گزارشات دوره‌ای ایمنی داروها (PSUR) و مطالعات ارزیابی خطر - منفعت (Risk-Benefit Evaluation) باید بر اساس دستورالعمل ICH در فرمت CTD به منظور بررسی و تأیید به سازمان غذا و دارو ارائه شود.

در مورد داروهای بیوژنریک تولید شده در داخل کشور، حداقل مستندات بالینی مورد نیاز برای اثبات تشابه کارایی بالینی و پروفایل ایمنی فراورده با برند اصلی، انجام یک مطالعه بالینی مقایسه‌ای بین داروی بیوژنریک و فراورده مرجع برای اثبات Non-Inferiority یا Equivalence است. یادآوری می‌گردد چنانچه برای داروهای بیوسیمیلار نیز به انجام مطالعه بالینی مجدد در کشور نیاز باشد، از قاعده بالا پیروی می‌نمایند.

از آنجایی که هدف اصلی از انجام مطالعه بالینی، روی یک فراورده بیوسیمیلار/بیوژنریک، نشان دادن تشابه محصول جدید با محصول بیولوژیک مرجع است، عدم اختلاف آماری در رویکردهای معمول مطالعات نمی‌تواند به تنهایی هدف مورد نظر را تأمین نماید. به همین دلیل تدوین پروتکل مطالعه بالینی و گزارش نهایی باید مطابق با طراحی مطالعات Non-Inferiority یا Equivalence باشد. به عبارت دیگر، برآورد حجم نمونه مورد نیاز در این مطالعات باید بر اساس آستانه مناسب اندازه اثر انجام پذیرد. همچنین رویکرد تحلیل داده‌ها باید با تأکید بر گزارش حدود اطمینان انجام شود و به طور هم‌زمان رویکرد Per protocol و Intention to treat در آنالیز داده‌ها مد نظر قرار گیرد. توضیحات بیشتر در این خصوص در راهنمای مربوطه موجود است.

بازرسی از کارآزمایی‌های بالینی (GCP Inspection)

بازرسی GCP مأموریتی است که توسط واحد نظارت بر مطالعات بالینی اداره کل دارو به منظور بازدید از محل انجام کارآزمایی بالینی، بررسی مستندات مطالعه و چگونگی گردآوری و مدیریت داده‌های مطالعه و بر اساس چک‌لیست مربوطه برنامه‌ریزی انجام می‌شود. در حال حاضر، بازرسی‌های GCP معمولاً با هماهنگی و اطلاع قبلی پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی) و گروه مجری مطالعه انجام می‌شوند اما در عین حال بر حسب شرایط ممکن است، در مواردی نیز بدون اطلاع قبلی نسبت به انجام بازرسی اقدام شود. بازرسی‌های GCP همچنین ممکن است، در حین اجرای مطالعه با حضور بازرسین در محل اجرای مطالعه یا پس از پایان مطالعه و در محل شرکت دارویی با هدف بررسی گزارش نهایی و مستندات مطالعه انجام گردد. در هر صورت در زمان بازرسی، حضور کمیته علمی اجرایی، ناظرین انتصابی از سوی پشتیبان مالی مطالعه، محقق اصلی و همکاران وی از جمله مشاور آمار و اپیدمیولوژی در محل انجام بازرسی و ارائه گزارش نهایی پیشرفت مطالعه توسط محقق اصلی، ضروری است.

اهداف بازرسی GCP

هدف از بازرسی در یک مطالعه کارآزمایی بالینی (GCP inspection) به طور کلی عبارت است از:

- ۱- اطمینان از انجام مطالعه مطابق با ضوابط و استانداردهای پذیرفته شده کشوری IR-GCP؛
- ۲- اطمینان از انجام مطالعه بالینی مطابق با پروتکل مصوب مطالعه در اداره کل دارو؛
- ۳- اطمینان از حفظ حقوق و ایمنی شرکت‌کنندگان در مطالعه؛
- ۴- بررسی صحت و قابل اتکا بودن داده‌ها؛
- ۵- اطمینان از حفظ صداقت در انجام آزمون علمی مطالعه و فرایند اجرای مطالعه؛
- ۶- توصیه به انجام اقدامات اصلاحی در موارد لازم.

فرایند انجام بازرسی GCP

مراحل برنامه‌ریزی و اجرای بازرسی از محل اجرا و مستندات مطالعات بالینی به شرح زیر است:

- ۱- هماهنگی با شرکت دارویی برای اعلام تاریخ‌های پیشنهادی در بازه زمانی مشخص شده، به اداره کل دارو و انتخاب تاریخ دقیق انجام بازرسی؛
- ۲- تعیین اعضای گروه بازرسی از بین اعضای کمیته مطالعات بالینی، کارشناسان مرتبط در اداره کل دارو و داوران علمی همکار واحد نظارت بر مطالعات بالینی بر حسب ویژگی‌های مطالعه؛
- ۳- اعلام تاریخ دقیق بازرسی و ارسال چک‌لیست مربوطه به شرکت دارویی و هماهنگی در خصوص تنظیم برنامه ارائه گزارش توسط گروه مطالعه در روز بازرسی و ...؛

- ۴- مراجعه به محل انجام مطالعه/شرکت دارویی، توسط اعضای گروه بازرسی و تکمیل چک‌لیست مربوطه بر مبنای مشاهدات و توضیحات تیم مطالعه؛
- ۵- جمع‌بندی و ثبت گزارش بازرسی در پرونده مطالعه و اعلام فیدبک بازرسی به واحد مربوطه و شرکت دارویی برای اطلاع و اعمال اقدامات اصلاحی.

حیطه‌های مورد ارزیابی در هنگام انجام بازرسی GCP از مطالعه بالینی در حال اجرا

۱- مستندات مطالعه:

- موجود بودن پروتکل نهایی مطالعه امضا شده توسط محقق اصلی؛
- موجود بودن تأییدیه کمیته اخلاق در بین مستندات؛
- موجود بودن رضایت‌نامه آگاهانه امضا شده توسط شرکت‌کنندگان در مطالعه و محقق اصلی و کیفیت تکمیل آن؛
- موجود بودن تأییدیه اداره کل دارو برای انجام مطالعه بالینی (CTA) و تأییدیه اصلاحات احتمالی؛
- موجود بودن فرم‌های ثبت گزارش بیمار (CRF) و چگونگی ثبت داده‌ها؛
- موجود بودن مستندات مربوط به گزارش عوارض جانبی فراورده مورد مطالعه به اداره کل دارو/کمیته اخلاق؛

- موجود بودن فهرست بیماران خارج شده از مطالعه با ذکر دلیل.

۲- هم‌خوانی مراحل اجرایی با پروتکل مصوب مطالعه بالینی:

- نحوه تصادفی‌سازی ورود شرکت‌کنندگان به مطالعه؛
- نحوه کورسازی مطالعه (آزمودنی، اندازه‌گیری‌کنندگان پیامد، تیم تحلیل و پایش اطلاعات)؛
- رعایت معیارهای ورود و عدم ورود آزمودنی به مطالعه؛
- پروتکل درمانی آزمودنی‌ها (رژیم درمانی)؛
- سایر موارد مندرج در چک‌لیست.

۳- عملکرد محقق اصلی و همکاران مطالعه:

- موجود بودن رزومه محقق اصلی در بین مستندات؛
- آشنایی کامل محقق اصلی با پروتکل مصوب مطالعه؛
- آشنایی کامل محقق اصلی با ویژگی‌های داروی پژوهشی؛
- اطمینان از پیگیری کامل روند مراقبت از بیماران با نتایج آزمایشگاهی غیرطبیعی یا عوارض نامطلوب درمانی؛
- ارائه آموزش‌های لازم از سوی محقق اصلی به پرسنل همکار؛

- اطلاع کافی پرسنل همکار محقق اصلی از مسئولیت‌های خود در مطالعه؛
 - وجود پرسنل کافی و تسهیلات مناسب در دسترس؛
 - اختصاص زمان کافی از سوی محقق اصلی برای حضور در محل انجام مطالعه بالینی؛
 - مهر و امضای تمامی فرم‌های رضایت آگاهانه بیمار توسط محقق اصلی.
- ۴- شرکت‌کنندگان در مطالعه:**

میزان آگاهی شرکت‌کنندگان پس از امضای فرم رضایت آگاهانه نسبت به هدف مطالعه، نحوه اجرای مطالعه، تصادفی بودن داروی دریافتی، جبران هزینه و هر گونه خسارت احتمالی به بیمار و سایر موارد مندرج در فرم رضایت نامه آگاهانه تأیید شده توسط کمیته اخلاق.

۵- داروهای مورد مطالعه:

- رعایت شرایط صحیح نگهداری و حمل و نقل داروهای مورد مطالعه؛
- درج عبارت «غیرقابل فروش» و «مخصوص استفاده در کارآزمایی بالینی»، روی داروهای مورد مطالعه؛
- مشخص بودن تاریخ انقضا، سری ساخت و نام اصلی فراورده دارویی، روی بسته‌بندی داروهای مورد مطالعه؛

- نحوه برچسب‌گذاری داروها برای کورسازی مطالعه بر اساس پروتکل؛
- وجود فهرست داروهای مصرفی، داروهای موجود و داروهای ارجاع شده به شرکت دارویی (اسپانسر).

۶- فرایند جمع‌آوری و نگهداری داده‌های فیزیکی و الکترونیکی:

- نگهداری مناسب نتایج تمامی مشاهدات و مستندات منبع (Source data) بیماران، مانند نتایج آزمایشات بالینی و غیره در محل شرکت دارویی و محل انجام مطالعه بالینی؛
- میزان مطابقت نتایج آزمون‌های آزمایشگاهی بالینی (شامل ECG ها، پرتوهای X و سایر بررسی‌های خاص) در مستندات منبع با مندرجات ثبت شده در CRF؛
- نحوه تصحیح داده‌های مندرج در CRF در صورت بروز اشتباه به هنگام تکمیل CRF؛
- نحوه ارسال داده‌های الکترونیکی به شرکت دارویی (دیسک سخت، نامبر، پست الکترونیکی و غیره)؛
- چگونگی دسترسی به کامپیوتر و کدهای امنیتی مربوطه و نحوه اصلاح داده‌ها (مستندسازی خطاها یا حذف داده‌ها) در فایل‌های الکترونیک.

پیوست شماره یک

فرم خلاصه پروتکل مطالعه بالینی (Synopsis)
۱- عنوان کامل مطالعه (همراه با ذکر دقیق فاز مطالعه)
۲- مشخصات کامل مجری اصلی (نام و نام خانوادگی، رشته تخصصی و دانشگاه محل خدمت)
۳- اسامی همکاران مجری اصلی
۴- عناوین مطالعات قبلی انجام شده، روی فراورده دارویی تحت مطالعه (پیش‌بالینی/بالینی)
۵- اهداف مطالعه (هدف اصلی و اهداف ثانوی)
۶- جمعیت مورد مطالعه
۷- نام و مشخصات مرکز/مراکز انجام مطالعه
۸- تعداد بیماران
۹- معیارهای ورود، عدم ورود و خروج از مطالعه
۱۰- خلاصه روش اجرای مطالعه
۱۱- مشخصات داروهای مطالعه و رفرانس (نام دارو، شکل دارویی، شماره سری ساخت و تاریخ انقضا، نحوه تجویز و ...)
۱۲- پیامدهای مورد مطالعه به تفکیک اولیه/ثانویه و اثربخشی/ایمنی
۱۳- روش آنالیز داده‌های مطالعه

پیوست شماره ۲

نمونه فلوجارت شرکت‌کنندگان در مطالعه

فعالیت	غربالگری اولیه	اطلاعات پایه	ویزیت اول	ویزیت دوم	ویزیت ...	پایان
رضایت پیش از غربالگری						
غربالگری						
اخذ رضایت‌نامه						
تخصیص تصادفی						
تجویز دارو/درمان						
ارزیابی‌های بالینی						
عوارض جانبی						

پیوست شماره ۳

خلاصه گزارش مطالعه بالینی (Synopsis)
۱- عنوان کامل مطالعه (همراه با ذکر دقیق فاز مطالعه، کورسازی و ...)
۲- مشخصات کامل مجری اصلی (نام و نام خانوادگی، رشته تخصصی و دانشگاه محل خدمت)
۳- اسامی همکاران مجری اصلی
۴- نام و مشخصات مرکز/مراکز انجام مطالعه
۵- تاریخ شروع و پایان مطالعه
۶- اهداف مطالعه (هدف اصلی و اهداف ثانوی)
۷- جمعیت مورد مطالعه
۸- تعداد بیماران
۹- معیارهای ورود، عدم ورود و خروج از مطالعه
۱۰- خلاصه روش اجرای مطالعه
۱۱- مشخصات داروهای مطالعه و رفرنس (نام دارو، شکل دارویی، شماره سری ساخت و تاریخ انقضا، نحوه تجویز و ...)
۱۲- پیامدهای مورد مطالعه به تفکیک اولیه/ثانویه و اثربخشی/ایمنی
۱۳- روش آنالیز داده‌های مطالعه
۱۴- خلاصه نتایج
۱۵- نتیجه‌گیری

پیوست شماره ۴

راهنمای گزارش دهی رخداد‌های نامطلوب شدید (Serious Adverse Events = SAEs)

در مطالعات بالینی داخل کشور

نوع عارضه	بازه زمانی اعلام گزارش	نحوه گزارش دهی
رخداد نامطلوب شدید (SAE/R) منجر به مرگ/تهدیدکننده زندگی بیمار	فوری، حداکثر ۲۴ ساعت پس از آگاهی محقق از بروز رخداد نامطلوب (نمابر، پست الکترونیک و ...)	- اعلام گزارش توسط محقق به شرکت دارویی (پشتیبان مالی) - اعلام گزارش توسط محقق به کمیته اخلاق
رخداد نامطلوب شدید (SAE/R) که به مرگ منجر نشده و تهدیدکننده زندگی بیمار نبوده است.	فوری، حداکثر ۷ روز تقویمی پس از آگاهی محقق از بروز رخداد نامطلوب	- اعلام گزارش توسط محقق به شرکت دارویی (پشتیبان مالی) - اعلام گزارش توسط محقق به کمیته اخلاق
تمامی رخداد‌های نامطلوب شدید (SAE/R) و نتایج پیگیری‌های به عمل آمده	گزارش تکمیلی محتوای اطلاعات مربوطه و نتیجه پیگیری‌ها حداکثر تا ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی) از بروز SAE/R	- اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) به اداره کل دارو

پیوست شماره ۵

راهنمای گزارش واکنش‌های نامطلوب دارویی غیرمنتظره مشکوک (SUSARs) در مطالعات بالینی داخل کشور

نوع عارضه	بازه زمانی اعلام گزارش	نحوه گزارش‌دهی
SUSARs منجر به مرگ/تهدیدکننده زندگی بیمار	- در کوتاه‌ترین زمان ممکن و حداکثر ۷ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی) از بروز SUSARs - گزارش تکمیلی محتوی اطلاعات جدید و نتیجه پیگیری‌ها حداکثر تا ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی) از بروز SUSARs	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) به کمیته اخلاق و مرجع تأییدکننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)
SUSARs که به مرگ منجر نشده/ و تهدیدکننده زندگی بیمار نبوده است.	- در کوتاه‌ترین زمان ممکن و حداکثر ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی) از بروز SUSARs - گزارش تکمیلی محتوی اطلاعات جدید و نتیجه پیگیری‌ها در کوتاه‌ترین زمان ممکن پس از گزارش اولیه	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) به کمیته اخلاق و مرجع تأییدکننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)

پیوست شماره ۶

راهنمای گزارش رخداد‌های نامطلوب قابل پیش‌بینی (Expected Adverse Event)

در مطالعات بالینی داخل کشور

نوع عارضه	بازه زمانی اعلام گزارش	نحوه گزارش‌دهی
رخداد‌های نامطلوب قابل پیش‌بینی (Expected Adverse Event) با شیوع بالاتر از میزان انتظار	به محض نیاز به خروج بیمار از مطالعه و یا محرز شدن یا شیوع بالاتر از میزان انتظار	اعلام گزارش توسط محقق به شرکت دارویی (پشتیبان مالی) و کمیته(های) اخلاق
رخداد‌های نامطلوب قابل پیش‌بینی (Expected Adverse Event) با شیوع بالاتر از میزان انتظار	حداکثر ظرف ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی (پشتیبان مالی)	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) به مرجع تأییدکننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)

پیوست شماره ۷

راهنمای گزارش واکنش‌های نامطلوب دارویی مشاهده شده در سایر کشورها در مطالعات بین‌المللی چندمرکزی

نوع عارضه	بازه زمانی اعلام گزارش	نحوه گزارش دهی
تمامی اطلاعات در دسترس مربوط به SUSARs رخ داده در سایر کشورهای درگیر مطالعه	به صورت دوره‌ای حداقل هر شش ماه	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) محقق به کمیته اخلاق و مرجع تأییدکننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)
سایر عوارض جانبی که ممکن است خطرات ناشی از شرکت در مطالعه را برای آزمودنی‌ها را افزایش دهد.	در کوتاه‌ترین زمان ممکن و حداکثر ۱۵ روز تقویمی پس از آگاهی شرکت دارویی از بروز عارضه	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) محقق به کمیته اخلاق و مرجع تأییدکننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)
سایر گزارشات از قبیل DSUR=Developing Safety Updated Report	به صورت سالیانه	اعلام گزارش توسط شرکت دارویی (پشتیبان مالی) محقق به کمیته اخلاق و مرجع تأییدکننده پروتکل (به عنوان مثال اداره کل دارو در خصوص مطالعات موضوع این راهنما)

راهنمای تدوین پروتکل مطالعات بالینی

(GUI-DPNA-CT-003)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۸



مقدمه

پروتکل مطالعه بالینی، مستندی است که هدف (اهداف)، نحوه طراحی، روش شناسی، ملاحظات آماری و ساختار یک مطالعه بالینی را توصیف می‌کند. در خصوص مطالعات بالینی موضوع راهنمای حاضر، پروتکل مطالعه باید توسط اسپانسر (شرکت دارویی یا مؤسسه تحقیقاتی حسب مورد) به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه شود. منظور از واژه پروتکل در این راهنما، پروتکل مطالعه بالینی (Study Protocol) و همچنین اصلاحیه‌های پروتکل (Protocol Amendments) است.

در تدوین پروتکل کارآزمایی‌هایی که تحت نظارت سازمان غذا و دارو انجام می‌شود، ملاحظات خاصی وجود دارد که باید توسط اسپانسر و محقق اصلی مد نظر قرار گیرد زیرا پروتکل کارآزمایی بالینی ضمن اینکه باید بر اساس اصول علمی و مطابق با استانداردهای (Good Clinical Practice (GCP و ضوابط و مقررات اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل تدوین شود؛ باید تأمین‌کننده ملاحظات اسپانسر از نظر محدودیت‌های احتمالی مالی و زمانی نیز باشد. اصولی‌ترین رویکرد برای شناسایی محقق اصلی و تیم اجرایی مطالعه، اعلام فراخوان در مؤسسات و مراکز تحقیقات مرتبط توسط اسپانسر است که می‌تواند علاوه بر آشکارسازی و تثبیت نقش شرکت دارویی، به عنوان کارفرما یا سفارش‌دهنده انجام مطالعه، ملاحظات او را در پروتکل کارآزمایی و مراحل اجرایی مطالعه تضمین نماید. در عین حال اسپانسر می‌تواند با شناخت قبلی، به طور مستقیم به مراکز و مؤسسات ذی‌ربط مراجعه و با محقق اصلی توافقات و هماهنگی‌های لازم را به عمل آورد. در هر حال ارتباطات و تعاملات بین اسپانسر و محقق اصلی و همکاران او از یک سو و محقق اصلی و مرکز مراکز انجام مطالعه از سویی دیگر، باید از وضوح کامل برخوردار بوده و موضوع توسط اداره کل دارو احراز شود.

بنابراین، تهیه و تدوین پروتکل توسط تیمی متشکل از محقق اصلی و همکاران وی/محققان مسئول در سایر مراکز همکار مطالعه (در مطالعات چند مرکزی)، مشاور آمار زیستی/اپیدمیولوژیست، نمایندگان اسپانسر و/یا نمایندگان شرکت پژوهشی طرف قرارداد^۱ (CRO) (در صورت واگذاری بخشی از مراحل اجرایی مطالعه به CRO)، انجام می‌شود و اسپانسر باید حسب مورد با هر یک قرارداد جداگانه مشخص با تشریح نقش و وظایف دقیق طرفین، منعقد نماید.

اسپانسر باید قبل از انعقاد قرارداد و تدوین پروتکل، نسخه‌ای از بروشور محقق را (حاوی خلاصه‌ای از تمامی گزارشات مربوط به مطالعات in-vitro، مطالعات حیوانی یا مطالعات بالینی قبلی که روی محصول مورد نظر انجام شده است) در اختیار محققین و CRO (در صورت موضوعیت) قرار دهد، به طوری که فرصت کافی برای اطلاع از مطالعات انجام شده قبلی و نیز آخرین وضعیت دارو از نظر ثبت آن در اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، برای ایشان وجود داشته باشد.

در مورد ملاحظات عمومی اسپانسر و محققین در کارآزمایی‌های بالینی تحت نظارت اداره کل دارو، به راهنماهای اختصاصی مربوطه مراجعه شود (GUI-DPNA-CT-006 و GUI-DPNA-CT-007).

ساختار پروتکل کارآزمایی بالینی

پروتکل مطالعه بالینی باید شامل بخش‌های زیر باشد و هر بخش با دقت و واضح به طور کامل نوشته شود:

۱- اطلاعات عمومی (اطلاعات اجرایی)

بخش اطلاعات اجرایی پروتکل باید موارد زیر را بیان کند:

- عنوان علمی مطالعه: عنوان کامل مطالعه به دو زبان فارسی و انگلیسی نوشته می‌شود. عنوان مطالعه باید هدف مطالعه، داروی مورد مطالعه و نوع طراحی مطالعه (نحوه کورسازی، فاز مطالعه، نوع مداخله و جمعیت هدف) را پوشش دهد؛
- تاریخ و شماره ویرایش پروتکل؛
- شماره ثبت مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران^۱ (IRCT) و حسب مورد، دیگر مراکز معتبر بین‌المللی برای ثبت کارآزمایی‌های بالینی؛
- شماره و تاریخ نامه صدور مجوز انجام کارآزمایی بالینی^۲ (CTA) و حسب مورد شماره و تاریخ نامه تأیید اصلاحیه و تغییرات پروتکل توسط اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل؛
- کد اخلاق کمیته/کمیته‌های اخلاق تصویب‌کننده پروتکل کارآزمایی بالینی؛
- مشخصات، نقش‌ها و مسئولیت‌های اسپانسر: مشخصات و آدرس اسپانسر، همراه نقش‌ها و مسئولیت‌ها ذکر گردد. همچنین مشخصات نمایندگان واحد مطالعات بالینی شرکت دارویی، مانیتور/های (Monitor) تعیین شده، ممیز/ممیزین (Auditor) منصوب شده توسط اسپانسر، که در هر مورد نام شرکت مؤسسه تحقیقاتی، نام و نام خانوادگی مدیر عامل شرکت/رئیس مؤسسه طرف قرارداد اسپانسر و مشخصات CRO همکار و نقش‌ها و مسئولیت‌های آن‌ها نیز باید در این بخش نوشته شود؛
- مشخصات محقق اصلی شامل نام و نام خانوادگی، میزان تحصیلات و رشته تخصصی، سمت، آدرس محل کار و شماره تلفن تماس، همراه نقش‌ها و مسئولیت؛
- مشخصات مراکز بیمارگیری و محققان مسئول در هر مرکز؛ شامل نام و نام خانوادگی، میزان تحصیلات و رشته تخصصی، سمت، آدرس محل کار و شماره تلفن تماس، همراه نقش‌ها و مسئولیت‌های ایشان؛
- مشخصات، نقش‌ها و مسئولیت‌های مشاورین آمار: مشخصات محقق اصلی مشاور/مشاورین آمار؛

1. Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)

2. Clinical Trial Authorization (CTA)

- شامل نام و نام خانوادگی، میزان تحصیلات و رشته تخصصی، سمت، آدرس محل کار و شماره تلفن تماس، همراه نقش‌ها و مسئولیت‌های ایشان؛
- مشخصات مراکز پاراکلینیک (آزمایشگاه‌های بالینی، مراکز تصویربرداری و ...): نام، عنوان، آدرس و شماره تماس آزمایشگاه‌های بالینی، مراکز تصویربرداری و سایر مؤسسات تشخیصی پزشکی که در مراحل اجرایی مطالعه دخالت دارند، همراه مشخصات مسئول مربوطه؛
 - مشخصات، نقش‌ها و مسئولیت‌های کمیته هدایت و مشاوره علمی مطالعه: مشخصات اعضای این کمیته که به طور معمول متشکل از محقق اصلی، تعدادی از محققان همکار با متخصصین بالینی مرتبط با مطالعه و نمایندگان اسپانسر است، همراه نقش‌ها و مسئولیت‌های ایشان باید در این بخش از پروتکل اعلام شود؛
 - مشخصات کمیته پایش داده‌ها و ایمنی مطالعه^۱ (DSMB): در مطالعات بالینی چندمرکزی بخصوص آن دسته از مطالعاتی که ایمنی آزمودنی‌ها در آن‌ها در معرض مخاطره قرار دارد، اسپانسر باید نسبت به تشکیل کمیته پایش داده‌ها و ایمنی متشکل از حداقل دو محقق مستقل از تیم انجام مطالعه، نماینده و/یا ناظر انتصابی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، نماینده و/یا ناظر انتصابی کمیته ملی اخلاق اقدام نماید، مشخصات اعضا، شرح وظایف دقیق، دستورالعمل اجرایی، فواصل زمانی تخمینی تشکیل جلسات و ترکیب کمیته DSMB باید در این بخش از پروتکل اعلام شود؛
 - اظهارنامه تقابل منافع: در این بخش باید التزام پژوهشگران به اظهار تقابل منافع با شرکت دارویی یا هولدینگ مربوطه (هر گونه ارتباط مالی و غیر مالی به جز موضوع قرارداد انجام مطالعه بالینی با شرکت دارویی یا هلدینگ مربوطه) بر اساس تکمیل اظهارنامه تقابل منافع محققان و مجریان مطالعات بالینی (FRM-DPNA-CT-006) اعلام شود؛
 - امضای پروتکل: پروتکل نهایی مطالعه بالینی باید به مهر و امضای محقق اصلی، سایر محققان مسئول در مراکز همکار مطالعه، مشاور آمار، نماینده اسپانسر و نماینده CRO (در صورت موضوعیت) رسیده باشد؛
 - درج جمله «این مطالعه بالینی مطابق با پروتکل مصوب، اصول GCP و الزامات اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل انجام خواهد شد».

۲- مقدمه

۲-۱- پیشینه و مبنای منطقی انجام مطالعه:

- به طور خلاصه این بخش باید دربرگیرنده مطالب زیر باشد:
- بیان دلایل، ضرورت و هدف از انجام مطالعه؛
 - نام و توضیحات مربوط به فراورده‌های تحقیقاتی (مکانیسم عمل، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک)؛

- توضیحات مربوط به بیماری (اندیکاسیون دارو): تعریف، پاتوفیزیولوژی، تشخیص و درمان؛
- خلاصه‌ای از یافته‌های مطالعات پیش‌بالینی انجام شده روی فراورده مورد مطالعه که از نظر بالینی حائز اهمیت هستند (مثل نتایج ارزیابی توکسیسیتی) و یافته‌های سایر مطالعات بالینی مرتبط (مثل نتایج فازهای قبلی مطالعه بالینی فراورده). این بخش در واقع خلاصه‌ای از بروشور محقق است؛
- خلاصه‌ای از منافع و خطرات شناخته شده و احتمالی موجود فراورده‌های تحقیقاتی برای آزمودنی‌های انسانی؛
- اطلاعات کامل مربوط به نحوه مصرف، دوره رژیم و دوره درمانی داروهای مورد مطالعه؛
- تعریف و توصیف دقیق جمعیت مورد مطالعه؛
- نتیجه بررسی متون انجام شده و داده‌های مرتبط با مطالعه مورد نظر به عنوان پیش‌زمینه انجام مطالعه (با ذکر آدرس منابع و مآخذ مورد استفاده در تدوین پروتکل).

۲-۲- اهداف و فرضیات مطالعه:

- فرضیه و اهداف مطالعه بر اساس پیامدهای اولیه و ثانویه (اثر بخشی/ایمنی/...) مطالعه ذکر می‌شوند.
- فرضیه مطالعه: بیان‌کننده نتیجه مورد انتظار از اجرای مطالعه بالینی است.
- هدف اولیه: در واقع دلیل اصلی انجام مطالعه توسط پژوهشگر است و به طور مستقیم در محاسبه حجم نمونه مطالعه مورد استفاده قرار می‌گیرد، به طوری که مطالعه توان کافی برای رسیدن به یک نتیجه مشخص در مورد این هدف را داراست. برای یک مطالعه می‌توان بیش از یک هدف اولیه در نظر گرفت، به شرطی که حجم نمونه محاسبه شده تضمین‌کننده توان کافی مطالعه برای تحقق نتایج مشخص برای این اهداف باشد.
- اهداف ثانویه: سایر اهداف قابل حصول بالقوه در یک مطالعه بالینی هستند که مطالعه الزاماً برای رسیدن به این اهداف، طراحی نشده است (و شاید مطالعه توان کافی برای نتیجه‌گیری نهایی در خصوص این موارد را نداشته باشد).

۲-۳- طراحی مطالعه:

یکپارچگی علمی مطالعه و اعتبار داده‌های آن به طراحی مطالعه بستگی دارد. توصیف نحوه طراحی یک مطالعه بالینی شامل نوع یا طراحی مطالعه (مثل مطالعه فاز I/II/III، موازی، دو بازو، دوسوکور، کنترل با پلاسبو، تک مرکزی یا چندمرکزی و ...) و رویکرد مطالعه، بر حسب هدف اصلی پژوهش (equivalency, non-inferiority, superiority) در این بخش بیان می‌شود. همچنین در این بخش از پروتکل باید یک دیاگرام شماتیک از طراحی مطالعه و فرایندها و مراحل مختلف مطالعه رسم گردد.

۳- روش انجام مطالعه

۳-۱- جمعیت مورد مطالعه:

انتخاب صحیح جمعیت مورد مطالعه، تعریف و تعیین واضح و دقیق معیارهای ورود، عدم ورود یا خروج از

مطالعه، با ذکر جزئیات بیانگر اعتبار مطالعه است. به همین منظور معیارهای ورود، عدم ورود و خروج برای آزمودنی‌های یک مطالعه بالینی باید به دقت تعریف و توصیف شود.

۱-۳- معیارهای ورود (Inclusion criteria): کلیه خصوصیات و مشخصاتی هستند که یک آزمودنی به واسطه دارا بودن آن‌ها، واجد شرایط شرکت در مطالعه بالینی می‌شود.

۲-۳- معیارهای عدم ورود (Exclusion criteria): کلیه خصوصیات و مشخصاتی هستند که یک آزمودنی به واسطه دارا بودن آن‌ها، شرایط لازم برای شرکت در مطالعه بالینی را کسب نمی‌کند.

۳-۳- معیارهای خروج از مطالعه (Withdrawal): مجموعه خصوصیات و مشخصاتی (شرایطی است که چنانچه آزمودنی پس از ورود به مطالعه و در حین اجرا با آن‌ها مواجه شود، شرایط لازم برای ادامه حضور در مطالعه را نخواهد داشت و باید از مطالعه خارج شود. در خصوص افرادی که به واسطه این معیارها از مطالعه خارج می‌شوند، موارد زیر باید در پروتکل مشخص شود:

- چه زمانی و چگونه باید آزمودنی را از کارآزمایی بالینی خارج نمود؟
- نوع و زمان جمع‌آوری داده‌های مربوط به آزمودنی‌های خارج شده از مطالعه؛
- چگونگی یا الزام جایگزینی برای آزمودنی‌های خارج شده؛
- نحوه پیگیری آزمودنی‌های خارج شده از مطالعه.

۲-۳- مداخلات:

در این بخش از پروتکل موارد زیر باید توضیح داده شوند:

۱-۳-۲- درمان (های) مورد استفاده در مطالعه: شامل نام (های) تمامی فراورده‌های دارویی، شکل دارویی، شماره سری ساخت و تاریخ انقضا، دوز (ها)، برنامه دوزبندی، نحوه و روش تجویز و دوره درمانی (شامل دوره پیگیری آزمودنی) به تفکیک گروه‌های درمانی (تست و کنترل) و داروهای مورد استفاده در مطالعه اعلام شود؛

۲-۳-۲- تغییر در مداخله: در بسیاری از مطالعات می‌توان از قبل متصور شد که در شرایطی خاص محقق مجبور شود، برای بعضی از بیماران تغییراتی در دوز دارو (یا تغییراتی در فرایندهای مداخله از قبل توصیف شده) ایجاد کند. کلیه این شرایط باید در این بخش از پروتکل به طور کامل شرح داده شود. چنانچه این تغییرات پس از صدور مجوز انجام مطالعه (CTA) و در حین کارآزمایی ایجاد شود، باید قبل از اعمال، به اطلاع و تأیید کمیته مطالعات بالینی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل رسانده شود (راهنمای (GUI-DPNA-CT-002)؛

۳-۳-۲- قطع مداخله: شرایطی که در آن بنا بر دلایلی در حین مطالعه داروی بیمار قطع خواهد شد، باید در پروتکل توضیح داده شود. همچنین باید به وضوح مشخص شود که مسئولیت قطع دارو و ادامه روند پیگیری با چه کسی (کسانی) خواهد بود؛

۴-۳-۲- درمان‌های هم‌زمان: درمان‌ها و داروهای مجاز (شامل rescue medication) و همچنین لیست

کامل دارو و درمان‌های غیر مجاز برای آزمودنی‌ها قبل و در حین اجرای مطالعه، باید در پروتکل اعلام شوند؛ ۳-۲-۵- پایبندی بیماران (Adherence) به پروتکل کارآزمایی و نحوه ارزیابی آن: در یک مطالعه بالینی لازم است که رفتار بیمار در خصوص اجرای پروتکل‌های درمانی، مورد پایش قرار گیرد. کلیه سازوکارهایی که در مطالعه لحاظ خواهد شد تا داده‌های مربوط به انجام دقیق پروتکل توسط بیمار جمع‌آوری گردد، باید به‌طور واضح در این بخش آورده شود. همچنین باید تقسیم‌بندی سطح Adherence و چگونگی استفاده از آن در پلان تحلیل آماری اشاره گردد.

۳-۳- پیامدهای مطالعه و روش‌های ارزیابی آن‌ها:

پیامدهای اولیه و ثانویه بالینی و پاراکلینیکی برای ارزیابی اثربخشی (efficacy) و همچنین ایمنی (safety) مداخله انجام شده باید به تفکیک و وضوح در این بخش آورده شوند. در ادامه تعریف پیامد اصلی و پیامدهای ثانویه آمده است.

۳-۳-۱- پیامد اصلی (اولیه): مهم‌ترین متغیر اندازه‌گیری شده در کارآزمایی است که اندازه‌گیری آن، هدف اصلی مطالعه را تشکیل می‌دهد و حجم نمونه مطالعه نیز بر اساس آن محاسبه شده است. برای یک مطالعه بالینی می‌توان بیش از یک متغیر اصلی در نظر گرفت، به شرطی که حجم نمونه محاسبه شده تضمین‌کننده توان کافی مطالعه برای تحقق نتایج مشخص برای این متغیرها باشد.

۳-۳-۲- پیامد(های) ثانویه: متغیرهایی هستند که در کنار پیامد اصلی اندازه‌گیری خواهند شد تا در نتیجه‌گیری نهایی در مورد اثربخشی و عوارض مداخله انجام شده، کمک‌کننده باشند. وجود توان کافی مطالعه از نظر حجم نمونه برای ارزیابی پیامد(های) ثانویه الزامی نیست.

۳-۴- جدول زمان‌بندی:

مطالعه تمامی آزمودنی‌ها باید طبق جدول زمان‌بندی، در زمان‌های مشخص مورد ارزیابی قرار گیرند و در هر ویزیت، اقدامات متناسب با آن ویزیت انجام شود. نمونه جدول زمان‌بندی مطالعات در پایین نشان داده شده است. بدیهی است، بر حسب نوع مطالعه این جدول دارای جزئیات بیشتری خواهد بود.

طی دوره مطالعه:						
فعالیت	ویزیت صفر (غربالگری)	ویزیت ۱	ویزیت ۲	ویزیت ۳	ویزیت ...	ویزیت پایانی
زمان بر حسب روز/هفته						
اخذ رضایت آگاهانه						
بررسی معیارهای ورود/عدم ورود به مطالعه						
معاینه بالینی						

۵-۳- اقداماتی که در هر ویزیت صورت می‌گیرد:

کلیه اقدامات از پذیرش و غربالگری تا آخرین ویزیت بیماران، متناسب با جدول زمان‌بندی در مطالعه با ذکر جزئیات و به تفکیک هر ویزیت در این بخش از پروتکل بیان می‌شود.

۶-۳- نحوه محاسبه حجم نمونه:

تعداد آزمودنی تخمین زده شده برای انجام مطالعه به منظور دستیابی به اهداف مطالعه و چگونگی تعیین آن، شامل فرضیات بالینی و آماری مورد استفاده و جزئیات مربوطه (مثل مارژین non-inferiority، سطح معنی‌داری، power مطالعه و...) باید به طور واضح در این قسمت بیان شود. در مطالعات چندمرکزی حداقل تعداد آزمودنی در نظر گرفته شده برای هر مرکز، باید مشخص شود. خروجی نرم‌افزار محاسبه حجم نمونه نیز در این قسمت الزامی است.

۷-۳- فرایند بیمارگیری:

در این بخش از پروتکل باید چگونگی بیمارگیری و تمهیدات لازم برای رسیدن به حجم نمونه مورد نظر آورده شود.

۸-۳- روش تخصیص آزمودنی به گروه‌های مداخله (تصادفی‌سازی):

چگونگی ایجاد توالی تصادفی (Random sequence generation)، ساختار کدهای تصادفی و فرایندهای Concealment در تخصیص تصادفی، با ذکر جزئیات باید در این بخش بیان شود.

۹-۳- فرایند کورسازی مطالعه:

در این بخش باید مشخص شود که در مطالعه چه کسانی نسبت به نوع مداخله بی‌اطلاع هستند (بیمار، پزشک درمانگر، فرد ارزیابی‌کننده پیامدها، تحلیل‌کننده داده‌ها یا...). تنها اشاره به واژه‌های یک‌سوکور، دوسوکور و... در این زمینه کفایت نمی‌کند. شکل ظاهری فرآورده‌های مورد مطالعه و نحوه برچسب‌گذاری آن‌ها، همراه تصاویر داروهای مورد مطالعه (تست و کنترل) به صورتی که در مطالعه استفاده می‌شوند، باید در این قسمت از پروتکل توضیح و نشان داده شود. همچنین شرایط خاصی که به کدگشایی مطالعه منجر خواهند شد و فرد مسئول در این زمینه، باید در این بخش بیان شود.

۴- روش جمع‌آوری، مدیریت و تحلیل داده‌ها

مکانیسم‌ها و نرم‌افزارهای جمع‌آوری و ثبت داده‌ها و تدابیر امنیتی برای حفاظت از داده‌های ثبت شده، در این قسمت بیان می‌شود. به علاوه نحوه کنترل کیفیت داده‌ها، روش‌ها و فرمول‌های آنالیز داده‌ها متناسب با نوع مطالعه و حجم نمونه انتخاب شده، باید به طور کامل در این قسمت بیان شود.

۱-۴- جمع‌آوری اطلاعات و مدیریت داده‌ها:

طرح جمع‌آوری کلیه اطلاعات پایه، پیامدهای مطالعه، توصیف ابزارهای مختلف اندازه‌گیری پیامدهای

مطالعه، پیگیری‌ها، توصیف پایایی و روایی ابزارهای مورد استفاده، با ذکر منابع معتبر در این خصوص و نیز پیش‌بینی‌های در نظر گرفته شده در مطالعه برای افزایش ماندگاری شرکت‌کنندگان در کارآزمایی در طی دوره‌های پیگیری و ... باید با جزئیات کامل در این بخش آورده شود. علاوه بر آن، توضیح در خصوص چگونگی تکمیل فرم 'CRF، نوع CRF (فیزیکی یا الکترونیکی)، مسئولیت تکمیل CRF، چگونگی انتقال داده‌ها به بانک‌های اطلاعاتی، سازوکارهای اطمینان از صحت جمع‌آوری، کدگذاری، ورود داده، امنیت اطلاعات ذخیره‌سازی و کپی کردن داده‌ها، مشخص نمودن سطح دسترسی افراد به داده‌های جمع‌آوری شده، چگونگی مشخص شدن تغییرات در فرم‌های اطلاعاتی و ... باید در این بخش به دقت توصیف گردد.

۲-۴- آنالیز آماری:

کلیه اطلاعات آماری برای تحلیل پیامدهای اولیه و ثانویه، تحلیل‌های مربوط به زیرگروه‌های مطالعه، مدل‌های آماری برای تطبیق اندازه‌های پایه، رویکرد اصلی مطالعه (intention to treat, per protocol, adherer only) آنالیز مراکز (در مطالعات چندمرکزی)، آنالیز داده‌های ایمنی، شیوه برخورد با داده‌های گم شده و داده‌های پرت، مقایسه‌های چندگانه و استفاده از متغیرهای کمکی، حداقل اطلاعات لازم در این بخش است. بدیهی است بر حسب نوع مطالعه، اطلاعات لازم مرتبط باید در این بخش از پروتکل ارائه شود.

- در مطالعاتی که طراحی خاص دارند، مثل non-inferiority, sequential design, cross-over, equivalence باید کلیه اطلاعات اساسی مرتبط در این بخش به طور کامل ارائه گردد.

- توصیف هر گونه آنالیز میانی (Interim Analysis) داده‌ها و ارائه گزارش میانی، در این قسمت بیان می‌شود.

۳-۴- روش پایش کارآزمایی (Monitoring):

پیش‌بینی نحوه پایش مطالعه، نقش مانیتور، نحوه و تواتر مانیتور کردن فرایند انجام مطالعه از آغاز تا انتهای مطالعه و نقش مانیتور در هر مرحله، مکانیسم گزارش‌دهی و نحوه دسترسی به گزارش مانیتور، راهنمای توقف مطالعه، اینکه چه کسانی می‌توانند خاتمه مطالعه را در شرایط خاص اعلام نمایند و سایر اطلاعات مربوط در این بخش توضیح داده شود. در راهنمای GUI-DPNA-CT-013 توضیحات بیشتری در این خصوص ارائه شده است.

در خصوص مشخصات و نقش کمیته پایش داده‌ها و ایمنی مطالعه (DSMB) قبلاً نیز در بخش اطلاعات عمومی پروتکل توضیح داده شده است.

۴-۴- آسیب‌ها (Harms):

تعاریف و طبقه‌بندی رخدادهای نامطلوب (AEs)، نحوه اعلام گزارش‌های ایمنی در حین اجرای مطالعه بالینی و نحوه برخورد ارزیابی، مدیریت و گزارش‌دهی رخدادهای نامطلوب جدی و طی مدت پیگیری

آزمودنی‌ها پس از خروج از مطالعه، باید در پروتکل مشخص شود. توصیه می‌شود برای تعاریف رخدادهای حین انجام مطالعات بالینی و نحوه گزارش دهی آن‌ها، راهنمای GUI-DPNA-CT-005 مورد توجه قرار گیرد.

۴-۵- ممیزی (Audit):

پیش‌بینی نحوه ممیزی کارآزمایی، تواتر و شیوه انجام ممیزی‌ها، وجود استقلال یا عدم استقلال این ممیزی‌ها از پشتیبان مالی (شرکت دارویی) یا پژوهشگر مطالعه و ... باید مشخص گردد. در راهنمای GUI-DPNA-CT-014 در این خصوص توضیح بیشتری ارائه شده است.

۵- ملاحظات اخلاقی و انتشار نتایج

در این قسمت از پروتکل در ارتباط با سرفصل‌های زیر توضیح داده می‌شود:

۱-۵- تأییدیه کمیته اخلاق:

اطلاعات مربوط کمیته/کمیته‌های اخلاق بررسی و تصویب‌کننده پروتکل، در این بخش ارائه می‌شود.

۲-۵- رضایت‌نامه:

آگاهانه فرایند کسب رضایت‌نامه آگاهانه از شرکت‌کنندگان (یا قیم قانونی ایشان) در مطالعه (چه کسی، چگونه و در چه شرایطی) باید توصیف گردد. بر حسب نوع مطالعه در خصوص اخذ مجوزهای لازم برای استفاده از نمونه‌های بافتی، مایعات بدن و ... نیز باید شرح داده شود.

۳-۵- بیمه آزمودنی‌ها:

موضوع بیمه شدن آزمودنی‌های مطالعه توسط اسپانسر در برابر رخدادهای نامطلوب ناشی از شرکت در مطالعه، با ذکر نام شرکت بیمه‌گذار، در این قسمت اعلام می‌شود.

۴-۵- اصول محرمانگی:

در این قسمت باید به چگونگی توجه و رعایت اصول محرمانگی در هنگام جمع‌آوری، اشتراک‌گذاری و نگهداری اطلاعات شخصی، قبل، حین و بعد از مطالعه، اشاره گردد.

۵-۵- دسترسی به داده‌ها:

در پروتکل باید به وضوح بیان گردد که چه کسی (به‌طور ویژه محقق اصلی) امکان دسترسی به کل داده‌ها برای اطمینان از درستی داده یا نتایج اصلی مطالعه (به ویژه در مطالعات چندمرکزی) را دارد و مشخص شود که حق دسترسی به کل داده‌ها برای چه کسانی مهیاست. ضمن اینکه فراهم بودن امکان دسترسی مانیتور، ممیز، نماینده کمیته اخلاق و بازرسان اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل به داده‌های مطالعه، باید در پروتکل تأکید شود.

۶-۵- مراقبت‌های بعد از مطالعه:

در این قسمت از پروتکل باید مشخص شود، پس از پایان مطالعه، محقق اصلی و همکاران (با پشتیبانی مالی

اسپانسر مطالعه) چگونه آزمودنی‌های نیازمند به مراقبت‌های جانبی (مرتبط با مطالعه) را پیگیری و حمایت خواهند نمود.

۷-۵- نحوه انتشار نتایج:

در این بخش از پروتکل، پیش‌بینی پژوهشگران و اسپانسر در خصوص نحوه انتشار نتایج مطالعه و چگونگی انتقال یافته‌های آزمودنی‌ها، متخصصین درمانی، جامعه و سایر ذی‌نفعان احتمالی از نتایج، بیان می‌شود.

۶- اصلاحیه‌های پروتکل (Protocol amendment):

رویکرد مورد اتخاذ در صورت نیاز به اعمال تغییر در پروتکل مصوب مطالعه و ارائه اصلاحیه (شامل اخذ موافقت کمیته/کمیته‌های اخلاق تصویب‌کننده پروتکل، به‌روزرسانی اطلاعات ثبت شده در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران و اخذ تأییدیه اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل) باید در این بخش از پروتکل بیان شود. توضیحات مربوط به نحوه تغییر در پروتکل مطالعه بالینی در راهنمای GUI-DPNA-CT-002 ارائه شده است.

ملاحظات عمومی در مورد داروهای تحقیقاتی (CT-G-12)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۵



مقدمه

داروی تحقیقاتی (Investigational Medicinal Product (IMP یک شکل دارویی محتوی ماده فعال یا پلاسبوست که به عنوان داروی مرجع یا داروی مورد مطالعه در یک کارآزمایی بالینی استفاده می‌شود. این راهنما به تعریف داروی تحقیقاتی و نحوه تأمین آن برای انجام مطالعات بالینی در کشور می‌پردازد.

تعریف

- یک داروی تحقیقاتی ممکن است، در فهرست دارویی کشور موجود نباشد/در کشور ثبت نشده باشد و مطالعه بالینی به منظور بررسی اثربخشی و ایمنی آن طراحی شده باشد.
- یک داروی تحقیقاتی ممکن است، دارای مجوز فروش (Marketing Authorization) باشد ولی با شکل دارویی، فرمولاسیون یا اندیکاسیون متفاوتی عرضه شود. در این حالت مطالعه بالینی به منظور بررسی اثربخشی و ایمنی شکل، فرمولاسیون یا اندیکاسیون جدید دارو طراحی شده است.
- داروی تحقیقاتی ممکن است، دارای مجوز فروش (Marketing Authorization) باشد و مطالعه بالینی به منظور به دست آوردن اطلاعات بیشتر در خصوص اثربخشی و ایمنی شکل، فرمولاسیون یا اندیکاسیون موجود آن طراحی شده باشد.
- کلیه داروهایی که در یک کارآزمایی بالینی به منظور پیشگیری، تشخیص یا درمان و عنوان بخشی از فرایند دارودرمانی بیماران استفاده می‌شوند (Concomitant or Rescue / Scape Medication) و مطالعه به منظور بررسی اثرات آن‌ها طراحی نشده است، داروی تحقیقاتی محسوب نمی‌شوند و به آن‌ها Non-Investigational Medicinal Product اطلاق می‌شود.

فرایند بررسی درخواست تأمین/واردات داروهای تحقیقاتی (Investigational Medicinal Product)

این فرایند شامل رسیدگی به درخواست‌های متقاضیان در زمینه تأمین/واردات داروهای تحقیقاتی می‌شود:

- ۱- چنانچه برای انجام مطالعات بالینی موضوع این راهنما، به تهیه داروی رفرنس از خارج کشور نیاز باشد، پس از صدور مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA)، گروه نظارت بر مطالعات بالینی طی انجام مکاتبه با اداره صادرات و واردات اداره کل دارو، تأییدیه نیاز شرکت به واردات داروی رفرنس صادر می‌نماید. اقدامات بعدی در این خصوص توسط اداره واردات و صادرات به انجام خواهد رسید.

- ۲- چنانچه محققین دانشگاهی برای انجام مطالعات بالینی اعم از پایان‌نامه دانشجویی و طرح تحقیقاتی، به تهیه داروهای تحقیقاتی (IMP) نیاز داشته باشند:

■ الف) اگر تمامی مطالعه یا بخشی از آن با حمایت مالی یک شرکت دارویی انجام شود (industry sponsored)، چنانچه دارو خارج از فهرست دارویی کشور بوده و در اداره کل دارو به ثبت نرسیده باشد، انجام مطالعه به تأیید پروتکل در کمیته مطالعه بالینی و اخذ مجوز CTA از اداره کل دارو منوط خواهد بود. مستندات برای اخذ CTA قبلاً در راهنمای IR-GCP توضیح داده شده است.

■ ب) اگر تمامی مطالعه صرفاً توسط دانشگاه علوم پزشکی مربوطه تأمین اعتبار می‌شود و به عبارت دیگر مطالعه به تمامی (investigator initiated) باشد، اعم از اینکه داروی مورد نظر در فهرست دارویی یا بازار دارویی کشور وجود داشته باشد یا وجود نداشته باشد، برای تأمین دارو باید مستندات زیر به اداره کل دارو ارائه گردد:

- درخواست رسمی از سوی محقق اصلی با امضای معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مربوطه؛
 - پروتکل مطالعه؛
 - بروشور محقق (Investigational Brochure) داروی مورد نظر؛
 - تأییدیه شورای پژوهشی دانشگاه/مؤسسه تحقیقاتی؛
 - تأییدیه شورای پژوهشی دانشگاه/مؤسسه تحقیقاتی؛
 - تأییدیه کمیته/کمیته‌های اخلاق مربوطه همراه فرم رضایت آگاهانه؛
 - بیمه‌نامه استاندارد آزمودنی‌های مطالعه از یکی از شرکت‌های بیمه‌گذار معتبر ارائه‌دهنده این گونه خدمات در کشور یا تعهدنامه دانشگاه علوم پزشکی در خصوص جبران خسارات احتمالی وارده؛
 - تأییدیه ثبت مطالعه در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT).
- بقیه مراحل تسهیل فرایند تهیه دارو مانند بند ۱ از طریق معرفی شرکت به اداره واردات و صادرات/برنامه‌ریزی انجام خواهد شد.

۳- چنانچه شرکت دارویی یا مؤسسه تحقیقاتی درخواست صدور مجوز ترخیص داروهای تحقیقاتی اعم از خارج از فهرست دارویی کشور/ثبت نشده یا ثبت شده، از گمرک برای استفاده در مطالعات بین‌المللی را داشته باشد، مفاد ردیف‌های الف یا ب بند ۲ حسب مورد باید رعایت گردد.

مشخصات برچسب داروی تحقیقاتی

داروهای تحقیقاتی باید قبل از شروع مطالعه برچسب‌گذاری شوند. حداقل اطلاعاتی که باید روی این برچسب وجود داشته باشد، عبارت‌اند از:

- نام شیمیایی دارو؛

- شماره سری ساخت و تاریخ انقضای دارو؛
 - درج عبارات «مخصوص استفاده در مطالعه بالینی» و «غیرقابل فروش»؛
 - کد مطالعه بالینی (شماره ثبت مطالعه در IRCT).
- بدیهی است، در مطالعات بالینی open label درج عبارات «مخصوص استفاده در مطالعه بالینی» و «غیرقابل فروش» و کد مطالعه بالینی (شماره ثبت مطالعه در IRCT) روی برچسب داروی تحقیقاتی ضرورت دارد. همچنین، حسب ضرورت پشتیبان مالی (شرکت دارویی) به درج سایر اطلاعات از قبیل شرایط نگهداری دارو، مشخصات پشتیبان مالی و مجری و ... که از سوی اداره کل دارو اعلام می‌گردد، ملزم خواهد بود. مجری اصلی مسئول مستقیم حسابرسی دارویی (Product accountability) در محل انجام مطالعه است.

راهنمای اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA) (GUI-DPNA-CT-002)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۸



مقدمه

مجوز انجام کارآزمایی بالینی (Clinical Trial Authorization, CTA) مجوزی است که توسط اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، پس از تأیید پروتکل مطالعه و ضمایم آن توسط کمیته مطالعات بالینی، برای شروع انجام کارآزمایی بالینی برای پشتیبان مالی (شرکت دارویی، مرکز تحقیقاتی یا محقق ذینفع صادر می‌شود.

مجوز انجام کارآزمایی بالینی (CTA) باید قبل از شروع مطالعه و اقدام به بیمارگیری از سوی اسپانسر یا پشتیبان مالی مطالعه شرکت دارویی، مرکز تحقیقات یا محقق ذینفع از اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل اخذ شود. اقدام به انجام کارآزمایی‌های بالینی که بر اساس ضوابط ثبت داروها (اعم از داروهای بیولوژیک، شیمیایی، ملزومات دارویی و) یا مقررات و دستورالعمل‌های انجام فعالیت‌های پژوهشی در کشور به اخذ مجوز CTA از سازمان غذا و دارو نیاز دارند، بدون اخذ از مجوز اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل تخلف پژوهشی محسوب می‌شود.

به طور کلی مطالعات بالینی که انجام آنها به اخذ مجوز از اداره کل دارو (CTA) نیاز دارد، شامل موارد زیر می‌باشند:

- ۱- مطالعاتی که انجام آنها به عنوان بخشی از فرایند قانونی ثبت و اخذ مجوز ورود به بازار محصولات دارویی اعم از داروهای شیمیایی، بیولوژیک (شامل واکسن‌ها، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، فراورده‌های خونی و ...) و ملزومات دارویی (با ملاحظات اختصاصی مربوطه از سوی کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک) یا بر اساس ضوابط ابلاغی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل به شرکت دارویی الزام می‌شود.

- ۲- مطالعاتی که انجام آنها به عنوان بخشی از فرایند قانونی ورود داروها به فهرست دارویی کشور از سوی شورای بررسی و تدوین داروها به شرکت دارویی الزام می‌شود.

- ۳- مطالعات بالینی، روی داروهایی که در فهرست دارویی ایران (Iran Drug List) وارد نشده‌اند.

- ۴- مطالعات بالینی که در قالب همکاری با مطالعات بین‌المللی چندمرکزی در یک یا چند مرکز داخل کشور انجام می‌شوند.

- ۵- سایر موارد الزام شرکت دارویی به انجام مطالعه بالینی بر اساس تشخیص «کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک» یا «شورای بررسی و تدوین داروهای ایران»

توضیح ۱: در صورتی که شرکت دارویی در ایران مستقر نباشد، دفتر نمایندگی آن شرکت در داخل کشور باید نسبت به ارائه درخواست مجوز CTA اقدام نماید.

توضیح ۲: درخواست صدور مجوز CTA برای کارآزمایی‌های بالینی مربوط به داروهای خارج از فهرست داروهای ایران باید از سوی مرکز تحقیقاتی یا محقق ذینفع و از طریق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه مربوطه به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه گردد.

مراحل اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی CTA

به طور کلی اخذ مجوز CTA شامل ۵ مرحله به شرح زیر است:

مرحله اول: تشکیل جلسه قبل از ارسال مستندات اخذ مجوز CTA (Presubmission meeting)
به منظور هماهنگی و تسهیل روند صدور مجوز توصیه می‌شود، پشتیبان مالی شرکت دارویی، مرکز تحقیقات یا محقق ذینفع قبل از ارائه درخواست رسمی اخذ مجوز CTA، تقاضای تشکیل و تنظیم جلسه‌ای با حضور کارشناسان مرتبط در اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل را مطرح نموده و پس از هماهنگی‌های لازم در جلسه شرکت نمایند. در این جلسه وضعیت کلی پرونده فراورده دارویی مورد نظر، فرایند تحقیق و توسعه و نیز برنامه کارآزمایی بالینی پیش‌بینی شده از سوی شرکت، مرکز تحقیقات یا محقق ذینفع مطرح شده و از منظر مطالعات بالینی مورد توافق قرار می‌گیرد.

مرحله دوم: ارسال مستندات اولیه (Primary documents)

در این مرحله و با توجه به صورت جلسه مرحله قبل پشتیبان مالی (شرکت دارویی)، مرکز تحقیقات یا محقق ذینفع موظف است که مستندات زیر را برای بررسی اولیه به اداره کل دارو (اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی) ارائه نماید:

۱. معرفی نامه نماینده مطالعات بالینی شرکت متقاضی (پزشک یا داروساز واجد شرایط).
 ۲. نسخه الکترونیکی و ویرایش ۱،۰ پروتکل مطالعه در فرمت الکترونیک word و pdf.
 ۳. فرم ثبت اطلاعات آزمودنی (Case Report Form) CRF همراه راهنمای تکمیل و SOP های مرتبط. در مواردی که اسپانسر/محقق تصمیم به استفاده از CRF الکترونیک با استفاده از ابزارهای فناوری اطلاعات (IT) داشته باشند، الزامات و ملاحظات مربوطه باید بر اساس راهنمای تهیه فرم الکترونیکی ثبت اطلاعات آزمودنی (eCRF) مورد توجه قرار گیرد.
 ۴. سایر فرم‌های مورد استفاده در مطالعه از قبیل، پرسشنامه‌ها، فرم‌های ثبت و ارزیابی و پیگیری‌ها رخدادهای نامطلوب داروها Randomization master sheet , Subject identification form و غیره در شکل نهایی.
 ۵. فرم رضایت آگاهانه بیمار و راهنمای تکمیل آن (همراه کلیه مستندات مورد استفاده در فرایند اخذ رضایت از قبیل پمفلت، بروشور، فیلم، تبلیغات و ...).
- در صورتی که اسپانسر/محقق به استفاده از ابزار سیستم‌های الکترونیک در فرایند اخذ رضایت نامه آگاهانه (eIC) تصمیم گرفته باشند، الزامات و ملاحظات مربوطه باید بر اساس دستورالعمل/راهنمای اخذ رضایت آگاهانه با استفاده از سیستم‌های الکترونیکی (eIC) مصوب کمیته ملی اخلاق در

پژوهش‌های زیست‌پزشکی مورد توجه قرار گیرد. مستنداتی که همراه نرم‌افزار eIC و پروتکل مطالعه باید به سازمان غذا و دارو ارائه شود، در پیوست ۲ آمده است.

۶. بروشور محقق شامل گزارشات کلیه مطالعاتی که قبل از درخواست مجوز CTA روی فراورده تحقیقاتی مورد نظر انجام شده است. بروشور محقق خلاصه‌ای از تمامی گزارشات مربوط به مطالعات *in vitro*، مطالعات حیوانی و مطالعات بالینی قبلی را که روی محصول مورد نظر انجام شده است، شامل می‌شود. فراورده تحقیقاتی (IMP) باید در شرایط GMP تولید شده و در شکل دارویی نهایی که نهایتاً به بیمار و بازار دارویی عرضه می‌شود، در کارآزمایی بالینی مورد استفاده قرار گیرد.

۷. اظهارنامه تضاد منافع (Conflict of Interest) محقق اصلی مطالعه و همکاران وی بر اساس راهنمای مربوطه.

۸. رزومه و گواهی شرکت محقق اصلی و همکاران وی در دوره GCP معتبر مورد تأیید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل.

پس از تکمیل موارد بالا از سوی شرکت پروتکل و فرم رضایت آگاهانه و CRF وارد مرحله ارزیابی و داوری می‌شوند.

مرحله سوم: فرایند ارزیابی و داوری پروتکل مطالعه بالینی (Protocol review)

مستندات و مدارک اولیه ارائه شده در مرحله قبل، پس از وصول توسط اداره مطالعه بالینی و مراقبت‌های دارویی به منظور اطمینان از کامل بودن آن‌ها توسط کارشناسان مربوطه کنترل می‌شوند و در صورت مشاهده نواقص، موارد مربوطه از طریق مکاتبه به اسپانسر (شرکت دارویی، مرکز تحقیقات یا محقق ذینفع انعکاس می‌یابد. پس از تکمیل مدارک و انجام اصلاحات لازم، پروتکل مطالعه به همراه CRF، فرم رضایت آگاهانه و سایر فرم‌های مورد استفاده در مطالعه (در صورت موضوعیت)، برای بررسی به داوران متخصصین بالینی مربوطه و متدولوژیست) ارسال می‌شود.

پس از آن، موضوع پروتکل همراه نظرات جمع‌بندی شده داوران و متخصصان در دستور کار کمیته مطالعات بالینی قرار می‌گیرد. حسب مورد و با توجه به تعداد سؤالات و اشکالات مطرح شده از سوی داوران ممکن است که جمع‌بندی نظرات داوری قبل از طرح موضوع در جلسه کمیته مطالعات بالینی برای اعمال اصلاحات به اسپانسر (شرکت دارویی، مرکز تحقیقات یا محقق ذینفع اعلام شود.

پس از مطرح شدن پرونده در جلسه کمیته مطالعات بالینی و در صورت تأیید توسط کمیته مطالعات بالینی، آخرین ویرایش پروتکل کارآزمایی بالینی همراه CRF و فرم رضایت آگاهانه از طرف اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل به کمیته یا کمیته‌های اخلاق مربوطه ارسال خواهد شد.

در صورت عدم تأیید پروتکل توسط کمیته مطالعات بالینی به واسطه تعدد نقایص و موارد ابهام موجود در پروتکل یا عدم پاسخگویی کامل ذینفع به سؤالات مطرح شده، نظرات کمیته برای انجام اقدامات اصلاحی

مجدداً از طرف اداره کل دارو به اسپانسر (شرکت دارویی)، مرکز تحقیقات یا محقق ذینفع اعلام خواهد شد. فرایند ارزیابی و داوری پروتکل مطالعات بالینی در پیوست ۱ آمده است.

مرحله چهارم: اخذ مجوز کمیته اخلاق (ECA)

بر اساس دستورالعمل بررسی پروتکل مطالعات بالینی و مطالعات هم‌ارزی زیستی، روی داروهای متقاضی ثبت/تمدید پروانه از سازمان غذا و دارو کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی (IR.NREC.007.1394.06)، کمیته‌های اخلاق باید پروتکل‌های ارسالی از سوی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل را خارج از نوبت و در اولین جلسه کمیته دانشگاه مطرح و مورد ارزیابی قرار داده و مصوبه مربوطه را همراه یک نسخه از پروتکل و ضمانت مربوطه به اداره کل دارو و مواد تحت کنترل ارسال نمایند. در مورد کارآزمایی‌های بالینی چندمرکزی، مطابق دستورالعمل اجرای طرح‌ها و پایان‌نامه‌های چندمرکزی کمیته کشوری اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی (IR.NREC.007.1394.05)، تصویب طرح مطالعه حداقل در ۲ کمیته (سازمانی با دانشگاهی) از دو دانشگاه دخیل در اجرای طرح ضروری است. علاوه بر آن، موافقت تمام دانشگاه‌های محل اجرای تحقیق برای انجام پژوهش الزامی خواهد بود. چنانچه اسپانسر (شرکت دارویی)، مرکز تحقیقات یا محقق ذینفع قصد استفاده از فرم رضایت آگاهانه الکترونیک (eIC) در مطالعه را داشته باشند، الزامات و ملاحظات مربوطه را باید بر اساس دستورالعمل/راهنمای اخذ رضایت آگاهانه با استفاده از سیستم‌های الکترونیکی (eIC) مصوب کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی مد نظر قرار دهند. مستنداتی که همراه نرم‌افزار eIC و همراه پروتکل مطالعه باید به سازمان غذا و دارو ارائه شود، در پیوست ۲ آمده است. مسئولیت پیگیری صدور مجوز کمیته/کمیته‌های اخلاق به عهده اسپانسر (شرکت دارویی)، مرکز تحقیقات یا محقق ذینفع یا نمایندگان آنهاست. کمیته/کمیته‌های اخلاق بررسی‌کننده ممکن است، اطلاعات بیشتری در خصوص پروتکل مطالعه یا فرم رضایت آگاهانه مربوطه درخواست کنند که اسپانسر محقق به همکاری کامل و تأمین و ارائه آنها به کمیته‌های اخلاق موظف است.

مرحله پنجم: صدور مجوز CTA

مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA) پس از دریافت تأییدیه کمیته اخلاق (ECA) و صرفاً پس از تکمیل تمامی مستندات لازم از سوی اسپانسر (شرکت دارویی)، مرکز تحقیقات یا محقق، توسط اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل برای ذینفع صادر خواهد شد. اعتبار مجوز صادر شده حداکثر دو ماه است. چنانچه پس از دو ماه از تاریخ صدور مجوز (بدون ارائه توضیح مکتوب و قابل قبول از سوی متقاضی) بیمارگیری آغاز نگردد، مجوز صادره باطل خواهد شد و برای اخذ مجدد مجوز CTA مراحل فوق باید از ابتدا تکرار شود.

فهرست مستندات کامل برای صدور مجوز CTA شامل موارد زیر است، با این توضیح که برخی از آن‌ها ممکن است، قبلاً به عنوان مستندات اولیه ارائه شده باشند:

۱. خلاصه و ویرایش نهایی پروتکل مطالعه بالینی مورد تأیید کمیته مطالعات بالینی و کمیته‌های اخلاق مربوطه به شکل الکترونیک در فرمت pdf و word.

۲. ویرایش فیزیکی پروتکل نهایی کارآزمایی بالینی مورد تأیید کمیته مطالعات بالینی و کمیته/کمیته‌های اخلاق مربوطه که به امضا و مهر محقق اصلی و تمامی محققان همکار مطالعه - همراه درج تاریخ - رسیده باشد.

۳. رزومه (CV) محقق اصلی و تمامی محققان همکار مطالعه.

۴. گواهی معتبر شرکت محقق اصلی و همکاران در تمامی مراکز انجام مطالعه در دوره‌های معتبر GCP مورد تأیید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل.

۵. ویرایش نهایی فرم رضایت آگاهانه (فیزیکی یا الکترونیکی) تأیید شده توسط کمیته/کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی در شکل و فرمت متناسب با توجه به راهنماهای اختصاصی مربوطه. ویرایش نهایی فرم CRF (فیزیکی یا الکترونیکی) در شکل و فرمت متناسب با توجه به راهنماهای اختصاصی مربوطه.

۶. گواهی GMP خط تولید یا هر مستندی که نشان دهنده تولید محصول مورد مطالعه در شرایط GMP باشد (مانند مجوز ریلیز بچ بالینی، مستند تولید قراردادی با شرکتی که امکان تولید فراورده دارویی در شرایط GMP را داشته باشد و ...).

۷. تأییدیه/تأییدیه‌های کمیته اخلاق (ECA).

۸. بروشور محقق (شامل گزارش مطالعات invitro، مطالعات حیوانی و مطالعات بالینی قبلی).

۹. تصویر واضح از فراورده‌های دارویی (تست و کنترل برای مشخص شدن نحوه کورسازی).

۱۰. فرم تکمیل شده اظهارنامه تقابل منافع توسط محقق اصلی و تمامی همکاران وی در مطالعه.

۱۱. بیمه نامه استاندارد آزمودنی‌های مطالعه صادره توسط یکی از شرکت‌های بیمه‌گذار معتبر در کشور.

۱۲. مشخصات کامل و دقیق داروی مورد استفاده در مطالعه بالینی و داروی رفرنس (مجوز ریلیز، سازنده، شماره سری ساخت، تاریخ انقضا و حسب مورد).

۱۳. کد ثبت مطالعه بالینی در پایگاه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (www.irct.ir).

در مطالعات بین‌المللی که کارآزمایی در یکی از پایگاه‌ها/رجیستری‌های دیگر مطالعات بالینی مانند www.clinicaltrials.gov به ثبت رسیده است، ثبت تمامی یا بخشی از کارآزمایی بالینی که در ایران انجام می‌شود، در پایگاه IRCT نیز الزامی است.

۱۴. تصویر قرارداد بین اسپانسر (شرکت دارویی)/پشتیبان مالی طرح و محقق اصلی و/یا شخصیت

حقوقی مربوطه.

۱۵. تصویر قرارداد بین اسپانسر (شرکت دارویی)/پشتیبان مالی طرح و ناظرین علمی/اجرایی یا شخصیت حقوقی سازمان پژوهشی (CRO) حسب مورد.

۱۶. تصویر قرارداد بین اسپانسر (شرکت دارویی)/پشتیبان مالی طرح، مرکز تحقیقاتی یا محقق ذینفع با شرکت ارائه‌دهنده خدمات فناوری اطلاعات (IT) حسب مورد.

به منظور اطمینان از اجرای صحیح کارآزمایی بالینی و در صورت لزوم، قبل از آغاز مطالعه و شروع بیمارگیری، طی یک جلسه حضوری در اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، مسئولیت‌ها و نقش هر یک از ذینفعان کارآزمایی شامل اسپانسر (شرکت دارویی)، شرکت/مرکز تحقیقاتی طرف قرارداد، محقق اصلی و همکاران ایشان و ناظر مطالعه مورد بازخوانی قرار خواهد گرفت.

در صورت صلاحدید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، نماینده کمیته مطالعات بالینی در جلسه محققان همکار مطالعه بالینی (Investigator's meeting) حضور خواهد یافت. در این صورت، اسپانسر (شرکت دارویی)، مرکز تحقیقات یا محقق ذینفع به انجام هماهنگی‌های مربوطه موظف خواهد بود.

وظایف اسپانسر/مرکز تحقیقاتی یا محقق ذینفع پس از اخذ مجوز CTA

۱. تاریخ شروع مطالعه و بیمارگیری را در اولین فرصت به این اداره کل اعلام نماید.
۲. وقوع تمامی عوارض و رخداد‌های نامطلوب شدید (SAEs) Serious Adverse Events از جمله Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) را بر اساس راهنمای اختصاصی مربوطه و طبق مقررات به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و کمیته‌های اخلاق مرتبط گزارش دهد.
۳. گزارش میانی و نهایی و حسب لزوم گزارشات پیشرفت مطالعه را بر اساس راهنمای اختصاصی مربوطه در مهلت مقرر به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه نماید.
۴. هر گونه پیشنهاد تغییر در پروتکل مصوب مطالعه را به طور رسمی و برای اخذ مجوز لازم به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل منعکس نماید.
۵. علاوه بر موارد فوق انجام کلیه ملاحظات عمومی برای انجام مطالعات بالینی، روی داروهای متقاضی ثبت در ایران بر اساس راهنمای مربوطه به عهده پشتیبان مالی (اسپانسر) مطالعه خواهد بود (GUI-DPNA-CT-006).

تغییرات پروتکل مطالعه بالینی

بعد از صدور CTA، پروتکل مطالعه بالینی مصوب اداره کل امور دارو تنها پروتکل مورد استناد اداره مطالعات

بالینی و مراقبت‌های دارویی برای انجام مراحل اجرایی مطالعه خواهد بود. در صورت نیاز به اعمال هر گونه تغییر در پروتکل مطالعه قبل از شروع بیمارگیری یا در حین انجام مطالعه بالینی، موضوع باید حسب مورد از سوی اسپانسر (شرکت دارویی)/پشتیبان مالی طرح، مرکز تحقیقاتی یا محقق ذینفع برای اخذ مجوز لازم به‌طور رسمی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل منعکس شود. در صورتی که مطالعه بالینی، روی داروی متقاضی ثبت و ورود به بازار دارویی کشور و توسط یک شرکت دارویی انجام می‌شود، نامه رسمی محقق اصلی در خصوص پیشنهاد اعمال تغییرات در پروتکل باید ضمیمه درخواست شرکت دارویی باشد. تغییرات در پروتکل کارآزمایی بالینی ممکن است، در دو دسته جزئی (minor) و عمده (major) تقسیم‌بندی شوند. به‌طور کلی تغییرات مربوط به برخی از مشخصات اجرایی یا تدارکات کارآزمایی بالینی مانند تغییر ناظر/مانیتور، تغییر شماره تلفن، افزودن یا حذف یک سایت جدید برای انجام مطالعه، افزودن همکار جدید یا حذف یک همکار به عنوان یک تغییر جزئی (minor) محسوب می‌شوند. چنانچه تغییرات پروتکل از تغییرات اجرایی جزئی فراتر رفته به گونه‌ای که بر نتایج و اعتبار مطالعه یا سلامت آزمودنی تأثیرگذار باشد، به عنوان تغییرات عمده (major) دسته‌بندی می‌شوند. به عنوان مثال، تغییر در طراحی، اهداف، پیامدها، نحوه محاسبه حجم نمونه، نحوه تصادفی‌سازی، داروهای مورد مطالعه یا مرجع یا تغییر در فرایندهای اخذ رضایت آگاهانه، نحوه گردآوری و آنالیز داده‌ها و غیره، جزء تغییرات عمده (major) به شمار می‌آیند. در عین حال، توصیه می‌شود، برای تغییراتی که به‌صورت اختصاصی در این بخش ذکر نشده‌اند یا به هر دلیل در مورد آن‌ها تردید وجود دارد، اسپانسر (شرکت دارویی)، مرکز تحقیقات یا محقق ذینفع، مراتب را از قبل با اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی مطرح و هماهنگ نمایند.

در صورت نیاز به اعمال هر گونه تغییر در پروتکل مصوب مطالعه اعم از تغییر جزئی (minor) یا عمده (major) اخذ مجوز اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل الزامی است. با این توضیح که در فرایند تأیید تغییرات عمده، موضوع باید همراه دلایل قابل قبول مجدداً ارزیابی و داوری شود و به تأیید کمیته مطالعات بالینی برسد.

پس از موافقت اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل با اعمال تغییرات مورد نظر و صدور مجوز مربوطه حسب مورد نسخه به‌روزرسانی شده پروتکل و موافقت‌نامه کمیته اخلاق در هر مرحله باید از سوی شرکت ارائه شود. همچنین اطلاعات مربوط به پروتکل در سامانه IRCT نیز باید به‌روزرسانی شود. ادامه مراحل اجرای مطالعه بر اساس پروتکل تغییر یافته، فقط پس از طی فرایند ذکر شده و اخذ مجوزهای مربوطه مجاز است.

زمان‌بندی

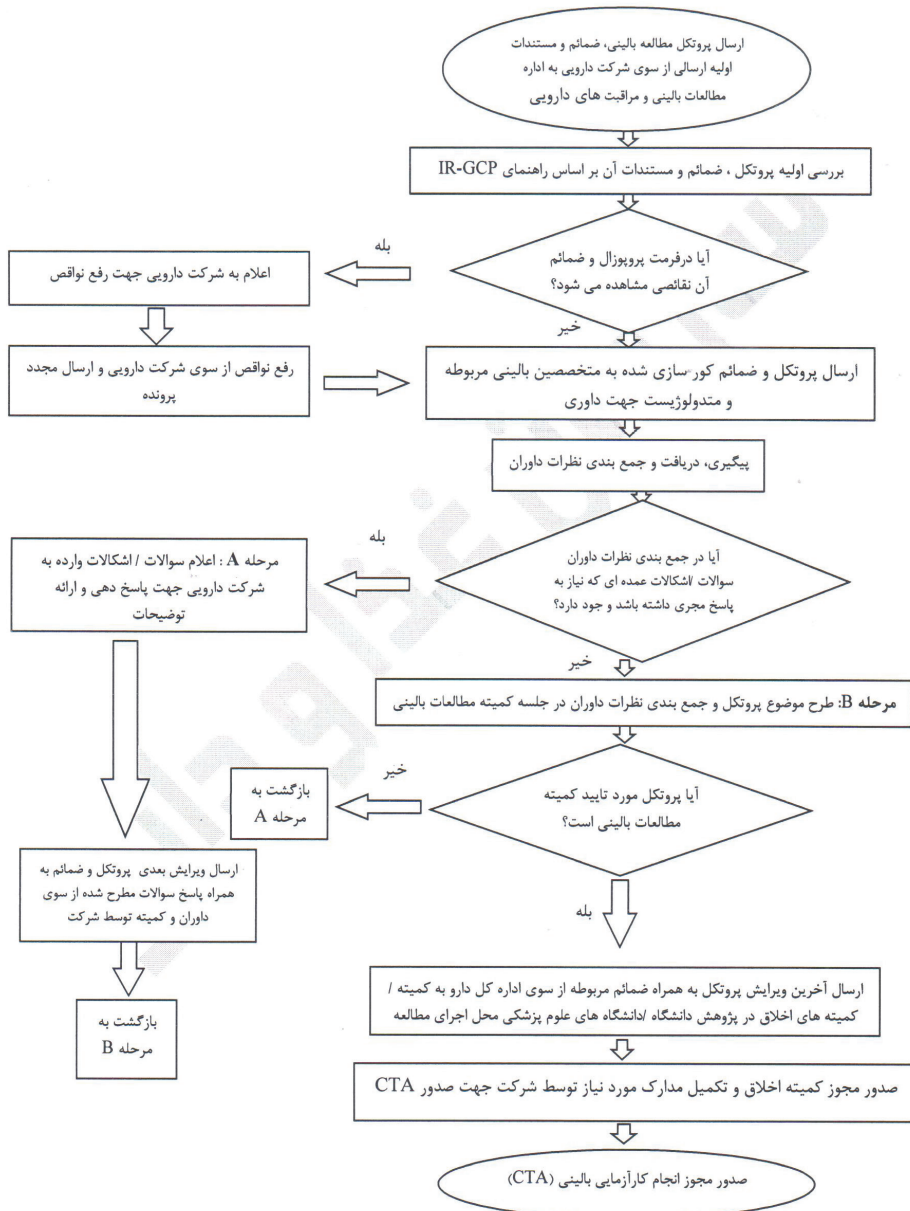
مدت زمان تخمینی برای اخذ مجوز CTA به‌طور متوسط حدود دو ماه است که این مدت بدون احتساب

زمان پاسخگویی شرکت دارویی اسپانسر به سؤالات و مکاتبات اداره کل دارو، تکمیل مستندات توسط ایشان و نیز زمان لازم برای بررسی و اخذ تأییدیه پروتکل مطالعه توسط کمیته/کمیته‌های اخلاق مرتبط است. به طور کلی ریز فعالیت‌ها و زمان متوسط گردش کاری برای اخذ مجوز CTA در اداره کل دارو و مواد تحت کنترل به شرح زیر است:

- بررسی درخواست اولیه پروتکل و انجام مکاتبه برای رفع نواقص (۳ روز)
- ارسال پروتکل برای داوری، اخذ پاسخ و جمع‌بندی نظرات داوران علمی (۲ تا ۳ هفته)
- طرح در کمیته بالینی (۱ روز)
- انجام مکاتبات برای اجرای مصوبات کمیته بالینی (۲ الی ۳ روز)
- ارسال پروتکل نهایی به کمیته اخلاق برای دریافت مجوز کمیته اخلاق (۱ الی ۲ روز)
- صدور مجوز CTA پس از دریافت مجوز کمیته/کمیته‌های اخلاق (۱ الی ۲ روز)

پیوست ۱

فرایند ارزیابی پروتکل و صدور مجوز انجام مطالعات بالینی (CTA)



پیوست ۲

مستندات که همراه نرم افزار eIC و همراه پروتکل مطالعه باید به سازمان غذا و دارو ارائه شود.

به طور کلی مستندات ارسالی به سازمان غذا و دارو در خصوص eIC شامل موارد زیر است:

- کپی/نسخه نهایی از برنامه نرم افزار یا اپلیکیشن eIC که در مطالعه استفاده می شود.
- اجزای اطلاعاتی که نیاز است، در طی فرایند eIC به آزمودنی ها ارائه شود.
- مکانیسم امضای الکترونیک آزمودنی ها و تاریخ امضا توسط آزمودنی یا نماینده مجاز قانونی وی.

برخی ملاحظات خاص در ارائه مستندات مرتبط با eIC عبارت اند از:

۱. اسپانسر/محقق باید همان نسخه ای از eIC را به اداره کل دارو ارائه کند که قرار است، به منظور اخذ eIC برای شرکت در مطالعه بالینی به آزمودنی ها استفاده شود.
۲. اسپانسر/محقق باید چند کپی/نسخه الکترونیکی از تمامی فرم ها و اجزای اطلاعاتی را از جمله ویدئوها، سخنرانی های موجود در وب سایت ها، هایپرلینک ها، یا سایر وب سایت ها و پادکست ها، که برای انتقال اطلاعات بخصوص اطلاعات مربوط به مطالعه استفاده می شوند، به اداره کل دارو ارائه نماید.
۳. اسپانسر/محقق باید هر گونه اطلاعات نوشته شده مربوط به مطالعه را که به طور پرینت شده (کاغذی) به آزمودنی ارائه می شود، نیز ارسال نماید. ضمن اینکه به ارائه هایپرلینک ها یا سایر وب سایت ها و پادکست ها، که حاوی اطلاعات ضمنی هستند و به مطالعه ارتباطی ندارند، به اداره کل دارو، نیازی نیست.
۴. اجزای اطلاعاتی eIC باید در یک فرمت الکترونیکی قابل قبول، روی یک وسیله ذخیره الکترونیکی یا به صورت یک لینک قابل دسترسی به وب سایت eIC همراه پروتکل مطالعه برای بررسی توسط کارشناسان اداره کل دارو ارسال گردد.
۵. فرایند eIC باید دارای بسترسازی مناسب باشد تا اطمینان حاصل شود که قابلیت ذخیره و آرشیو سازی مستندات به طور صحیح وجود دارد. همچنین همه ویرایش های تأیید شده eIC توسط کمیته اخلاق باید از طریق پورتال کمیته ملی اخلاق به آسانی قابل بازیابی باشند.
۶. طی بازرسی های GCP از سایت انجام مطالعات بالینی، دسترسی کامل به مستندات مطالعه و گزارشات تهیه شده توسط محقق از جمله نسخه/ویرایش eIC مورد استفاده در مطالعه، اجزا و/یا تغییراتی که به تأیید کمیته/کمیته های اخلاق بررسی کننده رسیده است و تمامی eIC های امضا شده توسط آزمودنی باید قابل دسترسی باشند. همه این مدارک باید در محل مطالعه به فرم الکترونیک یا کاغذی موجود باشند. کمیته/کمیته های اخلاق بررسی کننده eIC ممکن است، اطلاعات بیشتری درخواست کنند که اسپانسر/محقق به تأمین و ارائه آن ها به کمیته های اخلاق موظف هستند. چنانچه تغییراتی در محتوا/فرایند eIC موضوعیت داشته باشد، باید به طور هم زمان به اداره کل دارو و کمیته/کمیته های اخلاق مرتبط اعلام و قبل از اعمال به تأیید آن ها برسد.

راهنمای انجام مطالعات کارآزمایی بالینی

Equivalency / Non-inferiority (CT-G-19)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۵



مقدمه

در اکثر مطالعات بالینی پژوهشگران تمایل دارند که برتری (Superiority) اثربخشی یک شیوه درمانی را نسبت به شیوه دیگر نشان دهند. این دسته از مطالعات بالینی، مطالعات با رویکرد Superiority نامیده می‌شود. در مقابل مطالعاتی نیز وجود دارد که پژوهشگر به دنبال نشان دادن این برتری نبوده و در واقع تمایل دارد تا به جامعه علمی نشان دهد که دارو یا شیوه درمانی جدید، نسبت به دارو یا شیوه درمانی موجود که توسط مراجع علمی پذیرفته است، پایین‌تر نمی‌باشد (Non-inferior) یا اثرات آن همسان با دارو یا شیوه درمانی معمول مورد مقایسه است (Equivalency). تقریباً در اکثر مطالعاتی که داروی جدید با Originator مقایسه می‌گردد، هدف، نه اثبات برتری (Superiority) بلکه اظهار هم‌ترازی (Equivalency) و بدتر نبودن (Non-inferiority) محصول پژوهشی مورد مقایسه است.

اهمیت تعیین آستانه در مطالعات Equivalency / Non-inferiority

از آن جایی که باروش‌های آماری نمی‌توان یکسان بودن دو اثر درمانی را در مطالعات با رویکرد Superiority اثبات نمود، پژوهشگران باید با طراحی یک مطالعه Equivalency / Non-inferiority و با تعیین یک آستانه (Δ) تصمیم‌گیری صحیح به این هدف نایل شوند که در پایین توضیحات مربوط به این مطالعات آورده شده است:

- این آستانه در واقع حداکثر اختلافی است که از لحاظ علمی و بالینی، تأثیرگذار در تصمیم درمانی نمی‌باشد یا به زبان دیگر، جامعه علمی می‌تواند حداکثر تا این اندازه اختلاف، همچنان یکسان بودن اثر دو دارو را بپذیرد.

مثال: تصور کنید، داروی برند، شاخص بالینی خاصی را در یک دوره درمانی به اندازه ۶۰ اسکور به صورت میانگین تغییر می‌دهد. اگر داروی جدیدی با رویکرد Non-inferiority بخواهد وارد بازار شود، باید اثبات کند که گرچه دقیقاً نمی‌تواند ۶۰ اسکور باعث تغییر شاخص بالینی گردد، حداقل ۵۰ اسکور می‌تواند این اثر را داشته باشد. در این صورت، ما پذیرفته‌ایم که حداکثر تا ۱۰ اسکور ضعیف‌تر بودن اندازه اثر داروی جدید، برای ما قابل پذیرش بوده و در صورتی که این اختلاف به بیش از این مقدار برسد، دیگر، فرض Non-inferior بودن را نخواهیم پذیرفت (در این مثال، دلتا ۱۰ اسکور تعیین شده است).

- مطالعات Equivalency / Non-inferiority همواره حجم نمونه‌های بزرگ‌تری نسبت به مطالعات معمول دارند. از آن جایی که انتخاب آستانه (Δ) تأثیر مستقیم و زیادی بر حجم نمونه و تفسیر بالینی مطالعه می‌گذارد، نمی‌توان صرفاً از قوانین از پیش تعیین‌شده برای تعیین این آستانه بهره جست. در واقع تعیین آستانه این مطالعات، فرایندی کاملاً گروهی با مشارکت پژوهشگر اصلی، شرکت دارویی، گروه نظارت بر مطالعات بالینی و شرایط موجود در بازار دارویی خواهد بود.

- به عنوان یک راهنمای اولیه، این آستانه نباید بیشتر از نصف اختلاف اندازه اثر دو گروه در یک مطالعه با رویکرد Superiority باشد.
- پژوهشگران مطالعات بالینی باید توجه داشته باشند که در رویکرد Superiority (رویکرد غالب مطالعاتی که تمایل دارند، برتری یک گروه را به دیگری نشان دهند)، معنی دار نشدن آزمون آماری ($P\text{-Value} > 0.05$) نباید به عنوان عدم وجود اختلاف و مشابه بودن دو داروی مورد قیاس، استنباط گردد.

محاسبه حجم نمونه در مطالعات Equivalency / Non-inferiority

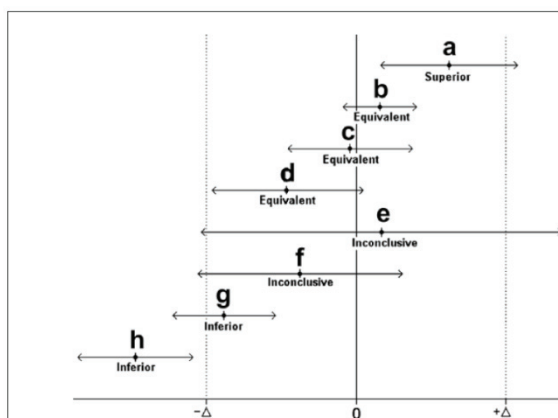
در پروتکل مطالعه کارآزمایی بالینی با رویکرد Non-inferiority، باید به دقت مقدار آستانه (همراه دلایل دقیق انتخاب این مقدار)، سطح معنی داری و توان مورد استفاده قید گردد. بدیهی است که فرمول محاسبه حجم نمونه با این رویکرد با فرمول‌های معمول متفاوت است و باید به طور دقیق نحوه محاسبه شده و بر اساس فرمول‌های آماری در پروتکل آورده شده باشد.

رویکرد تحلیل در مطالعات Equivalency / Non-inferiority

در مطالعات Equivalency و Non-inferiority، برخلاف رویکرد غالب در مطالعات Superiority که به طور اکید استفاده از روش Intention-to-treat (ITT) توصیه می‌گردد، رویکرد اصلی تحلیل مبتنی بر تحلیل Per-Protocol (PP) است در این مطالعات علاوه بر رویکرد PP باید نتایج به صورت ITT نیز تحلیل گردیده و هر دو نتیجه در گزارش مطالعه بالینی آورده شود. نتیجه‌گیری نهایی با توجه به هر دو رویکرد انجام خواهد شد. اگر در نتایج حاصل از دو روش تفاوت دیده شود، باید علت ایجاد این تفاوت توضیح داده شود.

شیوه گزارش نتایج در مطالعات Equivalency / Non-inferiority

از آن جایی که عدم معنی داری آزمون آماری با رویکرد Superiority نمی‌تواند دلیل Equivalency / Non-inferiority باشد، به همین دلیل پژوهشگران بالینی باید با رویکردهای مبتنی بر حدود اطمینان (Confidence Interval)، نتایج این گونه مطالعات را گزارش نمایند. در این رویکرد در مطالعات Non-inferiority باید حد پایین حدود اطمینان ۹۵٪ در برآورد اختلاف بین گروه‌های مورد مقایسه بیش از آستانه تعیین شده باشد (شکل صفحه بعد). همچنین در مطالعات Equivalency در واقع حدود اطمینان ۹۵٪ برآورد اختلاف در گروه‌های مورد مقایسه، باید در بین دو آستانه (مطابق شکل) قرار گرفته باشد.



توجه: در محور افقی، نقطه صفر، نشان دهنده عدم وجود اختلاف در میانگین اثر بین دو گروه فرضی مورد مقایسه بوده و خط چین‌های عمودی در واقع آستانه مورد پذیرش در پروتکل مطالعه است. خطوط افقی ترسیم شده حدود اطمینان ۹۵٪ برای اندازه اختلاف اثر مشاهده شده در چند مطالعه فرضی را نشان می‌دهد.

رویکرد مناسب در مطالعات Non-inferiority

به‌طور کلی در مطالعاتی که هدف پژوهشگر، نشان دادن اندازه اثری همانند اندازه اثر داروی استاندارد است (و نه برتری یک گروه به گروه دیگر)، در تدوین پروتکل باید به ترتیب ملاحظات زیر مورد توجه دقیق قرار گیرند:

- در عنوان مطالعه حتماً به رویکرد Non-inferiority اشاره گردد.
- در اهداف مطالعه به‌طور مشخص قید گردد که این مطالعه با این هدف انجام می‌شود که نشان دهد، داروی مورد مقایسه از داروی اصلی پایین‌تر نمی‌باشد (Non-Inferiority) یا در مطالعات Equivalency قید گردد که داروی مورد مقایسه، همسان داروی اصلی است.
- در بخش حجم نمونه علاوه بر کلیه ملاحظات قید شده در بخش تعیین حجم نمونه، به‌طور دقیق به Size of margin اندازه اثر اشاره نماید و دلایل دقیق انتخاب این آستانه ذکر گردد.
- در بخش تحلیل مطالعه حتماً به رویکرد تحلیل این گونه مطالعات پرداخته شود (مثلاً رویکردهای interval Confidence به جای رویکردهای معمول).

آنالیز داده‌ها در مطالعات بالینی مرتبط با داروهای بیوسیمیلار و بیوژنریک

در طی مطالعات کارآزمایی بالینی، انحراف از پروتکل با Withdrawal بیماران می‌تواند رخ دهد لذا در

مطالعاتی که با دیدگاه Superiority طراحی شده‌اند، توصیه می‌شود که از روش ITT برای آنالیز داده‌ها استفاده شود. در این آنالیز نقش تصادفی‌سازی حفظ می‌شود و در واقع برای ارزیابی تفاوت بین دو دارو محافظه‌کارانه‌تر رفتار می‌شود. بر عکس این قضیه در مطالعات Equivalency و Non-Inferiority استفاده از روش ITT، احتمال مشاهده یک نتیجه مثبت را بالا می‌برد لذا توصیه می‌شود که در این مطالعات از هر دو روش ITT و Per-Protocol استفاده شود. در یک کارآزمایی بالینی که خوب طراحی و اجرا شده باشد، انتظار داریم که نتیجه هر دو روش به هم نزدیک باشد. اگر در نتایج حاصل از دو روش تفاوت دیده شود، باید علت ایجاد این تفاوت توضیح داده شود.

راهنمای انجام مطالعات بالینی اتصالی (Bridging Studies) (CT-G-18)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۵



مقدمه

فراورده‌های دارویی وارداتی که قبلاً مطالعات بالینی، روی آن‌ها در کشور مبدأ انجام شده است، ممکن است، به هنگام ثبت در کشور دیگری، به انجام مطالعات تکمیلی تحت عنوان مطالعات اتصالی (Bridging Studies) نیاز داشته باشند. نیاز به انجام مطالعات اتصالی می‌تواند ناشی از وجود نواقص در مستندات بالینی ارائه شده یا به منظور بررسی داده‌های فارماکودینامیک، داده‌های بالینی مربوط به اثربخشی، ایمنی، دوز و رژیم درمانی یک دارو در کشور مقصد و ارزیابی تأثیر عوامل قومی بر این پارامترها باشد.

عوامل قومی را به دو دسته می‌توان تقسیم کرد:

- ۱- عوامل داخلی: که از جنس عوامل ژنتیکی و فیزیولوژیک هستند (مانند پلی مورفیسم ژنی، نژاد، سن، جنس)؛
 - ۲- عوامل خارجی: که مرتبط با عوامل محیطی، اجتماعی و فرهنگی هستند (مانند معیارهای تشخیصی، نوع تغذیه، مصرف سیگار یا الکل، نور خورشید، آلودگی هوا و ...).
- مطالعه اتصالی (Bridging Study) می‌تواند به شکل فارماکوکینتیک-فارماکودینامیک یا یک مطالعه کارآزمایی بالینی انجام گردد.

ویژگی‌هایی که احتمال حساسیت یک فراورده دارویی را به عوامل قومی کاهش می‌دهند:

- فارماکوکینتیک خطی؛
- منحنی فارماکودینامیک صاف (Flat) برای اثربخشی و ایمنی در محدوده دوز و رژیم درمانی توصیه شده؛
- بازه دوز درمانی پهن (Wide)؛
- متابولیسم حداقلی یا متابولیسم توزیع شده از چندین مسیر؛
- فراهمی زیستی (Bioavailability) بالا و در نتیجه حساسیت پایین‌تر به اثرات جذب رژیمی؛
- پتانسیل پایین برای باند به پروتئین؛
- پتانسیل پایین برای تداخلات دارو-دارو، دارو-رژیم غذایی و دارو-بیماری؛
- عملکرد غیرسیستمیک؛
- پتانسیل کم برای استفاده غیرمناسب از دارو.

ویژگی‌هایی که احتمال حساسیت یک فراورده دارویی را به عوامل قومی افزایش می‌دهند:

- فارماکوکینتیک غیرخطی؛
- منحنی فارماکودینامیک شیب‌دار برای اثربخشی و ایمنی در محدوده دوز و رژیم درمانی توصیه شده؛
- بازه دوز درمانی باریک (Narrow)؛
- متابولیسم بالا بخصوص متابولیسم توزیع شده از یک مسیر که احتمال تداخل دارو-دارو را افزایش می‌دهد؛

- متابولیسم با آنزیم‌هایی که پلی مورفیسم ژنی نشان داده‌اند؛
- استفاده به عنوان Prodrug با پتانسیل تبدیل آنزیمی متغیر در اقوام مختلف؛
- فراهمی زیستی (Bioavailability) متنوع در افراد مختلف؛
- فراهمی زیستی (Bioavailability) پایین و در نتیجه حساسیت بالاتر به اثرات جذب رژیمی؛
- احتمال بالای استفاده در شرایط چنددارویی (همراه درمان‌های دیگر)؛
- احتمال بالای استفاده نابجا (مانند مسکن‌ها و آرام‌بخش‌ها).

ارزیابی مستندات بالینی فراورده‌های متقاضی ثبت در کشور از نظر نیاز به مطالعه اتصالی (Bridging Study):

پس از بررسی مستندات بالینی ارائه شده برای یک فراورده وارداتی متقاضی ثبت در کشور و طرح موضوع در کمیته مطالعات بالینی، چنانچه بر اساس ضوابط موجود از کفایت مطالعات انجام شده به منظور اثبات اثربخشی و ایمنی یا دوز مصرفی یک دارو اطمینان حاصل نشود یا به اطلاعات بیشتر در خصوص مصرف دارو در زیرگروه‌های خاص مانند بیماران با کاهش عملکرد کلیوی، مادران باردار و ... نیاز باشد، شرکت دارویی واردکننده به انجام یک مطالعه تکمیلی (Bridging Study) در کشور ملزم خواهد شد. همچنین چنانچه خصوصیات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دارو به شکلی باشد که احتمال تأثیر عوامل قومی بر اثربخشی، ایمنی و دوز درمانی آن مطرح باشد، برای تصمیم‌گیری در خصوص تعمیم نتایج مطالعات بالینی انجام شده در کشور مبدأ، ضرورت انجام یک مطالعه تکمیلی اتصالی (Bridging Study) در جمعیت ایرانی مطرح می‌گردد. طراحی یک مطالعه Bridging Study تابع استانداردهای انجام سایر کارآزمایی‌های بالینی در کشور است.

انجام مطالعه اتصالی (Bridging) و گسترده‌گی آن

در صورت منطبق بودن با ضوابط، مرجع قانونی داده‌هایی را درخواست می‌نماید که ارزیابی تعمیم استفاده از دارو را در منطقه جدید امکان‌پذیر سازد. در بیشتر موارد، حساسیت به عوامل قومی میزان داده‌های لازم را مشخص خواهد نمود. در بیشتر موارد یک کارآزمایی که در منطقه جدید انجام شود و توانایی تعمیم داده‌های خارجی را تأیید نماید، کفایت می‌کند. هنگامی که با خواست مرجع قانونی، اسپانسر قصد انجام مطالعه bridging می‌نماید، درجه نیاز به انجام این مطالعه تعیین می‌گردد:

- اگر مطالعه bridging نشان بدهد که دوز-پاسخ، ایمنی و اثربخشی در منطقه جدید مشابه است، مطالعه قابلیت bridge کردن داده‌های خارجی را دارد.
- اگر مطالعه bridging به خوبی اجرا شود و نشان دهد که دوز متفاوتی در منطقه جدید، ایمنی و اثربخشی را تأمین می‌کند که تفاوت قابل ملاحظه‌ای با داده‌های خارجی نداشته باشد، اغلب امکان تعمیم به منطقه

جدید وجود دارد که این کار با تطبیق دوز امکان‌پذیر است.

- اگر مطالعه bridging طراحی شده برای تعمیم داده‌ها، اندازه کافی را برای تأیید تعمیم عوارض جانبی به منطقه جدید نداشته باشد، داده‌های اضافی ایمنی ممکن است که مورد نیاز باشد.
- اگر مطالعه bridging نتواند ایمنی و اثربخشی را تأیید نماید، داده‌های بالینی بیشتر (مانند کارآزمایی بالینی تأییدی) مورد نیاز است.

مطالعه اتصالی (Bridging) در اثربخشی

- به طور کلی برای داروهایی که غیرحساس به عوامل قومی هستند، نوع مطالعه bridging (در صورت نیاز) به تجربه موجود در آن کلاس دارویی و احتمال تأثیر عوامل قومی خارجی در اثربخشی، ایمنی و دوز-پاسخ نیاز خواهد داشت.
- در مورد داروهایی که به عوامل قومی حساس هستند، اغلب در صورت تفاوت جمعیت‌های دو منطقه، مطالعه bridging مورد نیاز است.

عدم نیاز به مطالعه Bridging

- در برخی از موارد، تعمیم داده‌ها بدون انجام مطالعه bridging امکان‌پذیر است:
- دارو از نظر قومی غیرحساس است و عوامل خارجی مانند عملکرد پزشکی و اجرای کارآزمایی بالینی در دو منطقه مشابه است.
- اگر دارو از نظر قومی حساس باشد اما در منطقه از نظر قومیتی مشابه هستند و تجربیات بالینی کافی با ترکیبات فارماکولوژیک مشابه وجود دارد که اطمینان کافی که عملکرد دارو از نظر اثربخشی، ایمنی و دوز و رژیم درمانی در دو منطقه مشابه خواهد بود.

مطالعات Bridging با استفاده از پیامدهای فارماکولوژیک

اگر مناطق از نظر قومی مشابه نباشند و دارو حساس به عوامل قومی باشد اما عوامل قومی خارجی به طور کلی مشابه باشد و کلاس دارویی در منطقه جدید شناخته شده باشد، یک مطالعه فارماکودینامیک با گروه کنترل در منطقه جدید با پیامدهای فارماکولوژیک نشان‌دهنده فعالیت دارو، می‌تواند این اطمینان را ایجاد نماید که اثربخشی، ایمنی و دوز و رژیم درمانی استفاده شده در منطقه خارجی، قابل کاربرد در منطقه جدید خواهد بود. اندازه‌گیری‌های فارماکوکینتیک هم‌زمان (غلظت خونی دارو) قابلیت تفسیر این مطالعات را بیشتر می‌کند.

کارآزمایی بالینی با گروه کنترل

در موارد زیر لزوم انجام کارآزمایی بالینی با گروه کنترل (که در اغلب موارد به تصادفی‌سازی، با دوز ثابت و بررسی دوز-پاسخ نیاز دارد) وجود دارد:

- شک در مورد انتخاب دوز؛
- عدم تجربه یا تجربه کم پذیرش مطالعات کارآزمایی بالینی در منطقه خارجی؛
- عملکرد پزشکی معمول در مورد دارو مانند داروهای همراه یا نحوه اجرای کارآزمایی بالینی مربوط به آن، متفاوت باشد؛
- کلاس دارویی در منطقه جدید، آشنا نباشد.

بنا بر شرایط، کارآزمایی می‌تواند تکرار مطالعه خارجی یا استفاده از پیامد استاندارد با دوره کوتاه‌تر بررسی باشد. اگر داده‌های فارماکودینامیک نشان بدهند که تفاوت پاسخ در دو منطقه وجود دارد، انجام کارآزمایی بالینی با استفاده از پیامدهای بالینی در منطقه جدید ضروری خواهد بود. تفاوت‌های فارماکوکینتیک ممکن است، همیشه این لزوم را ایجاد نکند و با تطبیق دوز مسئله حل شود اما هر گونه تفاوت قابل ملاحظه در الگوی متابولیک اغلب به کارآزمایی بالینی نیاز دارد.

مطالعه Bridging در ایمنی

با وجود نشان دادن اثربخشی و ایمنی مناسب دارو در منطقه خارجی، نگرانی از ایمنی دارو در منطقه جدید ممکن است، وجود داشته باشد. بر اساس ماهیت نگرانی موجود، داده‌های ایمنی به این طرق قابل دستیابی است:

- یک مطالعه bridging بررسی اثربخشی مانند مطالعه دوز-پاسخ می‌تواند توان کافی برای بررسی نرخ عوارض جانبی شایع و شناسایی عوارض جدی داشته باشد. همچنین یک مطالعه بررسی ایمنی کوچک قبل از مطالعه bridging می‌تواند اطمینان دهد که عوارض جدی، شیوع بالایی ندارند.
- اگر مطالعه bridging بررسی اثربخشی مورد نیاز نباشد یا نمونه‌های آن کم یا با زمان ناکافی برای بررسی عوارض باشد، مطالعه ایمنی مجزایی در این حالات مورد نیاز است:

- ۱- نمونه شاخص عارضه جانبی جدی در داده‌های بالینی خارجی؛
- ۲- امکان وجود نحوه گزارش‌دهی عوارض به صورت متفاوت در داده‌های خارجی؛
- ۳- داده‌های ایمنی محدود در منطقه جدید که از مطالعه بررسی اثربخشی ناشی شده باشد و برای تعمیم پروفایل ایمنی ناکافی باشد (مانند نرخ بروز عوارض شایع یا جدی).

راهنمای تهیه بروشور محقق

(CT-G-11)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۵



مقدمه

بروشور تحقیق یا بروشور محقق (Investigator's Brochure)، مستندی است که توسط پشتیبان مالی (شرکت دارویی) قبل از آغاز مطالعه، تهیه می‌شود. این مستند شامل کلیه اطلاعات بالینی و غیر بالینی لازم در خصوص داروی پژوهشی مرتبط به مطالعه بالینی است. مجموعه محتویات بروشور تحقیق برای پژوهشگر اصلی و کلیه افراد دخیل در یک مطالعه بالینی، تصویر دقیقی از دلایل انتخاب و خصوصیات مهم داروی مورد پژوهش، از قبیل دوز دارو، تعداد دفعات تجویز دارو، شیوه تجویز و ملاحظات ایمنی را فراهم می‌کند.

وظایف و مسئولیت‌ها

- تهیه بروشور محقق قبل از آغاز مطالعه بر عهده پشتیبان مالی (شرکت دارویی) است.
- پژوهشگران مطالعه وظیفه دارند که قبل از آغاز مطالعه، بروشور تحقیق را از پشتیبان مالی (شرکت دارویی) دریافت نموده و قبل از آغاز مطالعه، شناخت کافی نسبت به داروی مورد پژوهش داشته باشند.
- بروشور تحقیق به عنوان یک مستند ضروری (Essential document) باید توسط پشتیبان مالی (شرکت دارویی) برای دریافت مجوز انجام مطالعه (CTA)، به اداره کل دارو و کمیته اخلاق بررسی‌کننده پروتکل، ارائه گردد.
- پشتیبان مالی (شرکت دارویی) وظیفه دارد که در حین انجام مطالعه هر گونه به‌روزرسانی در محتویات بروشور داروی تحقیقاتی را اعمال نموده و به‌طور رسمی به اداره کل دارو، کمیته اخلاق و مجری اصلی مطالعه اعلام نماید.

محتویات بروشور محقق (IB)

- یک بروشور تحقیق حداقل باید دارای بخش‌های زیر باشد:
- صفحه عنوان، شامل عنوان و مشخصات اسپانسر مطالعه، نام و مشخصات هر یک از داروهای مورد پژوهش، نام ژنریک، تجاری، تاریخ Release، کد مطالعه و ...؛
- فهرست مطالب؛
- صفحه خلاصه شامل موارد مهم از قبیل خصوصیات فیزیکی، شیمیایی، فارماسوتیکال، فارماکولوژیک، متابولیک و اطلاعات بالینی مربوط به داروی مورد پژوهش تا زمان حاضر، در دو یا سه صفحه آورده شود؛
- مقدمه مشتمل بر معرفی محصول مورد پژوهش شامل نام ژنریک، تجاری، مواد فعال، سابقه فارماکولوژیک، دلایل انجام پژوهش، فواید و مزایای مورد انتظار و رویکرد کلی در پژوهش؛
- بخش مربوط به خصوصیات فیزیکی، شیمیایی، فارماسیوتیکال و فرمولاسیون دارو؛

- بخش مربوط به گزارش مطالعات پیش‌بالینی شامل فارماکولوژی غیربالینی، فارماکوکینتیک و متابولیسم حیوانی و نیز مطالعات توکسیکولوژی (تک‌دوز، دوز تکرارشونده، کارسینوژنیسیته و ...):
- بخش مربوط به گزارش مطالعات بالینی شامل فارماکوکینتیک و متابولیسم در انسان و نتایج مطالعات اثربخشی و ایمنی؛
- بخش مربوط به اطلاعات وضعیت ثبت‌فراورده و مجوزهای دریافتی (تأییدیه‌های کشورهای مختلف و خلاصه اطلاعات مربوط به تأیید، ثبت، جمع‌آوری از بازار و ...).

ملاحظات عمومی محققین در مطالعات بالینی

(GUI-DPNA-CT-007)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سال تصویب: ۱۳۹۸



مقدمه

بنا بر تعریف، فرد مسئول برای اجرای مطالعه بالینی در یک مرکز، محقق (Investigator) نامیده می‌شود. اگر مطالعه بالینی توسط گروهی از افراد در یک مرکز به انجام برسد، محقق مسئولیت هدایت این تیم را بر عهده داشته و از وی به عنوان محقق اصلی (Principal Investigator) یاد می‌شود. هر یک از افراد تیم مطالعه که در مرکز اجرای مطالعه توسط محقق اصلی منصوب شده و تحت نظارت وی مراحل اجرای مطالعه را انجام می‌دهند یا در تصمیم‌گیری‌های مربوطه مشارکت می‌نمایند، محقق همکار (Co-investigator) نامیده می‌شوند. در مطالعات بالینی چندمرکزی که عمدتاً با پشتیبانی یک شرکت دارویی به عنوان اسپانسر (Industry sponsored) انجام می‌شود، محقق معرفی شده از طرف اسپانسر به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، که پروتکل کارآزمایی به نام او ارائه شده است، به عنوان محقق اصلی (Principal investigator) مطالعه و محققان مسئول در سایر مراکز، به عنوان محقق همکار شناخته می‌شوند. بدیهی است که محققان مسئول در سایر مراکز همکار مطالعه، مسئولیت اجرا و نظارت بر تیم مطالعه در همان مرکز را عهده‌دار می‌باشند. در انجام یک مطالعه بالینی، محقق باید ضمن رعایت حقوق آزمودنی و محافظت از ایمنی آن‌ها، از انجام صحیح مطالعه بر اساس پروتکل تأیید شده و هم‌خوانی کامل روش اجرا با اصول GCP، راهنماهای اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی و الزامات اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، اطمینان حاصل نماید. در این راهنما صلاحیت‌ها و مهم‌ترین وظایف محققان در انجام کارآزمایی‌های بالینی در حیطه‌های مختلف، بیان شده است:

۱- صلاحیت‌ها و تعهدات محقق

- دارا بودن تحصیلات، تخصص و تجربه مرتبط در زمینه مورد مطالعه، گذراندن دوره‌های آموزشی معتبر GCP و ارائه رزومه به‌روزرسانی شده و سایر مستندات مورد درخواست اسپانسر، کمیته اخلاق و اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل؛
- محقق اصلی در مطالعات بالینی تحت نظارت اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، باید دارای مدرک دکترای تخصصی پزشکی در رشته بالینی مرتبط با کارآزمایی باشد. در موارد استثنایی چنانچه پژوهشگران با سایر تخصص‌های گروه پزشکی (دندانپزشک، دکترای علوم پایه پزشکی، داروساز بالینی و ...)، به عنوان محقق اصلی در انجام یک مطالعه بالینی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل معرفی شوند، تصمیم‌گیری در این خصوص بر عهده کمیته مطالعات بالینی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، بر اساس بررسی دلایل توجیهی اعلام شده از سوی اسپانسر/مؤسسه پژوهشی خواهد بود. در مطالعات بالینی چندمرکزی، علاوه بر محقق اصلی، محقق مسئول مطالعه در هر یک از مراکز انجام مطالعه نیز باید واجد صلاحیت‌های یادشده باشد؛
- آشنایی کامل با نحوه صحیح استفاده از فرآورده‌های تحقیقاتی مطابق با مندرجات پروتکل، بروشور

- محقق و سایر اطلاعات مربوط به داروهای مورد مطالعه؛
- آگاهی و تبعیت از اصول GCP، اصول اخلاق در پژوهش و الزامات اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل؛
- همکاری در مانیتورینگ‌ها و ممیزی‌های هماهنگ‌شده از طرف اسپانسر، پایش‌های کمیته/کمیته‌های اخلاق و بازرسی‌های اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل؛
- تهیه فهرست افراد واجد شرایط برای محول نمودن بخشی از وظایف و مسئولیت‌های اجرای مطالعه.

۲- دارا بودن منابع (وقت، پرسنل، امکانات) لازم و کافی

محقق باید:

- وقت کافی برای انجام و هدایت مناسب پروژه در زمان تعیین شده در پروتکل مصوب مطالعه را در اختیار داشته باشد و از وجود امکانات مناسب برای انجام مطالعه اطمینان حاصل کند.
- همکاری واجد شرایط و امکانات کافی برای انجام صحیح کارآزمایی با رعایت کلیه ملاحظات ایمنی آزمودنی‌ها در مطالعه را انتخاب کند.
- از آشنایی کافی همکاران مطالعه با پروتکل، نحوه استفاده از دارو(های) تحقیقاتی و وظایف و مسئولیت‌های ایشان، طی اجرای مطالعه بالینی اطمینان پیدا کند.
- در صورت محول کردن بخشی از امور مربوط به مطالعه به فرد یا افراد دیگری از تیم مطالعه، ضمن اطمینان از واجد شرایط بودن ایشان برای قبول مسئولیت واگذار شده و حفظ یکپارچگی داده‌های جمع‌آوری شده، بر نحوه عملکرد آن‌ها نظارت کامل داشته باشد.
- با توجه به پروتکل مصوب مطالعه، روند و سرعت بیمارگیری را بررسی کند و در صورت کند بودن این روند، مراتب را با ذکر دلایل و پیشنهادها به اطلاع اسپانسر برساند.

۳- مراقبت‌های پزشکی از آزمودنی‌ها در مطالعه

- محقق، مسئولیت تمامی تصمیم‌گیری‌های مربوط به مراقبت‌های پزشکی مربوط به آزمودنی‌ها در طی اجرای یک مطالعه بالینی را عهده‌دار می‌باشد.
- محقق باید در طی مطالعه کلیه ملاحظات ایمنی شرکت‌کنندگان را در مطالعه رعایت نماید.
- محقق باید در حین حضور آزمودنی در مطالعه بالینی و بعد از آن، در صورت بروز رخداد‌های نامطلوب مرتبط به مطالعه، از جمله اختلالات مشاهده شده در نتایج آزمایشگاهی، مراقبت‌های پزشکی لازم را به بیمار ارائه دهد.
- چنانچه آزمودنی از قبل تحت نظر پزشک معالج خود/پزشک خانواده است، در صورت موافقت آزمودنی، محقق باید موضوع شرکت وی را در مطالعه بالینی به اطلاع پزشک مربوطه برساند.
- اگرچه آزمودنی اجباری برای بیان دلیل خروج خود از مطالعه بالینی ندارد اما محقق باید ضمن احترام

گذاشتن به حقوق آزمودنی، نهایت تلاش خود را برای یافتن دلیل انصراف وی از ادامه حضور در مطالعه انجام دهد.

■ محقق مسئولیت بررسی واجد شرایط بودن ورود آزمودنی‌ها به مطالعه بالینی، بر اساس معیارهای اعلام شده در پروتکل مصوب را عهده‌دار است.

۴- اطمینان از موافقت کمیته اخلاق در پژوهش و اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل با انجام مطالعه

■ پس از ارسال پروتکل مصوب کمیته مطالعات بالینی توسط اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل به کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی متبوع، محقق باید نسبت به پیگیری فرایند اخذ مصوبه و کد اخلاق برای مطالعه اقدام نماید و در صورت لزوم و با هماهنگی اسپانسر، مستندات تکمیلی مورد درخواست کمیته/کمیته‌های اخلاق را تأمین و ارائه نماید.

■ در مطالعات چند مرکزی، محقق اصلی باید اطمینان حاصل نماید که پروتکل مطالعه بالینی توسط کمیته‌های دانشگاهی اخلاق در پژوهش در حداقل دو مرکز تأیید شده و مجوزهای اخلاقی مربوطه صادر گردیده است. محقق اصلی همچنین باید از موافقت کمیته‌های اخلاق در دیگر مراکز برای انجام مطالعه مطمئن بوده و در صورت لزوم نسبت به دریافت موافقت‌نامه کتبی از این کمیته‌ها اقدام نماید. هر یک از محققان در سایر مراکز همکار مطالعه، نیز باید از موافقت کمیته اخلاق دانشگاه متبوع با انجام مطالعه اطمینان حاصل نمایند.

■ در خصوص مطالعات بالینی موضوع این راهنما، محقق باید از صدور مجوز اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل برای انجام مطالعه بالینی (CTA) اطمینان حاصل نماید.

۵- تبعیت از پروتکل مطالعه بالینی

■ محقق اصلی و تمامی محققان همکار به مهر و امضای پروتکل نهایی (با درج تاریخ) موظف می‌باشند.

■ محقق و همکاران وی باید مطالعه بالینی را بر اساس ویرایش نهایی پروتکل مورد توافق با اسپانسر، که به تأیید کمیته/کمیته‌های اخلاق رسیده و مجوز اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل (CTA) دریافت کرده است، انجام دهند. ویرایش نهایی پروتکل مطالعه و مستندات مربوطه باید در پرونده جامع کارآزمایی در سایت انجام مطالعه، نگهداری و در پایش‌ها و بازرسی‌های نظارتی توسط اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و کمیته‌های اخلاق، ارائه شود.

■ محقق اصلی باید از اجرای پروتکل بر اساس پروتکل مصوب در تمامی مراکز همکار مطالعه، اطمینان حاصل کند.

■ در صورت پیشنهاد تغییر عمده (ماژور) در پروتکل مصوب مطالعه، محقق اصلی باید پس از اخذ

موافقت محققان مسئول در سایر مراکز انجام مطالعه، موارد پیشنهادی را به صورت مکتوب با ذکر دلایل توجیهی، همراه مستندات لازم و اصلاحیه پروتکل به کمیته/کمیته‌های اخلاق تصویب کننده پروتکل و اسپانسر اعلام نماید. روند بررسی اصلاحیه پروتکل مطالعه بالینی و تصمیم‌گیری در خصوص تغییرات پیشنهادی در راهنمای اخذ مجوز انجام مطالعات بالینی (GUI-DPNA-CT-002) اعلام شده است.

■ محقق اصلی و محققان مسئول در سایر مراکز همکار مطالعه، باید قبل از اعمال تغییرات پیشنهادی در پروتکل و نحوه اجرای کارآزمایی از اعلام موافقت کمیته/کمیته‌های اخلاق ذی ربط و صدور مجوز اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، اطمینان پیدا کنند.

■ چنانچه محقق در حین اجرای مطالعه بالینی به منظور محافظت فوری آزمودنی از خطر، ناچار به تغییر پروتکل و نحوه اجرای مطالعه قبل از اخذ مجوزهای لازم باشد، باید در اولین فرصت اصلاحیه پروتکل و مستندات لازم را به اسپانسر و کمیته/کمیته‌های اخلاق، برای صدور مجوزهای مربوطه ارائه نماید.

۶- مسئولیت‌های محقق در ارتباط با داروهای تحقیقاتی (Investigational Product)

■ مسئولیت مستقیم حسابرسی دارو(های) تحقیقاتی موجود در مرکز (مراکز) انجام مطالعه بالینی (Investigational Product(s) accountability) برعهده محقق اصلی و محققان مسئول در سایر مراکز همکار مطالعه است.

■ در صورت نیاز، محقق می‌تواند تحت نظارت خود، تمامی یا بخشی از مسئولیت حسابرسی داروهای تحقیقاتی را به یک داروساز یا پرسنل واجد شرایط دیگر در مرکز انجام مطالعه، واگذار نماید.

■ محقق، داروساز یا فردی که مسئولیت حسابرسی داروهای تحقیقاتی به وی واگذار شده است، باید گزارش‌های مربوط به داروهای منتقل شده به مرکز، موجود در مرکز، مصرف شده برای آزمودنی‌ها و داروهای مصرف نشده و بازگشت داده شده به اسپانسر را به دقت ثبت و نگهداری نماید. گزارش حسابرسی داروهای تحقیقاتی باید شامل: تاریخ، مقادیر (تعداد) داروها، شماره سری ساخت، تاریخ انقضا، کد اختصاصی داروها و کد اختصاصی آزمودنی باشد. همچنین مستندات مربوط به مصرف داروهای تحقیقاتی بر اساس میزان دارو و طی مدت مصرف اعلام شده برای هر آزمودنی در پروتکل مصوب، باید در مرکز موجود باشد. در پایش‌ها و بازرسی‌های نظارتی توسط اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و کمیته/های اخلاق، انطباق میزان داروی تحویل شده، مصرف شده و باقیمانده همواره مورد ارزیابی قرار گیرد.

■ دارو(های) تحقیقاتی باید در شرایط اعلام شده توسط اسپانسر و مندرج در بروشور دارو (دمای مطلوب، محافظت در برابر نور و ...)، نگهداری شوند و محقق باید بر رعایت این موارد نظارت داشته باشد.

■ محقق باید اطمینان حاصل نماید که داروهای تحقیقاتی فقط مطابق پروتکل مصوب مطالعه استفاده می‌شوند.

■ محقق یا فرد منصوب شده از طرف وی، باید به تمام آزمودنی‌ها درباره مصرف صحیح داروهای

تحقیقاتی توضیح بدهد و در فواصل زمانی مناسب برحسب نوع مطالعه، استفاده صحیح از داروها توسط ایشان را کنترل نماید.

۷- تصادفی‌سازی و کدگشایی مطالعه

محقق باید از روش تصادفی‌سازی مطالعه بر اساس پروتکل مصوب، پیروی کند و اطمینان حاصل نماید که نحوه کدگشایی داده‌های مطالعه با پروتکل مصوب هم‌خوانی دارد. در مطالعات بالینی کورسازی شده، چنانچه به‌طور سهوی یا به دلایلی مانند وقوع یک رخداد نامطلوب جدی، محقق ناچار به کدگشایی زودهنگام فرآورده‌های تحقیقاتی شود، باید بلافاصله و با قید فوریت موضوع را مستندسازی کرده و به اسپانسر اطلاع دهد.

۸- اخذ رضایت آگاهانه از آزمودنی‌ها

- در فرایند اخذ رضایت آگاهانه از آزمودنی، محقق به رعایت اصول GCP، راهنمای کشوری اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی و ضوابط و دستورالعمل‌های اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل موظف است.
- انجام فرایند اخذ رضایت آگاهانه از آزمودنی باید توسط محقق یا عضو دیگری از تیم مطالعه که این مسئولیت از طرف محقق به صورت مکتوب به وی واگذار شده باشد، انجام شود.
- اخذ رضایت آگاهانه باید پس از صدور مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA)، قبل از آغاز مداخله پژوهشی و با استفاده از ویرایش نهایی فرم رضایت آگاهانه تأیید شده توسط کمیته اخلاق، انجام شود.
- فرم رضایت آگاهانه باید حداقل در دو نسخه تهیه شود و به امضای محقق/نماینده محقق و آزمودنی یا نماینده قانونی وی با درج تاریخ، رسانیده شود.
- در صورت استفاده از فرم رضایت آگاهانه الکترونیک (eIC)، مفاد راهنمای اخذ رضایت آگاهانه با استفاده از سیستم‌های الکترونیکی (eIC) اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، باید از سوی محقق رعایت گردد.
- علاوه بر اخذ رضایت آگاهانه به صورت کتبی یا الکترونیک، محقق/نماینده محقق باید به صورت شفاهی با زبانی ساده و قابل فهم در مورد مطالعه بالینی، سؤالاتی را که از سوی آزمودنی/نماینده قانونی وی مطرح می‌شود، به وضوح پاسخ دهد.
- سایر موارد مربوط به فرایند اخذ رضایت آگاهانه در راهنمای رضایت آگاهانه از آزمودنی‌های مطالعه بالینی (GUI-DPNA-CT-009) بیان شده است.

۹- نگهداری مستندات و گزارشات مربوط به مطالعه بالینی

- محقق باید تمام مستندات اصلی (Source documents) مربوط به آزمودنی‌های مطالعه، شامل نتایج

پاراکلینیک و سایر مدارک مربوط به آزمودنی‌ها را نگهداری نماید. این مستندات باید قابل استفاده، خوانا، به‌روز، دقیق و کامل بوده و اصالت داشته باشند.

■ محقق مطالعه باید از صحت، کامل بودن، خوانا و مفهوم بودن و به‌هنگام بودن داده‌های گزارش شده به اسپانسر در CRF و دیگر گزارش‌های ارائه شده، اطمینان حاصل کند.

■ کلیه اطلاعات CRF باید در تطابق کامل با Source documents باشند و در صورت تفاوت، دلایل آن به صورت مکتوب بیان شده باشد.

■ اصلاحیه‌های لازم در CRF نباید به شکل پاک کردن یا لاک گرفتن، اعمال شود و کلیه تغییرات باید قابل ردیابی و مشاهده باشند.

■ هر گونه تغییرات، خط خوردگی و تصحیح به عمل آمده در CRF (کاغذی یا الکترونیک)، باید توسط فرد مسئول با درج تاریخ، امضا شود و توضیح مربوطه در صورت نیاز درج شود. محقق باید تمامی اصلاحات به عمل آمده را در CRF آزمودنی‌های مطالعه تأیید نموده و گزارشات مربوط به آن‌ها را نگهداری نماید.

■ از آنجا که کلیه مستندات فیزیکی یک کارآزمایی بالینی باید حداقل به مدت ۵ سال و مستندات الکترونیک به صورت نامحدود نگهداری شوند، محقق لازم است، از نحوه نگهداری ایمن مستندات اطمینان حاصل نموده و اقدامات لازم را انجام دهد. اسپانسر مطالعه باید الزامات مربوط به نگهداری این اسناد را به اطلاع محقق برساند.

■ در صورت استفاده از CRF الکترونیک در مطالعه، ملاحظات و مسئولیت‌های محقق مندرج در «راهنمای تهیه فرم الکترونیکی ثبت اطلاعات آزمودنی (eCRF) در کارآزمایی‌های بالینی» باید مورد توجه قرار گیرد.

■ در قرارداد رسمی منعقد شده بین اسپانسر و محقق، باید تعهدات و شرح وظایف طرفین به تفصیل و با وضوح کامل پوشش داده شود. علاوه بر آن، جنبه‌های مالی مطالعه باید در قرارداد لحاظ شود و این قرارداد باید تا پایان مطالعه نگهداری شود.

■ محقق باید در صورت درخواست مانیتور، ممیز، نماینده کمیته اخلاق و بازرسان اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، امکان دسترسی آن‌ها به تمامی مستندات و گزارشات مطالعه را فراهم سازد.

۱۰- اعلام گزارش‌های ایمنی

■ محقق باید تمامی رخداد‌های نامطلوب جدی (SAEs) را به صورت فوری از طریق تلفن، نمابر، پست الکترونیک و ... (به جز مواردی که در پروتکل و ضوابط به وضوح قید شده باشد که به گزارش فوری نیاز ندارد) به اسپانسر و کمیته اخلاق گزارش نماید.

■ به دنبال اعلام فوری گزارش رخداد‌های نامطلوب جدی، محقق باید در اولین فرصت، گزارش مکتوب و

تفصیلی رخدادهای نامطلوب جدی را در قالب فرم CIOMS به اسپانسر و کمیته اخلاق ارسال نماید. اطلاعات آزمودنی در این گزارش باید با کد اختصاص داده شده به وی در مطالعه (بدون اشاره به نام و نام خانوادگی و اطلاعات شخصی وی) اعلام شود.

■ در مطالعات بالینی چندمرکزی، گزارش رخدادهای نامطلوب جدی و فرم‌های CIOMS تکمیل شده، علاوه بر تأیید از سوی محقق مسئول در مرکز همکار مطالعه، باید به مهر و امضای محقق اصلی مطالعه نیز رسانیده شود.

■ مسئولیت اعلام و ارسال گزارش رخدادهای نامطلوب جدی و فرم‌های CIOMS تکمیل شده به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، بر عهده اسپانسر مطالعه است.

نحوه ارسال گزارش رخدادهای ایمنی حین انجام مطالعات بالینی و مسئولیت‌های محقق و اسپانسر به تفکیک در راهنمای اختصاصی مربوطه (GUI-DPNA-CT-005) آمده است.

۱۱- گزارش خاتمه زودرس یا تعلیق مطالعه

■ در صورت خاتمه زودرس یا تعلیق مطالعه از طرف اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل یا کمیته اخلاق یا اسپانسر، محقق اصلی و محققان مسئول در سایر مراکز همکار مطالعه باید موضوع را به صورت فوری به اطلاع آزمودنی‌های شرکت‌کننده در مطالعه، برسانند و از مناسب بودن ادامه روند درمانی و پیگیری آزمودنی‌ها اطمینان حاصل نمایند.

■ اگر محقق اصلی مطالعه به هر دلیل مطالعه را خاتمه داده یا تعلیق نماید، باید مراتب را به صورت فوری به اسپانسر و کمیته/کمیته‌های اخلاق ذی‌ربط اطلاع‌رسانی نموده و توضیحات کامل در مورد دلایل این کار را به صورت مکتوب ارائه نماید.

■ اگر خاتمه زودرس یا تعلیق مطالعه از طرف اسپانسر انجام شود، محقق اصلی باید به صورت فوری مراتب را همراه دلایل مربوطه به طور مکتوب به کمیته/کمیته‌های اخلاق ذی‌ربط اطلاع دهد.

■ اگر اختتام یا تعلیق مطالعه توسط کمیته اخلاق انجام شود، محقق اصلی باید به صورت فوری مراتب را همراه دلایل مربوطه به طور مکتوب به اسپانسر اطلاع دهد.

■ مسئولیت اعلام خاتمه زودرس یا تعلیق یک مطالعه توسط اسپانسر یا کمیته اخلاق یا محقق به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، همراه دلایل مربوطه، بر عهده اسپانسر است.

۱۲- ارائه گزارش‌های پیشرفت، میانی و پایانی مطالعه بالینی

■ محقق باید در اولین فرصت، گزارش پیشرفت و وضعیت مطالعه را در صورت درخواست اسپانسر، کمیته اخلاق و/یا اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، ارائه نماید. علاوه بر آن، چنانچه در قرارداد منعقد بین

محقق و اسپانسر یا در پروتکل مطالعه، زمان‌بندی اختصاصی برای ارائه گزارش‌های پیشرفت مطالعه توسط محقق تعیین شده باشد، محقق به رعایت زمان‌بندی یادشده موظف است.

■ محقق موظف است که گزارش میانی تحلیلی مطالعه بالینی را پس از ورود و تکمیل مراحل اجرای مطالعه بالینی، برای حداقل نیمی از آزمودنی‌ها (یا بنا بر آنچه توسط اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل الزام شده) در پروتکل مصوب اعلام شده، پس از تأیید (مهر و امضا با درج تاریخ)، به اسپانسر و در صورت نیاز به کمیته اخلاق تصویب‌کننده پروتکل، ارائه نماید.

■ گزارش میانی باید شامل آنالیزهای آماری و تحلیل، روی داده‌ها (در مطالعات بالینی کورسازی شده بدون کدگشایی) باشد.

■ در صورتی که در پروتکل مصوب مطالعه، انجام آنالیز آماری و تحلیل داده‌ها در مقاطع خاص زمانی (بر اساس زمان یا پیشرفت بیمارگیری)، بر اساس اهداف اثربخشی یا ایمنی پیش‌بینی و مورد تأکید قرار گرفته باشد، محقق باید این گزارش را بر اساس مدل تحلیل ذکر شده در پروتکل، تهیه و ارائه نماید.

■ محقق باید پس از اتمام مراحل اجرایی مطالعه، گزارش پایانی مطالعه بالینی را پس از تأیید (مهر و امضا با درج تاریخ)، به اسپانسر و در صورت نیاز به کمیته اخلاق تصویب‌کننده پروتکل، ارائه نماید.

■ در مطالعات بالینی چندمرکزی، گزارش میانی مطالعه باید علاوه بر محقق اصلی، به تأیید تمامی محققان مسئول در سایر مراکز همکار مطالعه، رسانیده شود.

■ گزارش‌های میانی و پایانی باید بر اساس «راهنمای محققین در خصوص تدوین گزارشات میانی و نهایی مطالعه بالینی» (GUI-DPNA-CT-004) تهیه و تنظیم شوند.

■ چنانچه بر اساس پروتکل مصوب، وظیفه آنالیز آماری و تهیه گزارش‌های میانی و پایانی مطالعه از طرف اسپانسر به شرکت پژوهشی طرف قرارداد (CRO) واگذار شده باشد، محقق باید تمامی داده‌های خام مطالعه را در اختیار اسپانسر قرار دهد؛ ضمن اینکه باید بر روند آنالیز آماری و تهیه گزارش‌های میانی و پایانی اشراف کامل داشته باشد. در نهایت مسئولیت تأیید نتایج و گزارش تنظیم شده، بر عهده محقق اصلی است.

■ گزارش‌های میانی و پایانی مطالعه بالینی پس از تأیید توسط محقق/محققان، باید توسط اسپانسر به صورت رسمی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه شوند.

ملاحظات عمومی اسپانسر در مطالعات بالینی (GUI-DPNA-CT-006)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۸



مقدمه

برای انجام یک کارآزمایی بالینی، اسپانسر به یک شرکت دارویی، مؤسسه، مرکز تحقیقاتی یا یک فرد اطلاق می‌شود که حسب مورد مسئولیت آغاز، مدیریت یا پشتیبانی مالی (و نه الزاماً اجرای یک مطالعه) را بر عهده دارد. در مطالعات بالینی که با پشتیبانی مالی یک شرکت دارویی انجام می‌شوند (Industry initiated) واژه اسپانسر به شرکت دارویی اطلاق می‌شود ولی در مطالعات بالینی که توسط یک محقق یا گروهی از پژوهشگران در یکی از دانشگاه‌های علوم پزشکی یا مراکز تحقیقاتی وابسته انجام می‌شود (Investigator initiated) محقق اصلی عهده‌دار وظایف اسپانسر و محقق به طور هم‌زمان است. اگرچه ممکن است نوعی تقسیم مسئولیت بین محقق اصلی و همکاران یا مؤسسه پژوهشی محل کار او تعریف شده باشد.

مسئولیت‌های اسپانسر در کارآزمایی‌های بالینی که در این راهنما توضیح داده شده‌اند، هر دو دسته از مطالعات بالینی مذکور را شامل می‌شود. با ذکر این نکته که در واقع همه مطالعات بالینی investigator initiated در سطح کشور تحت نظارت معاونت تحقیقات و فناوری انجام می‌شود و تنها بخش کوچکی از آن‌ها تحت نظارت «اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل» قرار دارد. برای اطلاع از مطالعات بالینی که تحت نظارت اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل انجام می‌شود، به راهنمای اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی^۱ (CTA)، GUI-DPNA-CT-002 مراجعه شود.

در این راهنما و در ادامه عناوین، وظایف مهم اسپانسر به عنوان پشتیبان و تأمین‌کننده منابع مالی مطالعات بالینی تحت نظارت اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، آورده شده است. در عین حال توصیه می‌شود تا برای اطلاع از جزئیات تکمیلی در هر عنوان و حسب مورد، راهنماهای اختصاصی مربوطه مورد توجه قرار گیرد.

۱- طراحی مطالعه

اسپانسر باید در تمامی مراحل مطالعه بالینی از طراحی پروتکل و فرم گزارش بیمار^۲ (CRF) تا برنامه‌ریزی برای آنالیز و انجام آنالیز و تهیه گزارشات پیشرفت، میانی و پایانی از افراد متخصص واجد شرایط در زمینه‌های پزشکی، آمار زیستی، اپیدمیولوژی و فارماکولوژی بالینی استفاده نماید. اسپانسر همچنین باید مراکز درمانی واجد شرایط و امکانات لازم و متناسب با خصوصیات مطالعه را برای اجرای مطالعه، شناسایی و به عنوان سایت انجام مطالعه در نظر بگیرد.

۲- مدیریت کیفیت

اسپانسر باید سیستمی برای مدیریت کیفیت کارآزمایی در تمامی مراحل اجرای مطالعه به کار گیرد. اسپانسر

1. Clinical Trial Authorization (CTA)

2. Case Report Form (CRF)

در این خصوص باید روی فعالیت‌های ضروری برای اطمینان از محافظت آزمودنی‌ها و قابل اعتماد بودن نتایج مطالعه، تمرکز نماید. مدیریت کیفیت کارآزمایی شامل طراحی پروتکل دارای کیفیت لازم، همراه ابزار و روش‌های مناسب به منظور جمع‌آوری و پردازش داده‌ها و ایجاد اطلاعات لازم برای تصمیم‌گیری است.

■ سیستم مدیریت کیفیت کارآزمایی باید از رویکرد ارزیابی ریسک (Risk Assessment Approach) بر اساس شناسایی فرایندها و داده‌های بحرانی و نیز شناسایی، ارزیابی و کنترل ریسک‌ها استفاده نماید. بدین معنی که در حین طراحی پروتکل، اسپانسر باید به منظور اطمینان از محافظت آزمودنی‌ها و اعتبار نتایج مطالعه، فرایندها و داده‌های بحرانی را شناسایی نماید و ریسک‌های محتمل برای آن‌ها را در سطح سیستم (مثل استانداردهای اجرایی^۱ SOPs، سیستم‌های کامپیوتری و پرسنل) و در سطح کارآزمایی بالینی (مثل نحوه طراحی مطالعه، جمع‌آوری داده‌ها و فرایند اخذ رضایت آگاهانه) تعیین نماید.

■ به منظور کاهش ریسک‌های احتمالی، فعالیت‌های کاهنده ریسک، متناسب با میزان اهمیت ریسک، باید طراحی شوند. این فعالیت‌ها ممکن است در طراحی و اجرای پروتکل، در قالب برنامه‌های مانیتورینگ، قراردادهای فیما بین ذی‌نفعان در زمینه نقش‌ها و مسئولیت‌ها، اقدامات سیستماتیک در زمینه بررسی پایبندی به SOPها (ممیزی‌ها) و آموزش فرایندها و روش اجرا به اعضای تیم مطالعه انجام شوند.

۳- تضمین و کنترل کیفیت

■ اسپانسر موظف است، از طریق تدوین استانداردهای اجرایی (SOPs)، سیستم‌های تضمین و کنترل کیفیت را به منظور اطمینان از انجام مطالعه و ایجاد، ثبت و گزارش داده‌ها بر اساس پروتکل مصوب، اصول GCP^۲ و الزامات مراجع نظارتی (شامل مقررات مربوط به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، کمیته‌های اخلاق و ...) برقرار و اجرایی نماید.

■ اسپانسر به انعقاد قرارداد تضمین‌شده با تمامی طرفین دست‌اندرکار اجرای مطالعه، مبنی بر امکان دسترسی مستقیم به تمامی سایت‌های مرتبط مطالعه، مستندات و داده‌های اصلی و گزارشات مربوطه، به منظور انجام مانیتورینگ و ممیزی (Audit) از جانب اسپانسر و انجام بازرسی (Inspection) توسط مراجع نظارتی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، کمیته‌های اخلاق و ... موظف است.

■ کنترل کیفیت باید در تمام مراحل جمع‌آوری داده‌ها اعمال شود تا از قابل اعتماد بودن تمام داده‌ها و پردازش صحیح آن‌ها اطمینان حاصل شود.

■ قراردادهای منعقد بین اسپانسر و محقق/مؤسسه پژوهشی یا هر یک از طرفین همکار مطالعه، باید به شکل مکتوب به عنوان بخشی از پروتکل یا به صورت قرارداد جداگانه تنظیم شود.

1. Standard Operating Procedure (SOPs)

2. Good Clinical Practice (GCP)

۴- انتخاب مجری مطالعه

■ اسپانسر مسئولیت انتخاب محقق (محققین) و محل (های) اجرای مطالعه را عهده‌دار است. یک محقق باید توانمندی لازم را از دیدگاه آموزش‌های گذرانده شده و تجربه کاری داشته باشد و نیز منابع لازم را برای اجرای مناسب مطالعه‌ای که برای اجرای آن انتخاب شده است، داشته باشد. تعیین اعضای کمیته راهبری مطالعه بالینی نیز بر عهده اسپانسر است.

■ اگر برای مطالعات چندمرکزی تشکیل کمیته هماهنگ‌کننده و/یا محقق (محققین) هماهنگ‌کننده در نظر گرفته شود، برگزاری جلسات کمیته و انتخاب محققین بر عهده اسپانسر است.

■ قبل از انعقاد قرارداد با محقق/مؤسسه پژوهشی، اسپانسر باید یک نسخه از پروتکل مطالعه را همراه بروشور محقق، که به‌روزرسانی شده است، در اختیار ایشان قرار داده و فرصت کافی برای بررسی این مستندات را در اختیار آن‌ها قرار دهد.

■ قرارداد اسپانسر با محقق/مؤسسه پژوهشی باید شامل موارد زیر باشد:

- انجام مطالعه بالینی بر اساس اصول GCP، الزامات مراجع نظارتی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، کمیته اخلاق و... و پروتکل مورد قبول اسپانسر و تأیید شده توسط کمیته مطالعات بالینی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و کمیته/کمیته‌های اخلاق؛

- لزوم رعایت روش‌های اعلام شده در پروتکل مطالعه برای ثبت و گزارش دهی داده‌ها؛

- همکاری در مانیتورینگ‌ها، ممیزی‌ها و بازرسی‌ها از محل انجام و مستندات مطالعه؛

- نگهداری مستندات ضروری مطالعه بالینی تا زمانی که به‌طور رسمی از طرف اسپانسر به محقق/مؤسسه پژوهشی اعلام شود که دیگر به نگهداری آن‌ها نیازی نیست.

این قرارداد باید به امضای طرفین رسانیده شود.

■ اسپانسر باید در صورت لزوم مشاورین پزشکی توانمند را که برای پاسخگویی به سؤالات و مشکلات مربوط به مطالعه بالینی به راحتی در دسترس باشند، استخدام نماید.

۵- پیگیری امور مربوط به شرکت پژوهشی طرف قرارداد (CRO)

■ اسپانسر ممکن است، تمام یا بخشی از وظایف اسپانسر را به CRO واگذار نماید اما مسئولیت نهایی کیفیت و یکپارچگی داده‌های مطالعه همچنان بر عهده اسپانسر باقی می‌ماند. CRO باید تضمین کیفیت و کنترل کیفیت را اجرایی نماید.

■ تمامی وظایف و عملکردهای مربوط به CRO باید به‌صورت مکتوب مشخص شود. اسپانسر باید از اشراف بر تمامی امور واگذار شده، از جمله وظایف محول شده به CRO اطمینان حاصل کند.

- تمامی وظایف و عملکردهای مربوط به مطالعه بالینی که به طور اختصاصی به CRO واگذار نشده است، کماکان بر عهده اسپانسر باقی می‌ماند.
- تمامی وظایفی که در این راهنما برای اسپانسر تعیین شده است، بنا بر میزان واگذاری وظایف از طرف اسپانسر، متوجه CRO نیز است.

۶- تخصیص مسئولیت‌ها

قبل از شروع یک مطالعه بالینی اسپانسر باید تمامی وظایف و عملکردهای مربوط به مطالعه (اعم از مسئولیت‌های اسپانسر، تیم مطالعه، CRO و ...) را تعریف، تعیین و تقسیم نماید.

۷- تأمین مالی

تأمین تمامی هزینه‌های مربوط به انجام یک مطالعه بالینی بر عهده اسپانسر است. جنبه‌های مالی مطالعه باید در قرارداد منعقد بین اسپانسر و محقق، CRO، ناظر و ... به طور کامل مستندسازی شود.

۸- دریافت مجوزهای لازم

اسپانسر مسئولیت پیگیری فرایند اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA) از اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل را از ابتدا تا انتها (راهنمای اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی (GUI-DPNA-CT-002) عهده‌دار است و به تبع این موضوع، پیگیری صدور مجوز کمیته/کمیته‌های اخلاق پس از ارسال پروتکل تأیید شده توسط کمیته مطالعات بالینی به کمیته/کمیته‌های اخلاق از سوی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، بر عهده اسپانسر است.

۹- تأمین فراورده‌های تحقیقاتی مورد استفاده در مطالعه بالینی

الف) جمع‌آوری و ارائه اطلاعات مربوط به فراورده تحقیقاتی

- در هنگام برنامه‌ریزی برای اجرای یک مطالعه بالینی، اسپانسر باید اطمینان حاصل کند که داده‌های اثربخشی و بی‌خطری کافی به دست آمده از مطالعات پیش‌بالینی یا بالینی (از نظر راه مصرف، دوز، دوره مصرف و جمعیت مورد مطالعه) که تأیید کننده استفاده از دارو در آزمودنی‌های انسانی باشد، موجود است.
- اسپانسر باید بروشور محقق را به محض به دست آوردن اطلاعات جدید به‌روزرسانی کند. بروشور محقق خلاصه‌ای از تمامی گزارشات مربوط به مطالعات *in vitro* مطالعات حیوانی یا مطالعات بالینی قبلی است که روی فراورده مورد مطالعه، انجام شده است.
- اسپانسر باید اطمینان حاصل نماید که فراورده‌های تحقیقاتی (شامل داروی مورد مطالعه/داروهای کنترل

و در صورت موضوعیت داشتن پلاسبو) تحت شرایط GMP^۱ تولید شده باشند و در صورت نیاز به کورسازی، برچسب و کدگذاری آن‌ها به شکل مناسب انجام شده باشد. علاوه بر این مشخصات برچسب این فرآورده‌ها باید مطابق الزامات اعلام شده از طرف اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل باشد (به راهنمای ملاحظات عمومی مربوط به داروهای تحقیقاتی (IMP, GUI-DPNA-CT-12) مراجعه شود.

■ اسپانسر باید برای فرآورده‌های تحقیقاتی دمای قابل قبول برای نگهداری، شرایط نگهداری (مثل محافظت در برابر نور)، مدت زمان نگهداری، حلال‌های لازم (در صورت نیاز) و ... را تعیین کرده و به اطلاع تمامی افراد دست‌اندرکار مطالعه (مثل مانیتورها، محققان، داروسازان یا مسئولین نگهداری داروها در مراکز) برساند.

■ فرآورده‌های تحقیقاتی باید به شکلی بسته‌بندی شوند تا از آلودگی و آسیب دیدن آن‌ها در حین حمل و نقل یا نگهداری پیشگیری شود.

■ در مطالعات بالینی که کورسازی شده‌اند، سیستم کدگذاری فرآورده‌های تحقیقاتی باید به شکلی باشد که شناسایی سریع داروها را در مواقع اورژانس فراهم نماید؛ در عین حال در حالت عادی امکان شناسایی داروها و نقض کور بودن مطالعه را فراهم نسازد.

■ اگر در حین انجام مقدمات طراحی یک مطالعه بالینی، تغییر قابل توجهی در فرمولاسیون فرآورده‌های تحقیقاتی یا دارو/داروهای کنترل رخ دهد، نتایج تمامی مطالعات تکمیلی انجام شده، روی فرآورده جدید (مثل پایداری، سرعت انحلال، فراهمی زیستی) قبل از استفاده از فرمولاسیون جدید در مطالعه بالینی، باید ارزیابی شود تا مشخص شود که آیا این تغییرات، پروفایل فارماکوکینتیک فرآورده را تغییر داده است؟ به این منظور، مستندات لازم باید برای بررسی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارسال شود.

ب) تأمین و نظارت بر مصرف فرآورده تحقیقاتی

■ اسپانسر مسئول تأمین فرآورده تحقیقاتی مورد نیاز محققان و مراکز انجام مطالعه بالینی است.

■ اسپانسر فقط پس از اخذ مجوزهای لازم از مراجع نظارتی، مجوز انجام مطالعه CTA از اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و مجوز کمیته/کمیته‌های اخلاق، به تأمین فرآورده‌های تحقیقاتی برای محققان/مراکز انجام مطالعه مجاز است.

■ اسپانسر باید به شکلی برای تأمین فرآورده‌های تحقیقاتی برنامه‌ریزی کند که مطالعه بالینی در حین اجرا به دلیل کمبود دارو دچار وقفه نگردد.

■ اسپانسر باید دستورالعمل‌های مکتوب برای استفاده محققان/مراکز اجرای مطالعه در زمینه نحوه دریافت، نگهداری، استفاده برای آزمودنی‌ها، جمع‌آوری داروهای استفاده نشده از بیماران و برگشت دادن داروهای

1. Good Manufacturing Practice (GMP)

تحقیقاتی استفاده نشده به اسپانسر (یا جابجایی آن‌ها بر حسب مجوز اسپانسر و بر اساس قوانین اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل) را تدوین نماید.

■ اسپانسر باید:

- از تحویل به موقع داروی تحقیقاتی به محققان اطمینان حاصل نماید.
- گزارشات مربوط به مستندات انتقال، تحویل دادن، جابه‌جایی، جمع‌آوری و معدوم کردن فراورده (های) تحقیقاتی را نگهداری کند.

- سیستم جمع‌آوری فراورده‌های تحقیقاتی و مستندسازی آن را (مثلاً برای فراخوان (Recall) داروهای ناکارآمد، باز پس گرفتن دارو پس از خاتمه مطالعه و جمع‌آوری داروهای تاریخ گذشته) را برقرار سازد.

- سیستمی برای جابه‌جایی فراورده‌های تحقیقاتی استفاده نشده و مستندسازی این جابه‌جایی‌ها طراحی کند.

■ اسپانسر باید:

- راهکارهایی برای اطمینان از پایداری ماندن فراورده‌های تحقیقاتی در طی مدت مصرف، اتخاذ نماید.
- مقادیر مناسبی از فراورده‌های تحقیقاتی مورد استفاده در مطالعه بالینی را برای تأیید مجدد ویژگی‌ها (specifications) در صورت نیاز نگهداری کند. همچنین باید گزارشات مربوط به آنالیز نمونه بچ‌ها را نگهداری نماید. نمونه‌ها باید تا تکمیل آنالیز داده‌های مطالعه و تا جایی که پایداری فراورده اجازه می‌دهد، نگهداری شوند.

۱۰- جبران خسارات وارده به محقق و آزمودنی‌ها

■ اسپانسر باید تمامی محققان شرکت‌کننده را در مطالعه بالینی در برابر شکایات احتمالی به عمل آمده در حین اجرای مطالعه، توسط یکی از شرکت‌های بیمه‌گذار معتبر در کشور، بیمه مسئولیت نماید.

■ اسپانسر باید تمامی آزمودنی‌ها در مطالعه را در برابر آسیب‌های ناشی از شرکت در مطالعه بالینی، توسط یکی از شرکت‌های بیمه‌گذار معتبر در کشور بیمه نماید. در مواردی که آزمودنی‌ها مشوقی از اسپانسر برای شرکت در مطالعه دریافت می‌کنند (مثل هزینه رفت و آمد به مرکز درمانی)، نحوه و میزان پرداخت باید بر اساس نظر کمیته/کمیته‌های اخلاق تصویب‌کننده مطالعه، تعیین شود.

■ اسپانسر باید کارشناس حقوقی واجد شرایط برای رسیدگی به شکایات و دعاوی حقوقی احتمالی در ارتباط با مطالعه بالینی را تعیین نماید.

۱۱- مدیریت مطالعه، جمع‌آوری داده‌ها و نگهداری گزارشات

■ اسپانسر باید افراد واجد شرایطی را به کار گیرد تا بر مراحل اجرای مطالعه، مدیریت و راستی‌آزمایی داده‌ها، انجام آنالیز آماری و تهیه گزارش‌های مطالعه، نظارت داشته باشند.

■ اسپانسر باید کمیته پایش داده‌های مطالعه و گزارشات ایمنی^۱ (DSMB) مطالعه بالینی را با رعایت الزامات مربوطه تعیین نماید. در ترکیب کمیته DSMB حضور حداقل دو محقق مستقل از تیم انجام مطالعه، نماینده و/یا ناظر انتصابی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، نماینده و/یا ناظر انتصابی کمیته ملی اخلاق الزامی است. کمیته DSMB در فواصل زمانی مناسب میزان پیشرفت مطالعه، ارزیابی پیامدهای بحرانی اثربخشی و گزارش رخدادهای ایمنی در حین انجام مطالعه، توصیه‌های لازم در زمینه ادامه مطالعه، پیشنهاد تغییرات در پروتکل در صورت لزوم یا توقف مطالعه را به عهده دارد. شرح وظایف دقیق، دستورالعمل اجرایی و فواصل زمانی تخمینی تشکیل جلسات و ترکیب کمیته DSMB باید از قبل در پروتکل مطالعه پیش‌بینی و در زمان اخذ مجوز CTA، نهایی شود. صورت جلسات کمیته DSMB باید توسط اسپانسر در مستندات مطالعه نگهداری و حسب لزوم در زمان بازرسی به مراجع نظارتی (بازرسین اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و کمیته‌های اخلاق) ارائه شود.

■ چنانچه در یک کارآزمایی بالینی، برای جمع‌آوری داده‌های اصلی مطالعه از eCRF^۲، اپلیکیشن‌ها و سیستم‌های مبتنی بر فناوری اطلاعات (IT) استفاده شود، اسپانسر به عنوان تأمین‌کننده سیستم‌های الکترونیکی، دارای مسئولیت‌های زیر است:

- باید داده‌ها را اعتبارسنجی کند.
- برای کار با ابزارهای الکترونیک، استانداردهای اجرایی (SOPs) تعریف کند.
- سیستم کنترل و ردیابی تغییرات داده‌ها را باید به عنوان بخشی از ساختار eCRF، پیش‌بینی نماید تا از عدم حذف برخی داده‌های ورودی اطمینان حاصل شود.
- سیستم امنیتی مطمئن برای جلوگیری از دسترسی‌های تعریف نشده به داده‌ها، پیش‌بینی نماید.
- لیست افراد مجاز برای تغییر داده‌ها را ارائه نماید.
- Backup مناسب از داده‌ها داشته باشد.
- از کور بودن مطالعه و هر گونه داده مرجع (اسناد فیزیکی و الکترونیکی) محافظت کند.
- اگر داده‌ها طی فرایند، دچار تبدیل و تغییر شود، باید امکان مقایسه داده‌های اصلی با داده‌های تغییر یافته، وجود داشته باشد.
- اسپانسر باید برای هر شرکت‌کننده یک کد شناسایی غیرمبهم تعریف کند که بتوان به کمک آن، تمام داده‌های گزارش شده مربوط به فرد را با هم انطباق داد.
- اسپانسر وظیفه دارد تا از اعمال تمام الزامات فوق در تعیین وظایف و انعقاد قراردادهای اطمینان حاصل نماید.

1. Data and Safety Monitoring Board (DSMB)

2. Electronic Case Report Form (eCRF)

- در «راهنمای تهیه فرم الکترونیکی ثبت اطلاعات آزمودنی (eCRF) در کارآزمایی‌های بالینی» مسئولیت‌های اسپانسر با تفصیل بیشتری توضیح داده شده است.
- اسپانسر باید تمام مستندات اصلی مربوط به اسپانسر را که بر مبنای الزامات مراجع نظارتی تهیه شده است، نگهداری نماید.
 - اگر اسپانسر ارزیابی بالینی یک فراورده تحقیقاتی را متوقف نماید، باید تمامی مستندات مطالعه را مطابق با الزامات مراجع نظارتی (اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و کمیته‌های اخلاق)، نگهداری نماید.
 - موضوع ادامه نیافتن ارزیابی بالینی یک فراورده تحقیقاتی باید به اطلاع همه محققین/مراکز انجام مطالعه و مراجع نظارتی ذیربط (اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و کمیته‌های اخلاق) رسانده شود.
 - هر گونه تغییر در مالکیت داده‌ها باید بر اساس الزامات رگولاتوری به مراجع نظارتی ذیربط (اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و کمیته‌های اخلاق) اطلاع داده شود.
 - اسپانسر باید نسخه فیزیکی تمامی مستندات اصلی مطالعه بالینی را حداقل تا ۵ سال و نسخه الکترونیکی این مستندات را تا زمان نامحدود نگهداری نماید.
 - اسپانسر باید مدت زمان لازم را برای نگهداری سوابق مطالعه به صورت کتبی به اطلاع محققین/مراکز انجام مطالعه برساند. همچنین زمانی که دیگر به نگهداری طولانی تر این سوابق نیاز نیست، موضوع را به صورت کتبی به آن‌ها یادآوری کند.

۱۲- پایش (Monitoring) و ممیزی (Audit) مطالعات بالینی

اسپانسر در راستای اجرای برنامه کنترل کیفیت کارآزمایی و به منظور اطمینان از اجرا و مستندسازی مطالعه بالینی بر اساس الزامات از پیش تعیین شده و پروتکل مصوب، باید نسبت به برقراری سیستم پایش مطالعه (به صورت مرکزی، در سایت اجرای مطالعه یا ترکیبی از دو روش) و تعیین افراد پایش گر (مانیتور) اقدام نماید. در همین راستا همچنین توصیه می شود، اسپانسر نسبت به انتصاب ممیز (Auditor) مستقل و اجرای فرایند سیستماتیک ممیزی، اقدام نماید. توضیحات بیشتر در خصوص فرایند پایش و ممیزی مطالعات بالینی در راهنماهای اختصاصی مربوطه (GUI-DPNA-CT-13 و GUI-DPNA-CT-14) ارائه شده است.

۱۳- بررسی عدم انطباق

- اسپانسر باید در صورت اطلاع از موارد عدم انطباق اجرای مطالعه با پروتکل مصوب، SOP ها، اصول GCP یا الزامات رگولاتوری، فوراً نسبت به حفظ هم خوانی نحوه اجرای مطالعه با پروتکل و دیگر مستندات مصوب کارآزمایی، اقدام نماید. اگر موارد عدم انطباق به طور معنی دار محافظت از آزمودنی‌های انسانی و قابل اعتماد بودن نتایج مطالعه را تحت تأثیر قرار داده یا می دهد، اسپانسر باید نسبت به تحلیل منشأ این موارد

انحراف و اجرای اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه، اقدام نماید.

■ اگر در حین انجام مانیتورینگ‌ها یا ممیزی‌ها، به موارد جدی و مزمن عدم انطباق از ناحیه محقق یا مؤسسه پژوهشی برخورد شود، اسپانسر ضمن خاتمه دادن به مطالعه، باید موضوع را فوراً به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و کمیته/کمیته‌های اخلاق ذی‌ربط اعلام نماید.

۱۴- خاتمه زودرس یا تعلیق مطالعه

اگر اسپانسر به پایان دادن یا تعلیق یک مطالعه بالینی ناچار شود، باید فوراً موضوع را به شکل رسمی با ذکر دلایل به اطلاع محققان و مراکز انجام مطالعه، کمیته/کمیته‌های اخلاق ذی‌ربط و اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل برساند. مسئولیت اعلام خاتمه زودرس یا تعلیق یک مطالعه توسط کمیته اخلاق یا محقق به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، همراه دلایل مربوطه، نیز بر عهده اسپانسر است.

۱۵- دسترسی به مستندات

■ اسپانسر باید اطمینان حاصل نماید که در پروتکل یا قراردادهای منعقد، مشخص شده است که محققان/مراکز انجام مطالعه، امکان دسترسی مانیتورها، ممیزان، نمایندگان کمیته اخلاق و بازرسان اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل را به داده‌ها و مستندات اصلی مطالعه فراهم می‌نمایند.

■ اسپانسر باید راستی‌آزمایی کند که هر یک از آزمودنی‌های مطالعه، به صورت کتبی رضایت خود را از دسترسی مانیتورهای ممیزان، نمایندگان کمیته اخلاق و بازرسان اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، به گزارشات پزشکی اصلی آن‌ها، اعلام کرده باشند.

۱۶- ارزیابی ایمنی فرآورده‌های تحقیقاتی مورد استفاده در مطالعه بالینی

پایش ایمنی بیماران، بخش مهمی از فرایند انجام مطالعات بالینی است. هدف از جمع‌آوری داده‌های ایمنی مطالعات بالینی، شناسایی زود هنگام سیگنال‌های ایمنی مهم، محافظت از آزمودنی‌ها در برابر ریسک‌های غیرضروری و ایجاد پروفایل ایمنی مورد استفاده در ارزیابی benefit - risk فرآورده‌های تحقیقاتی است. داده‌های ایمنی به دست آمده از مطالعات بالینی در حال اجرا، تأثیر مستقیم بر ایمنی و مراقبت‌های پزشکی آزمودنی‌های مطالعه دارد. هدف نهایی پایش ایمنی در مطالعات بالینی، استخراج اطلاعات ایمنی مرتبط از دیدگاه پزشکی، برای بروشور فرآورده‌های تحقیقاتی مورد استفاده در مطالعه بالینی است. اسپانسر، مسئول ارزیابی ایمنی فرآورده‌های تحقیقاتی در حین اجرای مطالعه بالینی است و باید گزارش تمامی رخدادهای نامطلوب جدی (Serious Adverse Events) را بر اساس راهنمای نحوه اعلام گزارش‌های ایمنی در حین اجرای مطالعات بالینی (GUI-DPNA-CT-005)، به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل اعلام نماید.

مسئولیت اعلام و ارسال گزارش رخدادهای نامطلوب جدی و فرم‌های^۱ CIOMS تکمیل شده توسط محقق به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، بر عهده اسپانسر مطالعه است.

۱۷- ارائه گزارش‌های مطالعه بالینی

مسئولیت ارائه گزارش‌های مطالعات بالینی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل در حین اجرا و پس از پایان آن‌ها (اعم از اینکه مطالعه بر اساس پروتکل مصوب تکمیل شده و خاتمه یافته یا به صورت نیمه‌کاره پایان داده شده باشد)، بر عهده اسپانسر است. این گزارش‌ها شامل گزارش پیشرفت مطالعه (حسب درخواست اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل)، گزارش عدم شروع، تعلیق، پایان پیش از موعد مطالعه، گزارش تحلیل میانی و گزارش نهایی مطالعه بالینی می‌باشند. گزارش تحلیل میانی و پایانی مطالعات بالینی باید بر اساس الزامات اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و بر اساس فرمت استاندارد راهنمای تدوین گزارش‌های میانی و نهایی مطالعات بالینی (GUI-DPNA-CT-004)، توسط اسپانسر به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه شود. درخصوص اعلام گزارش‌های ایمنی در حین اجرای مطالعات بالینی نیز همان گونه که در بند قبلی اشاره شد، راهنمای مربوطه (GUI-DPNA-CT-005) باید توسط اسپانسر، مبنای عمل قرار گیرد.

۱۸- مطالعات بالینی چندمرکزی

■ در مطالعات بالینی که در بیش از یک مرکز درمانی (اعم از مراکز تحت پوشش یک دانشگاه علوم پزشکی یا مراکز تابعه دانشگاه‌های علوم پزشکی مختلف به انجام می‌رسند، اسپانسر باید از موارد زیر اطمینان حاصل نماید:

- تمامی محققان در همه مراکز درمانی دست‌اندرکار مطالعه، از پروتکل نهایی مصوب اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و کمیته/کمیته‌های اخلاق ذی‌ربط تبعیت می‌نمایند.
- فرم‌های ثبت اطلاعات بیمار (CRFs) به شکلی طراحی شده است که تمامی داده‌های مورد نیاز مطالعه در این فرم‌ها قابل جمع‌آوری است. همچنین اگر قرار است در برخی مراکز داده‌های اضافی نسبت به بقیه مراکز جمع‌آوری شود، در قالب متمم CRF یا بخش مجزایی از همان CRF مشخص شده باشد.
- قبل از شروع مطالعه، مسئولیت و شرح وظایف تمامی محققان همکار و دیگر افراد دست‌اندرکار مطالعه در همه مراکز، مشخص و مستندسازی شده باشد.

- راهنماهای لازم برای تبعیت از پروتکل، استانداردهای یکسان ارزیابی یافته‌های آزمایشگاهی و تکمیل CRF در اختیار تمام محققان قرار گرفته باشد.
- ارتباط بین محققان مراکز مختلف با یکدیگر و محقق اصلی به راحتی امکان‌پذیر باشد.
- در مطالعات چندمرکزی، اسپانسر مسئولیت پیگیری صدور مجوز کمیته‌های اخلاق ذی‌ربط را با لحاظ نمودن دستورالعمل اجرای طرح‌ها و پایان‌نامه‌های چندمرکزی، عهده‌دار است.

اظهارنامه تقابل منافع محققان و مجریان مطالعات بالینی (FRM-DPNA-CT-006)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۸



اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی		
فرم اظهارنامه تضاد منافع محققان اصلی و مجریان مطالعات بالینی FRM-DPNA-CT-006		
این اظهارنامه در راستای اجرایی نمودن استانداردهای IR GCP در کشور توسط محققان اصلی و مجریان مطالعات بالینی تکمیل و همراه رزومه ایشان در مستندات مربوطه در اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل نگهداری می‌شود. در این اظهارنامه واژه «شما» شامل شخص شما و بستگان درجه اول شما (پدر، مادر، همسر، فرزندان، خواهران و برادران) می‌شود. خواهشمند است در هر مورد پاسخ مناسب را علامت بزنید و در صورتی که توضیحات لازم است، در انتهای جدول و در محل پیش‌بینی شده درج فرمایید.		
☐ خیر	☐ بلی	۱- آیا شما یا بستگان درجه اول شما به عنوان مدیرعامل، عضو هیأت مدیره، سهامدار یا مشاور شرکت دارویی اسپانسر این کارآزمایی بالینی یا یکی دیگر از شرکت‌های هولدینگ مربوطه فعالیت داشته/دارید؟
☐ خیر	☐ بلی	۲- آیا در قبال انجام این کارآزمایی بالینی بخشی از سهام شرکت دارویی اسپانسر این مطالعه به شما یا بستگان شما تخصیص خواهد یافت؟
☐ خیر	☐ بلی	۳- آیا در قبال انجام این کارآزمایی بالینی بخشی از درآمد حاصل از فروش فرآورده مورد مطالعه در بازار دارویی را به عنوان تمامی یا بخشی از حق الزحمه خود از شرکت دارویی اسپانسر مطالعه دریافت خواهید کرد؟
☐ خیر	☐ بلی	۴- آیا علاوه بر قرارداد مربوط به انجام این کارآزمایی بالینی قرارداد دیگری با شرکت دارویی اسپانسر مطالعه به منظور انجام یک مطالعه دیگر داشته‌اید یا دارید؟
☐ خیر	☐ بلی	۵- آیا علاوه بر قرارداد انجام این کارآزمایی بالینی، پیشنهادی از سوی شما با شرکت دارویی اسپانسر برای تجهیز، خرید وسایل و و اهدای آن به سایت مرکز انجام مطالعه مطرح شده است؟
☐ خیر	☐ بلی	۶- آیا با شرکت دارویی اسپانسر مطالعه توافق یا مذاکره‌ای در خصوص اعزام به سفرهای خارجی، شرکت در کنگره(های) بین‌المللی، برای خود، بستگان یا دیگر همکاران مطالعه داشته اید/خواهید داشت؟
☐ خیر	☐ بلی	۷- آیا تمامی یا بخشی از این کارآزمایی بالینی به عنوان موضوع پایان‌نامه تخصصی عمومی شما دانشجویان شما نیز است؟
☐ خیر	☐ بلی	۸- آیا تاکنون علاوه بر انجام این کارآزمایی بالینی در مطالعه دیگر برای شرکت‌های دارویی دیگری به جز شرکت دارویی اسپانسر این کارآزمایی بالینی مشارکت داشته‌اید/دارید؟
☐ خیر	☐ بلی	۹- آیا در صورت ارجاع پروتکل این کارآزمایی بالینی به شما برای داوری، موضوع همکاری خود با مطالعه را اظهار خواهید نمود؟
☐ خیر	☐ بلی	۱۰- آیا شما در کمیته اخلاق در پژوهش در یکی از دانشگاه‌ها مراکز تحقیقاتی محل اجرای این کارآزمایی بالینی عضویت دارید؟

☐ خیر	☐ بلی	۱۱ - آیا شما در کمیته یا شورای پژوهشی در سازمان دانشگاه / مرکز تحقیقاتی تأییدکننده این کارآزمایی بالینی عضویت دارید؟ (در صورت موضوعیت)
لطفاً در صورتی که پاسخ شما به هر یک از موارد بالا مثبت است، نوع و میزان آن را ذکر کنید و در صورت لزوم توضیحات خود را در برگه جداگانه تنظیم و به این فرم ضمیمه فرمایید.		
		نام و نام خانوادگی:
		سمت:
		مدرک تحصیلی:
		تلفن تماس:
		آدرس ایمیل:
مهر و امضا:		تاریخ:

راهنمای اخذ رضایت آگاهانه از بیماران شرکت کننده در مطالعات بالینی (GUI-DPNA-CT-009)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۸



مقدمه

مهم‌ترین رکن انجام کارآزمایی‌های بالینی و اصول GCP که در ضوابط و راهنماهای مرتبط با اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی در ایران مورد تأکید جدی قرار گرفته است، کسب رضایت آگاهانه (Informed Consent) از آزمودنی قبل از ورود به مطالعه است. کسب رضایت آگاهانه در مطالعات بالینی اجباری است و این رضایت باید به شکل کتبی یا الکترونیک اخذ گردد. رضایت آگاهانه فرایندی است که توسط آن یک داوطلب یا نماینده قانونی وی، پس از اطلاع کامل از کلیه جنبه‌های کارآزمایی بالینی، قصد و تمایل خود را برای شرکت در مطالعه تأیید می‌نماید. این فرایند به صورت کتبی یا الکترونیک، همراه تاریخ و امضا مستند می‌گردد. رضایت آگاهانه صرفاً گرفتن امضای شرکت‌کنندگان برای شرکت در مطالعه نیست. پژوهشگران باید قبل از شروع مطالعه با زبانی ساده و در مدت زمان کافی برای تصمیم‌گیری و مشورت، اطلاعات کامل در خصوص مطالعه بالینی را متناسب با سواد و فرهنگ شرکت‌کنندگان در مطالعه (یا نماینده قانونی، قیم یا سرپرست آنان بسته به شرایط) ارائه نموده و به کلیه سؤالات و ابهامات احتمالی آنان پاسخ داده شود. محتویات رضایت‌نامه آگاهانه و تمامی مستندات (در قالب‌های نوشتاری، صوتی و تصویری) باید قبلاً به تأیید کمیته اخلاق رسیده باشد. این فرم باید حداقل در دو نسخه تهیه شود که یک نسخه آن به آزمودنی تحویل داده می‌شود و نسخه دیگر نیز باید توسط محقق نگهداری شود. زمان و نحوه انتقال اطلاعات به آزمودنی‌ها و چگونگی ذخیره اطلاعات، باید در پروتکل پیشنهادی ذکر گردد. دستورالعمل‌های کشوری اخذ رضایت آگاهانه، شامل راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دارای آزمودنی انسانی در جمهوری اسلامی ایران سال ۹۲ (کدهای ۳۱ گانه)، راهنمای اخلاقی کارآزمایی‌های بالینی در جمهوری اسلامی ایران سال ۹۲ و دیگر راهنماهای مرتبط باید همراه راهنمای حاضر مورد توجه قرار گیرد.

نحوه اخذ رضایت‌نامه آگاهانه

- در فرایند کسب رضایت آگاهانه از آزمودنی‌های مطالعه، محقق به پیروی از قوانین، ضوابط و راهنماهای ابلاغ شده کشوری در پژوهش‌های علوم پزشکی کشور که همگی براساس اصول بین‌المللی GCP، اصول اخلاق در پژوهش بر اساس تعهدنامه هلسینکی و در نظر گرفتن ملاحظات فرهنگی و شرعی در ایران تنظیم شده‌اند، موظف است.
- هنگام ارسال پروتکل برای بررسی توسط کمیته اخلاق، فرم رضایت‌نامه‌ای که قرار است، به آزمودنی‌ها ارائه شود، باید به پروتکل پیوست شود تا توسط کمیته مذکور بررسی شود. در مطالعاتی که رضایت‌نامه آگاهانه به شکل الکترونیک اخذ می‌شود، ملاحظات و الزامات مربوطه باید بر اساس راهنمای اخذ رضایت آگاهانه با استفاده از سیستم‌های الکترونیکی (eIC) توجه شود.

- رضایت‌نامه آگاهانه باید قبل از آغاز مداخله اخذ گردد.
- فرم رضایت آگاهانه باید توسط محقق اصلی یا یکی از همکاران وی که آگاهی و توانایی لازم را به عنوان نماینده محقق اصلی دارد و نیز آزمودنی یا نماینده قانونی او امضا شود.
- محقق باید مجوز رسمی تأیید محتویات رضایت‌نامه آگاهانه مورد استفاده (و ضمائم آن، از قبیل هر گونه تبلیغات، بروشور، پمفلت، ویدئو یا محتویات سخنرانی و ... را که برای جلب مشارکت آزمودنی در مطالعه استفاده می‌شود)، قبل از شروع مطالعه در اختیار داشته باشد.
- اخذ رضایت آگاهانه به هیچ طریقی نباید باعث سلب اختیارات قانونی آزمودنی گردد.
- امضای رضایت‌نامه باید از افراد شرکت‌کننده در مطالعه و در صورتی که در شرایط خاص که آزمودنی به دادن رضایت‌نامه قادر نمی‌باشد (کودکان، افراد بیهوش، بیماران دارای مشکلات مغزی، ناتوان ذهنی و ...)، از نماینده قانونی یا سرپرست وی اخذ گردد. هنگامی که طفلی به سن مسئولیت کامل قانونی می‌رسد، خود او باید شخصاً برای شرکت در پژوهش رضایت بدهد.
- اگر فرد تحت مطالعه و نماینده قانونی یا سرپرست او به خواندن و نوشتن قادر نباشد، شاهد بی طرف باید در طی تنظیم رضایت‌نامه حضور داشته باشد.
- در خصوص افرادی که اختلالات ادراکی داشته یا از لحاظ قانونی شخصاً نتوانند وارد قراردادی بشوند، رضایت مربوطه باید از قیم قانونی ایشان اخذ شود.
- افرادی که در حین تحقیق دچار اختلالات ادراکی یا حالات روان‌پریشی شوند، نیز شامل اصل بالا می‌باشند و در این مورد رضایت‌نامه قبلی باطل می‌شود.
- شرکت زندانیان در پژوهش به شرطی بلامانع است که نتایج تحقیق به طور اختصاصی شامل ایشان باشد و در غیر این صورت مشارکت دادن زندانیان در پژوهش ممنوع است. کسب رضایت آگاهانه کتبی از زندانیان برای شرکت در مطالعه الزامی است.
- در مواردی که روش‌های مختلف اجرای کار آزمایی از لحاظ فنی مزیتی نسبت به هم ندارند، کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، روش مورد استفاده و نحوه انتخاب شرکت‌کنندگان (به خصوص در مواردی که شامل زندانیان، اطفال، معلولین ذهنی و بیماران روان‌پریش) را تعیین خواهد کرد.
- هر گونه تغییر در مفاد رضایت آگاهانه باید با مجوز کمیته اخلاق اعمال شده و به اطلاع مرجع تأییدکننده پروتکل (اداره کل دارو و مواد تحت کنترل) رسانیده شود.

مهم‌ترین اطلاعات فرم رضایت آگاهانه

فرم رضایت‌نامه آگاهانه باید کلیه موارد زیر را در برگرد:

- عنوان و شماره ثبت مطالعه بالینی؛

- نام و امضای فرد تحت مطالعه؛
- تاریخ تولد و سن؛
- اهداف مورد نظر پژوهش و درج عبارت پژوهشی بودن مطالعه؛
- مداخلات درمان‌های به کار رفته طی کارآزمایی بالینی و توصیف مراحل که باید دنبال شود، از جمله تمامی تست‌های تهاجمی لازم و همچنین درمان‌های جایگزین اختصاصی مناسب که در حال حاضر در دسترس داوطلبان قرار دارد، همراه منافع و خطرات بالقوه آن‌ها؛
- اختصاص تصادفی شرکت‌کنندگان به هر یک از گروه‌های درمانی؛
- روش‌های پیگیری افراد شرکت‌کننده در مطالعه (شامل روش‌های تهاجمی و غیرتهاجمی)؛
- تشریح خطرات قابل پیش‌بینی مطالعه برای شرکت‌کنندگان؛
- فهرستی از درمان‌های موجود در صورت بروز خطر و آسیب‌های مرتبط؛
- مسئولیت آزمودنی‌ها؛
- در صورت استفاده از دارونما، توضیح معنای آن، احتمال تخصیص به گروه دارونما و ذکر خطرات و فواید احتمالی؛
- فواید احتمالی مطالعه برای شرکت‌کننده (اگر مطالعه فایده مستقیمی برای شرکت‌کننده ندارد، باید از این موضوع آگاه گردد)؛
- سایر گزینه‌های درمانی موجود و فواید و خطرات هر یک از آن‌ها؛
- غرامت و درمان صدمات که احتمال دارد، در حین مطالعه به فرد وارد شود (اطلاعات مربوط به بیمه و سایر تمهیدات در نظر گرفته شده). آزمودنی‌ها باید اطلاع داشته باشند که از طرف اسپانسر بیمه هستند و در صورت وارد شدن ضرر و آسیب، خسارت‌ها جبران خواهند شد. همچنین باید به بیمه و اطلاعات آن دسترسی داشته باشند؛
- بازپرداخت مخارجی که شرکت‌کننده برای شرکت در مطالعه متقبل می‌شود (کرایه حمل و نقل، ترک کار و مانند این‌ها)؛
- عدم تحمیل هزینه به آزمودنی به واسطه مداخلات پژوهشی (در مطالعات بالینی که با اخذ هزینه از بیمار انجام می‌شود، الزامات و ملاحظات مربوطه بر اساس «دستورالعمل ملی انجام پژوهش‌های زیست‌پزشکی با هزینه دریافت شده از شرکت‌کنندگان/بیماران» مصوب کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، باید مورد توجه قرار گیرد)؛
- در صورتی که وجهی در قبال شرکت آزمودنی در مطالعه پرداخت می‌شود، میزان و نحوه آن باید ذکر شود (هر گونه پرداخت مالی به آزمودنی باید تنها در محدوده بازپرداخت هزینه‌های تحمیل شده به وی در اثر شرکت در پژوهش و قدردانی از او باشد. از هر گونه پرداخت غیرمتعارف که احتمال خدشه‌دار شدن آزادی

فرد برای قبول یا تداوم مشارکت در پژوهش را داشته باشد، باید خودداری شود؛

■ داوطلبانه بودن شرکت در مطالعه و اینکه شرکت‌کنندگان می‌توانند از شرکت در مطالعه امتناع ورزند یا هر زمان مایل باشند، می‌توانند از مطالعه خارج شوند، بدون آنکه مشمول پرداخت جریمه گردند یا از خدمات درمانی محروم شوند. نگهداری محرمانه اطلاعات فرد شرکت‌کننده و اینکه در انتشار نتایج هویت افراد شرکت‌کننده محرمانه خواهد ماند؛

■ اشخاصی که حق دسترسی به اطلاعات آزمودنی را خواهند داشت، از جمله کمیته اخلاق در پژوهش و نمایندگان اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل و سایر مراجع قانونی به اطلاعات مربوط به بیماران با رعایت رازداری (در شرایط خاص و در صورت نیاز)؛

■ فرد شرکت‌کننده در طی مطالعه از اطلاعاتی که ممکن است، بر تصمیم‌وی در مشارکت در مطالعه تأثیر بگذارد، مطلع خواهد شد (تصریح به اینکه چنانچه اطلاعات جدیدی در مورد سلامت افراد یا تأثیرگذار بر تداوم مشارکت آن‌ها در دسترس قرار گیرد، آزمودنی یا نماینده قانونی او در اولین فرصت از این موضوع آگاه خواهد شد)؛

■ نام و شماره تماس فرد یا افرادی که آزمودنی در صورت لزوم می‌تواند در زمان وقوع عوارض ناخواسته با آن‌ها تماس بگیرد.

■ دلایل یا شرایطی که تحت آن شرایط ممکن است، مشارکت فرد در مطالعه خاتمه یابد؛

■ زمان تخمینی دوره همکاری شرکت‌کننده در مطالعه؛

■ تعارض منافع احتمالی محققان؛

■ چنانچه به هر دلیل کارآزمایی بالینی قبل از موعد مقرر خاتمه یافته یا تعلیق شود، مؤسسه پژوهشی یا محقق باید آزمودنی را از این موضوع مطلع کند و به او اطمینان دهد که در مان مناسب و پیگیری مورد نیاز برای وی انجام خواهد شد.

ساختار فرم رضایت آگاهانه

فرم رضایت آگاهانه ممکن است، به شکل فیزیکی (کاغذی) یا الکترونیک و بر اساس استانداردهای کمیته ملی اخلاق تنظیم و در کارآزمایی بالینی مورد استفاده قرار گیرد. فرم رضایت آگاهانه بیمار و راهنمای تکمیل آن (همراه با کلیه مستندات مورد استفاده در فرایند اخذ رضایت از قبیل پمفلت، بروشور، فیلم، تبلیغات و...) باید همراه پروتکل مطالعه و به عنوان یکی از مستندات اولیه برای اخذ مجوز CTA به اداره کل دارو و مواد تحت کنترل ارائه شود. در صورتی که مجریان به استفاده از ابزار سیستم‌های الکترونیک در فرایند اخذ رضایت نامه آگاهانه (eIC) تصمیم بگیرند، الزامات و ملاحظات مربوطه باید بر اساس دستور العمل/راهنمای اخذ رضایت آگاهانه با استفاده از سیستم‌های الکترونیکی (eIC) مصوب کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی، مورد توجه قرار گیرد. مستنداتی که همراه پروتکل مطالعه در خصوص فرم رضایت آگاهانه الکترونیک (eIC) باید

به اداره دارو و مواد تحت کنترل ارائه شود، شامل موارد زیر است:

- کپی/نسخه نهایی از برنامه/نرم‌افزار یا اپلیکیشن eIC که در مطالعه استفاده می‌شود؛
 - اجزای اطلاعاتی که نیاز است، در طی فرایند eIC به آزمودنی‌ها ارائه شود؛
 - مکانیسم امضای الکترونیک آزمودنی‌ها و تاریخ امضا توسط آزمودنی یا نماینده مجاز قانونی وی.
- برخی ملاحظات خاص در ارائه مستندات مرتبط با eIC عبارت‌اند از:

- اسپانسر/محقق باید همان نسخه‌ای از eIC را به اداره کل دارو و مواد تحت کنترل ارائه کند که قرار است، برای اخذ eIC برای شرکت در مطالعه بالینی به آزمودنی‌ها استفاده شود.
- اسپانسر/محقق باید چند کپی/نسخه الکترونیکی از تمامی فرم‌ها و اجزای اطلاعاتی از جمله ویدئوها، سخنرانی‌های موجود در وب‌سایت‌ها، هایپرلینک‌ها، یا سایر وب‌سایت‌ها و پادکست‌ها را که برای انتقال اطلاعات بخصوص اطلاعات مربوط به مطالعه استفاده می‌شوند، به اداره کل دارو و مواد تحت کنترل ارائه نماید.

- اسپانسر/محقق باید هر گونه اطلاعات نوشته شده مربوط به مطالعه را که به طور پرینت شده (کاغذی) به آزمودنی ارائه می‌شود، نیز ارسال کند. ضمن اینکه به ارائه هایپرلینک‌ها یا سایر وب‌سایت‌ها و پادکست‌ها که حاوی اطلاعات ضمنی هستند و به مطالعه ارتباطی ندارند، به اداره کل دارو، نیازی نیست.
- اجزای اطلاعاتی eIC باید در یک فرمت الکترونیکی قابل قبول، روی یک وسیله ذخیره الکترونیکی یا به صورت یک لینک قابل دسترسی به وب‌سایت eIC، همراه پروتکل مطالعه برای بررسی توسط کارشناسان اداره کل دارو و مواد تحت کنترل ارسال گردد.

- فرایند eIC باید دارای بسترسازی مناسب باشد تا اطمینان حاصل شود که قابلیت ذخیره و آرشیوسازی مستندات به طور صحیح وجود دارد. همچنین همه ویرایش‌های تأیید شده eIC توسط کمیته اخلاق باید به آسانی قابل بازیابی باشند.

- طی بازرسی‌های GCP از سایت‌های انجام مطالعه بالینی، دسترسی کامل به مستندات مطالعه و گزارشات تهیه شده توسط محقق از جمله نسخه ویرایش eIC مورد استفاده در مطالعه، اجزا یا تغییراتی که به تأیید کمیته/کمیته‌های اخلاق بررسی کننده، رسیده است و تمامی eIC‌های امضا شده توسط آزمودنی باید وجود داشته باشد. همه این مدارک باید در محل مطالعه به فرم الکترونیک یا کاغذی موجود باشند. کمیته/کمیته‌های اخلاق بررسی کننده eIC ممکن است، اطلاعات بیشتری در خواست کنند، که اسپانسر/محقق به تأمین و ارائه آن‌ها موظف هستند. چنانچه تغییری در محتوا/فرایند eIC موضوعیت داشته باشد، باید به طور هم‌زمان به اداره کل دارو و مواد تحت کنترل و کمیته/کمیته‌های اخلاق مرتبط، اعلام و قبل از اعمال به تأیید آن‌ها برسد.

راهنمای محققین در خصوص تدوین گزارشات میانی و نهایی مطالعات بالینی (CT-G-04)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۵



مقدمه

پشتیبان مالی شرکت دارویی مطالعه بالینی وظیفه دارد در تعامل با تیم پژوهش (مجری اصلی و همکاران، سازمان طرف قرارداد انجام پژوهش CRO و...) در حین انجام مطالعه و پس از اتمام آن گزارش تحلیل میانی (Interim analysis) و گزارش نهایی مطالعه بالینی (Clinical Study Report) را برای اداره کل دارو ارسال نماید.

تعریف گزارشات میانی و نهایی

تحلیل میانی (Interim analysis) به هر گونه تحلیل داده‌ها قبل از اتمام فرایند بیمارگیری در مطالعات گفته می‌شود. دغدغه اصلی این گزارش صیانت از ایمنی شرکت‌کنندگان در مطالعه (اطمینان از بی‌خطری در ادامه مطالعه بالینی) یا کشف زودرس اثربخشی (در نتیجه پایان زودرس مطالعه بالینی) است. توجه گردد که اهداف تحلیل میانی، تناوب و زمان انجام این تحلیل، مدل تحلیل داده‌ها و تطبیق‌های لازم برای تکرار آزمون‌های آماری، تعیین آستانه‌های تصمیم‌گیری، چگونگی تصمیم‌گیری (ترکیب کمیته تصمیم‌گیرنده و چگونگی تصمیم‌گیری) و زمان ارائه گزارش یافته‌های تحلیل میانی باید از قبل مشخص (preplanned) و مورد تأیید اداره کل دارو گرفته باشد.

گزارش نهایی مطالعه بالینی (Clinical Study Report-CSR) یک مستند علمی و متدولوژیک شامل کلیه جزئیات در طراحی، انجام و تحلیل یک کارآزمایی بالینی است که پس از اتمام مطالعه تهیه می‌شود.

تهیه‌کنندگان گزارشات مطالعه بالینی

وظیفه اصلی ارائه گزارشات مطالعه بالینی به اداره کل دارو پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی) است. این گزارش باید با همکاری و نظارت مستقیم مجری اصلی و همکاران تهیه شود و به تأیید (همراه تاریخ و امضا) رسانده شده باشد.

ساختار اصلی گزارش مطالعه بالینی

۱- صفحه عنوان

صفحه عنوان شامل موارد زیر است:

- عنوان مطالعه
- نام، آدرس و مشخصات تماس پشتیبان مالی (شرکت دارویی) به طور کامل
- کد شناسایی پروتکل
- تاریخ شروع بیمارگیری (اولین بیماری که وارد مطالعه شده است)
- تاریخ قطع مطالعه (در صورتی که اتفاق افتاده باشد)

■ نام، نام خانوادگی، اطلاعات کامل شخصی و سازمانی، اطلاعات دقیق تماس و ایمیل پژوهشگران اصلی و کلیه همکاران

مطالعه با مشخص بودن وظایف و مسئولیت‌های هر یک از ایشان

■ نام، نام خانوادگی، اطلاعات کامل شخصی و سازمانی، اطلاعات دقیق تماس و ایمیل نماینده پشتیبان مالی (شرکت

دارویی) برای تماس و پرسش‌های احتمالی در هنگام کارشناسی نتایج مطالعه بالینی

■ اطلاعات و مکاتبات اداری مربوط به گزارشات قبلی در صورت وجود

۲- خلاصه گزارش

در بخش ضmann گزارش در این خصوص توضیح داده شده است.

۳- فهرست مطالب

فهرست کلیه مطالب با صفحات هر یک از آنها در این بخش آورده شود.

۴- صفحه اختصارات

کلیه اختصارات استفاده شده در سراسر گزارش حتماً باید در این جدول نوشته شده باشد (جدولی شامل دو ستون مربوط به اختصار و ستون مربوط به شکل کامل کلمات)

۵- صفحه تعاریف

در صورتی که مفاهیم استفاده شده در گزارش مطالعه بالینی به تعریف دقیق‌تر نیاز دارند، باید در این بخش، تعریف آن به طور کامل نوشته شود، به طوری که کارشناسی طرح، سریع‌تر قابل انجام باشد.

۶- ملاحظات اخلاقی

■ نام کمیته اخلاق تأیید کننده مطالعه، مجوز مربوطه همراه کد اختصاصی کمیته اخلاق.

■ باید در گزارش به وضوح اظهار گردد که این مطالعه با توجه به اصول اخلاق در پژوهش انجام شده است.

■ چگونگی اخذ رضایت آگاهانه بیان شود و نمونه‌ای از رضایت‌نامه آگاهانه و سایر مستندات در بیمارگیری باید در این بخش آورده شود.

۷- پژوهشگران و ساختار اجرایی مطالعه

اسامی و اطلاعات دقیق مجری اصلی (و همکاران، مدیر اجرایی مطالعه، فرد مسئول پایش مطالعه، مشاور متدولوژی و آمار و باید به طور دقیق مشخص و به اختصار نقش و وظایف ایشان معین گردد.

۸- مقدمه

در قسمت مقدمه حداکثر در ۲-۳ صفحه باید دلایل اصلی انجام مطالعه، ملاحظات خاص این پژوهش و شواهد موجود در پشتیبانی از طرح مطالعه، انتخاب جمعیت، نحوه مداخله و قید گردد.

۹- اهداف مطالعه

فرضیه و اهداف اصلی مطالعه بر اساس پیامدهای اولیه و ثانویه (اثر بخشی ایمنی/....) مطالعه ذکر می‌شوند.

- اهداف اولیه: در واقع دلیل اصلی انجام مطالعه توسط پژوهشگر است.
- اهداف ثانویه: سایر اهداف قابل حصول در یک مطالعه بالینی است که الزاماً مطالعه برای رسیدن به آن طراحی نشده است (و مطالعه شاید توان کافی برای نتیجه نهایی در خصوص این موارد را نداشته باشد).

۱۰- روش‌شناسی مطالعه

■ توصیف کلی مطالعه:

توصیف دقیق و خلاصه از شیوه کلی انجام مطالعه در این بخش ذکر گردد. این توصیف اولیه باید شامل دارو یا درمان استفاده شده (با جزئیات دارو، دز درمانی، شکل دارو و تجویز و...)، جمعیت مورد مطالعه، تعداد شرکت‌کنندگان، کورسازی (توصیف هر یک در صورت چندسوکور بودن)، وجود گروه مقایسه پلاسبو یا کنترل فعال، طرح مطالعه (موازی، متقاطع، فاکتوریال - مطالعه، superiority, non - inferiority, equivalency)، شیوه راندومیزاسیون، تخصیص به گروه‌های درمانی، دوره‌های پیگیری، معیارهای خروج در صورت عدم رعایت پروتکل (Withdrawal criteria) و ...

■ طرح مطالعه و دلایل انتخاب گروه کنترل:

در این بخش باید طرح مطالعه آورده شود و به دقت دلایل انتخاب گروه‌های مقایسه ذکر گردد. باید توجه کرد که با توجه به طرح مطالعه (موازی: مقایسه با پلاسبو یا گروه کنترل فعال، گروه‌های مطالعاتی دوزهای مختلف، مطالعات متقاطع، مطالعات فاکتوریال و...) باید دلایل متناسب با هر نوع طرح مطالعه مثلاً دلایل استفاده از پلاسبو، دوزهای مختلف، عدم وجود carry over effect، وجود تداخل دارویی و ... به دقت نوشته شده باشد.

■ شرایط جمعیت مورد مطالعه:

- معیارهای ورود به مطالعه (Inclusion criteria): چه افرادی بر اساس چه شرایطی واجد ورود به مطالعه بوده‌اند.

- معیارهای عدم ورود به مطالعه (Exclusion criteria): چه افرادی از موارد شمول فوق به دلایل مختلف وارد مطالعه نشده‌اند (دلایل ایمنی، اجرایی).

- معیارهای خروج از مطالعه (Withdrawal / removal criteria): چه افرادی و به چه دلایلی بعد از تخصیص گروه درمانی از مطالعه کنار گذاشته شده‌اند.

نکته مهم تطابق کامل این معیارها با معیارهای ادعا شده در پروتکل مطالعه است. در صورت عدم هم‌خوانی این شرایط با پروتکل تأیید شده باید مستندات (دلایل تغییر و همچنین مستنداتی که نشان‌دهنده پشتیبان مالی - شرکت دارویی در زمان مناسب این تغییرات را به اطلاع مراجع قانونی رسانده است، مورد نیاز است).

■ مداخلات:

- توصیف دقیق مداخلات درمانی، تشخیصی و ... باید به تفکیک گروه‌های مداخله نوشته شود.
- در خصوص مداخلات دارویی یا وسایل پزشکی باید محصول مورد پژوهش از کلیه جنبه‌های فیزیکی، شیمیایی، فارماسوتیکال به طور کامل ولی خلاصه توصیف گردد.
- پژوهشگران باید شیوه تخصیص شرکت کنندگان به گروه‌های درمانی را به دقت توصیف نمایند (این توصیف باید جامع و مانع باشد به طوری که با مطالعه آن بتوان فرایندهای انجام شده را مجدداً تکرار نمود).
- در صورت مطالعه دوزهای مختلف دارویی باید محدوده دوزهای تجویز شده در گروه‌های مختلف به دقت بیان گردد و دلایل انتخاب دوزهای مختلف دارو نوشته شود.
- فرایند کورسازی به وضوح توصیف گردد و از نوشتن یک سوکور دوسوکور و به تنهایی اجتناب شود.
- درمان‌های قبلی، درمان‌های مجاز و غیر مجاز در طی مطالعه برای شرکت کنندگان توصیف شود.
- معیارهای پایبندی بیماران به درمان در مطالعه مشخص شود.

■ پیامدهای اثربخشی و ایمنی مطالعه:

در این قسمت کلیه اطلاعات مرتبط با پیامدهای اولیه و ثانویه مرتبط به اثر بخشی، ایمنی، ایمنی‌زایی یا تحمل‌پذیری (به تفکیک هر گروه) بیان می‌گردد. نحوه اندازه‌گیری، فرد اندازه‌گیری کننده، وسیله‌های اندازه‌گیری، زمان‌های مختلف اندازه‌گیری، اعتبار (روایی و پایایی) ابزارهای مورد استفاده و هر گونه موضوع مرتبط باید بیان گردد.

۱۱- مدیریت داده‌ها

سیستم‌های تضمین کیفیت و کنترل کیفی برای اطمینان از کیفیت مناسب جمع‌آوری، ذخیره‌سازی، تحلیل و انتشار داده‌ها در این بخش در قالب مدیریت داده‌ها بیان خواهد شد. چگونگی مستندسازی، تدوین بانک اطلاعاتی، سطوح دسترسی به داده‌های چگونگی انتقال داده‌ها، پشتیبان، تمیز کردن داده‌ها، اطلاع از تغییرات احتمالی در بانک اطلاعاتی، دنبال نمودن تغییرات احتمالی SOP های مختلف مدیریت داده‌ها و ... باید به صورت جامع و مانع توصیف گردد. اگر برای این منظور با فرد یا سازمان خاصی قرارداد همکاری بسته شده است، استانداردها و گواهی‌های لازم این فرد سازمان ارائه شود.

■ شیوه‌های آماری، مدل تحلیل و حجم نمونه:

این بخش از گزارش تأکید بر شیوه‌های توصیف، مقایسه، تحلیل و استفاده از مدل‌های آماری دارد که قبل از شروع طرح از پیش تعیین شده باشد (و نه شیوه‌هایی که بنا بر شرایط از آن استفاده شده است). رویکرد تحلیل آماری (Intention to treat, per protocol, adherer only) باید ذکر گردد.

■ تعیین حجم نمونه:

حجم نمونه محاسبه شده در پروتکل - که قبلاً به تأیید رسیده است و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت شده است - در این قسمت ذکر می‌گردد. دلایل محاسبه این حجم نمونه شامل سطح معنی‌داری، توان آزمون، مدل آماری انتخاب شده برای تعیین حجم نمونه، اختلاف‌های مهم بالینی در نظر گرفته شده به عنوان اجزای اصلی مورد اشاره در اینجاست.

توجه: در صورتی که مطالعه مورد نظر با رویکرد (Non - inferiority , equivalency) باشد، باید ملاحظات خاص مندرج در بخش مربوطه لحاظ شود.

■ تغییرات در اجرای مطالعه و پیش‌بینی‌های انجام گرفته قبلی:

هر گونه تغییر در طرح مطالعه (تعداد گروه‌ها، نوع مداخله، مدت زمان پیگیری، پیامدهای مورد مطالعه، شیوه تحلیل داده‌ها و ...) باید توصیف شود. نوع تغییر، شیوه جدید، زمان تغییر، مسئول انجام تغییرات، دلایل این تغییرات و ... حداقل نکات لازم برای نگارش این بخش می‌باشند. همچنین ارائه مستندات اعلام تغییرات به مراجع قانونی و ثبت این تغییرات در زمان مناسب در پروتکل ثبت شده در مرکز کارآزمایی بالینی ایران نیز الزامی است.

■ فلوچارت شرکت‌کنندگان در مراحل مختلف مطالعه:

باید تصویری واضح از چگونگی ورود بیماران، تخصیص درمان، پیگیری، خروج و دلایل خروج یا عدم تکمیل فرایند پیگیری و افراد شرکت‌کننده در مطالعه ارائه شود. یک فلوچارت به تکمیل این بخش بسیار کمک می‌کند.

■ انحراف از پروتکل:

تمام انحرافات مهم مرتبط به معیارهای ورود و عدم ورود، اجرای مطالعه، ارزیابی شرکت‌کنندگان در مطالعه و ... باید توصیف شود. این انحرافات باید بر اساس گروه‌های مطالعه، مراکز بیمارگیری تقسیم‌بندی شود.

- چه افرادی وارد مطالعه شدند که معیارهای صحیح را نداشتند.

- چه کسانی واجد شرایط خروج (withdrawal) بوده‌اند که از مطالعه خارج نشده‌اند.

- چه دسته‌ای از افراد مداخله را دقیقاً مطابق پروتکل دریافت نکرده‌اند (دوز دارو، مدت درمان و ...).

- چه گروهی از شرکت‌کنندگان درمان هم‌زمان، داروهای غیر مجاز داشته‌اند.

اطلاعات این گونه بیماران باید به صورت «انفرادی» در بخش ضمیمه به تفکیک گروه مداخله و مرکز بیمارگیری آورده شود.

■ ارزیابی اثربخشی

■ داده‌های تحلیل شده:

باید به طور دقیق مشخص شود که داده‌های چه گروه‌هایی از شرکت‌کنندگان در نهایت در هر گروه تحلیل شده‌اند. مثلاً کل افرادی که یک درمان خاص را گرفته‌اند، کسانی که درصدی از پایبندی به درمان را داشته

اند، با تمام دوره‌های اندازه‌گیری را حضور داشته‌اند یا در درصدی از اندازه‌گیری‌ها را حضور داشته‌اند.

■ مشخصات دموگرافیک و دیگر خصوصیات پایه‌ای شرکت‌کنندگان در مطالعه:

اطلاعات گروهی دموگرافیک و خصوصیات پایه‌ای شرکت‌کنندگان در مطالعه که به عنوان یک فاکتور تأثیرگذار بر پیامد مطالعه هستند، باید در یک جدول به تفکیک گروه‌های مورد مقایسه لیست و نمایش داده شوند.

■ اندازه‌گیری میزان پایداری به درمان توسط آزمودنی‌ها:

هر گونه راهکاری همانند استفاده از پرسشنامه، اندازه‌گیری سطح دارو، سطح متابولیت‌های دارو در بدن و ... که به عنوان ابزاری برای سنجش پایداری بیماران در نظر گرفته شده باشد، در این قسمت قید گردد.

۱۲- تحلیل یافته‌های مطالعه

کلیه پیامدهای اولیه و ثانویه اثربخشی ایمنی باید تحلیل شده باشد. توصیف صحیح یافته‌ها (با توجه به نوع متغیر و توزیع آن)، تحلیل مناسب (بر اساس مدل تحلیل پروتکل تأیید شده)، تحلیل زیرگروه‌ها، تطبیق (Adjustment) اندازه اثر با توجه به کوواریت‌های موجود، چگونگی برخورد با داده‌های گمشده (missing data)، تحلیل‌های میانی و گزارش کمیته پایش مطالعه بالینی باید در این بخش آورده شود.

■ ملاحظات خاص گزارش مطالعات چندمرکزی:

- گرچه هدف اصلی مطالعات چندمرکزی نتیجه کلی به دست آمده از کلیه مراکز است، باید یافته‌های مراکز به تفکیک نیز ارائه شود و هر گونه تفاوت نتایج در مراکز مختلف (تداخل اثر-مرکز) بررسی و تحلیل گردد.

- همواره پژوهشگران باید در خصوص مقایسه‌های متعدد/پیامدهای متعدد (multiplicity) و افزایش خطای نوع اول، آگاه و برخورد صحیح با مصادیق آن داشته باشند.

- تحلیل زیرگروه‌های مطالعه فقط در صورتی انجام گردد که حجم نمونه مطالعه و توزیع آن در زیرگروه‌های مختلف امکان انجام تحلیل صحیح را به پژوهشگران می‌دهد.

- در خصوص مطالعات با اهداف Non-inferiority / Equivalency به رویکرد کاملاً متفاوت در تحلیل و گزارش یافته‌ها باید توجه شود (به راهنمای مربوط به این مطالعات رجوع شود).

■ جداول داده‌های پاسخ انفرادی:

علاوه بر جداول و گراف‌های داده‌های جمعی، برخی اوقات نیاز است که کلیه داده‌های پاسخ‌های فردی در جداول مخصوص ارائه شود. این موارد در صورت لزوم توسط اداره کل دارو اعلام خواهد شد.

■ دوز دارو، غلظت دارو و ارتباط با پاسخ فرد:

هنگامی که دوز دارو برای هر بیمار متفاوت است، باید در جدولی اسامی بیماران و دوز مصرف شده و پاسخ درمانی هر یک از ایشان در بخش ضمیمه (داده‌های انفرادی افراد) آورده شود. همچنین غلظت دارویی (در

صورت امکان) باید به همین ترتیب لیست گردد. (اطلاعات دقیق‌تر در خصوص مطالعات dose response در گایدلاین‌های ICH با عنوان dose response information to support drug registration قابل دسترسی است).

■ تداخل‌های دارو-دارو و دارو-بیماری:

هر گونه ارتباط و تداخل (interaction) بین پاسخ آزمودنی و درمان‌های هم‌زمان یا بین پاسخ درمانی و بیماری‌های قبلی زمینه‌ای باید به‌طور مشخص گزارش گردد.

■ نمایش گرافیکی اطلاعات فردی:

گرچه لیست نمودن اطلاعات فردی در جدول ضمیمه انجام شده است، برخی اوقات به تصویر کشیدن پروفایل فردی در قالب گراف (تغییرات یک پارامتر خاص در طی زمان) می‌تواند اطلاعات بیشتری را برای ارزیابی مطالعه در اختیار قرار دهد.

■ نتیجه‌گیری اثربخشی:

در نهایت با توجه به مجموعه اطلاعات فوق باید نتیجه‌گیری کلی مطالعه در خصوص اثربخشی به‌صورت واضح نوشته شود.

■ ارزیابی‌های ایمنی:

نتیجه‌گیری کلی در خصوص ایمنی محصول پژوهشی بخصوص با توجه به رخدادهایی که باعث تغییر در دوز دارو یا باعث استفاده از داروهای دیگر، ترک مطالعه یا هر گونه رخداد نامطلوب شدیدی شده باشد، باید در این بخش نوشته شود. توجه به نتایج بالینی شرکت‌کنندگان گروه‌های در معرض خطر همانند کودکان، زنان باردار، افراد مسن و ... باید در این نتیجه‌گیری لحاظ شده باشد.

۱۳- بحث و نتیجه‌گیری نهایی

نتیجه کلی مطالعه با توجه به نتایج اثربخشی و ایمنی مطالعه و با در نظر گرفتن خطرات و منافع دارو باید در این بخش به‌صورت خلاصه (بدون تکرار مجدد نتایج) به‌طور واضح و میرهن با جملاتی دقیق بیان گردد. یافته‌ها و نتایج موجود باید حتماً با توجه به مجموعه شواهد معتبر جهانی (به‌طور مشخص مقالات متاآنالیز و مرورهای نظام‌مند، گایدلاین‌های بالینی معتبر بین‌المللی و ملی، گزارش ارزیابی‌های فارماکو اکونومی، ... و نه صرفاً مطالعات انتخابی توسط پژوهشگر) مورد بحث قرار گرفته گیرد.

۱۴- بخش جداول، نمودارها و تصاویر

بسیاری از مطالبی که در متن آورده نمی‌شوند و به ارائه تصویر بهتر علاوه بر نگارش در متن نیاز دارند، باید به‌صورت جداول ساده، مقاطع، نمودارها و تصاویر در این بخش آورده شوند. مهم‌ترین موضوعاتی که در

این قسمت به آن پرداخته می‌شود، عبارت‌اند از:

- اطلاعات دموگرافیک و داده‌های پایه
- جداول و نمودارهای خلاصه نتایج اثربخشی
- جداول و نمودارهای خلاصه نتایج ایمنی
- نمایش رخدادهای نامطلوب
- لیست مرگ یا سایر رخدادهای نامطلوب شدید و غیر منتظره
- توصیف کامل مرگ یا سایر رخدادهای نامطلوب شدید
- لیست مقادیر آزمایشگاهی غیر طبیعی (داده‌های فردی)

۱۵- منابع مورد استفاده

لیست منابع کلیه مقالات و مستندات مورد استفاده در گزارش مطالعه بالینی باید در این بخش آورده شود (توصیه می‌گردد که از نرم‌افزارهای مدیریت رفرنس و منابع همانند EndNote استفاده شود). ضمناً در صورتی که به طور مشخص مقاله یا مستندی لازم به بررسی است، کپی آن در بخش ضمیمه به صورت متن کامل پیوست گردد.

۱۶- ضمائم گزارش

کلیه ضمائم مورد اشاره در متن در این بخش آورده می‌شود. مهم‌ترین بخش‌هایی که در ضمیمه گزارش بالینی مورد نیاز است، عبارت‌اند از:

- آخرین پروتکل مورد تأیید مطالعه، اصلاحات صورت گرفته و نامه تأیید آن از سوی اداره کل دارو
- خلاصه گزارش نهایی مطالعه (Synopsis): فرمت مربوطه در بخش پیوست‌های این راهنما موجود است.
- یک نسخه از CRF
- تأییدیه کمیته اخلاق در خصوص طرح‌هایی که در بیش از یک دانشگاه اجرا می‌شوند، تصویب طرح در حداقل دو کمیته (سازمانی یا دانشگاهی) از دو دانشگاه دخیل در اجرای طرح ضروری است، ضمن اینکه در مورد طرح‌هایی که در یک دانشگاه تصویب و در دانشگاه‌های دیگر اجرا می‌شوند، موافقت دانشگاه‌های محل اجرای تحقیق برای انجام پژوهش ضروری است.
- لیست کلیه پژوهشگران اصلی و همکار، مشاورین متدولوژی، آمار، کمیته علمی راهبردی مطالعه و ... همراه سی دی خلاصه (در حد یک یا دو صفحه) از ایشان
- تأییدیه پژوهشگر اصلی مبنی بر پذیرش مسئولیت انجام مطالعه، گزارش و نتایج حاصل از مطالعه با درج مهر و امضا و تاریخ
- تأییدیه (همراه مهر و امضا و تاریخ) کلیه همکاران و مشاورین طرح که نام ایشان در صفحه همکاران

- طرح در گزارش نهایی آورده شده است، مبنی بر مشارکت و تأیید مطالب ارائه شده
- گواهی ممیزی (Audit) (در صورت تعیین فردی به عنوان ممیزی (Audit) از سوی پشتیبان مالی شرکت دارویی)
 - گواهی Monitor (در صورت تعیین فردی به عنوان Monitor از سوی پشتیبان مالی (شرکت دارویی))
 - کلیه انتشارات (مقالات علمی، خلاصه سمینار، گزارشات و...) که از نتایج مطالعه حاصل شده است.
 - اطلاعات بیمارانی که:
 - دوره پیگیری را به هر دلیلی تکمیل نکرده‌اند.
 - انحراف از پروتکل داشته‌اند.
 - به هر دلیلی از تحلیل اثربخشی کنار گذاشته شده‌اند.
 - دچار عوارض نامطلوب شدید شده‌اند (همراه CRF مربوط به ایشان)

خلاصه گزارش مطالعه بالینی (Synopsis)
۱- عنوان کامل مطالعه (همراه ذکر دقیق فاز مطالعه، کورسازی و ...).
۲- مشخصات کامل مجری اصلی (نام و نام خانوادگی، رشته تخصصی و دانشگاه محل خدمت)
۳- اسامی همکاران مجری اصلی
۴- نام و مشخصات مرکز یا مراکز انجام مطالعه
۵- تاریخ شروع و پایان مطالعه
۴- اهداف مطالعه (هدف اصلی و اهداف ثانوی)
۵- جمعیت مورد مطالعه
۶- تعداد بیماران
۷- معیارهای ورود، عدم ورود و خروج از مطالعه
۷- خلاصه روش اجرای مطالعه
۸- مشخصات داروهای مطالعه و رفرنس (نام دارو، شکل دارویی، شماره سری ساخت و تاریخ انقضا، نحوه تجویز و ...)
۸- پیامدهای مورد مطالعه به تفکیک اولیه/ثانویه و اثربخشی/ایمنی
۹- روش آنالیز داده‌های مطالعه
۱۰- خلاصه نتایج
۱۱- نتیجه‌گیری

دستورالعمل نحوه ارائه گزارشات دوره‌ای ایمنی داروها (SOP-DPNA-CT-002)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

سال تصویب: ۱۳۹۸



۱- مقدمه

گزارش دوره‌ای به‌روزشده ایمنی دارو با عنوان (PSUR) Periodic Safety Updated Report و یا (PBRER) Periodic Benefit Risk Evaluation Report یکی از مستندات و اجزای ماژول ۵ پرونده جامع دارو (CTD) است که توسط بخش فارماکوویژنلانس شرکت سازنده یا دارنده مجوز فروش (MAH) Market Authorization Holder فراورده دارویی، که از این به بعد شرکت دارویی نامیده می‌شود، تهیه شده و حسب مورد به منظور ثبت دارو و/یا تمدید پروانه فراورده دارویی در بازه‌های زمانی تعیین شده، به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، ارائه می‌شود.

گزارشات PSUR در برگیرنده داده‌های ارزیابی و جمع‌بندی شده ایمنی و نشان‌دهنده پروفایل ایمنی فراورده دارویی می‌باشند. در گزارشات PBRER علاوه بر موارد مذکور، آنالیز منفعت - ریسک فراورده دارویی و تأثیر آن در سطح جامعه نیز مورد توجه و قضاوت قرار می‌گیرند. به همین دلیل در حال حاضر گزارشات دوره‌ای ایمنی داروها با عنوان PSUR/PBRER نامیده شده و ابعاد ایمنی فراورده دارویی و منافع آن در سطح جامعه را به طور هم‌زمان مورد توجه قرار می‌دهند. هدف اصلی از تهیه گزارشات PSUR/PBRER توسط شرکت دارویی، از یک سو ارائه این گزارشات به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل به عنوان یک نهاد نظارتی برای ارزیابی و از سوی دیگر تثبیت پروفایل ایمنی داروها و محافظت از سلامت مصرف‌کنندگان در برابر ریسک‌های شناخته شده و بالقوه فراورده‌های دارویی است. فعالیت‌های مربوط به تثبیت پروفایل ایمنی یک دارو از مراحل اولیه تحقیق و توسعه، در قالب بررسی‌های سمیت *in vitro* و *in vivo* شروع می‌شود، در طی مطالعات بالینی قبل از ورود فراورده دارویی به بازار شکل می‌گیرد و پس از ورود به بازار دارویی، با انجام فعالیت‌های روتین فارماکوویژنلانس و مطالعات اختصاصی *post-marketing* ادامه می‌یابد. درخور ذکر است که در هر حال مسئولیت ایمنی یک فراورده دارویی، بر عهده شرکت دارویی است.

۲- هدف

چارچوب قانونی این دستورالعمل، آیین‌نامه ثبت دارو در سازمان غذا و دارو مصوب ۱۷ دی ۱۳۹۳ و ضابطه ثبت فراورده‌های بیولوژیک مصوب ۲۶ اسفند ۱۳۹۶ است. این مستند همچنین در راستای اجرای دستورالعمل ایجاد سیستم فارماکوویژنلانس در شرکت‌های تولیدکننده و واردکننده دارویی مصوب ۸ آذر ۱۳۹۴ تدوین شده است.

۳- دامنه کاربرد

دامنه کاربرد این دستورالعمل، تمامی فراورده‌های دارویی بیولوژیک که (شامل واکسن و سرم‌های درمانی، فراورده‌های مشتق از خون و پلاسما، فراورده‌های نوترکیب و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، فراورده‌های بافت،

سلول و ژن درمانی) و فراورده‌های دارویی غیربیولوژیک و شیمیایی (شامل داروهای ریز مولکول شیمیایی، نانوداروها، سیستم‌های دارورسانی نوین) و داروهای ژنریک اعم از وارداتی و تولید داخل است که مراحل ثبت و اخذ مجوز توزیع در بازار یا تمدید پروانه را بر اساس ضوابط و مقررات اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، طی نموده یا می‌نمایند. در ادامه، به منظور سهولت و رعایت اختصار در گروه‌بندی داروها، از واژه‌های داروی بیولوژیک و داروی شیمیایی استفاده شده است.

۴- تعاریف

گزارش دوره‌ای به‌روزشده ایمنی (PSUR) Periodic Safety Updated Report: گزارش دوره‌ای ایمنی یک فراورده دارویی بعد از اخذ مجوز توزیع و ورود آن به بازار (post-marketing) است که در فرمت مشخص و فواصل زمانی تعیین شده، توسط شرکت دارویی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه می‌شود. گزارش PSUR در برگیرنده داده‌ها و نشان‌دهنده پروفایل ایمنی فراورده دارویی است که با استفاده از جمع‌آوری، ارزیابی، آنالیز و جمع‌بندی گزارشات داوطلبانه مربوط به عوارض جانبی داروها (ADRs)، داده‌های ایمنی حاصل از مطالعات مداخله‌ای/مشاهده‌ای، مقالات و مطالب مرتبط با ایمنی فراورده مورد نظر در منابع معتبر علمی و سایر مراجع مورد استناد، توسط بخش فارماکوویژلانس شرکت دارویی تهیه می‌شود.

گزارش دوره‌ای ارزیابی منفعت-ریسک (PBRER) Periodic Benefit Risk Evaluation Report: گزارش دوره‌ای ایمنی یک فراورده دارویی بعد از اخذ مجوز توزیع و ورود آن به بازار است که علاوه بر موارد اعلام‌شده در گزارش PSUR، آنالیز و تراز منفعت-ریسک فراورده دارویی را با توجه به اندیکاسیون و جمعیت تحت تأثیر آن در سطح جامعه مورد توجه و قضاوت قرار می‌دهد.

پرونده جامع دارو (CTD) Common Technical Document: فرمت پذیرفته‌شده بین‌المللی حاوی اطلاعات مربوط به خصوصیات، جزئیات و ویژگی‌های یک فراورده دارویی به منظور ثبت آن در کشور است که شامل خصوصیات کیفی، نتایج مطالعات پیش‌بالینی، مطالعات بالینی و تجارب post-marketing است و در زمان ثبت فراورده از سوی شرکت دارویی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه می‌شود.

شرکت سازنده/دارنده مجوز فروش (MAH) Market Authorization Holder: شرکت دارویی تولیدکننده یا دارنده مجوز فروش یک فراورده دارویی در کشور که پروانه ثبت و عرضه فراورده

را از اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، اخذ نموده است. شرکت سازنده دارنده مجوز فروش (MAH) فراورده دارویی در این راهنما به اختصار شرکت دارویی نامیده شده است.

برگه یا پرونده اطلاعات اصلی دارو (CCDS) Company Core Data Sheet:

مستندی است که تمامی اطلاعات مرتبط با یک فراورده دارویی از مرحله تحقیق و توسعه تا ورود آن به بازار دارویی و پس از ورود فراورده به بازار را شامل می‌شود.

اطلاعات ایمنی مرجع (RSI) Reference Safety Information:

مستندی است که به طور اختصاصی حاوی اطلاعات مرتبط با ایمنی دارو از مرحله تحقیق و توسعه تا ورود آن به بازار دارویی و نیز پس از ورود فراورده به بازار است. در محصولات برند، RSI در واقع بخشی از اطلاعات موجود در CCDS فراورده دارویی است، در حالی که در فراورده‌های ژنریک، برند ژنریک و بیوسیمیلار حسب مورد، RSI به تمامی یا بخشی از آن می‌تواند بر اساس اطلاعات ایمنی دارویی مرجع، مقالات و مطالب مرتبط با ایمنی فراورده مورد نظر در منابع معتبر علمی و سایر مراجع مورد استناد، تهیه و تنظیم شود.

برنامه مدیریت ریسک (RMP) Risk Management Plan:

مستندی است که ریسک‌های شناخته شده و بالقوه یک فراورده دارویی، همراه برنامه‌های شرکت برای پایش، شناسایی و کسب اطلاعات بیشتر در خصوص ایمنی فراورده در عرصه مصرف (فعالیت‌های فارماکوویژلانانس) و نیز فعالیت‌های در نظر گرفته شده به منظور کاهش ریسک‌های مربوط به آن فراورده دارویی را پوشش می‌دهد.

خلاصه ویژگی‌های فراورده دارویی (SmPC) Summary of Product Characteristics:

این مستند شامل خلاصه‌ای از ویژگی‌های یک فراورده دارویی برای اطلاع‌رسانی به متخصصین و کادر درمان است که از سوی شرکت دارویی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه می‌شود.

برگه راهنمای بیمار (PL) Package Leaflet یا (PIL) Patient Information Leaflet:

خلاصه‌ای از SmPC یک فراورده دارویی است که توسط شرکت دارویی به زبان ساده و قابل فهم برای بیماران تهیه و به صورت بروشور در بسته‌بندی فراورده دارویی قرار می‌گیرد. علاوه بر گزارشات PSUR/PBRER که در بازه‌های زمانی مشخص به روزرسانی و تهیه می‌شوند، سایر مستندات ایمنی داروها شامل SmPC، RMP، RSI، CCDS یا برگه راهنمای بیمار نیز باید توسط شرکت دارویی در طی مدت حضور فراورده

دارویی در بازار بر اساس داده‌های جدید به دست آمده، به‌روزرسانی شوند.

فراورده دارویی تثبیت شده Well-established:

فراورده دارویی تثبیت شده، فراورده‌ای است که ماده مؤثر آن بیش از ۱۰ سال استفاده و اثربخشی، پروفایل ایمنی و بی‌ضرری آن، به‌خوبی تثبیت شده است.

فهرست (EURD List) European Union Reference Dates:

فهرست مرجعی است که بازه زمانی ارائه گزارشات PSUR/PBRER فراورده‌های مختلف دارویی را در کشورهای اتحادیه اروپا نشان می‌دهد. فهرست EURD فایلی با فرمت اکسل است که از طریق پورتال آژانس دارویی این اتحادیه به آدرس <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/eurd-list> قابل دسترسی است و توسط آژانس دارویی کشورهای اتحادیه اروپا (EMA) به‌صورت ماهانه به‌روزرسانی می‌شود.

مطالعات ارزیابی اثربخشی دارو پس از ورود به بازار (PAES) Post Authorization Efficacy Studies: مطالعات بالینی فاز II و III با هدف ارزیابی اثربخشی یک فراورده دارویی پس از ثبت و ورود آن به بازار دارویی هستند. این گروه از مطالعات که با عنوان مطالعات بالینی تکمیلی نیز شناخته می‌شوند، می‌توانند حسب مورد به‌منظور جمع‌آوری اطلاعات بیشتر در مورد اثربخشی، فراهمی زیستی، ایمنونویستی و دیگر ویژگی‌های یک فراورده دارویی در جمعیت‌های خاص و گروه‌های مختلف جمعیتی انجام شوند.

پایش ایمنی داروها پس از ورود به بازار (PASS) Post Authorization Safety Surveillance: مطالعات بررسی و ارزیابی ایمنی داروها پس از ثبت و ورود آن‌ها به بازار دارویی هستند که ممکن است، در قالب مطالعات بالینی مداخله‌ای یا غیر مداخله‌ای فاز IV، مطالعات مشاهده‌ای فعال یا غیرفعال، مطالعات کوهورت، متآنالیز با مطالعات فارماکوپیدمیولوژی و با هدف جمع‌آوری شواهد علمی بیشتر در خصوص یک یا چند عارضه مرتبط با ایمنی یک فراورده دارویی، انجام شوند.

تغییرات تیپ دو (Type II Variations):

تغییرات عمده در فرایند تولید یا مستندات فنی یک فراورده دارویی هستند که ممکن است، بدون تغییر در نوع و میزان ماده مؤثر یا راه مصرف دارو، تأثیر معنی‌داری بر کیفیت، ایمنی یا اثربخشی آن داشته باشند. شرکت دارویی موظف است که قبل از اعمال این تغییرات، مراتب را به اطلاع اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل رسانیده و تأییدیه‌های لازم را اخذ نماید.

۵- استانداردهای ساختار و محتوای گزارشات PSUR/PBRER

فرمت قابل پذیرش برای ارائه گزارش PSUR/PBRER به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، استانداردهای توصیه شده در راهنمای ICH E2C (R2) است. الحاق ایران به ICH به عنوان عضو ناظر و الزامات مورد نیاز برای صادرات دارو به سایر کشورها اهمیت تبعیت از این فرمت بین‌المللی را مورد تأکید قرار می‌دهد. در همین راستا توصیه می‌شود، گزارشات PSUR/PBRER داروهای تولید داخل، نیز مستقیماً به زبان انگلیسی تهیه شوند. راهنمای تهیه و ساختار گزارش PSUR/PBRER از طریق سایت سازمان غذا و دارو قابل دسترسی است.

۶- زمان‌بندی ارائه گزارشات PSUR/PBRER

بازه زمانی یا فواصل ارائه گزارشات PSUR/PBRER داروهای موجود در بازار دارویی کشور، توسط شرکت دارویی به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل از جنبه نوع (برند، ژنریک، بیوسیمیلار)، دسته‌بندی (بیولوژیک، شیمیایی)، مبدأ تأمین وارداتی، تولید داخل)، با توجه به زمان ثبت و ورود آن‌ها به بازار دارویی کشور و با رویکرد ارزیابی ریسک در بندهای ۶-۱ تا ۶-۶ توضیح داده شده است:

۶-۱- ارائه آخرین نسخه گزارش PSUR/PBRER برای کلیه داروهای وارداتی اعم از شیمیایی (برند، ژنریک، برند-ژنریک) و داروهای بیولوژیک (برند، بیوسیمیلار و ...) در مرحله ثبت فراورده دارویی به عنوان بخشی از ماژول ۵ CTD الزامی است.

۶-۲- ارائه آخرین گزارش اطلاعات ایمنی مرجع (RSI) یا حسب مورد، برنامه مدیریت ریسک (RMP) برای کلیه داروهای تولید داخل اعم از شیمیایی (برند، ژنریک، برند-ژنریک)، بیولوژیک (برند، بیوسیمیلار و ...) و داروهای نوآورانه (نانوداروها، سیستم‌های دارو رسانی نوین و ...) در مرحله ثبت فراورده دارویی، الزامی است.

۶-۳- بازه زمانی ارائه گزارشات PSUR/PBRER برای داروهای بیولوژیک تولید داخل (به استثنای فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی) و داروهای نوآورانه (نانوداروها، سیستم‌های دارو رسانی نوین و ...) پس از ورود به بازار دارویی کشور، با توجه به دوره اعتبار ۴ ساله پروانه ثبت دارو، به ترتیب زیر است:

- در اولین دوره ۴ ساله ورود به بازار: به طور سالانه

- در دومین دوره ۴ ساله ورود به بازار: هر ۲ سال یک‌بار

- پس از گذشت ۸ سال حضور در بازار: هر ۴ سال یک‌بار

تبصره ۱: در صورت ایجاد تغییر در فرایند تولید فراورده‌های موضوع این بند که اثربخشی و ایمنی این داروها را تحت تأثیر قرار دهد (Type II Variations)، شرکت دارویی موظف است که در اسرع وقت و بدون لحاظ نمودن زمان‌بندی فوق، مراتب را حسب مورد، همراه مستندات لازم به اداره کل دارو ارائه کرده و تأییدیه‌های

مربوطه را اخذ نماید. الزامات قانونی در خصوص تغییرات ایجاد شده در فرایند تولید فراورده‌های دارویی حسب مورد بر اساس راهنمای تغییرات در فراورده‌های بیولوژیک ثبت شده (۱۳۹۸)، ضوابط و شرایط ثبت ورود دارو (۱۳۸۶) و دستورالعمل تسریع فرایند ثبت دارو (۱۳۹۰) است. همچنین شرکت دارویی می‌تواند حسب لزوم با استعلام از اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، از الزامات قانونی مربوط به ارزیابی تأثیر تغییرات حین فرایند تولید بر ایمنی و اثربخشی دارو اطمینان حاصل نماید.

تبصره ۲: شرکت دارویی موظف است تا در صورت الزام یا درخواست اداره کل دارو، نسبت به ارسال گزارش PSUR/PBRER خارج از زمان بندی فوق اقدام نماید.

۴-۶- بازه زمانی ارائه گزارشات PSUR/PBRER برای کلیه داروهای وارداتی اعم از شیمیایی (برند، ژنریک، برند-ژنریک) و بیولوژیک (برند، بیوسیمیلار و...) بدون در نظر گرفتن کشور مبدأ، براساس آخرین ویرایش فهرست EURD است.

تبصره ۱: در صورتی که نام و مشخصات یک دارو در لیست EURD وجود نداشته باشد، فواصل زمانی ارسال گزارشات دوره‌ای ایمنی حسب مورد براساس مفاد بند ۳-۶ است.

تبصره ۲: در خصوص واکسن‌های آنفلوآنزای فصلی، ارائه گزارشات PSUR/PBRER به‌طور سالانه و قبل از شروع فصل آنفلوآنزا در هر سال الزامی است.

تبصره ۳: هر گونه تغییر در اطلاعات مربوط به ایمنی فراورده از جمله تغییرات تیپ دو (Type II Variations) باید توسط شرکت همراه تأییدیه رگولاتوری کشور مبدأ و خارج از زمان بندی اعلام شده، به اداره کل دارو ارائه شود.

۵-۶- در حالت کلی الزامی درخصوص ارائه گزارشات PSUR/PBRER برای داروهای ژنریک تولید داخل و وارداتی دارای پروفایل ایمنی تثبیت شده (well established)، پس از ورود به بازار دارویی وجود ندارد. در عین حال در صورت الزام اداره کل دارو و حسب مورد یا به دلیل تغییرات تیپ دو (Type II Variations)، شرکت در بازه زمانی تعیین شده به ارائه گزارشات PSUR/PBRER برای این داروها موظف است.

۶-۶- برای ارزیابی ایمنی فراورده‌های سلول، بافت و ژن درمانی، بر اساس توصیه‌های سازمان جهانی بهداشت، ایجاد رجیستری بیماران (Patients registry) توسط شرکت دارویی، از مرحله تحقیقات بالینی و قبل از ورود فراورده به بازار دارویی تا پیگیری طولانی مدت بیماران مصرف کننده این فراورده‌ها پس از ورود به بازار (Long term follow up) الزامی است.

فواصل زمانی ارائه گزارشات PSUR/PBRER فراورده‌های سلول، بافت و ژن درمانی هر ۶ ماه یکبار بر اساس جمع بندی و آنالیز اطلاعات موجود در رجیستری بیماران و همچنین منابع و شواهد علمی جمع آوری شده توسط بخش فارماکوویژلانس شرکت است.

۷- ارزیابی گزارشات PSUR/PBRER

بررسی گزارشات PSUR/PBRER ارسالی از سوی شرکت دارویی، توسط اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی و حسب لزوم با بهره‌گیری از نظرات داوران علمی انجام می‌شود و نتیجه ارزیابی به طور رسمی و مکتوب به شرکت ذی‌نفع اعلام می‌گردد. گزارش نتیجه ارزیابی PSUR/PBRER توسط اداره کل دارو، نشان‌دهنده وضعیت پروفایل ایمنی یک داروست و حسب مورد ممکن است، شامل توصیه‌ها یا الزامات نظارتی به شرح زیر باشد:

۱-۷- تأیید گزارش PSUR/PBRER و ارسال نتیجه ارزیابی به شرکت ذی‌نفع و اداره ذی‌ربط برای انجام بقیه مراحل ثبت یا تمدید پروانه محصول دارویی.

۲-۷- درخواست ارائه سایر مستندات مرتبط با ایمنی فراورده دارویی حسب مورد، مانند CCDS، SmPC، RMP، (RSI)، بروشور و ... توسط شرکت دارویی.

۳-۷- توصیه به انجام فعالیت‌های آموزشی، اطلاع‌رسانی به متخصصین، کادر درمانی و بیماران با شیوه‌های مناسب.

۴-۷- انجام مطالعات بالینی فاز IV مداخله‌ای و/یا مشاهده‌ای تکمیلی با هدف ایجاد داده‌های بالینی بیشتر در مورد اثربخشی فراورده دارویی (PAES).

۵-۷- انجام مطالعات بالینی فاز IV مداخله‌ای و/یا مشاهده‌ای با هدف جمع‌آوری اطلاعات بیشتر درخصوص ایمنی فراورده دارویی، در صورت وجود شکایات، گزارشات، شواهد یا نگرانی خاص در مورد ایمنی دارو (PASS).

۶-۷- انجام مطالعات متاآنالیز با هدف جمع‌بندی اطلاعات موجود در خصوص یک یا چند عارضه مرتبط با ایمنی فراورده دارویی.

۷-۷- ایجاد رجیستری بیماران به منظور پیگیری طولانی مدت و پایش عوارض یا سیگنال خاص ایمنی.

۸-۷- ارائه پیشنهاد جمع‌آوری فراورده دارویی از بازار یا تعلیق پروانه فراورده دارویی به کمیسیون قانونی ماده ۲۰.

۹-۷- ارائه پیشنهاد حذف فراورده دارویی از فهرست دارویی کشور به کارگروه بررسی و تدوین فهرست دارویی ایران.

ردیف	نوع دارو	الزام ارائه PSUR/PBRER یا سایر مستندات ایمنی به منظور ثبت و اخذ پروانه	الزام ارائه PSUR/PBRER پس از ورود به بازار یا به منظور تمدید پروانه
۱	داروهای شیمیایی تولید داخل (برند، ژنریک و برند-ژنریک)	ارائه آخرین گزارش اطلاعات ایمنی مرجع (RSI) یا برنامه مدیریت ریسک (RMP) حسب مورد	• در صورت الزام اداره کل دارو و حسب مورد در بازه زمانی تعیین شده
۲	داروهای تولید داخل ژنریک با پروفایل ایمنی و تثبیت شده (well established)	ارائه آخرین گزارش اطلاعات ایمنی مرجع (RSI)	• در صورت الزام اداره کل دارو و حسب مورد به علت تغییرات تیپ دو Type II variation در بازه زمانی تعیین شده
۳	داروهای بیولوژیک تولید داخل (برند، بیوسیمیلار، سرم، پادزهر و ...)	ارائه آخرین گزارش اطلاعات ایمنی مرجع (RSI) یا برنامه مدیریت ریسک (RMP) حسب مورد	• در اولین دوره ۴ ساله بعد از ورود به بازار به صورت سالانه • در دومین دوره ۴ ساله بعد از ورود به بازار هر ۲ سال یک بار • پس از گذشت ۸ سال از ورود به بازار هر ۴ سال یک بار • در صورت الزام اداره کل دارو و حسب مورد به علت تغییرات تیپ دو Type II variation در بازه زمانی تعیین شده
۴	داروهای نوآورانه تولید داخل (نانوداروها، سیستم‌های دارورسانی نوین و ...)	ارائه RSI یا برنامه مدیریت ریسک (RMP) حسب مورد	• در اولین دوره ۴ ساله بعد از ورود به بازار به صورت سالانه • در دومین دوره ۴ ساله بعد از ورود به بازار هر ۲ سال یک بار • پس از گذشت ۸ سال از ورود به بازار هر ۴ سال یک بار • در صورت الزام اداره کل دارو و حسب مورد به علت تغییرات تیپ دو Type II variation در بازه زمانی تعیین شده
۵	فراورده‌های سلول، بافت و ژن درمانی تولید داخل	ارائه RSI بر اساس اطلاعات رجیستری بیماران در فواصل زمانی ۶ ماهه (حین مطالعات بالینی و قبل از ورود به بازار) و یا برنامه مدیریت ریسک (RMP) حسب مورد	• بر اساس اطلاعات رجیستری بیماران و برنامه مدیریت ریسک فراورده (RMP) در فواصل زمانی ۶ ماهه (بعد از ورود به بازار)
۶	داروهای وارداتی شیمیایی (برند، نوآورانه، ژنریک و برند-ژنریک)	ارائه آخرین PSUR/PBRER دارو	• بر اساس فهرست EURD (در صورت وجود نام دارو در این فهرست) یا حسب مورد در بازه زمانی تعیین شده توسط اداره کل دارو
۷	داروهای وارداتی ژنریک دارای پروفایل ایمنی تثبیت شده (well established)	ارائه آخرین PSUR/PBRER دارو	• در صورت الزام اداره کل دارو و حسب مورد به علت تغییرات تیپ دو Type II variation در بازه زمانی تعیین شده
۸	داروهای وارداتی بیولوژیک (برند، بیوسیمیلار، سرم، پادزهر و ...)	ارائه آخرین PSUR/PBRER دارو	• بر اساس فهرست EURD (در صورت وجود نام دارو در این فهرست) یا حسب مورد در بازه زمانی تعیین شده توسط اداره کل دارو

راهنمای کمیته‌های پایش ایمنی و داده‌های
مطالعات بالینی (DSMB)
(GUI-DPNA-OCT-0021)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۹



پیشگفتار

با توجه به افزایش قابل توجه اجرای کارآزمایی‌های بالینی در کشور و اهمیت اطمینان از اعتبار و قابل اعتماد بودن داده‌های ایجاد شده حین انجام مطالعه و صیانت از ایمنی داوطلبان شرکت‌کننده در این کارآزمایی‌ها، اهمیت و نقش کمیته‌های پایش ایمنی و داده‌های مطالعات بالینی Data and Safety Monitoring Boards (DSMBs) بخصوص در کارآزمایی‌های بالینی چند مرکزی به طور روزافزون مورد توجه قرار گرفته است.

ضرورت وجود کمیته‌های DSMB برای مطالعات بالینی تحت نظارت اداره کل دارو از قبل در راهنمای تدوین پروتکل مطالعات بالینی (GUI-DPNA-OCT-003) مورد تأکید قرار گرفته و تجارب چندین ساله اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی در حیطه نظارت بر کارآزمایی‌های بالینی نشان داده است، کمیته‌های DSMB به عنوان بازوی کمکی اسپانسر (شرکت دارویی) نقش مؤثری در پایش این مطالعات ایفا می‌نمایند. در همین راستا، ضرورت تدوین راهنمای اختصاصی برای معرفی ساختار، شرح وظایف و نحوه اثرگذاری این کمیته‌ها در پایش کارآزمایی‌های بالینی مطرح گردیده است.

۱- مقدمه

کمیته DSMB یک کمیته کارشناسی مستقل از اسپانسر و محققان است که به صورت دوره‌ای داده‌های کارآزمایی‌های بالینی و بخصوص داده‌های ایمنی جمع‌آوری شده طی مطالعه را به منظور اطمینان از قابل قبول ماندن نسبت منفعت-خطر (benefit-risk) برای داوطلبان شرکت‌کننده در مطالعه بررسی می‌کند. ریسک‌های شناخته شده برای کارآزمایی‌های بالینی شامل ریسک‌های مرتبط با ایمنی شرکت‌کنندگان و ریسک‌های مرتبط با اعتبار داده‌ها و اعتبار مطالعه، (به ویژه در صورتی که احتمال تعارض منافع وجود داشته باشد) است. کمیته‌های DSMB یکی از مکانیسم‌های موجود برای کاهش ریسک‌های پیش‌گفت در اجرای مطالعات بالینی می‌باشند.

یکی از وظایف مهم و ویژگی‌های کمیته DSMB قابلیت بررسی مستقل داده‌های مطالعه بالینی است. این استقلال موقعی بیشتر خواهد بود که اعضا هیچ گونه دخالتی در طراحی و اجرای مطالعه نداشته و فاقد هر گونه ارتباطی، اعم از مالی و غیرمالی، با اسپانسر یا دیگر دست‌اندرکاران مطالعه باشند که دیدگاه آن‌ها بررسی داده‌های مطالعه را بالقوه تحت تأثیر قرار می‌دهد. در این ارتباط ملاحظه اصلی این است که اعضا هیچ منفعت پنهانی در پیامدهای مطالعه نداشته و بدون هر گونه تعارض منافع باشند. اگرچه گاهی با توجه به محدودیت تعداد افراد واجد شرایط برای عضویت در کمیته DSMB یک مطالعه، می‌توان در صورت وجود تعارض منافع جزئی از طریق تکمیل اظهارنامه مربوطه این موضوع را مدیریت کرد.

کمیته‌های DSMB همچنین یکی از اجزای مهم بسیاری از برنامه‌های پایش (monitoring plans)

مطالعات بالینی هستند ولی وجود آنها برای تمامی کارآزمایی‌های بالینی لازم نیست. اگرچه قاعده مشخصی برای تعیین نیاز مطالعات بالینی به وجود کمیته DSMB در ساختار آن وجود ندارد، معمولاً بر وجود کمیته DSMB برای مطالعات زیر تأکید می‌شود:

- مطالعات بالینی فرآورده‌های مرتبط با سلامت عمومی مثل واکسن‌ها، سرم‌های درمانی و
 - مطالعات بالینی چندمرکزی
 - مطالعات بالینی که پیامدهای اصلی سلامت مثل پیشرفت یک بیماری جدی یا به طور مشخص اثربخشی و ایمنی مداخله را بررسی می‌کنند.
 - مطالعاتی که ریسک آسیب مشخص و تعیین شده‌ای برای آنها وجود ندارد.
 - مطالعاتی که در آنها انجام آنالیز میانی داده‌های بدون کورسازی ضرورت دارد.
- در خصوص مطالعات بالینی تحت نظارت اداره کل دارو، الزام وجود کمیته DSMB در یک مطالعه توسط اداره کل دارو و در مرحله ارزیابی پروتکل کارآزمایی بالینی تعیین می‌شود.

۲- هدف

این راهنما با هدف آشنایی بیشتر شرکت‌های دارویی، مؤسسات تحقیقاتی و پژوهشگران فعال در زمینه اجرای کارآزمایی بالینی با ساختار و شرح وظایف کمیته DSMB برای فعال‌سازی این کمیته‌ها در روند اجرای مطالعات بالینی در ایران تدوین شده است.

۳- دامنه کاربرد

راهنمای حاضر با چشم انداز کارآزمایی‌های بالینی، روی داروهای تحقیقاتی investigational medicinal product (IMP) و مطالعات بالینی تحت حمایت مالی شرکت‌های دارویی و نظارت اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل تدوین شده است ولی مفاد آن قابل تعمیم به سایر کارآزمایی‌های بالینی نیز است.

۴- ترکیب اعضای کمیته DSMB

اعضای کمیته DSMB توسط اسپانسر یا کمیته راهبردی مطالعه پیشنهاد و پس از تأیید رگولاتوری منصوب می‌شوند. در ترکیب اعضای کمیته DSMB، علاوه بر یک یا دو اپیدمیولوژیست/متخصص آمار زیستی، متخصصان بالینی (اعم از داروساز و پزشک) با پایه مرتبط، با مداخله مورد بررسی و افراد دارای تجربه عملی در اجرای مطالعات بالینی و ارزیابی ایمنی داروها نیز حضور دارند.

تعداد اعضای دارای حق رأی در کمیته DSMB به نوع مطالعه و تعداد متخصصان مورد نیاز بستگی دارد. یک کمیته DSMB حداقل شامل ۳ عضو است. برای تصمیم‌گیری در مورد مناسب‌ترین تعداد اعضای کمیته

باید مزایای تعداد بیشتر اعضا (شامل بودن تمامی مهارت‌ها و تخصص‌های لازم، دامنه وسیع دیدگاه‌ها و ریسک پایین نفوذ افراد) در مقابل مزایای کمتر بودن تعداد آنها در دسترس بودن، سهولت برگزاری جلسات، بیان راحت‌تر دیدگاه‌ها، ریسک کمتر تعارض منافع، کمتر بودن احتمال سوگیری در تصمیم‌گیری‌های مخاطره‌آمیز) توسط اسپانسر ارزیابی شود.

■ حضور نماینده اسپانسر، محقق اصلی (و حتی الامکان ۲ نفر از همکاران اصلی) بدون حق رأی در بخش ارائه گزارش جلسات الزامی است.

■ اعضای حقوقی کمیته DSMB شامل نمایندگان اداره کل دارو (نماینده اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی، ناظر علمی مطالعه و نماینده کمیته اخلاق می‌باشند. چنانچه برای اتخاذ تصمیمات در جلسات کمیته DSMB از روش رأی‌گیری استفاده می‌شود، اعضای نامبرده فاقد حق رأی می‌باشند.

■ در خصوص مطالعات بالینی مربوط به واکسن‌های جدید حضور نماینده کمیته ملی اخلاق و مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر در جلسات کمیته DSMB الزامی است.

■ در صورت وجود مؤسسه پژوهشی طرف قرارداد (CRO) در یک مطالعه بالینی، نماینده CRO نیز باید در جلسات کمیته DSMB (بدون حق رأی) حضور داشته باشد.

۵- معرفی کمیته DSMB در پروتکل مطالعه بالینی

موارد زیر در ارتباط با کمیته DSMB باید در بخش اجرایی پروتکل مطالعه اعلام شوند:

■ **مشخصات اعضا:** شامل نام و نام خانوادگی، درجه و رشته تحصیلی، مؤسسه محل فعالیت اعضای معرفی شده باید به طور کامل از سازنده فراورده/اسپانسر و تمامی محققان و مؤسسات تحقیقاتی محل خدمت آنها مستقل باشند.

■ **نقش‌ها و حیطه مسئولیت‌ها:** کمیته DSMB با تشکیل جلسات در فواصل زمانی مشخص به بررسی داده‌های جمع‌آوری شده به منظور پایش داده‌های جمع‌آوری شده و ایمنی کارآزمایی می‌پردازد و توصیه‌های لازم مربوط به مسائل ایمنی یا نحوه اجرای مطالعه مبنی بر ادامه، نیاز به ایجاد تغییر یا توقف مطالعه به دلایل ایمنی یا اخلاقی را به محقق اصلی و اسپانسر یا کمیته راهبردی مطالعه (Trial Steering Committee) ارائه می‌نماید.

■ **فواصل برگزاری جلسات:** تواتر برگزاری جلسات کمیته DSMB به اهداف و طی مدت مطالعه، ریسک‌های احتمالی برای مداخله انجام شده در مطالعه و همچنین برنامه زمانی تعیین شده در پروتکل برای ارائه گزارشات پیشرفت و میانی مطالعه دارد. در حالت کلی برای مطالعات بالینی تحت نظارت اداره کل دارو تشکیل جلسات DSMB قبل از شروع مطالعه، در مقاطع پیشرفت ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ درصدی و پایان مطالعه الزامی است.

■ **نحوه اتخاذ تصمیم:** روش تصمیم‌گیری (رأی‌گیری یا اجماع) توسط اعضای کمیته DSMB باید در پروتکل مشخص شود. در صورت استناد به روش رأی‌گیری اعضای صاحب حق رأی (Voting Members) باید مشخص شوند. از آنجا که ممکن است، کمیته DSMB به اطلاعات بدون کورسازی نوع مداخله درمانی دسترسی داشته باشند و این موضوع ممکن است، باعث سوگیری در نتایج بعدی مطالعه شود؛ بنابراین، موضوع آشکارسازی در مرحله تصمیم‌گیری کمیته DSMB اهمیت زیادی خواهد داشت. در صورت نیاز به ارائه اطلاعات بدون کورسازی در جلسه کمیته DSMB این اطلاعات باید بدون حضور محقق اصلی، اعضای تیم مطالعه و نمایندگان اسپانسر در جلسه مطرح شوند. حداقل تعداد اعضای حاضر در جلسه برای تصمیم‌گیری نیز باید در پروتکل مشخص شود.

۶- شرح وظایف و مسئولیت‌های کمیته DSMB

مهم‌ترین مسئولیت کمیته DSMB محافظت از منافع شرکت‌کنندگان در مطالعه است و به همین دلیل پروتکل کارآزمایی و به ویژه پیامدهای ایمنی و برنامه پایش داده‌های بالینی باید قبل از ارائه پروتکل مطالعه به اداره کل دارو به تأیید این کمیته رسیده باشد. بنابراین، شرح وظایف و مسئولیت‌های کمیته DSMB شامل موارد زیر خواهد بود:

■ تأییدپیش‌نویس پروتکل مطالعه و برنامه پایش داده‌های ایمنی (DSMP) Data and Safety Monitoring Plan

■ ارزیابی داده‌های اثربخشی (Efficacy) حین انجام کارآزمایی: در مورد بیماری‌های با پیامدهای جدی، کمیته DSMB ممکن است با توجه به نتایج مثبت مطالعه (حصول نتایج پیش‌بینی شده بر اساس پروتکل مصوب) و اطمینان از قابل قبول بودن داده‌ها و ریسک پایین خطا در نتیجه‌گیری مثبت، خاتمه مطالعه را توصیه نماید.

■ ارزیابی داده‌های ایمنی (Safety): کمیته DSMB به طور مرتب تعداد رخداد‌های نامطلوب (AEs) در هر دو بازوی مطالعه را بررسی می‌کند و چنانچه عدم تعادلی بین تعداد این رخدادها در دو گروه مشاهده شود، این نگرانی مطرح می‌شود که بروز رخداد‌های گزارش شده ناشی از مداخله انجام شده باشد. در این موارد کمیته DSMB ممکن است، تغییراتی را در معیارهای ورود/عدم ورود به مطالعه، تغییر دوز یا برنامه مصرف دارو به منظور کاهش ریسک توصیه نماید.

■ ارزیابی نحوه اجرای مطالعه (Study Conduct): سایر مواردی که در حین اجرای مطالعه توسط کمیته DSMB پایش می‌شوند، شامل سرعت بیمارگیری، موارد واجد شرایط نبودن بیماران وارد شده به مطالعه، موارد عدم تبعیت بیماران از برنامه درمانی تعیین شده، انحراف از پروتکل، خروج بیماران از مطالعه و تغییرات پیشنهادی در پروتکل مطالعه است.

- ارائه مشاوره به محقق اصلی و همکاران در خصوص رخدادهای نامطلوب در طی اجرای مطالعه بالینی
- بررسی اثرگذاری یافته‌های جدید منتشر شده بر پروفایل ایمنی مطالعه
- کمیته DSMB همچنین ممکن است، اعمال تغییرات در فرم رضایت آگاهانه و اعلام تغییرات به شرکت کنندگان را در مطالعه توسط اسپانسر و محققان توصیه نماید.
- نقش کمیته DSMB در کاهش ریسک‌های کارآزمایی‌های بالینی در حیطه‌های منافع شرکت کنندگان در مطالعه، اعتبار داده‌ها و اعتبار مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- نقش کمیته DSMB در کاهش ریسک‌های کارآزمایی‌های بالینی

ریسک	نقش کمیته DSMB	چگونگی کاهش ریسک
منافع شرکت کنندگان	پایش مداوم نگرانی‌های جدی ایجادشده درخصوص ایمنی شرکت کنندگان در مطالعه و اقدام تا حد امکان سریع برای کاهش زمان قرارگرفتن شرکت کنندگان در معرض آسیب ناشی از ریسک	کمیته DSMB از طریق بررسی گزارشات پیشرفت بدون کورسازی و مقایسه‌ای - که فقط در دسترس کمیته DSMB است - می‌تواند تصویر واضحی از تراز منفعت - خطر ادامه مطالعه بالینی را ارائه دهد.
اعتبار داده‌ها	حفظ محرمانگی نتایج بدون کورسازی گزارشات پیشرفت و ارزیابی عینی و بدون سوگیری این نتایج	حفظ Blinding مطالعه و بی‌اطلاع نگهداشتن اسپانسر و تیم مطالعه نسبت به گزارشات پیشرفت که می‌تواند بر تصمیم‌گیری‌های آن‌ها تأثیرگذار باشد، ریسک سوگیری را به‌طور مشخص کاهش می‌دهد.
اعتبار مطالعه	مشارکت فعال در اجرای مطالعات بالینی تا زمان تکمیل آن از طریق ارزیابی دوره‌ای داده‌ها و تصمیم‌گیری‌های مربوطه	بررسی جنبه‌های مختلف مطالعه بالینی توسط کمیته DSMB (مثل سرعت بیمارگیری، پایبندی به پروتکل، دقیق و کامل بودن ثبت و ضبط داده‌ها شامل داده‌های گمشده و میزان خروج از مطالعه) موجب شناسایی مشکلات و ارائه توصیه‌های مربوطه برای انجام اقدامات لازم می‌شود.
اعتبار مطالعه	افزایش اعتبار مطالعه به ویژه در مورد: - کارآزمایی‌های بالینی که به‌منظور به دست آوردن اطلاعات دقیق درباره اثربخشی و/ یا ایمنی یک مداخله طراحی می‌شوند؛ بنابراین، تأثیر مهمی در سلامت عمومی دارند. - کارآزمایی‌های بالینی که احتمال یا شائبه تقابل منافع (اهداف مالی یا حرفه‌ای) ممکن است اسپانسر/محققان را تحت تأثیر قرار دهد.	حضور متخصصان شناخته شده و مجرب در ترکیب کمیته DSMB قابلیت پذیرش نتایج مطالعات بالینی از سوی جامعه پزشکی را افزایش می‌دهد. افزایش واقعیت‌گرایی و به حداقل رسانیدن وجود تعارض منافع در اعضای کمیته DSMB به افزایش اعتبار مطالعه کمک می‌کند. مستقل بودن حداکثری اعضای کمیته DSMB نگرانی از درست انجام شدن مطالعه را کاهش می‌دهد.

۷- نحوه برگزاری جلسات کمیته DSMB

- جلسات کمیته DSMB ترجیحا باید به شکل حضوری و چهره به چهره تشکیل شوند مگر در شرایطی که لازم است، موردی به صورت اضطراری در جلسه کمیته مطرح شود که در این صورت می‌توان جلسه را به صورت آنلاین نیز برگزار نمود.
- مکان و احوال شرایط از دیدگاه فضای مناسب برای گنجایش حضور اعضا، امکانات سمعی و بصری لازم و دسترسی آسان برای اکثریت اعضا برای برگزاری جلسات باید توسط اسپانسر در نظر گرفته شده و در پروتکل اعلام گردد.
- برای هماهنگی برگزاری جلسات اسپانسر باید با اعلام سه تاریخ مختلف به منظور برگزاری جلسه، پس از مشخص شدن تاریخ مورد توافق برای حضور اعضا از طریق ارسال دعوت نامه رسمی نسبت به اطلاع رسانی زمان و مکان برگزاری جلسه به اعضا کمیته حقیقی و حقوقی و محقق اصلی و همکاران اقدام نماید. در مواقعی که پیش بینی دقیق زمان برگزاری جلسات امکان پذیر است، تواتر و برنامه جلسات کمیته DSMB باید از قبل در پروتکل مطالعه بیان شده باشد.
- گزارش پیشرفت مطالعه و داده‌های اثربخشی و ایمنی در هر جلسه باید توسط محقق اصلی یا نماینده وی در قالب ارائه شفاهی و اسلاید ارائه شود. عناوین مهم قابل ارائه در گزارش پیشرفت مطالعه در جداول پیوست آمده است.
- پس از ارائه گزارش پیشرفت مطالعه توسط محقق اصلی و توضیحات اسپانسر، توصیه می‌شود، بررسی داده‌های اثربخشی و ایمنی توسط اعضای کمیته DSMB بدون حضور اسپانسر و تیم مطالعه و در ادامه بحث، نتیجه‌گیری و ارائه توصیه‌های لازم با حضور ایشان انجام شود.

۸- نحوه ارائه گزارشات ایمنی به کمیته DMB

- گزارش رخدادهای نامطلوب مشاهده شده باید بر اساس دسته‌بندی رخداد نامطلوب (Adverse Event)، رخداد نامطلوب جدی (Serious Adverse Event)، واکنش نامطلوب غیر قابل انتظار مشکوک (SUSAR)، رخدادهای Solicited و Unsolicited در جلسات کمیته DSMB ارائه شود.
- کمیته DSMB باید از گزارش وقوع رخدادهای نامطلوب جدی (SAEs) توسط اسپانسر به اداره کل دارو و توسط مجری به کمیته اخلاق تأییدکننده پروتکل مطابق با راهنمای نحوه گزارشات ایمنی در حین اجرای مطالعات بالینی اداره کل دارو (راهنمای CT-G-05) اطمینان حاصل نماید.
- تعاریف و دسته‌بندی رخدادهای باید با استفاده از دیکشنری MedDRA و بر اساس دسته‌بندی (SOC) System Organ Class انجام شود.
- فرم‌های CIOMS متضمن بررسی علیتی (Causality Assessment) رخدادهای که توسط محقق اصلی تأیید شده است باید در هر جلسه به اطلاع اعضای کمیته DSMB رسانیده شده و تشریح شوند.

۹- آراء و توصیه‌های کمیته DSMB

جمع‌بندی نظرات کمیته DSMB در هر جلسه و پس از بررسی داده‌ها و پایش اجرای کارآزمایی می‌تواند گزینه‌های ادامه مطالعه، تعلیق مطالعه یا خاتمه مطالعه را شامل شود.

■ در صورتی که رأی کمیته DSMB مبنی بر ادامه مطالعه باشد، ملاحظات زیر می‌تواند مد نظر قرار گیرد:

- ادامه مطالعه/ادامه بیمارگیری
- ادامه مطالعه با ارائه پیشنهادها (غیر الزام‌آور)
- ادامه مطالعه با تغییرات الزامی (تغییر جمعیت هدف، دوز یا دوره درمان، استفاده از درمان‌های هم‌زمان و غیره)

■ تعلیق پیشرفت مطالعه تعلیق بیمارگیری و خاتمه زودرس مطالعه (کل مطالعه با یک بازوی مطالعه) به دلیل نگرانی‌های کمیته در خصوص ایمنی داوطلبان/بیماران

■ کمیته DSMB در مواقع زیر می‌تواند نسبت به خاتمه دادن مطالعه اقدام نماید:

- وقوع رخداد‌های نامطلوب پیش‌بینی نشده که ممکن است، موجب خطر بالقوه جدی برای بیماران شرکت‌کننده در مطالعه باشد.
- ثابت شدن اثربخشی فراورده (با توجه به معیارهای اعلام شده در پروتکل مصوب) قبل از پایان مدت‌زمان پیش‌بینی شده
- جمع‌بندی مبنی بر به نتیجه نرسیدن مطالعه در چارچوب برنامه‌ریزی شده

۱۰- صورت‌جلسات کمیته DSMB

در حین برگزاری جلسه کمیته DSMB، صورت جلسه مربوطه شامل: تاریخ و مکان برگزاری، اسامی حاضران و غائبان در جلسه، مطالب مطرح شده، نظرات اعضا و تصمیمات اتخاذ شده و توصیه‌های ارائه شده باید در حضور اعضا تهیه شده و پس از تأیید توسط تمامی حاضران امضا شود.

■ یک نسخه از صورت جلسه کمیته DSMB حاوی گزارش و خلاصه پایش‌های انجام شده و توصیه‌های لازم و هر گونه نگرانی مطرح شده در خصوص ایمنی شرکت‌کنندگان باید در سایت مطالعه نگهداری شود.

■ اسپانسر موظف است تا صورت‌جلسات کمیته DSMB را در فواصل تعیین شده و قبل از تشکیل جلسه بعدی به اداره کل دارو ارسال نماید.

نمونه فرم صورت جلسه کمیته DSMB در پیوست راهنمای حاضر آمده است.

پیوست‌ها

پیوست ۱- جدول رئوس مطالب قابل ارائه در گزارش محقق اصلی نماینده اسپانسر به

اعضای کمیته DSMB

عنوان	توضیحات
کلیات مطالعه	خلاصه پروتکل (عنوان، طراحی، سایت‌های اجرای مطالعه، حجم نمونه کلی، اهداف، پیامدها، معیارهای ورود/عدم ورود، مداخلات، شرایط توقف/خاتمه مطالعه، فلوجارت و برنامه زمان‌بندی مطالعه و)
وضعیت شروع مطالعه در سایت‌های اجرای مطالعه (مطالعات چندمرکزی)	تعداد سایت‌هایی که بیمارگیری در آن‌ها شروع شده/پایان یافته است.
وضعیت بیمارگیری	تعداد شرکت‌کنندگان تحت غربالگری، وارد شده به مطالعه (به تفکیک سایت در مطالعات چندمرکزی). دلایل عدم ورود به مطالعه افراد تحت غربالگری اعلام شود.
وضعیت شرکت‌کنندگان در مطالعه	• شرکت‌کنندگانی که ویزیت‌ها/پیگیری نوبت‌های ۱، ۲ و برای آن‌ها انجام شده است (به تفکیک). • شرکت‌کنندگانی که همه ویزیت‌ها و پیگیری‌های آن‌ها پایان یافته است. • شرکت‌کنندگانی که مطالعه را ادامه نداده/از مطالعه خارج شده‌اند (به تفکیک دلایل مربوطه: درخواست شخصی، بروز رخداد نامطلوب جدی و).
موارد منجر به توقف مطالعه	در صورت موضوعیت
خلاصه گزارشات ایمنی تا روز برگزاری جلسه DSMB	• گزارشات ایمنی باید به شکل انفرادی (Individual Case, ICSRs, Safety Reports) و جمع‌بندی شده (فراوانی هر رخداد) و در جداول، تعاریف و دسته‌بندی‌های مختلف (Unsolicited & SUSARs Solicited, AES, ADRs, SAEs) همراه اعلام پیامدهای مربوطه ارائه و در هر جلسه به‌روزرسانی شود (نمونه جدول گزارشات ایمنی در پیوست شماره ۲ ارائه شده است). • مقادیر آزمایشگاهی غیر طبیعی مشاهده شده و موارد احتمالی مرگ نیز باید در گزارشات ایمنی لحاظ شوند. • مستندات و نتایج ارزیابی علیتی رخدادها (Causality assessment) باید توسط محقق اصلی یا نمایندگان اسپانسر در کمیته DSMB ارائه و بحث شود.
موارد انحراف از پروتکل	ذکر موارد و نحوه تأثیر آن بر ایمنی بیماران
مدیریت کیفیت	گزارش موارد مرتبط با ایمنی اعلام شده در پایش ممیزی‌های انجام شده از سایت سایت‌های مطالعه

پیوست ۲- نمونه فرم خلاصه رخدادهای ایمنی (انفرادی در بازه زمانی تا)

کد شناسایی شرکت‌کننده	تاریخ وقوع	تاریخ خاتمه	نوع رخداد (۱)	نوع رخداد (۲)	دسته‌بندی رخداد (۳)	درجه	پیامد رخداد (۴)	ارتباط با مداخله انجام شده (۵)

۱. ADR, AE, SAE, SUSAR Solicited/Unsolicited

۲. Preferred Term (PT)

۳. System Organ Class (SOC)

۴. بهبودی یا بدون درمان، هنوز ادامه دارد، در حال درمان یا بدون درمان، دارای اثرات باقیمانده در حال درمان یا بدون درمان، مرگ

۵. قطعی، ممکن، نامرتبط

پیوست ۳- خلاصه رخدادهای ایمنی از ابتدای مطالعه تا پایان بازه زمانی تهیه گزارش (تجمعی)

عنوان رخداد	فراوانی در بازه زمانی بین دو جلسه	فراوانی از ابتدای مطالعه تا زمان ارائه گزارش (Xn)	درصد (Xn/N)
رخداد ۱			
رخداد ۲			
رخداد ۳			
n رخداد			
		جمع تعداد رخدادهای (N):	

پیوست ۴- نمونه فرم صورت جلسه کمیته DSMB

عنوان مطالعه:	
محقق اصلی:	نام و نام خانوادگی، سمت، دانشگاه علوم پزشکی مؤسسه پژوهشی، تلفن تماس
اسپانسر:	نام شرکت دارویی مؤسسه پژوهشی، نام مدیر عامل، نام مسئول مطالعه بالینی (همراه شماره تماس)
تاریخ و مکان برگزاری جلسه:	
تاریخ جلسه قبلی:	
تاریخ تنظیم صورت جلسه:	
شماره صورت جلسه:	
حاضران در جلسه:	اسامی و عناوین افراد:
اعضای غائب:	اسامی و عناوین افراد:
خلاصه گزارش پیشرفت مطالعه:	
جمع‌بندی نظرات و توصیه‌های اعضای کمیته:	
نتیجه کلی جلسه:	• ادامه مطالعه/ادامه بیمارگیری • ادامه مطالعه با ارائه پیشنهادهای (غیرالزام‌آور) • ادامه مطالعه با تغییرات الزامی (تغییر جمعیت هدف، دوز یا دوره درمان، استفاده از درمان‌های هم‌زمان و غیره) • تعلیق پیشرفت مطالعه/تعلیق بیمارگیری و خاتمه زودرس مطالعه (کل مطالعه یا یک بازوی مطالعه)
محل امضای حاضران در جلسه:	نام و نام خانوادگی و تاریخ به همراه امضا الزامی است.

راهنمای بازرسی از مطالعات بالینی (GCP Inspection) (CT-G-15)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۵



مقدمه

بازرسی GCP مأموریتی است که توسط اداره کل دارو (گروه نظارت بر مطالعات بالینی) به منظور بازدید از محل انجام کارآزمایی بالینی، بررسی مستندات مطالعه و چگونگی گردآوری و مدیریت داده‌های مطالعه و براساس چک لیست مربوطه برنامه ریزی و انجام می‌شود. بازرسی‌های GCP معمولاً با هماهنگی و اطلاع قبلی پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی و گروه مجری مطالعه انجام می‌شوند اما در عین حال برحسب شرایط ممکن است، در مواردی نیز بدون اطلاع قبلی نسبت به انجام بازرسی اقدام شود. بازرسی‌های GCP همچنین ممکن است، در حین اجرای مطالعه با حضور بازرسین در محل اجرای مطالعه یا پس از پایان مطالعه و در محل شرکت دارویی با هدف بررسی گزارش نهایی و مستندات مطالعه انجام گردد.

در زمان انجام بازرسی، حضور کمیته علمی اجرایی، ناظرین انتصابی از سوی پشتیبان مالی مطالعه، مجری اصلی و همکاران وی از جمله مشاور آمار و اپیدمیولوژی (در محل انجام بازرسی و ارائه گزارش نهایی پیشرفت مطالعه توسط مجری اصلی ضروری است.

اهداف بازرسی GCP

هدف از بازرسی در یک مطالعه کارآزمایی بالینی (GCP inspection) عبارت است از:

- ۱) اطمینان از انجام مطالعه مطابق با ضوابط و استانداردهای پذیرفته شده کشوری (IR GCP)
- ۲) اطمینان از انجام مطالعه بالینی مطابق با پروتکل مصوب مطالعه اداره کل دارو
- ۳) اطمینان از حفظ حقوق و ایمنی شرکت کنندگان در مطالعه
- ۴) بررسی صحت و قابل اتکا بودن داده‌ها
- ۵) اطمینان از حفظ صداقت در انجام آزمون علمی مطالعه و فرایند اجرای مطالعه
- ۶) توصیه به انجام اقدامات اصلاحی در موارد لازم

فرایند انجام بازرسی GCP

- ۱) هماهنگی با شرکت دارویی برای اعلام تاریخ‌های پیشنهادی در بازه زمانی مشخص شده به اداره کل دارو و انتخاب تاریخ دقیق انجام بازرسی
- ۲) تعیین اعضای گروه بازرسی از بین اعضای کمیته مطالعات بالینی، کارشناسان مرتبط اداره کل دارو و داوران علمی همکار گروه نظارت بر مطالعات بالینی بر حسب نوع داروی مورد مطالعه
- ۳) اعلام تاریخ دقیق بازرسی و ارسال چک لیست مربوطه به شرکت دارویی و هماهنگی در خصوص تنظیم برنامه (ارائه گزارش توسط گروه مطالعه در روز بازرسی و ...)

- ۴) مراجعه به محل انجام مطالعه/شرکت دارویی توسط اعضای گروه بازرسی و تکمیل چک لیست مربوطه بر مبنای مشاهدات و توضیحات تیم مطالعه
- ۵) جمع‌بندی و ثبت گزارش بازرسی در پرونده مطالعه و اعلام فیدبک بازرسی به واحد مربوطه و شرکت دارویی برای اطلاع و اعمال اقدامات اصلاحی

حیطه‌های مورد ارزیابی در هنگام انجام بازرسی GCP از مطالعه بالینی در حال اجرا

۱- مستندات مطالعه

- موجود بودن پروتکل نهایی مطالعه امضا شده توسط محقق اصلی
- موجود بودن تأییدیه کمیته اخلاق در بین مستندات
- موجود بودن رضایت‌نامه آگاهانه امضا شده توسط شرکت‌کنندگان در مطالعه و محقق اصلی و کیفیت تکمیل آن
- موجود بودن تأییدیه اداره کل دارو برای انجام مطالعه بالینی (CTA) و تأییدیه اصلاحات احتمالی بعدی در از بین مستندات موجود بودن فرم‌های ثبت گزارش بیمار (CRF) و چگونگی ثبت داده‌ها
- موجود بودن مستندات مربوط به گزارش عوارض جانبی فراورده مورد مطالعه به اداره کل دارو کمیته اخلاق در بین مستندات

- موجود بودن فهرست بیماران خارج شده از مطالعه با ذکر دلیل در بین مستندات

۲- هم‌خوانی مراحل اجرایی با پروتکل مصوب مطالعه بالینی

- نحوه تصادفی‌سازی ورود شرکت‌کنندگان به مطالعه
- نحوه کورسازی مطالعه (آزمودنی، اندازه‌گیری‌کنندگان پیامد، تیم تحلیل و پایش اطلاعات)
- رعایت معیارهای ورود و عدم ورود آزمودنی به مطالعه
- پروتکل درمانی آزمودنی‌ها (رژیم درمانی)
- سایر موارد مندرج در چک لیست

۳- عملکرد محقق اصلی و همکاران مطالعه

- موجود بودن رزومه محقق اصلی در بین مستندات
- آشنایی کامل محقق اصلی با پروتکل مصوب مطالعه
- آشنایی کامل محقق اصلی با ویژگی‌های داروی پژوهشی
- اطمینان از پیگیری کامل روند مراقبت از بیماران با نتایج آزمایشگاهی غیر طبیعی یا عوارض نامطلوب درمانی
- ارائه آموزش‌های لازم از سوی محقق اصلی به پرسنل همکار

- اطلاع کافی پرسنل همکار محقق اصلی از مسئولیت‌های خود در مطالعه
- وجود پرسنل کافی و تسهیلات مناسب در دسترس
- اختصاص زمان کافی از سوی محقق اصلی برای حضور در محل انجام مطالعه بالینی
- مهر و امضای تمامی فرم‌های رضایت آگاهانه بیمار توسط محقق اصلی

۴- شرکت‌کنندگان در مطالعه

میزان آگاهی شرکت‌کنندگان پس از امضای فرم رضایت آگاهانه نسبت به هدف مطالعه، نحوه اجرای مطالعه، تصادفی بودن داروی دریافتی، جبران هزینه و هر گونه خسارت احتمالی به بیمار و سایر موارد مندرج در فرم رضایت‌نامه آگاهانه تأیید شده توسط کمیته اخلاق

۵- داروهای مورد مطالعه

- رعایت شرایط صحیح نگهداری و حمل و نقل داروهای مورد مطالعه
- درج عبارت «غیرقابل فروش» و «مخصوص استفاده در کارآزمایی بالینی»، روی داروهای مورد مطالعه
- مشخص بودن تاریخ انقضا، سری ساخت و نام اصلی فراورده دارویی، روی بسته‌بندی داروهای مورد مطالعه

- نحوه برچسب‌گذاری داروها برای کورسازی مطالعه بر اساس پروتکل
- وجود فهرست داروهای مصرفی، داروهای موجود و داروهای ارجاع شده به شرکت دارویی (اسپانسر)

۶- فرایند جمع‌آوری و نگهداری داده‌های فیزیکی و الکترونیکی

- نگهداری مناسب نتایج تمامی مشاهدات و مستندات منبع (source data) بیماران مانند نتایج آزمایشات بالینی و غیره در محل شرکت دارویی و محل انجام مطالعه بالینی
- میزان مطابقت نتایج آزمون‌های آزمایشگاهی بالینی (شامل ECG ها، پرتوهای X و سایر بررسی‌های خاص) در مستندات منبع با مندرجات ثبت شده در CRF

- نحوه تصحیح داده‌های مندرج در CRF در صورت بروز اشتباه به هنگام تکمیل CRF
- نحوه ارسال داده‌های الکترونیکی به شرکت دارویی (دیسک سخت، فلش، پست الکترونیکی و غیره)
- چگونگی دسترسی به کامپیوتر و کدهای امنیتی مربوطه و نحوه اصلاح داده‌ها (مستندسازی خطاها یا حذف داده‌ها در فایل‌های الکترونیک)

راهنمای پایش مطالعات بالینی (Monitoring)(CT-G-13)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۵



مقدمه

هدف از انجام مانیتورینگ در کارآزمایی بالینی، اطمینان از انجام، ثبت و گزارش مطالعه بر اساس پروتکل تأیید شده، دستورالعمل‌های تعیین شده، اصول GCP و پیش‌نیازهای مورد نظر مراجع قانونی است. مانیتور در واقع کانال ارتباطی اصلی مابین مجری و پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی) است. پایش مطالعه کارآزمایی بالینی می‌تواند از طریق کمیته‌های مستقلی از قبیل گروه پایش داده و ایمنی (DSMB)، کمیته‌های راهبردی مطالعه (Steering Committee) و ... از طریق استخدام یک یا چند فرد واجد شرایط توسط پشتیبان مالی مطالعه شرکت دارویی به انجام برسد.

وظایف مانیتور

- اطمینان از انجام صحیح و مستندسازی مناسب مطالعه
- اطمینان از اینکه پژوهشگر صلاحیت، منابع و زمان کافی را در طی انجام مطالعه داراست.
- اطمینان از اینکه مراکز تجهیزات و امکانات لازم (از قبیل آزمایشگاه، وسایل، کارکنان و ...) را به میزان مناسب و کافی در طی مطالعه دارا می‌باشند.
- اطمینان از کیفیت و شرایط نگهداری و انبار داروهای مورد استفاده در طی مطالعه
- اطمینان از اینکه داروهای مورد استفاده در مطالعه فقط در اختیار افراد واجد شرایط قرار می‌گیرد.
- اطمینان از وجود دستورالعمل و راهنمای مصرف، جابجایی، نگهداری و بازگرداندن داروهای مورد استفاده در مطالعه
- اطمینان از کنترل دقیق موجودی و مصرفی داروهای مورد استفاده در مطالعه در مرکز بیمارگیری
- اطمینان از تطابق شیوه جمع‌آوری و امحاء (حسب لزوم) داروهای مورد استفاده در مطالعه در مرکز بیمارگیری با قوانین کشوری و ملاحظات شرکت دارویی
- اطمینان از پیروی پژوهشگر از پروتکل تأیید شده و اصلاحات آن در طی زمان
- اطمینان از اخذ دقیق رضایت آگاهانه قبل از شرکت هر آزمودنی در مطالعه
- اطمینان از اینکه پژوهشگر قبل از شروع مطالعه بروشور تحقیقاتی و کلیه مستندات لازم را برای اجرای صحیح کارآزمایی
- دریافت نموده است.
- اطمینان از آگاهی کامل پژوهشگر و کارکنان پژوهشی در مورد اهداف مطالعه - اطمینان از اینکه پژوهشگر و کارکنان پژوهشی دقیقاً عملکردهای تعیین شده در پروتکل را انجام می‌دهند و این وظایف به افراد فاقد صلاحیت تفویض نشده است.
- اطمینان واجد شرایط بودن شرکت‌کنندگان در مطالعه

- گزارش میزان ورود شرکت‌کنندگان به مطالعه
- اطمینان از از صحت، کامل بودن و به‌روز بودن مستندات اصلی (Source documents)
- اطمینان از صحت، کامل بودن، به‌هنگام بودن، واضح بودن کلیه گزارشات، درخواست‌ها و ... مورد نیاز از سوی پژوهشگر
- اطمینان از صحت، کامل بودن و تطابق CRF، مستندات اصلی (SD) و سایر مستندات کارآزمایی بالینی
- اطمینان از درستی مداخله صورت گرفته برای هر بیمار
- اطمینان از گزارش صحیح رخدادها و عوارض جانبی در CRF مطابق پروتکل و در بازه زمانی مناسب (تعیین شده توسط مراجع قانونی)
- اطمینان از گزارش کلیه موارد خارج شده از مطالعه و دلایل آن در CRF
- مطلع نمودن پژوهشگر از هر گونه خطا در تکمیل CRF، حذف موارد یا ناواضح بودن آن
- اطمینان از اصلاح مناسب هر گونه خطا در تکمیل CRF
- اطمینان از نگهداری صحیح مستندات ضروری توسط پژوهشگر
- ارائه راهکارهای اجرایی برای اصلاح و پیشگیری از موارد انحراف را به پژوهشگر

ویزیت‌های مانیتور

- Pre Trial Monitoring: برای اطمینان از قابلیت انجام کارآزمایی در سایت بیمارگیری انجام می‌شود.
- Trial Initiation: برای اطمینان از وجود داروی پژوهشی، کلیه مستندات و تجهیزات لازم، آگاهی کامل پژوهشگران و کارکنان پژوهشی از اهداف مطالعه و اصول GCP انجام می‌شود.
- Routine Monitoring visit: برای اطمینان از اجرای صحیح مطالعه مطابق با پروتکل تصویب شده و اصول GCP انجام می‌شود.
- Close-out visit: برای اطمینان از بایگانی صحیح مستندات و بازگشت محصول پژوهشی و سایر مواد و تجهیزات مرتبط به مطالعه در پایان مطالعه انجام می‌شود.

گزارش پایش

مانیتور مطالعه برای هر ویزیت باید یک گزارش کتبی به پشتیبان مالی مطالعه (شرکت دارویی و پژوهشگر) (مجری) ارائه نماید. این گزارش باید شامل نام مانیتور، تاریخ ویزیت، مرکزی که پایش در آن انجام شده است، خلاصه‌ای از آنچه توسط مانیتور بررسی شده است، یافته‌های مهم، انحرافات و نقصان‌های مشاهده شده، جمع‌بندی نهایی ویزیت، اقدامات اصلاحی صورت گرفته، اقدامات پیشنهادی برای پیشگیری و اصلاح باشد.

راهنمای ممیزی مطالعات بالینی (GUI-DPNA-CT-014)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۸



مقدمه

ممیزی (Audit) به مجموعه فرایندهای ارزیابی نظام‌مند و مستقل فعالیت‌ها و مستندات مرتبط با کارآزمایی بالینی اطلاق می‌گردد که برای اطمینان از درستی نحوه اجرای مطالعه و مطابقت ثبت، تحلیل و گزارش نمودن داده‌ها با پروتکل تأییدشده، اصول GCP، دستورالعمل‌های استاندارد اسپانسر (SOP ها) و الزامات مراجع نظارتی انجام می‌شود.

ممیز توسط اسپانسر به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، معرفی می‌شود. درخور ذکر است، فرایندهای پایش (Monitoring)، ممیزی (Audit) و بازرسی (Inspection)، همگی به منظور اطمینان از مطابقت روند اجرایی مطالعه با پروتکل مصوب و ضوابط و مقررات اجرای مطالعات بالینی در کشور به انجام می‌رسند، اگرچه فرایند پایش به شکل مستمر و فرایندهای ممیزی و بازرسی در مقاطع زمانی مشخص به انجام می‌رسند. علاوه بر آن، فرایندهای پایش و ممیزی به عنوان بخشی از فرایند سیستم مدیریت کیفیت مطالعه بالینی، توسط اسپانسر انجام می‌شود در حالی که انجام بازرسی از مطالعات بالینی از وظایف «اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل» است.

اگر اسپانسر ممیزی را به عنوان بخشی از فرایند استقرار تضمین کیفیت انجام می‌دهد، موارد زیر را باید در نظر داشته باشد:

۱- هدف

هدف اسپانسر از انجام ممیزی یک مطالعه بالینی که فرایندی مستقل و جدا از پایش (Monitoring) روتین یا عملکرد کنترل کیفیت است، باید ارزیابی مطابقت نحوه اجرای مطالعه با پروتکل تأیید شده، اصول GCP، دستورالعمل‌های استاندارد اسپانسر (SOP ها) و الزامات مراجع نظارتی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل باشد.

۲- معیارهای انتخاب و صلاحیت‌های ممیز

- اسپانسر باید افرادی را به عنوان ممیز منصوب نماید که مستقل از تیم اجرایی مطالعه بالینی مورد نظر و تیم پایش آن، باشند.
- اسپانسر باید از صلاحیت و تجربه و آموزش کافی ممیزان انتخابی خود اطمینان کافی داشته باشد. مستندات مربوط به این صلاحیت‌ها باید موجود باشد.

۳- نقش‌ها و مسئولیت‌های ممیز

اسپانسر باید قبل از انجام ممیزی، نقش‌ها و مسئولیت‌های ممیز را مشخص نماید. مهم‌ترین وظایف ممیز عبارت‌اند از:

- برنامه‌ریزی برای انجام ممیزی: مرور کلیه مستندات ضروری مطالعه و آمادگی برای انجام ممیزی.
- انجام ممیزی: بررسی تطابق و هم‌خوانی فعالیت‌های جاری با استانداردهای از پیش تعیین شده و اطمینان از انجام کامل و صحیح وظایف مانیتور در طی مطالعه، اطمینان از صحت انجام وظایف و مسئولیت‌های پژوهشگر و تیم همکار پژوهشی، اطمینان از کفایت و صحت داده‌ها و اطلاعاتی که باید به مراجع نظارتی تحویل داده شود و آماده نمودن شرایط مطالعه برای بازرسی GCP توسط مراجع نظارتی (اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل).
- گزارش کردن نتایج ممیزی: تهیه گزارش ممیزی، تعیین اقدامات پیشگیرانه و اصلاحی فرایندهای دچار انحراف از پروتکل و استانداردهای تعیین شده توسط اسپانسر (SOP ها)، صدور گواهی ممیزی (در صورت وجود الزام رگولاتوری) و ...

۴- ویزیت‌های ممیز

ویزیت‌های ممیز بسته به شرایط مطالعه می‌تواند در طی مطالعه یا بعد از آن انجام شود. این ویزیت‌ها به دو دسته کلی ویزیت‌های معمول و از پیش تعیین شده (Routine Audit) و ویزیت‌هایی با دلایل خاص (For cause audit) تقسیم می‌شوند.

۵- فرایند انجام ممیزی

- اسپانسر باید اطمینان حاصل کند که انجام ممیزی مطالعات بالینی مطابق با فرایند نوشته شده توسط اسپانسر مبنی بر چگونگی انجام ممیزی مواردی که باید تحت ممیزی قرار بگیرند، تواتر انجام ممیزی و فرمت و محتوای گزارش‌های ممیزی انجام شود.
- لزوم انجام ممیزی و برنامه اسپانسر برای انجام ممیزی یک مطالعه بالینی و فرایندهای مربوطه باید بر اساس الزام ارائه پروتکل مطالعه به مراجع نظارتی (لزوم اخذ CTA)، تعداد آزمودنی‌های مطالعه، نوع و پیچیدگی مطالعه، میزان خطر برای آزمودنی‌ها و هر گونه مشکل شناخته شده، تعیین شود.
- مشاهدات و یافته‌های ممیز/ممیزین باید مستند شود. به عبارت دیگر، همان طور که قبلاً گفته شد، گزارش ممیزی باید تهیه و به اسپانسر ارائه شود.
- به منظور حفظ استقلال و ارزش فرایند ممیزی یک مطالعه بالینی، گزارشات ممیزی معمولاً فقط به اسپانسر تحویل داده می‌شود و به تیم مطالعه به‌طورکلی در مورد نتایج ممیزی و اقدامات لازم اطلاع‌رسانی خواهد شد. در صورت درخواست مراجع نظارتی (اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل)، اسپانسر به ارائه یک نسخه از گزارش ممیزی موظف خواهد بود.

- در صورت وجود الزام از سوی اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، اسپانسر به ارائه گواهی ممیزی مطالعه بالینی موظف خواهد بود.

۶- تخطی و عدم پیروی

در صورتی که در برنامه ممیزی مواردی از قبیل عدم پیروی محقق/مؤسسه پژوهشی یا کارمندان اسپانسر از پروتکل، SOP ها، اصول GCP یا مقررات اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، توسط ممیز مشاهده و گزارش شود، اسپانسر باید فوراً برای رفع این نقیصه/نقایص اقدام نماید. در صورتی که تخطی از پروتکل و استانداردها به طور جدی بر حفاظت آزمودنی‌ها یا اعتبار نتایج مطالعه تأثیر گذاشته باشد یا احتمال تأثیرگذاری وجود داشته باشد، اسپانسر باید دلایل این تخطی را ریشه‌یابی کند و اقدامات مناسب پیشگیرانه و اصلاح‌کننده را انجام دهد.

راهنمای استفاده از سامانه‌های الکترونیکی در کارآزمایی‌های بالینی (GUI-DPNA-CT-0020)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۹



پیشگفتار

امروزه، به کارگیری سامانه‌های الکترونیکی در کارآزمایی‌های بالینی در کشور مورد توجه قرار گرفته و شرکت‌های دارویی به صورت فزاینده نسبت به استفاده و بهره‌برداری از این سیستم‌ها در مطالعات گرایش نشان می‌دهند. در راستای این روند، مجموعه‌های متعددی نیز در کشور شکل گرفته است که عمدتاً در قالب استارت‌آپ‌ها و شرکت‌های دانش‌بنیان در زمینه طراحی و به کارگیری سیستم‌ها و سامانه‌های الکترونیکی در فعالیت‌های علمی-تحقیقاتی، به فعالیت مشغول هستند.

با توجه به اینکه وجود بسترهای لازم از جنبه‌های نظارتی و رگولاتوری در این خصوص از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، سازمان غذا و دارو بر اساس نقش خود در نظارت بر کارآزمایی‌های بالینی (clinical trial oversight) و در راستای سیاست‌های توسعه دولت الکترونیک، برنامه بسترسازی برای به کارگیری سامانه‌های الکترونیکی در مطالعات بالینی را در دستور کار خود قرار داده است. مستند حاضر تحت عنوان «راهنمای استفاده از سامانه‌های الکترونیکی در کارآزمایی‌های بالینی»، به عنوان اولین اقدام از مجموعه فعالیت‌های مرتبط با برنامه فوق است. ویرایش اول این مستند با عنوان «راهنمای تهیه فرم الکترونیکی ثبت اطلاعات آزمودنی (eCRF) در کارآزمایی‌های بالینی» در مهرماه سال ۱۳۹۸ برای نظرخواهی از ذی‌نفعان معرفی شد که متعاقب دریافت بازخورد و نظرات ایشان، به عنوان فعلی تغییر نام پیدا کرد. درخور ذکر است که ویرایش اول پیش‌نویس راهنمای حاضر همراه راهنمای اخذ رضایت آگاهانه الکترونیکی (eIC)، در هفدهمین جلسه کمیته ملی اخلاق در پژوهش مستقر در معاونت تحقیقات و فناوری وزارت متبوع، مطرح و مورد تصویب قرار گرفت و در عین حال وظیفه نهایی‌سازی مستندات مذکور، به سازمان غذا و دارو محول شد.

در این راستا کارگروهی متشکل از متخصصین موضوعی و ذی‌نفعان مرتبط دانشگاهی، دبیرخانه کمیته ملی اخلاق و شرکت‌های دارویی تشکیل شده و پیش‌نویس راهنمای حاضر طی جلسات جداگانه به شکل حضوری یا غیرحضوری بررسی و نظرات ایشان در هر نوبت در کمیته‌ای متشکل از همکاران اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی اداره کل دارو و مرکز کارآزمایی بالینی دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران، مجدداً بررسی، جمع‌بندی و در متن پیش‌نویس اعمال گردید.

مستند حاضر به عنوان راهنمای جامع استفاده از سامانه‌های الکترونیکی در کارآزمایی‌های بالینی، از نظر محتوا شامل استانداردهای کلی لازم برای این مطالعات بر اساس اصول GCP و الزامات نظارتی مرتبط، وظایف اسپانسر و محقق، حیطه دسترسی افراد به سامانه‌ها و داده‌های الکترونیکی و الزامات امضای الکترونیک است و در تمامی فرایندهای مدیریت فرم الکترونیکی اطلاعات آزمودنی (eCRF)، اخذ رضایت آگاهانه الکترونیکی (eIC)، طراحی و استفاده از ابزارها و نرم‌افزارهای جمع‌آوری داده‌های بالینی باید مورد توجه قرار گیرد.

راهنماهای دیگری که به دنبال این مستند تدوین و ارائه خواهد شد، شامل «استانداردها و ویژگی‌های نرم‌افزارهای مورد استفاده در کارآزمایی‌های بالینی»، «دستورالعمل استفاده از پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو»، (به عنوان راهنمای فراخوانی وب سرویس‌های نرم‌افزار گردآوری داده‌های کارآزمایی بالینی برای ارسال و دریافت داده‌های کارآزمایی‌های بالینی در سازمان غذا و دارو که راه اندازی آن در دست اقدام است) و راهنمای اخذ رضایت آگاهانه با استفاده از سامانه‌های الکترونیکی (eIC) است.

۱- مقدمه

امروزه، به کارگیری و بهره‌برداری از کامپیوترها و سامانه‌های الکترونیکی به صورت فزاینده در ابعاد مختلف کارآزمایی‌های بالینی مورد توجه قرار گرفته است. در برخی موارد، فرایندها و مستندات الکترونیکی به طور کامل جایگزین مستندات کاغذی شده است و در برخی موارد، هر دو در کنار هم استفاده می‌شوند. این موضوع اگرچه از یک سو موجب افزایش سرعت، کیفیت و کاهش هزینه‌ها در اجرای کارآزمایی‌های بالینی شده است، از سوی دیگر نگرانی‌هایی را از نظر برخی الزامات رگولاتوری مانند امکان کنترل و اعتبارسنجی داده‌های بالینی، ردیابی و پایش تغییرات ایجاد شده در آن‌ها، نحوه دسترسی به داده‌ها و حفظ حقوق آزمودنی^۱ ایجاد نموده است.

اگرچه ضوابط و دستورالعمل‌های قبلی مربوط به انجام کارآزمایی‌های بالینی، بر اساس سیستم کاغذی طراحی شده است، اصول بهینه انجام کارآزمایی بالینی (GCP) در هر دو شیوه کاغذی و الکترونیکی یکسان است. با این حال الزامات GCP مرتبط با داده در سامانه‌های الکترونیکی، فرم الکترونیکی ثبت اطلاعات آزمودنی^۲ (eCRF) و فرم الکترونیکی رضایت آگاهانه^۳ (eIC) باید به وضوح تبیین و ارائه گردد تا امکان رعایت استانداردهای مذکور در فرایندها و مستندسازی‌های ضروری در کارآزمایی بالینی (از لحظه آماده‌سازی بستر جمع‌آوری داده، تولید داده، ذخیره‌سازی، تغییرات احتمالی داده، استخراج داده، بایگانی داده، بازیابی احتمالی داده در آینده و ...) فراهم گردد.

علاوه بر موارد فوق، تضمین اصول اخلاقی مطالعات بالینی در شرایط الکترونیکی نیز در تهیه و تدوین این راهنما مد نظر بوده است. با توجه به گستردگی مباحث الکترونیکی در کارآزمایی‌های بالینی، در راهنمای حاضر به مبحث اصول اساسی GCP مرتبط با داده‌های کارآزمایی بالینی در بستر الکترونیک پرداخته شده است.

۱. منظور از آزمودنی (Subject)، فرد شرکت‌کننده در مطالعه است.

2. Electronic Case Report Form

3. Electronic Informed Consent

۲- هدف و محدوده راهنما

این راهنما با هدف طرح موارد مد نظر سازمان غذا و داروی ایران^۱ در خصوص استفاده از ابزار، فرایند و داده‌های الکترونیکی در کارآزمایی‌های بالینی تهیه شده است. قواعد موجود در این راهنما در خصوص تمام مستندات بالینی که در قالب الکترونیکی طبق ضوابط اداره کل دارو، تولید، نگهداری، تغییر یافته، ذخیره، بازیابی یا منتقل شده‌اند و تمام مستندات بالینی که به صورت الکترونیکی به سازمان نظارتی ارسال می‌شوند، صادق است. علاوه بر این، امضاها و امضای الکترونیکی که معادل امضای دست‌نویس در نظر گرفته می‌شود، نیز مشمول این دستورالعمل است. درخور ذکر است که به منظور انجام ارزیابی‌های نظارتی، تمامی فرایندها، سیستم‌ها سخت‌افزار و نرم‌افزار) و مستندات الکترونیکی کارآزمایی باید توسط اداره کل دارو قابل دسترسی باشند. تنها در شرایطی که الزامات این راهنما برآورده شود، این سیستم‌ها می‌توانند جایگزین سیستم کاغذی شده و قابل استناد باشند. مثال‌هایی از سامانه‌های الکترونیکی کارآزمایی‌های بالینی شامل موارد زیر است:

- فرم الکترونیکی ثبت اطلاعات آزمودنی (eCRF) که ممکن است، شامل داده‌های اصلی که مستقیماً وارد برنامه شده‌اند، داده‌های رونویسی شده یا هر دو باشد.
- فرایند و فرم الکترونیکی اخذ رضایت آگاهانه (eIC).
- ابزارهای الکترونیکی که به منظور گزارش داده‌ها به طور مستقیم توسط آزمودنی‌ها استفاده می‌شود (ePRO).
- فرایندها و نرم‌افزارهایی که برای استخراج داده‌ها از منابع مختلف استفاده می‌شود تا اطلاعات مورد نیاز را در سامانه الکترونیکی کارآزمایی ثبت نماید (به عنوان مثال، ثبت مستقیم و خودکار داده از سیستم آزمایشگاه به سامانه الکترونیک کارآزمایی بالینی).
- ارتباط بین سوابق و پرونده الکترونیکی سلامت^۲ (EHR)، سامانه‌های اطلاعات بیمارستانی (HIS) و سایر سامانه‌های دولتی نظیر سیب و سپاس و استفاده از داده‌های مربوطه در کارآزمایی بالینی.

۳- ویژگی‌ها و الزامات رگولاتوری داده‌ها و مستندات اصلی در کارآزمایی بالینی

۳-۱ ویژگی‌های داده اصلی در کارآزمایی‌های بالینی

به طور کلی داده‌های اصلی (Source data) که در کارآزمایی بالینی با فرایند کاغذی یا الکترونیکی تولید می‌شود، باید دارای ویژگی‌های زیر بوده تا استفاده از آن در مطالعه مجاز باشد:

- قابل انتساب باشد (Attributable):

۱. در راهنمای حاضر واژه‌های رگولاتوری، سازمان نظارتی، سازمان غذا و دارو و مرجع نظارتی همگی دارای یک بار معنایی بوده و مقصود از آن، اداره کل دارو و مواد تحت کنترل در سازمان غذا و داروست.

2. electronic Patient Reported Outcome

3. Electronic Health Record

- دقیق و خوانا باشد (Legible)؛
- در همان لحظه ضبط، ثبت شود (Contemporaneous)؛
- اصالت داشته باشد (Original)؛
- صحت و دقت داشته باشد (Accurate)؛
- کامل باشد (Complete)؛
- یکسان و ثابت باشد (Consistent)؛
- قابلیت نگهداری داشته و ماندگار باشد (Enduring)؛
- در مواقع نیاز قابل دسترس باشد (Available).

بر اساس منابع مربوط به GMP در کشورهای اتحادیه اروپا که از سایت آژانس دارویی اتحادیه کشورهای اروپایی (EMA) قابل دسترسی است، به ۵ ویژگی اول به اختصار ALCOA و به مجموع ویژگی‌های فوق ALCOA-plus گفته می‌شود. برای توضیحات بیشتر در مورد ویژگی‌های ALCOA-plus به پیوست شماره یک مراجعه شود.

۲-۳- الزامات رگولاتوری در استفاده از داده‌ها و مستندات اصلی در کارآزمایی‌های بالینی

با حفظ اصول کلی فوق و بدون در نظر گرفتن نوع تکنولوژی و/یا ابزار مورد استفاده در کارآزمایی بالینی (الکترونیکی یا کاغذی)، الزامات ۱۲ گانه زیر باید در استفاده از داده‌های اصلی (Source data)، تهیه مستندات (از جمله CRF و رضایت آگاهانه) و اجرای فرایندها در طی کارآزمایی بالینی مورد توجه قرار گیرند:

۱. باید اطمینان حاصل شود، سامانه یا ابزاری که برای ثبت داده‌های اصلی و مستندات مطالعه مورد استفاده قرار دارد، مطابق آنچه در پروتکل مطالعه ذکر شده، آن‌ها را ثبت و نگهداری می‌کند.
۲. داده‌های اصلی باید دقیق، خوانا، کامل، شناسنامه‌دار، مربوط به بازه زمانی مطالعه، تکرارپذیر، دارای قابلیت نگهداری و حسب لزوم در دسترس باشند.
۳. ردیابی تغییر (Audit trail) در داده‌های اصلی و مستندات باید بخشی از ساختار سامانه‌های الکترونیکی باشد و جزئیات ثبت اولیه داده و تغییرات پس از آن (مانند مشخصات فرد ثبت‌کننده/تغییردهنده، زمان ثبت تغییر و شرح تغییرات انجام شده و...)، قابل مشاهده باشد.
۴. ذخیره‌سازی داده‌های اصلی و مستندات باید به‌صورتی باشد که امکان بازیابی سریع آن‌ها فراهم باشد.
۵. محقق باید داده‌های اصلی (Source data) یا یک نسخه کپی معتبر از آن را در اختیار داشته باشد.
۶. داده‌های اصلی باید فقط با صلاحدید و تأیید محقق تغییر کنند و این تغییرات قابل ردیابی باشند.

۷. داده‌های اصلی و دیگر مستندات مطالعه باید از تخریب و آسیب محافظت شوند.
۸. امکان تهیه کپی دقیق (برابر اصل) از داده‌های اصلی و مستندات مطالعه باید فراهم باشد.
۹. زمانی که داده‌های اصلی و مستندات کپی می‌شوند، باید اطمینان حاصل کرد که روش مورد استفاده دقیق بوده و تمام داده‌ها و ابرداده‌های اصلی^۱ را در برگیرد.
۱۰. داده‌های اصلی و مستندات مطالعه باید از دسترسی‌های تعریف نشده، محافظت شوند.
۱۱. اسپانسر نباید کنترل انحصاری مستندات و داده‌های اصلی را در اختیار داشته باشد.
۱۲. محل نگهداری داده‌های اصلی مطالعه و مستندات مرتبط با آن‌ها باید در تمامی طی دوره مطالعه واضح و مشخص باشد.

۴- راهنمای عملیاتی استفاده از سامانه‌های الکترونیکی در کارآزمایی بالینی

۱-۴- تولید و ثبت داده‌ها

در کارآزمایی‌های بالینی که تولید و ثبت داده‌ها در آن‌ها به روش الکترونیکی انجام می‌شود، داده‌ها می‌توانند به روش‌های مختلفی دریافت و در بخش eCRF در سامانه مطالعه ثبت شوند. این روش‌ها باید در پروتکل مطالعه، عنوان شده و الزامات راهنمای حاضر در خصوص آن‌ها به طور کامل رعایت شود. روش‌های مورد استفاده برای اخذ داده به طور عمده شامل موارد زیر می‌باشند:

۱. داده‌های به دست آمده از مطالعه ممکن است، به طور مستقیم توسط محقق و اعضای تیم تحقیق اخذ شده و وارد فرم eCRF آزمودنی گردد (شبیه حالت کاغذی).
۲. داده‌ها می‌توانند از ابزار مورد استفاده (به طور مثال، سیستم کامپیوتر آزمایشگاه، مرکز تصویربرداری و ...) به طور مستقیم وارد eCRF آزمودنی شود.
۳. در برخی موارد ممکن است که خود آزمودنی، داده‌ها را به صورت روزانه جمع‌آوری کرده و در اختیار تیم تحقیق قرار دهد. در این روش، آزمودنی داده‌های مدنظر را با استفاده از اپلیکیشن موبایل یا در قالب فرم الکترونیک مبتنی بر وب، به سامانه الکترونیکی مطالعه منتقل می‌کند^۲ (PRO).
۴. گاهی اطلاعات مورد نیاز مطالعه، از پرونده سلامت (EHR/HIS) استخراج شده و پس از تأیید محقق به سامانه مطالعه وارد می‌شود^۳. اگر داده‌های استخراج شده قرار است که وارد پرونده کارآزمایی بالینی شود، محقق موظف است این فرایند را از نظر صحت داده‌ها، عدم تغییر داده‌ها حین استخراج و حفظ محرمانگی اطلاعات آزمودنی، اعتبارسنجی نموده و آن‌ها را امضا نماید.

1. Metadata

2. Patient Reported Outcome

۳. استفاده مستقیم از داده‌های سیستم سلامت، معمولاً با اهداف مختلفی از جمله تسهیل فعالیت‌های پژوهشی پژوهشگران، بهره‌برداری دو منظوره از داده‌های موجود در امر درمان و پژوهش، کاهش نمونه‌گیری‌های دوباره از بیماران و ... صورت می‌گیرد. در این حالت اعتبارسنجی کل سیستم سلامت مورد نیاز نیست و محقق تنها باید تأیید کند که داده‌های استخراج شده از سیستم، دقیقاً همان داده‌های اصلی آزمودنی، قبل از ورود او به مطالعه است.

بدیهی است، استفاده از روش‌هایی مانند ارسال داده‌ها از طریق فضای مجازی و ثبت آن در فرم eCRF قابل قبول نمی‌باشد. در خصوص فرایند اخذ رضایت آگاهانه به روش الکترونیکی، داده‌های اولیه دریافت شده از آزمودنی و فرم رضایت‌نامه که توسط وی امضا شده، باید در بخش eIC سامانه الکترونیکی کارآزمایی و همچنین در پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو (رجوع شود به بخش ۹-۴ راهنمای حاضر) ثبت شوند تا روند بیمارگیری مطالعه از این طریق قابل رصد باشد. اگر آزمودنی فرم را به صورت الکترونیکی امضا نماید، اطلاعات باید به صورت وب‌سرویس به سامانه مطالعه و سرور سازمان، منتقل گردد و اگر فرایند اخذ رضایت به صورت کاغذی باشد، موارد مد نظر باید بارگذاری شوند. همچنین اطلاعاتی که در خصوص مطالعه، به آزمودنی ارائه شده (ویدئو، بروشور، کلیپ و...) باید در بخش eIC سامانه و پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو، بارگذاری شوند.

۴-۲- تغییر داده‌ها

۴-۲-۱- الزامات رگولاتوری تغییر داده‌ها

در صورت نیاز به تغییر داده‌های eCRF، نسخه قبلی آن باید حفظ شده و نسخه جدید به سامانه اضافه شود. سامانه‌های الکترونیکی کارآزمایی باید به صورت خودکار تاریخ، ساعت و کد کاربری فرد ثبت‌کننده/تغییردهنده را ذخیره کرده و امکان نظارت بر خط این موارد، توسط اداره کل دارو را فراهم نمایند. به عبارت دیگر، سامانه مورد استفاده در مطالعه بالینی، باید قابلیت ردیابی (Audit trail) داشته باشد. سامانه باید بر اساس نقش کاربر در مطالعه، سطح دسترسی را برای وی مشخص نموده و کاربران با سطح دسترسی غیرمجاز اجازه تغییر و دخل و تصرف در داده‌ها را نداشته باشند. به طور مثال پایشگر^۱ نباید امکان تغییر داده‌ها را داشته باشد. گاهی یافته‌های جدید و مهمی در طی تحقیق ایجاد می‌شود و ممکن است که بر تمایل آزمودنی به ادامه شرکت در مطالعه، تأثیر بگذارد. در این شرایط محتوای eIC باید به روزرسانی شود، اطلاع‌رسانی به آزمودنی صورت گیرد و در صورت لزوم، رضایت وی برای ادامه شرکت در مطالعه مجدداً اخذ گردد. در صورت لزوم تغییر و به‌روزرسانی eIC، نسخه قبلی رضایت‌نامه و اطلاعات قبلی ارائه شده به آزمودنی، باید حفظ شده و نسخه جدید (به صورت الکترونیکی یا کاغذی) به سامانه اضافه شود. سامانه‌های الکترونیکی کارآزمایی باید به صورت خودکار جزئیات تغییرات eIC و تاریخ آن را ذخیره کرده و امکان نظارت بر خط این موارد توسط اداره کل دارو را فراهم نمایند. الزامات و اصول اخذ رضایت آگاهانه با استفاده از سامانه‌های الکترونیکی (eIC) در راهنمای جداگانه‌ای تدوین و ارائه شده است.

۴-۲-۲- ردیابی تغییرات (Audit trail)

از راهکارهای مختلفی برای ردیابی تغییرات صورت گرفته می‌توان کمک گرفت. برخی از این روش‌ها

عبارت‌اند از:

۱. در صورت الزام به انجام تغییر، باید نسخه قبلی حفظ شده و داده جدید ارسال شود.
۲. داده‌ها و مستندات باید به‌طور هم‌زمان در «پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو» نیز کپی (replicate) یا بارگذاری شود و روند تغییر داده‌ها قابل ردیابی باشد (رجوع شود به بخش ۴-۹ راهنمای حاضر).
۳. محقق و پزشکان تیم تحقیق باید برای تهیه نسخه پشتیبان (back-up) دوره‌ای از داده‌ها در فرمت مناسب و حفظ آن‌ها بر اساس پروتکل و ضمایم تصویب شده، تحت آموزش قرار گیرند (رجوع شود به بخش ۳-۹ راهنمای حاضر). این نسخه‌ها ممکن است به درخواست رگولاتوری در سرور سازمان بارگذاری یا در بازرسی‌های GCP ارائه شود.
۴. تغییرات داده‌ها از لحظه ثبت باید به‌طور کامل توسط پایشگر و بازرس^۱ سایت مطالعه به‌صورت برخط قابل رصد باشد و در صورت ابهام، پایشگر/بازرس باید بتواند به‌صورت برخط پرسش را برای کاربر سایت مربوطه ارسال نماید. به عبارتی باید امکان دسترسی برخط رگولاتوری به سامانه مطالعه برای Remote Inspection فراهم باشد (رجوع شود به بخش ۲-۹ راهنمای حاضر).
۵. تمامی تغییرات و پرسش و پاسخ‌های رد و بدل شده بین کاربر و پایشگر/بازرس باید به‌صورت خودکار و با ذکر جزئیات (تاریخ، ساعت، نام کاربری و ...) توسط سامانه ذخیره شده و قابل دانلود به عنوان ابرداده باشد.
۶. تغییرات داده باید توسط محقق سایت انجام و تأیید شود.

۳-۴- انتقال داده‌ها

هدف از این بخش، بیان الزامات انتقال داده بین ذی‌نفعان مطالعه و مرجع نظارتی، با صحت و ایمنی کافی است. در این راستا ضروری است که داده‌های مطالعه در حین اجرا و به‌ویژه در انتهای کارآزمایی، در فرمت مناسبی ذخیره شده و تبادل داده‌ها با مستندات کافی و کامل صورت گیرد. فرمت داده‌ها و مستندات ضمیمه آن باید به گونه‌ای باشد که شخص ثالث مستقل از مطالعه، بتواند به راحتی و بدون نیاز به راهنمایی و توضیح تکمیلی، آن را بررسی نماید.

۴-۴- کپی کردن و قفل سازی داده‌ها

۱-۴-۴- کپی کردن مستندات

سامانه‌های مورد استفاده در کارآزمایی بالینی باید قابلیت تولید خروجی قابل چاپ از مستندات داده‌های

1. Inspector

کارآزمایی از جمله eCRF و eIC را در فرمت PDF داشته باشند. علاوه بر آن، فرایند تهیه یک نسخه کپی معتبر از داده‌ها، باید در پروتکل مشخص شود. این فرایند باید اعتبارسنجی شده، به تأیید اداره کل دارو رسیده و مستندات آن هنگام اجرا و در انتهای مطالعه، قابل ارائه باشند. کپی‌ها باید در فرمت مناسب نرم‌افزاری تهیه شوند. کپی‌های دقیق و کامل باید به تأیید محقق رسیده و شامل تمامی جزئیات داده‌ها باشند.

۲-۴-۴- محل نگهداری نسخه‌های کپی

نسخه‌های کپی باید علاوه بر سرور مطالعه، توسط مجریان طرح در «پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو» نیز بارگذاری شود (رجوع شود به بخش ۴-۹ راهنمای حاضر). همچنین نسخه‌های کپی باید بر اساس پروتکل روی سی‌دی/هارد (Hard Disk Drive) تهیه شده و به صورت ایمن نگهداری شده و نسخه نهایی آن برای سازمان غذا و دارو ارسال شوند.

۳-۴-۴- قفل‌سازی داده‌ها

فرایندهای مورد نیاز برای «تأیید داده‌های اصلی» یا SDV^۱ باید در پروتکل مطالعه یا ضmann آن، به‌وضوح تشریح گردند. پس از تأیید نهایی، فایل داده‌ها باید به عنوان نسخه نهایی در اختیار اسپانسر، سازمان غذا و دارو و محقق اصلی و سایر ذی‌نفعان مانند کمیته اخلاق و شرکت پژوهشی طرف قرارداد (CRO)، قرار گیرد (در مطالعات چندمرکزی، بر حسب لزوم فقط داده‌های نهایی همان سایت، در اختیار محقق آن سایت قرار می‌گیرد). فرض بر این است که نسخه‌هایی که در اختیار ذی‌نفعان قرار گرفته است، حکم نسخه اصلی را داشته و به اصلاح مجدد نیاز ندارند.

به‌طور معمول داده‌های الکترونیکی پس از تأیید نهایی، توسط محقق قابل تغییر نیست اما ممکن است، بر حسب ضرورت و با مستندسازی مناسب، اجازه دسترسی مجدد و تغییر داده‌ها پس از تأیید نهایی، به محقق داده شود. برای تغییر یا اصلاح داده‌های مذکور باید فرایند شکستن قفل داده بر اساس پروتکل و ضmann مصوب طی شود. کلیه فرایندهای شکستن قفل و تغییرات احتمالی باید مستندسازی شده و به تأیید ذی‌نفعان مطالعه، اعم از اسپانسر، محقق، CRO و سازمان غذا و دارو برسد و مجدد قفل‌سازی داده‌ها انجام شود.

۵-۴- نگهداری، ذخیره و بازیابی داده‌ها

۱-۵-۴- ذخیره‌سازی داده‌ها

ذخیره اسناد مرجع باید به‌صورتی انجام شود که امکان بازیابی سریع آن‌ها فراهم باشد. علاوه بر آن مستندات و داده‌های اصلی باید از تخریب و آسیب محافظت شود.

۲-۵-۴- محل نگهداری داده‌ها و سرور

مسئولیت نگهداری داده‌ها می‌تواند به عهده خود اسپانسر باشد. در عین حال، اسپانسر می‌تواند نگهداری داده‌ها را به شرکت ثالثی که مورد تأیید سازمان غذا و دارو باشد، واگذار نماید. سرور دانشگاهی یا شرکت‌های CRO نسبت به سرور اسپانسر اولویت دارد. محل نگهداری سرورهای مطالعه باید الزامات معمول اتاق سرور را برآورده کند. مواردی چون سیستم ضد حریق اتاق سرور، سیستم کنترل دما و برودت اتاق سرور، سطح دسترسی و ایمنی فیزیکی اتاق سرور، وضعیت ایمنی و آنتی ویروس سرور، پهنای باند و ... باید مد نظر قرار گیرند.

در همکاری با یک شرکت ثالث (CRO)، تعیین مسئول اصلی انسجام و یکپارچگی داده‌ها از بین طرف‌های مختلف (محقق، اسپانسر یا شرکت طرف قرارداد)، اهمیت فراوانی دارد. در عمل، شرکت طرف قرارداد، نگه‌دارنده و میزبان داده‌هاست و اسپانسر با یک قرارداد توافقی، هزینه‌های مربوطه را عهده‌دار می‌شود. در عین حال مسئولیت کنترل کامل داده‌ها برعهده محقق است و این موضوع نیازمند طراحی دقیق دسترسی‌هاست. در این خصوص، ممکن است، نگرانی‌هایی وجود داشته باشد. از جمله اینکه در صورت قطع ارتباط و فعالیت شرکت طرف قرارداد، جایگاه محقق کجاست؟ ممیز یا بازرس سازمان نظارتی کجا و چگونه می‌تواند به داده‌ها دسترسی داشته باشد؟ یا در شرایط پیش‌بینی نشده، دسترسی به داده‌ها چگونه خواهد بود؟ در این مورد پیشنهاد‌های زیر به منظور ایجاد وضوح قابل ارائه است:

- شرکت ارائه دهنده خدمات باید بپذیرد که در خصوص الزامات موجود، توسط اسپانسر و مراجع نظارتی، ارزیابی شود.

- اسپانسر باید بر عملکرد شرکت طرف قرارداد مطابق قوانین و ضوابط موجود، نظارت کند. همچنین اسپانسر موظف است که پیش از واگذاری مسئولیت به شرکت، روش‌های مورد استفاده و سامانه طراحی شده را اعتبارسنجی نموده و اطمینان حاصل نماید که سامانه ارائه شده، می‌تواند الزامات مد نظر را برآورده کند. گزارشی از این ارزیابی باید در اختیار سازمان غذا و دارو به عنوان مرجع نظارتی نیز قرار گیرد.

- اسپانسر باید از وجود یک back-up مناسب از داده‌ها مطمئن شود.

- اسپانسر باید محقق را آگاه نماید که مسئولیت داده‌ها به عهده محقق است و او باید در طی مطالعه آمادگی دسترسی و پایش مستمر داده‌ها را داشته باشد.

- محقق باید داده‌های اصلی و چگونگی پایبندی به الزامات را کنترل کند.

همان‌طور که در بخش‌های قبل نیز اشاره شد، علاوه بر سرورهای اسپانسر (یا CRO) و «پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو»، یک نسخه کپی نهایی از داده‌ها و مستندات، باید بر اساس پروتکل روی سی‌دی/هارد (Hard Disk Drive) تهیه و به‌صورت ایمن نگهداری شده و نسخه نهایی آن برای سازمان غذا و دارو ارسال شود.

۵- استفاده از امضای الکترونیکی در کارآزمایی‌های بالینی

از جمله موارد مهم در استفاده از یک سامانه الکترونیکی، تعیین سطح دسترسی‌های مشخص برای اعضای مختلف تیم تحقیق در کارآزمایی بالینی است. برای ایجاد سطح دسترسی متفاوت، در قدم اول باید روشی برای احراز هویت کاربران اجرا شود. به منظور احراز هویت به صورت الکترونیکی، می‌توان از روش‌هایی مانند روش بیومتریک (مبتنی بر ویژگی‌های فیزیکی منحصر به فرد کاربر مانند اثر انگشت)، امضای الکترونیکی (مجموعه‌ای از حروف، اعداد و نمادهای الکترونیکی) و امضای دیجیتالی (نوعی از انواع امضای الکترونیکی مبتنی بر رمزنگاری یا کریپتوگرافی) بهره جست.

بر اساس قوانین کشوری، با توجه به ماده ۷ قانون تجارت الکترونیکی مصوب سال ۱۳۸۲ مجلس شورای اسلامی، هر گاه قانون، امضا را لازم بداند، امضای الکترونیکی مکفی است. بر همین اساس تخصیص امضای الکترونیکی به کاربران مختلف در مطالعه به تنهایی و بدون نیاز به امضای دستی، برای قانون کفایت می‌کند لذا تمامی اسنادی که در کارآزمایی بالینی به امضا نیاز دارند و تمامی فرایندهایی که به احراز هویت نیاز دارند، می‌توانند از طریق امضای الکترونیکی به تأیید برسند.

۱-۵- مزایای استفاده از امضای الکترونیکی

اگر نام امضاکننده، تاریخ و ساعت امضا و همچنین معنی و بار حقوقی امضای الکترونیکی (مرور سند، تأیید محتوای سند، تأیید صحت محاسبات و ...) مشخص باشد و توسط امضاکننده پذیرفته شود^۱، استفاده از امضای الکترونیکی دارای مزایای زیر است:

- احراز هویت (Authentication): اصالت فرستنده پیام برای گیرنده احراز شده و اطمینان حاصل می‌شود که اطلاعات دریافتی واقعاً از منبع مورد انتظار ارسال شده است.
- محرمانگی (Confidentiality): گیرنده می‌تواند مطمئن باشد که افراد غیر مجاز نمی‌توانند به محتوای داده، دست پیدا کنند.
- تمامیت (Integrity): اطمینان حاصل می‌شود که در اطلاعات ارسالی هیچ گونه تغییری رخ نداده است.
- انکارناپذیری (Non-Repudiation): فرستنده نمی‌تواند امضای خود را انکار نماید و باید مسئولیت آن را عهده‌دار شود.

۲-۵- الزامات رگولاتوری استفاده از امضای الکترونیکی در کارآزمایی‌های بالینی

برای استفاده از امضای الکترونیکی در کارآزمایی بالینی و بهره‌مندی از مزایای آن ضروری است که الزامات

۱. به طور مثال، در TMF مطالعه، سندی وجود داشته باشد که در آن، موضوع امضا، مسئولیت‌های کاربر، انکارناپذیری و بار حقوقی امضا، به تأیید کاربر رسیده باشد.

زیر به دقت مد نظر قرار گیرند:

- امضای الکترونیکی هر سند الکترونیکی، باید به سند مربوطه متصل باشد به طوری که باروش‌های معمول نتوان آن را حذف، کپی یا برای استفاده در سند الکترونیکی دیگری جابجا نمود.
- هر امضای الکترونیکی منحصرأً برای یک کاربر مجزا و ویژه همان کاربر است و نباید توسط کاربران دیگر استفاده شود، یا به دیگران تخصیص داده شود.
- قبل از تخصیص امضای الکترونیکی به هر کاربر، شرکت یا مسئول کارآزمایی بالینی باید هویت کاربر را احراز نماید.
- امضای الکترونیکی باید حداقل دو مؤلفه داشته باشد: مانند کد کاربری و رمز ورود.
- هنگام دسترسی به سامانه الکترونیکی در مدت زمان مشخص، کاربر باید ابتدا هر دو مؤلفه امضای الکترونیکی شامل رمز ورود و کد کاربری را وارد کند ولی در هنگام امضاهای مجدد در همان مدت زمان استفاده از سامانه، وارد کردن یک مؤلفه امضای الکترونیک کافی است. اگر بین استفاده از سامانه وقفه زمانی ایجاد شود، هر دو مؤلفه امضای الکترونیکی (به عنوان نمونه کد کاربری و رمز ورود) باید توسط کاربر وارد سامانه شوند.
- اگر فردی از اعضای تیم تحقیق که مسئولیت تأیید و امضا کردن برخی از اسناد را دارد، به دلایل مختلف (مانند سفر) نتواند برای مدتی وظایف خود را در مطالعه انجام دهد، باید طی یک فرایند و اعلان رسمی مسئولیت خود را برای مدت زمان مشخص به فرد دیگری محول نماید. فرد جایگزین (کاربر دوم) باید از کفایت و آگاهی لازم در این زمینه برخوردار باشد. کاربر دوم نمی‌تواند از امضای الکترونیکی کاربر اصلی استفاده نماید و باید برای وی امضای الکترونیکی جدید و منحصر به فرد تخصیص داده شود. مستندسازی کافی و ذکر علت تفویض اختیار به فرد دیگر، باید به دقت صورت گیرد.
- در صورت ضرورت استفاده از امضای الکترونیکی یک کاربر توسط دیگران در شرایط پیش‌بینی نشده، این امر باید توسط حداقل دو نفر انجام شود. در این شرایط مدیر (ادمین) سامانه و مسئول کارآزمایی بالینی با هم از امضای الکترونیکی آن کاربر استفاده می‌نمایند. این مورد، فقط در صورت ضرورت انجام می‌شود و باید در خصوص آن مستندسازی کافی صورت گیرد.
- شایان ذکر است که نگهداری و کنترل کد کاربری و رمز ورود از اهمیت زیادی برخوردار بوده و کاربران مختلف باید آموزش‌های لازم را در این خصوص دریافت نمایند. هر کاربر موظف است که کد کاربری و رمز ورود مختص به خودش را به صورت صحیح و ایمن نگهداری نماید. هیچ‌دو نفری نباید ترکیب کد کاربری و رمز ورود مشابهی داشته باشند و کد کاربری و رمز ورود باید در دوره‌های زمانی مشخص، بررسی شده و تغییر نماید. فرایند مدیریت گمشدگی یا فراموشی امضای الکترونیکی باید به خوبی مستندسازی شده و فرایند تخصیص مجدد امضای الکترونیکی یا توکن موقت دسترسی برای کاربر مجاز باید به دقت طراحی،

مستندسازی و اجرا شود. همچنین می‌توان از برخی مکانیسم‌های امنیتی موازی مانند ارسال رمز پویا برای کاربر به منظور ارتقای امنیت سیستم در شرایط مختلف بهره جست.

استفاده از امضای الکترونیکی در تمامی مستندات مرتبط با مطالعات بالینی شامل داده‌های اصلی (Source data)، فرم ثبت اطلاعات آزمودنی الکترونیک (eCRF)، رضایت‌نامه آگاهانه الکترونیک (eIC) و... کاربرد دارد (در خصوص الزامات اخذ رضایت آگاهانه به روش الکترونیکی به راهنمای اختصاصی مربوطه مراجعه شود).

۶- وظایف اسپانسر و محقق و حیطه دسترسی آنها به داده‌های الکترونیکی

مطابق اصول GCP، در صورت استفاده از ابزارها و سامانه‌های الکترونیکی به جای شکل کاغذی، هیچ گونه کاهشی در کیفیت اجرای مطالعه قابل قبول نیست و مسئولیت‌های اسپانسر و محقق که در راهنماهای مرتبط توضیح داده شده است (راهنماهای GUI-DPNA-CT-07 و GUI-DPNA-CT-06)، همچنان صادق است. این امکان وجود دارد که اسپانسر، وظایف و مسئولیت‌ها را به فرد یا افرادی واگذار کند یا به شرکت (های) ثالث خدماتی (CRO) برون‌سپاری نماید اما همچنان به عنوان مسئول مطالعه شناخته شده و باید کیفیت وظایف برون‌سپاری شده را پایش و تأیید نماید.

چنانچه در یک کارآزمایی بالینی برای جمع‌آوری داده‌های اصلی مطالعه از اپلیکیشن‌ها و سامانه‌های مبتنی بر فناوری اطلاعات (IT) استفاده شود، اسپانسر به عنوان تأمین‌کننده سامانه الکترونیکی، دارای مسئولیت‌های زیر است:

- داده‌ها را اعتبارسنجی نماید؛
- برای کار با نرم‌افزارها و ابزارهای الکترونیک، SOP مناسب و کافی تعریف کند؛
- سطح دسترسی محدود و متناسب با نقش وی در سامانه تعریف کند؛
- مستند راهنما یا فایل ویدیوی آموزشی برای کیفیت بهتر و سهولت استفاده از سامانه، برای کاربران تدوین نماید (راهنمای عمومی ورود و خروج، راهنمای ویژه کاربری بر اساس نقش کاربران، اعم از واردکننده داده یا مانیتور مطالعه، راهنمای اصول تغییر داده و...)
- برای جلوگیری از دسترسی‌های تعریف نشده به داده‌ها، سیستم امنیتی مطمئن پیش‌بینی نماید؛
- Back-up مناسب از داده‌ها داشته باشد؛
- از کور بودن مطالعه و داده‌ها (اسناد فیزیکی و الکترونیکی) محافظت کند؛
- شرایطی فراهم نماید تا اگر داده‌ها در حین فرایند دچار تبدیل و تغییر شد، امکان مقایسه داده‌های اصلی با داده‌های تغییر یافته، وجود داشته باشد؛
- لیست افراد مجاز را برای تغییر داده‌ها ارائه نماید؛
- سیستم کنترل وردیابی تغییرات داده‌ها را باید به عنوان بخشی از ساختار سامانه، پیش‌بینی نماید تا از

- عدم حذف برخی داده‌ها اطمینان حاصل شود؛
- برای هر شرکت‌کننده، یک کد شناسایی غیرمبهم تعریف کند که بتوان به کمک آن، تمام داده‌های گزارش شده مربوط به فرد را با هم انطباق داد؛
- اسپانسر وظیفه دارد تا از اعمال تمامی الزامات ذکر شده در این راهنما، برای تعیین وظایف و انعقاد قراردادها اطمینان حاصل کند.

وظایف محقق در بخش مدیریت داده الکترونیکی نیز شامل موارد زیر است:

- مطالعه مستندات آموزشی و اطمینان از کاربری صحیح سامانه نرم افزار، قبل از شروع عملیاتی مطالعه؛
- نگهداری ایمن داده‌های سایت در محل مناسب، حفظ ایمن کامپیوتر/لپ‌تاپ و کنترل دسترسی فیزیکی؛
- نگهداری کد کاربری، رمز ورود و امضای الکترونیکی به صورت ایمن و منطبق بر پروتکل و ضوابط مطالعه، به طوری که افراد غیرمجاز نتوانند با آن کد به سامانه نرم افزار وارد شوند یا تغییری در داده‌ها ایجاد نمایند؛
- پشتیبان‌گیری دوره‌ای با کمک اسپانسر (بر اساس دستورالعمل پروتکل و ضوابط) از داده‌هایی که توسط تیم تحقیق، وارد سامانه الکترونیکی مطالعه می‌شود؛
- دقت کافی در ورود داده‌ها در مدت زمان مجاز و با کیفیت و صحت منطبق با پروتکل مصوب؛
- همکاری با پایشگر/بازرس به منظور پایش/بازرسی برخط یا حضوری؛
- همکاری در انجام فرایند تأیید داده‌ها (SDV) بر اساس پروتکل و ضوابط؛
- نگهداری و بایگانی نسخه نهایی و نسخ پشتیبان داده‌های سایت و سایر مستندات ضروری بر اساس پروتکل مطالعه، ضوابط مصوب و راهنماهای اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل.

۷- آموزش و گواهی

محقق و تمام اعضای تیم تحقیق باید آموزش‌های لازم را برای انجام درست وظایف خود در کارآزمایی دریافت نمایند. برخی موارد مانند شرکت در دوره GCP در تمامی مطالعات یکسان و الزامی است. اما با توجه به هر مطالعه و ابزارها و سامانه مورد استفاده در آن، مجموعه‌ای از آموزش‌های اختصاصی هر مطالعه نیز باید به اعضای تیم تحقیق ارائه شده و گواهی و مستندات آن حفظ شود.

۸- الزامات سامانه‌های الکترونیکی در مطالعات چندمرکزی

الزامات استفاده از سامانه‌های الکترونیک در مطالعات چندمرکزی، مشابه مطالعات تک مرکزی بوده و تمامی قواعد ذکر شده در این راهنما در خصوص آن‌ها نیز صادق است. مواردی چون سطح دسترسی ویژه

هر سایت، استقلال هر سایت، عدم ارتباط سایت‌ها با یکدیگر، مسئولیت محقق هر سایت در محدوده همان سایت، عدم اجازه دسترسی به داده‌های سایت‌های دیگر و ... باید در خصوص مطالعات چندمرکزی به طور واضح در پروتکل تبیین شود.

محققین سایت‌های مختلف، باید آموزش و دستورالعمل‌های کافی برای پایبندی کامل به پروتکل را دریافت نمایند تا استانداردهای اجرا شده در تمام مطالعه، یکسان باشد و یکپارچگی مطالعه حفظ شود. پیش از آغاز مطالعه باید تبیین شود که مسئولیت هماهنگی بین محققان و اعضای مطالعه در سایت‌های مختلف مطالعه، به عهده چه کسی است. همچنین اسپانسر موظف است تا از تمام اعضای تیم مطالعه تعهد دریافت نماید که امکان دسترسی کامل و مستقیم به اطلاعات، اسناد و گزارشات مربوط به کارآزمایی در سایت‌های مختلف را فراهم نمایند تا انجام پایش بازرسی توسط اسپانسر و مراجع نظارتی به راحتی صورت پذیرد.

۹- نظارت سازمان غذا و دارو بر سامانه‌های الکترونیکی کارآزمایی بالینی

۹-۱- اخذ گواهی تأیید نرم‌افزارهای مورد استفاده در مطالعه از مراجع ذی صلاح

تمامی نرم‌افزارهایی که در کارآزمایی بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند، باید دارای ویژگی‌ها و استانداردهای مشخصی باشند که به تأیید مراجع مورد اعتماد سازمان غذا و دارو رسیده‌اند. مراجع مورد اعتماد سازمان غذا و دارو باید صلاحیت و کفایت این نرم‌افزارها را احراز نموده و برای استفاده عملیاتی آن در کارآزمایی بالینی، گواهی نامه تأیید صادر نمایند.

به طور کلی، سامانه مورد استفاده در کارآزمایی بالینی باید بتواند موارد ذکر شده در پروتکل را به طور دقیق اجرا کند، فضای مشخصی برای ثبت اطلاعات اضافی توسط محقق در آن پیش‌بینی شده و در دسترس باشد و با توجه به پروتکل و اصلاحیه‌های پروتکل، اعتبارسنجی شود. سوابق اعتبارسنجی سامانه باید نگهداری و در پایش‌ها و بازرسی‌ها ارائه شود. این سوابق شامل پایبندی به الزامات پروتکل مصوب و الزامات مرجع نظارتی، اعتبارسنجی طراحی و نصب سیستم و تست‌های مربوطه (تست پذیرش کاربر^۱ (UAT)، تست نصب^۲ و تست عملیات و اجرای سامانه)، اعتبارسنجی دسترسی‌ها و امنیت سامانه (سطوح دسترسی تعریف شده برای کاربران، حفظ کور بودن مطالعه و ...)، سوابق و مستندات مربوط به آموزش سامانه به کاربران مختلف و آزادسازی کنترل شده داده‌ها (نحوه دسترسی به داده، در دسترس قرار گرفتن داده مد نظر بدون نیاز به آزادسازی تمام داده‌ها و ...) است. استانداردها و ویژگی‌های نرم‌افزارهای مورد استفاده در کارآزمایی‌های بالینی مورد تأیید سازمان غذا و دارو در سند جداگانه‌ای تدوین و ارائه خواهد شد.

۱ تست پذیرش کاربر توسط کاربر نهایی سامانه انجام می‌شود و دو هدف اصلی دارد: اول، اطمینان از اینکه سیستم اجراسازی شده، نیازمندی‌های مطالعه و الزامات پروتکل را برآورده می‌کند. دوم، اطمینان از سهولت کاربری سیستم نرم‌افزاری در شرایط واقعی و هنگام اجرای مطالعه است، به طوری که کاربران سامانه الکترونیکی با توانایی‌ها، شرایط و فشار کاری متفاوت و در نقش‌های متنوع بتوانند به خوبی از عهده کار با سامانه الکترونیکی برآیند.

۲ این تست توسط طراح سیستم انجام می‌شود و آخرین مرحله پیش از مواجهه کاربر نهایی با سیستم است. در این آزمون، نصب و عملکرد سیستم ارزیابی می‌شود.

۹-۲- امکان دسترسی برخط رگولاتوری به سامانه‌های مورد استفاده برای Remote Inspection

در راستای وظایف نظارتی سازمان غذا و دارو، باید امکان دسترسی برخط اداره کل دارو به سامانه الکترونیکی مورد استفاده در مطالعه فراهم باشد تا نظارت از راه دور (Remote Inspection) بر فرایندهای مطالعه صورت گیرد. برای این منظور، مجریان طرح شامل اسپانسر و واحد مدیریت داده کارآزمایی بالینی، باید هنگام اخذ CTA مطالعه، دسترسی برخط به سامانه الکترونیکی را در اختیار اداره کل دارو قرار دهند (به عنوان مثال: کد کاربری و رمز ورود به تعداد کافی و با سطح دسترسی به عنوان پایشگر/بازرس). همچنین سایر مستندات ضروری برای کاربری سامانه مانند پلان مدیریت داده و به‌ویژه راهنمای کاربری سامانه ویژه پایشگر/بازرس باید تدوین شده و همراه پروتکل مطالعه به اداره کل دارو ارسال شود. سازمان غذا و دارو باید در تمامی طی مدت اجرای مطالعه، دسترسی مداوم و بدون وقفه به سرور اصلی مطالعه داشته باشد و این دسترسی باید از پیش از ورود اولین داده تا پس از ورود آخرین داده برقرار باشد. همچنین امکان رهگیری تمامی داده‌های وارد شده به سامانه الکترونیکی، از لحظه اول ثبت و تغییرات احتمالی تا تأیید نهایی باید فراهم باشد.

۹-۳- پشتیبان‌گیری و ارسال دوره‌ای فایل داده‌ها

محقق موظف است تا بر اساس پروتکل و ضوابط تأیید شده آن توسط سازمان غذا و دارو، از تمامی داده‌ها و مستندات مطالعه به صورت دوره‌ای، نسخه پشتیبان (Back-up) تهیه و آن‌ها را نگهداری نماید. پشتیبان‌گیری دوره‌ای باید در فرمت نرم‌افزاری مناسب و قابل آنالیز آماری باشد (به عنوان نمونه در فرمت اکسل، SPSS و ...) و به گونه‌ای تهیه شود تا فایل بانک داده‌های آماری به سهولت با فرم ثبت اطلاعات آزمودنی قابل انطباق باشد. برای این منظور باید یک راهنمای فایل داده‌ها تدوین شده و در آن متغیرهای بانک داده‌ها با آیتم‌های CRF انطباق داده شود. بنا بر صلاحدید مرجع نظارتی ممکن است، از محقق خواسته شود تا نسخه‌های پشتیبان خود را روی «پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو» (رجوع شود به بخش ۹-۴) به صورت دوره‌ای بارگذاری نماید. همچنین ممکن است، در بازرسی‌های GCP از محقق خواسته شود تا نسخه‌های پشتیبان خود را ارائه نماید.

۹-۴- پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو

با توجه به لزوم نظارت بر کارآزمایی بالینی توسط اداره کل دارو، تمامی داده‌ها و مستندات مربوط به مطالعات بالینی (الکترونیکی و کاغذی) باید در «پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو» که به این منظور طراحی خواهد شد، منتقل/بارگذاری شده و از این طریق در دسترس باشند. در هر مطالعه بسته به درخواست اداره کل دارو به عنوان مرجع نظارتی، جداول یا متغیرهای مدنظر برای انتقال به

پایگاه، مشخص خواهند شد. داده‌های مرتبط با eCRF، رضایت آگاهانه الکترونیک (eIC) و نسخه‌های کپی از داده‌ها که به تأیید محقق رسیده، از مهم‌ترین مواردی است که باید روی پایگاه بارگذاری شوند. ورودی این فرایند به دو صورت خواهد بود:

- مستندات و داده‌های به دست آمده از مطالعه که به صورت کاغذی ثبت شده‌اند، در قالب تکمیل فرم الکترونیکی وارد این پایگاه می‌شوند.

- مستندات و داده‌های به دست آمده از مطالعه که به روش الکترونیکی ثبت شده‌اند، به صورت مستقیم و وب‌سرویس به سرور این پایگاه منتقل می‌شوند (تعامل سیستم با سیستم).

این فرایند در واقع کپی کردن داده‌ها از سرور اصلی مطالعه - که در اختیار اسپانسر یا محقق است - به پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و داروست که به اصطلاح به آن 'Data Replication' گفته می‌شود. در نتیجه این فرایند، امکان مشاهده اطلاعات کارآزمایی‌های بالینی و تطبیق آن با نتایج نظارت‌های فیزیکی و گزارشات مطالعه فراهم می‌گردد و تأیید روند مطالعه، توقف مطالعه یا هر گونه اقدام نظارتی دیگر در صورت لزوم، تسهیل و میسر خواهد شد. علاوه بر این از دسترسی انحصاری اسپانسر به داده‌های مطالعه پیش‌گیری می‌شود (همان‌طور که در بخش ۳-۲ اشاره شد، عدم دسترسی انحصاری اسپانسر به داده‌ها از الزامات مهم رگولاتوری در استفاده از داده‌های اصلی است). راهنمای مربوط به نحوه بارگذاری اطلاعات مربوط به کارآزمایی‌های بالینی در پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو، در سند جداگانه‌ای ارائه خواهد شد.

۹-۵- چک‌لیست بازرسی‌های GCP

یکی دیگر از روش‌های نظارت سازمان غذا و دارو بر روند مطالعه، انجام بازرسی‌های حضوری در سایت انجام مطالعه و ارزیابی موارد مندرج در چک‌لیست بازرسی است. بازرس سازمان غذا و دارو می‌تواند در بازرسی‌های GCP هر گونه سؤال و درخواستی خارج از چک‌لیست موجود را مطرح نماید. اسپانسر و محقق نیز موظف هستند تا در راستای پاسخ‌دهی به موارد مطرح شده توسط وی، همکاری لازم را به عمل آورند. همچنین انتظار داریم، محقق مطالعه، از چگونگی تحقق الزامات مد نظر و نقش خود و سایر اعضای تیم در این خصوص، آگاه باشد.

برخی از موارد کلی بازرسی در سامانه‌های الکترونیکی یا کاغذی مشترک است و کماکان پابرجاست. اما در سامانه‌های الکترونیکی برخی موارد به صورت برخط و برخی به صورت حضوری انجام می‌شود. نمونه چک‌لیست ارزیابی سامانه‌های الکترونیک در بازرسی GCP در پیوست ۲ این راهنما آمده است.

۱ ایجاد یک کپی دقیق از داده‌های کارآزمایی بالینی که امکان دسترسی به داده‌ها را از هر جای کشور برای مرجع نظارتی فراهم می‌نماید.

پیوست شماره ۱

تفسیر ویژگی‌های ALOCA و ALCOA-plus

در بخش ۳ این راهنما به ویژگی‌های داده‌های اصلی (Source data) اشاره شد که به اختصار به آن‌ها ALOCA و/یا ALCOA - plus نیز گفته می‌شود. توضیحات بیشتر در خصوص هر یک از این ویژگی‌ها در این پیوست آمده است:

۱- قابل انتساب (Attributable): مرجع داده‌ها باید مشخص باشد. اگر داده به صورت اتوماتیک توسط دستگاه‌ها (مانند دماسنج و ...) ضبط شده باشد، ID دستگاه باید همراه داده‌ها ثبت شود. اگر داده به صورت پرینت شده یا دستی ثبت شده است، مسئول ثبت/پرینت داده، باید آن را امضا کرده و تاریخ آن را درج نماید. به عبارت دیگر، باید مشخص باشد که داده‌ها توسط چه کسی یا چه دستگاهی ثبت یا تغییر داده شده است.

۲- دقیق و خوانا (Legible): دست‌نوشته‌ها و پرینت‌ها باید خوانا و واضح و در قالب یک زبان قابل قبول برای مراجع نظارتی باشند. همچنین داده‌های الکترونیکی باید قابل فهم برای انسان باشند (زبان ماشین، داده‌های رمزنگاری شده و ... قابل قبول نمی‌باشند).

۳- ثبت در همان لحظه اخذ (Contemporaneous): در مشاهده داده و ثبت آن نباید فاصله وجود داشته باشد. اگر تأخیری در این خصوص وجود دارد، باید عنوان شده و دلیل آن نیز ذکر شود. در مستندات کاغذی، ثبت تاریخ برای نشان دادن زمان ضبط داده کفایت می‌کند. اما در خصوص داده‌های حساس به زمان، مراحل فرایندهای مهم و مستنداتی که به صورت دسته‌ای ضبط می‌شوند، عنوان کردن زمان علاوه بر تاریخ، ضروری است.

۴- اصالت (Original): داده‌ها باید در ابزار دائمی و مستندات رسمی ثبت شوند و در قالب اولیه خود حفظ شوند. داده‌ها نباید ابتدا به صورت پیش‌نویس ثبت شده و سپس در مستندات رسمی و استاندارد رونویسی شود. اولین ثبت داده باید در مستندات رسمی و استاندارد (GxP Records) بوده و به خوبی نگهداری شوند. اگر طی نقل و انتقال داده‌ها، فرمت اصلی داده دچار تغییر شد، دلیل آن باید ثبت و توجیه شود.

۵- صحت و دقت (Accurate): داده‌ها باید به درستی و با صداقت ثبت شوند. اگر داده‌ها به صورت دستی ثبت می‌شوند، واحد آن باید به دقت مشخص گردد. اگر داده به صورت خودکار ضبط می‌شود یا به صورت مستقیم وارد سامانه می‌شود، دستگاه‌ها و ابزار باید کالیبره و اعتبارسنجی شوند. در خصوص ثبت دستی داده‌های حساس و مهم، باید یک ارزیابی مجدد یا مکانیسمی برای اطمینان از صحت داده‌ها وجود داشته باشد.

۶- کامل (Complete): تمام اطلاعات مرتبط با ثبت داده شامل تمامی تغییرات اصلاحات، خوانش مجدد، ابرداشته‌ها و خطاهای مرتبط با جمع‌آوری داده، باید ثبت و نگهداری شود. برای اطمینان از ثبت تمام داده‌ها و ابرداشته‌ها، بررسی‌های دستی، روش‌های تأیید خودکار یا اعتبارسنجی باید صورت

- پذیرد. تمام اطلاعات مربوط به مراحل فرایندهای مهم و حساس در اقدامات مختلف، باید ثبت شوند.
- ۷- یکسان و ثابت (Consistent): داده باید از تغییرات غیرمجاز مصون باشد و محتوا و معنای آن طی چرخه‌های مختلف داده، ثابت باشد. داده‌ها ممکن است، به ابزار یا سیستم‌های مختلف منتقل شوند (مثلاً تبدیل داده‌ها از کاغذی به الکترونیکی)، اما محتوا و ماهیت آن نباید دچار تغییر شود. در مراحل مختلف فرایندهای حساس و مهم، داده‌ها باید با فعالیت‌ها/رخداد‌های متوالی مد نظر یکپارچگی داشته باشند. در داده‌های الکترونیکی اگر نمونه‌های مختلفی از یک داده وجود دارد، همه باید با یکدیگر هم خوانی داشته باشند.
- ۸- قابل نگهداری و ماندگار (Enduring): داده‌ها باید تا زمانی که توسط مراجع نظارتی تعیین شده است، نگهداری شوند. داده‌های کاغذی و الکترونیکی باید به روش‌هایی که از تخریب یا گم شدن مصون باشند، ذخیره شوند. داده‌های الکترونیکی همچنین باید از تخریب نرم‌افزاری/سخت‌افزاری محافظت شوند.
- ۹- قابل دسترسی در مواقع نیاز (Available): داده‌ها باید برای ارزیابی مراجع نظارتی در دوره حفظ و نگهداری آن، در دسترس باشند. در خصوص داده‌های الکترونیک باید امکان مشاهده و ارزیابی آن وجود داشته باشد. همچنین باید امکان تهیه کپی الکترونیکی معتبر از آن‌ها در صورت لزوم وجود داشته باشد. در مورد شرکت‌های طرف قرارداد اسپانسر (CRO) که وظیفه ذخیره مستندات را به عهده دارند، باید امکان بازرسی وجود داشته باشد.

پیوست شماره ۲

چک‌لیست ارزیابی سامانه‌های الکترونیک در بازرسی GCP

در کارآزمایی‌های بالینی که در آن‌ها از سامانه‌های الکترونیکی و سیستم‌های مبتنی بر فناوری اطلاعات (IT) استفاده می‌شود، علاوه بر چک‌لیست معمول بازرسی‌های GCP (راهنمای کد ۱۵-CT-G)، چک‌لیست حاضر نیز توسط بارزس/پایشگر تکمیل می‌شود:

الف) وجود مستندات زیر در سایت انجام مطالعه:

مستندات مربوط به پشتیبان‌گیری / Back-up دوره‌ای	بلی ... خیر ...	توضیحات:
SOP مناسب برای کار با ابزارهای الکترونیکی برای تیم تحقیق و آزمودنی	بلی ... خیر ...	توضیحات:
مستندات آموزشی سامانه و فایل راهنما که در اختیار محقق قرار داشته باشد	بلی ... خیر ...	توضیحات:

توضیحات:	بلی ... خیر ...	۴) راهنمای تکمیل eCRF که در اختیار محقق و تیم تحقیق قرار داشته باشد
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۵) مستندات مربوط به احراز هویت، پیش از تخصیص کد کاربری و رمز عبور به کاربران
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۶) مستندات مربوط به اعتبارسنجی شرکت ارائه‌دهنده خدمات سرور توسط اسپانسر
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۷) سوابق طراحی و نصب سیستم و تست‌های مربوطه (تست پذیرش کاربر، تست نصب و تست عملیات و اجرای سامانه)
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۸) سوابق اعتبارسنجی آزادسازی کنترل‌شده داده‌ها (نحوه دسترسی به داده و در دسترس قرارگرفتن داده مد نظر بدون نیاز به آزادسازی تمام داده‌ها)
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۹) مستندات مربوط به تأیید داده‌های اصلی (SDV)
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۱۰) لیست افراد مجاز در مطالعه برای ایجاد تغییر در داده‌ها
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۱۱) مستندات مربوط به انتقال داده‌ها میان ذی‌نفعان

ب) هم‌خوانی موارد زیر با پروتکل مصوب و ابزارهای نظارتی سازمان غذا و دارو:

توضیحات:	بلی ... خیر ...	۱) آیا میزان پابندی محقق و همکاران به پروتکل تصویب شده سازمان غذا و دارو، مطلوب است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۲) آیا پشتیبان‌گیری / Back-up دوره‌ای توسط محقق اصلی براساس پروتکل تصویب شده، صورت می‌گیرد؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۳) آیا داده‌های پشتیبان محقق با داده‌های موجود در پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو، هم‌خوانی دارد؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۴) آیا روش ابزار ثبت داده‌ها مطابق آنچه در پروتکل عنوان شده، است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۵) آیا فرایند کپی‌گرفتن از داده‌ها و برابر اصل کردن آن‌ها، مطابق آنچه در پروتکل ذکر شده، اجرا می‌شود؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۶) آیا داده‌های محقق در سایت با داده‌های اصلی موجود (مانند نتایج آزمایشات آزمودنی) هم‌خوانی دارد؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۷) آیا داده‌های اصلی مطالعه، ویژگی‌های مد نظر را دارند؟ (دقیق، خوانا، کامل، شناسنامه‌دار، مربوط به بازه زمانی مطالعه، تکرارپذیر، دارای قابلیت اخیر نگهداری و حسب لزوم در دسترس)
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۸) آیا کور بودن اسناد و داده‌های الکترونیکی مطالعه، مطابق پروتکل حفظ شده است؟

ج) محقق، تیم تحقیق و اسپانسر:

توضیحات:	بلی ... خیر ...	۱) آیا پزشکان تیم تحقیق برای تهیه نسخه‌های پشتیبان، به صورت دوره‌ای آموزش دیده‌اند؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۲) آیا محقق مطالعه، نسخه معتبری از داده‌ها را در اختیار دارد؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۳) نظر کاربران سامانه در مورد نرم افزار الکترونیکی و سختی سهولت کار با آن چگونه است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۴) آیا شیوه نگهداری رمز ورود و کد کاربری توسط محقق و وضعیت ایمنی آن، مورد تأیید است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۵) آیا دسترسی به سامانه برای پرسنل سایت به سهولت انجام می‌شود؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۶) آیا پرسنل سایت، آموزش کافی برای کار با سامانه الکترونیکی دریافت کرده است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۷) آیا محقق به تمامی داده‌های اصلی مطالعه یا یک نسخه کپی دقیق آن‌ها، دسترسی دارد؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۸) نحوه دسترسی اسپانسر به داده‌ها چگونه است؟ آیا اسپانسر کنترل انحصاری بر داده‌ها دارد؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۹) پژوهشگر آگاهی کامل در خصوص وظایف خود و تیم تحقیق و توانایی پاسخ‌گویی به سؤالات را دارد؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۱۰) آیا با وجود شرکت ثالث، دسترسی و کنترل محقق بر داده‌های مطالعه کافی و مطلوب است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۱۱) نحوه ارتباط سایت‌های مختلف مطالعه با یکدیگر چگونه است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۱۲) آیا تیم مطالعه همکاری لازم را با پایشگر/بازرس دارد؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۱۳) آیا امکان بازرسی از شرکت ارائه‌دهنده خدمات سرور، برای سازمان غذا و دارو وجود دارد؟

د) محل نگهداری و امنیت داده‌ها:

توضیحات:	بلی ... خیر ...	۱) آیا محل نگهداری سرور مطالعه مطلوب است و الزامات اتاق سرور در آن رعایت شده است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۲) آیا امنیت محل ثبت داده‌ها در سایت مناسب است و ابزارهای مورد استفاده (مانند کامپیوتر/لپ‌تاپ) از نظر فیزیکی در محل امنی قرار دارد؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۳) آیا وضعیت آنتی‌ویروس روی سامانه مطلوب است؟

توضیحات:	بلی ... خیر ...	۴) آیا پهنای باند اینترنت برای انجام امور مطالعه، مناسب است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۵) آیا محدودیت دسترسی برای افراد مختلف به‌خوبی اجرا می‌شود؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۶) آیا کاربران مختلف، امکان دسترسی به حساب کاربری دیگری را دارند؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۷) در صورت ضرورت استفاده از امضای الکترونیکی یک کاربر توسط دیگران، چه مکانیسم‌های امنیتی در نظر گرفته شده است؟

ه) تغییر، انتقال، بازیابی و کپی کردن داده‌ها:

توضیحات:	بلی ... خیر ...	۱) آیا تغییرات ایجاد شده در داده‌ها به‌درستی و با جزئیات ثبت شده است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۲) امکان مقایسه داده‌های تغییر یافته با نسخه اولیه، وجود دارد؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۳) آیا محقق در روند تغییرات ایجاد شده بوده و این تغییرات با نظارت و تأیید وی صورت گرفته است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۴) در صورت ایجاد تغییر در نسخه نهایی داده‌ها، آیا مستندات مربوط به شکستن قفل تهیه شده و به تأیید محقق رسیده است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۵) آیا از تمامی داده‌های اصلی مطالعه، کپی دقیق تهیه شده است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۶) آیا کپی‌های تهیه شده به تأیید محقق مطالعه رسیده است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۷) آیا کپی‌های ایجاد شده، کامل و حاوی تمامی جزئیات نسخه اصلی است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۸) آیا امکان بازیابی سریع داده‌های ذخیره شده، وجود دارد؟

و) فرایند اخذ رضایت آگاهانه (eIC):

توضیحات:	بلی ... خیر ...	۱) آیا اطلاعات ارائه شده به آزمودنی‌ها، مطابق پروتکل و آنچه است که به اداره کل دارو ارسال شده است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۲) آیا راه‌های ارتباطی که برای ارتباط آزمودنی‌ها با تیم تحقیق در پروتکل تعریف شده (شماره تماس، پیام الکترونیک، ویدئو کنفرانس و ...)، فعال و پاسخگو هستند؟

توضیحات:	بلی ... خیر ...	۳) آیا فرد/افرادی که مسئولیت اخذ رضایت آگاهانه از سوی محقق به آن‌ها محمول شده، آگاهی و توانایی لازم را برای انجام این کار، مطابق پروتکل مصوب دارند؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۴) آیا دسترسی به محتواها و ابزارهای اطلاع‌رسانی به آزمودنی، برای افرادی که فرایند اخذ رضایت آگاهانه برای آن‌ها به صورت Remote انجام می‌شود، فراهم است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۵) آیا یافته‌های جدید مهم که در طی تحقیق ایجاد می‌شوند و ممکن است، بر تمایل آزمودنی به ادامه شرکت در مطالعه تأثیر بگذارند، به اطلاع آزمودنی‌ها رسیده است و مستندات آن موجود است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۶) آیا مستندات مربوط به احراز هویت آزمودنی‌هایی که از امضای الکترونیکی استفاده می‌کنند، موجود است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۷) آیا مکانیسمی که برای اخذ رضایت آزمودنی به صورت امضای الکترونیکی اجرا می‌شود، مطابق آنچه است که در پروتکل مطرح شده است؟
توضیحات:	بلی ... خیر ...	۸) آیا اطلاعات ارسال شده به پایگاه ثبت داده‌ها و مستندات کارآزمایی‌های بالینی سازمان غذا و دارو، از جمله تعداد و مشخصات بیماران، با اطلاعات موجود در سایت مطالعه هم‌خوانی دارد؟

راهنمای ملی مطالعات غیربالینی در
فراورده‌های بیولوژیک
(واکسن - بیوتکنولوژی دارویی)
(GUI-DPNA-BIO-002)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۸



مقدمه

تحقیقات اخیر در زمینه بیوتکنولوژی و ایمونولوژی پایه، به تولید واکسن‌ها و فراورده‌های بیوتکنولوژی دارویی جدید منجر شده است که پیچیدگی و جدید بودن این محصولات، نگرانی‌های علمی و چالش‌های رگولاتوری را ایجاد می‌نماید زیرا اغلب معیارهای سنجش سلامت و پوتنسی و معیارهای کیفی ویژه محصول جدید تعریف نشده‌اند.

مطالعات غیربالینی نقش مهمی در ارزیابی قبل از ثبت این فراورده‌ها دارد. آزمایشات غیربالینی پیش‌نیاز ورود به مطالعه بالینی است و شامل کلیه مراحل آزمایش، مشخصه‌سازی، اثبات ادعا، مطالعه ایمونوژنیسیته و سلامت در حیوان قبل از شروع مطالعه در انسان است و به بیانی دیگر مطالعه غیربالینی به کلیه آزمایشات *In vivo* و *In vitro* که قبل و در حین مطالعه بالینی یک فراورده انجام می‌شود، اطلاق می‌گردد.

نیاز و محدوده آزمون‌های غیربالینی به ماهیت فراورده مورد بررسی بستگی دارد. به طور مثال فراورده‌ای که هیچ سابقه مطالعات حیوانی یا انسانی ندارد، مطالعات غیربالینی وسیع‌تری نسبت به آن‌هایی که قبلاً ثبت شده و در انسان مصرف شده‌اند، خواهد داشت. در برخی موارد انجام مطالعه غیربالینی قبل از شروع مطالعه فاز یک بالینی لازم نیست، به عنوان مثال در موارد انتقال تکنولوژی، در صورتی که اطلاعات فراورده اولیه در دست باشد، داده‌های مطالعه غیربالینی Bridging (مانند مطالعات فیزیوشیمیایی، مشخصه‌سازی و مطالعات *In vivo* مختصر) به عنوان پایه‌ای برای مطالعات آتی پذیرفتنی خواهد بود.

هدف و محدوده کاربرد

هدف از تدوین این سند، ارائه راهنمایی مشترک برای تهیه پروتکل و انجام مطالعه غیربالینی حیوانی توسط سازندگان و نیز ارزیابی گزارشات مطالعات غیربالینی، به عنوان بخشی از فرایند ثبت در اداره کل دارو سازمان غذا و داروست. کاربرد این سند در بررسی ثبت و تغییرات پس از ثبت واکسن‌ها و فراورده‌های بیوتکنولوژی دارویی در اداره کل داروست. این راهنما باید همراه «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی» و «راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات، روی حیوانات آزمایشگاهی» ابلاغی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سایر راهنماهای مربوطه مورد استفاده قرار گیرد.

تعاریف

واکسیناسیون یادآور (Booster Vaccination):

برای بهبود پاسخ ایمنی و ایجاد حفاظت درازمدت، بعد از واکسیناسیون اولیه در یک دوره زمانی معین، مجدداً واکسیناسیون انجام می‌گیرد.

مشخصه‌سازی (Characterization) :

در طراحی و تفسیر مطالعات غیربالینی به دلیل ماهیت بیولوژیک مواد آغازین، روش تولید و روش‌های آزمون باید مشخصه‌سازی شوند.

ادجوانت‌ها (Adjuvants):

ادجوانت‌ها ممکن است، در فرمولاسیون واکسن به کار رفته یا همراه آن تجویز شوند، تا پاسخ ایمنی به یک آنتی‌ژن خاص را افزایش دهند. ادجوانت مورد استفاده در صورت وجود در فارماکوپه، باید با آن مطابقت داشته و سمیت غیرقابل قبول نداشته باشد.

واکسن ترکیبی (Combination Vaccine):

واکسنی متشکل از دو یا چند آنتی‌ژن است که در زمان تولید یا قبل از مصرف با هم مخلوط شده‌اند. این واکسن ممکن است، در برابر چند بیماری یا در برابر یک بیماری ناشی از سویه‌های مختلف و سروتایپ‌های ارگانیسم‌های مشابه، حفاظت ایجاد کند.

اصول بهینه مطالعه بالینی (Good Clinical Practice) (GCP):

استاندارد اجرای مطالعات بالینی که شامل طراحی، اجرا، نظارت، خاتمه، بازرسی، تجزیه و تحلیل، گزارش و مستندسازی و آرشیو اطلاعات است و تضمین می‌کند که مطالعات از نظر علمی و اخلاقی صحیح بوده و ویژگی‌های بالینی (تشخیص، درمان یا پیشگیری) در محصول دارویی تحت بررسی قرار گرفته و مستند می‌شوند.

اصول بهینه آزمایشگاهی (Good Laboratory Practice) (GLP):

سیستم کیفیت مربوط به شرایطی که تحت آن، مطالعات غیربالینی و ایمنی محیطی برنامه‌ریزی، اجرا، پایش، ثبت، آرشیو و گزارش می‌شود. اصول GLP به عنوان مجموعه‌ای از ضوابط برای اطمینان از کیفیت، اعتبار، یکنواختی مطالعه، گزارش نتایج و ارزیابی داده‌هاست.

اصول بهینه تولید (Good Manufacturing Practice) (GMP):

قسمتی از تضمین کیفیت است که تضمین می‌کند، محصولات به طور یکنواخت تولید و با توجه به استانداردهای کیفیت کنترل شده‌اند.

ارزیابی غیربالینی واکسن (Nonclinical Evaluation of Vaccine):

همه تست‌های In vivo و In vitro است که قبل و در طی توسعه بالینی واکسن انجام می‌گیرد. سمیت بالقوه واکسن نه فقط قبل از شروع آزمایشات انسانی بلکه در طی توسعه واکسن نیز باید بررسی شود.

پوتنسی (Potency):

روشی است که به وسیله آن، فعالیت بیولوژیک محصول با استفاده از یک روش تعیین مقدار مناسب، بر اساس ویژگی‌ها و خواص بیولوژیک مربوط به محصول، اندازه‌گیری می‌شود.

ارزیابی پیش‌بالینی واکسن (Preclinical Evaluation of Vaccine):

همه تست‌های In vivo, In vitro انجام گرفته در قبل از انجام اولین مطالعه، روی انسان است که پیش‌نیاز شروع مطالعات بالینی است و شامل مشخصه‌سازی تولید، اثبات ادعا، مطالعات ایمونوژنیسیته و مطالعه ایمنی، روی حیوانات مورد مطالعه است.

مطالعه سمیت پیش‌بالینی (Preclinical Toxicity Study):

مطالعه طراحی شده با هدف اولیه نشان دادن ایمنی و تحمل واکسن است. طراحی مطالعه سمیت پیش‌بالینی باید با معیارهای ذکر شده در بخش طراحی مطالعه مورد نظر در کارآزمایی بالینی، مطابقت داشته باشد. مطالعات سمیت پیش‌بالینی باید در حدی باشد که اثرات سمی احتمالی واکسن را شناسایی و مشخص کند تا محقق به این نتیجه برسد که واکسن برای ورود به تحقیقات بالینی به حد کافی سالم است.

مدل حیوانی مناسب (Relevant Animal Model):

مدلی است که پاسخ ایمنی مشابه را با پاسخ ایمنی که از انسان بعد از واکسیناسیون انتظار داریم، ایجاد می‌کند. در حالت ایده‌آل گونه انتخاب شده، باید به ارگانیسم‌های بیماری‌زا یا سموم در معرض حساس باشند.

روش تجویز (Route of Administration):

روشی است که به وسیله آن، واکسن به میزبان داده می‌شود. راه‌های احتمالی تجویز فراورده شامل وریدی، عضلانی، زیرجلدی، داخل جلدی، دهانی، داخل بینی، واژینال، رکتال و ... است.

کلیات

با توجه به ماهیت فراورده‌های بیولوژیک، انجام مطالعه غیربالینی برای ثبت و اخذ مجوز ورود به بازار کلیه واکسن‌ها و فراورده‌های بیوتکنولوژی دارویی به جز مواردی که در این سند مستثنا شده‌اند، الزامی است. گزارش مطالعه باید در الگوی CTD به هنگام ثبت فراورده ارائه شود. انجام مطالعه باید بر اساس پروتکل و مطابق موارد درخواستی در این سند، صورت پذیرد و در صورت عدم انجام هر بخش، توجیه کافی ارائه شود. مطالعه باید در مرکز معتبر صورت گرفته و گزارش مطالعه همراه با نتایج عددی و جداول و محاسبات آماری مرتبط ارائه شود لذا بدون ارائه و تأیید نتایج مطالعه غیربالینی، شروع مطالعه روی نمونه انسانی مجاز نمی‌باشد. اهداف مطالعات غیربالینی، تعریف اثرات فارماکولوژیکی و سم‌شناسی نه فقط در آغاز مطالعات انسانی، بلکه در کل دوره مطالعه بالینی است. گاهی انجام ارزیابی غیربالینی در زمان انجام یک تغییر در فرایند تولید یا تغییر فرمولاسیون فراورده یا برای بررسی سلامت فراورده و به دلیل نگرانی‌های مطرح شده در حین انجام فاز یک یا دو مطالعه بالینی یا نگرانی‌هایی که در ارتباط با فراورده در مقالات مطرح شده است، لازم است. در تمام موارد هنگامی که آزمون سلامت در حیوان انجام می‌شود، باید دلیل کافی برای انجام آن وجود داشته

باشد و مطالعه باید منطبق با ضوابط ملی و بین‌المللی مربوط به حفاظت حیوانات، الزامات ایمنی زیستی (biosafety) و GLP بوده باشد. اگر در برخی شرایط انطباق کامل با اصول GLP امکان‌پذیر نباشد؛ باید دلایل عدم انطباق، مستند گردد. باید توجه داشت که عدم بروز سمیت در مطالعات حیوانی، لزوماً به معنی سلامت در انسان نیست.

مطالعات غیر بالینی واکسن

در طراحی و تفسیر مطالعات غیر بالینی به دلیل ماهیت بیولوژیک مواد آغازین، روش تولید و روش‌های آزمون باید مشخصه‌سازی شوند. علاوه بر آن به دلیل اینکه ارتباط بین خواص فیزیکوشیمیایی و ایمونوژنیسیته و اثربخشی فراورده همیشه کاملاً مشخص نشده است، تعیین خواص بیولوژیک از طریق آزمون Biological assay همیشه باید کامل‌کننده خواص فیزیکوشیمیایی باشد. تعیین روش‌های مناسب آزمایشگاهی برای تعیین مشخصات واکسن با فرمولاسیون و ترکیبات خاص، همراه سلامت و پوتنسی آن، پیش‌نیاز مصرف بالینی هر واکسن جدید علیه باکتری، ویروس یا انگل است.

اثبات یکنواختی تولید و اثبات اینکه محصول با سری ساخت‌های واکسن که در مطالعات بالینی، سالم و ایمونوژن و اثربخش بوده‌اند، تفاوتی ندارد، ضروری است. به این منظور تولیدکننده باید به هر صورت ممکن، سری ساخت‌های مورد استفاده در مطالعات بالینی را مشخصه‌سازی کند و در صورت لزوم برخی از نمونه این سری ساخت‌ها را به عنوان رفرنس، نگهداری نماید.

سری ساخت‌های مورد استفاده در مطالعات غیر بالینی باید کاملاً نماینده فرمولاسیون مورد استفاده در مطالعات بالینی باشند و به‌طور ایده‌آل، مطالعه غیر بالینی باید با همان سری ساخت مورد استفاده در مطالعه بالینی صورت پذیرد. اگر این امر، ممکن نباشد، لازم است که سری ساخت‌های مورد استفاده قابل مقایسه با واکسن استفاده‌شده در مطالعه بالینی، از نظر آزمون‌های فیزیکوشیمیایی، پایداری و فرمولاسیون باشند.

هر گونه تغییر در مراحل توسعه واکسن و اثر آن، روی سلامت، کیفیت و اثربخشی فراورده باید با دقت مد نظر قرار گیرد و همچنین لزوم بررسی‌های غیر بالینی و بالینی بیشتر، مورد توجه قرار گیرد.

تست پوتنسی فعالیت بیولوژیک واکسن را اندازه‌گیری می‌کند ولی لزوماً منعکس‌کننده مکانیسم پیشگیری در انسان نیست. معمولاً نتایج تست پوتنسی برای ارزیابی یکنواختی تولید به کار می‌رود، بدون اینکه اجزای آنتی‌ژنیک دقیقاً شناخته شده باشند. در گذشته مطالعات چالش در حیوانات ایمن شده با واکسن مورد نظر، انجام می‌شد که بعداً به آزمون‌های پوتنسی کنونی تبدیل شدند. در جایی که مدل حیوانی مناسب وجود ندارد، پوتنسی اغلب بر پایه اندازه‌گیری پاسخ ایمنی و معمولاً به روش سرولوژیکی تعیین می‌گردد.

۱- مطالعه ایمونوژنیسیته

مطالعه فارماکودینامیک روی یک واکسن عموماً برای ارزیابی ایمونوژنیسیته انجام می‌شود. همچنین می‌تواند شامل مطالعه فارماکولوژی ادجوانت نیز باشد. علاوه بر این داده‌های ایمونوژنیسیته به دست آمده در مدل حیوانی، در شناخت مشخصه‌های ایمونولوژیکی محصول کمک می‌کند و در انتخاب دوز و راه مصرف و برنامه درمان مورد بررسی در مطالعه بالینی، راهنمایی کننده است. مطالعات غیربالینی ایمنی‌زایی باید پاسخ ایمنی مرتبط، به طور مثال ایمنی همورال یا ایمنی سلولی را در حیوان واکسینه، بررسی کند. بسته به پاسخ ایمنی ایجاد شده، این مطالعات ممکن است، شامل ارزیابی نرخ تغییر آنتی‌بادی (Seroconversion rates)، میانگین هندسی تیتراژ آنتی‌بادی یا ایمنی سلولی در حیوان واکسینه شود. مطالعات غیربالینی حتی الامکان باید برای بررسی پاسخ ایمنی مرتبط، یعنی پاسخ ایمنی عملکردی (functional) که اثر پیشگیری دارد، طراحی شود (مانند آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، فعالیت opsonophagocytic و امثال آن).

این مطالعات همچنین برای بررسی اثر متقابل آنتی‌ژن‌ها یا ویروس‌های زنده طراحی می‌شوند. در یک واکسن که بیش از یک آنتی‌ژن دارد (مانند واکسن پرتوسیس که شامل ۳ الی ۵ پروتئین است)، پاسخ به هر آنتی‌ژن باید بررسی شود. در صورت امکان، مطالعات چالشی پیشگیری با عامل عفونی برای تأیید ارتباط مدل حیوانی باید انجام شود. یکی از نگرانی‌های اولیه در تفسیر داده‌های حاصل از این مطالعات این است که تا چه حد مدل حیوانی نشان‌دهنده بیماری و پاسخ ایمنی در انسان است. باید دانست که مدل‌های حیوانی در بسیاری از موارد به پیش‌بینی ایمونوژنیسیته و اثربخشی در نمونه انسانی قادر نیستند.

۲- مطالعه غیربالینی سمیت

۲-۱- بررسی سمیت پایه

این مطالعه باید در حدی باشد که اثرات احتمالی واکسن را شناسایی و مشخص کند تا محقق به این نتیجه برسد که واکسن برای ورود به تحقیقات بالینی به حد کافی سالم است.

پارامترهایی که در طراحی مطالعات حیوانی سمیت باید مد نظر قرار گیرد، به گونه و نژاد حیوان و دوز و برنامه درمان، راه مصرف واکسن و مدت زمان بررسی نقاط پایانی (به عنوان مثال، زمان نمونه‌گیری برای شیمی بالینی، ارزیابی آنتی‌بادی و نکروپسی) بستگی دارد.

اثرات سمیت بالقوه محصول باید در ارتباط با ارگان هدف، دوز، راه (راه‌های) تماس با بدن، مدت و تواتر تماس و احتمال برگشت‌پذیری ارزیابی شود. سمیت فرمولاسیون واکسن باید در یک مطالعه مجزا و اختصاصی یا در مطالعات سلامت که نقاط پایانی سمیت در آن مطالعه تعریف شده باشد، بررسی شود. مطالعه باید تحمل موضعی را هم بررسی کند. داده‌های مربوط به حیوان که باید در مطالعه سمیت ثبت شود، شامل منبع تهیه حیوان، گونه حیوان مورد نظر، شرایط حیوان خانگی و سلامت حیوان است.

۲-۲- حیوان مورد مطالعه

در مطالعه غیر بالینی معمولاً یک گونه حیوان مورد استفاده قرار می‌گیرد، مگر اینکه مکانیسم ایمنی‌زایی مشخص نباشد که در این صورت از دو الی سه گونه استفاده می‌شود. گونه انتخاب شده باید به میکروارگانیزم بیماری‌زا یا سم بیماری‌زا حساس باشد و پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن واکسن ایجاد کند. هنگامی که تفاوت بین گونه‌ای یا بین نژادی در اثرات فارماکودینامیک فراورده مشاهده شود، لازم است که در مطالعه ایمنی، بیش از یک مطالعه و بیش از یک مدل حیوانی مد نظر قرار گیرد.

۲-۳- دوز مورد استفاده در مطالعه سمیت

دوز مورد استفاده بر اساس پاسخ ایمنی القایی در اثر حداکثر تماس حیوان با واکسن مورد نظر تعیین می‌گردد. معمولاً ارزیابی پاسخ-دوز به عنوان بخشی از مطالعات پایه ارزیابی سمیت، ضروری نیست و نباید دوز سمی را در اندازه‌گیری برآورد کرد ولی می‌توان مطالعه مقدماتی دوز-پاسخ را در رابطه بین دوز و پاسخ ایمنی برای تعیین میزان دوز لازم برای ایجاد حداکثر آنتی‌بادی در حیوان مدل انجام داد. در صورت امکان، بالاترین دوزی (به معنی واقعی) که باید در مطالعات بالینی استفاده شود، باید در مدل حیوانی ارزیابی شود. به هر حال دوز مورد استفاده بسته به حجم تزریق در یک بار تجویز محدود می‌شود. ضمن اینکه منشور حقوق حیوان نیز باید رعایت گردد (بر اساس راهنمای اخلاقی پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی). در چنین مواقعی حجم کلی را می‌توان در بیش از یک سایت تجویز نمود یا دوزی را که از دوز مورد نظر در انسان بیشتر است و در حیوان پاسخ ایمنی القا می‌کند، استفاده و ضریب دوز انسانی و حیوانی را باید محاسبه نمود. تعداد دوز تجویزی به حیوانات تحت آزمون باید برابر یا بیشتر از تعداد دوز مورد نظر در انسان باشد. برای شبیه‌سازی بهتر مصرف بالینی، دوزهای واکسن باید در فواصل زمانی مشخص تجویز شود، نه اینکه بر پایه دوز روزانه باشد. فواصل زمانی مورد استفاده در مطالعه سمیت ممکن است، کوتاه‌تر از مطالعه بالینی انسانی باشد.

۲-۴- راه تجویز

راه تجویز فراورده باید مشابه راه تجویز در مطالعه بالینی باشد. اگر اثر سمیت در مطالعات سلامت با استفاده از یک راه مشخص تجویز، مانند داخل بینی مشاهده شد، مطالعات سمیت بیشتری با استفاده از راه‌های تجویز مختلف مانند داخل وریدی باید انجام شود تا طیف سمیت محصول مشخص شود.

۲-۵- پارامترهای ارزیابی

در مطالعات سمیت باید استعداد فراورده برای ایجاد واکنش‌های التهابی موضعی و اثرات احتمالی روی تخلیه گره‌های لنفاوی، سمیت سیستمیک و نیز اثر روی سیستم ایمنی مد نظر باشد. طیف وسیعی از اطلاعات باید از مطالعات سمیت به دست آید. پارامترهایی که مورد ارزیابی قرار می‌گیرند، شامل:

(۱) مشاهده روزانه بالینی؛

۲) مشاهده وزن هفتگی؛

۳) مشاهده مصرف غذای هفتگی؛

۴) اندازه‌گیری مکرر وزن بدن در هفته اول؛

۵) آنالیز هماتولوژی و فاکتورهای شیمیایی سرم، ۱ الی ۳ روز بعد از تجویز اولین دوز و آخرین دوز و پایان دوره درمان؛

۶) در برخی موارد لازم است که پارامترهای انعقادی، نمونه ادرار و ایمونوگلوبولین‌های سرم نیز بررسی شوند. داده‌های کنترلی نه تنها در زمان درمان بلکه بعد از فاز بهبودی (مثلاً ۲ هفته یا بیشتر پس از آخرین دوز) باید جمع‌آوری گردند تا مقاومت دارویی و تشدید یا برگشت‌پذیری عوارض جانبی احتمالی بررسی شوند؛

۷) نکروسکوپی کامل بافت، زخم‌های ایجاد شده، وزن ارگان؛

۸) مطالعه هیستوپاتولوژی زخم‌ها، به ارگان‌های ایمنی مثل غدد لنفاوی، تیموس، کبد، مغز استخوان و بافت‌های لنفوئیدی و ارگان‌هایی که تزریق انجام می‌شود، باید توجه شود.

۲-۶- تحمل موضعی

تحمل در موضعی که در تماس با آنتی‌ژن واکسن به دلیل راه مصرف خواهد بود و همچنین در موضعی که ناخواسته در معرض قرار می‌گیرند (مانند تماس چشمی با آنروسل هنگام تجویز)، باید اندازه‌گیری شود.

۳- بررسی سمیت اضافی

۳-۱- تحقیقات ایمونولوژیکی ویژه

در بعضی از موارد ممکن است، آنتی‌ژن‌های واکسن مشابه با آنتی‌ژن‌های میزبان باشد و باعث بروز واکنش‌های اتوایمن ناشی از شباهت مولکولی گردد؛ بنابراین، هر آنتی‌ژن واکسن که خصوصیاتش مشابه آنتی‌ژن‌های میزبان است، باید با احتیاط به کار گرفته شود؛ حتی اگر مشخص شده باشد که تشابه مولکولی لزوماً زمینه‌ساز بیماری اتوایمن نیست. در انتخاب حیوان، برای مدل مناسب، دقت زیادی لازم است تا مشکلات فوق را پوشش دهد.

۳-۲- مطالعه سمیت تولید مثل

این مطالعات معمولاً برای واکسن‌های مورد مصرف در دوران کودکی لازم نیستند. ولی اگر جمعیت هدف واکسن زنان حامله یا در سن باروری باشند، باید این مطالعه انجام شود؛ مگر اینکه سازنده بر اساس اصول علمی و یافته‌های بالینی ثابت کند که لزومی برای انجام آن نیست. مدل حیوانی انتخاب شده باید پاسخ ایمنی به واکسن ایجاد کند که معمولاً توسط آنتی‌بادی سرمی اندازه‌گیری می‌شود. راه تجویز باید مشابه راه تجویز بالینی باشد. حداکثر دوز انسانی باید به حیوان آزمایشگاهی تجویز شود. اگر امکان ندارد که دوز

کامل انسانی را تجویز نمود، مثلاً محدودیت حجم تجویز یا اگر سمیت موضعی مشاهده شده، موجب ایجاد استرس در مادر شود، دوزی که غلظت بیشتری نسبت به دوز انسانی بر پایه میلی گرم در کیلوگرم دارد و قادر است، پاسخ ایمنی در حیوان ایجاد کند، باید استفاده شود.

به دلیل دوره کوتاه باروری در بیشتر حیوانات آزمایشگاهی، اغلب لازم است که قبل از باروری واکسن دریافت کند، تا اطمینان حاصل شود که جنین و رویان حداکثر مواجهه با پاسخ ایمنی ناشی از واکسن در مادر را دارند. در مورد واکسن‌های پیشگیرانه، تعداد دوز به زمان شروع و دوره ایجاد پاسخ ایمنی بستگی دارد. دوز یادآور ممکن است، در برخی موارد حین بارداری برای حفظ سطح بالای آنتی بادی و برای مواجهه با اجزای فرمولاسیون واکسن لازم باشد. بهتر است که یک دوره پیگیری پس از زایمان برای نوزادان از زمان تولد تا وزن‌گیری در طراحی مطالعه، گنجانده شود.

۳-۲-۱- پارامترهایی که در سمیت تولید مثل بررسی می‌شوند:

- اثرات روی قدرت باروری؛
- احتمال بروز اثر ناخواسته روی نطفه، جنین یا نوزاد؛
- اثرات روی شیردهی؛
- ارزیابی میزان در معرض قرار گرفتن رویان یا جنین با آنتی بادی مادری؛
- بررسی آنتی بادی مادری با اندازه‌گیری آنتی بادی ایجاد شده از واکسن در بند ناف یا خون جنین؛
- یک دوره پیگیری پس از زایمان برای نوزادان از زمان تولد تا وزن‌گیری در طراحی مطالعه گنجانده شود.

۳-۳- مطالعات ژنوتوکسیسیته و کارسینوژنیسیته

معمولاً مطالعات ژنوتوکسیسیته برای محصول نهایی لازم نیست ولی ممکن است، برای برخی از اجزای واکسن مانند ادجوانت‌ها و افزودنی‌های جدید انجام گیرد. در صورت لزوم تست‌های *In vitro* برای موتاسیون و تخریب کروموزومی، قبل از تماس انسانی باید انجام شود. مطالعه ژنوتوکسیسیته به موازات مطالعه بالینی قابل انجام است. مطالعات کارسینوژنیسیته برای آنتی ژن واکسن مورد نیاز نیست ولی ممکن است، برای برخی از اجزای واکسن مانند ادجوانت‌ها و افزودنی‌های جدید لازم شود.

۳-۴- سلامت فارماکولوژی

هدف از مطالعه سلامت فارماکولوژی، ارزیابی اثر واکسن مورد نظر بر عملکردهای حیاتی است. اگر داده‌های مطالعات غیربالینی یا مطالعات بالینی نشان دهند که واکسن ممکن است، علاوه بر اثر روی سیستم ایمنی بر عملکرد فیزیولوژیکی نیز اثر داشته باشد، سلامت فارماکولوژیک باید در ارزیابی سمیت مطالعه شود.

۳-۵- مطالعه فارماکوکینتیک

این مطالعه معمولاً انجام نمی‌گیرد، مگر در مواردی که فرمولاسیون، ادجوانت یا راه مصرف جدیدی برای محصول معرفی شده باشد.

۴- ملاحظات خاص

۴-۱- ارزیابی ادجوانت‌ها

ادجوانت‌ها از نظر خواص فیزیکی و بیولوژیک متفاوت هستند و براساس نوع پاسخ ایمنی مورد نظر انتخاب می‌شوند. مواردی که در این خصوص باید مد نظر قرار گیرند:

- (۱) بررسی اثر ادجوانت در مطالعه ایمونوژنیسیته؛
- (۲) بررسی سمیت ادجوانت به تنهایی در یک مطالعه؛
- (۳) بررسی اینکه آیا ترکیب ادجوانت با آنتی‌ژن، اثر تشدیدکننده عوارض جانبی در حیوان مدل را دارد؟
- (۴) بررسی سازگاری ادجوانت با تمام اجزای آنتی‌ژن موجود در واکسن.

۴-۲- ارزیابی افزودنی‌ها

- (۱) هنگامی که یک افزودنی جدید در فرمولاسیون واکسن استفاده شود و داده‌های سمیت آن موجود نباشد، مطالعه سمیت افزودنی باید به طور جداگانه انجام گیرد.
- (۲) اطلاعات سازگاری ماده افزودنی با تمام آنتی‌ژن‌های واکسن باید مستند گردد.

۴-۳- فرمولاسیون واکسن و اقلام بسته‌بندی

فرمولاسیون واکسن و اقلام بسته‌بندی ممکن است، بر جذب و اثربخشی و سلامت واکسن تأثیر داشته باشد. فرمولاسیون واکسن و اقلام بسته‌بندی در مطالعات حیوانی باید مشابه مطالعات انسانی باشد. ممکن است، مدل حیوانی که بتوان روی آن اقلام مورد استفاده در مطالعه بالینی را تست کرد، وجود نداشته باشد. در این موارد برای یافتن مدل مناسب حیوانی، لازم است که مطالعات پایلوت برای تعریف و بهینه‌سازی شرایط توزیع دارو در حیوان مدل، قبل از شروع مطالعه غیربالینی محصول صورت پذیرد.

۴-۴- راه تجویز جایگزین

زمانی که راه‌های دیگری غیر از تزریق، مد نظر است، مطالعات سلامت غیربالینی با فرمولاسیون واکسن یا ادجوانت به تنهایی در مدل مناسب حیوانی باید انجام شود تا سلامت ویژه مرتبط با راه‌های مصرف بررسی شود. ■ مدل حیوانی: هنگامی که راه مصرف غیرتزریقی برای واکسن مد نظر است، باید به فیزیولوژی و آناتومی سایت مصرف در حیوان مورد مطالعه، توجه ویژه شود.

■ دوز مصرف: برای راه‌های خاص مصرف، مطالعه تعیین دوز باید انجام گیرد.

■ نقاط پایانی سمیت: شامل مواردی است که در بخش ۴ توضیح داده شد و موارد دیگری که بسته به راه مصرف و ارگان هدف را دارد، نیز شامل خواهد شد. به طور مثال، اگر در خصوص پاساژ احتمالی اجزای

واکسن در مغز پس از تجویز از راه بینی نگرانی وجود دارد، آزمون‌های ایمنونوهیستولوژی و روش‌های In situ یا بررسی و معاینات نورولوژیکی لازم است. برای واکسن‌هایی که از راه استنشاقی تجویز می‌شوند، نقاط پایانی شامل تست عملکرد ریوی و داده‌های هیستوپاتولوژی ریه لازم است. ■ بررسی ایمنونویسیته: علاوه بر اندازه‌گیری پاسخ‌های سرولوژیکی، لازم است پاسخ T cell، سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی و سایتوکاین نیز بررسی شوند. ضمن اینکه لازم است، روش‌هایی به کار رود تا بروز پاسخ‌های موضعی و سیستمیک در محل‌های دور از تجویز آنتی‌ژن نیز بررسی شود.

۵- واکسن‌های زنده ضعیف شده

(۱) از ملاحظات مهم در این مطالعه بررسی درجه تضعیف‌شدگی و پایداری فنوتیپ تضعیف شده است. (۲) برای بررسی پایداری فنوتیپ تضعیف شده، واکسن مد نظر باید در شرایط تولید حداکثری پاساژ داده شود. همچنین واکسن مورد نظر در شرایطی خارج از محدوده تولید، پاساژ داده شده و پایداری فنوتیپ تضعیف شده، بررسی شود. (۳) برای تمام واکسن‌های زنده ضعیف شده، احتمال مبادله اطلاعات ژنتیکی با سویه‌های غیرواکسینال باید مد نظر باشد و آنالیزهای تحت بالینی در این خصوص طراحی شود تا داده‌های لازم به دست آید. (۴) اگر نوع وحشی ارگانایسم نوروتوپیک باشد، آزمون نورووایروس‌ولانس^۱ باید حداقل یکبار در سطح بذر (Seed) واکسن انجام شود. آزمون نورووایروس‌ولانس برای همه واکسن‌های زنده ضعیف شده، الزامی نیست. (۵) اگر واکسن زنده ضعیف شده از یک میکروارگانایسم تغییر ژنتیکی یافته، به دست آید، ارزیابی مخاطرات زیست محیطی به عنوان بخشی از مطالعات پیش بالینی لازم است.

۶- واکسن‌های ترکیبی

(۱) آنتی‌ژن‌های ترکیبی باید به روش‌های فیزیکوشیمیایی مناسب تست شوند تا تغییرات احتمالی خواص آنتی‌ژن در ترکیب و همچنین پایداری ترکیب آن بررسی شود. (۲) پاسخ ایمنی به تک تک آنتی‌ژن‌های ترکیب باید ارزیابی شود، این بررسی شامل کیفیت پاسخ‌دهی و هر گونه تداخل و ناسازگاری بین آنتی‌ژن‌های ترکیب است. (۳) ترکیب جدید در مقایسه با آنتی‌ژن‌های منفرد در حیوان ارزیابی شود تا مشخص شود که پاسخ ایمنی افزایش یا کاهش می‌یابد. (۴) نیاز به ارزیابی سلامت واکسن ترکیب جدید در حیوان مدل، باید مورد به مورد بررسی شود.

مطالعه غیر بالینی در فراورده‌های بیوتکنولوژی دارویی

هدف از انجام مطالعه این است که مشخص شود، فراورده‌های تولید شده، اثرات فارماکودینامیک مورد نظر را اعمال می‌نمایند و احتمال ایجاد اثرات ناخواسته جانبی را ندارند. مطالعات کلاسیک که در مورد داروهای شیمیایی به کار می‌رود، در مورد این فراورده‌ها به دلیل خواص بیولوژیک و ساختار پیچیده و منحصر به فرد کاربرد ندارد. ویژگی‌های مربوط به گونه و ایمونوژنیسیته اغلب مشکلاتی در ارزیابی حیوانی ایجاد می‌کند لذا ارزیابی خواص فارماکولوژی و سلامت در حیوانات برای فراورده نوترکیب باید انعطاف پذیر باشد. به طور مثال، برخی پروتئین‌های انسانی در انسان فعال‌تر از هر حیوان آزمایشگاهی هستند که این امر باید در بررسی ایمونوژنیسیته مد نظر باشد. علاوه بر آن، پروتئین‌های انسانی در حیوانات پاسخ‌های ایمنی ناخواسته ایجاد می‌کنند که اثرات بیولوژیک آن را تحت تأثیر قرار خواهند داد و حتی ممکن است، ایجاد سمیتی کند که (به دلیل ایجاد کمپلکس ایمنی) در نمونه انسانی رخ نخواهد داد؛ بنابراین، محدوده مطالعه در مورد این قبیل فراورده‌ها باید مورد به مورد بررسی و تعیین شود. اهداف اولیه مطالعات حیوانی عبارت‌اند از:

- تشخیص دوز ایمن اولیه و برنامه افزایش دوز بعدی در انسان؛
- تشخیص ارگان‌های هدف بالقوه برای سمیت و بررسی اینکه آیا سمیت برگشت پذیر است؟
- تشخیص پارامترهای ایمنی برای استفاده در مانیتورینگ مطالعات بالینی.

۱- فارماکودینامیک

۱-۱- فعالیت اولیه و ثانویه فارماکودینامیک/زیستی

فعالیت بیولوژیک با استفاده از ارزیابی‌های برون سلولی (In vitro) برای تعیین اثراتی از محصول که می‌تواند به فعالیت بالینی مرتبط باشد، ارزیابی می‌گردد. استفاده از رده‌های سلولی یا کشت‌های سلولی اولیه می‌تواند برای بررسی اثرات مستقیم، روی فنوتیپ سلولی و تکثیر مفید باشد. به دلیل خاصیت وابسته به گونه، بسیاری از داروهای بیولوژیک مشتق از DNA نوترکیب، انتخاب گونه‌های حیوانی متناسب با آزمایش مهم است. پستانداران غیرانسان^۱ (NHPS) تنها گونه‌های مرتبط از نظر فارماکولوژیکی یا سم‌شناسی هستند و دیگر گونه‌ها باید برای فعالیت زیستی مربوط ارزیابی شوند. رده‌های سلولی آزمایشگاهی مشتق از سلول‌های پستانداران می‌توانند برای پیش‌بینی جنبه‌های خاص فعالیت درون سلولی (In vivo) و ارزیابی کمی حساسیت گونه‌های مختلف، از جمله انسان به داروهای بیولوژیک استفاده گردند.

۱-۲- سلامت فارماکولوژی

بر اساس هدف یا مکانیسم عمل محصول، بررسی پتانسیل ایجاد فارماکولوژی نامطلوب در مدل‌های

حیوانی مناسب، مهم است. هدف از مطالعات سلامت فارماکولوژی، آشکار کردن هر گونه اثر عملکردی روی سیستم‌های فیزیولوژیکی مهم است (مانند سیستم قلبی عروقی، تنفسی و سیستم عصبی مرکزی). این شاخص‌های عملکردی ممکن است که در مطالعات جداگانه یا ترکیبی در طراحی مطالعات سمیت یا مطالعات بالینی بررسی شوند. بررسی‌ها ممکن است، فقط روی حیوان کامل انجام نشود و شامل استفاده از بافت‌های جداشده یا دیگر سیستم‌های آزمایش هم باشد.

۲- فارماکوکینتیک/کینتیک سمیت (PK'/TK')

ایجاد دستورالعمل‌های یکسان به منظور مطالعات PK برای داروهای بیولوژیک مشتق از DNA نوترکیب مشکل است. تفاوت‌های PK بین گونه‌های جانوری ممکن است که اثر قابل توجهی، روی پیش‌بینی مطالعات حیوانی یا ارزیابی ارتباط‌های دوز-پاسخ در مطالعات سمیت داشته باشد لذا باید توجیه علمی برای انتخاب گونه‌های جانوری مورد استفاده برای ارزیابی PK/TK ارائه گردد.

در صورت امکان، در مطالعات PK طرح‌هایی استفاده شود که نمایانگر موارد در نظر گرفته شده برای آزمایش سمیت یا استفاده بالینی می‌باشند و باید راه تجویز مرتبط با مطالعات بالینی پیش‌بینی شده را به کار گیرند. الگوهای جذب ممکن است، توسط فرمولاسیون، غلظت ماده مؤثر، محل تجویز یا حجم تجویز تحت تأثیر قرار گیرند. در صورت احتمال جذب سیستماتیک، لازم است در طی مطالعات، سمیت پایش شود. برخی اطلاعات در مورد جذب، دفع و پاکسازی (Clearance) در مدل‌های حیوانی مرتبط، باید قبل از مطالعات بالینی در دسترس باشد تا بتوان حاشیه ایمنی برای مواجهه با فرآورده را پیش‌بینی کرد. درک رفتار داروهای بیولوژیک در ماتریکس زیستی (مانند پلاسما، سرم، مایع مغزی-نخاعی) و تأثیر احتمالی پروتئین‌های باند شده، برای درک اثر فارماکودینامیک مهم است.

۲-۱- تعیین مقدار (Assay)

اینکه از یک روش یا از چند روش برای تعیین مقدار استفاده شود، باید مورد به مورد بررسی گردد و معمولاً یک روش معتبر شده، کافی به نظر می‌رسد. به طور ایده‌آل، باید روش‌های تعیین مقدار برای مطالعات حیوانی و انسانی یکسان باشد. تأثیر احتمالی پروتئین‌های باند شده به پلاسما یا آنتی‌بادی‌های پلاسما یا سرم روی تعیین مقدار، باید تعیین شود.

۲-۲- توزیع (Distribution)

برخلاف داروهای شیمیایی کوچک که به آسانی توزیع می‌شوند، داروهای بیولوژیک مشتق از DNA نوترکیب به خاطر وزن مولکولی خود، به آسانی توزیع نمی‌شوند بلکه به دنبال تجویز داخل وریدی در

ابتدا وارد سیستم عروقی می‌شوند (در داخل سیستم عروقی گیر می‌افتند) و با گذشت زمان به دلیل عوامل مختلفی مانند جریان بالک و انتقال فعال در فضای خارج سلولی پخش می‌شوند.

۲-۳- متابولیسم (Metabolism)

نتیجه مورد انتظار متابولیسم داروهای بیولوژیک مشتق از DNA نوترکیب، تجزیه به پپتیدهای کوچک و آمینواسیدهای جدا و منفرد است؛ بنابراین، مسیر متابولیسم به طور کلی، مشخص است و مطالعات بیوترانسفورماسیون کلاسیک، به نحوی که برای داروهای شیمیایی انجام می‌شود، لازم نیست، در مورد این داروها انجام شود.

۳- مطالعات سمیت

بنا بر دلایل اخلاقی، به کار بردن سه مفهوم «جایگزین کردن حیوانات، کاهش دادن تعداد، بهبود بخشیدن شرایط نگهداری» برای به حداقل رساندن استفاده از حیوانات در تحقیق مطلوب است و باید به استفاده مناسب از روش‌های جایگزین آزمایشگاهی برای ارزیابی ایمنی توجه شود.

۳-۱- کلیات

۳-۱-۱- تعداد و جنس حیوانات مورد مطالعه:

تعداد حیوانات استفاده شده در هر دوز، تأثیر مستقیم، روی توانایی تشخیص سمیت دارد. به طور کلی، هر دو جنس باید استفاده شوند. حداقل ساینز نمونه برای مطالعات مهم سمیت بر اساس اصول^۱ GLP در NHPs (غیرانسان‌ها)، سه حیوان در هر جنس در نظر گرفته می‌شود، اگر یک گروه ریکاوری در مطالعه وارد شود، باید حداقل شامل دو حیوان اضافه در هر جنس شود.

۳-۱-۲- تجویز انتخاب دوز و کاربرد اصول PK/PD:

راه تجویز و تعداد تکرار تجویز باید تا حد ممکن به آنچه برای استفاده بالینی پیشنهاد شده، نزدیک باشد. باید به فارماکوکینتیک و فراهمی-زیستی محصول در گونه‌های مورد استفاده و همچنین حجمی که می‌تواند بدون خطر به حیوانات تحت آزمایش تجویز شود، توجه نمود. به عنوان مثال، به منظور جبران میزان کلیرانس بیشتر یا حلالیت پایین‌تر ماده مؤثر، تعداد تجویز در حیوانات آزمایشگاهی می‌تواند در مقایسه با برنامه پیشنهادی برای مطالعات بالینی انسانی افزایش یابد. در این موارد، سطح در معرض قرار گرفتن حیوان مورد آزمایش باید متناسب با در معرض قرارگیری در مطالعه بالینی تعریف شود. همچنین باید به اثرات حجم تجویز، غلظت ماده مؤثر، فرمولاسیون و محل تجویز توجه شود. اگر به دلیل فراهمی-زیستی محدود، محدودیت‌هایی ناشی از روش تجویز وجود داشته باشد یا به خاطر

1. Good laboratory practice

اندازه گونه‌های حیوانی مورد استفاده، روش تجویز تغییر یابد، استفاده از روش‌های تجویز به غیر از آن‌هایی که به صورت بالینی استفاده می‌شوند، ممکن است قابل قبول باشد.

در صورت امکان، سطوح دوز باید با توجه به داده‌های منحنی دوز-پاسخ، شامل یک دوز سمی و دوزی که «هیچ سطحی از عوارض جانبی مشاهده نشده» (NOAEL) انتخاب شوند. این داده‌ها ممکن است، برای ارزیابی حداکثر دوز آغازگر توصیه شده در کارآزمایی‌های بالینی مقدماتی استفاده شود. علاوه بر این برای انتخاب یک دوز آغازگر ایمن برای کارآزمایی‌های بالینی اولیه در انسان، تشخیص «حداقل سطح اثر زیستی پیش‌بینی شده» (MABEL) باید مورد توجه قرار گیرد.

سمیت اغلب داروهای بیولوژیک مشتق از DNA نوترکیب به مکانیسم هدف آن‌ها وابسته است؛ بنابراین، دوزهای به نسبت بالا می‌توانند موجب عوارض جانبی تشدید شده شوند. برای برخی از دسته‌های محصول که اثر سمی کمی نشان می‌دهند یا اینکه هیچ اثر سمی نشان نمی‌دهند، ممکن است، تعریف کردن یک دوز حداکثری دقیق، ممکن نباشد. در این موارد، توجیه علمی درباره منطق انتخاب دوز باید ارائه گردد. برای توجیه کردن انتخاب یک دوز بالا، باید به اثرات فارماکولوژی فیزیولوژی مورد انتظار و استفاده بالینی مورد نظر توجه شود. در مواردی که محصول برای سلول‌های گونه‌های انتخاب شده نسبت به سلول‌های انسانی تمایل کمتری داشته باشد یا قدرت اثر کمتری داشته باشد، دوزهای بالاتر می‌تواند استفاده شود. دوز انسانی ایمن در هر دسته‌ای از داروهای بیولوژیک مشتق از DNA نوترکیب متفاوت است.

منطقی که باید برای انتخاب دوز ارائه گردد، ارتباط دوز-پاسخ را در نظر می‌گیرد. روش‌های PK-PD می‌توانند در انتخاب دوز از طریق شناسایی موارد زیر کمک کنند: الف) دوزی که حداکثر اثر فارماکولوژی مورد نظر را در گونه‌های حیوانی انتخاب شده فراهم می‌کند و ب) دوزی که ده برابر حداکثر در معرض قرار گرفتن را که در مطالعه بالینی به دست می‌آید، فراهم می‌کند. دوزهای بالاتر از این دو دوز باید برای گروه دوز بالا در مطالعات سمیت غیربالینی انتخاب شوند، مگر اینکه توجیهی برای استفاده از دوز پایین وجود داشته باشد.

۳-۱-۳- مدت زمان مطالعه:

برای محصولات با استفاده طولانی مدت، مطالعات سمیت دوز مکرر به مدت شش ماه در جوندگان یا غیرجوندگان، معمولاً مناسب و کافی به نظر می‌رسد.

۳-۱-۴- ارزیابی ایمنی زایی:

بسیاری از داروهای بیولوژیک مشتق از DNA نوترکیب که برای استفاده انسانی تهیه می‌شوند، در

1. No observed adverse effect level (NOAEL)

2. Minimum anticipated biological effect level (MABEL)

حیوانات ایمونوژنیک می‌باشند؛ بنابراین، نمونه‌های پلاسمای حیوانات مورد مطالعات سمیت دوز مکرر، باید در دمای مناسب نگهداری شده و برای حضور آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه مولکول‌های دارویی، زمانی که برای تفسیر مطالعه لازم است، آنالیز شوند.

۳-۲- مطالعات سمیت تک‌دوز

به طور کلی، مطالعات سمیت تک‌دوز، باید فقط در حالتی انجام شود که احتمال سمیت قابل توجهی وجود دارد یا به اطلاعاتی برای انتخاب دوز به منظور انجام مطالعات دوز مکرر نیاز است. مطالعات تک‌دوز ممکن است، داده‌های مفیدی برای توصیف ارتباط دوز با سمیت سیستمیک یا موضعی ارائه دهد. این اطلاعات می‌تواند برای انتخاب دوزهای مطالعه سمیت مکرر استفاده شود.

۳-۳- مطالعات سمیت دوز مکرر

مسیر و رژیم تجویز (به عنوان مثال، تجویز روزانه در مقابل تجویز متناوب) باید استفاده بالینی یا در معرض قرار گرفتن با فراورده مورد نظر را منعکس کند. در طی مدت مطالعات دوزهای مکرر، باید بر اساس مدت دوره مورد نظر در معرض قرارگیری بالینی و علائم بیماری باشد. برای اغلب داروهای بیولوژیک مشتق از DNA نوترکیب مدت دوره تجویز حیوانی به طور کلی بین ۱ تا ۳ ماه است. برای فراورده‌های با استفاده کوتاه مدت (مثلاً کمتر از ۷ روز) و برای بیماری‌های حاد تهدیدکننده زندگی، مطالعات دوزهای مکرر تا مدت ۲ هفته برای پشتیبانی از یافته‌های مطالعات بالینی و نیز اخذ مجوز ثبت، کافی به نظر می‌رسد. برای موارد مزمن، به طور کلی مطالعات ۶ ماهه مناسب است.

۳-۳-۱- Recovery Period

بهبودی از اثرات فارماکولوژی و سمیت باید هنگامی که در مواجهه بالینی قرار می‌گیرند، اثبات شود. اطلاعات بهبودی با در نظر گرفتن اینکه اثر خاص مشاهده شده، به طور کلی برگشت پذیر یا برگشت ناپذیر است، به دست خواهد آمد یا از طریق یک دوره non-dosing که در حداقل یک مطالعه و حداقل در یک سطح دوز انجام شده باشد. هدف از دوره non-dosing، بررسی برگشت پذیری این اثرات بوده و هدف ارزیابی سمیت تأخیری نیست. اثبات کامل بهبودی ضروری نیست و لازم نیست که دوره بهبود در بررسی ایمونوژنیسته لحاظ شود.

۳-۴- مطالعات سمیت ژنی (ژنوتوکسیسیته)

محدوده و نوع مطالعات سمیت ژنی که به طور روتین برای داروهای شیمیایی استفاده می‌شود، برای داروهای بیولوژیک مشتق از DNA نوترکیب کاربرد ندارند؛ بنابراین، مورد نیاز نمی‌باشند. به علاوه، تجویز

مقادیر زیادی از پپتیدها و پروتئین‌ها ممکن است که نتایج غیرقابل تفسیری ایجاد کند. انتظار نداریم که این مواد به طور مستقیم با DNA یا دیگر مواد کروموزومی واکنش دهند. با برخی از داروهای بیولوژیک مشتق از DNA نو ترکیب نگرانی در مورد تجمع سلول‌های خود به خود جهش یافته که به کارسینوژنیسیته (سرطان‌زایی) منجر می‌شود، وجود دارد. مطالعات استاندارد سمیت ژنی برای شناسایی این شرایط طراحی نشده است. برای پاسخ دادن به چنین نگرانی‌هایی، ممکن است، به مدل‌های برون‌تنی و درون‌تنی جایگزین نیاز باشد.

۳-۵- مطالعه کارسینوژنیسیته

۳-۵-۱- کلیات:

منظور از کارسینوژنیسیته، احتمال ایجاد تومور جدید است. به هر حال، فعالیت و تکثیر سلول‌های توموری نیز باید بررسی شود. لزوم بررسی اثرات کارسینوژنیک فراورده‌های نو ترکیب با توجه به جمعیت بالینی و مدت دوره درمان مشخص می‌گردد. در این صورت باید در طراحی مطالعه، خطرات بالقوه با استفاده از اطلاعات منابع مختلف، در نظر گرفته شود.

در برخی موارد اطلاعات موجود برای نشان دادن عوارض کارسینوژنیک کافی است و به مطالعات غیر بالینی نیازی نیست. مکانیسم عمل در برخی از فراورده بیوتراپوتیک نو ترکیب، احتمال کارسینوژنیسیته را بالا می‌برد (ایمونوساپرسیوها و فاکتورهای رشد). اگر همه اطلاعات موجود این نظریه را تأیید کند، به بررسی روی جوندگان نیازی نمی‌باشد. در این موارد، خطر بالقوه باید در برچسب فراورده ذکر و مدیریت ریسک انجام شود.

در مواردی که مرور اطلاعات مشخص کند که هیچ نوع عوارض کارسینوژنی وجود ندارد، به انجام تست‌های اضافی نیازی نمی‌باشد. به هر حال، وقتی نتایج کارسینوژنیسیته بعد از مرور اطلاعات نامشخص بماند، مطالعات غیر بالینی باید انجام شود تا اطلاعات مربوط به مکانیسم را کامل تر کند. همچنین، اگر عارضه کارسینوژنیسیته بعد از انجام مطالعات نامشخص بماند، در این مورد نیز لازم است، خطر بالقوه در برچسب فراورده ذکر شده و مدیریت ریسک انجام شود.

در مواردی که با انجام مطالعات غیر بالینی احتمال کارسینوژنیسیته کاهش یابد، لازم است تا در بروشور ذکر شود. موقع انتخاب مدل حیوانی برای ارزیابی رشد تومور در مورد داروهای نو ترکیب، به این موضوع توجه شود که ممکن است، دارو عارضه غیر اختصاصی ثانویه روی تومور داشته باشد؛ بنابراین، در طراحی مطالعه و انتخاب گروه کنترل باید دقت شود تا از تفسیر اشتباه نتایج اجتناب شود.

۳-۵-۲- استفاده از پروتئین‌های هومولوگ^۱:

پروتئین همولوگ به عنوان پروتئینی با منشأ حیوانی تعریف می‌شود (مثلاً از موش، رت، سگ، خرگوش یا پستانداران غیرانسان) که هدف مناسب را در گونه‌های مربوطه با همان قدرت مشابه نمونه انسانی در مطالعه بالینی، تشخیص می‌دهد. ارزیابی‌های بیولوژیک (Bioassay) در جوندگان (یا مطالعات سرطان‌زایی کوتاه مدت) با محصولات همولوگ، به طور کلی ارزش محدودی برای ارزیابی پتانسیل سرطان‌زایی کاندیدای بالینی دارند. از آنجایی که فرایند تولید، محدوده ناخالصی‌ها، فارماکوکینتیک و مکانیسم‌های دارویی ممکن است که بین فرم همولوگ و محصول مورد نظر برای استفاده بالینی متفاوت باشد، مطالعات با پروتئین‌های همولوگ در مجموع برای بررسی کمی ریسک مفید نیستند.

۳-۶- مطالعات اثرات تولید مثل و سمیت تولید مثل

۳-۶-۱- کلیات:

انجام این مطالعه به نوع فراورده، موارد مصرف و جمعیت هدف بستگی دارد. مطالعه و جدول دوز با توجه به ویژگی‌های اختصاصی فراورده، ایمونوژنیسیته، فعالیت بیولوژیک و نیمه عمر طولانی حذف طراحی می‌شود.

۳-۶-۱-۱- فراورده‌هایی با احتمال بروز عوارض قابل پیش‌بینی، روی بارداری و باروری: وقتی اطلاعات موجود مانند مکانیسم عمل فراورده، اطلاعات فنوتیپی حاصل از حیوانات اصلاح ژنتیکی شده و اثر دسته دارویی، به طور مشخص بیانگر بروز عوارض ناخواسته روی بارداری و باروری باشد، این مخاطرات در درمان مد نظر خواهد بود و به انجام مطالعه غیربالینی نیازی نیست. ممکن است، در مواردی اطلاعات عمومی وسیعی در مورد یک دسته دارویی خاص (به طور مثال اینترفرون‌ها) وجود داشته باشد و در صورتی که حیوان مربوطه یک پرمات غیرانسانی باشد، در چنین مواردی مطالعات مکانیسمی که دلالت بر اثر مشابه ایجاد شده توسط مولکول جدید کند، کافی است و به مطالعات معمول باروری و سمیت تولید مثل نیازی نمی‌باشد. در هر مورد ارائه شواهد علمی برای ارزیابی اثرات احتمالی فراورده روی تولید مثل لازم است.

۳-۶-۱-۲- فراورده‌هایی که احتمال بروز عوارض باروری و بارداری در آنها مشخص نیست: طراحی مطالعه اختصاصی و جدول دوز را می‌توان بر اساس ویژگی‌های حیوان، ماهیت و مکانیسم عمل فراورده ایمونوژنیسیته و روند PK و عبور از جفت تعدیل کرد.

- انتخاب نوع حیوان:

در ارزیابی سمیت، روی تولید مثل، فراورده باید از نظر فارماکولوژیکی با نوع حیوان مرتبط باشد. وقتی که فراورده هم در جوندگان و هم در خرگوش اثر فعال بالینی دارد، هر دو گونه باید برای مطالعه

EFD^۱ استفاده شوند، مگر اینکه تراتوژنیسیته^۲ یا مرگ جنین در یک گونه شناخته شده باشد. مطالعه در پستانداران غیر از انسان NHP تنها در صورتی باید انجام شود که این مورد تنها گونه مرتبط بوده یا فراورده تنها در NHP اثر فعال بالینی داشته باشد، حتی در این موارد نیز می‌توان گونه جایگزین را با دلایل قابل قبول علمی جایگزین نمود.

- ارزیابی جایگزین در صورت نبود حیوان مناسب:

زمانی که حیوان مناسب برای تست فراورده مورد مطالعه نباشد، از موش ترانس ژنیک^۳ با فرض اینکه اطلاعات و سابقه علمی کافی برای آن موجود باشد، می‌توان استفاده نمود.
۳-۱-۶-۳-۳ فراورده‌هایی که بروز عوارض جانبی در بارداری و باروری را در مورد آن‌ها انتظار نداریم:

فراورده‌هایی که به سمت اهداف خارجی از جمله ویروس و باکتری هدف‌گذاری شده‌اند، عموماً ن به انجام مطالعه سمیت باروری نیازی ندارند.

۳-۶-۲-۳-۳ باروری:

برای فراورده‌هایی که موش یا رت از نظر فارماکولوژیکی مناسب می‌باشند، ارزیابی عوارض باید انجام شود. باروری، روی یکی از جوندگان با توجه به ماهیت فراورده و توان ایجاد واکنش‌های ایمنی، انجام مطالعه روی NHPs عملی نیست ولی وقتی NHP تنها گونه مرتبط باشد، اثر فراورده، روی باروری نر و ماده با ارزیابی اندام تناسلی (مثل وزن و ارزیابی هیستوپاتولوژیک) NHPs بالغ جنسی در یک مطالعه دوزهای مکرر برای حداقل ۳ ماه انجام می‌شود. اگر بر پایه فعالیت فارماکولوژیک دارو یا سوابق علمی موجود نگرانی خاصی در این مورد وجود دارد، بررسی‌های تخصصی مانند ارزیابی سیکل قاعدگی، شمارش اسپرم، بررسی سطوح هورمون‌های جنسی باید انجام شود. استفاده از مدل ترانس ژنیک یا فراورده هومولوگ برای بررسی اثر conception/implantation توصیه نمی‌شود. در صورت نبود اطلاعات غیر بالینی کافی، اطلاع‌رسانی و مدیریت مطالعه بالینی و اخذ رضایت و اطلاع‌رسانی در بروشور فراورده، باید انجام شود.

۳-۶-۳-۳-۳ انتشار دارو در مایع جنینی و اثرات قبل و بعد زایمان:

۳-۶-۳-۱-۳-۳ طراحی مطالعه:

تفاوت‌های احتمالی در عبور فراورده‌های بیوتراپوتیک نو ترکیب از جفت، در طراحی و تفسیر مطالعات سمیت باید در نظر گرفته شود. برای فراورده‌هایی که تنها در NHP از نظر فارماکولوژیکی فعال هستند، مطالعات متعددی بر اساس استفاده بالینی و فارماکولوژی دارو می‌توان طراحی کرد.

1. Embryo-fetal development

2. Teratogenicity

3. Transgenic mice

اثرات، روی EFD و PPND^۱ به‌ویژه در موارد عوارض ناخواسته روی EFD یا سقط جنین را در یک مطالعه مجزا یا در سایر مطالعات، در صورت ارائه دلایل کافی و قابل قبول می‌توان بررسی کرد. در هر حال، یک مطالعه جامع بر NHP شامل شروع تجویز از روز ۲۰ بارداری تا زمان تولد را ePPND^۲ به جای مطالعات پراکنده EFD و PPND می‌توان طراحی نمود.

۳-۶-۲- مطالعه ePPND:

برای مطالعه واحد ePPND (مورد فوق) به گروه سزارین نیازی نمی‌باشد ولی بررسی نتایج زایمان طبیعی ضروری است. این مطالعه باید زنده ماندن جنین، ناهنجاری‌های خارجی، اثرات روی استخوان بندی (مثلاً با اشعه ایکس) و مورفولوژی اندام‌های درونی را به روش نکروسکوپی بررسی کند. اولتراسوند برای پیگیری ادامه بارداری مفید است ولی برای ارزیابی ناهنجاری‌ها اختصاصی نمی‌باشد. به علت عوارض جانبی روی فرزند، ادامه مطالعه بعد از زایمان توصیه نمی‌شود. سایر نقاط پایانی در فرزند را در صورت وجود ارتباط فارماکولوژیکی می‌توان بررسی نمود. فعالیت‌های فارماکولوژیکی را روی فرزند از جنبه‌های دیگر می‌توان بررسی کرد. مدت زمان فاز ارزیابی پس از زایمان، به تعریف این نقاط پایانی بستگی خواهد داشت. مطالعه سمیت در NHP برای شناسایی مخاطرات است؛ بنابراین، در مطالعه از یک گروه تحت آزمون و گروه کنترل با توجه علمی می‌توان استفاده نمود.

۳-۶-۴- زمان بندی مطالعه:

اگر قبل از به‌دست آوردن اطلاعات EFD، حیوانات ماده در سن بارداری در مطالعه بالینی شرکت داده می‌شوند، مدیریت ریسک لازم است. به عنوان مثال باید از متدهای قوی ضدبارداری استفاده شود. برای فراورده‌های مشتق از DNA که از نظر فارماکولوژیکی در NHP فعال هستند، وقتی جلوگیری از بارداری امکان‌پذیر باشد، مطالعه EFD و ePPND در طی انجام فاز ۳ مطالعه بالینی انجام و گزارش می‌شود. ولی وقتی پیشگیری از بارداری امکان‌پذیر نباشد، گزارش مطالعه EFD و ePPND باید قبل از فاز ۳ مطالعه بالینی گزارش شود. وقتی مکانیسم فراورده، عوارض روی بارداری را مشخص کند؛ در بروشور باید ذکر شود که در زنان باردار نباید این فراورده مصرف شود. در مورد جوندگان توصیه‌های مطالعه انکولوژی باید رعایت گردد.

۳-۷- تحمل موضعی

تحمل موضعی ترجیحاً باید با فرمولاسیون نهایی که وارد بازار می‌شود، ارزیابی گردد. در صورت امکان، اثرات جانبی احتمالی فراورده را در مطالعات تک‌دوز یا دوز مکرر، می‌توان ارزیابی نمود و مطالعه مجزای

1. Pre/postnatal development

2. enhanced PPND

دیگری لازم نیست.

۳-۸- سایر مطالعات سمیت

۳-۸-۱- تشکیل آنتی بادی:

ارزیابی‌های ایمنی‌زایی در حیوانات باید به منظور کمک به تفسیر نتایج مطالعه و پیشرفت طراحی مطالعات بعدی انجام شود. چنین آنالیزهایی در مطالعات حیوانی معمولاً از نظر پیش‌بینی احتمال ایمنی‌زایی در انسان مناسب نیستند. به این دلیل تشکیل آنتی بادی علیه هورمون‌های اندوژن مثل اریتروپوئیتین و سوماتروپین باید در سطوح بالینی ارزیابی شود. اندازه‌گیری آنتی بادی در مطالعات غیر بالینی در موارد زیر باید ارزیابی شود:

الف) شواهد فعالیت فارماکودینامیک تغییر یافته؛

ب) تغییر غیرمنتظره در غیاب مارکر فارماکودینامیک؛

پ) شواهد مبتنی بر واکنش‌هایی با واسطه سیستم ایمنی (بیماری سیستم ایمنی، واسکولیت، آنافیلاکسی).

با توجه به اینکه قبل از تکمیل مطالعه مشخص نیست که چنین آنالیزهایی لازم است یا نه، بهتر است که در طی مطالعه نمونه‌گیری مناسب صورت پذیرد تا در صورت لزوم آنالیز شوند. وقتی آنتی بادی‌های ضد دارو شناسایی شد، اثر آن در تفسیر نتایج تولید آنتی بادی باید ارزیابی شود. آنتی بادی‌ها باید مشخصه‌سازی شوند (تیتراژ آنتی بادی، تعداد حیواناتی که پاسخ دادند، فعالیت خنثی‌کنندگی یا غیر خنثی‌کنندگی) و ایجاد آن، با تغییرات فارماکولوژیکی و توکسیکولوژیکی مطابقت داده شود. به طور اختصاصی اثرات تشکیل آنتی بادی، روی پارامترهای PK/PD، بروز یا شدت عوارض جانبی، فعالیت کمپلمان و اثرات سمی غیرقابل پیش‌بینی، در زمان تفسیر داده‌ها باید بررسی شود. به تغییرات پاتولوژیک مربوط به کمپلکس ایمنی باید توجه شود. وقتی آنتی بادی علیه دارو شناسایی شد و تغییرات PD در مطالعات توکسیکولوژی مشاهده نشد، مشخص کردن قدرت خنثی‌کنندگی ضروری است. تشخیص آنتی بادی نباید تنها ملاک پایان دادن به مطالعه غیر بالینی سلامت یا اصلاح مدت مطالعه باشد، مگر اینکه پاسخ ایمنی اثرات فارماکولوژیک یا سمی فراورده بیوتراپیوتیک را در تعداد زیادی از نمونه‌ها خنثی کند. در اکثر موارد پاسخ ایمنی به فراورده بیوتراپیوتیک مشتق از DNA در حیوان نیز مانند انسان متفاوت است.

۳-۸-۱-۱- تست آنافیلاکسی:

وقوع پاسخ‌های آنافیلاکسی شدید به داروهای بیولوژیک مشتق از DNA نو ترکیب در انسان‌ها رایج نیست. بر این اساس، نتایج آزمایشات آنافیلاکسی در خوکچه هندی، که به طور کلی برای

محصولات پروتئینی مثبت هستند، برای پیش‌بینی واکنش در نمونه انسانی قابل تعمیم نیستند.

۳-۸-۲- مطالعات ایمونوتوکسیسیته:

یکی از جنبه‌های ارزیابی ایمونوتوکسیسیته، ارزیابی پتانسیل ایمونوژنیسیته است. بیشتر فراورده‌های بیوتراپوتیک، سیستم ایمنی را سرکوب یا تحریک می‌کنند؛ بنابراین، ممکن است، روی ایمنی هومورال یا سلولی اثر بگذارند. واکنش‌های التهابی در محل تزریق ممکن است، نشان‌دهنده پاسخ تحریکی باشد. ترومای ساده ناشی از تزریق باید از اثر توکسیک اختصاصی مربوط به فرمولاسیون، تشخیص داده شود. بیان آنتی‌ژن‌های سطحی روی سلول‌های هدف ممکن است، بر اثر واکنش اتوایمن تغییر کند. برای تشخیص این اثر مطالعات بیشتری لازم است. در موارد زیر به ارزیابی بیشتری نیاز است:

(۱) زمانی که عملکرد هدف با راه‌های متعدد سیگنالی درگیر است (a target with pleiotropic effects).

(۲) آبشار زیستی یا آزاد شدن سایتوکاین‌ها، که به تکثیر یک اثر منجر می‌شود و با یک فیدبک کنترل نمی‌شود (مانند آنچه در سیستم ایمنی یا سیستم کواگولاسیون خون رخ می‌دهد).

۳-۸-۳- مطالعات واکنش‌های بافتی متقاطع (Tissue cross reactivity studies):

مطالعات TCR^۱ ارزیابی آزمایشگاهی اتصال بافتی با استفاده از تکنیک ایمونوهیستولوژیکال IHC^۲ است. در این روش، اتصال مونوکلونال آنتی‌بادی یا سایر مواد مشابه را به نقاط آنتی‌ژنیک در بافت بررسی می‌کند. از سایر روش‌ها برای ارزیابی توزیع در محل اتصال هدف می‌توان استفاده نمود. انجام یک مطالعه TCR با یک قطعه از بافت انسانی برای تأیید دوز اولیه بالینی توصیه می‌شود. اگرچه در برخی موارد داروی مورد نظر برای واکنش ایمونوهیستولوژیکال مناسب نبوده و مطالعات TCR امکان‌پذیر نمی‌باشد، مطالعات TCR می‌تواند اطلاعات مفیدی از توزیع در منطقه هدف و اتصالات غیرمنتظره ارائه دهد. اتصال بافتی را نمی‌توان به عنوان فعالیت بیولوژیک *in vivo* تلقی کرد. علاوه بر آن اتصال دارو به مناطقی که در بدن انسان دور از دسترس دارو خواهند بود، مثلاً سیتوپلاسم ارزش ارزیابی بالینی ندارد و یافته‌ها را باید به عنوان داده‌های فارماکولوژیکی و سلامت در نظر گرفت. هنگامی که اتصال غیرمنتظره به بافت انسانی رخ می‌دهد (واکنش متقاطع)، ارزیابی TCR در بافت مورد نظر در نمونه حیوانی اطلاعات مفیدی را در مورد ارتباط یا عدم ارتباط با سمیت پیش‌بالینی ارائه می‌نماید. ارزیابی TCR با استفاده از بافت کامل حیوانی توصیه نمی‌شود. وقتی یک آنتی‌بادی با دو نوع جایگاه اختصاصی در یک مطالعه TCR ارزیابی می‌شود، به بررسی اجزای اتصال با استفاده از بافت انسانی نیازی نمی‌باشد. ارزیابی اتصال بافتی فراورده‌های هومولوگ مفید نبوده و توصیه نمی‌شود.

1. Tissue cross-reactivity

2. Immunohistochemical

۳-۸-۴- ناخالصی‌ها:

وجود ناخالصی‌ها و آلودگی، ایمنی فراورده را به مخاطره می‌اندازند. مخاطرات بالقوه ناشی از آلودگی‌های سلول میزبان مشتق از باکتری، مخمر، حشره، گیاه یا سلول پستاندار وجود دارد. وجود آلودگی‌های سلول میزبان ممکن است، به واکنش‌های آلرژیک و اثرات ایمنوپاتولوژیک منجر شود. عوارض جانبی ایجاد شده توسط آلودگی نوکلئیک اسید، شامل فیوز شدن در ژنوم میزبان از دیدگاه تنوریک مطرح است. خطر عفونت و پیروسی در ارتباط با فراورده‌های مشتق از حشره، گیاه یا سلول پستاندار یا گیاهان و حیوانات ترانس ژنیک وجود دارد. به هر حال، در چنین مواردی بهتر است که به تست‌های کنترل کیفیت و تولید اعتماد شود تا اینکه نتایج از طریق مطالعات غیر بالینی اثبات گردد.

مطالعات غیر بالینی در فراورده‌های بیوسیمیلار

برای اثبات سلامت و اثربخشی فراورده بیوسیمیلار عموماً به ارائه اطلاعات غیر بالینی نیاز است. زمانی که سوابق قابل قبول بالینی فراورده RBP در دسترس است، اثبات تشابه مولکولی بین SBP^۱ و RBP^۲ تا حد زیادی محدوده مطالعات غیر بالینی را کاهش می‌دهد. در هر حال، در فراورده SBP باید پرونده مطالعه غیر بالینی با رویکرد ارزیابی سلامت ارائه گردد. ارزیابی سلامت فراورده SBP با مشکلاتی مواجه است که به ماهیت فراورده‌های بیوسیمیلار مربوط ماست. این فراورده‌ها:

- ممکن است که فعالیت فارماکودینامیک وابسته به گونه داشته باشند و به این دلیل، یافتن گونه مرتبط حیوانی برای بررسی اثرات فارماکودینامیک و توکسیکولوژی گاهی مشکل است.
- به عنوان پروتئین خارجی معمولاً پاسخ‌های آنتی بادی در مطالعات طولانی مدت ایجاد می‌کنند؛ بنابراین، به دلیل ایجاد کمپلکس آنتی بادی با ماده دارویی، تفسیر نتایج مطالعات تحت مزمن و مزمن دوزهای مکرر، گاهی مشکل خواهد بود.

میزان مطالعات مورد نیاز غیر بالینی برای اثبات سلامت و اثربخشی یک فراورده بیوسیمیلار به نوع فراورده و گروه دارویی آن بستگی خواهد داشت. عواملی که اغلب نیاز به انجام مطالعه غیر بالینی اضافه را ایجاد می‌نمایند، شامل موارد زیر هستند:

■ موارد مربوط به عامل کیفیت:

- تفاوت عمده در سیستم بیان سلولی در مقایسه با RBP؛
- تفاوت عمده در روش‌های خالص سازی؛
- حضور مخلوط کمپلکس فراورده‌هایی که به خوبی مشخصه سازی نشده یا ناخالصی‌های فرایند

به خوبی شناسایی نشده‌اند.

- موارد مربوط به ویژگی‌های فارماکوتوکسیکولوژیکی ماده دارویی:
- مکانیسم عمل دارو شناخته شده نیست یا کاملاً مشخص نشده است؛
- ماده دارویی سمیت بالایی داشته یا شاخص درمانی باریکی دارد؛
- تجربه مصرف بالینی فرآورده RBP محدود است.

بر اساس عوامل فوق، طیف مطالعاتی که برای اثبات سلامت و اثربخشی فرآورده بیوسیمیلار لازم است، متغیر است لذا باید مورد به مورد بررسی شود. مثلاً در مورد ماده دارویی با پیچیدگی‌های بالا که مشخصه‌سازی آن با روش‌های آنالیتیکال موجود به راحتی امکان‌پذیر نیست و شاخص درمانی باریکی دارد، برنامه مطالعات غیربالینی بخش قابل توجهی از مطالعات درخواست شده در راهنماهای مرجع را شامل خواهد شد. از سوی دیگر فرآورده‌هایی که در مورد آن‌ها، ماده مؤثر و پروفایل ناخالصی با روش‌های آنالیتیکال معمول به خوبی شناسایی شده‌اند و شاخص درمانی وسیعی دارند و تجربیات بالینی زیادی در دسترس است، مطالعه غیربالینی محدودتر خواهد شد.

اغلب مطالعه سمیت مقایسه‌ای، برای ارزیابی غیربالینی فرآورده بیوسیمیلار به عنوان بخشی از مطالعات کلی مقایسه‌ای لازم است. مطالعه باید ماهیت مقایسه‌ای داشته باشد و طوری طراحی شده باشد که تفاوت پاسخ‌ها را بین یک SBP و یک RPB تشخیص دهد. بررسی پاسخ SBP به تنهایی کافی نیست و در صورت طراحی چنین مطالعه‌ای، باید توجیه کافی ارائه شود.

تعیین مقدارها مانند مطالعه اتصال به رسپتور یا آنالیزهایی بر پایه سلول (مانند بررسی‌های سایتوتوکسیسیته یا تکثیر سلولی)، باید عموماً به منظور مقایسه فعالیت بیولوژیک فارماکودینامیک SBP و RBP انجام شود. این اطلاعات در بخش کیفی فرآورده ارائه می‌شوند.

مطالعات حیوانی باید ماهیت مقایسه‌ای داشته و در گونه شناخته شده‌ی مربوطه انجام شوند (برای نمونه گونه‌ای که در RBP دارای اثرات فارماکودینامیک یا توکسیکولوژیک است) و از تکنیک‌هایی با دقت و حساسیت کافی در آنالیزها استفاده شود. در صورت وجود مدل حیوانی مناسب، موارد زیر در مطالعه حیوانی پایش شوند:

- اگر روش‌های آزمایشگاهی معتبری برای تعیین مقدار (Assay) در دسترس باشند، آزمون In vivo فعالیت بیولوژیک فارماکودینامیک الزامی نیست.
- فعالیت بیولوژیک فارماکودینامیک مرتبط با کاربرد بالینی که اغلب در بخش کیفیت فرآورده ارائه می‌شود.
- در صورت امکان فعالیت بیولوژیک را به عنوان بخشی از مطالعه سمیت دوز مکرر، در مطالعه غیربالینی ارزیابی نمود.

- بررسی سمیت غیر بالینی در حداقل یک مطالعه دوزهای مکرر در یک گونه مرتبط و شامل ارزیابی‌های توکسیکوکینتیک بررسی شود. این اندازه‌گیری‌ها شامل تعیین و مشخصه‌سازی پاسخ آنتی‌بادی، تیتراژ آنتی‌بادی ضد فراورده، واکنش‌های متقابل با پروتئین‌های هومولوگ درونی و ظرفیت خنثی کردن فراورده است.

مدت مطالعه باید به اندازه کافی طولانی باشد تا تشخیص تفاوت‌های بالقوه در سمیت و پاسخ‌های آنتی‌بادی بین RBP و SBP امکان‌پذیر باشد. علاوه بر اینکه بخشی از مطالعه بررسی مقایسه‌ای است ولی مطالعه مقایسه‌ای سمیت دوز تکرار شونده، مجدداً این اطمینان را ایجاد می‌کند که هیچ سمیت غیرمنتظره‌ای در طی مصرف بالینی SBP رخ نخواهد داد.

با اینکه ارزش پیش‌بینی‌کننده مدل‌های حیوانی برای ارزیابی ایمونونسیسته در انسان‌ها پایین در نظر گرفته شده است، در جایی که تفاوت‌های عمده بین SBP و RBP در ساختار یا وجود ناخالصی‌های ایمونوژنیک بین RBP و SBP وجود داشته باشد (پاسخ ایمونولوژیک ممکن است، به تفاوت‌هایی که توسط روش‌های آنالیتیکال آزمایشگاهی تشخیص داده نشده‌اند، حساس باشد)، در صورت امکان باید در مطالعه سمیت دوز تکرار شونده، اندازه‌گیری آنتی‌بادی به عنوان بخشی از مطالعه مقایسه‌ای کلی انجام شود تا به تفسیر اطلاعات توکسیکوکینتیک کمک کند.

بر اساس راه مصرف، گاهی لازم است تا تحمل موضعی ارزیابی گردد. این ارزیابی ممکن است، به عنوان بخشی از مطالعه سمیت دوز مکرر انجام گیرد.

عطف به مطالعه مقایسه‌ای که در بخش کیفیت بین RBP و SBP انجام شده است، معمولاً سایر مطالعات سمیت مانند سلامت فارماکولوژیکی، سمیت تولید مثل، ژنوتوکسیسته و کارسینوژنسیسته عموماً برای SBP الزامی نیست، مگر اینکه نتایج سمیت دوز مکرر یا تحمل موضعی یا سایر خصوصیات توکسیکولوژیک RBP (مانند عارضه جانبی شناخته شده RBP روی عملکرد تولید مثل)، انجام این مطالعه را الزامی سازد.

ضابطه ثبت فراورده‌های بیولوژیک

(REG-DPNA-BIO-001)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۶



۱- تاریخچه بازنگری

۲- هدف

این ضابطه به منظور اجرای آیین‌نامه ثبت دارو در سازمان غذا و دارو مصوب ۱۳۹۳/۱۰/۱۷ تدوین شده است. مطابق قانون ورود و ساخت هر نوع دارو یا فراورده بیولوژیک (مصوب ۱۳۳۴ و اصلاحیه ۱۳۶۷) و عرضه و فروش آن‌ها در داخل کشور یا صدور آن به خارج از کشور، مستلزم اجازه قبلی از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و اخذ پروانه یا مجوز لازم است.

۳- دامنه کاربرد

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

۴- تعاریف

واکسن‌ها: واکسن فراورده بیولوژیکی است که سیستم ایمنی را در مقابله با بیماری مرتبط تقویت می‌نماید. فراورده حاوی میکروارگانیسم زنده، ضعیف شده، اصلاح ژنتیکی شده یا کشته شده، سم ترشح شده یا آنتی ژن سطحی میکروارگانیسم است.

فراورده مشتق از پلاسما: محصولات مشتق از پلاسما، گروهی از فراورده‌های دارویی هستند که به وسیله فرایند پالایش از پلاسمای انسان تهیه می‌شوند. این محصولات شامل آلبومین، ایمونوگلوبولین‌های نرمال و هاپیرایمین، فاکتورهای انعقادی (مثل فاکتورهای هفت، هشت، نه، یازده، سیزده، پروترومبین کمپلکس، فون ویلبراند و فبرینوژن)، فاکتورهای ضد انعقاد (مثل پروتئین C) و مهارکننده‌های پروتئاز (مثل آنتی ترومبین، آنتی تریپسین آلفا یک و مهارکننده C۱) می‌باشند.

ایمونوگلوبولین‌های درمانی: فراورده حاوی ایمونوگلوبولین یا بخشی از ایمونوگلوبولین استخراج شده از پلاسمای حیوانی است که در برابر آنتی ژن خاصی ایمن شده باشد.

فراورده‌های نو ترکیب: فراورده‌های نو ترکیب پروتئین‌هایی هستند که از طریق انتقال مواد ژنتیک یا نو ترکیب به میکروارگانیسم زنده تولید می‌شوند. تکنولوژی نو ترکیب شامل برش و اتصال دوباره ژنوم میزبان با یک توالی ژن خارجی است که حاوی اطلاعات ژنتیکی لازم برای تولید پروتئین مورد نظر، تحت شرایط خاص است.

پادتن‌های تک دودمانی (آنتی بادی مونوکلونال): یک مولکول ایمونوگلوبولین دارای توالی از آمینواسیدهای اختصاصی است که فقط با آنتی ژن اختصاصی که به تحریک تولید آن از سلول‌های لنفوئیدی منجر می‌شود یا آنتی ژن مشابه آن واکنش می‌دهد. آنتی بادی‌هایی که توسط رده‌های سلولی نامیرا (هیبریدوما) که از

سلولهای B مشتق شده‌اند، تولید می‌شوند، تحت عنوان آنتی بادی‌های مونوکلونال نامیده می‌شوند. انواع مختلف فراورده‌های نو ترکیب و پادتن‌های تک دودمانی شامل موارد ذیل می‌باشند:

- داروی برند اصلی (Original Brand; Innovator Brand): دارویی است که به عنوان داروی برند توسط سازمان‌های نظارتی کشورهای توسعه یافته، از جمله EMA، TGA، FDA استرالیا یا کشور ژاپن، برای اولین بار به ثبت رسیده است.

- داروی بیوسیمیلار: داروی بیوسیمیلار به فراورده بیولوژیکی گفته می‌شود که دارای ماده مؤثر یکسان با داروی برند اصلی بوده و از لحاظ کیفیت، ایمنی و اثربخشی مشابه آن و قابل جایگزینی درمانی با آن باشد. داروی بیوسیمیلار بر مبنای اثبات تشابه (Similarity) آن با داروی برند اصلی توسط سازمان‌های نظارتی کشورهای توسعه یافته از جمله EMA، TGA، FDA استرالیا یا کشور ژاپن به ثبت رسیده است. این داروها در بعضی از کشورهای جهان به نام Follow on Biologics یا سایر اسامی مشابه نیز شناخته می‌شوند. سازمان جهانی بهداشت این داروها را به نام Similar Biotherapeutic Product (SBP) می‌شناسد. این داروها فقط در موارد اندیکاسیون‌های بالینی ثبت شده برای داروی برند اصلی قابل تجویز است.

- داروی بیوسیمیلار تولید داخل^۱: این فراورده به داروی بیولوژیک گفته می‌شود که دارای ماده مؤثر یکسان با داروی برند اصلی بوده و از لحاظ کیفیت، ایمنی و اثربخشی مشابه آن و قابل جایگزینی درمانی با آن بوده و توسط شرکت‌های داروسازی در داخل کشور تولید شده است. فرایند ارزیابی‌های کیفی، اثربخشی و ایمنی فراورده تولید داخل، هیچ تفاوتی با داروی برند اصلی و بیوسیمیلار ندارد. این دارو فقط در موارد اندیکاسیون‌های بالینی ثبت شده برای داروی برند اصلی قابل تجویز است. تأیید تشابه داروی بیوسیمیلار تولید داخل با داروی برند اصلی، بر اساس آخرین راهنماهای سازمان جهانی بهداشت و زیر نظر سازمان غذا و داروی ایران انجام می‌گیرد.

فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی: فراورده‌های مهندسی بافت، سلول درمانی سوماتیک، سلول درمانی با سلول‌های بنیادی و ژن درمانی که از راه‌های فارماکولوژیک، ایمونولوژیک، متابولیک یا ترمیمی برای درمان، کنترل یا پیشگیری از بیماری‌ها در انسان استفاده می‌شوند.

۵- مسئولیت‌ها

این ضابطه باید توسط تمامی شرکت‌های فعال در زمینه تولید، واردات، توزیع و استفاده از فراورده‌های بیولوژیک اجرا گردد. عملکرد این شرکت‌ها از سوی اداره نظارت و ارزیابی دارو و مواد تحت کنترل، به طور مستمر کنترل می‌گردد.

۶- کلیات

۱) ثبت فراورده به وجود نام فراورده در فهرست رسمی داروهای ایران منوط است. در غیر این صورت، متقاضی باید ابتدا با ارائه مدارک و مستندات مورد نیاز نسبت به طرح موضوع در شورای بررسی و تدوین داروهای 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) فراورده‌های جدیدی که برای اولین بار در ایران تولید می‌شوند و مشابه آن‌ها در سایر کشورها تولید یا ثبت نشده است، به عنوان داروی جدید تحقیقاتی (Investigational New Drug) شناخته می‌شوند. در مورد این فراورده‌ها نتایج مطالعات کیفی، پیش‌بالینی و بالینی در اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل دارو، بررسی شده و نتیجه برای ورود به فهرست رسمی داروهای ایران به شورای بررسی و تدوین داروهای ایران اعلام می‌گردد.

۳) ثبت و واردات واکسن تنها از منابع دارای تأییدیه سازمان‌های بین‌المللی از جمله WHO PQ، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) یا اتحادیه اروپا (EMA) مجاز است.

۴) ثبت و واردات فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی علاوه بر مندرجات این ضابطه، تابع ضوابط ثبت فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی (پیوست شماره ۲) است.

۵) بررسی ثبت به طور کلی در دو مسیر صورت می‌پذیرد: در مسیر اول مراحل و زمان‌بندی تعریف شده در این سند، برای کلیه فراورده‌های تولید داخل و وارداتی در شرایط معمول اعمال می‌شود. مسیر دوم، مسیر تسریع شده است که در آن مراحل و زمان‌بندی بررسی کارشناسی برای دسترسی به موقع به فراورده در جامعه کوتاه‌تر شده و حداکثر ۶۰ روز کاری است. بدیهی است که فاصله زمان مکاتبه با شرکت و پاسخگویی شرکت در این محدوده‌های زمانی لحاظ نمی‌گردد.

۶) ثبت و واردات فراورده‌های بیولوژیک توسط شرکت‌هایی مجاز است که در اداره کل ثبت شرکت‌ها و مؤسسات غیرتجاری به ثبت رسمی رسیده و دارای مجوز فعالیت از اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل برای ثبت و واردات فراورده‌های دارویی هستند. مجوز فعالیت دارویی شرکت واردکننده با ارسال مدارک ذیل صادر می‌شود:

- تصویر اساسنامه شرکت با موضوع فعالیت داروسازی/بیولوژیک؛
- روزنامه رسمی ثبت شرکت و آخرین تغییرات؛
- گواهی عدم سوءپیشینه کیفری مؤثر برای هیأت‌مدیره و مدیر عامل؛
- احراز شرایط و امکانات فنی و اجرایی مناسب.

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

- تصویر اساسنامه ثبت شرکت با موضوع فعالیت داروسازی/بیولوژیک؛
 - روزنامه رسمی ثبت شرکت و آخرین تغییرات؛
 - گواهی عدم سوءپیشینه کیفری مؤثر برای هیأت مدیره و مدیر عامل؛
 - تأیید محل احداث کارخانه توسط اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل؛
 - خلاصه پروژه تولید شامل خط مشی ها، اهداف کوتاه و بلند مدت، برنامه ریزی زمانی راه اندازی، مطالعات توجیه اقتصادی و وضعیت سرمایه گذاری به تأیید هیأت مدیره.
- ۸) متقاضیان تولید در صورتی می توانند به دریافت پروانه تأسیس اقدام نمایند که مجوز لازم را از کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک دریافت نموده باشند. پروانه فعالیت پس از ایجاد ساختمان ها، تأسیسات، نصب ماشین آلات و تجهیزات، رفع نقایص، تأیید بازرسی فنی و ارائه مستندات ذیل صادر می گردد:
- 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.
- ۹) بهره برداری از واحد تولید فراورده های بیولوژیک به رعایت شرایط GMP و حضور مسئول فنی طبق ضوابط ابلاغی سازمان منوط خواهد بود.
- ۱۰) درخصوص شرکت هایی که متقاضی انتقال تکنولوژی ساخت یا تولید تحت لیسانس فراورده هستند، چنانچه پرونده CTD محصول کامل باشد و فراورده به صورت کامل ثبت شود و مطالعه بالینی تأیید شده از سوی FDA یا EMA ارائه گردد، به انجام مطالعه بالینی نیازی نیست؛ اگرچه لازم است Comparability Study جامع انجام پذیرد. در غیر این صورت ضروری است که مطالعه بالینی به طور کامل در کنار Comparability Study انجام شود.

۷- مراحل ثبت فراورده وارداتی

- ۱) اخذ رأی موافقت ثبت برای شروع فرایند ثبت از کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک الزامی است. برای این منظور، متقاضی باید طی نامه رسمی، موافقت با بررسی ثبت فراورده را با ارائه مستندات زیر درخواست نماید:
 - فرم درخواست ثبت فراورده بیولوژیک (پیوست ۱)
 - تصویر پروانه مسئول فنی
- ۲) متقاضیانی که موافقت ثبت از کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد

- بیولوژیک را کسب نموده‌اند، 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 مبدأ؛
 - فهرست کشورهای خریدار فراورده؛
 - پرونده فراورده در فرمت CID به صورت الکترونیک؛
 - چک لیست ارزیابی اولیه پرونده ثبت فراورده بیولوژیک (CHE-DPNA-BIO-001) با تأیید و امضای مسئول فنی شرکت متقاضی (پیوست ۳)؛
 - فیش پرداخت هزینه ثبت.
- در صورت عدم ارائه مدارک در موعد مقرر، شرکت باید فرایند ثبت را از ابتدا آغاز نماید. درخواست مجدد ثبت از سوی متقاضی، پس از گذشت یک سال از اعلام رأی موافقت کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک پذیرفته می‌شود.
- 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 می‌شود.
 - ۴) شرکت یک بار به تحویل مجدد مدارک کامل پس از ارزیابی اولیه با رعایت سقف زمانی ۶ ماه مجاز است. در غیر این صورت، فرایند ثبت متوقف شده و متقاضی در صورت تمایل برای ادامه ثبت، لازم است که مراحل ثبت را از ابتدا شروع نماید.
 - ۵) زمان تقریبی شروع بررسی پرونده پس از ارزیابی اولیه با اولویت تاریخ درخواست، تعیین شده و به شرکت اعلام می‌شود.
 - ۶) بررسی مستندات ثبت بر اساس الگوی CTD و با استناد به راهنماهای بین‌المللی، EMA، US FDA، ICH و راهنمای اختصاصی هر واکسن در آخرین راهنماهای WHO-TRS است.
 - ۷) در صورت لزوم، انجام مطالعه Bridging روی جمعیت ایرانی درخواست می‌شود.
 - ۸) بخش ۵ پرونده فرستاده شده به طور هم‌زمان توسط اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی بررسی خواهد شد. تکمیل فرایند ثبت به ارائه تأییدیه و نتایج بررسی نهایی اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی منوط خواهد بود.
- ۸-۱) در صورت لزوم بازدید GCP از سایت انجام شده یا مستندات انجام مطالعه بالینی این بازدید به شکل مستقل توسط کارشناسان اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی یا در قالب همراهی ایشان با تیم بازدید GMP به صورت مشترک انجام خواهد شد.
- ۹) هم‌زمان با بررسی پرونده، نمونه فراورده برای بررسی آزمایشگاهی درخواست می‌گردد.
 - ۹-۱) در مورد داروهایی که مشمول ضابطه داروهای خاص (Orphan) می‌شوند، معافیت

نمونه‌برداری و ارسال نمونه به آزمایشگاه مشروط به دارا بودن گواهی ثبت صادره از سوی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و یا اتحادیه اروپا (EMA) و مصرف در کشورهای مذکور با نام تجاری و شرایط تولید و کنترل کاملاً یکسان با رعایت سایر ضوابط و مقررات مربوطه، بلامانع خواهد بود.

۹-۲) فراورده‌های برند اصلی که دارای گواهی ثبت صادره از سوی FDA یا EMA هستند و در کشورهای آمریکا و اتحادیه اروپا با نام تجاری و شرایط تولید و کنترل کاملاً یکسان مصرف می‌شوند، از نمونه‌برداری و ارسال آن به آزمایشگاه با رعایت سایر ضوابط و مقررات مربوطه معاف خواهند بود. واکسن‌ها و فراورده‌های مشتق از پلاسما مشمول این بند نمی‌باشند.

۹-۳) در مورد فراورده‌های دارویی که امکان انجام آزمایش‌های مربوط به آن در آزمایشگاه مرجع غذا و دارو میسر نیست، حضور کارشناس آزمایشگاه برای ارزیابی سیستم کنترل کیفی سازنده در بازرسی GMP الزامی است. عدم امکان انجام آزمایش باید به تأیید مرکز آزمایشگاه‌های مرجع غذا و دارو برسد؛ در این صورت فراورده از نمونه‌برداری معاف می‌گردد.

۱۰) همراه نمونه باید نتایج آنالیز، خلاصه پروتکل و استانداردهای مورد نیاز با هماهنگی آزمایشگاه کنترل ارائه شود.

۱۱) در صورت لزوم بازدید GMP خط تولید و On site evaluation، پس از اتمام بررسی مستندات انجام می‌شود.

۱۲) مدت ۴ ماه پس از شروع بررسی کارشناسی، نتیجه طی نامه رسمی به شرکت واردکننده اعلام شده و شرکت به ارائه پاسخ به کلیه موارد درخواستی در مدت حداکثر ۳ ماه موظف خواهد بود. چنانچه مستندات ارائه شده ناقص بوده یا بعد از مهلت تعیین شده ارائه شود، مستندات عودت داده شده و فرایند ثبت باید مجدداً آغاز شود.

۱۳) پس از تکمیل مراحل ثبت، نتیجه به شرکت اعلام خواهد شد و شرکت به شروع فرایند صدور پروانه مجاز است. ۱۴) صدور پروانه مطابق ضوابط جاری اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، توسط اداره بررسی و ثبت دارو و با هماهنگی اداره بیولوژیک انجام می‌شود.

۱۵) پس از ثبت، شرکت به رعایت موارد زیر متعهد خواهد بود:

۱۵-۱) رعایت ضوابط و مقررات صدور مجوز توزیع فراورده‌های بیولوژیک برای هر سری ساخت و وارداتی؛
۱۵-۲) اطلاع‌رسانی عوارض جانبی پس از مصرف و پیگیری شکایات و در صورت لزوم انجام مطالعات PMS؛

۱۵-۳) رعایت ضوابط فراخوانی داروها (ریکال)؛

۱۵-۴) ارائه گزارش دوره‌ای ایمنی PSUR/PBRER مطابق ضوابط و مقررات مربوطه؛

۱۵-۵) اعلام تغییرات مطابق ضوابط جاری اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل.
 ۱۶) مدت اعتبار پروانه ثبت دارو حداکثر ۴ سال است و متقاضی باید ۶ ماه قبل از انقضای اعتبار، نسبت به ارسال مدارک تمدید پروانه، طبق ضوابط اقدام نماید.
 ۱۷) توزیع داروها تنها از طریق شرکت‌های توزیع‌کننده مجهز به زنجیره سرد، مورد تأیید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، مجاز است.

۸- مراحل ثبت فراورده تولیدی

- ۱) اخذ موافقت اولیه برای شروع فرایند بررسی ثبت، با ارائه مستندات زیر برای فراورده‌های موجود در فهرست رسمی داروهای ایران الزامی است:
 - فرم درخواست ثبت فراورده بیولوژیک (پیوست ۱)؛
 - معرفی مرکز یا مراکز تولید و کنترل فراورده شامل مراکز طرف قرارداد؛
 - ارائه قرارداد یا پیش‌نویس قرارداد انتقال تکنولوژی (در صورت کاربرد)؛
 - گزارش مختصر فعالیت‌های صورت گرفته در زمینه تحقیق و توسعه مرتبط با تولید فراورده؛
 - تصویر پروانه مسئول فنی.
- ۲) متقاضیانی که موافقت اولیه ثبت را کسب نموده‌اند، باید در مدت یک سال نسبت به پرداخت هزینه ثبت، ارائه پرونده فراورده به صورت الکترونیک و چک لیست ارزیابی اولیه پرونده ثبت فراورده بیولوژیک (CHE-DPNA-BIO-۰۰۲) با تأیید و امضای مسئول فنی شرکت متقاضی (پیوست ۳) برای شروع بررسی ثبت اقدام نمایند.
- ۳) پرونده فراورده حاصل از تولید حداقل سه سری ساخت پایلوت^۱، در الگوی CID باید حداقل شامل اطلاعات زیر باشد:
 - ماژول ۱، شامل معرفی پروژه تولید به صورت خلاصه و اطلاعات منطقه‌ای.
 - ماژول ۲، شامل خلاصه اطلاعات ماژول‌های ۳، ۴ و ۵ (شامل اطلاعات موجود)
 - ماژول ۳ شامل اطلاعات کیفی پایه مربوط به ماده مؤثر (S) و فراورده نهایی (P) از قبیل:
 - نام و آدرس سازنده؛
 - خواص شیمیایی، بیولوژیک و فیزیولوژیک؛
 - فرایند تولید و کنترل‌های حین تولید شامل جزئیات فرایندها و فرمولاسیون و لیست مواد جانبی؛
 - کنترل مواد و کنترل مراحل بحرانی؛
 - مشخصه سازی Characterization؛

۱. سری ساخت پایلوت: سری ساختی از ماده مؤثر و/یا فراورده نهایی دارویی است که فرایند تولید آن، کاملاً مشابه فرایند تولید سری ساخت صنعتی است.

- خلوص/ناخالصی‌ها؛
- روش‌های آنالیز؛
- آنالیزهای سری ساخت (Batch Analysis)؛
- رفرنس استانداردها؛
- مطالعات پایداری؛
- و موارد دیگری که در سرفصل ماژول ۳ الگوی CTD آمده است.
- نکات مورد توجه در ارزیابی زیست محیطی
- ماژول ۴، شامل اطلاعات غیربالینی
- ماژول ۵، شامل پروتکل مطالعات بالینی اعم از مطالعات PK/PD و مطالعات ایمنی و اثربخشی بر اساس استانداردهای IR-GCP و راهنماهای مربوطه است.
- در مراحل اولیه متقاضی ثبت فرآورده می‌تواند به‌طور هم‌زمان پروتکل مطالعه/مطالعات بالینی مورد نیاز را به اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی ارائه نماید.
- متقاضی به پیگیری‌های لازم برای اخذ مجوز CTA، تأییدیه گزارش‌های میانی و نهایی مطالعات بالینی، از اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی ملزم است.
- در صورتی که تولیدکننده ادعای بیوسیمیلاریته با برند اصلی را دارد، لازم است که اطلاعات مقایسه‌ای با فرآورده برند اصلی را در بخش‌های مربوطه ارائه نماید.
- ۴) بررسی مستندات ثبت بر اساس الگوی CTD و با استناد به راهنماهای بین‌المللی US FDA، EMA، ICH، و آخرین راهنمای اختصاصی هر واکسن در WHO TRS است.
- 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 می‌شود.
- ۶) شرکت یک بار به تحویل مجدد مدارک کامل پس از ارزیابی اولیه، با رعایت سقف زمانی ۶ ماه مجاز است. در غیر این صورت، فرایند ثبت متوقف شده و متقاضی در صورت تمایل برای ادامه ثبت، لازم است که مراحل ثبت را از ابتدا شروع نماید.
- ۷) زمان شروع بررسی پرونده پس از ارزیابی اولیه با اولویت تاریخ درخواست، تعیین شده و به شرکت اعلام می‌شود.
- ۸) هم‌زمان با بررسی پرونده فرآورده، نمونه فرآورده برای بررسی آزمایشگاهی درخواست می‌گردد.
- ۹) همراه نمونه باید نتایج آنالیز، خلاصه پروتکل و استانداردهای مورد نیاز با هماهنگی آزمایشگاه کنترل ارائه شود.
- ۱۰) بررسی امکانات تولید و بازدید On site evaluation پس از اتمام بررسی پرونده مقدماتی،

انجام خواهد شد.

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

(۱۲) در صورت تأیید بخش کیفی و تأیید پروتکل مطالعه بالینی توسط اداره مطالعات بالینی، تولید سری ساخت مورد استفاده در مطالعه بالینی باید با هماهنگی کارشناسان اداره بیولوژیک انجام شود.

(۱۳) مجوز مصرف فراورده در مطالعه بالینی مطابق ضوابط صدور مجوز توزیع، توسط اداره بیولوژیک صادر می‌گردد. فراورده فقط در مرکزی که مطالعه بالینی انجام می‌شود، توزیع خواهد شد.

(۱۴) در مورد داروهای بیوتکنولوژیک تولید داخل، حداقل مستندات بالینی مورد نیاز برای اثبات تشابه کارایی بالینی و پروفایل ایمنی، انجام یک مطالعه بالینی فاز سه مقایسه‌ای بین این داروها و فراورده مرجع برای اثبات Non-inferiority یا Equivalence است.

(۱۵) برقراری شرایط GMP برای تولید فراورده مورد استفاده در داوطلب انسانی، الزامی است.

(۱۶) انجام مطالعه بالینی مطابق ضوابط اعلام شده از سوی سازمان غذا و دارو صورت می‌گیرد.

(۱۷) پس از تأیید سلامت و اثربخشی فراورده بر اساس نتایج مطالعات بالینی توسط اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی، باید پرونده جامع فراورده در الگوی CID به اداره بیولوژیک ارائه شود. در این مرحله مطالعات یکنواختی تولید و پایداری در سری ساخت‌های صنعتی، مطالعات اعتبارسنجی و مطالب بسته‌بندی، برچسب و بروشور فراورده بررسی می‌گردد. نتیجه بررسی پس از ۳ ماه از زمان دریافت CID اعلام خواهد شد.

(۱۸) پس از تکمیل مراحل بررسی ثبت، موضوع در کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک برای صدور پروانه، طرح شده و نتیجه طی نامه به شرکت اعلام خواهد شد.

(۱۹) صدور پروانه مطابق ضوابط جاری اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، توسط اداره بررسی و ثبت دارو و با هماهنگی اداره بیولوژیک انجام می‌شود.

(۲۰) پس از ثبت فراورده، شرکت به رعایت ضوابط صدور مجوز توزیع فراورده‌های بیولوژیک موظف است.

(۲۱) پس از ثبت، شرکت به رعایت موارد زیر متعهد خواهد بود:

۱-۲۱ رعایت ضوابط و مقررات صدور مجوز توزیع فراورده‌های بیولوژیک برای هر سری ساخت وارداتی؛

۲-۲۱ اطلاع‌رسانی عوارض جانبی پس از مصرف و پیگیری شکایات و در صورت لزوم انجام

مطالعات PMS؛

- ۳-۲۱) رعایت ضوابط فراخوانی داروها (ریکال)؛
- ۴-۲۱) ارائه گزارش دوره‌ای ایمنی PSUR/PBRER مطابق ضوابط و مقررات مربوطه؛
- ۵-۲۱) اعلام تغییرات مطابق ضوابط جاری اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل.
- ۲۲) شرکت به اعلام تغییرات مطابق ضوابط جاری اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل متعهد است.
- ۲۳) مدت اعتبار پروانه صادره حداکثر ۴ سال است و متقاضی باید ۶ ماه قبل از انقضای اعتبار، نسبت به ارسال مدارک تمدید پروانه اقدام نماید.
- ۲۴) توزیع داروها صرفاً از طریق شرکت‌های توزیع‌کننده مجهز به زنجیره سرد، مورد تأیید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، پس از دریافت مجوز توزیع از اداره بیولوژیک مجاز است.

پیوست ۱: فرم درخواست ثبت فرآورده بیولوژیک (FRM-DPNA-BIO-004)

تکمیل این پرسشنامه بدون خط خوردگی و به صورت تایپ شده برای شروع فرایند ثبت هر فرآورده دارویی، الزامی است.

Complete the form by typing legibly in the captions' language.

۱. نام دارو به فارسی:		
2. Product Name (as on Label):		
۳. نام غیراختصاصی بین‌المللی ماده مؤثر به فارسی:		
4. INN Name (WHO format):		
5. Strength:	6. Defined Daily Dose:	7. ATC code:
8. Dosage form:	9. Packing form:	
10. Route of Administration:	11. Main Pharmacological Group:	
12. Volume or Weight:	13. Formulation:	
14. Packaging (Full explanation):		
15. Marketing Authorization Holder (in Country of Origin):		
16. Marketing Authorization date and Number (in Country of Origin):		
17. Marketing Authorization date and Number in other countries:		
Country name	Date of Registration	Number of Marketing Authorization
1.		
2.		
3.		

18. Manufacturing site(s) (Name and Address):		
Name	Address	
1.		
2.		
3.		
19. Name and address of manufacturer(s) of Active substance or monovalent bulks		
20. Packaging site(s) (Name and Address):		
21. Cell(s)/Microorganism(s) used in production :		
Cell/ Microorganism	Role in production	Name and Address of Producer
1.		
2.		
3.		
22. Name of other biologic substances used in production and formulation:		
Biologic Substances	Role in production	Name and Address of Producer
1.		
2.		
3.		
23. Date of introduction of drug into Iran Drug List		
۲۴. ارجحیت شکل دارویی و مقدار ماده مؤثر اعلام شده در مقایسه با سایر داروهای ثبت شده در ایران با ماده مؤثر یکسان:		
۲۵. مشخصات شرکت متقاضی (صاحب پروانه در ایران):		
۲۶. تاریخ مجوز فعالیت:		۲۷. شماره مجوز فعالیت:
۲۸. تلفن:		۲۹. نمابر:
۳۰. آدرس:		
۳۱. نام و نام خانوادگی مدیر عامل:		۳۲. پست الکترونیک مدیر عامل:
۳۳. نام و نام خانوادگی مسئول فنی:		۳۴. پست الکترونیک مسئول فنی:
تأیید مدیر عامل (مهر و امضا)		تأیید مسئول فنی (مهر و امضا)

پیوست ۲: ضوابط ثبت فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی

۱- تاریخچه بازنگری

۲- هدف

این ضابطه به منظور اجرای ماده ۲ آیین نامه ثبت فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی مصوب ۱۳۹۳/۷/۵ تدوین شده است. فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی، به عنوان فراورده بیولوژیک مشمول ضابطه ثبت فراورده‌های بیولوژیک می‌باشند و ارزیابی آن‌ها در اداره بیولوژیک، اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل انجام می‌شود.

۳- دامنه کاربرد

فراورده‌های حاصل از سلول یا بافت انسانی که اثربخشی آن‌ها فارماکولوژیک، ایمونولوژیک، متابولیک یا ترمیمی باشد، شامل این ضابطه می‌شود. همچنین موارد زیر شامل این ضابطه نمی‌شوند:

- ارگان‌های اهدایی از انسان که برای پیوند کامل اعضا (Whole organ transplantation) استفاده می‌شوند، مانند قلب، کلیه، ریه و غیره؛
- خون کامل و فراورده‌های مشتق از پلاسما؛
- پیوند سلول‌های خون ساز مغز استخوان (Bone Marrow Transplantation).

۴- تعاریف

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. منشأ این فراورده‌ها می‌تواند انسانی، حیوانی یا ترکیبی از آن‌ها باشد. سلول‌ها یا بافت‌ها ممکن است، زنده یا غیرزنده باشند. این فراورده ممکن است، حاوی سایر مواد مانند فراورده‌های بیومولکول، بیومواد، مواد شیمیایی، ماتریکس یا داربست (Scaffold) باشند.

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

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.

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

۵- مسئولیت

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

۶- کلیات

۱) در صورت استفاده از بافت 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، تدوین دستورالعمل شرایط، از نظر ساختار و نیروی انسانی، مراکز مجاز برداشت بافت یا سلول از فرد فوت شده، تدوین برنامه آموزشی تیم‌های برداشت‌کننده بافت یا سلول، نظارت بر برداشت بافت یا سلول در مراکز مربوطه و کنترل کیفی عملکرد این مراکز، تدوین دوره‌ای برنامه توزیع بافت‌ها از مراکز فراهم‌آوری به بانک‌های بافت و نظارت بر حسن اجرای برنامه و صدور مجوز برداشت بافت یا سلول به مراکز مربوطه، از وظایف مرکز مدیریت پیوند، معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی است.

۲) برای فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی ترکیبی، که سلول یا بافت زنده همراه تجهیزات پزشکی است، صرف‌نظر از نقش تجهیزات پزشکی به کاررفته، باید راه اثر فراورده مبنای طبقه‌بندی فراورده در نظر گرفته شود. چنانچه راه اثر فراورده ترکیبی، فارماکولوژیک، ایمونولوژیک، متابولیک یا ترمیمی باشد؛ صرف‌نظر از نقش تجهیزات پزشکی به کاررفته، فراورده موردنظر به عنوان بیولوژیک در نظر گرفته می‌شود. ۳) فعالیت بیوبانک‌ها مانند بانک بافت، بانک سلول، بانک وکتور و غیره که به منظور استفاده بالینی و درمانی تأسیس می‌شوند، تابع قوانین و مقررات ثبت فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی و ضوابط ثبت فراورده‌های حاصل از بافت‌های انسانی، سازمان غذا و داروست.

۴) برای فراورده‌های با حداقل دست‌ورزی (Minimally Manipulation) که به صورت اتولوگ و همولوگ (پیوند به محل دیگری با شرایط آناتومیک و بافتی مشابه) و برای رسیدن به عملکرد مشابه استفاده می‌شوند و عملکرد سیستمیک ندارند، با نظر کمیته بافت و سلول به انجام مطالعات کارآزمایی بالینی نیازی ندارند. برخی انواع حداقل دست‌ورزی‌ها در پیوست آمده است.

۷- الزامات و روند صدور مجوز ساخت

۱) الزامات و روند کلی صدور مجوز ساخت فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی باید مطابق با ضوابط ثبت فراورده‌های بیولوژیک باشد.

۲) شرکت متقاضی به معرفی یک نفر به عنوان مسئول فنی واجد شرایط، قبل از شروع مراحل ثبت موظف است.

- ۲-۱) مسئول فنی باید دارای مدرک پایه دکترای داروسازی یا دکترای پزشکی به علاوه دکترای تخصصی (PhD) در زمینه علوم زیستی مرتبط، یا دکترای تخصصی (PhD) در حوزه علوم زیستی مرتبط باشد.
- ۲-۲) مسئول فنی باید حداقل سه سال تجربه کار تأیید شده در حوزه مرتبط داشته باشد.
- ۲-۳) صلاحیت مسئول فنی باید به تأیید کمیته فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی و تأیید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل برسد.
- ۳) ثبت، تولید و واردات هر نوع فراورده به وجود نام فراورده در فهرست رسمی داروهای ایران منوط 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 بر اساس ضوابط جاری سازمان غذا و دارو اقدام نماید.
- سیستم کنترل کیفی تولید کننده فراورده از جمله انتخاب اهداکننده و رعایت استانداردهای ملی در تولید و آزمایشگاه‌های کنترل کیفیت فراورده، باید توسط سازمان غذا و دارو تأیید شود.
- ۴) اخذ مجوز فعالیت برای شروع فعالیت از سوی کمیسیون قانونی ماده ۲۰ الزامی است. به این منظور درخواست شرکت، همراه مدارک لازم برای شروع فعالیت در زمینه تولید فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی پس از تأیید «کمیته فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی»، برای تصویب به کمیسیون قانونی ارجاع می‌شود.
- ۴-۱) مدارک لازم مطابق با موارد مندرج در ضابطه ثبت فراورده‌های بیولوژیک، باید ارسال گردد.
- ۵) شرکت متقاضی تولید فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی باید طی یک درخواست، همراه تکمیل فرم درخواست ثبت و فرم خلاصه خصوصیات فراورده، مراتب را برای تعیین جایگاه فراورده در طبقه‌بندی فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی، به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل، سازمان غذا و دارو اعلام نماید.
- ۵-۱) اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل موظف است تا ظرف مدت حداکثر یک ماه، نتیجه درخواست را به شرکت اعلام نماید.
- ۵-۲) اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل می‌تواند خلاصه نتیجه اعلام شده را پس از حذف اطلاعات تجاری و محرمانه، برای اطلاع عموم، روی سایت قرار دهد.
- ۶) مراحل احداث واحد تولیدی و صدور پروانه تأسیس، مطابق با ضابطه ثبت فراورده‌های بیولوژیک است.
- ۶-۱) تأییدیه محل تولید از نظر انطباق با اصول استانداردهای کشوری GMP و cGIP باید به تأیید اداره بیولوژیک برسد. برای صدور این تأییدیه، ارسال پرونده جامع محل تولید (Site Master File) ضروری است.
- ساخت قراردادی این فراورده‌ها مطابق با ضابطه ساخت قراردادی اداره بیولوژیک، مجاز است.
- ۷) تأیید کیفیت فراورده تولیدی قبل از استفاده آن در مطالعات پیش بالینی و کارآزمایی‌های بالینی باید به تأیید اداره بیولوژیک برسد. به همین منظور، پرونده فراورده مطابق با فرمت CTD تولید فراورده، برای بررسی و ارزیابی کیفی باید به اداره بیولوژیک فرستاده شود. محتوای پرونده فراورده، در ضابطه ثبت

فراورده‌های بیولوژیک آورده شده است. مرحله تعیین شایستگی اهداکننده و برداشت بافت باید بر اساس استانداردهای کشوری cGIP و راهنماهای مربوطه باشد.

۱-۷) سازندگانی که داده‌های غیربالینی و بالینی فراورده تولیدی خود را روی شکل و فرمولاسیون نهایی فراورده در مراکز علمی معتبر به دست آورده‌اند، می‌توانند این اطلاعات را به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه نمایند. در صورت لزوم، انجام و یا تکرار مطالعات غیربالینی و بالینی، ارائه مستندات لازم و تأیید درخواست توسط اداره مطالعات بالینی و کمیته فراورده‌های سلول، بافت و ژن درمانی الزامی است.

۸) حداکثر پس از ۴ ماه از شروع بررسی کارشناسی مطالعات غیربالینی، نتیجه طی نامه رسمی اعلام می‌شود و شرکت به ارائه پاسخ به کلیه موارد درخواستی در مدت حداکثر یک سال موظف خواهد بود. در صورتی که فرصت داده شده کافی نباشد، شرکت باید دلایل خود را برای تمدید مهلت، طی نامه رسمی اعلام نماید. در غیر این صورت به مکاتبات پس از اتمام مهلت تعیین شده، پاسخ داده نشده و فرایند ثبت باید مجدداً آغاز شود.

۹) برای تولید سری ساخت مورد استفاده در مطالعات کارآزمایی بالینی، به ضابطه ثبت فراورده‌های بیولوژیک مراجعه شود.

۸- الزامات و روند ثبت فراورده

برای ثبت فراورده تولید داخل و وارداتی، به ضابطه ثبت فراورده‌های بیولوژیک مراجعه شود.

۹- پیگیری فراورده پس از ورود به بازار

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

۲) شرکت دارنده پروانه باید در صورت بروز عارضه جانبی ناشی از مصرف فراورده، اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل را مطلع نماید.

۳) در خصوص ردیابی فراورده و عوارض جانبی، تولیدکننده باید سیستمی طراحی و مستقر نماید که به وسیله آن، هر فراورده و مواد خام مورد استفاده، در تمام مراحل فراهم‌آوری، فراوری، بسته‌بندی، ذخیره و نگهداری و حمل و نقل به بیمارستان یا کلینیک درمانی و استفاده در بیمار، از اهداکننده به بیمار و بالعکس، قابل ردیابی باشد. این سیستم باید قابل دسترسی توسط سازمان غذا و دارو باشد.

۴) تولیدکننده باید اطلاعات تولید و ردیابی فراورده و مواد خام تشکیل دهنده آن را تا ۳۰ سال پس از انقضای تاریخ مصرف فراورده (یا بیش از ۳۰ سال در صورتی که اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل صلاح بداند) حفظ و نگهداری نماید.

۱۰- مراجع

- (۱) آیین‌نامه ثبت فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی مصوب ۱۳۹۳/۰۷/۰۱
- (۲) راهنماها و مستندات موجود و مصوب در اداره بیولوژیک

۱۱- پیوست

فرم درخواست ثبت فراورده بافت، سلول و ژن درمانی

فرایندهای زیر به‌عنوان حداقل دست‌ورزی (Minimally Manipulation) در نظر گرفته می‌شوند:

- جداسازی، تغلیظ یا تخلیص سلول‌ها؛
- نگهداری در سرما^۱ (۸۰- یا ۱۹۶- درجه سانتی‌گراد)؛
- خرد کردن^۲؛
- فریز کردن؛
- غوطه‌ور کردن در آنتی‌بیوتیک؛
- انجماد آنتی^۳؛
- فیلتر کردن؛
- لیوفیلیزاسیون؛
- پرتودهی^۴؛
- شکل‌دهی^۵؛
- سانتریفوژ کردن؛
- بریدن؛
- استریل کردن؛
- هضم آنزیمی بافت‌ها: تنها زمانی که هضم آنزیمی به جداسازی واحدهای بافتی عملکردی دست‌نخورده (مثل جزایر پانکراسی) منجر شود، نه تماس سلول-سلول، فرایند مذکور به‌عنوان حداقل دست‌ورزی در نظر گرفته می‌شود.
- نشان‌دار کردن لوکوسیت‌ها با مواد رادیواکتیو: نشان‌دار کردن سلول‌های لوکوسیت با مواد رادیواکتیو برای اهداف تشخیصی، اثر قابل توجهی بر خصوصیات بیولوژیک سلول‌ها ندارد؛ بنابراین، نباید به‌عنوان دست‌ورزی اساسی در نظر گرفته شود.

1. Cryopreservation
2. Grinding
3. Vitrification
4. Irradiation
5. Shaping

جمهوری اسلامی ایران وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی سازمان غذا و دارو، اداره کل نظارت بر دارو و مواد مخدر فرم درخواست ثبت فرآورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی - بانک بافت					دلیل تکمیل فرم: ثبت اولیه تولید تغییر اطلاعات ثبت تمدید ثبت تولید					درستی مطالب ارائه شده مورد تأیید اینجانب است. عنوان: امضا: تاریخ تکمیل فرم:					ارزیابی فرم (در این قسمت چیزی ننویسید):				
بخش نخست - اطلاعات شرکت متقاضی ثبت فرآورده										بخش دوم - اطلاعات فرآورده									
شماره ثبت شرکت: آدرس: تلفن: نمابر: پست الکترونیک:					نام فرآورده:					عملکرد شرکت متقاضی ثبت یا شرکت سازنده									
					نام‌های معتبر جهانی فرآورده:														
نام مسئول فنی: تخصص / گواهی نامه های مربوطه: در صورت وجود چند شرکت / بخش درمانی در بخش‌های مختلف فراهم‌آوری تا تجویز، آدرس شرکت یا شرکت‌ها: تلفن: نمابر: پست الکترونیک:					شکل و دوز فرآورده:					نوع فرآورده									
					مشخصات بسته‌بندی:					برداشت									
					سابقه مصرف در کشور یا سایر کشورها:					فرآورده									
					رابط (Ligament)					بسته‌بندی									
					دریچه قلب					تاندون									
					پریکاردیوم					رباط									
					قرنیه					دریچه قلب									
					اسکلرا (Sclera)					پریکاردیوم									
					پوست					قرنیه									
					پرده آمنیون					اسکلرا (Sclera)									
					جنین (رویون)					پوست									
					اسپرم					پرده آمنیون									
					تخمک					جنین (رویون)									
					سلول سوماتیک					اسپرم									
					سلول بنیادی					تخمک									
وضعیت مطالعات بالینی:																			

پیوست ۳: چک لیست ارزیابی اولیه پرونده ثبت فرآورده بیولوژیک CHE-DPNA-BIO-004
با تأیید و امضای مسئول فنی شرکت متقاضی

نام و نام خانوادگی مسئول فنی:		نام و نام خانوادگی کارشناس اداره بیولوژیک:	
تاریخ و امضا:		تاریخ و امضا:	

تأیید کارشناس	تأیید مسئول فنی	سری ساخت‌های استفاده شده برای تهیه CTD ☐ سری ساخت صنعتی ☐ سری ساخت پایلوت
☐	☐	Batch Number: Batch Number: Batch Number:
☐	☐	Batch Size: Batch Size: Batch Size:
		عنوان
☐	☐	MODULE 2: COMMON TECHNICAL DOCUMENT SUMMARIES
☐	☐	2.3.QUALITY OVERALL SUMMARY (QOS)
☐	☐	INTRODUCTION
☐	☐	2.3.S.DRUG SUBSTANCE (NAME, MANUFACTURER)
☐	☐	2.3.S.1.General Information (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.S.2. Manufacture (name, manufacturer)
		2.3.S.3. Characterisation (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.S.4. Control of Drug Substance (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.5.5. Reference Standards or Materials (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.5.6. Container Closure System (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.5.7. Stability (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.P.DRUG PRODUCT (NAME, DOSAGE FORM)
☐	☐	2.3.P.1. Description and Composition of the Drug Product (name, dosage form)
☐	☐	2.3.P.2. Pharmaceutical Development (name, dosage form)
☐	☐	2.3.P.3. Manufacture (name, dosage form)
☐	☐	2.3.P.4. Control of Excipients (name, dosage form)
☐	☐	2.3.P.5. Control of Drug Product (name, dosage form)
☐	☐	2.3.P.6. Reference Standards or Materials (name, dosage form)
☐	☐	2.3.P.7. Container Closure System (name, dosage form)
☐	☐	2.3.P.8. Stability (name, dosage form)
☐	☐	2.3.A. APPENDICES
☐	☐	2.3.A.1. Facilities and Equipment (name, manufacturer)
☐	☐	2.3.A.2. Adventitious Agents Safety Evaluation
☐	☐	2.3.A.3. Excipients
☐	☐	General Principles of Nonclinical Overview and Summaries

2.4. NONCLINICAL OVERVIEW	☐	☐
2.6. NONCLINICAL WRITTEN AND TABULATED SUMMARIES	☐	☐
2.6.1. Introduction	☐	☐
2.6.2. Pharmacology Written Summary	☐	☐
2.6.2.1. Brief Summary	☐	☐
2.6.2.2. Primary Pharmacodynamics	☐	☐
2.6.2.3. Secondary Pharmacodynamics	☐	☐
2.6.2.4. Safety Pharmacology	☐	☐
2.6.2.5. Pharmacodynamic Drug Interactions	☐	☐
2.6.2.6. Discussion and Conclusions	☐	☐
2.6.2.7. Tables and Figures	☐	☐
2.6.3. Pharmacology Tabulated Summary	☐	☐
2.6.4. Pharmacokinetics Written Summary	☐	☐
2.6.4.1. Brief Summary	☐	☐
2.6.4.2. Methods of Analysis	☐	☐
2.6.4.3. Absorption	☐	☐
2.6.4.4. Distribution	☐	☐
2.6.4.5 Metabolism (interspecies comparison)	☐	☐
2.6.4.6. Excretion	☐	☐
2.6.4.7. Pharmacokinetic Drug Interactions	☐	☐
2.6.4.8. Other Pharmacokinetic Studies	☐	☐
2.6.4.9. Discussion and Conclusions	☐	☐
2.6.4.10. Tables and Figures	☐	☐
2.6.5. Pharmacokinetics Tabulated Summary	☐	☐
2.6.6. Toxicology Written Summary	☐	☐
2.6.6.1. Brief Summary	☐	☐
2.6.6.2. Single-Dose Toxicity	☐	☐
2.6.6.3. Repeat-Dose Toxicity (including supportive toxicokinetics evaluations)	☐	☐
2.6.6.4. Genotoxicity	☐	☐
2.6.6.5. Carcinogenicity (including supportive toxicokinetics evaluations)	☐	☐
2.6.6.6. Reproductive and Developmental Toxicity	☐	☐
2.6.6.7. Local Tolerance	☐	☐
2.6.6.8. Other Toxicity Studies (if available)	☐	☐
2.6.6.9. Discussion and Conclusions	☐	☐
2.6.6.10. Tables and Figures	☐	☐

2.6.7. Toxicology Tabulated Summary	☐	☐
MODULE 3 : QUALITY	☐	☐
3.1. TABLE OF CONTENTS OF MODULE 3	☐	☐
3.2.BODY OF DATA	☐	☐
3.2.S.DRUG SUBSTANCE (NAME, MANUFACTURER	☐	☐
3.2.S.1. General Information (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.1.1. Nomenclature (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.1.2. Structure (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.1.3. General Properties (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2. Manufacture (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2.1. Manufacturer(s) (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2.2. Description of Manufacturing Process and Process Controls(name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2.3. Control of Materials (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2.4. Controls of Critical Steps and Intermediates (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2.5. Process Validation and/or Evaluation (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.2.6. Manufacturing Process Development (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.3. Characterisation (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.3.1. Elucidation of Structure and other Characteristics(name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.3.2. Impurities (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.4. Control of Drug Substance (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.4.1. Specification (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.4.2. Analytical Procedures (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.4.3. Validation of Analytical Procedures (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.4.4. Batch Analyses (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.4.5. Justification of Specification (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.5. Reference Standards or Materials (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.6. Container Closure System (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.7. Stability (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.7.1. Stability Summary and Conclusions (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.7.2. Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment(name, manufacturer)	☐	☐
3.2.S.7.3. Stability Data (name, manufacturer)	☐	☐
3.2.P. DRUG PRODUCT (NAME, DOSAGE FORM)	☐	☐

3.2.P.1. Description and Composition of the Drug Product (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2. Pharmaceutical Development (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.1. Components of the Drug Product (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.1.1. Drug Substance (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.1.2. Excipients (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.2. Drug Product (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.2.1. Formulation Development (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.2.2. Overages (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.2.3. Physicochemical and Biological Properties (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.3. Manufacturing Process Development (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.4. Container Closure System (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.5. Microbiological Attributes (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.2.6. Compatibility (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.3. Manufacture (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.3.1. Manufacturer(s) (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.3.2. Batch Formula (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.3.3. Description of Manufacturing Process and Process Controls (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.3.4. Controls of Critical Steps and Intermediates (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.3.5. Process Validation and/or Evaluation (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4. Control of Excipients (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4.1. Specifications (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4.2. Analytical Procedures (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4.3. Validation of Analytical Procedures (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4.4. Justification of Specifications (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4.5. Excipients of Human or Animal Origin (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.4.6. Novel Excipients (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5. Control of Drug Product (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5.1. Specification(s) (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5.2. Analytical Procedures (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5.3. Validation of Analytical Procedures (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5.4. Batch Analyses (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5.5. Characterisation of Impurities (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.5.6. Justification of Specification(s) (name, dosage form)	☐	☐

3.2.P.6. Reference Standards or Materials (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.7. Container Closure System (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.8. Stability (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.8.1. Stability Summary and Conclusion (name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.8.2. Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment(name, dosage form)	☐	☐
3.2.P.8.3. Stability Data (name, dosage form)	☐	☐
3.2.A. APPENDICES	☐	☐
3.2.A.1. Facilities and Equipment (name, manufacturer	☐	☐
3.2.A.2. Adventitious Agents Safety Evaluation (name, dosage form, manufacturer)	☐	☐
3.2.A.3. Excipients	☐	☐
3.2.R. REGIONAL INFORMATION	☐	☐
3.3. LITERATURE REFERENCES	☐	☐
MODULE 4: NONCLINICAL STUDY REPORTS	☐	☐
4.1. Table of Contents of Module 4	☐	☐
4.2. Study Reports	☐	☐
4.3. Literature References	☐	☐
APPENDIX A	☐	☐
Examples of Tables and Figures for Written Summaries	☐	☐
APPENDIX B	☐	☐
The Nonclinical Tabulated Summaries - Templates	☐	☐
APPENDIX C	☐	☐
The Nonclinical Tabulated Summaries - Examples	☐	☐
MODULE 5 : CLINICAL STUDY REPORTS	☐	☐
5.1. Table of Contents OF MODULE 5	☐	☐
5.2. Tabular Listing of All Clinical Studies	☐	☐
5.3. Clinical Study Reports	☐	☐
5.3.1. Reports of Biopharmaceutic Studies	☐	☐
5.3.2. Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials	☐	☐
5.3.3. Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies	☐	☐
5.3.4. Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies	☐	☐
5.3.5. Reports of Efficacy and Safety Studies	☐	☐
5.3.5.1. Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication	☐	☐
5.3.5.2. Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies	☐	☐

5.3.5.3. Reports of Analyses of Data from More Than One Study	☐	☐
5.3.5.4. Other Clinical Study Reports	☐	☐
5.3.6. Reports of Post-Marketing Experience	☐	☐
5.3.7. Case Report Forms and Individual Patient Listings	☐	☐
5.4. Literature References	☐	☐

لازم است، مشخصات و امضای مسئول فنی و کارشناس اداره بیولوژیک در همه صفحات پیوست ۳ موجود باشد.

ضابطه بررسی کارشناسی فراورده‌های جدید دارویی و بیولوژیک (REG-DPNA-BIO-003)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۹



۱- هدف

عطف به تبصره ۶ ماده ۱۴ قانون مربوط به مقررات امور پزشکی و دارویی و مواد خوردنی و آشامیدنی با اصلاحات مصوب ۱۳۶۷ و با توجه به ضرورت بررسی فراورده‌های جدید دارویی و بیولوژیک که احتمال اثربخشی آن‌ها در اندیکاسیون‌های مختلف، از جمله بیماری COVID-19 وجود دارد، به منظور آشکارسازی روند بررسی‌های کارشناسی سازمان غذا و دارو، مراحل و الزامات مربوطه به نحوه بررسی فراورده‌های جدید، در این سند ارائه می‌گردد.

۲- محدوده کاربرد

محدوده کاربرد این ضابطه شامل داروهایی است که قرار است، برای اولین بار در کشور ایران تولید شوند.

۳- مسئولیت‌ها

مسئولیت اجرای این سند بر عهده ادارات زیرمجموعه اداره دارو، شامل اداره بررسی و صدور پروانه‌ها، اداره فراورده‌های بیولوژیک، اداره بازرسی فنی، اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی، کارگروه شورای بررسی و تدوین داروها و اداره کل آزمایشگاه‌های کنترل غذا و داروست.

۴- روش اجرا

- ۱- ارائه درخواست از سوی شرکت دارویی به اداره کل نظارت بر دارو و مواد تحت کنترل.
- ۱-۱- بر اساس ضوابط جاری درخواست اولیه از سوی شرکت‌هایی پذیرفته می‌شود که از این سازمان مجوز فعالیت دریافت نموده باشند.
- ۱-۲- شرکت متقاضی باید از امکانات مالی یا اسپانسر (پشتیبان مالی) مناسب برای انجام پروژه برخوردار باشد.
- ۱-۳- شرکت متقاضی باید تیم کارشناسی خود را برای اجرای فرایندهای تحقیقاتی و تولید و کنترل (به انضمام فهرست اسامی با ذکر تحصیلات و سوابق کار)، به اداره کل دارو معرفی نماید.
- ۱-۴- مسئول فنی واجد شرایط (باخذ پروانه مطابق ضوابط) باید توسط شرکت به اداره کل دارو معرفی شود.
- ۲- ارائه تمامی مستندات مربوط به فعالیت‌های صورت گرفته در زمینه تحقیق و توسعه فراورده مورد نظر، توسط شرکت به انضمام فرم تکمیل شده اطلاعات اولیه (پیوست شماره ۱).
- ۳- بررسی مستندات ارائه شده در اولین فرصت توسط اداره تخصصی مربوطه.
- ۴- تشکیل جلسه کارشناسی مشترک بین ادارات ذی‌ربط سازمان غذا و دارو و شرکت متقاضی، با موضوع

بررسی مستندات ارائه شده توسط شرکت در زمینه اثربخشی فراورده و آشنایی با فرایند تولید و کنترل (Pre IND Meeting). شایان ذکر است که اداره کل دارو حسب لزوم از صاحب نظران ذی ربط دیگر برای حضور در این جلسه دعوت خواهد کرد.

۵- معرفی شرایط تولید و کنترل مطابق اصول GMP توسط متقاضی به صورت مستقل یا در قالب تولید قراردادی با ارائه تفاهم نامه مرتبط.

۶- ارائه حداقل مستندات تولید و کنترل اولیه، مطابق الگوی مستندات ارائه شده (پیوست شماره دو)، توسط شرکت به منظور انجام بررسی کارشناسی.

۶-۱- نتایج آنالیزهای کیفی و پایداری در این مرحله در حداقل حجم پایلوت، قابل ارزیابی خواهد بود و نتایج مربوط به نمونه‌های آزمایشگاهی تنها برای اثبات ادعا و پیش بینی نتایج مورد استناد است.

۶-۲- با توجه به لزوم تکمیل پرونده نهایی فراورده در قالب استاندارد CTD، پیشنهاد می شود که مستندات و مدارک ارسالی از ابتدا در قالب الگوی CTD ارائه شود. بدیهی است که پرونده فراورده به موازات طی نمودن مراحل تولید، کنترل و بررسی کارشناسی توسط شرکت تکمیل می گردد.

۷- ارائه نمونه فراورده تولید شده در شرایط GMP و حداقل حجم پایلوت توسط شرکت، به منظور بررسی توسط اداره کل آزمایشگاه‌های مرجع کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی.

۸- ارائه مستندات غیر بالینی مطابق راهنمای مربوطه و بر اساس فهرست پیوست توسط شرکت به منظور انجام بررسی کارشناسی.

۹- گزارش نتایج بررسی‌های کارشناسی مستندات کیفی و غیر بالینی توسط اداره تخصصی مربوطه به اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی.

۱۰- ارائه پروتکل مطالعه بالینی، همراه ضمائم و سایر مستندات لازم توسط شرکت، پس از تأیید مستندات کیفی و پیش بالینی ارائه شده در مراحل قبلی و اطمینان از قابل قبول بودن پروفایل ایمنی فراورده برای ورود به فاز مطالعات انسانی.

در حالت کلی انجام کارآزمایی‌های بالینی فاز ۱ تا ۳ برای داروهای موضوع این دستورالعمل الزامی است. در عین حال در مورد داروهایی که سوابق مطالعات انسانی قبلی برای آن‌ها وجود داشته است یا در اندیکاسیون جدید/جمعیت جدید بررسی می شوند، ارائه تمام سوابق مطالعات پیش بالینی و بالینی انجام شده در قالب بروشور محقق (Investigator Brochure) برای تصمیم‌گیری اداره کل دارو در مورد فاز شروع مطالعه بالینی، ضروری است. در این مورد، حسب تشخیص اداره کل دارو ممکن است که شروع مطالعه بالینی از فازهای ۲ یا ۳ بوده یا پس از انجام مطالعه بالینی فاز ۱ به طور مستقیم

فراورده وارد فاز ۳ مطالعه بالینی شود. پس از ارائه بروشور محقق توسط شرکت و اعلام نظر اداره کل دارو در خصوص فاز شروع مطالعه بالینی، مستندات لازم برای صدور مجوز شروع مطالعه بالینی (CTA) و سایر ملاحظات مربوط به این مطالعات، بر اساس موارد اعلام شده در دستورالعمل‌های اداره کل دارو مرتبط با انجام مطالعات بالینی خواهد بود.

۱۱- بررسی کارشناسی مستندات مطالعه بالینی و صدور مجوز انجام مطالعه (CTA) توسط اداره کل دارو (پس از تأیید مستندات پیش بالینی و تصویب پروتکل مطالعه توسط کمیته مطالعات بالینی):
۱۱-۱ مطالعات بالینی باید بر مبنای راهنمای کارآزمایی بالینی مطلوب در ایران (IR-GCP) اداره کل دارو و با رعایت دستورالعمل‌های کشوری اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی انجام شوند.

۱۱-۲ مطالعات بالینی مربوط به داروهایی که اولین بار در ایران/جهان تولید می‌شوند، در این مرحله صرفاً به عنوان مطالعه اکتشافی (Exploratory) تلقی شده و بهره‌برداری تجاری از نتایج آن‌ها مستلزم انجام مطالعات تأییدکننده (Confirmatory) بر حسب تشخیص ضرورت از سوی اداره کل دارو و رعایت الزامات ثبت فراورده است.

۱۱-۳ مطالعات بالینی مربوط به داروهای بیوسیمیلار تولید داخل در اندیکاسیون COVID-19 جایگزین مطالعات بالینی مقایسه‌ای با فراورده برند اصلی در اندیکاسیون مورد تأیید فراورده نمی‌باشد.

۱۲- ارائه گزارشات پیشرفت (در صورت درخواست اداره کل دارو)، گزارش میانی و گزارش پایانی مطالعه بالینی توسط شرکت به اداره کل دارو و بررسی و اعلام نظر توسط کمیته مطالعات بالینی.

۱۳- ارجاع پرونده به کارگروه بررسی و تدوین فهرست دارویی، برای بررسی ورود فراآورده به فهرست رسمی داروهای ایران (در صورت تکمیل بررسی‌های قبلی و تأیید مطالعات بالینی).

۱۴- ارائه پرونده نهایی دارو در قالب CTD توسط شرکت پس از ورود فراآورده به فهرست رسمی داروهای ایران.

۱۵- طرح موضوع صدور پروانه ثبت فراورده در کمیسیون قانونی تشخیص پس از تکمیل مراحل فوق و اعلام رأی کمیسیون به شرکت.

پیوست شماره ۱

فرم ارائه اطلاعات اولیه به شماره FRM-DPNA-BIO-024

فرم ارائه اطلاعات اولیه (در سربریگ شرکت تهیه و با مهر و امضای شرکت ارائه گردد)	
نوع فراورده (شیمیایی/بیولوژیک)	
اثر درمانی مد نظر	
توضیح در مورد مواد مؤثر، شامل اجزا و فرمول شیمیایی ماده مؤثر	
توضیح در مورد ترکیب مواد جانبی	
توضیح در مورد مکانیسم اثر	
توضیح در مورد عوارض جانبی و ایمنی محصول	
شواهد و مستندات علمی: ☐ دارد (مستندات پیوست شود) ☐ ندارد	
گزارش سوابق تحقیقات صورت گرفته در زمینه تولید (مستندات پیوست شود)	
آزمون های انجام شده توسط سازنده: ☐ مطالعه <i>in-vitro</i> (مستندات پیوست شود) ☐ مطالعات حیوانی (<i>in-vivo</i>) (مستندات پیوست شود) ☐ کارآزمایی بالینی (مستندات پیوست شود)	

پیوست شماره ۲

فرم الگوی مستندات به شماره FRM-DPNA-BIO-025

اطلاعات مربوط به داده‌های تولید و کنترل برای آغاز فاز ۱ مطالعات بالینی و خلاصه گزارش سم‌شناختی بر اساس مطالعات تکمیل شده حیوانی پیش از شروع مطالعه روی انسان در قالب زیر باید ارائه شود:

محتوا و قالب مستندات برای داروی تحقیقاتی جدید
۱- صفحه کاور شامل نام، نشانی، اطلاعات حامی مالی، تاریخ درخواست، نام داروی تحقیقاتی جدید، تعهدی مبنی بر عدم آغاز تحقیقات بالینی تا پیش از تأیید اولیه، نام و سمت شخص مسئول پایش انجام و پیشرفت مطالعه بالینی.
۲- فهرست
۳- مقدمه و برنامه کلی تحقیق شامل نام دارو، دسته دارویی، ساختار شیمیایی (در صورت شناخته شده بودن)، فرمولاسیون شکل دارویی، راه تجویز، اهداف کلی و مدت برنامه‌ریزی شده برای کارآزمایی بالینی؛ در صورت موجود بودن، سوابق قبلی کاربرد دارو در انسان، اعلام کشورهایی که دارو قبلاً در آن‌ها مصرف شده یا از بازار دارویی یا در فاز تحقیقاتی جمع‌آوری شده است. خلاصه‌ای از اثرات فارماکولوژیک و سم‌شناسی دارو در حیوانات و تا حد شناخته شده در انسان؛ خلاصه‌ای از فارماکوکینتیک و biological disposition در حیوانات و تا حد شناخته شده در انسان؛ خلاصه‌ای از ایمنی و اثربخشی در انسان با استناد به مطالعات بالینی قبلی؛ توصیف خطرات و عوارض جانبی احتمالی قابل پیش‌بینی بر اساس تجربه قبلی با دارو یا داروهای مرتبط.

توصیف مختصر طرح تحقیقاتی شامل: ۱) دلیل انتخاب دارو برای مطالعه، ۲) مورد مصرفی که قرار است، بررسی شود، ۳) مسیر کلی مطالعات، ۴) انواع کارآزمایی‌های بالینی که قرار است، انجام شود، ۵) تعداد بیمارانی که تخمین زده می‌شود وارد مطالعه شوند، ۶) هر نوع احتمال خطر جدی قابل پیش‌بینی برپایه داده‌های سم‌شناسی حیوانی یا کارآزمایی‌های قبلی باین دارو یا داروهای مشابه در انسان.

۴- اطلاعات شیمی، تولید و کنترل (CMC)

شامل اطلاعات مربوط به شناسایی و تعیین هویت، کیفیت، خلوص و قدرت داروی تحقیقاتی. میزان اطلاعاتی که لازم است ارائه شود، بسته به فاز مطالعه، مدت دوره مطالعه و شکل دارویی متفاوت خواهد بود.

• Drug substance

- i. توصیف دارو و ساختار شیمیایی آن؛
- ii. خواص شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیک ماده مؤثر، منشأ، دسته‌درمانی؛
- iii. نام و نشانی تولیدکننده؛
- iv. روش تولید ماده مؤثر، شامل فهرست واکنش‌گرها، حلال‌ها، کاتالیست‌ها و مراحل خلص سازی. فلودیاگرام کامل با ذکر جزئیات؛
- v. محدوده‌های قابل قبول و روش‌های آنالیز برای تعیین هویت، قدرت، کیفیت و خلوص ماده مؤثر. کپی گواهی آنالیز همراه داده‌های مرتبط (مانند طیف زیرقرمز، کروماتوگرام‌های HPLC برای اطمینان از سطح خلوص و میزان ناخالصی‌ها). معتبرسازی روش‌های آنالیز در مراحل اول، نیاز نیست. ولی در برخی موارد برای اطمینان از ایمنی در فاز ۱ ممکن است معتبرسازی لازم باشد؛
- vi. اطلاعات لازم برای اطمینان از پایدار بودن دارو در طی مطالعات سم‌شناختی و بالینی (توصیف مختصری از مطالعه پایداری انجام شده و روش‌های آزمایش).

• Drug product

- i. فهرست تمام اجزای به کار رفته، چه مواردی که در فراورده نهایی هستند و چه آن‌هایی که باقی نمی‌مانند. برای مواد کمکی جدید^۲ اطلاعات بیشتری لازم است؛ گرید و کیفیت مواد کمکی (به عنوان مثال نوع فارماکوپه) ذکر شود؛
- ii. ترکیب کمی؛
- iii. نام و نشانی تولیدکننده؛
- iv. روش تولید (شامل روش سترون‌سازی در صورت لزوم) و بسته‌بندی؛
- v. شرح بسته‌بندی؛
- vi. محدوده‌های قابل قبول و روش‌های آنالیز برای اطمینان از هویت، قدرت، کیفیت و خلوص محصول دارویی. برگ آنالیز سری ساختی که در مطالعات بالینی به کار خواهد رفت؛
- vii. اطلاعات پایداری فراورده حین فاز سم‌شناختی و مطالعات بالینی (یعنی از تاریخ ساخت تا تاریخ آخرین تجویز)؛
- viii. توصیف مختصر مطالعه پایداری و روش‌های آزمایش. شرح ظرف پیشنهادی و شرایط نگهداری. توضیح راجع به چگونگی ارزیابی پایداری محصول در طی مطالعات بالینی.

۵- اطلاعات فارماکولوژی و توکسیکولوژی

مطالعات بنیادین ایمنی به منظور انتخاب یک دوز آغازین ایمن در انسان، ردیابی اندام‌هایی که ممکن است، هدف سمیت دارو قرار گیرند، تخمین حاشیه ایمن میان دوز بالینی و دوز سمی دارو و پیشگویی پارامترهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک انجام می‌شود.

فارماکولوژی و توزیع دارو: خلاصه‌ای در حد ۵ صفحه کافی است، شامل:

- i. توصیف اثرات فارماکولوژیک و مکانیسم اثر دارو در حیوانات؛
- ii. اطلاعات جذب-توزیع متابولیسم و دفع دارو.

توکسیکولوژی: خلاصه جامع شامل اثرات سم‌شناختی در حیوانات و در آزمایشات برون‌تنی. بسته به ماهیت دارو و فاز تحقیق، این خلاصه باید نتایج آزمایشات سمیت حاد، تحت حاد و مزمن، تأثیر دارو، روی تولید مثل و جنین در حال رشد، سمیت مرتبط با راه تجویز یا شرایط مصرف دارو (مثلاً راه استنشاقی، جلدی، داخل چشمی، ...) و هر مطالعه برون‌تنی انجام شده برای ارزیابی سمیت دارو را در برگیرد. لزومی به ارائه تک تک موارد نیست. ۱۲۰ روز پس از شروع مطالعات انسانی هر تغییری در خلاصه فوق ایجاد شده بود، باید در قالب یک مستند به روزرسانی شده و اطلاع داده شود. ۱۰ الی ۱۵ صفحه شامل موارد زیر کافی است:

- i. خلاصه‌ای از طراحی کارآزمایی‌ها و هر گونه انحراف از آن و تاریخ انجام کارآزمایی‌ها؛

- ii. نمایش سیستماتیک یافته‌های مطالعات سم‌شناختی حیوانی و توکسیکوکینتیک. فرمت این بخش از اطلاعات از زاویه «مرور سیستم‌ها» باشد (یعنی: CNS، قلبی عروقی، ریوی، گوارشی، کلیوی، کبدی، ادراری تناسلی، هماتوپیتیک و ایمونولوژی و پوستی). اگر تأثیر دارو روی سیستم خاصی از بدن بررسی نشده، این مورد باید مشخص و توضیح داده شود. یافته‌هایی که منطقاً نشانه احتمالی خطر برای انسان باشد، باید مشخص و مطرح شوند؛
- iii. هویت و مهارت‌های (qualification) افرادی که داده‌های مطالعات حیوانی را ارزیابی و بر بی‌خطری شروع مطالعات انسانی، صحه گذارده‌اند؛
- iv. محل انجام مطالعات حیوانی و محل نگهداری مستندات این مطالعات، برای بازرسی احتمالی؛
- v. اظهارنامه انجام مطالعات بر اساس GLP.

توکسیکولوژی: جدول کلیه داده‌ها.

توکسیکولوژی: گواهی GLP.

راهنمای فراورده‌های ژن درمانی

(GUI-DPNA-BIO-003)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۸



۱- تاریخچه بازنگری

۲- مقدمه

فراورده‌های ژن درمانی جزء فراورده‌های بیولوژیک محسوب می‌شوند که از راه مداخلات در ژنوم سلولی در درمان بیماری‌های مبتنی بر تغییرات ژنتیکی، مانند بیماری‌های ژنتیکی مادرزادی یا انواع سرطان استفاده می‌شوند. در حال حاضر، بسیاری از این فراورده‌ها توسط شرکت‌های بزرگ داروسازی در دنیا و برای دریافت تأییدیه‌های لازم، در مرحله تحقیق و توسعه و انجام کارآزمایی‌های بالینی قرار دارند. در ایران نیز مرحله تحقیق و توسعه فراورده‌های ژن درمانی آغاز شده است و مطابق قانون (مربوط به مقررات امور پزشکی و دارویی و مواد خوراکی مصوب ۲۹ خرداد ۱۳۳۴ و ماده یک قانون تشکیلات و وظایف وزارت بهداشت مصوب ۳ شهریور ۱۳۶۷)، ورود، ساخت، عرضه و فروش هر نوع دارو یا فراورده بیولوژیک از جمله فراورده ژن درمانی در داخل کشور یا صدور آن به خارج از کشور، مستلزم اجازه قبلی از سازمان غذا و دارو و اخذ پروانه یا مجوزهای لازم است.

۳- هدف

راهنمای فراورده‌های ژن درمانی به منظور آشنایی با نحوه اجرای پیوست ۲ (ضوابط ثبت فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی به روزرسانی شده در تاریخ ۱۵ مهر ۱۳۹۷) از ضابطه ثبت فراورده‌های بیولوژیک مصوب ۲۶ اسفند ۱۳۹۶ در سازمان غذا و دارو تدوین شده است و هدف اصلی آن، استانداردسازی تولید فراورده‌های ژن درمانی است.

۴- دامنه کاربرد

این راهنما شامل حداقل الزامات مورد نیاز برای تولید وکتور و فراورده‌های ژن درمانی است که برای تجاری‌سازی به صورت بالینی استفاده می‌شوند و مراکز فراوری و تولید این فراورده‌ها ممکن است، از سطوح بالاتری از استاندارد تبعیت کنند.

۵- تعاریف

فراورده‌های ژن درمانی: عبارت است از فراورده‌ای که از راه مداخلات ژنتیکی یا اپی ژنتیکی در سلول به منظور درمان بیماری‌های ژنتیکی در انسان استفاده شوند. این فراورده می‌تواند شامل وکتوری حاوی توالی اسید نوکلئیکی نوترکیب مورد نظر، همراه یک سیستم انتقال^۱ و فرمولاسیون مورد استفاده باشد که با هدف تنظیم، اصلاح، حذف یا اضافه کردن یک توالی ژنتیکی در سلول هدف به کار برده می‌شود. تغییرات ژنتیکی

و اپی ژنتیکی در سلول، بدون استفاده از وکتور نیز از فراورده‌های ژن درمانی محسوب می‌گردند.

ژن درمانی: تکنیکی برای ایجاد تغییر در ژن(های) معیوب و مسئول ایجاد بیماری، حذف فنوتیپ یک بیماری یا بهبود اثرات درمانی است و توسط چندین رویکرد نظیر درج ژن سالم برای جبران ژن غیرعملکردی، مبادله ژن غیرعملکردی با ژن سالم، اصلاح ژن معیوب یا اصلاح مناطق تنظیمی ژن انجام می‌گیرد.

وکتور: وکتور عبارت است، از یک قطعه نوکلئوتیدی که از آن به عنوان حامل مواد ژنتیکی خارجی، برای انتقال به سلول دیگر استفاده می‌شود. چندین نوع وکتور برای ژن درمانی وجود دارد که به صورت عمده در ۵ گروه تقسیم می‌شوند: (۱) وکتورهای DNA نظیر پلاسمیدهای DNA، وکتورهای بر پایه کروموزوم‌ها مانند iBAC و MAR/S و ترانسپوزون‌ها؛ (۲) وکتورهای ویروسی با نقص در همانندسازی^۱ نظیر آدنوویروس، ویروس وابسته به آدنو^۲، رتروویروس، لنتی ویروس، پاکس ویروس و هرپس ویروس. این وکتورها از خانواده ویروس‌ها انتخاب شده‌اند و کلیه عوامل بیماری‌زای آن‌ها حذف گردیده است؛ (۳) وکتورهای انکولیتیک^۳ دارای توان همانندسازی نظیر سرخک، رئوویروس، آدنوویروس، ویروس تاول دهان^۴ و آبله؛ (۴) وکتورهای باکتریایی نظیر لیستریا^۵، سالمونلا، اشریشیاکلی، لاکتوکوکوس، استرپتوکوکوس، وکتورهایی هستند که با یک تغییر ژنتیکی (موتاسیون، حذف، اضافه یا نوترکیبی) به ایجاد آنتی ژن‌های تومور انسان، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد، آنزیم‌ها و پروتئین‌های درمانی قادر هستند؛ (۵) وکتورهای کمکی، وکتورهایی هستند که در تکثیر ویروس نقش مستقیم ندارند ولی در ایجاد، میزان نفوذ و آلوده‌کنندگی ویروس نقش دارند. به عنوان مثال، وکتورهایی که پروتئین خاصی را در پوشش ویروس تولید می‌کنند که به ویروس قدرت ورود اختصاصی به برخی از سلول‌ها را می‌دهند.

حامل: حامل‌های ژن عبارت‌اند از هر عاملی که وکتور یا ژن مورد نظر را به سلول، در داخل یا خارج از بدن، وارد می‌کند. ویروس‌ها، سلول‌های اصلاح شده به صورت ژنتیکی در شرایط بافت یا ارگان خارج از بدن^۶ اپی‌زوم‌ها، نانو پارَتیکل‌ها، لیپوزوم و آگزوزوم حامل ژن محسوب می‌شوند.

فراورده‌های انکولیتیک: به ویروس‌هایی که مستعد تکثیر هستند و به عنوان یک عامل درمانی می‌توانند وارد سلول‌های سرطانی شده و آن‌ها را لیز کنند، گفته می‌شود. برخی از این فراورده‌ها، حامل ژن‌های خارجی هستند (ژن‌های تغییردهنده سیستم ایمنی یا ژن‌های لیزکننده سلول‌های سرطانی) که قسمتی از فرایند درمان را از طریق رونویسی و ترجمه ژن‌های خارجی انجام می‌دهند. ویروس‌های انکولیتیک، ویروس‌هایی هستند که توانایی کشتن سلول‌های سرطانی را داشته، در حالی که تکثیر ناچیزی در سلول‌های طبیعی دارند.

1. Replication-Deficient Viral Vectors
2. Aav (Adeno-Associated Virus)
3. Replication-Competent Oncolytic Vectors
4. Vesicular Stomatitis Virus
5. Listeria
6. Ex Vivo

ویرایش ژنی: به هر گونه تغییر در توالی DNA یا RNA در جایگاه مشخص تعریف شده در پایگاه داده‌های نوکلئوتیدی به منظور تصحیح یا حذف ژن‌های معیوب، حذف فنوتیپ یک بیماری یا بهبود اثرات درمانی، ویرایش ژنی اطلاق می‌گردد و زیرمجموعه فرایندهای ژن درمانی قرار می‌گیرد. نقطه تمایز فرایندهای ویرایش ژنی، استفاده از اندونوکلازهایی است که جایگاه‌های هدف را به صورت اختصاصی در DNA یا RNA برش می‌دهند. گروه‌هایی از اندونوکلازها که می‌توانند در فرایند ویرایش ژنی در انسان مورد استفاده قرار گیرند، عبارت‌اند از: ZFNs, TALENs, meganucleases (MNs), CRISPR/Cas

اپی ژنتیک^۱: فرایندی طبیعی در طی تکوین موجودات زنده است که بدون اینکه ساختار توالی‌های ژنتیکی سلول را دچار دگرگونی نماید، بر بیان ژن اثر می‌گذارد.

فرایند اپی ژنتیکی: عبارت است از هر گونه تغییر در بیان میزان یک پروتئین که به واسطه تنظیم بیان رونوشت ژن و بدون تغییر در ساختار اسیدنوکلئیک ژن مربوطه، ایجاد می‌شود و می‌تواند به تولید پروتئین مورد نظر منجر گردد.

فراورده‌های اپی ژنتیکی: عبارت‌اند از فراورده‌های طبیعی یا سنتتیک که به نحوی (مستقیم یا غیرمستقیم) از راه مداخلات اپی ژنتیکی در سلول‌های هدف به منظور درمان، کنترل، پیشگیری از بیماری‌ها در انسان استفاده می‌شوند.

۶- کلیات

این راهنما الزامات کیفی فراورده‌های ژن درمانی را از دیدگاه سیستم نظارتی برای تولید فراورده‌های ژن درمانی به منظور تجاری‌سازی فراهم می‌آورد. مواردی همچون ملاحظات ایمنی در ثبت و ورود فراورده‌های ژن درمانی، دستگاه‌ها و تسهیلات جدید در ژن درمانی، فراورده‌های ویروسی اونکولیتیک و راهنمای اپی ژنتیک در ژن درمانی، در دست تدوین است.

۷- الزامات کیفی فراورده‌های ژن درمانی

این قسمت از راهنما شامل الزامات کیفی^۲ فراورده‌های ژن درمانی یا GTMP^۳ برای استفاده در انسان است. با توجه به اینکه فراورده‌های بیولوژیک اغلب دارای پیچیدگی‌های فراوانی می‌باشند، کنترل‌های حین فرایند تولید^۴ و همچنین فراورده نهایی^۵ بسیار مهم و ضروری است. از آنجایی که امکان ردیابی برخی مواد و آلاینده‌ها در فراورده نهایی وجود ندارد، کنترل ضعیف فرایندهای تولیدی می‌تواند باعث ورود مواد

-
1. Epigenetic
 2. Quality Requirements
 3. Gene Therapy Medicinal Products
 4. In-Process Control
 5. Finished Product

مخاطره‌آمیز و دیگر آلاینده‌ها به مراحل مختلف تولید شوند که این امر می‌تواند به بروز تغییرات غیر عمدی در خصوصیات و پایداری فراورده نهایی منجر شود. بدین منظور، روش‌ها و عوامل دخیل در فرایند تولید باید به صورت کامل تعریف شوند. همچنین، بانک‌های سلولی و فراورده‌های حد واسط کلیدی در فرایند تولید باید ارزیابی کیفی شوند. تکرارپذیری و یکنواخت بودن فرایند تولید در چندین سری ساخت (حداقل سه سری ساخت) از ماده مؤثر و فراورده نهایی باید بررسی شود. مشخصات (شناسنامه‌های کیفی) ماده مؤثر، مواد حد واسط و فراورده‌های نهایی و همچنین مواد و معرف‌هایی که در فرایندهای کلیدی به کار می‌روند، باید مشخص شوند؛ به این معنی که تمامی آزمون‌هایی که باید روی این موارد انجام گیرد، همراه دامنه قابل قبول هر کدام باید از قبل تعریف گردد.

۸- مستندات مربوط به کیفیت

پرونده مربوط به هر فراورده ژن درمانی، حتی اگر فرایند تولید آن با الگوی ماده مؤثر فراورده‌های نهایی مربوط به تولید داروهای معمول مطابقت نداشته باشد، باید به بخش‌های ماده مؤثر و فراورده نهایی تقسیم شود.

۸-۱- اطلاعات عمومی فراورده ژن درمانی

- نام پیشنهادی ماده مؤثر دارویی؛
- INN^۱ (در صورت موجود بودن)؛
- نام تجاری (فراورده دارویی)؛
- توضیحات کامل و دیاگراماتیکی از GTMP؛
- کاربردهای بالینی و وضعیت عملکرد آن در داخل بدن: در این مورد، توضیح کاملی از طراحی وکتور، همراه فهرستی از نقش هر جزء و توالی‌های درمانی باید آورده شود. در صورت لزوم، برای شرح توضیحات باید از دیاگرام نیز استفاده گردد. همچنین توالی (های) درمانی، مناطق اتصال و عوامل تنظیمی باید ارائه گردند؛
- هر ترکیب یا جزئی که برای اطمینان از انتقال^۲ تنظیم و بیان سازه GTMP اضافه شده است، باید توضیح داده شود.

۸-۱-۱- طراحی وکتور

انتخاب یک سیستم وکتوری تا حدودی به کاربردهای بالینی پیشنهاد شده، مکانیسم عمل، روش و تعداد تجویز (به عنوان مثال، نیاز بالقوه برای تکرار درمان) بستگی دارد. توجه باید بیشتر به انتخابی بودن و بازده

1. WHO International Non-proprietary Name

2. Delivery

انتقال/ترانسفکشن وکتور برای سلول‌های هدف و بیان و فعالیت عملکردی توالی (های) درمانی معطوف گردد.

عوامل مؤثر در ایجاد و توسعه یک ژن درمانی موفق عبارت‌اند از: جذب وکتور توسط سلول‌های هدف، انتقال و برداشتن پوشش وکتور، دوام و بقای توالی یا وکتور، رونویسی/بیان مستمر ترانس ژن، رونویسی یا بیان ویژه در بافت، پاسخ ایمنی از پیش القاء شده علیه وکتور یا پروتئین آن و قابلیت ارتقای مقیاس تولید (Scale Up) سیستم وکتور.

برای فراورده‌های مبتنی بر وکتورهای ویروسی یا باکتریایی، ملاحظات زیر باید مورد توجه قرار گیرند:

- پاتوژن و ویرولانسی (شدت بیماری‌زایی) اجزای وکتور در انسان و سایر گونه‌های حیوانی اجدادی و حذف عوامل ایجادکننده ویرولانسی در صورت لزوم؛
- به حداقل رساندن اجزای وکتورهای کمکی غیرضروری یا مهندسی پروتئین‌های ویروسی، مانند طراحی و ساخت وکتورهای ویروسی دارای نقص همانندسازی؛
- به حداقل رساندن استفاده از رده‌های سلولی تولیدکننده و بسته‌بندی‌کننده ویروس، بدون توالی همولوگ یا با حداقل توالی همولوگ با وکتور؛
- به حداقل رساندن همولوژی توالی وکتور با هر نوع پاتوژن انسانی یا ویروس اندوژن و در نتیجه آن، کاهش خطر ایجاد یک عامل عفونی جدید یا ویروس مستعد همانندسازی^۱؛
- گرایش یا تروپیسم بافتی^۲؛
- بازده (کارایی) انتقال^۳ در جمعیت سلول هدف، برای مثال آیا این سلول‌ها تقسیم می‌شوند یا تمایز می‌یابند یا گیرنده ویروسی مناسب برای ورود ویروس را بیان می‌کنند؛
- وجود یا ماندگاری توالی ژن ویروسی برای درمان علیه ویروس وحشی^۴ اهمیت دارد؛
- قابلیت تکثیر اختصاصی در بافت هدف؛
- انتقال ژن به نسل بعدی.

برای وکتورهایی که الحاقی^۵ هستند (یکپارچه شدن با ژنوم) باید ریسک موتاسیون‌های درجی^۶ مورد توجه قرار گیرد. برای وکتورهای دارای نقص در همانندسازی، باید مستندات مربوطه برای اثبات این موضوع ارائه داده شود. احتمال هر گونه رخداد نوترکیبی که به توان همانندسازی ویروس منتهی می‌شود یا هر گونه ترانس رگولاسیون (Trans regulation) باید توضیح داده شود. عدم حضور ویروس مستعد تکثیر در ماده مؤثر،

1. Replication Competent Virus (RCV)

2. Tissue Tropism

3. Transduction

4. Wild type

5. Integrating Vector

6. Insertional mutagenesis

محصولات حد واسط و فراورده نهایی و همچنین در رده‌های سلولی تولیدکننده/بسته‌بندی‌کننده باید آزمون شود. غربالگری برای ویروس مستعد تکثیر باید مطابق با توصیه‌های فارماکوپه‌ای، با استفاده از یک رده سلولی در شماره پاساژ مناسب که ویروس بتواند آن را آلوده کند، انجام شود. بر اساس رویکرد مبتنی بر ریسک، می‌توان مرحله‌ای از تولید را که آزمون Replication Competent Virus (RCV) لازم است، در آن مرحله انجام شود، انتخاب و توجیه کرد.

برای وکتورهای مستعد همانندسازی یا وکتورهای ویروسی دارای همانندسازی شرطی، با در نظر گرفتن استفاده ایمن برای کاربردهای بالینی پیشنهادی، در صورت استفاده از ساختار و عوامل ژنتیکی خاص کنترل‌کننده همانندسازی، لازم است تا توضیحات و دلایل منطقی ارائه گردد.

با توجه به پذیرش استفاده از RCV به عنوان یک GTMP باید موارد ذیل مورد توجه قرار گیرند:

- تکثیرپذیری برای اثربخشی دارو ضروری است.
- در وکتور، هیچ عامل شناخته شده القاکننده سرطان در انسان وجود ندارد.
- اگر سویه ویروسی والدی ویروس، پاتوژن شناخته شده باشد، پس از دست‌ورزی‌های ژنتیکی مورد نظر، عفونت، ویرولانسی (شدت بیماری‌زایی) و پاتوژنز RCV باید بررسی شود و سلامت و ایمنی آن برای استفاده مورد نظر، به اثبات برسد.
- قابلیت تکثیر اختصاصی در بافت هدف برای وکتورهای ویروسی که بر اساس گرایش اتروپیسم اندام/بافت مربوطه انتخاب می‌شوند، باید شواهدی دال بر انتقال بیان انتخابی ژن در جایگاه مورد نظر ارائه شود.

۸-۱-۲- توسعه ژنتیکی

- برای تمامی وکتورها، مستندات مربوط به منشأ، تاریخچه و مشخصات بیولوژیک ویروس یا باکتری والدی باید ارائه داده شود. در صورتی که اطلاعات تاریخچه‌ای درباره منشأ وکتور محدود است، باید از طریق نظیر ارزیابی ریسک، این خلأ را برطرف کرد.
- همه عوامل ژنتیکی فراورده ژن درمانی شامل عواملی که در درمان، انتقال، ایمنی، کنترل و تولید مطرح می‌شوند، باید شرح داده شوند و باید دلایل منطقی در مورد استفاده هر کدام ارائه شود.
- برای DNA پلاسمید (از جمله پلاسمیدهایی که از طریق وکتورهای باکتریایی انتقال داده می‌شوند و پلاسمیدی که برای تولید RNA ها استفاده می‌شود): اسکلت اصلی پلاسمید، ترانس ژن و ژن انتخابی و سایر توالی‌های کنترلی باید شرح داده شود و توالی نوکلئوتیدی کامل باید ارائه شود.
- برای وکتورهای ویروسی: اسکلت اصلی وکتور ویروسی، ترانس ژن و توالی‌های تنظیمی باید شرح داده شوند. البته ممکن است توضیحات به این موارد محدود نشود. ژنوم ویروس به‌طور کامل باید در زمان انتقال ژن به سلول هدف (در سطح سری ساخت تولید فراورده نهایی) توالی‌یابی شود، مگر اینکه این

- موضوع با سایر آزمایش‌ها و روش‌های دیگر توضیح داده شود.
- برای باکتری‌ها: در صورت لزوم، باید اطلاعات مربوط به منشأ پلاسمید، شناسایی و تعیین هویت، جداسازی و همچنین توالی نوکلئوتیدی و عملکردهای مرتبط با آن (شامل پارامترهای Ragulative Capacity و Coding Capacity) ارائه شوند. منشأ و ویژگی کلیدی ژنوم باکتری باید شرح داده شود. ارائه توالی کامل ژنوم باکتریایی ضروری نیست اما ممکن است که ارائه توالی‌ها و نواحی مهندسی شده ژنوم مورد نیاز باشد.
 - الزامات اضافی را می‌توان در فصل عمومی، انتقال ژن‌های دارویی برای مصارف انسانی، فارماکوپه اروپا (۱۴.۵) یافت.
 - هر گونه اصلاحات مورد نظر در توالی‌های وحشی به منظور ایجاد توالی درمانی، نظیر بهینه‌سازی کدون، جهش‌زایی در جایگاه اختصاصی، حذف و بازآرایی نیز باید با جزئیات آورده شود. در صورت امکان، انحرافات توالی نسبت به توالی منتشر شده در پایگاه اطلاعاتی، باید مطرح و بحث شود. برای توالی درمانی که عوامل رونویسی، به منظور کنترل بیان یک ترانس‌ژن، در آن گنجانده شده است، به عنوان مثال قرار دادن عوامل بیان موقت یا عوامل بیان اختصاصی بافت، باید شواهد خلاصه‌ای برای نشان دادن این ویژگی فراورده، ارائه شود.
 - عوامل نوکلئوتیدی که در وکتور به منظور انتخاب و افتراق قرار داده می‌شود، باید توجیه‌پذیر باشد. در صورت امکان، در فراورده‌های ژن درمانی نهایی باید از ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها اجتناب کرد.
 - ضروری است که مواد ژنتیکی به طور کامل تخلیص و مشخصه‌سازی (characterization) شوند، سپس سری ساخت وکتور تولیدی مورد آنالیز قرار گرفته و در تولید فراورده نهایی استفاده شود. احتمال هر گونه آلودگی متقابل^۱ به عنوان مثال با «نوترکیبی با توالی‌های اندوژن در سوسترای سلولی»، در حین ساخت وکتور یا تولید حامل ژن باید ارزیابی شود. آلودگی GTMP نهایی با توالی‌های غیر کد کننده که در طی تولید نیز وجود دارند، باید مورد توجه قرار گیرد. برای به حداقل رساندن یا از بین بردن چنین رخدادی باید مراحمی در طراحی و ساخت در نظر گرفته شوند.
 - داده‌ها در مورد کنترل و پایداری وکتور و توالی‌های درمانی در طی توسعه و تولید باید ارائه شود. سیستم‌های تکثیر وکتور باید تا جای امکان معتبرسازی شوند، به طوری که یکپارچگی و هموزیستی اسیدهای نوکلئیک تکثیر شده، حاصل گردد. شواهدی باید ارائه شود که ثابت کند توالی، صحیح ساخته شده و در طی هر تکثیر نیز توالی درمانی بدون تغییر باقی می‌ماند.
 - سلول‌های مورد استفاده در تکثیر مواد ژنتیکی باید کاملاً مشخصه‌سازی شوند. تاریخچه رده سلولی، تعیین هویت، مشخصه‌سازی و آلاینده‌های بالقوه و ویروسی رده سلولی مورد استفاده، باید شرح داده

شوند. احتمال آلودگی با سایر سلول‌ها، باکتری‌ها، ویروس‌ها یا توالی‌های ژنتیکی خارجی نیز باید مورد توجه ویژه قرار گیرد. مطالعات معتبرسازی مناسب فرایند، به اثبات پایداری ژنتیکی در طی فرایند تولید کمک خواهد کرد.

- جزئیات کامل ساخت هر رده سلولی تولیدکننده/بسته‌بندی‌کننده یا ویروس کمکی باید ارائه شود. جزئیات باید شامل منشأ، تعیین هویت و تعیین مشخصات بیولوژیک ویروس کمکی یا رده سلول بسته‌بندی‌کننده، همراه جزئیات حضور یا عدم وجود ذرات ویروسی یا توالی اندوژن باشد. اگر اطلاعات تاریخیچه‌ای در مورد منشأ رده سلول به علت عدم وجود اطلاعات و دانش کافی محدود باشد، باید از طریقی نظیر ارزیابی ریسک، این کمبود را توجیه کرد.
- زمانی که در طی فرایند توسعه، به منظور به دست آوردن فراورده‌ای با ویژگی‌هایی بهبودیافته، تغییرات در طراحی وکتور ایجاد می‌شود، باید اصولی که در «سند بازتاب در مورد تغییرات در طی توسعه محصولات دارویی ژن درمانی» و دستورالعمل ICH Q5E مورد توجه قرار گیرد.

۲-۸- کنترل مواد

۱-۲-۸- مواد آغازگر

باید تمام مواد آغازگر مورد استفاده در تولید ماده فعال، فهرست شوند و اطلاعات مربوط به منبع، کیفیت و کنترل این مواد ارائه گردد. انتظار داریم که برای موادی که قابلیت بانک شدن را دارند، بانک یا بذری باکتریایی/ویروسی تهیه گردد. در این میان، تهیه سیستم‌های بانک سلولی اصلی یا اولیه^۲ و بانک سلولی کاری^۳ (دو سیستمی) ترجیح داده می‌شود. منبع و تاریخیچه سلول‌ها یا بذره‌های باکتریایی یا ویروسی مورد استفاده در تولید بانک‌های مربوطه، باید شرح داده شوند و پایداری ژنتیکی آن‌ها نیز باید مشخص شود. باید همه مواد آغازگر، شامل بانک‌های سلولی اولیه (اصلی) و کاری و بذره‌های ویروسی به طور کامل تعیین هویت شوند و به طور مناسب تحت نظارت قرار گیرند (برای مثال مطابق با مفاهیم فهرست شده در ICH Q5A). موارد زیر از جمله کنترل ضروری برای تضمین کیفیت بانک‌های سلولی و بذره‌های باکتریایی ویروسی می‌باشند:

- تعیین هویت توسط آزمون‌های مولکولی، بیوشیمیایی، بررسی‌های مورفولوژیکی؛
- تضمین عدم آلودگی قارچی، باکتریایی و ویروسی (عدم حضور عامل بیماری‌زایی خاص مثل ویروس‌های انسانی در رده سلولی)؛
- عدم آلودگی به میکوپلاسما؛

1. Seed

2. Master Cell Bank

3. Working Cell Bank

- عوامل مربوط به نگهداری سلول‌ها (نظیر تعداد و درصد بقای سلولی)؛
 - عدم آلودگی به رده‌های سلولی دیگر.
- همچنین باید پایداری ژنتیکی تمامی مواد آغازگر تهیه شده در یک رده سلولی یوکاریوتی یا پروکاریوتی، تأیید گردد. اثبات پایداری و یکنواختی فرآورده‌ای که در طی چند پاساژ سلولی (از ابتدا تا انتهای فرایند تولید) به‌دست می‌آید، نیز ضروری است. آزمون‌های ضروری با توجه به مشخص کردن نوع فرآورده و همچنین فرایند تولید تعیین می‌شوند. موارد زیر برخی از آزمون‌های مورد نیاز برای کنترل مواد آغازگر است:

الف) بانک بذر ویروسی

- در مورد بانک‌های بذر ویروسی باید موارد ذیل ارزیابی، کنترل و تأیید شوند:
- تعیین هویت (ژنتیکی و ایمونولوژیکی)؛
- تیترو ویروس؛
- یکپارچگی ژنوم؛
- رونویسی/بیان توالی (های) درمانی؛
- ویژگی‌های فنوتیپی؛
- فعالیت بیولوژیکی توالی درمانی؛
- سترونی (باکتریایی، قارچی)؛
- عدم وجود مایکوپلازما؛
- عدم وجود آلودگی ویروس و ویروس مستعد تکثیر، زمانی که فرآورده دارای نقص در همانندسازی^۱ است یا همانندسازی شرطی^۲ دارد؛
- هموژنیتی^۳ بین ویال‌های بانک ویروسی؛
- تأیید توالی کامل سکانس درمانی و عوامل تنظیمی و در صورت امکان سکانس کامل ویروس؛
- تاریخچه و نحوه انشقاق بانک ویروسی.

ب) بانک سلولی پستانداران

- آزمون‌هایی که باید روی سلول‌های تولیدکننده/بسته‌بندی‌کننده انجام شوند، عبارت‌اند از:
- تعیین هویت، خلوص، زیست‌پذیری، تعیین ژنوتیپ/فنوتیپ، تأیید ساختار توالی پلاسمید/ترانس ژن^۴ /کمکی^۵ (به‌عنوان مثال آنالیز آنزیم‌های محدودکننده^۶ یا توالی‌یابی)، پایداری ژنتیکی، تعداد کپی،

1. Replication-Deficient
 2. Conditional Replication
 3. Homogeneity
 4. Transgene
 5. Helper
 6. Restriction Enzymes

تعیین هویت و یکپارچگی توالی وارد شده؛

- بانک سلولی تولیدکننده/بسته‌بندی‌کننده باید از لحاظ آلودگی‌های ویروسی (بر اساس ICH Q5A و EP5.1.7)، ارزیابی شوند. عدم وجود آلودگی‌های باکتریایی و قارچی و همچنین مایکروپلازما نیز باید آزمون شوند؛
- برای بانک‌های سلولی مورد استفاده در بسته‌بندی، باید شرح مفصلی از طراحی، ساختار، تولید و سیستم بانکی مورد استفاده، ارائه گردد.

ج) وکتورها و پلاسمیدها

- آزمون‌هایی که باید روی پلاسمیدها و وکتورهای از جنس RNA و DNA یا کروموزوم مصنوعی از جنس DNA انجام گیرند، شامل موارد ذیل است که باید از طریق روش‌های مناسب تأیید گردند:
- تعیین هویت ژنتیکی و یکپارچگی شامل تأیید توالی درمانی و سکانس‌های تنظیمی/کنترل‌کننده؛
- عدم وجود عوامل خارجی (ویروسی و غیرویروسی) با استفاده از طیف وسیعی از آزمون‌ها؛
- سترونی و تعیین میزان اندوتوکسین و وجود عدم وجود ویژگی‌های خاص (مانند توالی CpG)؛
- اطلاعات کامل وکتور باید در بخش مواد آغازگر^۱ آورده شود، حتی اگر وکتور در ماده مؤثر نهایی باقی نمانده باشد.

د) بانک سلولی باکتریایی

موارد ذیل باید در مورد بانک سلولی باکتریایی ارزیابی شوند:

- تعیین هویت (فوتیپ و ژنوتیپ)، تأیید وجود/عدم وجود توالی حذف شده یا درج شده ضروری برای استفاده ایمن از GTMP، شناسایی ایمونولوژیکی (از جمله تعیین اجزای اصلاح شده ژنتیکی) توسط روش‌هایی نظیر سروتایپینگ، عدم آلودگی باکتریایی و باکتریوفاژی، سترونی قارچی و تضمین تجانس بین ویال‌های بانک سلولی؛
- در بانک‌های سلولی باکتریایی ترانسفورم شده، این آزمون‌ها باید شامل وجود توالی ژنومی یا پلاسمیدی حاوی توالی درمانی و عوامل تنظیمی/کنترل‌کننده مرتبط، تعداد کپی پلاسمید و نسبت سلول با/بدون پلاسمیدها باشد.

ه) مواد کمپلکس

مواد کمپلکس (نظیر نانوذرات و لیپیدها) که در هنگام تولید این مواد دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرند، به‌عنوان مواد آغازگر محسوب می‌شوند و باید برای هدف موردنظر مناسب باشند. کیفیت و خلوص این مواد کمپلکس، کیفیت فراورده GTMP را تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ بنابراین، تعیین هویت و مشخصات مواد کمپلکس، ضروری است. سطح اطلاعات که باید ارائه داده شود، به طبیعت مواد

کمپلکس و مواد دارویی منتج شده، بستگی دارد. استفاده از منابع مختلف (نظیر منابع حیوانی، گیاهی و منابع مصنوعی) یا تأمین‌کنندگان متعدد برای مواد کمپلکس، نیازمند ارائه اطلاعات هر سری ساخت همراه مطالعات مقایسه‌ای و مشخصات اضافی برای نشان دادن یکنواختی سری‌های ساخت (پروفاایل فیزیکوشیمیایی و خلوص و اجرای کمپلکس) تولید شده توسط منابع یا تأمین‌کنندگان مختلف است.

۲-۲-۸- مواد اولیه^۱

توضیح کاملی شامل منبع، مشخصه‌سازی^۲ و آزمون‌های کنترل کیفیت همه مواد اولیه مورد استفاده در طی فرایند تولید، باید ارائه گردد. ارائه این موارد به منظور اثبات این موضوع است که تمام مواد مورد استفاده در تولید، دارای کیفیت مناسب بوده و ثبات بین سری‌های ساخت یا تأمین‌کنندگان مختلف وجود دارد. در خصوص مواد اولیه مورد استفاده در تولید فراورده‌های ژن و سلول درمانی از فصل عمومی مربوط به مواد اولیه در فارماکوپه اروپا استفاده می‌شود. حد مجاز باقیمانده مواد اولیه (یا اجزای مهم مواد اولیه نظیر توالی‌های وکتور بسته‌بندی/ویروس کمکی یا محیط‌های کشت) در فراورده نهایی، همراه توضیحات تکمیلی در این خصوص باید ارائه داده شود.

برای ویروس‌های کمکی باید شرح مفصل و کاملی از طراحی، ساختار، تولید و سیستم بانکی مورد استفاده، ارائه داده شود و جزئیات و اطلاعات تأییدکننده ارائه شده، باید مشابه به قسمت مواد آغازگر باشد. تمامی مواد اولیه متشکل از بافت‌های حیوانی یا مایعات یا مواد با منشأ جانوری باید با راهنمای مربوط به الزامات ایمنی ویروسی و میکروبی و انسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل قابل انتقال^۳، مطابقت داشته باشد.

پنی سیلین و تمامی آنتی‌بیوتیک بتا-لاکتام و استرپتومایسین، به دلیل تحریک حساسیت در برخی افراد، در فرایند تولید و فراورده نهایی نباید مورد استفاده قرار گیرد. این قاعده باید برای سایر مواد سمی نظیر اتیدیدوم بروماید نیز لحاظ گردد.

۳-۲-۸- تعیین خصوصیات مواد مؤثر^۴ دارویی

مطالعات تعیین خصوصیات باید در کل فرایند تحقیق و توسعه انجام شود و به تصویر جامعی از GTMP منتهی گردد. این بدان معناست که هر کدام از اجزا شامل مواد آغازگر، مواد حد واسط، مواد مؤثر و فراورده‌های دارویی نهایی، باید ارزیابی شوند. مشخصه‌سازی وکتور باید شامل تمام اجزا و به‌ویژه اجزای موجود در فراورده نهایی باشد.

اطلاعات مربوط به مشخصه‌سازی باید شامل داده‌های حاصله از فرایند تولید در مراحل تحقیق و توسعه، پایلوت و تولید در مقیاس صنعتی باشد. تعیین مشخصات و محدوده‌های قابل قبول فراورده، باید بر اساس

1. Raw Materials

2. Characterisation

3. Transmissible Spongiform Encephalopathy (Tse)

4. Drug Substrate (DS)

داده‌های حاصله از کارآزمایی بالینی تنظیم گردد.

مشخصه‌سازی ماده مؤثر دارویی باید به‌صورت جامع و شامل شناسایی ژنوتیپی و فنوتیپی، خلوص، کارایی بیولوژیک/فعالیت توالی درمانی، کارایی انتقال و مناسب بودن برای هدف مورد نظر باشد. در این بررسی‌ها باید طیف وسیعی از روش‌ها شامل آزمون‌های مولکولی، بیولوژیک و ایمونولوژیک مورد استفاده قرار گیرد و روش‌های به‌کارگرفته شده، باید به‌صورت کامل توضیح داده شوند.

۱-۳-۲-۸- توضیح ساختار و دیگر خصوصیات

توالی کامل عوامل درمانی و ژنتیکی مورد نیاز برای انتخاب/تنظیم کنترل توالی درمانی و همچنین اطلاعات نقشه‌آزمایی باید ارائه داده شود. عوامل تنظیمی رونویسی/ترجمه و قالب خوانش باز^۲ باید آنالیز شوند. باید مشخص شود که هیچ توالی سرطانی/تومورزای شناخته شده در وکتور وجود ندارد. یکپارچگی و هموژنیستی ژنوم باکتری نو ترکیب یا پلاسمید و پایداری ژنتیکی وکتور باکتریایی و توالی درمانی باید مورد ارزیابی قرار گیرند. باید اطلاعات شناسایی فنوتیپ و آنالیز توالی فراورده و عوامل تنظیمی انتخابی انتقال داده شده توسط وکتور، ارائه گردد.

در فرایندهای ویرایش ژنی به دلیل امکان برش وکتور حامل ژن توسط اندونوکلازها، باید کلیه مطالعات بیوانفورماتیکی، بیوشیمیایی و مولکولی برای شناسایی نقاط off-target روی توالی دقیق وکتور انجام گردد.

باید خصوصیات فیزیکی-شیمیایی مانند ضریب شکست، متوسط اندازه مولکول یا پاریتکل و سطوح تجمع^۳ توزیع در مطالعات تعیین شوند.

برای وکتورهای ویروسی باید گرایش بافت^۴ و عفونت (در انواع کشت‌های سلولی)، حدت (ویرولانسی)، ظرفیت تکثیر، نسبت‌های ذرات عفونی به غیر عفونی و ویژگی‌های ایمونولوژیکی مستند شوند. متوسط اندازه ذرات و تجمعات باید مورد آنالیز قرار گیرد. برای وکتورهای ویروسی، جایگاه درج^۵ باید تعیین شود که دارای پتانسیل جهش‌زایی درجی است و خطرات مربوطه به‌طور کامل باید مورد بررسی قرار گیرند. باید دفع^۶ وکتور و استعداد تکثیر و امکان فعال شدن مجدد ویروس‌های اندوژنوس یا مکمل با ویروس‌های اندوژنوس به‌منظور ایمنی بیمار، بررسی شود.

در مورد پلاسمید، باید کارایی ترانسداکشن و تعداد کپی در رابطه با نوع (انواع سلول (ها) مشخص شود. باید اشکال متفاوت پلاسمید شناسایی و تعیین گردند. باید نسبت اشکال حلقوی به خطی، موقعیت محل شروع

1. Potency

2. Open Reading Frame (ORF)

3. Aggregation

4. Tissue Tropism

5. Insert

6. Shedding

همانندسازی (اگر در ارتباط با طراحی فراورده است) حضور/عدم حضور سکانس‌های CPG مشخص شوند. برای اسیدهای نوکلئیک کمپلکس باید ساختار کمپلکس و برهم‌کنش بین وکتورها و بار منفی DNA نشان داده شود. باید خصوصیات سیستم‌های کمپلکس/انتقال^۱ تعیین شود؛ و شکل، توزیع، اندازه ذرات، بار سطحی، پایداری تحت شرایط مشخص یا در یک محیط خاص بیولوژیکی (نظیر آن چیزی که در مرحله انتقال پیش‌بینی می‌شود) و توزیع اسید نوکلئیک در ساختار کمپلکس باید توسط آزمون‌های مناسب، مورد ارزیابی قرار گیرند. برای وکتورهای باکتریایی باید سکانس عوامل درمانی و ژنتیکی مورد نیاز برای انتخاب/تنظیم کنترل توالی درمانی و اطلاعات نقشه آنزیمی ارائه شود. باید عوامل رونویسی/ترجمه و چارچوب خوانش باز مورد آنالیز قرار گیرد. باید حضور/عدم حضور سکانس‌های حذف/اضافه شده برای استفاده ایمن از GTMP تأیید شود. باید مشخص شود که هیچ سکانس سرطانی/تومورزا شناخته شده در وکتور وجود ندارد. باید یکپارچگی و هموژن‌سیتی ژنوم باکتری نو ترکیب یا پلاسمید و پایداری ژنتیکی وکتور باکتریایی و توالی درمانی مورد ارزیابی قرار گیرد. برای وکتورهای باکتریایی ترانسداکت شده، آزمون‌ها باید شامل وجود توالی پلاسمید و عوامل کنترل‌کننده/تنظیمی مرتبط، تعداد کپی پلاسمید و نسبت باکتری با/بدون پلاسمیدها باشد. شناسایی فنوتیپ و تعیین هویت ایمونولوژیکی (شامل اجزای باکتری که از لحاظ ژنتیکی اصلاح شده) و آنالیز توالی‌های درمانی و عوامل انتخابی/کنترل‌کننده تحویل داده شده توسط وکتورهای باکتریایی باید ارائه داده شود. عدم آلودگی باکتریایی و باکتریوفاژی و تجانس بین ویال‌های بانک سلولی باید تضمین شود. این اطلاعات باید بر اساس ICH Q5D انجام گیرد.

۲-۳-۸- فعالیت بیولوژیک

عملکرد مورد نظر شامل تنظیم، تعمیر، جایگزینی، اضافه حذف یک توالی ژنتیکی باید تأیید گردد. باید فعالیت بیولوژیکی تمامی ترانس‌ژن‌ها^۲ و همچنین هر توالی بیانی دیگری در شرایط برون‌تنی^۳ تعیین شود. سطح بیان تراریخت، فعالیت بیولوژیکی مربوطه و تمام فاکتورهای در ارتباط با مکانیسم عملکرد پیشنهادی سیستم وکتور/انتقال نظیر حفظ و نگهداری توالی درمانی در سلول هدف باید مورد آنالیز قرار گیرند (نظیر حفاظت در مقابل هضم آنزیمی وکتور در هنگام ورود به سلول). باید هر انتخابی که ادعا شده برای دامنه میزبان و گرایش یک وکتور و بررسی یا انتخاب سیستم انتقال اسیدنوکلئیک کمپلکس به اثبات برسد. همچنین باید بیان سیستم تراریخت در تمامی بافت‌های ادعا شده ثابت شود.

۳-۲-۸- ناخالصی‌ها

ناخالصی‌های احتمالی در مواد یا فراورده دارویی، توسط ماهیت فراورده مورد انتظار و همچنین

1. Delivery
2. Transgenes
3. In vitro

انتخاب فرایند تولید تحت تأثیر قرار می‌گیرد. باید ناخالصی‌های وابسته به فراورده نظیر وکتورهای دارای توالی‌های حذف شده، بازآرایی شده، هیبرید شده و همچنین جهش دار شده شناسایی و کمی شوند. باید احتمال وجود توالی ژنتیکی ناخواسته با سکانس ژنتیکی درمانی در بسته‌بندی و پیروسی نهایی، مورد ارزیابی قرار گیرد. به منظور بررسی احتمال تخریب مؤثر بر خواص کلیدی وکتور - مانند اشکال عفونی/غیر عفونی، اشکال پلاسمید با کارایی انتقال کاسته شده، یا تخریب کمپلکس اسیدنوکلیتیک از طریق روش‌هایی نظیر اکسیداسیون و دپلمریزاسیون - در طی فرایند تولید باید مرجع تهیه گردد.

ناخالصی‌های وابسته به فرایند شامل باقیمانده‌های مواد آغازگر (DNA) و پروتئین باقیمانده سلول میزبان برای هر بانک سلولی، مواد اولیه (معرف‌های کشت، تخلیص و مواد مرتبط با تجهیزات، ویروس‌های کمکی و اسیدنوکلیتیک ویروس کمکی به کار رفته در تولید)، عوامل بیگانه و حلال‌ها می‌باشند. در مورد وکتورهایی که دارای نقص در همانندسازی یا همانندسازی شرطی^۱ هستند، عدم وجود وکتور مستعد تکثیر یا شرطی بودن وکتور، باید نشان داده شود.

در اسیدهای نوکلئیک کمپلکس، محصولات فرعی/ناخالصی‌های ناشی از تشکیل کمپلکس در طی تولید، باید با توجه به تأثیر آن‌ها بر ایمنی و عملکرد کمپلکس مورد توجه قرار گیرند.

همراه محدوده‌های مجاز به دست آمده از مطالعات مشخصه‌سازی برای ناخالصی‌ها نتیجه آزمون‌های مربوطه برای هر ناخالصی نیز در برگه آنالیز هر سری ساخت از ماده مؤثر/فراورده نهایی نیز باید ارائه داده شود. در خصوص مواد دارویی که مواد جانبی به عنوان حامل^۲ یا پشتیبان^۳ ترکیب می‌شوند، مطالعات تعیین خصوصیات باید برای مواد در وضعیت کمپلکس تکرار شود. ماهیت و قدرت^۴ کمپلکس درگیر باید مورد مطالعه قرار گیرد.

۴-۳-۲-۸- تعیین محدوده‌های قابل قبول ماده مؤثر دارویی

معیار پذیرش یا رد مواد دارویی باید بر اساس راهنمای ICH Q6B مشخص گردد. برای مواد دارویی، به صورت معمول و در هر سری ساخت برای تعیین مشخصات ظاهری، خلوص، تعیین مقدار، فعالیت، سترونی، سنجش میزان اندوتوکسین و مایکوپلازما و سایر آزمون‌های مورد نیاز باید انجام گیرند. همه آزمون‌ها باید معتبر باشند و هر گونه تغییر در آزمون‌ها و محدوده‌های مجاز باید قابل توجیه باشند. در بخش 5.14 از فارماکوپه اروپا EP و راهنمای ICH Q6B برخی آزمون‌های مورد نیاز برای مواد دارویی آورده شده است ولی این لیست فهرست جامعی از آزمون‌ها را شامل نمی‌شود و باید آزمون‌های ویژه فرایند تولید و فراورده نیز به آن‌ها اضافه گردد که عبارت‌اند از:

1. Conditional Replication

2. Carrier

3. Support

4. Strength

- خصوصیات ظاهری (معیارهای کیفی مانند شکل فیزیکی و رنگ مواد دارویی، همگن بودن فراورده)؛
 - تعیین هویت و یکپارچگی ژنتیکی (سکانس درمانی و وکتور توسط توالی یابی DNA یا نقشه آنزیمی و سنجش‌های ایمونولوژیکی یا سنجش کارایی انتقال عفونی سازی^۱ و بررسی بیان فعالیت سکانس‌های درمانی). تعیین هویت به‌ویژه برای اسیدهای نوکلئیک کمپلکس شده حائز اهمیت است؛
 - تعیین مقدار یعنی تیترا عفونی، غلظت ذرات عفونی، اندازه‌گیری تعداد ذرات (عفونی/غیرعفونی)، مقدار یا غلظت DNA یا پلاسمید؛
 - اندازه‌گیری قدرت و کارایی^۲ مواد مؤثر دارویی؛ این خصوصیت منعکس‌کننده عملکرد فیزیولوژیکی یا اثرات فارماکولوژیکی فراورده GTMP است و در شرایط برون‌تنی، بافت^۳ و درون‌تنی^۴ صورت می‌گیرد.
 - ارزیابی کارایی انتقال ژن؛
 - میزان پایداری بیان سکانس درمانی یا فعالیت مستقیم سکانس؛
 - اندازه‌گیری فعالیت عملکردی (در صورت بیان پروتئین)؛
 - آزمون‌های ایمونوشیمیایی برای تعیین یکپارچگی و کمیت فراورده پروتئینی بیان‌شده (در صورت بیان پروتئین).
 - ناخالصی‌های وابسته به فراورده^۵؛
- اشکال غیرعملکردی وکتور، حضور سکانس‌های ژنتیکی ناخواسته همراه فراورده نهایی و محدوده مجاز آن‌ها باید مشخص و تعیین شوند. مثلاً در مورد وکتورهای ویروسی، تعداد پارتیکل‌های خالی و تجمعات و برای پلاسمیدها، اشکال مختلف باید کنترل شوند. در مورد اندونوکلائزها، فعالیت آن‌ها پس از ویرایش ژن، از نظر حضور و همچنین کینتیک باید کنترل شود.
- ویرایش ژن می‌تواند در حد اضافه، حذف یا جایگزینی یک یا تعداد بیشتری نوکلوتید باشد. در صورتی که تغییرات کوچک باشد، (حداکثر تا ۱۰۰ bp) پس از حصول اطمینان از محصول تولید شده، محصول باید در مدل حیوانی مناسب مورد آزمون قرار گرفته باشد. در صورت ایجاد تغییرات بزرگ‌تر مانند جابه‌جایی‌ها، حذف، اضافه و واژگونی در کروموزوم، علاوه بر انجام مطالعات ایمنی پایه، باید آنالیز کل ژنوم با توالی‌یابی صورت گیرد. سپس محصول تولید شده در مدل حیوانی مناسب مورد آزمون قرار گرفته شود.

1. Infection/Transduction
 2. Potency
 3. Ex vivo
 4. In vivo
 5. Product-Related Impurities

- ناخالصی‌های وابسته به فرایند^۱.

محدوده مجاز برای موادی که در فرایند تولید ماده مؤثر ژن درمانی (وکتور) مورد استفاده قرار می‌گیرد، باید مشخص گردد؛ مگر اینکه داده‌های معتبرسازی فرایند اثبات کند که میزان باقیمانده این مواد به صورت ثابت به زیر محدوده مجاز کاهش می‌یابند.

ناخالصی‌های مربوط به سلول/باکتری به کار رفته، نظیر باقیمانده DNA و پروتئین رده سلولی بسته‌بندی کننده، مواد اولیه به کار رفته در طی فرایند تولید نظیر benzonase و رزین‌ها، اسیدهای نوکلئیک مشتق از باکتری که برای تولید DNA پلاسمیدی مورد استفاده قرار می‌گیرد و اسیدهای نوکلئیک خارجی در تهیه وکتور، ویروس‌های کمکی و دیگر ناخالصی‌هایی نظیر باقیمانده پروتئین‌های سرم حیوانی (مانند BSA) مورد استفاده در تولید می‌باشند. اگر رده‌های سلولی تومورزا در طی تولید استفاده می‌شود، سطح DNA باقیمانده کل باید به شدت کنترل شود و محدوده مجاز باید به حداقل ممکن کاهش یابد. مواد خارجی^۲: برای وکتورهایی که دارای نقص در همانندسازی یا همانندسازی شرطی هستند، باید از نظر عدم وجود وکتور مستعد تکثیر بررسی شوند. در مورد وکتورهایی که به صورت بالقوه برای سلامت بیمار در اشکال مستعد تکثیر خطرناک می‌باشند، نظیر اعضای خانواده رتروویریده^۳، باید عدم وجود اشکال مستعد تکثیر توسط یک روش معتبر تأیید شود.

خواص فیزیکوشیمیایی: باید محدوده‌ای برای خصوصیات فیزیکوشیمیایی نظیر PH، کدورت، ضریب شکست وجود داشته باشد. تعداد ذره، میانگین اندازه مولکولی و توزیع اندازه نیز باید کنترل شود. آزمون‌های فارماکوپه‌ای: بر اساس ماهیت مواد دارویی باید سایر آزمون‌های فارماکوپه‌ای نظیر سترونی یا محدوده میکروبی برای ترخیص، روی این فراورده انجام گیرد.

۳-۸- فراورده دارویی^۴ نهایی

بسیاری از ملاحظات مورد استفاده در مواد دارویی، برای فراورده نهایی نیز قابل اجراست. اما برخی ملاحظات باید به صورت ویژه برای فراورده دارویی نهایی در نظر گرفته شود.

موارد ذیل باید در پرونده جامع فراورده با الگوی^۵ CTD ارائه گردند:

- توصیف فراورده دارویی نهایی:

- تعریف فراورده دارویی نهایی و فرمول کمی و کیفی آن؛
- نام تجارتي پیشنهادی؛

1. Process-Related Impurities
2. Extraneous
3. Retroviridae
4. Drug Product (DP)
5. Common Technical Document

- منبع، شناسایی، مطالعات خصوصیات فیزیکوشیمیایی و عملکردی؛
- عملکرد مورد انتظار همه اجزا در فراورده نهایی.

- تولید فراورده دارویی و کنترل‌های فرایند:

- توضیحات واضح و مشخص از فرایند تولید فراورده دارویی نهایی و کنترل‌های حین فرایند؛
- فلوجارت برای نشان دادن مسیر تولید از مواد دارویی تخلیص شده تا فراورده نهایی در بسته‌بندی اولیه (شامل فرمولاسیون، فیلتراسیون، پرکنی و هر فرایند اضافی دیگر نظیر لیوفیلیزاسیون یا مراحل فریز کردن)؛
- تمام اطلاعات مربوط به هر مرحله از فرایند تولید فراورده دارویی نهایی، به لحاظ زمان نگهداری، درجه حرارت یا هر پارامتر مرتبط با کیفیت نهایی فراورده دارویی نهایی؛
- تعریف حد واسط‌ها، پارامترها و روش‌های فرایند برای اطمینان از یکنواختی و ثبات شرایط تولید؛
- شناسایی مراحل بحرانی تولید و در نظر گرفتن استراتژی کنترلی برای هر مرحله؛
- راه‌اندازی فرایند تولید با هدف به حداقل رساندن ریسک آلودگی میکروبی.

۱-۳-۸- مواد جانبی^۱

مواد کمپلکس که برای فرموله کردن مواد دارویی استفاده می‌شوند، به عنوان ماده جانبی در نظر گرفته می‌شوند و باید برای هدف مورد نظر، واجد شرایط لازم باشند. تعیین کیفیت و خلوص مواد کمپلکس برای کیفیت فراورده GTMP ضروری است؛ بنابراین، داشتن خصوصیات مناسب مواد کمپلکس حیاتی و کنترل آن نیز ضروری است. سطح اطلاعات ارائه شده به طبیعت مواد کمپلکس و مواد دارویی منتج شده بستگی دارد. استفاده از منابع مختلف (نظیر منابع حیوانی، گیاهی و مصنوعی) یا تأمین‌کننده متعدد برای ترکیبات لیپیدی، نیازمند اطلاعات هر سری ساخت همراه مطالعات مقایسه‌ای و تعیین مشخصات اضافه برای نشان دادن هم‌ارزی و یکنواختی سری‌های ساخت (مشخصات فیزیکوشیمیایی، خلوص و اجرای کمپلکس) تولید شده با تأمین‌کنندگان و منابع مختلف است.

۲-۳-۸- مشخصه‌سازی برای فراورده دارویی نهایی

ممکن است GTMP در ترکیب با تجهیزات پزشکی ارائه شده باشد. اگر فراورده‌های ژن درمانی با یک وسیله پزشکی در سطح فراورده دارویی ترکیب شود، لازم است که سازگاری فراورده GTMP با وسیله پزشکی به کار رفته اثبات شود. همچنین، مشخصه‌سازی فراورده دارویی و فراورده ترکیبی با وسیله پزشکی لازم است.

۳-۳-۸- تعیین محدوده‌های قابل قبول فراورده دارویی نهایی

آزمون‌های کنترل کیفیت باید روی فراورده دارویی نهایی انجام گیرد، مگر اینکه توجیه مناسبی بر اساس آزمون‌های ترخیص در مرحله مواد دارویی ارائه گردد. برای ویژگی‌های خاص که خاص فراورده فرموله شده در ظروف بسته‌بندی نهایی هستند و همچنین صفات کیفی که می‌توانند توسط مراحل فرمولاسیون تحت

- تأثیر قرار گیرد، باید آزمون‌هایی در نظر گرفته شود. آزمون‌های مورد نیاز برای این مرحله عبارت‌اند از:
- طیف وسیعی از ویژگی‌های کیفی ذکر شده در مورد ماده مؤثر دارویی شامل شناسایی، سنجش^۱ و کارایی (قدرت)؛
 - آزمون‌های مربوط به ناخالصی‌ها و ناخالصی‌های مربوط به فرایند مراحل ماده مؤثر دارویی می‌تواند بر اساس توجیه و اعتبار سنجی داده‌های مربوطه حذف شود؛
 - کارایی عفونی‌سازی یا انتقال^۲: عفونت در شرایط برون‌تنی یا کارایی انتقال فرآورده دارویی در فرمولاسیون نهایی، باید مورد ارزیابی قرار گیرد؛
 - خصوصیات ظاهری و فیزیوشیمیایی: به عنوان مثال PH و هر خصوصیت فیزیوشیمیایی مرتبط دیگر مانند کدورت، ضریب شکست و اسمولالیت خاص فرآورده دارویی نهایی باید مورد ارزیابی قرار گیرد؛
 - سترونی، سنجش میزان اندوتوکسین، سایر آزمون‌های فارماکوپه‌ای نظیر حجم قابل استخراج یا درصد رطوبت باقیمانده (متناسب با شکل دارو) باید مورد ارزیابی قرار گیرد. آزمون استعداد تکثیر برای تضمین سلامت فرآورده دارویی (در صورت لزوم) باید مورد ارزیابی قرار گیرد؛
 - سنجش‌های مربوط به مواد جانبی^۳ مهم، مانند آلومینیوم یا مواد کمپلکس‌مورد استفاده در فرمولاسیون ساده یا فرآورده دارویی نهایی باید مورد ارزیابی قرار گیرد (به‌ویژه وقتی این مواد تضمین‌کننده فعالیت زیستی یا پایداری وکتور فرموله شده نهایی باشند)؛
 - باقیمانده مواد اولیه مورد استفاده در فرآورده دارویی و پراکنی باید از لحاظ کمی مشخص شوند، مگر اینکه داده‌های معتبرسازی فرایند اثبات کند که میزان باقیمانده این مواد به‌صورت ثابت به زیر محدوده مجاز کاهش می‌یابند.

۴-۸- تحقیق و توسعه و معتبرسازی فرایند برای مواد مؤثر و فرآورده‌های دارویی نهایی

در مراحل مختلف تحقیق و توسعه و معتبرسازی فرایند، هر تغییری در فرایند تولید ممکن است، بر کیفیت فرآورده شامل خصوصیات بیولوژیک و بیوشیمیایی آن تأثیر گذارد. در هر حال، مطالعات مقایسه‌ای باید بین نمونه‌های فرآورده قبل و بعد از تغییر انجام شود (ICH Q5E). برای مثال مشخص است که تغییر اندکی در فرآورده کمپلکس و مواد اولیه مورد استفاده، می‌تواند تأثیرات قابل توجهی بر عملکرد اسیدهای نوکلئیک کمپلکس داشته باشد. زمانی که پس از اعمال تغییر در فرایند تولید، نتایج خصوصیات فیزیوشیمیایی و آزمون‌های برون‌تنی فرآورده دچار تغییر می‌شود، برای تأیید عدم تغییر در پروفایل سلامت و کارایی فرآورده، ممکن است، مطالعات درون‌تنی مورد نیاز باشد.

1. Assay

2. Infectivity or Transduction Efficiency

3. Excipient

در انتهای تحقیق و توسعه فرایند و زمانی که تصور می‌شود که فرایند تولید (ماده مؤثر و فراورده دارویی) نهایی شده، باید معتبرسازی کل فرایند برای نشان دادن یکنواختی و ثبات در فرایند تولید انجام شود. این کار باید با تعداد مناسبی از سری‌های ساخت پی‌درپی دارای فرایند مشابهی با سری‌های ساخت صنعتی صورت گیرد. تعداد سری ساخت مورد نیاز به چندین فاکتور بستگی دارد که عبارت‌اند از:

- پیچیدگی فرایندی که باید معتبر شود؛

- سطح تغییرپذیری فرایند؛

- میزان داده‌های تجربی یا دانش فرایندی در دسترس در مورد هر فرایند خاص (ICH Q11).

انحرافات بین سری‌های ساخت بیش از تغییرپذیری نرمال فرایند، باید مورد توجه قرار گرفته و پیگیری شود. به‌ویژه باید توانایی فرایند برای حذف یا غیرفعال کردن ویروس‌های کمکی، هیپریدها و ویروس‌های مستعد تکثیر تولید شده یا به‌کار رفته در طی فرایند تولید یا ترکیبات سیستم تولید که ممکن است، به تشکیل آن‌ها کمک کنند، نشان داده شود.

اگر برای معتبرسازی از مدل مقیاس کم^۱ استفاده می‌شود، باید ثابت شود که از همه لحاظ می‌تواند نماینده سری ساخت صنعتی باشد. اگر در مرحله از فرایند تولید، فراورده حد واسط برای زمان و شرایط مشخصی نگهداری می‌شود، باید برای زمان و شرایط نگهداری، معتبرسازی انجام گیرد.

۵-۸- معتبرسازی روش‌های آزمایشگاهی، استانداردهای مرجع برای ماده مؤثر و فراورده‌های دارویی نهایی

همه آزمون‌ها باید به‌طور کامل معتبر شوند و مناسب بودن آن‌ها برای هدف مورد نظر، به اثبات برسد. برای آزمون‌های مربوط به سنجش ناخالصی‌ها علاوه بر مناسب بودن آزمون باید حساسیت آن نیز بررسی شود و آستانه قابل تشخیص^۲ باید مشخص شود. همچنین مناسب بودن بانک سلولی مجاز برای استفاده در آزمون سنجش ویروس مستعد تکثیر، باید نشان داده شود. باید هر استاندارد مرجع مورد استفاده برای آزمون‌های کنترلی به‌طور کامل توضیح داده شود و برای هدف مورد نظر مناسب باشد. باید یک سری ساخت از وکتور با میزان قدرت و کارایی^۳ مشخص، تهیه و برای کالبراسیون سنجش‌ها مورد استفاده قرار گیرد. باید برای سری‌های ساخت استانداردها/کالبراسیون پروفایل پایداری و شرایط نگهداری نیز تهیه گردد. اگر آزمون‌های مربوط به سری ساخت صنعتی با آنچه در مرحله تحقیق و توسعه انجام شده، مشابه نیست؛ تفاوت‌ها باید توضیح داده شود و بر اساس نتایج سری‌های ساخت به‌کار رفته در کارآزمایی بالینی توجیه گردد.

1. Scale Down

2. Limit of Detection (LOD)

3. Potency

۸-۶- پایداری ماده مؤثر و فراورده دارویی نهایی

باید پروتکل و داده‌های پایداری، توجیهات مربوط به سیستم بسته‌بندی مورد استفاده، عمر قفسه‌ای و شرایط نگهداری برای ماده مؤثر و فراورده دارویی و هر فراورده حد واسطی که در طی فرایند تولید ذخیره می‌شود (برای مثال حد واسط‌هایی که زمان نگهداری برنامه‌ریزی شده‌ای در برنامه فرایند تولید دارد)، ارائه گردد. مطالعه پایداری باید به صورت طولانی مدت^۱ انجام گیرد ولی پایداری تسریع شده^۲ نیز می‌تواند شواهد مکملی را ارائه دهد. خصوصیات مهم شامل یکپارچگی وکتور، کارایی زیستی با ظرفیت ترانسداکشن و قدرت، همیشه باید در مطالعات پایداری آورده شوند. در مورد فراورده‌های فرموله شده با حامل‌ها یا مواد کمکی، باید پایداری کمپلکس فرموله شده با مواد دارویی، مورد مطالعه قرار گیرد. پایداری پس از آماده‌سازی فراورده نیز باید انجام گیرد (پس از حل کردن فراورده‌های لیوفیلیزه یا ذوب کردن فراورده‌های فریز شده). مدت زمان قابل استفاده بودن پس از آماده‌سازی نیز باید توجیه گردد. شرایط حمل و نقل نیز باید معتبر گردد.

۸-۷- ارزیابی سلامت از حیث عوامل بیگانه

ریسک آلودگی مواد مؤثر یا فراورده‌های نهایی دارویی به عوامل بیگانه، باید توسط کنترل مواد اولیه/آغازگر و مواد جانبی، کنترل فضاها و روش‌ها و فرایند تولید، به حداقل برسد و باید اثبات شود که فرایند تولید به صورت یکنواخت در سری‌های ساخت مختلف، فراورده‌ای عاری از عوامل آلاینده تولید می‌کند. بسته به نوع فراورده، عوامل آلوده‌کننده بالقوه‌ای که باید مورد توجه قرار گیرد، متفاوت بوده و آلاینده‌هایی با منشأ انسانی، حیوانی، گیاهی و مربوط به بندپایان را شامل می‌شود. اطلاعات مربوط به عوامل بیگانه، تحت دو بخش ویروسی و غیر ویروسی آورده می‌شود.

۸-۷-۱- عوامل بیگانه غیر ویروسی

وکتورهای ژن درمانی به غیر از وکتورهای باکتریایی باید استریل شوند. از آنجایی که، ممکن است، امکان استفاده از روش‌های سترون‌سازی مستقیم مانند گرما یا اشعه وجود نداشته باشد، استریل بودن این وکتورها باید توسط ترکیبی از اقدامات از جمله موارد ذیل تضمین گردد:

- انتخاب و کنترل مواد اولیه (از جمله بانک‌های بذر و سلول)، معرف‌ها، مواد جانبی و تجهیزات؛
- اعمال اقداماتی برای خروج عوامل بیگانه در طی فرایند تولید؛
- ممانعت از ورود عوامل بیگانه در طی فرایند تولید؛
- کنترل‌ها و آزمون‌های حین تولید با تمرکز بر محدود کردن سطوح میکروبی؛
- قرار دادن مراحل برای کاهش سطوح میکروبی و استریلیزاسیون توسط فیلتراسیون؛

- کنترل آلودگی به اندوتوکسین و حضور باکتری‌های دیگر (به جز سویه مورد نیاز).

۲-۷-۸- عوامل بیگانه ویروسی و غیرمتعارف

سلامت ویروسی هر فراورده ژن درمانی باید تضمین گردد. آلودگی به ویروس‌های بیگانه و باقیمانده‌های ویروس‌هایی که در طی تولید مورد استفاده قرار می‌گیرد، نظیر ویروس‌های کمکی، باید حداقل امکان حذف شوند. باکتریوفاژها آلودگی ویروسی مرتبط برای وکتورهای تولیدشده در باکتری‌ها می‌باشند. در موارد استفاده از مواد بیولوژیک با منبع گونه‌های حیوانی مشکوک به TSE در فرایند تولید، باید تبعیت از «راهنمای کاهش خطر انتقال عوامل انسفالوپاتی اسفنجی شکل حیوانی» به اثبات برسد.

آزمون‌های دقیق بانک‌های سلولی و بذرها، محصولات حد واسط و نهایی برای حضور احتمالی ویروس باید مطابق اصول مندرج در دستورالعمل (R1) (ICH Q5A) انجام شود. در صورت لزوم، مطالعات حذف ویروسی باید در مراحل دیگر تولید نیز مورد بررسی قرار گیرد. علاوه بر این، مواد اولیه با منشأ بیولوژیک باید کاملاً از این لحاظ، مورد ارزیابی قرار گیرند یا توسط فرایندی تولید شوند که از حیث حذف ویروس‌های داخلی و بیگانه معتبر شده‌اند.

از آنجایی که امکان استفاده از مراحل حذف ویروسی در طی فرایند تولید برای انواع مختلف GTMP با محدودیت همراه است، سلامت ویروسی این فراورده‌ها باید توسط ترکیبی از اقدامات از جمله مواردی که در ذیل آورده شده است، تضمین شود:

- انتخاب و کنترل مواد اولیه (از جمله بانک‌های بذر و سلول)، معرف‌ها، مواد جانبی و تجهیزات؛
- اعمال اقداماتی برای خروج عوامل بیگانه در طی فرایند تولید؛
- ممانعت از ورود عوامل بیگانه در طی فرایند تولید؛
- در صورت امکان، به کارگیری مراحل در طی فرایند تخلیص وکتور که ظرفیت حذف/غیرفعال کردن ویروس‌های مرتبط را داشته باشد.

راهنمای فراورده‌های سلول درمانی

(GUI-DPNA-BIO-001)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۶



۱- تاریخچه 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 رضایت‌بخشی برای آن‌ها وجود ندارد. در کنار جنبه‌های مثبت این دیدگاه که به افزایش توجه پژوهشگران حوزه علوم زیست‌پزشکی به حیطه سلول درمانی منجر شده است، باید به تبعات ناخواسته و نگرانی‌های ناشی از اقدامات غیرعلمی نیز توجه ویژه داشت. گاهی مشاهده می‌شود که با ساده‌انگاری 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 فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی تدوین و ابلاغ شد (REG-DPNA-BIO-001). از آنجایی که این ضوابط تنها بازگویی کلیات روند ثبت این نوع فراورده‌هاست، در راهنمای حاضر جزئیات بیشتری در خصوص موارد قانونی، اخلاقی و الزامات تولید فراورده‌های 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 فراورده سلول درمانی و فراورده‌های مبتنی بر سلول است و در برگیرنده کلیه مراحل جمع‌آوری، انتقال، فراوری، ذخیره‌سازی و تجویز سلول و فراورده‌های حاصل از آن‌هاست. این راهنما شامل حداقل الزامات مورد نیاز برای تولید سلول و فراورده‌های سلولی با کاربرد بالینی است و مراکز فراوری و تولید این فراورده‌ها ممکن است، از سطوح بالاتری از استاندارد تبعیت کنند.

۴- دامنه کاربرد

فراورده‌های سلول درمانی و پزشکی بازساختی شامل این راهنما می‌شوند و مواردی مانند ذخیره‌سازی و استفاده از سلول‌های بنیادی خونساز (از هر منبعی اعم از بند ناف و مغز استخوان) به منظور استفاده همولوگ در بیماری‌ها و بدخیمی‌های خونی، کاربرد خون و فراورده‌های خونی مرتبط با طب انتقال خون، درمان‌های مبتنی بر سلول برای ناباروری، پیوند ارگان‌ها و پیوند سلول‌های حیوانی، در محدوده این راهنما قرار نمی‌گیرد.

۵- تعاریف

فراورده‌های سلول درمانی: فراورده‌هایی که شامل سلول‌ها یا بافت‌های انسانی می‌باشند یا از سلول‌ها و بافت‌های انسانی تشکیل می‌شوند و به منظور کاشت، پیوند، تزریق یا انتقال به یک گیرنده انسانی استفاده می‌شوند. همولوگ: پیوند یک بافت به محل دیگری با شرایط آناتومیک یا بافتی مشابه برای رسیدن به عملکرد مشابه،

به عنوان استفاده همولوگ در نظر گرفته می‌شود.

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 باشد که تعریف شده است و همچنین سایر پارامترهای مربوط مانند دما، رطوبت و فشار در آن کنترل شوند.

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

۶- متن اصلی

۱-۶- ملاحظات اخلاقی و قانونی

در کنار مزایا و کاربردهای بالقوه سلول درمانی، نگرانی‌هایی در مورد عوارض احتمالی این فراورده‌ها از جمله انتقال عفونت، تمایز ناخواسته، تکثیر بی‌رویه و ایجاد تومور وجود دارد. از سوی دیگر چالش‌های اخلاقی در مورد نحوه طراحی و انجام کارآزمایی‌های بالینی و همچنین نحوه تهیه سلول‌ها از منابعی مثل رویان^۱ و جنین^۲ انسان باید مورد توجه قرار گیرند. به همین دلیل در کلیه مراحل کار رعایت کلیه کدها، دستورالعمل‌ها و راهنماهای کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، شامل راهنمای عمومی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دارای آزمودنی انسانی در جمهوری اسلامی ایران، راهنمای اخلاقی کارآزمایی‌های بالینی، راهنمای اخلاقی پژوهش، روی عضو و بافت انسانی، راهنمای اخلاقی پژوهش‌های ژنتیک پزشکی، راهنمای اخلاق در پژوهش بر سلول‌های بنیادی، راهنمای اخلاقی پژوهش بر گامت و رویان، الزامی است.

۲-۶- نکات مورد توجه در فرایند تصویب کارآزمایی‌های بالینی

کارآزمایی‌های بالینی مبتنی بر سلول و فراورده‌های سلولی باید به گونه‌ای منطقی طراحی و اجرا شوند که به داده‌های قابل اعتماد منتهی گردند و خطرات احتمالی با دقت مشخص و تعریف شده و تا حد قابل قبول تقلیل یابند. همانند سایر مطالعات بالینی تمام پژوهش‌های مرتبط با این حوزه باید مورد تأیید کمیته‌های اخلاق در پژوهش باشند. لازم است تا در هر دانشگاه علوم پزشکی یک کمیته تخصصی برای بررسی کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با این حیطه تشکیل شود که متشکل از متخصصین حوزه‌های مختلف این رشته باشد. قبل از شروع مراحل اجرایی کارآزمایی، باید اطلاعات مربوطه در (IRCT) Iranian Registry of Clinical Trials

1. Embryo

2. Fetus

ثبت گردد. همچنین ثبت در سایر پایگاه‌های معتبر کارآزمایی بالینی نیز می‌تواند انجام گردد. در پروپوزال کارآزمایی مرتبط با سلول درمانی باید نکات زیر ذکر گردند:

- ویژگی‌های بیولوژیک سلول مورد استفاده، شرایط فراوری و تکثیر سلول، دوز و فرمولاسیون نهایی محصول؛
- اطلاعات مربوط به ارزیابی ایمنی و اثربخشی سلول‌ها در مرحله پیش بالینی و مطالعات بالینی موجود؛
- روش‌های پایش و کنترل کیفیت فرایندهای اهدا، انتقال، تست‌های آزمایشگاهی، برچسب‌گذاری، فراوری، نگهداری و توزیع فراورده؛
- روش پایش و پیگیری شرکت‌کنندگان در کارآزمایی برای بررسی اثربخشی و عوارض ناخواسته کوتاه‌مدت، میان‌مدت و طولانی مدت ناشی از سلول درمانی؛
- توصیه می‌شود نتایج (کارایی یا عدم کارایی) و کلیه عوارض جانبی حاصل از کارآزمایی به نحو مقتضی منتشر گردد تا برای سایر محققین و مراکز فعال در این حوزه قابل دسترسی باشند.

۳-۶- 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 گونه‌ای 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 پست‌های سازمانی (شرایط عمومی و سوابق آموزشی-تجربی مورد نیاز) به تفکیک هر شغل، باید توسط سازمان مشخص و مکتوب شود.

۱-۳-۶- الزامات سازمانی

- اهداف، چشم‌انداز و رسالت مرکز باید به صورت واضح، مشخص و مکتوب تدوین گردد.
- هر مرکز باید دارای هویت مستقل سازمانی مشخص منطبق بر قوانین موجود باشد.
- مراکز باید از کلیه قوانین و آیین‌نامه‌های موجود در کشور که در مورد ثبت، کسب مجوز و مستندات مورد نیاز است، تبعیت کنند.
- لازم است تا هر مرکز بر حسب نوع فعالیت، گروهی از متخصصین بالینی، علوم پایه پزشکی و علوم و صنایع دارویی را به عنوان هیأت مشاور که در زمینه‌های علمی و تکنیکی مختلف مشاوره می‌دهند، انتخاب نماید.
- هر مرکز باید با سازمان‌ها یا مؤسساتی که در زمینه ارزیابی اهداکنندگان، برداشت بافت و سلول، فراوری، توزیع محصول و انجام آزمایش‌ها همکاری دارد، موافقت‌نامه یا قرارداد مکتوب داشته باشد.
- آزمایشگاه‌های تخصصی همکار باید تأییدیه‌ها و گواهی‌های مورد نیاز را -که توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مشخص شده است- دارا باشند.

۲-۳-۶- سیستم مدیریت کیفیت

عوامل اصلی سیستم مدیریت کیفیت شامل موارد ذیل است:

- ساختار سازمانی و نحوه پاسخگویی در مرکز: ساختار سازمانی تأثیر زیادی بر دستیابی به نیازهای کیفیتی و بررسی اثربخشی سیستم مدیریت کیفیت دارد. در این ساختار باید اعضا و کارکنان کارآمد و مجرب وجود داشته باشند تا بتوانند مطابقت نیازهای کیفیتی با سیستم مدیریت کیفیت و میزان دستیابی به این نیازها را بررسی کنند.
- 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 گفته‌های شفاهی یا مکاتبات غیررسمی و فردی را به حداقل رساند و امکان پیگیری دقیق و واضح را فراهم نمود. مستندات باید به صورت آشکار، نیازهای کیفیتی، ساختار سازمانی، مسئولیت‌های فردی، سیاست‌های مجموعه، استانداردها، فرایندهای مدیریتی و فنی به کار گرفته شده و سایر اطلاعات ثبت شده را منعکس نماید. توضیحات تکمیلی در بخش «مستندسازی و مدیریت اسناد» آورده شده است.
- کنترل فرایندها: زمانی که یک فعالیت باید در چارچوب خاص و به روش یکسان انجام پذیرد، باید فرایند اجرایی استاندارد^۱ به صورت مکتوب برای آن نوشته شود. کارآمدی وسایل، مراحل کار و فرایندها باید قبل از به کارگیری یا تغییر، رواسازی^۲ شوند.
- روش‌های شناسایی، اصلاح و پیشگیری از تکرار خطاهای کیفیتی: خطاهای کیفیتی شامل نقایص فراورده آماده مصرف (شکایات مصرف کننده، عوارض جانبی، گزارش پرسنل و...)، خطا در دستیابی به معیارهای کیفیتی مورد نظر و موارد عدم انطباق در فرایندهاست. روش‌های تشخیص خطا شامل آزمون‌های کنترلی، بازرسی، ممیزی و بازخوردهای مصرف کننده نهایی محصول است. خطاهای جدی و تأثیرگذار باید به طور کامل ثبت و ریشه‌یابی گردد و اقدامات اصلاحی برای رفع آن‌ها و اقدامات پیشگیرانه برای جلوگیری از بروز مجدد خطا صورت پذیرد. بازرسی و ممیزی به دو روش داخل و خارج سازمانی انجام می‌شود. ممیزی داخلی باید توسط واحد مدیریت کیفیت طبق برنامه منظم و توسط پرسنلی که مستقل از فرایند مورد بازرسی هستند، انجام پذیرد. ممیزی خارج سازمانی توسط سازمان‌های ارائه‌کننده تأییدیه‌های کیفیتی و مراجع ذیصلاح قانونی انجام می‌گردد.
- مدیریت و ارزیابی ریسک: مرکز باید برنامه مشخص برای مدیریت ریسک داشته باشد. مدیریت ریسک شامل برنامه‌ریزی برای ریسک، شناسایی ریسک، تحلیل کمی و کیفی ریسک، واکنش به ریسک و پایش اثربخشی مدیریت ریسک است. مرکز باید قبل از آغاز فعالیت و پدیدآوری محصول،

1. Standard operating procedure (SOP)

2. Validation

تمامی ریسک‌های 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، می‌توان از استاندارد و راهنماهای بین‌المللی مدیریت ریسک از جمله استاندارد ISO 13485 و راهنمای ISO 14971 استفاده کرد. توصیه می‌شود که مدیر مرکز اقدام به تشکیل کمیته شناسایی و آنالیز ریسک، از بین متخصصان مرتبط با هر پروژه نماید. اعضای کمیته باید حداقل ۳ نفر بوده و سوابق تحصیلی، تجربی و آموزشی آن‌ها نشان‌دهنده صلاحیت در حوزه مورد بررسی باشد.

۱-۲-۳-۶- فهرست مستندات

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

- چارت سازمانی، توضیح مسئولیت‌ها و وظایف شغلی، زنجیره پاسخگویی در سازمان، معیارهای احراز شایستگی برای پست‌های سازمانی.
- ثبت اطلاعات مؤسسات همکار و نحوه همکاری: زمانی که دو یا چند مرکز در زمینه‌های فراهم‌آوری نمونه، فراوری، انجام آزمایش‌ها، ذخیره‌سازی و توزیع فراورده‌های سلولی همکاری می‌کنند، نحوه ارتباط آن‌ها و مسئولیت‌های هر کدام باید به‌صورت واضح و دقیق، مشخص و مستند شود. این مستندات باید با استانداردهای حرفه‌ای و قوانین در نظر گرفته‌شده برای هر واحد، مطابقت داشته باشد.
- روش‌های اجرایی استاندارد: مرکز باید روش‌های اجرایی استاندارد شده فرایندها را با جزئیات کامل مکتوب و نگهداری نماید. روش‌های اجرایی باید به‌صورتی تدوین شود که با حداقل استانداردهای توصیه‌شده توسط انجمن‌های تخصصی و آیین‌نامه‌های ملی یا منطقه‌ای مطابقت داشته باشد. روش‌های اجرایی استاندارد، تغییرات اعمال‌شده و مستندات رواسازی فرایندهای مرتبط با این روش‌ها باید توسط مسئول فنی، بازبینی و تأیید شود. نسخه‌ای از روش‌های اجرایی استاندارد باید در دسترس پرسنل مسئول و تمامی افراد مجازی قرار گیرد که برای نظارت و ممیزی مراجعه می‌کنند. این مدارک باید به‌صورت مکتوب بوده، در فواصل منظم مورد بازبینی قرار گرفته و در صورت لزوم، به‌روزرسانی شوند. تغییرات انجام‌شده را باید بر حسب محتوا افراد مجاز، تأیید کنند. کلیه روش‌های اجرایی استاندارد منسوخ‌شده، باید حداقل به مدت ۱۰ سال بایگانی شوند. روش‌های اجرایی استاندارد باید شامل حداقل موارد زیر باشند:
- معیارهای احراز شایستگی اهداکننده، نحوه اخذ رضایت، برداشت نمونه، فراوری، ذخیره‌سازی، آزمایش‌ها، نگهداری و توزیع فراورده؛
- تعمیر، نگهداری و کالیبراسیون تجهیزات؛
- شرایط محیطی و روش‌هایی که برای پایش و نگهداری آن صورت می‌گیرد؛

- روش‌های پایش و مقابله با آلودگی میکروبی؛
 - روش‌های نگهداری کوتاه‌مدت و درازمدت فراورده‌ها؛
 - مشخص نمودن مطالب مربوط به نحوه مصرف و برچسب‌گذاری محصول؛
 - فرایندهای مربوط به صدور مجوز ارفاقی برای محصول؛
 - فرایندهای مربوط به گزارش عوارض جانبی و اقدامات اصلاحی؛
 - رهگیری اهداکننده و گیرنده، فراخوانی محصول نامنطبق و نحوه پیگیری گیرنده.
- سیستم رهگیری: واحد فراوری و تولید فراورده‌های سلولی باید از سیستم کدگذاری مشخصی استفاده نماید تا نمونه وارد شده در تمامی مراحل فراهم‌آوری، فراوری، توزیع و مصرف، قابل شناسایی و رهگیری باشد. کد انحصاری هر اهداکننده باید آزمایش‌ها، اطلاعات ثبت شده، فرایندهای انجام شده، روی فراورده و گیرنده محصول را مشخص نماید. اطلاعات ثبت شده باید شامل احراز هویت و ارزیابی اهداکننده، نتایج آزمایشات عمومی، ارزیابی‌های میکروبی، شرایط برداشت و فراوری سلول و نگهداری محصول نهایی باشد. استفاده از سیستم کدگذاری استاندارد مانند سیستم انجمن بین‌المللی انتقال خون (ISBT128) علاوه بر تسهیل و افزایش دقت این فرایند، به یکپارچگی سیستم کدگذاری در بین مراکز مختلف منجر خواهد شد که این امر، رهگیری و پیگیری آتی را برای سازمان‌ها و مراجع قانونی تسهیل خواهد کرد.
- موجودی فراورده‌ها: لیست موجودی نمونه‌های فراوری، قرنطینه، بانک و توزیع شده، باید تهیه و به‌روزرسانی شود.
- گزارش عوارض جانبی، واکنش‌های ناخواسته و موارد عدم انطباق: عوارض جانبی و موارد عدم انطباق باید به‌صورت فعال پایش شده، نحوه واکنش مرکز و گزارش‌دهی به مراجع قانونی ذی‌صلاح، 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 به‌صورت الکترونیکی (کامپیوتر) استفاده می‌شود، این سیستم باید بتواند اطلاعات را به‌صورت دقیق و ایمن نگهداری نماید و توانایی تهیه نسخه کاغذی از اطلاعات وارد شده را داشته باشد. ویژگی‌های این سیستم، عملکرد آن و نحوه تهیه نسخه پشتیبان از اطلاعات، باید به‌صورت مشخص تعریف و مستند شود. هر گونه تغییرات نرم‌افزاری در سیستم باید همانند مستندات کاغذی طبق روال تعریف شده، انجام پذیرد. بهتر است، سیستم جایگزین، برای استفاده در موارد از کار افتادن سیستم کامپیوتری وجود داشته باشد.
- ۳-۳-۶- ساختار اجرایی
- مدیر عامل: مدیر عامل مسئولیت مدیریت کارکنان، امور اداری و مالی، مکاتبات و هماهنگی‌های

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 فراورده‌های بیولوژیک، پیوست شماره ۲ آمده است.

- مسئول فنی باید پاسخگوی تمامی فرایندهای مرتبط با تولید فراورده‌های سلولی بوده، مسئولیت تضمین کیفیت و ایمنی فراورده تولید شده را بر عهده گیرد. مسئول فنی باید به طور منظم و فعال در برنامه‌ها و دوره‌های آموزشی مرتبط با حوزه فراوری و پیوند فراورده‌های سلولی شرکت نماید که مورد تأیید وزارت بهداشت است.

- مسئول فنی باید اطمینان حاصل نمایند که کارکنان مرتبط، برای انجام وظایف محوله، آموزش کافی دیده‌اند. همچنین نظارت بر شرکت کارکنان تخصصی در جلسات مدون آموزشی، کنفرانس‌ها و مجامع علمی برای ارتقا و روزآمد نمودن دانش و مهارت کاری، به عهده مسئول فنی است.

- نوع فعالیت‌ها، شرح مسئولیت‌های کارکنان مرتبط، تأیید دستورالعمل‌های کاری و تعیین ساختار ارائه 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 فراورده‌های سلولی و آنالیزهای دستگاهی، آشنایی کافی داشته باشد.

- مسئول کنترل کیفی باید فرد مستقل از فرایند تولید بوده، به طور مستقیم مسئولیت یا مشارکت در فراهم‌آوری، فراوری و انجام آزمایشات نداشته باشد و ترجیحاً سایر مسئولیت‌های واحد فراوری سلول را نیز عهده‌دار نباشد.

- مسئول کنترل کیفی باید دوره‌های آموزشی مدیریت کیفیت را گذرانده باشد و به طور منظم و فعال در برنامه‌ها و دوره‌های آموزشی مرتبط با حوزه فراوری سلول و مدیریت کیفیت شرکت نماید.

■ کارکنان بخش تولید فراورده:

- 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 آن‌ها باشد.

- افراد شاغل در اتاق تمیز باید به صورت دوره‌ای از نظر عدم ابتلا به بیماری‌های تأثیرگذار بر فرایندهای اتاق تمیز (از جمله بیماری‌های عفونی یا بیماری‌هایی که با آزادسازی ریزدره همراه هستند)، بررسی پزشکی شوند.

- کارشناس فراوری سلول باید حداقل دارای مدرک کارشناسی در حوزه علوم زیستی بوده، یک سال سابقه تأیید شده در زمینه فراوری و کشت سلول (ترجیحاً سابقه کار در اتاق تمیز) داشته باشد تا بتواند پس از دریافت آموزش‌های کار در اتاق تمیز، با تأیید مسئول فنی به صورت مستقل، نمونه‌ها را برای مصارف بالینی فراوری 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 فراوری و مطابق با دستورالعمل‌های کاری استاندارد باشد.

۴-۳-۶- کدگذاری و قابلیت رهگیری

فرایندهای طراحی و انجام برچسب گذاری باید به نحوی صورت گیرد که از موارد برچسب گذاری غیردقیق یا شناسایی اشتباه فراورده‌های 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 فراورده به هر نمونه دریافت شده، باید کد اختصاصی داده شود. برچسب نمونه دریافت شده باید حداقل شامل مشخصات هویتی اهداکننده، کد اهداکننده، زمان و تاریخ اهدا باشد. برای فراورده حد واسط لازم است تا کد اهداکننده، فرایند انجام شده و تاریخ و زمان انجام فرایند، روی برچسب ظرف قرار گیرد.
- برچسب محصول نهایی باید حداقل اطلاعات زیر را در برگیرد:

- کد اهداکننده، مشخصات هویتی دریافت کننده فراورده (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 فراورده اتولوگ ذکر عبارت «این فراورده فقط برای مصرف به صورت اتولوگ است»، الزامی است. درخور ذکر است که اطلاعات اضافی مورد نیاز باید در فرم همراه فراورده، با جزئیات کامل ثبت و توسط مسئول فنی تأیید گردد.

- مرکز باید دستورالعمل مدون و مکتوب برای برچسب گذاری، کدهای و ثبت اطلاعات مورد نیاز داشته باشد و فرایندهای کنترلی لازم را برای جلوگیری از خطای احتمالی در شناسایی فراورده مد نظر قرار دهد.
- برچسب ها قبل از استفاده برای محصولات مختلف، باید تحت شرایط کنترل شده نگهداری شوند تا از هر گونه خطایی پیشگیری شود.

- کلیه برچسب‌هایی که غیرقابل استفاده تشخیص داده شده‌اند و برای هیچ نمونه اولیه، واسط یا نهایی استفاده نشده‌اند، باید امحا شوند.
- در صورت استفاده از سامانه‌های 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.
- یکی از روش‌های مؤثر برای جلوگیری از بروز خطا در برچسب‌گذاری و ثبت اطلاعات، کنترل و تأیید هم‌زمان توسط دو فرد مستقل^۱ است.
- با توجه به اینکه فرایند تولید فراورده‌های سلولی به صورت زنجیره وار انجام می‌شود و در مراحل مختلف، به انتقال فراورده از ظرفی به ظرف دیگر نیاز است، برچسب‌گذاری ظرف جدید باید قبل از خروج فراورده از ظرف قبلی انجام شود.
- در زمان الصاق برچسب، روی ظرف حاوی نمونه یا فراورده، باید به گونه‌ای عمل شود تا بخش مناسبی از ظرف قابل رؤیت باشد تا امکان مشاهده محتویات آن فراهم گردد.
- کلیه برچسب‌ها و مندرجات آن باید واضح، خوانا و غیرقابل پاک شدن باشند.
- ماندگاری برچسب‌ها باید در شرایط مختلف نگهداری، بررسی و تأیید شده باشند.
- فراورده اولیه (بافت یا مایعات بافتی و سلولی) باید با یک شاخص عددی یا الفبایی یا ترکیبی از آن‌ها کدگذاری گردد. کدگذاری باید منحصر به فرد باشد تا رهگیری فراورده‌های اولیه، واسط و نهایی به اهداکننده و کلیه مستندات مرتبط با آن امکان پذیر باشد. به عنوان مثال، بافت اولیه، فراورده واسط، محصول نهایی، نمونه خون اهداکننده، نمونه‌های کنترل کیفی فراورده و مستندات فرایند تولید آن، باید با کد واحد مشخص گردند.
- اگر فراورده‌های سلولی متعدد از یک اهداکننده حاصل شده باشد، کدگذاری هر سری ساخت^۲ از فراورده تولید شده، باید به گونه‌ای انجام شود که امکان رهگیری مناسب از فراورده به اهداکننده را فراهم نماید.

۴-۶- برداشت بافت و سلول از اهداکننده و انتقال آن به مرکز فراوری

۱-۴-۶- معیارهای احراز شایستگی اهداکننده

مرکز باید دستورالعمل و معیارهای نوشته شده‌ای برای انتخاب، ارزیابی و مدیریت اهداکنندگان داشته باشد. لازم است تا قبل از نمونه‌گیری، اطلاعات کافی راجع به نوع نمونه و نحوه انجام نمونه‌گیری توسط کارکنان درمانی مورد تأیید و مسئول به اهداکننده یا نماینده قانونی وی ارائه شود. نمونه‌گیری تنها پس از اطمینان از اخذ رضایت آگاهانه^۳ مکتوب از اهداکننده قابل انجام است. همچنین باید مصاحبه به منظور

1. Double checking

2. Batch

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 آزمایش‌های 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 نمونه‌گیری ثبت و امضا گردد. کلیه مستندات شامل اطلاعات هویتی، نحوه تماس با اهداکننده، رضایت آگاهانه مکتوب، شرح حال، معاینه بالینی و نتایج آزمایش‌های انجام شده قبلی، باید در پرونده اهداکننده ثبت شده و رونوشت آن به مرکز فرآوری ارسال گردد. مراکز باید دستورالعمل اجرایی مکتوب برای ایجاد، مرور منظم و نگهداری این اطلاعات داشته باشند و سیستم ثبت اطلاعات به گونه‌ای طراحی شود که اطلاعات اهداکننده به صورت محرمانه حفظ شده، از تغییرات و تخریب در امان باشند. همچنین مرکز باید برنامه‌ای مدون و مکتوب برای پیگیری اهداکننده پس از فرایند نمونه‌گیری، به ویژه از لحاظ مراقبت‌های مورد نیاز و نحوه مدیریت عوارض ناخواسته داشته باشد.

۲-۴-۶- 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 بیماری‌های قابل انتقال بررسی گردد. شرح حال (و در صورت نیاز معاینه فیزیکی) باید حداقل موارد زیر را دربرگیرد:

- سابقه واکسیناسیون اخیر؛
- سابقه مسافرت به مناطق پرخطر از نظر بیماری‌های عفونی؛
- سابقه دریافت خون، فراورده‌های خونی و سایر فراورده‌های بیولوژیک؛
- سوابق بیماری‌های ارثی در خانواده؛
- سابقه ابتلا به بیماری‌های بدخیم؛
- سابقه بیماری‌های عفونی حاد و مزمن؛
- سابقه رفتارهای پرخطر (ارتباطات جنسی با افراد متعدد، اعتیاد، ...) و شواهد تزریقات وریدی غیردرمانی و خالکوبی
- سپسیس و تب با منشأ نامشخص^۱؛
- کاهش وزن قابل توجه؛
- بیماری‌های متابولیک، اتوایمون و بیماری‌های بافت هم‌بند؛
- زردی با علت ناشناخته؛
- زخم‌های ناحیه تناسلی؛

■ لنفادنوپاتی منتشر و بزرگی طحال.

شایان ذکر است که موارد اشاره شده، تنها برخی از سرفصل‌های مهم برای اخذ شرح حال است و بر اساس نوع بافت یا سلول ممکن است، به بررسی و سؤالات بیشتری نیاز باشد. همچنین، نحوه تصمیم‌گیری در خصوص موارد یافت‌شده در اهداکننده، باید در روش‌های اجرایی مرکز ذکر شده باشد.

۳-۴-۶- آزمایش‌های پاراکلینیک

علاوه بر شرح حال و معاینه فیزیکی، از آزمایش‌های پاراکلینیک برای بررسی مناسب بودن اهداکننده، استفاده می‌شود. آزمایش‌های انجام شده، روی اهداکننده باید توسط آزمایشگاه‌های تشخیص طبی مورد تأیید وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و با کیت‌های مورد تأیید این مرجع، انجام پذیرد. انجام این آزمایش‌ها باید حداکثر مربوط به یک هفته قبل از نمونه‌گیری باشند و بهتر است که 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 روی نمونه خونی که هم‌زمان با برداشت بافت یا سلول گرفته شده، انجام شود.

۱-۳-۴-۶- آزمایش‌های تشخیص عوامل عفونی

■ در پیوند اتولوگ انجام آزمایش‌های زیر الزامی است:

- ارزیابی ابتلا به Human Immunodeficiency Virus 1, 2

- 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 تأخیری^۱ را گزارش نماید.

■ در موارد پیوند آلوژن علاوه بر موارد فوق، به آزمایش‌های تکمیلی زیر نیاز است:

- ارزیابی ابتلا به Treponema Pallidum (Syphilis)

- بررسی Human T cell lymphotropic Virus

- در صورت نیاز و بر حسب نوع نمونه تست‌های تشخیصی برای ارزیابی ابتلای قبلی به

Epstein Barr Virus، Herpes Simplex Virus (HSV)، Parvovirus B19،

Cytomegalovirus (CMV)، Human Papilloma Virus، Toxoplasma Gondii،

■ در موارد خاص و برحسب اعلان نهادهای نظارتی، ممکن است، آزمایش‌های بیشتری از جمله موارد زیر مد نظر قرار گیرد:

West Nile Virus –

Trypanosoma cruzi (Chagas' Disease) –

Leishmaniasis –

Malaria –

Mycobacterium tuberculosis –

۲-۳-۴-۶- آزمایش‌های بررسی سلامت عمومی

■ آزمایش‌های عمومی بر حسب نیاز از جمله Urea, Creatinine, FBS, Lipid profile, FSR

CRP, Blood Group/Rh, Liver function tests, Coagulation tests, CBC

■ آزمایش حاملگی برای همه اهداکنندگان خانم که در سن باروری هستند (حداکثر مربوط به یک هفته قبل از اهدا)

■ در موارد پیوند آلوژن، آزمایش‌های تکمیلی تعیین نوع HLA-A, B, C, DR و cross-match با نمونه خون گیرنده، ممکن است، مورد نیاز باشد.

۴-۴-۶- شرایط مرکز نمونه‌گیری از اهداکننده

■ مراکز برداشت‌کننده نمونه‌های بافت و سلول از اهداکنندگان، باید دستورالعمل مکتوب و معیارهای مشخص برای فرایند نمونه‌گیری، پایش شرایط محیطی، تمیزسازی و رفع آلودگی محل نمونه‌گیری داشته باشند و صحت انجام فرایندها را به‌صورت مداوم کنترل نمایند. مرکز نمونه‌گیری از اهداکننده باید الزامات و گواهی‌های مورد نیاز قانونی را به‌عنوان 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 برای 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 تشکیل‌دهنده تیم نمونه‌گیری باید کلیه اصول بهداشتی و ایمنی را رعایت نمایند.

■ لازم است که عوارض و واکنش‌های احتمالی مرتبط با فرایند نمونه‌گیری (همچون شوک، تهوع، استفراغ، آلکالوز تنفسی و اسپاسم عضلانی ناشی از اضطراب، ...) پیش‌بینی شده و تدابیر درمانی برای این شرایط در نظر گرفته شوند. همچنین، مرکز گیرنده نمونه باید به تجهیزات احیای 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 را 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 هر گونه 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، برچسب‌گذاری و بسته‌بندی برای هر اهداکننده، باید به صورت مجزا انجام شود و قبل از نمونه‌گیری از اهداکننده بعدی، پاک‌سازی 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 زیان‌بار باشد.

۵-۴-۶- نحوه نمونه‌گیری

- سلول و فراورده‌های سلولی می‌توانند از منابع مختلفی همچون مغز استخوان، خون محیطی، بافت چربی، پوست، پالپ دندان، عضله اسکلتی، اعصاب محیطی یا سایر بافت‌ها و اعضا به دست آیند. روش نمونه‌گیری و حداکثر حجم قابل برداشت نمونه در هر مورد، باید بر اساس شواهد علمی معتبر تعیین شود، به گونه‌ای که آسیب وارد شده به فرد اهداکننده به حداقل برسد.
- لازم است تا پیش از نمونه‌گیری 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 نمونه‌گیری باید قبل از انجام فرایند، مطابق دستورالعمل‌های به کار گرفته شده در اتاق عمل (اصول آسپتیک) ضد عفونی شوند. به جز در مواردی که نمونه با روش تزریق مرسوم و با استفاده از سیستم بسته گرفته می‌شود (مانند جمع‌آوری نمونه خون محیطی)، در سایر موارد پزشک گیرنده نمونه، باید پوشش مناسب را که حداقل شامل گان استریل، ماسک، کلاه جراحی و دستکش جراحی استریل است، داشته باشد. در همه موارد استفاده از پوشش‌های محافظتی شخصی برای برداشت‌کننده نمونه، الزامی است.
- توصیه می‌شود تا حد امکان از سیستم‌های بسته برای نمونه‌گیری استفاده شود، در غیر این صورت، زمان قرارگیری نمونه در معرض هوا به حداقل ممکن برسد.
- در صورت استفاده از مواد ضد انعقاد برای نمونه‌های مغز استخوان و خون محیطی، از مخلوط شدن

کامل آن با نمونه اطمینان حاصل شود. نمونه‌های بافتی باید در محلول‌های ایزوتون استریل منتقل شوند. در صورت نیاز می‌توان به محلول انتقال، آنتی بیوتیک و آنتی مایکوتیک با غلظت مناسب اضافه نمود. گزارشی از فرایند نمونه‌گیری باید به صورت مستند و مکتوب تهیه شده و در پرونده اهداکننده ثبت گردد و یک رونوشت، همراه نمونه به مرکز فراوری ارسال گردد. این گزارش باید حداقل شامل اطلاعات مربوط به نوع و حجم نمونه، شرایط نمونه‌گیری، عوارض و واکنش‌های احتمالی، مشخصات فرد اهداکننده و مشخصات و امضای فرد نمونه‌گیرنده باشد. مرکز باید فرم‌های مناسبی برای جمع‌آوری و ثبت این اطلاعات داشته باشد.

۴-۶- نحوه بسته‌بندی، برچسب‌گذاری، نگهداری و انتقال نمونه برداشت شده

- کلیه مواد و نگهدارنده‌هایی که در تماس با نمونه قرار می‌گیرند و نیز ظرف نگهداری نمونه باید استریل باشند، هیچ گونه ماده سمی آزاد ننمایند و تا حد امکان مورد تأیید 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 آب‌بند 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 نمونه‌گیری باید پیش از قراردادن نمونه، برچسب‌گذاری شود و پس از وارد کردن نمونه مجدداً مندرجات برچسب کنترل شود. برچسب باید به گونه‌ای باشد که در شرایط مختلف (رطوبت، سرما، سایش، ...) مخدوش نگردد و حاوی اطلاعات کامل و خوانا برای شناسایی و رهگیری نمونه باشد. علاوه بر این، لازم است که در برچسب‌گذاری کلیه اصول ذکر شده در فصل ۵ (کدگذاری و قابلیت رهگیری) رعایت گردد.
- نمونه‌هایی که برای فراوری به سایر مراکز ارسال می‌گردند، باید درون یک ظرف نگهدارنده خارجی انتقال داده شوند. مواد سازنده ظرف خارجی باید در برابر نشت محتویات، تغییرات دما، سوراخ‌شدگی، تکان‌های شدید و سایر آسیب‌های احتمالی مقاوم باشد.
- دمای مناسب انتقال، نوع ظرف و بسته‌بندی باید در مورد هر بافت/سلول، توسط مراکز رواسازی شود. توصیه می‌شود که فاصله زمان بین نمونه‌گیری تا آغاز فراوری نمونه به حداقل ممکن برسد.
- مواد و محلول‌هایی که نمونه در آن انتقال می‌یابد، باید مورد تأیید کاربرد بالینی بوده و عاری از اندوتوکسین باشند. تاریخ و زمان ارسال و دریافت نمونه در هر مرحله‌ای از انتقال باید ثبت گردد و فرد مسئول انتقال نمونه، آموزش‌های مورد نیاز را دیده و مورد تأیید مسئول فنی مرکز باشد.

۵-۶- فراوری و تولید فراورده‌های سلولی

به طور کلی، هر چه یک سلول قدرت تکثیر و توان^۱ بیشتری داشته باشد، در مرحله تکاملی پایین‌تری قرار گرفته و در شرایط آزمایشگاهی تحت دست‌ورزی بیشتری قرار گیرد؛ احتمال بروز عوارض ناخواسته و نگرانی‌های ایمنی و اخلاقی در مورد آن بیشتر خواهد بود. در این موارد لازم است که دقت بیشتری در طراحی کارآزمایی، 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 دست‌ورزی 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 دست‌ورزی‌های عمده روی سلول همچون انتقال ژن، استفاده از سایتوکاین‌ها، فاکتورهای رشد یا داروهای شیمیایی و کشت طولانی مدت، ممکن است، به تغییرات نامطلوبی در سلول همچون ناپایداری کروموزومی و ایجاد بدخیمی منجر شود. علاوه بر این استفاده از سلول‌های پرتوان^۲ در مقایسه با سلول‌های تک یا چندتوان^۳، پیوند آلوژن در مقایسه با اتولوگ و نیز استفاده غیرهمولوگ (غیرمشابه)^۴ در مقایسه با همولوگ (مشابه)^۵ باید با احتیاط بیشتری انجام شود. کاربرد مواد مشتق از حیوانات (به ویژه پستانداران) در فرایند تولید فراورده‌های سلولی از جمله موارد نگران‌کننده و چالش‌برانگیز است؛ بنابراین، توصیه می‌شود تا حد امکان از مصرف ترکیبات مشتق از حیوانات برای تولید بالینی این فراورده‌ها اجتناب شود. اما در مواردی که امکان جایگزینی این ترکیبات وجود ندارد، باید ایمن‌ترین آن استفاده شود.

۱-۵-۶- مواد و افزودنی‌های محیط کشت

■ مواد مورد استفاده برای تولید فراورده‌های سلولی تا حد امکان باید مناسب برای مصارف بالینی^۶ باشند. با توجه به محدودیت این مواد، زمانی می‌توان از مواد آزمایشگاهی^۷ دیگر استفاده کرد که تولید آن‌ها منطبق با اصول GMP 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.

■ تا حد امکان باید از مصرف ترکیبات مشتق از حیوانات برای تولید فراورده‌های 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 مد نظر قرار گیرند:

- منشأ فراورده‌های حیوانی مورد استفاده باید از کشورهایی باشند که بیماری‌های عفونی قابل سرایت

1. Potency
2. Pluripotent
3. Multipotent
4. Non-homologus
5. Homologus
6. Clinical grade
7. Research grade

با گسترش سریع (طبق World Animal Health Reports on the Animal Health Status) در آن‌ها دیده نشود.

- از فراورده‌هایی استفاده شود که دارای تأییدیه مراجع ذیصلاح نظارتی بر بهداشت حیوانات باشند (از جمله تأییدیه USDA یا AAALAC یا تأیید نهادهای ملی).
- از روش‌های 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 ISO 9001) باشد.
- تست‌های لازم برای آلودگی‌های میکروبی، مایکوپلاسمایی و ویروسی روی این مواد انجام شده باشد.

■ در مورد استفاده از سرم جنین گاو (FBS) در صورت امکان باید از روش‌های جایگزین مثل استفاده از سرم اتولوگ، محیط‌های کشت بدون سرم، Pooled Human AB Serum یا Human Platelet Lysates استفاده کرد. خطر ایجاد عفونت‌های دامی و واکنش‌های سیستم ایمنی در این محصولات کمتر است، اما با وجود ارزیابی و تست نمونه‌های اهداکننده، به دلیل زمان پنجره و عدم به کارگیری تکنیک‌های غیرفعال‌سازی ویروس در تولید سرم‌های انسانی، خطر انتقال بیماری به طور کامل از بین نمی‌رود. چنانچه استفاده از روش‌های جایگزین امکان‌پذیر نباشد، علاوه بر رعایت اصول مورد اشاره در بندهای قبلی، برای ایمنی بیشتر FBS باید دارای تأییدیه‌های معتبر به منظور استفاده در تولید فراورده نظیر تأییدیه EDQM یا USDA باشد و منشأ FBS باید از کشورهایی با حداقل احتمال آلودگی‌های پریونی مانند ایالات متحده آمریکا، استرالیا، مکزیک، آمریکای مرکزی و نیوزیلند 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 شده‌اند.

۲-۵-۶- شرایط و استانداردهای تولید فراورده

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

■ 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 یا آلودگی متقاطع در مدت زمان فراوری، قرنطینه، بانک، رهاسازی و توزیع پیشگیری گردد. همچنین فرایندها و دستورالعمل‌هایی برای کنترل و پایش موارد ذکر شده، مستقر و اجرا گردند.

- طراحی و مکان‌یابی صحیح فضای فراوری و بانک سلول، اهمیت ویژه‌ای دارد. فضای در نظر گرفته‌شده، باید فاصله مناسب از محل نگهداری و دفع زباله بیمارستانی، محل‌های بالقوه آلوده و همچنین محل نگهداری حیوانات داشته باشد، به گونه‌ای که خطر انتقال آلودگی از محیط اطراف به حداقل برسد.

- نحوه ساخت و حریم ساختمان به گونه‌ای باشد که مانع ورود حیوانات موزی به داخل ساختمان شود. کلیه مسیرهای رفت و آمد به ساختمان باید با پوشش مناسب پوشیده شده باشد، به طوری که مانع از تشکیل گل‌ولای شود. همچنین شیب کلیه قسمت‌ها به نحوی باشد که هیچ گونه تجمع آب ایجاد نگردد.

- ورود به فضای تولید باید با طی مراحل مختلف باشد و قبل از ورود به سالن اصلی، امکانات لازم برای تعویض لباس و دمپایی به تعداد کافی برای کارکنان یا بازدیدکنندگان مهیا باشد. قسمت‌های مختلف تولید باید به طور مناسبی از یکدیگر تفکیک شده باشند.

- 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 ذره‌زایی 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 به گونه‌ای باشد که گرد و خاک را به خود جذب ننماید و عاری از خلل و فرج و کاملاً صاف باشد.

- وجود پنجره در فضای تولید، صرفاً به منظور نوردهی و ایجاد دید مناسب است و باید دو جداره بوده 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 اتاق تمیز، امکان‌پذیر باشد.

- اتاق‌های استراحت و غذاخوری باید جدا از سایر نواحی باشند. تأسیسات، رختکن‌ها و سرویس‌های بهداشتی باید به سادگی قابل دسترس 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 به‌ویژه نواحی که در آن آزمایش‌های بیولوژیک و میکروبیولوژیک انجام می‌شود، باید از منطقه تولید محصول جدا باشند.
- ورود به محیط فراوری و خروج از آن، باید کنترل شده باشد تا از تردد افراد و کارکنان تأیید نشده، جلوگیری شود.
- به‌جز مواردی که فراوری سلول به‌صورت سیکل بسته انجام می‌شود، مراحل فراوری باید در کلاس A، به‌صورت معمول هود لامینار کلاس A مستقر در اتاق تمیز یا کلاس B انجام پذیرد. درخور ذکر است که پایش محیط و انجام آزمایش‌های صحت عملکرد اتاق تمیز و هودهای لامینار، باید فواصل زمانی مشخص انجام و مستند شوند.
- برای حفظ شرایط اتاق تمیز و تجهیزات مستقر در آن، باید برنامه‌ای منظم و مکتوب برای تمیز کردن و رفع آلودگی به‌صورت روزانه، هفتگی و ماهانه وجود داشته باشد. نوع مواد ضد عفونی‌کننده، غلظت، نحوه آماده‌سازی و به‌کارگیری صحیح آن‌ها، باید در دستورالعمل‌های مکتوب، ثبت گردند.
- پایش اتاق تمیز حداقل شامل اندازه‌گیری دما، رطوبت، فشار هوا، تعداد ذرات معلق و ذرات موجود در سطوح می‌باشند. ذرات موجود در هوا یا سطوح، می‌تواند به‌صورت زنده (انواع میکروارگانیسم‌ها) یا غیرزنده (گرد و غبار) باشند. پایش ذرات زنده باید به‌صورت دوره‌ای و با روش‌های کنترل میکروبی استاندارد، توسط مرکز فراوری انجام گردد. سایر پارامترها بر حسب درجه تمیزی فضا باید به‌صورت دوره‌ای پایش و مستند شوند (ترجیحاً توسط شرکت‌های ثالث کنترل‌کننده فضاهای تمیز که مورد تأیید نهادهای نظارتی باشند).
- تجهیزات، مواد و امکانات کافی متناسب با فرایندهای در حال اجرا در مرکز فراوری، باید موجود و آماده کار باشند. تجهیزات مؤثر بر کیفیت محصول باید به‌صورت دوره‌ای و طبق دستورالعمل مکتوب، سرویس و کالیبره شوند.

■ الزامات ایمنی

- مرکز فراوری باید به‌گونه‌ای طراحی و راه‌اندازی شده باشد تا خطرات احتمالی برای سلامت و ایمنی کارکنان، بیماران، اهداکنندگان و بازدیدکنندگان به حداقل برسد.
- مرکز فراوری باید راهنمای ایمنی مکتوب در خصوص نحوه اقدام در مواقع برخورد و تماس با عوامل بیماری‌های قابل انتقال، مواد شیمیایی و بیولوژیک را در دسترس داشته باشد.
- بقایا و زباله‌های بیولوژیک تولیدشده از فعالیت‌های واحد فراوری، باید با روش کنترل‌شده و فرایند مشخصی دفع شوند تا امکان ایجاد هر گونه آلودگی و آسیب به کارکنان و محیط به حداقل ممکن برسد. این فرایندها باید منطبق با قوانین و دستورالعمل‌های ملی و ضوابط نهادهای نظارتی باشند.
- در زمان کار با نمونه‌های بیولوژیک باید از تجهیزات محافظت‌کننده شخصی مورد نیاز (عینک،

دستکش، لباس مناسب، ماسک و سایر پوشش‌های محافظ) استفاده نمود و این اقلام به هیچ وجه نباید خارج از محیط فراوری استفاده شوند.

■ فرایندها

برای کاهش احتمال آلودگی و آسیب به فراورده، لازم است تا در مراحل فراوری به نکات زیر توجه شود:

- تا حد امکان از وسایل و تجهیزات یک بار مصرف استریل و سیستم‌های بسته برای جمع‌آوری و فراوری سلول‌ها و فراورده‌های سلولی، استفاده شود.

- فاصله زمانی بین ورود نمونه به آزمایشگاه تا فراوری به حداقل رسیده و نمونه در این زمان در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود. شایان ذکر است که زمان مناسب برای نگهداری نمونه‌ها قبل از فراوری، برحسب 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 غیرضروری، به‌ویژه در اطراف هود لامینار و نزدیکی انکوباتور اجتناب شود.

- محل قرارگیری هود لامینار باید دور از در ورودی بوده و به نوعی قرار گیرد که مانع گردش مناسب هوا در اتاق تمیز نشود. توصیه می‌شود که برای سهولت نظافت سطوح پشتی هود، فاصله مناسب تا دیوار رعایت شود. همچنین برای فاصله بالای هود تا سقف، فاصله ۳۰ سانتی‌متری کفایت می‌کند.

- از فراوری هم‌زمان نمونه‌های افراد مختلف در زیر یک هود اجتناب شود. بهتر است تا 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 سلول‌های افراد مختلف از انکوباتورهای مستقل یا از فضاهای مستقل در یک انکوباتور، استفاده شود. در هر صورت نحوه برچسب‌گذاری ظروف کشت سلول، باید به گونه‌ای باشد که جلوی اختلاط نمونه بیماران مختلف گرفته شود.

- فراوری نمونه بافتی یا سلولی حیوانات در فضای اتاق تمیز در نظر گرفته شده برای کارآزمایی‌های بالینی، ممنوع است. همچنین، در اتاق مربوط به فرایندهای کارآزمایی بالینی یا مداخله درمانی، کارهای مرتبط با پژوهش‌های پیش‌بالینی انجام نگیرد.

■ لباس کارکنان در اتاق تمیز

- قبل از ورود به اتاق تمیز باید کلیه لباس‌ها بیرون آورده شده و لباس مخصوص پوشیده شود. نوع پوشش و جنس لباس‌ها بر حسب درجه تمیزی اتاق، متفاوت است ولی به طور کلی لباس باید

از سر تا پا را پوشش دهد^۱. به صورت معمول این لباس‌ها به شکل سرهمی هستند. از سوی دیگر لباس‌های مورد استفاده باید محافظت کافی از کارکنان در مقابل نشت احتمالی آلودگی از نمونه را فراهم نماید.

- لباس‌ها می‌تواند یک بار مصرف یا قابل استفاده مجدد باشند که در هر دو حالت، قبل از استفاده باید استریل شده باشند. برحسب میزان کار، هر فرد می‌تواند لباس خود را تا چند بار استفاده کند ولی در صورت تماس لباس با سطوح آلوده، آغشتگی به مایعات یا هر گونه شک به آلودگی، باید فوراً لباس عوض شود. لباس‌های مورد استفاده در کلاس B باید استریل بوده و پس از فراوری نمونه هر بیمار، تعویض شوند.
- لباس‌های قابل استفاده مجدد، باید مجزا از سایر البسه (از جمله روپوش، ملحفه و غیره) شستشو شوند و پس از بسته‌بندی با روش مناسب (بسته به نوع الیاف) استریل شوند.
- برای پوشش صورت، استفاده از ماسک‌های جراحی ۳ لایه کفایت می‌کند. در مواردی که احتمال آسیب 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 باشند.

■ کنترل کیفی در بدو ورود و قبل از رهاسازی^۲ محصول

- برای بررسی آلودگی اولیه، توصیه می‌گردد که قبل از شروع فراوری، از محلول انتقال و نمونه‌ای از بافت، کشت میکروبی تهیه شود.
 - قبل از رهاسازی سلول‌های فراوری شده برای پیوند به گیرنده یا ذخیره در بانک سلول، باید حداقل تست‌های کیفی زیر انجام شوند:
- ✓ بررسی درصد حیات سلول‌ها؛
- ✓ پایش آلودگی با استفاده از کشت میکروبی، رنگ‌آمیزی گرم، بررسی اندوتوکسین و بررسی از نظر مایکوپلازما در پایان رهاسازی. کشت میکروبی باید شامل بررسی باکتری‌های هوازی، بی‌هوازی و قارچ باشد. درخور ذکر است که در حین فراوری نیز باید به صورت دوره‌ای کشت میکروبی انجام شده 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 رنگ‌آمیزی گرم کافی است و لازم نیست که منتظر جواب کشت میکروبی محصول نهایی بود (که کسب نتیجه آن ۱۴ روز طول می‌کشد). البته لازم است که کشت نمونه نهایی در فواصل ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از پیوند از نظر آلودگی کنترل شده و در صورت رشد میکروارگانیسم‌ها، در اسرع وقت به تیم بالینی یا پزشک معالج اطلاع داده شود. جواب نهایی

آزمایش‌های پایش میکروبی، باید پس از ۱۴ روز از زمان اخذ نمونه، گزارش شود.

✓ بررسی هویت و خلوص سلول با روش‌های متناسب با نوع سلول؛

✓ با توجه به احتمال ایجاد ناهنجاری‌های کروموزومی در حین فراوری سلول، توصیه می‌شود تا

قبل از رهاسازی، نمونه‌ها از لحاظ سیتوژنتیک بررسی شوند.

■ حاملان سلول (بافرهای استاندارد، ژل‌ها، داربست‌ها)

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

■ نشانه‌دار کردن^۱ و رهگیری^۲ سلول‌های پیوندشده

- روش‌های مختلفی برای نشانه‌دار کردن و رهگیری سلول‌ها وجود دارد که تنها تعداد معدودی از آن‌ها برای استفاده‌های بالینی (عمدتاً فازهای ابتدایی کارآزمایی) تأیید شده‌اند. در صورت لزوم به نشانه‌دار کردن سلول پیش از پیوند، باید از روش‌هایی استفاده شود که کمترین آسیب را برای سلول و گیرنده داشته باشند.

- روش‌هایی مانند نشان‌دارسازی سلول‌ها با استفاده از انواع تکنیک‌های دست‌ورزی ژنتیکی، تصویرسازی اپتیکال نظیر Bioluminescence و Fluorescence و نیز روش‌هایی نظیر PET و CT و SPECT که در آن‌ها از اشعه و مواد رادیواکتیو استفاده می‌شود، برای استفاده‌های بالینی تا کنون مورد تأیید قرار نگرفته است و امکان استفاده از آن‌ها به تحقیقات گسترده‌تر در این زمینه نیازمند است.

- در این میان، MRI به دلیل داشتن ایمنی بیشتر و سایر مزایا ارجح است. برای تصویرسازی با این روش، سلول‌ها باید با استفاده از Contrast agents نشانه‌دار شوند. در استفاده از این مواد، تأثیر آن‌ها روی سلول‌های پیوندشده و همچنین ملاحظات ایمنی و امکان استفاده بالینی از آن‌ها باید مورد توجه ویژه قرار گیرند. در حال حاضر برای تصویرسازی با MRI نانوذرات آهن مورد استفاده قرار می‌گیرد که محصولات تجاری شده‌ای از این مواد، در دسترس است که برخی از آن‌ها صرفاً برای استفاده در انجام فازهای ابتدایی کارآزمایی‌های بالینی مورد تأیید FDA است و مسلماً استفاده از آن‌ها ارجحیت دارد.

۳-۵-۶- نگهداری و انتقال فراورده برای پیوند

■ شرایط بانک سلول و روش‌های مختلف نگهداری

- در مواردی ممکن است که به ذخیره‌سازی طولانی مدت سلول‌ها برای استفاده آتی نیاز باشد. روش‌های

1. Labeling

2. Tracking

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. شیوه‌های مختلفی برای دستیابی به این هدف وجود دارد که ساده‌ترین آن، استفاده از محفظه‌های مخصوص انجماد سلول و قرار دادن آن در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد، پیش از قراردادن نمونه‌ها در تانک نیتروژن مایع است. برای دستیابی به کارایی و زیست‌پذیری بالاتر، استفاده از دستگاه انجماد سلول با قابلیت برنامه‌ریزی سرعت انجماد برتری دارد.

- صرف نظر از روش به کاررفته، برای نگهداری طولانی مدت، سلول‌ها باید در تانک‌های نگهداری سلول که حاوی نیتروژن مایع است، قرار داده شوند. در این موارد استفاده از فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد، مناسب نیست.

- با توجه به احتمال نفوذ نیتروژن مایع به بسته‌بندی نمونه، برای جلوگیری از آلودگی احتمالی، توصیه می‌شود که سلول‌ها در فاز بخار مخزن نیتروژن نگهداری شوند.

- هر بانک باید پروتکل‌های انجماد و نگهداری سلول را بر حسب نوع سلول و پارامترهایی مانند زیست‌پذیری، قدرت تکثیر و عملکرد پس از انجماد، رواسازی نماید.

- 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 آندوتوکسین باشد.

- فهرست موجودی بانک باید مطابق با دستورالعمل‌های مستندسازی مرکز، ثبت و به صورت منظم به روزرسانی شود.

- برای برچسب‌گذاری نمونه‌ها باید از مواد و روش‌هایی استفاده شود که در تماس با الکل و نیتروژن مایع، مخدوش نشوند.

■ انتقال و آماده‌سازی فراورده برای پیوند

- فراورده در صورتی که در حالت منجمد باشد، باید در تانک نیتروژن مایع یا یخ خشک حمل شود. فراورده‌های غیر منجمد لازم است که با رعایت زنجیره سرد منتقل شده و پیوند آن‌ها در حداقل زمان ممکن انجام شود.

- اگر فراورده 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 شده و نتایج آن مستند گردد.

- همراه هر نمونه باید فرم حاوی اطلاعات دقیق فراورده، زمان و تاریخ تولید و انقضا، اطلاعات

اهدادکننده، نتایج آزمایش‌ها و نحوه استفاده از فراورده، در اختیار تیم پیوند قرار گیرد.

۶-۶- پیوند سلول و مراقبت‌های پس از آن

- لازم است که واحد فراوری همراه 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.
- 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 سلول‌ها 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 پیش‌بینی امکانات اورژانس و کادر پزشکی کارآزموده برای 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 مراقبت‌های مورد نیاز، مهیا باشد.
- پیوند سلول باید توسط تیم کارآزموده و تحت نظر پزشک متخصص مجرب در حیطه بیماری، انجام شود. مسئولیت پیش‌بینی 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 پیوندشده، شیوه پیوند و هر گونه عوارض جانبی ناخواسته، باید با رعایت اصول رازداری مستند گردد و نسخه‌ای از آن در اختیار واحد فراوری قرار گیرد.
- با توجه به نوع بیماری، شرایط بیمار، نوع سلول پیوندشده و شیوه پیوند، باید معاینات و پیگیری‌های دوره‌ای برای ارزیابی عوارض احتمالی و اثربخشی پیوند صورت گیرد. ماهیت و دفعات پیگیری پس از پیوند، باید بر اساس شواهد علمی تعیین شده و مسئول پروژه باید در این مورد پاسخگو باشد.
- در صورت مشاهده هر گونه عوارض جانبی یا واکنش‌های ناخواسته در حین پیوند یا پیگیری‌های آتی، باید بدون تأخیر به کلیه واحدهای مشارکت‌کننده در فراهم‌آوری، فراوری، توزیع و پیوند فراورده اطلاع‌رسانی 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، معترس‌سازی مجدد آزمایش‌های کنترل کیفی و در صورت لزوم، فراخوانی فراورده‌ها صورت گیرد.

۷-۶- نکات ایمنی و بهداشتی

■ کلیات

مرکز باید با به‌کارگیری و اجرای فرایندهای مراقبتی، محیط کاری ایمن ایجاد نماید. فرایندهای مراقبتی محیط باید به‌صورت روش اجرایی استاندارد تعریف شده باشد تا بتواند محیط ایمن مطابق با استانداردها و قوانین موجود را فراهم نماید. فرایندهای مراقبتی باید حداقل شامل موارد زیر باشند:

- دستورالعمل برای پیشگیری و اطفای حریق (تأمین سیستم اطفای حریق مرکزی یا حداقل یک کپسول ۴ کیلوگرمی برای هر ۵۰ متر مربع، همراه هشداردهنده حریق مناسب)؛
- نحوه دفع اشیا نوک‌تیز؛
- 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 کارکنانی که در خطر تماس با عوامل بیماری‌زای قابل انتقال از راه خون هستند. تاربخچه واکسیناسیون یا عدم پذیرش واکسیناسیون از سوی کارکنان، باید در پوشه پرسنلی ثبت گردد؛
- نحوه پوشش در محیط‌های مختلف؛
- نحوه برخورد با حوادث غیرمترقبه 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 شوند که مانع آسیب به کارکنان و محیط زیست شوند. 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 اجرایی پسماندهای پزشکی مصوبه شماره ۱۵۸۷۱/ت ۳۸۴۵۹ ک مورخ ۷۸/۲/۸ هیأت 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 مقاوم، قابل شستشو و قابل ضد عفونی کردن و ضد زنگ با درپوش و کیسه مناسب، در بخش‌های مختلف سازمان موجود باشد.

دستورالعمل کارآزمایی‌های بالینی در همه‌گیری بیماری COVID-19 (GUI-DPNA-CT-COVID-19)

مرجع تصویب: سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: اردیبهشت ۱۳۹۹



پیشگفتار

با اوج‌گیری بحران بیماری COVID-19 و تأکید ستاد ملی مدیریت و مقابله با بیماری کرونا وزارت بهداشت در مان و آموزش پزشکی، ویرایش اول دستورالعمل حاضر در فروردین ماه سال جاری توسط اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل به شرکت‌های دارویی، شرکت‌های دانش‌بنیان و نیز معاونت‌های تحقیقات و فناوری دانشگاه‌های علوم پزشکی و پژوهشگران سراسر کشور ابلاغ گردید.

با توجه به بازخوردهای دریافت شده از ذینفعان مختلف و تجربیات به‌دست‌آمده پس از ابلاغ ویرایش قبلی، ویرایش دوم «دستورالعمل کارآزمایی‌های بالینی در همه‌گیری بیماری COVID-19»، با هدف آشکارسازی جنبه‌های نظارتی و پاسخگویی بهینه به سؤالات محققان، شرکت‌های دارویی و سایر ذینفعان تدوین و به‌روزرسانی شده است.

در تدوین ویرایش دوم دستورالعمل، ملاحظات کلی در زمینه حفظ حداکثر انطباق این مطالعات با اصول بهینه انجام کارآزمایی‌های بالینی (GCP) و دستورالعمل کشوری نحوه اجرای مطالعات بالینی (IR GCP) همچنان مد نظر بوده است. ضمن اینکه صیانت از ایمنی شرکت‌کنندگان و مجریان کارآزمایی‌های مرتبط با بیماری COVID-19 و به حداقل رساندن چالش‌های پیش‌رو در انجام این دسته از مطالعات یا سایر مطالعات بالینی در حال اجرا در شرایط همه‌گیری بیماری COVID-19 نیز مورد توجه قرار گرفته است.

۱- مقدمه

بیماری (COVID-19) Coronavirus disease 2019 که از آن تحت عنوان بیماری کرونا نیز نام برده شده است توسط یک کرونا ویروس جدید به نام 2 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) ایجاد می‌شود. اولین مورد این بیماری در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین گزارش شد. در ادامه و به دنبال شیوع این بیماری در برخی کشورها از جمله ایران، در ژانویه ۲۰۲۰ سازمان جهانی بهداشت (WHO) بیماری COVID-19 را به عنوان شرایط اضطراری برای سلامت عمومی در سطح بین‌المللی و پس از شیوع گسترده آن در اغلب کشورهای جهان، در مارس ۲۰۲۰ این بیماری را به عنوان همه‌گیری جهانی (Pandemic) اعلام نمود.

با شیوع بیماری COVID-19 و همه‌گیری آن در کشور، ستاد ملی مدیریت و مقابله با بیماری کرونا تحت نظارت ریاست جمهور محترم و به ریاست وزیر محترم بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشکیل گردید که کمیته‌های مختلفی به عنوان زیرمجموعه این ستاد مشغول فعالیت می‌باشند. از آنجا که دانش موجود در زمینه بیماری COVID-19 با توجه به جدید بودن آن در حال پیشرفت است و تاکنون هیچ واکسن یا داروی اختصاصی برای پیشگیری یا درمان این بیماری از نظر بالینی مورد تأیید قرار نگرفته است، مطالعات بالینی زیادی در داخل و خارج کشور در این زمینه در دست طراحی یا در حال اجراست. به همین منظور،

معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، کمیته ملی تحقیقات COVID-19 را با حضور ۱۸ نفر از محققان و دست‌اندرکاران حوزه پژوهش و فناوری در سطوح دانشگاهی و ملی و با هدف هدایت متمرکز و هدفمند تحقیقات مرتبط با تشخیص و درمان بیماری کرونا راه‌اندازی نمود. با توجه به مطالب پیش‌گفت، در شرایط حاضر ساماندهی و نظارت بر فرایند اخذ مجوز و اجرای صحیح کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 از دیدگاه انطباق با اصول بهینه انجام کارآزمایی‌های بالینی (GCP) و دستورالعمل کشوری نحوه انجام مطالعات بالینی (IR GCP)، رعایت حقوق و ایمنی بیماران و حفظ سلامت پرسنل درمانی مورد تأکید جدی ستاد ملی کرونا و سازمان غذا و داروست. اطمینان از درستی و قابل اعتماد بودن داده‌ها، مستندسازی صحیح و انتشار به‌هنگام نتایج از سوی پژوهشگران و مجریان این مطالعات با رعایت ملاحظات اعلام‌شده از سوی معاونت تحقیقات و فناوری وزارت متبوع نیز حائز اهمیت ویژه است.

علاوه بر آن، این موضوع که در همه‌گیری بیماری COVID-19 ممکن است، انجام سایر کارآزمایی‌های بالینی در حال اجرا به دلایلی از قبیل اجرای قرنطینه، محدودیت رفت‌وآمد، تغییر الگوی خدمات مراکز بیمارگیری، قطع شدن زنجیره تأمین داروهای تحقیقاتی یا ملاحظات ایمنی فردی برای پیشگیری از ابتلا به بیماری با چالش‌های جدی در زمینه تبعیت از پروتکل مصوب مطالعه مواجه گردد، تدوین دستورالعمل حاضر را ضروری و توجه به مفاد آن را مورد تکیّد مضاعف قرار می‌دهد.

۲- هدف

اهداف اصلی دستورالعمل کارآزمایی‌های بالینی در همه‌گیری بیماری COVID-19 شامل موارد زیر است:

- تسهیل دسترسی به داروهای خارج از فهرست دارویی کشور که در قالب کمک‌های بین‌المللی در اختیار وزارت متبوع قرار گرفته و می‌گیرد.
- تسهیل انجام مطالعات بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 که توسط شرکت‌های دارویی و شرکت‌های دانش‌بنیان طراحی و حمایت می‌شوند.
- ساماندهی مطالعات بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 در حال اجرا توسط پژوهشگران در سطح دانشگاه‌ها و مراکز تحقیقات بالینی کشور از نظر انطباق با ضوابط و دستورالعمل‌های کشوری و اصول اخلاق در مطالعات کارآزمایی بالینی.
- ساماندهی مطالعات بالینی قبلی تحت نظارت اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل که در زمان همه‌گیری بیماری COVID-19 در حال اجرا هستند.

۳- دامنه کاربرد

دامنه کاربرد این دستورالعمل شامل موارد زیر است:

- کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 شامل مطالعات بالینی مربوط به تمامی فراورده‌های دارویی بیولوژیک، شامل واکسن و سرم‌های درمانی، فراورده‌های مشتق از خون و پلاسما، فراورده‌های نوترکیب و آنتی‌بادی‌های منوکلونال، فراورده‌های بافت، سلول و ژن درمانی و فراورده‌های دارویی غیربیولوژیک و شیمیایی (شامل داروهای ریزمولکول شیمیایی، نانوداروها، سیستم‌های دارورسانی نوین که به منظور بررسی اثربخشی و ایمنی این داروها روی بیماری COVID-19 انجام می‌شوند.
- تمامی کارآزمایی‌های بالینی قبلی که هم‌زمان در شرایط همه‌گیری بیماری COVID-19 در حال اجرا می‌باشند.

۴- جنبه‌های نظارتی کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19

۴-۱- مطالعات مرتبط با بیماری COVID-19 که به اخذ CTA از اداره کل دارو نیاز دارند:

- مطالعات بالینی مربوط به بررسی اثربخشی داروهای خارج از فهرست رسمی ایران در درمان بیماری COVID-19. از جمله تمامی مطالعات بالینی که داروی تحقیقاتی مورد استفاده در آن‌ها خارج از فهرست رسمی ایران بوده یا در قالب compassionate use و کمک‌های بین‌المللی اهدا شده است.
- مطالعات بالینی مربوط به داروهای ثبت نشده (از قبیل فراورده‌های پلاسما، نانوداروها، فراورده‌های سلولی....) در کشور که تحت حمایت مالی شرکت‌های دارویی یا شرکت‌های دانش‌بنیان به انجام می‌رسند. این دسته از مطالعات توسط اداره کل دارو صرفاً به عنوان مطالعه اکتشافی (Exploratory) تلقی شده و بهره‌برداری تجاری از نتایج آن‌ها مستلزم انجام مطالعات تأیید کننده (Confirmatory) بر حسب تشخیص ضرورت از طرف سیستم نظارتی و رعایت الزامات ثبت فراورده است.
- توضیح: در ایران فرایند ثبت یک فراورده دارویی و اخذ مجوز ورود به بازار دارویی کشور پس از ورود آن به فهرست رسمی داروهای ایران انجام می‌شود. در نتیجه ممکن است، یک فراورده دارویی برخلاف وجود آن در فهرست رسمی داروهای ایران، فرایند ثبت دارو را در اداره کل دارو طی نموده و مجوز فروش (Marketing Authorization) را در بازار دارویی کشور دریافت نکرده باشد. به منظور مشخص شدن وضعیت فراورده دارویی در کشور در این راهنما، داروهای خارج از فهرست رسمی داروهای ایران و داروهای ثبت نشده در کشور در دو دسته جداگانه در نظر گرفته شده‌اند.
- مطالعات چندمرکزی بین‌المللی که با مشارکت کشورمان در زمینه درمان بیماری COVID-19 انجام می‌شوند.
- مطالعات بالینی مربوط به «داروهای بیولوژیک ثبت شده در کشور» که با هدف بررسی اندیکاسیون

جدید دارو در درمان بیماری COVID-19 انجام می‌شوند و تمامی یا بخشی از هزینه‌های اجرای آن‌ها توسط شرکت‌های دارویی تأمین می‌شود.

توضیح ۱: مطالعات بالینی مربوط به داروهای شیمیایی دارای پروفایل ایمنی تثبیت شده (Well established) و ثبت شده در کشور که از زمان حضور آن‌ها در بازار دارویی بیش از ۱۰ سال می‌گذرد برخلاف پشتیبانی مالی شرکت‌های دارویی به اخذ CTA از اداره دارو نیاز ندارند.

توضیح ۲: مطالعات بالینی مربوط به داروهای طبیعی، سنتی و مکمل‌ها به اخذ CTA از اداره کل دارو نیازی ندارند. این دسته از کارآزمایی‌های بالینی مشمول مقررات اداره کل امور فراورده‌های طبیعی، سنتی و مکمل است.

توضیح ۳: در مورد سایر کارآزمایی‌های بالینی غیر مرتبط با بیماری COVID-19 مقررات قبلی اداره کل دارو مربوط به اخذ CTA کمافی السابق لازم الاجراست.

۲-۴- مستندات لازم برای صدور مجوز CTA برای کارآزمایی بالینی مرتبط COVID-19

حداقل مستندات لازم که برای صدور مجوز انجام کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 باید به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه گردد، شامل موارد زیر است:

- نامه رسمی اسپانسر مطالعه
- پروتکل مطالعه بالینی
- مصوبه کمیته اخلاق
- فرم رضایت آگاهانه مصوب
- فرم ثبت اطلاعات بیماران (CRF)
- شماره ثبت مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT)
- اظهارنامه تقابل منافع محققان و مجریان مطالعات بالینی

الف) نامه رسمی اسپانسر مطالعه

- در صورتی که حمایت مالی تمام یا بخشی از کارآزمایی‌های بالینی مربوط به بیماری COVID-19 توسط یک شرکت دارویی انجام شود، مکاتبه مربوط به درخواست صدور CTA از اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل باید توسط شرکت مربوطه به عنوان اسپانسر مطالعه انجام شود.

- چنانچه دانشگاه‌های علوم پزشکی یا مؤسسات تحقیقاتی زیرمجموعه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به عنوان حمایت‌کننده مالی این مطالعات مطرح باشند (مثلاً مطالعات چندمرکزی بین‌المللی، مطالعات مربوط به داروهای اهدایی و ...)، لازم است تا مکاتبه مربوط به درخواست صدور CTA توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه یا مؤسسه مربوطه به اداره کل امور دارو و مواد

تحت کنترل ارائه گردد.

- شرکت‌های دارویی یا شرکت‌های دانش‌بنیان که در نظر دارند، در کارآزمایی‌های بالینی مربوط به بیماری COVID-19 روی داروهای خارج از فهرست دارویی ایران به عنوان اسپانسر ایفای نقش نمایند، باید تقاضای درخواست صدور مجوز CTA را به طور مستقیم به اداره کل دارو ارائه نمایند.
- تقاضای درخواست صدور مجوز CTA در مورد کارآزمایی‌های بالینی مربوط به بیماری COVID-19 روی داروهای خارج از فهرست دارویی ایران که توسط پژوهشگران و با حمایت دانشگاه مربوطه انجام می‌شود، پس از بررسی و تأیید پروتکل همراه مستندات دیگر از سوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه مربوطه به اداره کل دارو ارسال می‌شود.

ب) پروتکل مطالعه بالینی

- کلیه پروتکل‌های مطالعات بالینی مربوط به بیماری COVID-19 باید از سوی پژوهشگران به کمیته علمی صلاحیت‌دار مثل شورای پژوهشی دانشگاه/دانشکده مرکز تحقیقاتی مرتبط به منظور ارزیابی ارائه گردد و تأییدیه علمی مربوطه را دریافت نمایند.
- توصیه می‌شود، مطالب مربوط به انتخاب پیامدهای مطالعات بالینی بیماری COVID-19 (بخش ۶ این دستورالعمل) در تهیه پروتکل مورد توجه قرار گیرد.
- مشخصات کامل داروی تحقیقاتی شامل نام اختصاصی، نام تجاری، نام شرکت/کشور سازنده، سری ساخت، تاریخ انقضا، باید در پروتکل کارآزمایی‌های بالینی مربوط به بیماری COVID-19 اعلام شود.
- توضیح:** در مورد داروهای بیولوژیک خارج از فهرست ثبت نشده حسب مورد ارائه تأییدیه اداره بیولوژیک ضروری است.

ج) مصوبه کمیته اخلاق

- کلیه پروتکل‌های مطالعات بالینی بیماری COVID-19 باید توسط کمیته‌های اخلاق در پژوهش ذی‌ربط بررسی و تصویب شده و کد اخلاق دریافت نمایند. مصوبه کمیته اخلاق باید در سامانه کمیته ملی اخلاق در پژوهش به آدرس <http://ethics.research.ac.ir> قابل دسترسی باشد.
- صدور تأییدیه و کد اخلاق برای مطالعات بالینی چندمرکزی یا مطالعاتی که در سطح ملی روی بیماری کرونا انجام می‌شوند، از طریق سامانه مؤسسه ملی تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد) انجام می‌شود.
- چنانچه کمیته اخلاق، صدور کد اخلاق را به تأیید خصوصیات فرآورده مورد مطالعه توسط اداره کل دارو منوط نماید، اسپانسر به پیگیری انجام استعلام مربوطه توسط کمیته اخلاق و دریافت پاسخ اداره کل دارو موظف است.

د) فرم رضایت آگاهانه مصوب

یک نسخه از فرم رضایت آگاهانه شرکت کنندگان که به تأیید کمیته اخلاق مرتبط رسیده است، باید همراه مستندات ارائه شده از سوی اسپانسر مطالعه به اداره کل دارو ارائه شود.

ه) فرم ثبت اطلاعات بیماران (CRF)

برای تهیه پرسشنامه یا فرم اطلاعات بیماران موارد زیر باید مورد توجه قرار گیرد:

- حتی الامکان استانداردهای تهیه CRF مطابق راهنمای تکمیل و تصحیح فرم ثبت اطلاعات بیماران (۰۸-CT-G)، (قابل دسترسی در سایت سازمان غذا و دارو به آدرس www.fda.gov.ir) مد نظر قرار گیرد.

- به تناسب پروتکل مطالعه، در تهیه CRF نیز توصیه‌های مربوط به پیامدهای این مطالعات (بخش ۶ این دستورالعمل) رعایت شود.

- با توجه به شرایط اضطرار حاکم بر انجام این مطالعات، ضمن رعایت اختصار در تهیه CRF باید توجه داشت که از اطلاعات اساسی مد نظر غفلت نشود.

- برای جمع‌آوری اطلاعات حتی الامکان از شیوه‌های جمع‌آوری الکترونیک داده معتبر استفاده شود.

و) شماره ثبت مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT)

با توجه به اولویت در نظر گرفته شده برای پرونده‌های مطالعات بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 برای ثبت در سامانه ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT)، شماره ثبت مطالعه در IRCT باید همراه سایر مستندات به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل ارائه شود.

ز) اظهارنامه تقابل منافع محققان و مجریان مطالعات بالینی

در مواردی که مطالعه بالینی با حمایت شرکت دارویی دانش بنیان انجام می‌شود، ارائه اظهارنامه تقابل منافع محققان و مجریان مطالعات بالینی (قابل دسترسی از سایت سازمان غذا و دارو www.fda.gov.ir) الزامی است.

۳-۴- مطالعات بالینی Investigator initiated

به‌طور کلی مطالعات Investigator initiated به اخذ CTA از اداره کل دارو نیازی ندارند. در عین حال، نقش نظارتی غیر مستقیم اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل در این مطالعات شامل بررسی و پاسخ‌دهی به استعلام‌های به‌عمل آمده از سوی دانشگاه‌های علوم پزشکی و حسب لزوم مداخلات بعدی در مرحله ثبت و تجاری‌سازی فرآورده‌های مورد مطالعه است. از نظر اداره کل دارو مطالعات Investigator initiated به دو گروه به شرح زیر تقسیم می‌شوند:

■ مطالعات بالینی مربوط به داروهای دارای پروفایل ایمنی تثبیت شده (Well established) و ثبت شده

در کشور اعم از شیمیایی و بیولوژیک که از زمان حضور آن‌ها در بازار دارویی بیش از ۱۰ سال می‌گذرد و «تمامی هزینه‌های اجرای آن‌ها توسط دانشگاه‌های علوم پزشکی و مؤسسات تحقیقاتی تأمین شده و فاقد اسپانسر شرکت دارویی می‌باشند»، به اخذ CTA از اداره کل دارو نیازی ندارند. این مطالعات به عنوان مطالعات اکتشافی (Exploratory) تحت نظارت دانشگاه علوم پزشکی صادر کننده تأییدیه پژوهشی و کد اخلاق مطالعه، با تأکید بر عدم اخذ هزینه دارو از شرکت کنندگان در مطالعه، انجام می‌شوند.

■ مطالعات بالینی مربوط به فراورده‌های پژوهشی ثبت نشده (از قبیل فراورده‌های پلاسما، نانوداروها، فراورده‌های سلولی) در کشور که «تمامی هزینه‌های اجرای آن‌ها توسط دانشگاه‌های علوم پزشکی و مؤسسات تحقیقاتی تأمین شده و فاقد اسپانسر شرکت دارویی می‌باشند»، به اخذ CTA از اداره کل دارو نیازی ندارند. این مطالعات به عنوان مطالعه اکتشافی (Exploratory)، با تأکید بر عدم اخذ هزینه فراورده تحقیقاتی از شرکت کنندگان در مطالعه، تحت نظارت دانشگاه علوم پزشکی صادر کننده تأییدیه پژوهشی و کد اخلاق مطالعه انجام می‌شوند. شایان ذکر است، بهره‌برداری تجاری از نتایج این مطالعات مستلزم انجام مطالعات تأیید کننده (Confirmatory) بر حسب تشخیص ضرورت از طرف سیستم نظارتی و رعایت الزامات ثبت فراورده است.

۵- ملاحظات عمومی در انجام کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19

الف) هماهنگی

اسپانسر مطالعه وظیفه دارد تا هماهنگی لازم را با پزشکان معالج، بخش بستری و بیمارستان (های) محل انجام مطالعه قبل از شروع کارآزمایی بالینی انجام دهد. تأکید می‌گردد، شروع انجام مطالعه همراه کلیه مستندات و مجوزهای اخذ شده در قالب مکاتبه رسمی به اطلاع تمامی طرف‌های دخیل در مطالعه رسانده شود و در آرشيو مطالعه نگهداری گردد.

ب) ایمنی پژوهشگران

اسپانسر مطالعه وظیفه دارد تا کلیه تجهیزات لازم را به ویژه وسایل محافظت شخصی (Protective Personal Equipment-PPE) در اختیار پژوهشگران و همکاران پژوهشی حاضر در بیمارستان‌ها و مراکز تشخیصی درمانی قرار دهد. این ملاحظات باید به صورت مکتوب در بخش اجرایی پروتکل مطالعه نوشته شده باشد. علاوه بر گزارشات ایمنی بیماران، وقوع هر گونه رخداد برای پژوهشگران و همکاران تیم مطالعه (به ویژه رخدادهای مرتبط با همه‌گیری) نیز به عنوان بخشی از گزارشات ایمنی باید به کمیته پایش ایمنی و داده‌های مطالعه (DSMB)، کمیته اخلاق و اداره کل دارو اعلام گردد.

ج) ایمنی بیماران

تعیین کمیته پایش ایمنی و داده‌های مطالعه (Data and Safety Monitoring Board-DSMB) برای

کلیه مطالعات بالینی بیماری COVID-19 الزامی است و تشکیل به هنگام جلسات و ارسال مستمر صورت جلسات آن به اداره کل دارو به عهده اسپانسر است.

در مطالعات چندمرکزی اسپانسر و مجری اصلی موظف هستند تا نتایج هر سایت بیمارگیری را پس از بررسی در کمیته DSMB برای سایر مراکز بیمارگیری و پژوهشگران ارسال نمایند.

توضیح: یک نفر اپیدمیولوژیست یا متخصص آمار زیستی و یک نفر متخصص بالینی مربوطه (خارج از تیم پژوهش) باید در ترکیب کمیته DSMB حضور داشته باشند.

د) گزارشات ایمنی

اعلام گزارشات ایمنی حین اجرای مطالعات بالینی بیماری COVID-19 شامل گزارشات مربوط به رخداد‌های نامطلوب جدی (SAEs) Serious Adverse Events و SUSARs مطابق راهنمای نحوه گزارشات ایمنی در حین اجرای مطالعات بالینی (CT-G-05)، (قابل دسترسی در سایت سازمان غذا و دارو به آدرس www.fda.gov.ir) به اداره کل دارو و کمیته اخلاق به ترتیب از وظایف اسپانسر و پژوهشگران است. در صورتی که اسپانسر مطالعه یک شرکت دارویی است، کلیه مکاتبات مربوط به ارسال گزارشات ایمنی باید با تأیید نماینده فارماکوویژنالس شرکت صورت پذیرد.

ه) گزارش نتایج

■ نتایج مطالعه باید توسط اسپانسر و مجری مطالعه به مراجع نظارتی ذی ربط (اداره کل دارو و کمیته اخلاق) ارائه شده و این موضوع در پروتکل مطالعه نیز قید شود. تخطی از ارائه گزارشات مربوطه در مدت زمان معین بعد از اتمام مطالعه تخلف پژوهشی محسوب می شود.

■ با توجه به شرایط همه گیری، توصیه می شود تا تیم پژوهش از ابتدای مطالعه تمامی تمهیدات لازم را برای انتشار نتایج به صورت مقاله علمی اندیشیده باشد. بدیهی است که نتایج منفی (عدم اثربخشی) نیز به اندازه نتایج مثبت ارزشمند می باشند و نباید مطالعه ای به علت نتایج منفی منتشر نگردد. انتشار هر گونه اثر علمی در مورد همه گیری فعلی در مجلات علمی به کسب مجوز کمیته اخلاق دانشگاه یا کمیته ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی یا کمیته اخلاق نیماذ منوط است.

توضیح ۱: برای انتشار نتایج مطالعات بالینی مرتبط با بیماری COVID-19، مفادنامه های شماره ۷۰۰/۴۹۴۱/د مورخ ۱۳۹۸ و ۷۰۰/۲۹۵/د مورخ ۹۹/۲/۶ معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی باید از سوی پژوهشگران توجه شود.

توضیح ۲: در مواردی که شرکت دارویی اسپانسر مطالعه است، انتشار داده های مطالعه تابع قرارداد منعقد بین اسپانسر و مجری مطالعه و رعایت ضوابط مربوط به انتشار نتایج طرح های پژوهشی است.

■ با توجه به اینکه دسترسی به نتایج مطالعات یک نیاز جهانی است، توصیه می شود تا از امکاناتی همانند دسترسی به داده های انفرادی (Individual Participant Dataset- IPD) در مرکز ثبت کارآزمایی

بالینی ایران (IRCT) و سامانه MedArchive (به آدرس <https://www.medrxiv.org>) استفاده شود.

بدین وسیله داده‌های مطالعات می‌تواند در اختیار دیگران نیز قرار بگیرد.

و) ارتباطات

پژوهشگران و شرکت‌های دارویی باید توجه داشته باشند که قبل از اتمام مطالعه و ارائه گزارش نهایی به مراجع نظارتی و تأیید نتایج، به هیچ عنوان نباید در قالب مصاحبه با رسانه‌های ارتباط جمعی، درج خبر در فضای مجازی و غیره در خصوص اثربخشی و ایمنی داروی مورد مطالعه اظهار نظر نمایند. اثربخشی هر فراورده دارویی یا مکمل یا روش‌های درمانی برای مقابله با بیماری COVID-19 تنها وقتی قابل اعلام عمومی است که به تأیید سازمان غذا و دارو، معاونت تحقیقات و فناوری یا ستاد ملی مدیریت و مقابله با بیماری کرونا رسیده باشد.

۶- پیامدهای مورد ارزیابی در کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19

اثربخشی بالینی و ارزیابی ایمنی مداخلات سلامت معمولاً بر اساس سنجش پیامدهای بالینی است. مطالعات نشان داده‌اند که پیامدهای مورد استفاده در مطالعات بالینی غالباً ناپایدار، غیراستاندارد و بعضاً نامناسب می‌باشند که به تضعیف جنبه‌های علمی و عملی نتایج به دست آمده منجر می‌شود.

با توجه به اینکه از زمان همه‌گیری بیماری COVID-19 تعداد زیادی مطالعه بالینی مرتبط با پیشگیری یا درمان این بیماری در کشور ما و دنیا ثبت شده است، به منظور استانداردسازی، افزایش قابلیت مقایسه و وضوح پیامدهای مورد استفاده در این کارآزمایی‌های بالینی، مجموعه‌ای از پیامدها می‌توانند به عنوان «حداقل پیامدهای توصیه شده برای سنجش اثرات درمانی یا پیشگیری از بیماری COVID-19» در نظر گرفته شوند که فهرست آن‌ها در ادامه آمده است. در استفاده از این پیامدها چند نکته باید مد نظر قرار گیرد:

- فهرست پیامدهای ارائه شده، به عنوان حداقل پیامدهای توصیه شده (Core Outcome Set) برای سنجش اثربخشی (efficacy) و ایمنی (Safety) در کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با بیماری COVID-19 محسوب شده و تنها پیامدهایی نیستند که باید در کارآزمایی‌های بالینی مربوط به این بیماری استفاده شوند. کارآزمایی‌های بالینی مختلف با اهداف متفاوت ممکن است، نیازمند پیامدهای ضروری دیگری نیز برای نیل به اهداف مطالعه باشند.

- فهرست پیامدهای ارائه شده، نباید به عنوان فهرست پیامدهای اولیه (Primary outcomes) لازم برای تمام این کارآزمایی‌های بالینی در نظر گرفته شود. هر مطالعه بر طبق اهدافی که دارد، می‌تواند یک یا تعداد محدودی از پیامدهای این فهرست را به عنوان پیامد اولیه در نظر بگیرد.

- محدودیتی در طی دوره درمان و نقاط زمانی سنجش پیامدهای ارائه شده در این فهرست وجود ندارد. به هر حال، این ملاحظات در هر مطالعه، باید بر اساس اصول علمی و عملی مورد تأیید باشد و برای

هر مطالعه به‌طور واضح در پروتکل بیان شود. برای کارآزمایی‌های بالینی با هدف درمان مبتلایان به بیماری COVID-19 مدت دوره درمان بیش از دو هفته پیشنهاد شده است.

- دانش کنونی در مورد بیماری COVID-19 در حال تکمیل است لذا این فهرست ممکن است، تغییراتی کند و به‌روزرسانی شود. در حال حاضر، پروژه‌های مختلفی برای تعیین حداقل پیامدهای لازم در مطالعات مربوط به COVID در حال انجام است و نتایج آن‌ها به زودی در دسترس قرار می‌گیرند. فهرست این مطالعات و همچنین مطالعات در زمینه بیماری‌هایی که از نظر بالینی مشابه COVID-19 می‌باشند، در سایت COMET در دسترس است. همچنین گروه همکاری‌های کارکنان پروژه‌ای را برای تعیین فهرست حداقل پیامدهای لازم در مطالعات COVID در دست اجرا دارد که قسمتی از داده‌های آن از طریق نظرسنجی به دست می‌آید و افراد می‌توانند با مراجعه به سایت مربوطه نظرات خود را ثبت نمایند. از دیگر مطالعات قابل ذکر در این زمینه مطالعه‌ای است که توسط مؤسسه ملی تحقیقات انگلستان (NIHR) در حال انجام است و در آن ۲۵ پیامد مختلف برای جمع‌آوری نظرات متخصصان و عموم به اشتراک گذاشته شده است.

■ پیامدهای ایمنی

از آنجا که هر مداخله می‌تواند واکنش یا واکنش‌های نامطلوب متفاوتی همراه داشته باشد، توصیه می‌شود، پژوهشگران تمام رخدادهای نامطلوب را در شرکت کنندگان کارآزمایی‌های بالینی بیماری COVID-19 به‌روز ارزیابی و گزارش نمایند.

مثال‌هایی از پیامدهای ایمنی مورد ارزیابی در این مطالعات عبارت‌اند از:

- واکنش‌های ناخواسته مداخله، فراوانی بروز رخدادهای نامطلوب
- فراوانی رخدادهای نامطلوب شدید
- فراوانی انصراف از مطالعه به علت واکنش‌های ناخواسته مداخله
- شمارش سلول‌های خونی
- نتایج آزمایشات بیوشیمیایی خون، آزمون‌های فعالیت کبدی، آزمون‌های کلیوی، فراوانی آسیب کلیوی، نتایج آزمایشات روتین آنالیز ادرار
- نتایج الکتروکاردیوگرافی
- غلظت خونی دارو (به عنوان مثال کلروکین)
- واکنش‌های محل تزریق (به ویژه در مورد واکسن‌ها)

■ پیامدهای اثربخشی

در جدول زیر فهرست حداقل پیامدهای لازم برای سنجش اثربخشی از پروژه‌ای که نتایج آن به چاپ رسیده است و توسط COMET توصیه شده برای مطالعات بیماری COVID-19 آورده شده است:

نوع بیماری	پیامد
بیماری خفیف (mild)	۱) زمان تا منفی شدن RT-PCR برای nCoV-2019 (برحسب روز): معیار منفی شدن عبارت است از منفی بودن نتایج دو تست PCR RT- متوالی (به فاصله ۲۴ ساعت)
بیماری معمولی (ordinary)	۱) مدت بستری (برحسب روز): استاندارد تشخیص شامل ۱- نرمال بودن دمای بدن در سه روز متوالی؛ ۲- بهبود علائم تنفسی؛ ۳- تصویر نرمال ریه و بهبود ضایعات اکسیداتیو؛ ۴- منفی شدن دو تست متوالی اسیدهای نوکلئیک. ۲) پیامدهای ترکیبی (تعداد بیماران با تشخیص بیماری شدید، بحرانی و مرگ به هر علت): معیارهای نوع شدید (severe) بیماری عبارت‌اند از: ۱- میزان تنفس بیشتر یا برابر ۳۰ در دقیقه؛ ۲- اشباع اکسیژن کمتر از ۹۳٪ در حالت استراحت؛ ۳- نسبت PaO_2 به FiO_2 کمتر یا برابر 300 mmHg (1 kPa)؛ ۴- بیماران با بیش از ۵۰٪ ضایعات اکسیداتیو در ۲۴-۴۸ ساعت در تصویر ریه. معیارهای شرایط بحرانی بیماری عبارت‌اند از: ۱- اشکال در تنفس که به ونتیلاتور مکانیکی نیاز باشد؛ ۲- شوک؛ ۳- عوارض منجر به نقص عملکردی ارگان‌های حیاتی یا نیاز به مراقبت ICU ۳) امتیاز نشانه‌های بالینی: امتیاز کلی از شش علامت مهم بالینی شامل تب، سرفه، خستگی، تنگی نفس، اسهال و دردهای بدن که می‌تواند به صورت صفر: بدون علامت، ۱: خفیف، ۲: ملایم و ۳: محسوس امتیازبندی شوند. ۴) زمان تا منفی شدن RT-PCR برای nCoV-2019 (برحسب روز) ۵) سطح CRP و زمان تا بهبود CRP ۶) آنالیز گازهای خونی ۷) شاخص شدت پنومونی
بیماری شدید (severe)	۱) پیامدهای ترکیبی (تعداد بیماران با وضعیت بحرانی یا مرگ به هر علت) ۲) مدت بستری (برحسب روز) ۳) نسبت PaO_2 به FiO_2 ۴) مدت استفاده از ونتیلاتور مکانیکی (برحسب روز) ۵) زمان تا منفی شدن RT-PCR برای nCoV-2019 (برحسب روز) ۶) زمان تا بهبود Respiratory rate ۷) Viral load ۸) Oxygen saturation ۹) مدت نیاز به درمان‌های حمایتی برای تأمین اکسیژن ۱۰) فراوانی درمان‌های حمایتی برای تأمین اکسیژن ۱۱) absorption Inflammation یا زمان تا بهبود علائم ۱۲) Dyspnea و زمان تا بهبود Dyspnea
شرایط بحرانی بیماری (critical)	۱) مرگ بیمار به هر علت (all - cause mortality)
مرحله بازتوانی بیماری (Rehabilitation)	۱) عملکرد ریه

■ پیامدهای سرولوژیک و ایمونوژنسیستی

پیامدهای زیر فهرستی از پیامدهای ایمونوژنسیستی و سرولوژیک مورد سنجش در مطالعات با هدف

ارزیابی اثربخشی واکسن‌هاست. یک یا مجموعه‌ای از این پیامدها می‌تواند در مطالعات بالینی بیماری COVID-19 نیز با توجه به اهداف مطالعه مورد اندازه‌گیری قرار گیرد.

- Geometric Mean Titer (GMT) of antibody titers (IgG ELISA for S protein of SARS-CoV) Frequency of significant increases in serum antibody to CoV S protein in Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and in neutralization tests, and increases in Geometric Mean Titers (GMT)s in sera.
- Geometric Mean Titer (GMT) of neutralizing antibody titers against SARS-CoV
- Geometric mean fold increase (GMI) of S-specific antibodies against 2019 novel coronavirus tested by ELISA in serum
- Geometric mean fold increase (GMI) of S-specific antibodies against 2019 novel coronavirus tested by pseudoviral neutralization test method in serum
- Geometric mean concentration (GMC) of anti-Ad5 vector neutralizing antibody responses
- Geometric mean fold increase (GMI) of anti-Ad5 vector neutralizing antibody responses Immunogenicity indexes of cellular immune
- Proportion of subjects with positive T cell response
- Percentage of subjects who seroconverted; COVID-19s defined as a 4-fold change in antibody titer from baseline
- Proportion of subjects achieving a detectable serum neutralizing antibody titer against SARS-CoV
- CD3, CD4, CD8 cell count and CD4 / CD8 ratio Days 1, 3, 7 Flow Cytometry

۷- کارآزمایی‌های بالینی در حال اجرا در شرایط همه‌گیری بیماری COVID-19

این بخش از دستورالعمل به منظور راهنمایی و تعیین نقش اسپانسر برای اطمینان از حفظ ایمنی شرکت‌کنندگان، رعایت اصول GCP و به حداقل رساندن خطر از بین رفتن یکپارچگی کارآزمایی‌های بالینی در حال اجرا در زمان همه‌گیری بیماری COVID-19 تهیه شده است.

با توجه به اینکه به دلیل محدودیت‌هایی مانند قرنطینه خانگی، بسته شدن سایت‌های مطالعه، محدودیت‌های تردد، مشکل در تأمین داروهای مورد نیاز برای بیماران و همچنین محدودیت‌های پرسنل مطالعه، تغییر در روند کارآزمایی‌های بالینی در حال اجرا ممکن است، غیرقابل اجتناب باشد؛ بنابراین، به رعایت جنبه‌های

زیر در این کارآزمایی‌ها باید توجه شود:

■ ارزیابی خطر (Risk assessment)

- مهم‌ترین جنبه در اجرای مطالعات کارآزمایی بالینی حفظ ایمنی شرکت‌کنندگان در مطالعه است و با توجه به شرایط همه‌گیری بیماری COVID-19 باید بسته به شرایط هر مطالعه این موضوع مجدداً ارزیابی شود. ارزیابی خطر باید علاوه بر شرکت‌کنندگان، پژوهشگران و پرسنل دخیل در مطالعه را هم مد نظر قرار دهد.

- بر اساس نتایج ارزیابی خطر ممکن است، تغییراتی در نحوه اجرای مطالعه از نظر تغییر شکل انجام ویزیت‌ها یا تعویق آن‌ها، توقف یا تعویق فعالیت برخی از سایت‌های مطالعه، تعلیق ورود بیماران جدید به مطالعه، افزایش زمان مطالعه و ... رخ دهد.

- کلیه تغییرات مورد نیاز بر اساس ارزیابی خطر باید پس از اخذ موافقت کمیته (های) اخلاق تصویب‌کننده مطالعه به طور رسمی از طرف اسپانسر به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل اعلام و حسب مورد تأییدیه مربوطه دریافت شود.

- تمامی مستندات مربوط به تغییرات اعمال شده در کارآزمایی بالینی در حال اجرایی دوره همه‌گیری بیماری COVID-19 باید حتماً به صورت مکتوب ثبت و در (Trial Master File) TMF نگهداری شود.

- در مواردی که از داروهای پرخطر (مانند داروهای ایمنوساپرسانت) در شرایط همه‌گیری بیماری COVID-19 به عنوان مداخله در کارآزمایی بالینی استفاده شود یا مطالعه روی افراد سالم انجام شود، مرحله ارزیابی خطر باید به تأیید کمیته DSMB و مجری مطالعه رسیده و مستندات مربوطه به اداره کل دارو (اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی) ارسال شود.

■ تغییرات ایجاد شده در ویزیت‌های شرکت‌کنندگان مطالعه

- هنگامی که ویزیت حضوری امکان‌پذیر نباشد، ویزیت و دریافت اطلاعات قابل اخذ از شرکت‌کنندگان می‌تواند به صورت تلفنی انجام شود.

- در صورتی که در ویزیت‌های بیماران انجام معاینات بالینی پیش‌بینی شده باشد، این معاینات با هماهنگی می‌تواند در سائیتی که به محل زندگی بیمار نزدیک‌تر است، انجام شود و نتایج آن به سایت اصلی ارسال گردد. در غیر این صورت برای انجام ویزیت بیماران باید در اولین فرصت نسبت به رفع محدودیت‌های موجود اقدام شود.

- در صورتی که در ویزیت‌های بیماران انجام آزمایش، تصویربرداری یا پروسیجرهای مشابه پیش‌بینی شده باشد، انجام این موارد می‌تواند در آزمایشگاه یا مرکز تصویربرداری نزدیک محل زندگی بیمار که واجد شرایط باشد، انجام گیرد. موارد تغییر محل باید ثبت گردیده و اطلاعات مربوطه در اختیار اسپانسر باشد.

- در صورتی که تغییر در ویزیت‌ها شامل اندازه‌گیری پیامدهای اصلی مطالعه باشد، قبل از اعمال تغییرات باید تأییدیه اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل اخذ شود.

■ تغییر در رضایت‌نامه آگاهانه شرکت‌کنندگان

- بر اساس شرایط جدید باشد، فرم رضایت‌نامه به‌روزرسانی شده پس از تأیید کمیته‌های اخلاق ذی‌ربط باید از بیماران حاضر در مطالعه اخذ شود.

- در صورتی که برخلاف نیاز به اخذ رضایت‌نامه جدید دسترسی فیزیکی به بیمار به هر دلیل مقدور نباشد، باید حتماً رضایت بیمار به شکل مکتوب (مانند ایمیل یا پیامک) اخذ شود، سپس فرم اصلی در اولین فرصت به امضای بیمار برسد. استفاده از شبکه‌های اجتماعی یا سایر پیام‌رسان‌های اینترنتی به‌تنهایی برای مکتوب کردن رضایت بیمار مورد قبول نیست.

■ تغییر در نحوه فراهم کردن محصول پژوهشی

بر اساس ارزیابی خطر انجام شده ممکن است، در تأمین برخی داروهای بیماران مشکلاتی وجود داشته باشد که لازم است، بسته به نیاز روش‌های جایگزین برای انتقال و ذخیره‌سازی داروها در نظر گرفته شود.

- در مورد داروهایی که برای مدت‌زمان مشخصی به بیمار تحویل داده می‌شوند، می‌توان از روش‌های غیر حضوری تحویل دارو استفاده نمود.

- در مورد داروهایی که برای استفاده از آن‌ها به حضور بیمار در سایت مطالعه نیاز است، امکانات مراقبتی و پرستاری و ذخیره دارو در سایت‌های جایگزین یا منزل در نظر گرفته شود.

- در کلیه حالات یادشده مقدار تحویل، مصرف و بازگشت دارو باید در فرم‌های حسابرسی دارویی (drug accountability) مکتوب و نگهداری شود.

■ تغییر در پایش مطالعه

- با توجه به شرایط موجود، تغییر در زمان‌بندی ویزیت‌های مانیتورینگ حضوری باید مورد توجه قرار گیرد.

- در صورت امکان، مانیتورینگ از راه دور یا مرکزی (سانترال) به عنوان جایگزین مانیتورینگ‌های حضوری می‌تواند انجام شود.

- گزارش‌دهی همه ویزیت‌های مانیتورینگ انجام شده به هر شکل باید مانند حالت عادی در فرمت مناسب و طبق پروتکل انجام گردد.

- بررسی اسناد اصلی (Source documents) استفاده شده در مطالعه در صورت امکان باید از راه دور انجام شود. هر چند این روش مورد تأیید نهایی نیست و در اولین فرصت باید تأیید مطابقت (Source data verification) به‌صورت حضوری هم انجام شود.

■ پابندی به پروتکل

- کلیه موارد تغییر در زمان‌بندی یا اجرای فرایندهای مطالعه که بدون اطلاع و تأیید اداره کل دارو (اداره

- مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی) انجام گردد، انحراف از پروتکل محسوب می‌شود.
- هر گونه تغییر موارد مصوب که از سوی شرکت‌کنندگان مطالعه باشد (از جمله عدم حضور در زمان مقرر ویزیت) باید علاوه بر مکتوب‌سازی از نظر ارتباط با همه‌گیری بیماری COVID-19 بررسی شود.
- تأکید می‌شود، ورود بیماران جدید به مطالعه بدون بررسی کامل معیارهای واجد شرایط بودن (eligibility) در هر شرایطی غیرقابل قبول است.
- در صورتی که به منظور حفظ ایمنی بیمار به آزمون‌های آزمایشگاهی یا تصویربرداری نیاز باشد (از جمله تست‌های مربوط به تشخیص بیماری COVID-19) این بررسی‌ها می‌تواند در مراکز واجد شرایط نزدیک به محل زندگی بیمار انجام شود. اطلاعات مربوط به این موارد باید ثبت شده و در اختیار اسپانسر باشد. یادآوری می‌شود، این موضوع شامل بررسی‌های مربوط به پیامدهای اصلی مطالعه نمی‌شود.
- موارد خروج (withdrawal) بیماران از مطالعه تنها در صورتی قابل قبول است که جزء معیارهای خروج پیش‌بینی شده در پروتکل باشد. بدیهی است که ثبت علت خروج در همه موارد لازم است.
- در صورتی که پیش‌بینی می‌شود، شرایط تغییر در پروتکل بنا بر شرایط همه‌گیری به تغییر در مدیریت داده‌ها یا تحلیل آماری مطالعه منجر خواهد شد، قبل از هر گونه اقدام موضوع باید به اطلاع و تأیید اداره کل دارو (اداره مطالعات بالینی و مراقب‌های دارویی) رسانده شود.

■ گزارش‌های مطالعه

- در گزارش‌های میانی و نهایی مطالعه بالینی و همچنین گزارشات مورد درخواست اداره کل دارو علاوه بر موارد استاندارد لازم است، موارد زیر به صورت فردی و تجمعی گنجانده شود:
- مواردی از شرکت‌کنندگان که ابتلا به بیماری COVID-19 داشته‌اند و اقدامات انجام شده برای تشخیص ابتلای شرکت‌کنندگان به این بیماری
- تمهیدات در نظر گرفته شده برای محافظت پژوهشگران و پرسنل اجرایی در برابر ابتلا به بیماری COVID-19
- تمهیدات در نظر گرفته شده برای پیشگیری از سهل‌انگاری در بررسی معیارهای ورود و خروج به علت شرایط ویژه مربوط به بیماری COVID-19
- تغییرات ایجادشده در نحوه و انجام ویزیت آزمایشات تشخیصی بیماران به علت شرایط همه‌گیری بیماری COVID-19
- سایت‌هایی که به علت اپیدمی، تعطیلات یا تعویق فعالیت داشته‌اند.
- تغییرات ایجادشده در تأمین داروهای تحقیقاتی و در اختیارگذاری آن‌ها برای بیماران

- اقدامات اصلاحی انجام شده در هر یک از موارد مربوط به اپیدمی
- تغییرات ایجاد شده در ویزیت‌های مانیتورینگ مطالعه
- گزارش عوارض جانبی در حین یا در پایان مطالعه باید به‌روز و طبق پروتکل انجام شود. هر شرایط پیش‌بینی نشده مرتبط با همه‌گیری بیماری COVID-19 که به تأخیر در این گزارش‌دهی منجر شود، باید ثبت گردد و گزارش‌دهی به محض رفع محدودیت، همراه توضیحات لازم صورت گیرد.
- تمهیدات مربوط به حفظ اطلاعات شخصی بیماران در شرایطی که بخشی یا تمام ویزیت‌ها از راه دور انجام می‌شود.

۸- بازرسی غیر حضوری مطالعات بالینی دارای مجوز CTA

با توجه به محدودیت‌های تردد در مراکز درمانی، اهمیت رعایت الزامات بهداشتی و شرایط حضوری خاص کاری پزشکان مجری مطالعات و بیمارستان‌های محل اجرا در دوره همه‌گیری بیماری COVID-19 امکان انجام بازرسی GCP به صورت حضوری در حین اجرای این مطالعات وجود ندارد. در عین حال، نظارت بر نحوه اجرای کارآزمایی‌های بالینی در دوره همه‌گیری این بیماری از اهمیت زیادی برخوردار است. به همین منظور، پرسشنامه‌ای که با هدف «بازرسی نظارتی غیر حضوری (Remote Regulatory Inspection)» کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام پایان یافته مرتبط با بیماری COVID-19 همراه راهنمای مربوطه تهیه شده است. این پرسشنامه با هماهنگی قبلی با محقق اصلی (یا نماینده ایشان) و توسط اعضای هیأت علمی دانشگاه‌ها که به عنوان نمایندگان و همکاران اداره کل دارو تعیین می‌شوند، به صورت مصاحبه تلفنی تکمیل می‌شود. در مطالعات بالینی چندمرکزی مصاحبه تلفنی با محقق مسئول همان مرکز انجام می‌شود.

محورهای اصلی ارزیابی در پرسشنامه مصاحبه تلفنی شامل: ارزیابی تعداد بیماران وارد شده در مطالعه، روند پیشرفت بیمارگیری مطالعه، نحوه اخذ رضایت آگاهانه بیمار، نحوه تکمیل فرم ثبت اطلاعات بیمار (CRF)، نحوه تأمین داروی تحقیقاتی، چگونگی ثبت اطلاعات مربوط به میزان داروهای تحویل شده به مرکز، داروهای مصرف شده برای بیماران و باقیمانده در مرکز، فرد مسئول حسابرسی داروهای تحقیقاتی در مرکز، مشخصات برچسب داروهای تحقیقاتی، هزینه داروهای مصرفی برای بیماران شرکت کننده در مطالعه، محل و شرایط نگهداری داروها در مرکز، نحوه گزارش‌دهی رخدادهای نامطلوب جدی و خلاصه گزارش عوارض شدید مشاهده شده در بیماران، نحوه نگهداری مستندات مربوط به مطالعه در مرکز می‌باشند. درخور ذکر است، در عین حال که استفاده از راهکارهایی نظیر نرم‌افزارهای بازرسی از راه دور (ارتباط تصویری، ارتباط رایانه‌ها و ...) در حال بررسی است، انجام بازرسی GCP از مستندات مطالعات بالینی پس از دوره همه‌گیری این بیماری در دستور کار اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی اداره کل دارو قرار دارد.

پیوست

پرسشنامه بازرسی غیر حضوری مطالعات بالینی در اپیدمی COVID-19
(Remote Regulatory Inspection)

مشخصات عمومی	
عنوان مطالعه:	
مشخصات پژوهشگر اصلی مطالعه (نام و نام خانوادگی، شماره تماس و آدرس ایمیل):	
سایت مورد بازرسی (نام مرکز / شهر):	
نام دانشگاه علوم پزشکی:	
مشخصات محقق همکار در سایت (در موارد مصاحبه با محققان همکار در اجرای مطالعه):	
شماره و تاریخ مجوز انجام مطالعه (CTA):	
کد ثبت در IRCT:	
کمیته (های) صادر کننده کد اخلاق:	
حجم نمونه مصوب مطالعه:	
شروع نشده	وضعیت بیمارگیری در سایت مورد بازرسی:
شروع شده (تاریخ شروع و تعداد بیمار وارد شده)	
پایان یافته (تاریخ پایان و تعداد بیمار وارد شده)	
اسپانسر مطالعه:	
تاریخ و ساعت انجام بازرسی غیر حضوری:	
نام و نام خانوادگی بازرس: (نماینده اداره مطالعات بالینی سازمان غذا و دارو):	
محل امضا:	

۱. مقدمه

این پرسشنامه با هدف «بازرسی غیر حضوری» کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام/پایان یافته مرتبط با بیماری COVID-19 طی دوره اپیدمی این بیماری از طریق تماس تلفنی با مجریان این مطالعات تهیه شده است. از آن جایی که زمان مورد انتظار برای انجام مصاحبه تلفنی به طور متوسط حدود ۲۰-۱۵ دقیقه است،

- لازم است تا قبل از شروع مصاحبه مستندات و منابع زیر توسط فرد مصاحبه کننده به دقت مطالعه شود:
- پروتکل مطالعه، فرم جمع‌آوری اطلاعات (CRF) و فرم رضایت‌نامه آگاهانه بیمار
- مجوز اخلاق صادر شده برای مطالعه مورد بازرسی در پورتال کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی
- پروتکل ثبت شده در سامانه ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) از نظر مطابقت با پروتکل ارائه شده به اداره کل دارو
- CTA صادر شده برای مطالعه (برای اطلاع دقیق از مشخصات اسپانسر و الزامات ذکر شده برای مطالعه مورد بازرسی)
- توجه: در صورت نقص در هر یک از موارد فوق (مثلاً عدم ثبت در IRCT، تفاوت بین عنوان مندرج برای مطالعه در پورتال کمیته اخلاق و CTA و...) بررسی دلایل این موارد و در حین انجام مصاحبه باید مورد توجه قرار گیرد.

۲. راهنمای انجام مصاحبه

در این بخش به نکات کلی و مراحل انجام مصاحبه تلفنی برای انجام بازرسی غیر حضوری اشاره می‌شود:

■ هماهنگی برای انجام مصاحبه:

به منظور آمادگی لازم مجری مطالعه یا نماینده تعیین شده، زمان انجام مصاحبه تلفنی حتماً از قبل با ایشان هماهنگ شود. به همین منظور پس از استخراج شماره تماس مجری از پروتکل مصوب مطالعه نسبت به تماس تلفنی با ایشان اقدام شود. لازم است تا در تماس تلفنی انجام شده برای تعیین وقت مصاحبه، درباره هدف از انجام بازرسی غیر حضوری و رئوس مطالب مورد بررسی طی مصاحبه به مجری مطالعه اطلاع‌رسانی لازم انجام شود. به همین منظور، موارد زیر باید در تماس تلفنی تعیین وقت مصاحبه مورد توجه قرار گیرد:

- معرفی خود (نام و نام خانوادگی و عنوان اداری/دانشگاهی) به عنوان نماینده اداره مطالعات بالینی سازمان غذا و دارو

- قدردانی از مشارکت مجری و همکاران در اجرای مطالعات بالینی در دوره اپیدمی بیماری COVID-19 و اشاره به محدودیت‌های بهداشتی اجتماعی موجود که مانع از انجام بازرسی‌های حضوری می‌گردد.
- بیان هدف اصلی از انجام بازرسی‌های غیر حضوری که شامل تبادل نظر با مجریان مطالعات بالینی به منظور اطمینان از مطابقت حداکثری روند اجرایی مطالعه با پروتکل مصوب، ضوابط و دستورالعمل‌های کشوری و استانداردهای GCP، حفظ سلامت محققان و ایمنی بیماران و رفع موانع اجرایی مطالعه است.

- یادآوری کلی این موضوع که با توجه به اینکه مجری هر مطالعه بالینی به عنوان مسئول هدایت تیم تحقیقاتی دارای بیشترین میزان اشراف نسبت به تمامی جزئیات مطالعه را داراست، از ایشان،

مصاحبه‌کننده خواسته شده است که زمانی را در اختیار وی به عنوان نماینده اداره کل دارو برای پاسخگویی به سؤالات نظارتی قرار دهد.

- عناوین کلی مد نظر برای پرسش در مصاحبه تلفنی شامل: تعداد بیماران وارد شده در مطالعه، روند پیشرفت بیمارگیری مطالعه، نحوه اخذ رضایت آگاهانه بیمار، نحوه تکمیل فرم اطلاعات بیمار (CRF)، نحوه تأمین داروی تحقیقاتی، چگونگی ثبت اطلاعات مربوط به میزان داروهای تحویل شده به مرکز، داروهای مصرف شده برای بیماران و باقیمانده در مرکز، فرد مسئول حسابرسی داروهای تحقیقاتی در مرکز، مشخصات برچسب داروهای تحقیقاتی، هزینه داروهای مصرفی برای بیماران شرکت‌کننده در مطالعه، محل و شرایط نگهداری داروها در مرکز، نحوه گزارش‌دهی رخدادهای نامطلوب جدی و خلاصه گزارش عوارض شدید مشاهده شده در بیماران، نحوه نگهداری مستندات مربوط به مطالعه در مرکز، نظرات، پیشنهادها و انتقادات مجری است.

(توصیه می‌شود، با اخذ آدرس ایمیل مجری عناوین یادشده قبل از انجام مصاحبه تلفنی به آدرس پست الکترونیک ایشان ارسال شود).

■ انجام مصاحبه:

پس از تعیین وقت مصاحبه و ارسال عناوین مورد سؤال از طریق ایمیل برای مجری، در تاریخ و زمان مقرر، نماینده اداره مطالعات بالینی اداره کل دارو نسبت به برقراری تماس تلفنی با مجری و انجام مصاحبه طی مراحل زیر اقدام خواهد نمود:

- معرفی خود به عنوان نماینده اداره مطالعات بالینی اداره کل دارو پیرو هماهنگی قبلی به عمل آمده برای انجام مصاحبه
- یادآوری این موضوع که به دلیل شرایط اپیدمی و عدم امکان مراجعه حضوری به سایت اجرای مطالعه تمامی پاسخ‌های مجری به سؤالات مطرح شده عیناً در پرسشنامه مربوطه درج و مبنای هرگونه مداخله مورد نیاز در راستای تسهیل اجرا و انطباق بیشتر مطالعه با استانداردهای لازم قرار خواهد گرفت.
- در خواست اعلام گزارش وضعیت کلی پیشرفت مطالعه بالینی توسط مجری، شامل وضعیت بیمارگیری در سایت، و مرور سریع مراحل اجرایی مطالعه شامل ورود بیمار به مطالعه، انجام مداخله دارویی و پیگیری‌های بعدی (زمان لازم حدود ۵ دقیقه)
- طرح سؤالات پرسشنامه با این توضیح که پرسشنامه دارای سؤالات چند گزینه‌ای و باز است. در خصوص سؤالات چندگزینه‌ای حتماً توضیحات مصاحبه‌شونده ثبت شود. اگرچه بهتر است، توالی سؤالات رعایت شود اما بسته به شرایط مصاحبه می‌توان این توالی را تغییر داد.
- دقت شود که اگر ملاحظات خاصی در مورد یک مطالعه در CTA صادر و اعلام شده است، حتماً طی مصاحبه راجع به آن‌ها سؤال و در انتهای پرسشنامه درج شود.

■ تهیه گزارش مصاحبه:

توصیه می‌شود، اطلاعات جمع‌آوری شده از مصاحبه انجام شده به شکل پیش‌نویس تهیه شده و سپس بر اساس پاسخ‌های مجری به سؤالات باز و عناوین کلی اعلام شده در توضیحات ایشان نسبت به تهیه گزارش نهایی بازرسی به شکل تفصیلی اقدام شود.

۳. پرسشنامه مصاحبه

سؤالات مربوط به داروی پژوهشی
۱- دارو (یا محصول تحقیقاتی) از چه منبعی در اختیار شما قرار گرفته است؟ - شرکت دارویی خارجی (نام شرکت ذکر شود) - شرکت دارویی داخلی (نام شرکت ذکر شود) - دانشگاه علوم پزشکی (معاونت درمان و) - موارد دیگر (ذکر گردد):
۲- آیا داروی تحقیقاتی برحسب مخصوص پژوهش دارد؟ (در صورت منفی بودن پاسخ، توضیحات لازم در خصوص مشخصات برحسب همانند نام، شرایط نگهداری، غیر قابل فروش و ... برای اصلاح بعدی این تقیصه به مجری ارائه شود). - بلی - خیر - توضیحات
۳- هزینه داروی تحقیقاتی چگونه پرداخت می‌شود؟ - در دفترچه بیمه بیمار نسخه شده و هزینه دارو از طریق بیمه و فرانشیز توسط بیمار پرداخت می‌شود. - با توجه به عدم پوشش دارو توسط بیمه، هزینه دارو به صورت آزاد توسط بیمار پرداخت می‌شود. - در قالب هزینه کلی بستری در بیمارستان از بیمار دریافت می‌شود. - هزینه‌ای توسط بیماران پرداخت نمی‌شود. - موارد دیگر (ذکر گردد):
۴- آیا شرایط خاصی برای نگهداری داروی تحقیقاتی (حفظ زنجیره سرد) باید رعایت شود؟ - بلی - خیر - در صورت موضوعیت، توضیحات مربوط به وجود یخچال مجزا، نحوه کنترل دمای یخچال و دسترسی افراد به یخچال / محل نگهداری داروها سؤال شود
۵- فرایند ذخیره، توزیع و تجویز داروی تحقیقاتی به بیماران سؤال شود. چه کسانی در سایت به محل نگهداری داروها دسترسی دارند؟ - توضیحات
۶- آیا فرم‌های حسابرسی دارویی (شامل ثبت داروهای تحویل داده شده، مصرف شده و ...) در سایت بیمارگیری وجود دارد؟ مسئولیت تکمیل این فرم‌ها بر عهده چه کسی است؟ - بلی - خیر - توضیحات

۷- آیا پوکه‌های داروی تحقیقاتی بعد از تجویز در محل مناسبی نگهداری می‌شود؟ (در خصوص نحوه بازگشت پوکه‌ها به اسپانسر نیز سؤال شود.) - بلی - خیر - توضیحات
سؤالات مربوط به شرایط و نحوه انجام مطالعه
۸- آیا از تمام بیماران وارد شده در مطالعه رضایت آگاهانه اخذ شده است؟ - بلی - خیر - توضیحات
۹- آیا این رضایت‌نامه در دو نسخه برای سایت بیمارگیری و بیمار تهیه شده است؟ - بلی - خیر - توضیحات
۱۰- آیا در صورت شرایط خاص بیمار مشکلات شناختی، سطح هوشیاری و سن قانونی و ... این رضایت از نماینده قانونی / قیم بیمار اخذ شده است؟ (برای مطالعاتی که در بیماران مبتلا به COVID-19 شدید انجام می‌شود، جزئیات نحوه اخذ رضایت آگاهانه به دقت بررسی شود) - بلی - خیر - توضیحات
۱۱- آیا مکان مناسبی برای اخذ رضایت نام بیمار که با شرایط مورد انتظار (رعایت حریم بیمار همراه وی) تناسب داشته باشد، در مرکز وجود دارد؟ - بلی - خیر - توضیحات
۱۲- آیا در حین اجرای مطالعه تغییری در پروتکل مصوب مطالعه (حتی به میزان جزئی)، (انحراف از پروتکل) رخ داده است؟ - بلی - خیر - توضیحات در خصوص عناوین و دلایل تغییرات اعلام تغییرات به کمیته اخلاق و اداره کل دارو
۱۳- رژیم درمانی بیماران گروه مداخله و گروه کنترل به تفکیک اسامی داروها اعلام توسط محقق اعلام شود. - رژیم درمانی گروه مداخله: - رژیم درمانی گروه کنترل:
۱۴- اطلاعات بیمار چگونه و توسط چه کسی و در چه زمانی در CRF ثبت می‌شود؟ - توضیحات
۱۵- در صورت تصادفی بودن مطالعه فرایند تصادفی بودن بررسی شود. (وجود مستر فایل تصادفی‌سازی، فرایند انجام و تخصیص تصادفی مرور شود.) - توضیحات

۱۶- در صورت کورسازی در خصوص پلاسبیل پویشده سازی فرایندها و افراد کورسازی شده /فرایند شکستن فرایند کورسازی سؤال شود. - توضیحات
۱۷- در صورت مشاهده رخداد نامطلوب، عارضه چگونه ثبت و گزارش می‌گردد؟ (در مورد پرسش درباره فرایند گزارشات ایمنی/بررسی شیوه causality assessment در صورت وقوع رخداد بررسی شود). - توضیحات
۱۸- در صورت اعلام وجود کمیته DSMB در پروتکل و CTA صادر شده، حتماً در مورد تشکیل جلسات، مصوبات جلسات، ارسال آن‌ها به سازمان‌های نظارتی و مهم‌ترین تصمیمات اتخاذ شده سؤال شود. - توضیحات
سؤالات مربوط به نگهداری مستندات مطالعه
۱۹- آیا پروتکل مطالعه در سایت بیمارگیری برای مطالعه همه اعضای تیم پژوهش وجود دارد؟ (محل نگهداری و نحوه دسترسی سؤال شود) - بلی - خیر - توضیحات
۲۰- آیا مستندات اصلی مطالعه (Source documents) شامل نتایج آزمایشات خون، گزارشات تصویربرداری و در سایت مطالعه نگهداری می‌شوند؟ - بلی - خیر - توضیحات
۲۱- آیا فرم‌های کاغذی جمع‌آوری اطلاعات (CRF) به تعداد کافی در سایت بیمارگیری وجود دارد؟ - بلی - خیر - توضیحات
۲۲- آیا فرم گزارشات ایمنی در سایت مطالعه به تعداد کافی موجود است؟ - بلی - خیر - توضیحات
۲۳- آیا فرم‌هایی مبنی بر اینکه چه کسانی به اخذ رضایت آگاهانه، تکمیل کردن فرم جمع‌آوری اطلاعات و ... مجاز هستند، (Dlegation Forms) در سایت بیمارگیری وجود دارد؟ - بلی - خیر - توضیحات
۲۴- آیا مستندات تولید شده در مطالعه (فرم جمع‌آوری اطلاعات، رضایت‌نامه‌ها و ...) در مکان مشخصی در سایت بیمارگیری نگهداری می‌شوند؟ - بلی - خیر - توضیحات

سایر توضیحات، توصیه‌ها، پیشنهاد‌های مصاحبه‌کننده و معجری:

راهنمای ساخت واکسن COVID-19 از تحقیق و توسعه تا ورود به بازار: الزامات رگولاتوری

مرجع تصویب: کمیته ملی واکسن COVID-19
سال تصویب: مهرماه ۱۳۹۹



پیشگفتار

با توجه به سابقه طولانی و توانمندی‌های کشورهای تولید واکسن و اهمیت تأمین واکسن کرونا در شرایط موجود، کمیته ملی واکسن COVID-19 در تاریخ ۱۲ شهریورماه ۱۳۹۶ در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشکیل شد. کمیته ملی واکسن COVID-19 یک کمیته بین بخشی متشکل از اشخاص حقیقی و نمایندگان معاونت‌های مرتبط شامل معاونت بهداشت، معاونت تحقیقات و فناوری و سازمان غذا و داروست که با اهداف زیر فرایند تولید ملی واکسن COVID-19 را پایش و پیگیری می‌کند:

- ایجاد هماهنگی و هم‌افزایی بین بخشی در سطح وزارت متبوع
- اطمینان از اعمال استانداردهای بین‌المللی در فرایند تولید واکسن و تأمین واکسن اثربخش و ایمن برای آحاد مردم

■ حذف همپوشانی‌ها و پرهیز از طولانی شدن فرایند بررسی، ارزیابی و صدور مجوزهای لازم در راستای تحقق اهداف فوق باید تأکید نمود که فرایندهای صدور مجوزهای لازم برای ساخت و تولید واکسن COVID-19 همچنان در ساختارهای تعریف شده در معاونت‌های مذکور انجام می‌شود و کمیته ملی واکسن COVID-19 تنها نقش هدایت‌کننده، هماهنگ‌کننده و تسریع‌کننده را در اجرای این مهم به عهده دارد. هدف از تدوین این راهنما ارائه نقشه راه تولیدکنندگان واکسن از مرحله تحقیق و توسعه تا مرحله ورود به بازار با توجه به الزامات نظارتی و فرایندهای تعریف شده در ساختارهای مرتبط در سازمان غذا و دارو، معاونت تحقیقات و فناوری و معاونت بهداشت وزارت متبوع است؛ بنابراین، کلیه ضوابط، راهنماها و دستورالعمل‌های مرتبط با فرایند تحقیق و توسعه واکسن، که در این راهنما به آن‌ها اشاره شده است، همچنان معتبر و از طریق مراجعه به وب‌سایت‌های اختصاصی معاونت‌های مرتبط قابل دستیابی است. شایان ذکر است که فرایندهای نظارتی ارائه شده در این راهنما در مورد سایر واکسن‌ها و فراورده‌های دارویی نوآورانه و جدیدی که دانش فنی آن‌ها برای اولین بار در جهان توسط پژوهشگران و نخبگان ایرانی تولید می‌شوند، نیز صادق است. ضمن اینکه در مورد ارزیابی‌های واکسن COVID-19، ملاحظات پیش‌بینی شده در خصوص فرایندهای نظارتی و ارزیابی‌های پیش‌بالینی و کارآزمایی‌های بالینی این واکسن که در راهنمای حاضر تشریح شده است، نیز باید مورد توجه قرار گیرد.

مخاطبان این راهنما به طور مشخص مؤسسات، شرکت‌ها و شخصیت‌های حقوقی با فعالیت و قابلیت‌های تثبیت شده در تولید واکسن می‌باشند اگرچه از نظر محتوا قابل استفاده توسط شرکت‌های دانش‌بنیان و پژوهشگران مرتبط در سطح کشور نیز است. امید است، در شرایط بحرانی همه‌گیری بیماری کرونا و تنگناهای اقتصادی ایجاد شده به علت تحریم‌های ظالمانه آمریکای جنایتکار، کمیته ملی واکسن COVID-19 با ایفای نقش مؤثر برای ایجاد هماهنگی بین بخشی منشأ آثار مثبت برای مردم عزیز و نظام سلامت کشور باشد.

۱- مقدمه

هم‌زمان با همه‌گیری بیماری کرونا تلاش‌های متعددی در راستای دسترسی به راه‌های پیشگیری و درمان این بیماری در کشورهای مختلف انجام شده و همچنان ادامه دارد. در کشور ما نیز از همان روزهای نخست تشخیص اولین موارد ابتلا به این بیماری فعالیت‌های پژوهشی در زمینه فراهم‌سازی امکان دسترسی بیماران به گزینه‌های احتمالی درمان بیماری COVID-19 آغاز شده است که در این بین تولید واکسن COVID-19 از جدی‌ترین و بااهمیت‌ترین اقدام در حال اجراست. در این ارتباط تاکنون تعدادی از شرکت‌ها و مؤسسات پژوهشی دارای سابقه تولید واکسن فعالیت‌های مرتبط با تحقیق و توسعه واکسن COVID-19 را شروع کردند و پیشرفت‌های قابل توجهی نیز در این زمینه داشته‌اند؛ بنابراین، با توجه به ضرورت آمادگی مقابله با گسترش بیماری کرونا و نقش کلیدی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در حمایت از نوآوری و تلاش متخصصین و پژوهشگران حوزه تولید واکسن، تسریع در فرایندهای بررسی، ارزیابی و صدور مجوزهای لازم برای فعالیت‌های انجام شده در زمینه تولید واکسن COVID-19 در کشور دارای اهمیت ویژه است. به همین منظور، کمیته ملی واکسن COVID-19 با هدف هماهنگی بین بخش‌های مرتبط زیرمجموعه وزارت بهداشت و اطمینان از رعایت اعمال استانداردهای بین‌المللی در فرایند تولید واکسن مذکور در سطح این وزارتخانه تشکیل شده است. لزوم تبعیت سازندگان واکسن COVID-19 از دستورالعمل واحد به منظور تسهیل و تسریع فرایند تحقیق و توسعه واکسن‌های تولید شده و اخذ مجوز استفاده از این واکسن‌ها در مطالعات بالینی، روی آزمودنی‌های انسانی ضرورت تدوین راهنمای حاضر را مورد تأکید قرار می‌دهد.

۲- هدف

هدف از تدوین راهنمای حاضر آشکارسازی فرایند تحقیق و توسعه واکسن COVID-19 و اخذ مجوز ورود به بازار با توجه به الزامات نظارتی و فرایندهای تعریف شده در ساختارهای مرتبط در سازمان غذا و دارو، معاونت تحقیقات و فناوری و معاونت بهداشت وزارت متبوع به منظور بهره‌برداری تولیدکنندگان واکسن و سایر ذینفعان است.

۳- دامنه کاربرد

دامنه کاربرد این راهنما علاوه بر شمول فرایندهای نظارتی‌های برنامه تحقیق و توسعه ساخت واکسن COVID-19، در مورد سایر واکسن‌ها و فراورده‌های دارویی نوآورانه و جدیدی که دانش فنی آن‌ها برای اولین بار در جهان توسط پژوهشگران و نخبگان ایرانی تولید می‌شوند، نیز صادق است. در عین حال، مخاطبان این راهنما به طور مشخص مؤسسات، شرکت‌ها و شخصیت‌های حقوقی با فعالیت و قابلیت‌های تثبیت شده در تولید واکسن می‌باشند اگرچه از نظر محتوا قابل استفاده توسط شرکت‌های دانش‌بنیان و پژوهشگران مرتبط در سطح کشور نیز است.

۴- فرایند و الزامات نظارتی تولیدکنندگان واکسن COVID-19 از مرحله تحقیق و توسعه تا مرحله ورود به بازار

فرایند و الزامات نظارتی در خصوص واکسن COVID-19 که باید از سوی شرکت تولید کننده و در مراحل مختلف تحقیق و توسعه تا مرحله ورود فراورده به بازار انجام شود، شامل مراحل زیر است:

۱- شرکت در فراخوان ثبت و تولید ملی واکسن COVID-19 سازمان غذا و دارو و ارائه مستندات لازم به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل.

۱-۱- بر اساس ضوابط جاری در خواست اولیه از سوی شرکت‌هایی پذیرفته می‌شود که از سازمان غذا و دارو مجوز فعالیت دریافت نموده باشند.

۱-۲- شرکت متقاضی باید از امکانات مالی یا اسپانسر (پشتیبان مالی) مناسب برای انجام مراحل تحقیقاتی و تولید صنعتی برخوردار باشد.

۱-۳- شرکت متقاضی باید تیم کارشناسی خود را برای اجرای فرایندهای تحقیقاتی و تولید و کنترل COVID-19 (به انضمام فهرست اسامی با ذکر تحصیلات و سوابق کار) به اداره کل دارو معرفی نماید.

۱-۴- مسئول فنی واجد شرایط (با اخذ پروانه مطابق ضوابط) باید توسط شرکت به اداره کل دارو معرفی شود.

۲- ارائه تمامی مستندات مربوط به فعالیت‌های صورت گرفته در زمینه تحقیق و توسعه واکسن COVID-19 توسط شرکت به انضمام فرم تکمیل شده اطلاعات اولیه (پیوست‌های ۱ و ۲).

۳- بررسی مستندات ارائه شده در اولین فرصت توسط اداره بیولوژیک.

۴- تشکیل جلسه کارشناسی مشترک بین ادارات ذی‌ربط سازمان غذا و دارو و شرکت متقاضی با موضوع بررسی مستندات ارائه شده توسط شرکت در زمینه اثربخشی واکسن و آشنایی با فرایند تولید و کنترل (Pre IND Meeting). در خور ذکر است، اداره کل دارو بر حسب لزوم از صاحب‌نظران ذی‌ربط دیگر برای حضور در این جلسه دعوت خواهد کرد.

۵- معرفی شرایط تولید و کنترل واکسن مطابق اصول GMP توسط متقاضی به صورت مستقل یا در قالب تولید قراردادی با ارائه تفاهم‌نامه مرتبط.

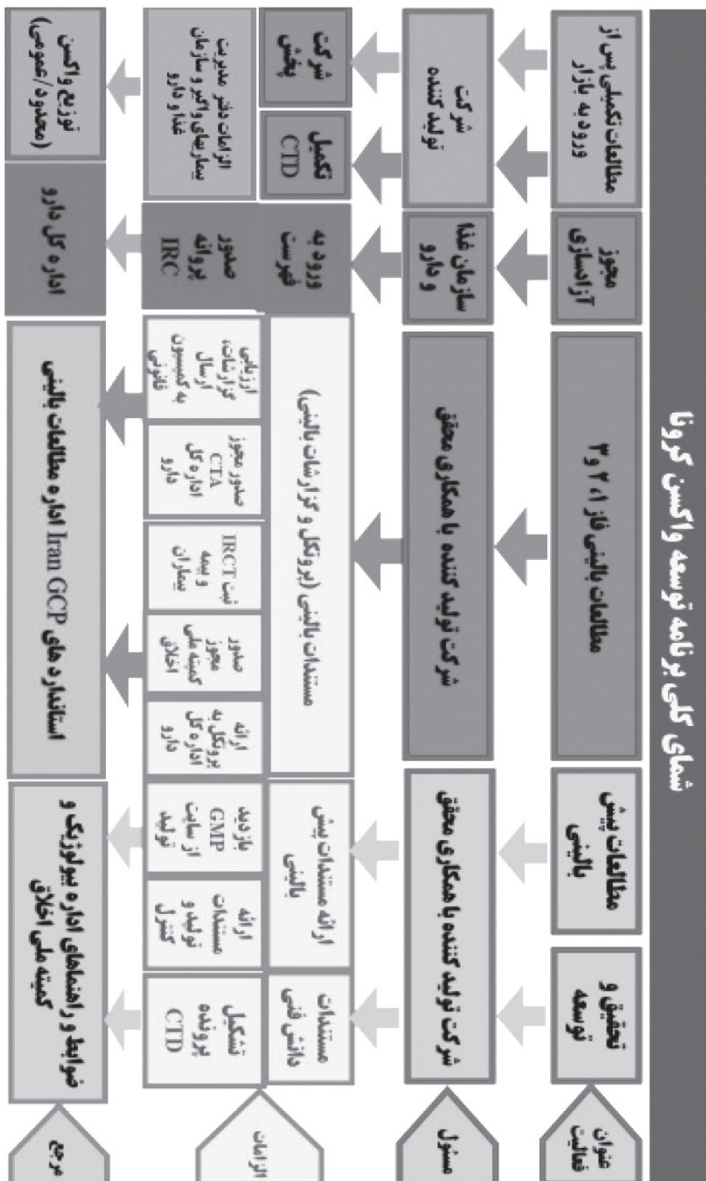
۶- ارائه حداقل مستندات تولید و کنترل اولیه مطابق الگوی مستندات ارائه شده توسط شرکت به منظور انجام بررسی کارشناسی.

۶-۱- نتایج آنالیزهای کیفی و پایداری در این مرحله در حداقل حجم پایلوت قابل ارزیابی خواهد بود و نتایج مربوط به نمونه‌های آزمایشگاهی تنها برای اثبات ادعا و پیش‌بینی نتایج مورد استناد است.

۶-۲- با توجه به لزوم تکمیل پرونده نهایی واکسن در قالب استاندارد CTD، توصیه می‌شود، مستندات و مدارک ارسالی از ابتدا در قالب الگوی CTD ارائه شود. بدیهی است، پرونده واکسن به موازات طی نمودن مراحل تولید، کنترل و بررسی کارشناسی توسط شرکت تکمیل می‌گردد.

- ۷- ارائه نمونه واکسن تولیدشده در شرایط GMP و حداقل حجم پایلوت توسط شرکت به منظور بررسی توسط اداره کل آزمایشگاه‌های مرجع کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی.
- ۸- ارائه مستندات غیر بالینی مطابق راهنمای مربوطه توسط شرکت به منظور انجام ارزیابی مستندات و بررسی کارشناسی داده‌های غیر بالینی که با مشارکت کمیته ملی اخلاق در پژوهش و کارشناسان مرتبط انجام خواهد شد.
- ۹- گزارش نتایج بررسی‌های کارشناسی مستندات کیفی و غیر بالینی توسط اداره بیولوژیک به اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی.
- ۱۰- ارائه پروتکل مطالعه بالینی، همراه ضmann و سایر مستندات لازم توسط شرکت (پیوست شماره ۴) پس از تأیید مستندات کیفی و پیش‌بالینی ارائه‌شده در مراحل قبلی و اطمینان از قابل قبول بودن پروفایل ایمنی واکسن برای ورود به فاز مطالعات بالینی.
- ۱۰-۱- در حالت کلی انجام کارآزمایی‌های بالینی فاز ۱، فاز ۲ و فاز ۳ برای واکسن COVID-19 الزامی است. ضمن اینکه نتایج، داده‌ها و کیفیت انجام مطالعات پیش‌بالینی نقش مهمی در طراحی کارآزمایی‌های بالینی خواهد داشت.
- ۱۱- بررسی کارشناسی مستندات مطالعه بالینی و صدور مجوز انجام مطالعه (CTA) توسط اداره کل دارو پس از تأیید مستندات پیش‌بالینی و تصویب پروتکل مطالعه.
- ۱۱-۱- مطالعات بالینی باید بر مبنای راهنمای کارآزمایی بالینی مطلوب در ایران (IR GCP) اداره کل دارو، با رعایت دستورالعمل‌های کشوری اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی و در نظر گرفتن ملاحظات اعلام‌شده در بخش ۶ این راهنما انجام شوند.
- ۱۲- ارائه گزارشات پیشرفت (در صورت درخواست اداره کل دارو)، گزارش میانی و گزارش پایانی مطالعه بالینی توسط شرکت به اداره کل دارو و بررسی و اعلام نظر توسط کمیته ملی واکسن COVID-19.
- ۱۳- ارجاع پرونده به کارگروه بررسی و تدوین فهرست دارویی برای بررسی ورود واکسن COVID-19 به فهرست رسمی داروهای ایران (در صورت تأیید مطالعات بالینی و ارزیابی‌های اقتصاد دارو).
- ۱۴- ارائه پرونده نهایی واکسن در قالب CTD توسط شرکت به اداره کل دارو.
- ۱۵- طرح موضوع صدور پروانه ثبت فراورده در کمیسیون قانونی تشخیص پس از تکمیل مراحل فوق و اعلام رأی کمیسیون به شرکت.

شمای کلی برنامه ساخت واکسن COVID-19



راهنمای ساخت واکسن COVID-19 از تحقیق و توسعه تا ورود به بازار؛ الزامات رگولاتوری

فرایند و الزامات نظارتی تولید کنندگان واکسن COVID-19

فرایند نظارتی توسعه واکسن از مرحله تحقیق و توسعه تا ورود به بازار



۵- الزامات کیفی تولید واکسن COVID-19

در حال حاضر در دنیا بیش از دویست پروژه تولید واکسن کرونا بر پایه پلتفرم‌های مختلف از جمله واکسن‌های ویروس ضعیف‌شده (Attenuated vaccines)، ویروس غیرفعال (Inactivated vaccines)، وکتور ویروسی (Vector-based vaccines)، ریبونوکلیک اسید (DNA & RNA vaccines)، پروتئین نوترکیب (Recombinant vaccines)، واکسن ساب‌یونیت/ازیر واحد (Subunit vaccines) و ذرات شبه‌ویروسی (Virus Like Particles) در دست اجراست. با توجه به تنوع روش‌های تولید تعیین پارامترها و الزامات کیفی یکسان برای همه انواع واکسن امکان‌پذیر نیست. سازمان جهانی بهداشت، مراجع قابل استفاده‌ای در ارزیابی کیفی واکسن‌های کرونا با پایه‌های متفاوت را معرفی نموده است:

<https://www.who.int/publications/m/item/relevant-who-tech-docs-for-covid-19-vaccines-and-other-biologicals>

بر همین اساس در ادامه الزامات عمومی برای ارزیابی کیفی واکسن‌ها با استناد به الگوی CTD و ملاحظات کلی در ارزیابی سایت تولید واکسن با در نظر گرفتن الزامات GMP برگرفته از مرجع PIC/S و نیز رعایت سطح ایمنی لازم برای کار با ویروس توضیح داده شده است و انتظار داریم، سازنده با توجه به نوع فراورده تولیدی مستندات و اطلاعات مرتبط را ارائه و ملاحظات مربوطه را مد نظر قرار دهد.

۵-۱- مستندات تولید واکسن

برای ارسال مستندات اطلاعات کیفی، تولیدکننده باید از الگوی CTD استفاده نموده (<https://www.ich.org/page/cta>) و در طی مراحل ثبت، آن را تکمیل نماید. با توجه به ماهیت تغییرپذیر فراورده‌های بیولوژیک، داده‌های حاصل از ارزیابی‌های تحقیق و توسعه در حجم آزمایشگاهی تنها پشتوانه‌ای برای اثبات ادعای شرکت محسوب می‌شوند و قابل استناد برای کیفیت محصول در حجم صنعتی نمی‌باشند. با توجه به اهمیت یکنواختی تولید در فراورده‌های بیولوژیک مطالعات و آنالیزهای مرتبط با فراورده باید حداقل بر روی سه سری ساخت از بالک‌های متفاوت و متوالی انجام گیرد.

بسته به نوع واکسن، ارسال اطلاعات در مورد منبع و روش تهیه بذریاژن مورد استفاده در تولید، شامل تاریخچه تهیه و اطلاعات Characterization برای بررسی لازم است. نتایج آزمون‌هایی مانند تعیین سکانس، بررسی‌های عدم آلودگی، آزمون‌های شناسایی پروتئین و تعیین ساختار آن (ICH guideline Q6B) هم در مورد سلول و بذریاژ اولیه و هم در مورد بانک‌های تهیه‌شده و سلول تولیدشده در انتهای کشت باید ارائه شوند. با توجه به جدید بودن ویروس COVID-19، موادی که سازنده به عنوان استاندارد در آزمون‌های شناسایی و تعیین قدرت اثر یا سایر آزمون‌ها استفاده می‌کند، باید معرفی شوند و اطلاعات جامع برای اثبات مناسب بودن این استانداردها ارائه گردد. (WHO TRS No. 932, Annex 2)

در شرح مراحل تولید لازم است تا مراحل بحرانی تولید مشخص و پارامترهای ارزیابی برای کنترل این مراحل ذکر شوند. برای مثال در واکسن تهیه شده به روش غیرفعال سازی مرحله بحرانی مرحله غیرفعال سازی ویروس است که قبل از ورود فراورده به فاز مطالعات بالینی باید اعتبارسنجی شود و در مورد مولکول‌های نو ترکیب خلوص پروتئین و تهیه پروفایل ناخالصی‌ها دارای اهمیت بسیار است.

علاوه بر آن، روش‌های کنترل مواد بینابینی و محصول نهایی و محدوده‌های مورد نظر سازنده (Specification) باید در زمان ارائه پرونده تعریف و پس از اتمام مطالعه بالینی نهایی شوند و روش آزمون‌های اساسی مانند تعیین تیتراژ و پوتنسی یا تعیین فعالیت ویژه باید اعتبارسنجی شوند.

در صورت استفاده از ادجوانت جدید پرونده کاملی در خصوص روش تهیه و کنترل آن باید ارائه شود. ولی برای ادجوانت‌هایی که سابقه استفاده در تولید واکسن دارند، ارائه اطلاعات آنالیز با ذکر منبع تهیه و مکانیسم فعالیت در بخش کیفی کفایت می‌نماید. گزارش ارزیابی پایداری محصول مطابق رفرنس <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> و

https://www.who.int/biologicals/vaccines/Annex_3_WHO_TRS_962-3.pdf در حجم صنعتی ملاک تعیین تاریخ انقضا قرار خواهد گرفت. تکمیل مطالعات به موازات انجام مطالعه بالینی و ورود به بازار با توجه به شرایط همه‌گیری کرونا مورد قبول است.

۲-۵- ارزیابی سایت تولید واکسن

به دلیل اهمیت ایمنی در کار با ویروس یا اجزای ویروس، رعایت اصول GMP مطابق رفرنس مورد قبول PICs (<https://picscheme.org/en/publications>) و اصول ایمنی پرسنل و محیط BSL3 (<https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety>) هم‌زمان باید مد نظر باشد. با توجه به توصیه سازمان جهانی بهداشت مبنی بر انجام کار در شرایط اختصاصی

(<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/laboratory-biosafety-novel>)

وجود سیستم کیفیت کارا در مجموعه تولیدی با پرسنل مجرب و آموزش دیده لازم است. فضای تولید باید ظرفیت فعالیت‌های مورد نظر متناسب با حجم تولید را دارا باشد. اعتبارسنجی سیستم‌های پشتیبانی (هواساز، آب‌ساز، سیستم فاضلاب) و برقراری سیستم پایش محیطی مناسب با شرایط کار برای تولید محصول مورد استفاده در انسان الزامی است. بررسی نقشه قبل از اقدام برای ساخت سایت به رفع عدم انطباق‌های احتمالی در بدو شروع عملیات، کمک شایانی می‌نماید. عملیات پرکنی و بسته‌بندی فراورده حاوی پروتئین خالص شده یا ویروس غیرفعال در خطوط مشترک منوط به رعایت اصول مندرج در ضابطه تولید داروهای شیمیایی و بیولوژیک در خطوط مشترک (ابلاغی ۹۹/۷/۱۵ سازمان غذا و دارو) بلامانع است. شرکت باید پرسنل کافی و آموزش دیده برای انجام فعالیت‌های تولید و کنترل داشته و به آزمایشگاه مجهز

و ابزارها و دستگاه‌های کنترل لازم دسترسی داشته باشد. در صورت انجام آزمون‌هایی که به کار با ویروس وحشی نیاز دارند، رعایت شرایط ایمنی آزمایشگاهی الزامی است.

۶- ارزیابی‌های پیش‌بالینی واکسن COVID-19

هدف از انجام مطالعات پیش‌بالینی یک واکسن، ارزیابی خصوصیات و ویژگی‌های مربوط به ایمنی‌زایی و بررسی سمیت آن از طریق انجام آزمایشات *in vitro* و *in vivo* است. مطالعات پیش‌بالینی در مدل‌های حیوانی ضمن کمک به شناسایی خطرات مرتبط با واکسن با هدف انتخاب میزان دوز مصرفی و همچنین نحوه تجویز فراورده تحقیقاتی در مطالعات بالینی انجام می‌شود. میزان داده‌های غیربالینی مورد نیاز قبل از استفاده واکسن برای اولین بار در انسان در قالب مطالعات بالینی انسانی بستگی به نوع و ویژگی‌های ساختاری واکسن و نیز داده‌های مربوط به واکسن‌های مشابه دارد.

داده‌های حاصل از مطالعات انجام شده در مدل‌های حیوانی با استفاده از برخی از واکسن‌های تولید شده علیه دیگر ویروس‌های خانواده کروناویروس شامل MERS-CoV و SARS-CoV، هر چند از نظر تئوری، موجب ایجاد نگرانی‌هایی در مورد بیماری تنفسی شدید Enhanced Respiratory Disease (ERD) و Antibody-Dependent Enhancement (ADE) مرتبط با واکسن COVID-19 شده است. در این مطالعات که متعاقب تزریق واکسن در مدل‌های حیوانی انجام شده است (challenge studies)، شواهدی از واکنش‌های ریوی ایمونوپاتولوژیک دیده شده است که از نظر واکنش‌های ایمنی شبیه بیماری تنفسی شدید ERD در نوزادان است؛ بنابراین، یک واکسن تحقیقاتی باید در مطالعات پیش‌بالینی با توجه به این عوارض ارزیابی شود. علاوه بر آن، در تمامی مطالعات پیش‌بالینی و بالینی، واکسن مورد مطالعه باید نماینده واکسنی باشد که در نهایت مورد استفاده مصرف‌کنندگان قرار خواهد گرفت. به تولیدکنندگان توصیه می‌شود، ضمن توجه به راهنمای مطالعات پیش‌بالینی اداره کل دارو، در خصوص نوع و وسعت انجام مطالعات حیوانی، موضوع را در جلسه بررسی برنامه توسعه واکسن در اداره کل دارو مطرح و مشاوره‌های لازم را قبل از شروع مطالعه از کارشناسان اداره بیولوژیک دریافت نمایند. همچنین راهنما و گایدلاین‌های بین‌المللی مرتبط با ارزیابی‌های پیش‌بالینی متناسب با استراتژی‌های مختلف واکسن از جمله موارد زیر باید مورد توجه پژوهشگران قرار بگیرد (فهرست جامع‌تری از این منابع به منظور سهولت انجام کار در پیوست ۳ راهنما آمده است):

- WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines
- EMA, Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines
- Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry

۱-۶- ارزیابی وضعیت پاسخ ایمنی واکسن در مدل‌های حیوانی

برای ارزیابی خصوصیات ایمونولوژیک واکسن تحقیقاتی COVID-19 باید مطالعات ایمونونیسیتیه فراورده در مدل‌های حیوانی مناسب (حساس به آنتی ژن واکسن COVID-19) و با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شود و جنبه‌های ایمونولوژیک که بناسست، اندازه‌گیری شوند، باید متناسب با ساختار واکسن و مکانیسم عمل مورد نظر باشد.

به طور کلی، این مطالعات باید شامل ارزیابی پاسخ‌های ایمنی هومورال، ایمنی سلولی و عملکردی به تناسب هر یک از آنتی ژن‌های ویروس COVID-19 باشند. به طور کلی، سنجش‌های مورد استفاده برای ارزیابی ایمونونیسیتیه باید متناسب با هدف مورد نظر و مکانیسم واکسن و ادجوانت مورد مطالعه باشند. توصیه می‌شود، انتخاب گونه مناسب حیوان آزمایشگاهی و کنترل‌های مناسب در طراحی مطالعات پیش بالینی با استفاده از منابع معتبر مد نظر قرار گیرد. برای بررسی مطالعات پیش بالینی، اطلاعات زیر باید در مستندات مربوطه در مازول ۴ پرونده CTD ارائه شود:

۱- طراحی مطالعه

اطلاعات مربوط به واکسن و ادجوانت، دوز مورد استفاده، مطالعات انتخاب دوز، انتخاب گونه‌ها (دو گونه چونده و یک گونه میمون رزوس) و جنس حیوان مورد استفاده، راه و زمان تزریق واکسن و یادآور، به تفکیک هر مطالعه ارائه شود.

۲- آزمون‌های ایمنی هومورال

- بررسی تولید آنتی‌بادی اختصاصی IgG و IgA ضد آنتی ژن‌های S و RBD بعد از تزریق واکسن و دوزهای یادآور و همچنین به منظور بررسی بلندمدت پاسخ آنتی‌بادی، بعد از دو تا سه ماه در موش اینبرد، یک گونه چونده و میمون رزوس)
- بررسی IgG1, IgG2a اختصاصی (موش اینبرد)

SARS-CoV-2 یا VSV-SARS-CoV-2 spike variant pseudovirus neutralisation assay
neutralisation assay (موش اینبرد، یک گونه چونده و میمون رزوس)

۳- آزمون‌های ایمنی سلولی

- نسبت لنفوسیت CD8/CD4 (موش اینبرد، یک گونه چونده و میمون رزوس)
- بررسی تکثیر اختصاصی لنفوسیت‌ها در حضور آنتی ژن ویروسی (موش اینبرد، یک گونه چونده و میمون رزوس)
- بررسی سلول‌های T Cells + CD8 از نظر فنوتیپ و عملکرد اختصاصی (موش اینبرد)
- بررسی پروفایل سایتوکاینی (IL-12, IL-2, IL-6, IFN- γ , -4TNF- α) (موش اینبرد)

۲-۶- مطالعات سم‌شناختی (توکسیکولوژیک)

برای یک محصول کاملاً جدید که به عنوان واکسن COVID-19 کاندید شده است و هیچ گونه اطلاعات غیربالینی و بالینی قبلی در مورد آن در دسترس نیست، انجام مطالعات حیوانی قبل از شروع فاز ۱ مطالعات بالینی یک الزام به شمار می‌رود. این مطالعات باید در حدی باشد که اثرات سمی احتمالی واکسن را شناسایی و مشخص کند تا محقق به این نتیجه برسد که واکسن برای ورود به تحقیقات بالینی به حد کافی ایمن است. در صورت تشخیص ضرورت انجام مطالعات حیوانی تکمیلی توسط کمیته ارزیابی‌کننده، این مطالعات ممکن است، قبل یا هم‌زمان با انجام مطالعات بالینی انجام شود. در انجام مطالعات حیوانی رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی در جمهوری اسلامی ایران و اصول GLP الزامی است و مستندات مربوطه باید همراه اطلاعات مربوط به منبع تهیه حیوان، گونه حیوان مورد نظر، شرایط نگهداری و سلامت حیوان ارائه شود.

اگر ساختار واکسن ماهیت جدیدی داشته باشد و داده‌های توزیع بیولوژیکی موجود در فناوری پلتفرم جدید وجود نداشته باشد، انجام مطالعات توزیع زیستی در یک گونه حیوانی را باید در نظر داشت. این مطالعات در صورت وجود احتمال تغییر در عفونت و تروپیسیم بافتی یا استفاده از روش جدید تجویز و فرمولاسیون باید انجام شوند.

پارامترهایی که در طراحی مطالعات حیوانی سمیت باید مد نظر قرار گیرد به گونه، نژاد حیوان، دوز و برنامه درمان، راه مصرف واکسن و زمان‌های بررسی نقاط پایانی (به عنوان مثال زمان نمونه‌گیری برای شیمی بالینی، ارزیابی آنتی‌بادی و نکروپسی) بستگی دارد.

اثرات سمیت بالقوه محصول باید در ارتباط با ارگان هدف، دوز، راه یا راه‌های تماس با بدن، مدت و تواتر تماس و احتمال برگشت‌پذیری ارزیابی شود. سمیت فرمولاسیون واکسن باید در یک مطالعه مجزا و اختصاصی یا در مطالعات بی‌ضرری که نقاط پایانی سمیت در آن مطالعه تعریف شده باشد، بررسی شود. مطالعه سمیت باید تحمل موضعی (اثرات ماکروسکوپی و میکروسکوپی بر ناحیه تزریق) را نیز بررسی کند.

استراتژی‌های ارزیابی‌های غیر کلینیکی مرتبط با ایمنی و بی‌خطر بودن واکسن		
Study type	Purpose	Comment
Single-dose toxicity	To determine the acute effects after vaccination by examining general parameters (mortality, clinical signs, body weight, food consumption)	These acute evaluations are often incorporated within repeat-dose toxicity studies, and separate single-dose toxicity studies do not need to be performed
Repeat-dose toxicity	To determine the effects of repeated administration of the vaccine in animals	This is typically the pivotal toxicology study that is performed prior to clinical trials
Local tolerance	To determine the potential irritation at the injection site	To reduce animal use, a local tolerance evaluation can be incorporated within the repeat-dose toxicity study
Safety pharmacology	To evaluate the potential for undesirable effects on the cardiovascular, respiratory, and central nervous systems	Separate safety pharmacology studies are generally not performed for vaccines [1], and endpoints are incorporated in the repeat-dose toxicity study instead
Developmental and reproductive toxicity studies	To examine potential effects on fertility, fetal development, and postnatal development of the offspring	Required for vaccines that will be indicated for women of childbearing potential [18]
Biodistribution studies	To examine tissue distribution following administration	Performed for nucleic acid and viral vector based vaccines

۳-۶- بررسی سمیت در مطالعه پیش‌بالینی

در مطالعه غیر بالینی بررسی سمیت، حداقل دو گونه حیوان (یک گونه حساس و میمون رزوس) مورد استفاده قرار می‌گیرد. ترجیحاً گونه انتخاب شده باید به میکروارگانیسم بیماری‌زا یا سم بیماری‌زا حساس باشد. حداقل تعداد حیوان مورد بررسی باید متناسب با گونه‌ی گونه و غیر گونه و نوع بررسی توکسیکولوژیک باشد. دوز مورد استفاده در مطالعه سمیت در مدل حیوانی در صورت امکان بالاترین دوزی (به معنی واقعی) است که در مطالعات بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در چنین مواقعی متناسب با حیوان مورد استفاده حجم کلی را می‌توان در بیش از یک محل تجویز نمود. تعداد دوز تجویزی به حیوانات تحت آزمون باید یک دوز بیشتر از تعداد دوز مورد نظر در انسان باشد.

برای شبیه‌سازی بهتر مصرف بالینی، دوزهای واکسن باید در فواصل زمانی مشخص تجویز شود (نه اینکه بر پایه دوز روزانه باشد). فواصل زمانی مورد استفاده در مطالعه سمیت ممکن است، کوتاه‌تر از مطالعه

بالینی انسانی باشد. همچنین راه تجویز فراورده در مطالعات حیوانی باید مشابه راه تجویز در مطالعه بالینی باشد. ارزیابی‌های معمول در مطالعات غیربالینی شامل مشاهده روزانه و وزن هفتگی و مصرف غذا و آنالیزهای بیوشیمیایی و فاکتورهای التهابی سرم است. در مطالعات سمیت بررسی هیستوپاتولوژی کامل اعضای لنفاوی و ارگان‌های حیاتی بدن مانند ریه، قلب، کلیه، کبد و مغز از نظر واکنش‌های ازدیاد حساسیت و ارتشاح سلولی و آسیب بافتی نیز باید مورد ارزیابی قرار گیرد. همچنین تأثیر آنتی‌ژن یا ادجوانت واکسن در ناحیه اطراف بافت محل تزریق و در مواضعی که ناخواسته در معرض واکسن قرار می‌گیرند (مانند تماس چشمی با آنروسل هنگام تجویز) باید بررسی شود. بررسی‌های تکمیلی سمیت حسب مورد و به ویژه در مورد واکسن‌های دارای ادجوانت باید انجام شود. در صورت استفاده از یک ادجوانت یا افزودنی جدید لازم است، اثرات ایمونونویسیته و توکسیسیته آن‌ها در ترکیب با واکسن و به‌تنهایی ارزیابی گردد.

۷- ارزیابی‌های بالینی واکسن COVID-19

اولین قدم در ارزیابی‌های بالینی تدوین برنامه کارآزمایی‌های بالینی (clinical studies program, CSP) است که باید به عنوان بخشی از برنامه تحقیق و توسعه واکسن و همراه مستندات اولیه تشکیل CTD واکسن به اداره کل دارو ارائه شود. این برنامه خلاصه‌ای از پیش‌بینی‌های انجام شده توسط سازنده است که مراحل مختلف انجام مطالعات بالینی واکسن را از فاز ۱ تا مرحله ورود به بازار و نیز پس از ورود واکسن به بازار در بر می‌گیرد. حداقل اطلاعات لازم در مستند برنامه مطالعات بالینی واکسن شامل عنوان مطالعه، اهداف و پیامدها، جمعیت مورد مطالعه، نام و مشخصات مجری اصلی، سایت انجام مطالعات و زمان‌بندی در نظر گرفته شده برای هر یک از مراحل انجام کارآزمایی‌های بالینی است.

۷-۱- الزامات رگولاتوری انجام کارآزمایی‌های بالینی

تولیدکنندگان واکسن‌های تحقیقاتی باید برنامه کارآزمایی‌های بالینی (CSP) فراورده مورد نظر را قبل از شروع مطالعه از نظر نوع طراحی با اداره کل دارو نهایی کنند. انجام مطالعات بالینی در کشور بر اساس استانداردهای Iran GCP و دستورالعمل‌ها و راهنمای مربوطه و همچنین دستورالعمل‌ها و راهنماهای کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی انجام می‌شود. تولیدکننده اسپانسر باید نسبت به اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA) از اداره کل دارو اقدام و هر گونه تغییر در پروتکل مطالعه را قبل از اجرا به طور رسمی به اداره کل دارو منعکس نماید.

فرایند اخذ مجوز انجام مطالعات بالینی (CTA) به تفصیل در راهنمای اختصاصی مربوطه آمده است (<https://www.fda.gov.ir>). در عین حال، ضمن توصیه مجریان کارآزمایی (اسپانسر و تیم مطالعه) به مطالعه راهنمای مذکور موارد زیر مورد تأکید قرار می‌گیرند:

(۱) پروتکل مطالعه بالینی باید توسط شرکت دارویی همراه سایر مستندات لازم به اداره مطالعات بالینی ارائه شود (پیوست ۴).

(۲) اداره مطالعات بالینی پس از ارزیابی‌های لازم و تأیید پروتکل در کمیته اختصاصی پیش‌بینی شده بدین منظور متشکل از محققین مستقل و نماینده کمیته ملی اخلاق در کمیته مطالعات بالینی، پروتکل مورد تأیید خود را برای دریافت تأییدیه اخلاقی به کمیته ملی اخلاق در پژوهش ارسال می‌کند.

(۳) کمیته ملی اخلاق در پژوهش در صورت تأیید پروتکل کد اخلاق را صادر می‌کند و هم‌زمان یک نفر ناظر اختصاصی برای نظارت بر روند مطالعه به کمیته مطالعات بالینی سازمان غذا و دارو معرفی می‌کند.

(۴) سازمان غذا و دارو پس از ثبت مجوز اخلاق در سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی (<https://ethics.research.ac.ir>) و اطمینان از کامل بودن مستندات لازم نسبت به صدور CTA اقدام می‌کند.

(۵) کلیه مراحل فوق برای هر یک از فازهای کارآزمایی بالینی به صورت جداگانه انجام می‌شود.
(۶) در تمامی کارآزمایی‌های بالینی واکسن COVID-19 پیش‌بینی کمیته ایمنی و پایش داده‌ها (DSMB) الزامی است. کمیته DSMB به پیشنهاد اسپانسر تشکیل و همراه ترکیب اعضا، شرح وظایف دقیق، تواتر برگزاری جلسات و نحوه اجرایی شدن تصمیمات اخذ شده باید به تفصیل در پروتکل مطالعه درج شود. حضور نماینده کمیته ملی اخلاق و نماینده اداره مطالعات بالینی و مراقبت‌های دارویی در جلسات کمیته DSMB ضروری است.

(۷) اسپانسر مطالعه موظف است، گزارشات میانی و نهایی مطالعه بالینی را بر اساس راهنماهای مربوطه که از طریق سایت سازمان غذا و دارو (<https://www.fda.gov.ir>) قابل دسترسی است، به اداره کل دارو ارسال نماید. زمان ارائه گزارش میانی باید در پروتکل مصوب به وضوح قید شده باشد. گزارش میانی باید داده‌های بالینی و نتایج آنالیز آماری ۵۰٪ از بیماران را پس از اتمام دوره پیگیری پوشش دهد. این گزارشات توسط اداره مطالعات بالینی با فرایندهای پیش‌بینی شده ارزیابی و جمع‌بندی نهایی برای طی مراحل بعدی به کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک ارسال می‌شود.

۷-۲- طراحی کارآزمایی‌های بالینی واکسن COVID-19

طراحی مطالعات بالینی واکسن با توجه به کیفیت، نتایج و داده‌های به دست آمده از مطالعات پیش‌بالینی حیوانی ممکن است، به شکل جداگانه یا ادغام یافته (فاز ۱ و ۲ یا فاز ۲ و ۳) انجام شود. مطالعات بالینی واکسن به طور معمول به شکل پلاسبو - کنترل طراحی می‌شود. اگرچه با توجه به اینکه بر اساس پیش‌بینی‌های

انجام شده در وزارت متبوع در خصوص تأمین واکسن COVID-19 امکان دسترسی به واکسن از کشورهای دیگری وجود دارد، طراحی Adaptive در کارآزمایی بالینی واکسن COVID-19 نیز باید مد نظر قرار گیرد. در طراحی Adaptive امکان جایگزینی واکسن کووید تأیید شده دیگر با بازوی پلاسبو وجود خواهد داشت که در این صورت باید ملاحظات مرتبط با نحوه آنالیز آماری داده‌های جمع‌آوری مورد توجه قرار گیرد. در هر حال، آزمایشات انسانی مطالعات واکسن با کارآزمایی بالینی «فاز یک» آغاز می‌شود. در مطالعات واکسن کووید انتظار داریم که این مطالعات روی «چند ده» داوطلب سالم در یک بازه زمانی چند هفته‌ای انجام شود. در مطالعات فاز یک، هدف اصلی پژوهشگران اطمینان از ایمنی واکسن پژوهشی است. پس از اتمام موفقیت‌آمیز کارآزمایی بالینی «فاز یک» و تأیید گزارشات مربوطه توسط اداره کل دارو، مطالعات «فاز دو» کارآزمایی روی «چند صد» بیمار انجام می‌گردد. هدف انجام مطالعات بالینی فاز ۲ یافتن دوز مناسب واکسن همراه جمع‌آوری اطلاعات بیشتری در مورد ایمنی واکسن در کنار داده‌های ایمنی‌زایی، اثربخشی و ایمنونژنسیستی محصول است. در مطالعات بالینی واکسن COVID-19 این مرحله شاید نیازمند زمانی در حدود شش تا هشت ماه باشد.

در ادامه و در صورت موفقیت‌آمیز بودن مطالعات بالینی فاز یک و دو و تأیید گزارشات مربوطه توسط اداره کل دارو، کارآزمایی بالینی «فاز سه» روی جمعیت «چند هزار» نفری انجام خواهد شد. این مرحله که پس از اطمینان از ایمنی و انتخاب دوز بهینه و تعداد دفعات تجویز واکسن در مراحل قبل آغاز خواهد شد، حداقل شش تا دوازده ماه طول خواهد کشید. هدف اصلی در این بخش اطمینان از اثربخشی مورد انتظار بر اساس گایدلاین‌های بین‌المللی و کشوری است. در این مرحله و همراه تأیید گزارشات کارآزمایی بالینی فاز ۳ و طی سایر مراحل قانونی، واکسن تأیید شده مجوز ورود به بازار دارویی و استفاده محدود یا گسترده آن در گروه‌های تعیین شده جمعیتی را بر اساس سیاست‌های کشوری کسب خواهد نمود. ملاحظات کلی و الگوی پروتکل کارآزمایی‌های بالینی فاز ۱، ۲ و ۳ در پیوست ۵ آمده است.

۷-۳- جمعیت مورد مطالعه، معیارهای ورود و عدم ورود به کارآزمایی بالینی

هنگامی که داده‌های پیش‌بالینی قابل قبول در دسترس باشد، فاز ۱ مطالعات انسانی باید روی بزرگسالان سالم که ریسک ابتلا آن‌ها به نوع شدید بیماری COVID-19 پایین است، انجام شود. تا زمانی که داده‌های کافی در خصوص عوارض بالقوه واکسن وجود ندارد، به منظور کاهش خطر احتمالی بیماری تنفسی شدید ERD مرتبط با واکسن، باید شرکت‌کنندگان در معرض خطر بالاتر ابتلا به نوع شدید بیماری COVID-19 از مطالعات بالینی اولیه کنار گذاشته شوند.

به موازات افزایش میزان آگاهی در خصوص پاتوژن بیماری COVID-19 معیارهای عدم ورود به مطالعه نیز باید بر اساس آخرین اطلاعات موجود در خصوص عوامل خطر برای ابتلا به COVID-19 شدیدتر (مثل

چاقی، دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی، مشکلات سیستم ایمنی و ...) انتخاب شوند.

■ افراد رده سنی بالاتر (مثلاً بالای ۵۵ سال) در صورتی می‌توانند وارد مطالعه شوند که مبتلا به سایر بیماری‌هایی نباشند که موجب افزایش ریسک ابتلا به COVID-19 شدید می‌شود. پیش از ورود افراد این رده سنی به مطالعه، باید اطلاعات اولیه مربوط به بررسی ایمنی واکسن در افراد جوان‌تر (۷ روز پس از اولین دوز واکسن) بخصوص در مورد واکسن‌هایی که هیچ تجربه بالینی قبلی در خصوص آن‌ها وجود ندارد، در دست باشد.

■ در صورت امکان، افراد در معرض خطر بالای ابتلا به COVID-19 مانند کارکنان مراکز بهداشتی درمانی باید از مراحل اولیه مطالعات بالینی کنار گذاشته شوند.

تولیدکنندگان/اسپانسرهای مطالعات بالینی واکسن باید داده‌های اولیه بالینی مربوط به ایمنی و ایمنی‌زایی همه دوزها و هر یک از گروه‌های سنی (مثل رده سنی جوان‌تر در مقایسه با رده‌های سنی بالاتر) را به عنوان داده‌های پشتیبان برای انجام مطالعات بالینی با حضور شرکت‌کنندگان بیشتر (برای مثال صدها نفر) و شرکت‌کنندگان در معرض خطر بیشتر ابتلا به COVID-19 شدید جمع‌آوری و ارزیابی کنند.

■ داده‌های اولیه ایمنی‌زایی حاصل از مراحل ابتدایی مطالعات بالینی باید شامل پاسخ‌های ایمنی عملکردی (به عنوان مثال، آنتی‌بادی خنثی‌کننده در مقابل پاسخ کل آنتی‌بادی و تعادل Th1/ Th2) باشد.

■ داده‌های اضافی به منظور آگاهی بیشتر در خصوص ریسک بالقوه بیماری تنفسی شدید مرتبط با واکسن (در صورت موجود بودن) می‌تواند شامل ارزیابی اولیه پیامدهای بیماری COVID-19 در مطالعات بالینی اولیه و نتایج مطالعات پیش‌بالینی باشد که در آن‌ها مارکرهاى محافظت (protection) یا مارکهای هیستوپاتولوژیک بیماری تنفسی شدید مرتبط با واکسن به دنبال مطالعات چالش با ویروس کرونا ارزیابی شده است.

فاز پایانی مطالعات بالینی به منظور اثبات اثربخشی واکسن به حضور تعداد بالای شرکت‌کنندگان (هزاران نفر) از جمله افراد دچار بیماری‌های زمینه‌ای نیاز دارند تا بتوانند میزان محافظت واکسن در برابر نوع شدید بیماری COVID-19 را نشان دهند.

■ شروع فاز سوم مطالعات بالینی مستلزم تعیین مشخصات ایمنی و ایمنی‌زایی واکسن (در مطالعات انجام شده با حضور چند صد نفر و با استفاده از همه دوزها و رده‌های سنی) و تأیید ایمنی کلی، اثربخشی بالقوه و ریسک پایین بیماری تنفسی شدید مرتبط با واکسن است.

اگرچه اثبات ایمنی و اثربخشی واکسن در افراد بدون سابقه ابتلا به بیماری COVID-19 (naïve) اهمیت اساسی دارد اما ارزیابی ایمنی واکسن و پیامدهای تزریق واکسن COVID-19 در افراد با سابقه عفونت قبلی که ممکن است، بدون علامت باشند، نیز اهمیت دارد زیرا در عمل بعید به نظر می‌رسد که پس از ورود واکسن COVID-19 تأیید‌شده به بازار دارویی، مصرف‌کنندگان قبل از تزریق واکسن از نظر سابقه ابتلا

تحت غربالگری قرار گیرند؛ بنابراین، در مطالعات بالینی واکسن COVID-19 به غربالگری یا عدم ورود بیماران دارای سوابق یا شواهد آزمایشگاهی مبنی بر ابتلای قبلی به COVID-19 نیازی نیست. با این حال، افراد مبتلا به COVID-19 حاد (یا هر بیماری عفونی شدید دیگر) نباید وارد مطالعات واکسن COVID-19 شوند.

در عین حال، توصیه می‌شود که در تمامی مراحل مطالعات بالینی از جمعیت‌های متنوع استفاده شود. این موضوع به اطمینان از مؤثر بودن و ایمن بودن واکسن‌ها در جمعیت‌های مختلف کمک می‌کند.

■ استفاده از جمعیت‌هایی که بیشترین تأثیرپذیری را از COVID-19 داشته‌اند، به ویژه اقلیت‌های نژادی و قومی توصیه شده است.

■ ارزیابی ایمنی و اثربخشی واکسن در مراحل انتهایی مطالعات بالینی در بزرگسالان باید شامل تعداد کافی شرکت‌کنندگان مسن و افراد با بیماری‌های مختلف باشد.

■ توصیه می‌شود، تولیدکنندگان واکسن در ابتدای برنامه توسعه، داده‌هایی که ممکن است، به نفع حضور زنان باردار و زنانی که در سن باروری هستند (که به صورت فعال از بارداری اجتناب نمی‌کنند) در مطالعات بالینی قبل از صدور پروانه واکسن، مد نظر قرار دهند.

■ با توجه به اینکه ممکن است، اپیدمیولوژی و پاتوژن بیماری COVID-19 در کودکان متفاوت از بزرگسالان باشد، اهمیت دارد تولیدکنندگان واکسن در خصوص بررسی ایمنی و اثربخشی واکسن در کودکان با رعایت ملاحظات اخلاقی و پژوهشی این رده سنی در طراحی مطالعه و انتخاب پیامدهای مورد ارزیابی، برنامه‌ریزی کنند.

۷-۴- ملاحظات مربوط به اثربخشی واکسن COVID-19

تأیید قطعی بیماری COVID-19 با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی تأیید شده برای ویروس SARS-CoV-2 یک پیامد اولیه قابل قبول برای مطالعات سنجش کارایی واکسن COVID-19 است.

■ موارد حاد COVID-19 باید با آزمایشات ویروس‌شناسی (مانند RT-PCR) تأیید شوند.

■ ارزیابی و تأیید عفونت SARS-CoV-2 شامل عفونت‌های بدون علامت ممکن است، با استفاده از روش‌های ویروس‌شناسی یا روش‌های سرولوژیک ارزیابی شوند، مشروط بر اینکه کیت مورد استفاده در این روش‌ها فاقد آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های SARS-CoV-2 موجود در واکسن باشند.

استانداردسازی پیامدهای اثربخشی در مطالعات بالینی ممکن است، ارزیابی مقایسه‌ای واکسن‌ها را تسهیل کند، مشروط بر اینکه چنین مقایسه‌هایی به واسطه تفاوت‌های موجود در طراحی مطالعات یا جمعیت‌های مورد مطالعه مخدوش نشود. به همین منظور، توصیه می‌شود که عفونت SARS-CoV-2 تأیید شده با روش‌های ویروس‌شناسی، همراه یک یا چند مورد از علائم بالینی شامل تب یا لرز، سرفه یا کوتاهی نفس

یا سختی در تنفس، خستگی یا درد بدن، سردرد، از دست دادن اخیر بویایی یا چشایی، گلودرد، احتقان یا آبریزش بینی، تهوع یا استفراغ و اسهال به عنوان پیامد اولیه یا ثانویه مطالعه در نظر گرفته شود.

از آنجا که ممکن است که واکسن COVID-19 در پیشگیری از فرم شدید (severe) بیماری COVID-19 نسبت به فرم خفیف آن مؤثرتر باشد، تولیدکننده اسپانسر باید توان مطالعات اثربخشی را بر اساس ارزیابی فرضیه پیش‌بینی شده برای فرم شدید بیماری تعیین نماید. در هر صورت اگر فرم شدید بیماری COVID-19 به عنوان پیامد اولیه ارزیابی نشده باشد، این شاخص باید به عنوان پیامد ثانویه مطالعه ارزیابی شود.

همچنین توصیه می‌شود که فرم شدید بیماری COVID-19 به شکل عفونت SARS-CoV-2 تأیید شده با روش ویروس‌شناسی همراه یکی از علائم زیر تعریف شود:

- علائم حیاتی در حالت استراحت نشان‌دهنده بیماری شدید سیستمیک (سرعت تنفس بیشتر یا مساوی ۳۰ در دقیقه، ضربان قلب بیشتر یا مساوی ۱۲۵ در دقیقه، SpO2 کمتر یا مساوی ۹۳ در هوای اتاق در سطح دریا یا PaO2 / FiO2 کمتر از ۳۰۰ میلی متر جیوه)

- نارسایی تنفسی (نیاز به اکسیژن جریان بالا، تهویه غیر تهاجمی، تهویه مکانیکی یا ECMO)
- شواهد شوک (SBP کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه، DBP کمتر از ۶۰ میلی‌متر جیوه) یا نیاز به استفاده از داروهای گشادکننده عروق

- اختلال حاد عملکرد کلیوی، کبدی یا عصبی
- بستری شدن بیمار در ICU
- مرگ

چنانچه عفونت SARS-CoV-2 (علامت‌دار یا بدون علامت) به عنوان پیامد اولیه ارزیابی نشده باشد، باید به عنوان یک پیامد ثانویه ارزیابی شود. همچنین ممکن است، معیارهای تشخیصی بالا در جمعیت‌های خاص مثل کودکان و مبتلایان به بیماری‌های تنفسی به تغییر نیاز داشته باشد.

در هر حال با در نظر گرفتن توصیه‌های فوق پیامدهای مطالعه باید بر اساس نظر مجری مطالعه و همکاران ایشان تعیین و به طور واضح در بخش پیامدهای اثربخشی در پروتکل مطالعه بالینی اعلام شوند.

۷-۵- ملاحظات مربوط به ایمنی واکسن COVID-19

ارزیابی عمومی ایمنی واکسن COVID-19، نباید متفاوت با سایر واکسن‌های پیشگیری‌کننده از بیماری‌های عفونی باشد. به طور کلی علائم زیر به عنوان رخدادهای ایمنی منتسب به واکسن شناخته می‌شوند:

- رخدادهای موضعی مانند درد، قرمزی، تورم و کپهر در موضع تزریق
- تأثیر بر علائم حیاتی مانند تب، برادیکاردی، افزایش یا کاهش فشار خون و وضعیت تنفس
- رخدادهای سیستمیک مانند تهوع و استفراغ، اسهال، سردرد، خستگی، میالژی

- نتایج غیر معمول بر یافته‌های آزمایشگاهی و تأثیر بر پارامترهای سرم، هماتولوژی و ادرار بنابراین توصیه می‌شود که در تعیین پیامدهای ایمنی در کارآزمایی‌های بالینی واکسن COVID-19 مجموعه‌ای از رخدادهای فوق مورد استفاده قرار گیرد و از نظر تعاریف، میزان شدت و رتبه‌بندی (Grading) هر یک از موارد انتخاب شده منابع معتبر باید مورد توجه مجریان کارآزمایی‌های بالینی قرار گیرد. به‌طور کلی ارزیابی پیامدهای ایمنی در کلیه مراحل مطالعات بالینی باید شامل موارد زیر باشد:
- ارزیابی رخدادهای نامطلوب موضعی و سیستمیک تعیین شده در پروتکل مطالعه حداقل به مدت ۷ روز پس از هر واکسیناسیون در تعداد کافی از شرکت‌کنندگان در مطالعه برای توصیف واکنش‌زایی (شامل حداقل زیر مجموعه‌ای از شرکت‌کنندگان در فاز ۳ مطالعات اثربخشی)
 - ارزیابی سایر رخدادهای نامطلوب در همه شرکت‌کنندگان مطالعه حداقل به مدت ۲۱-۲۸ روز پس از هر واکسیناسیون
 - ارزیابی رخدادهای نامطلوب شدید در همه شرکت‌کنندگان در کارآزمایی برای حداقل ۶ ماه پس از اتمام همه نوبت‌های واکسیناسیون در مطالعه ضمن اینکه پایش ایمنی به مدت طولانی‌تر ممکن است، برای برخی از پلثفرم‌های تولید واکسن (به عنوان مثال، واکسن‌هایی که دارای ادجوانت‌های جدید هستند) موضوعیت داشته باشد. کلیه شرکت‌کنندگان در مطالعه که باردار هستند و تاریخ شروع بارداری آن‌ها قبل از واکسیناسیون یا در طی ۳۰ روز پس از واکسیناسیون بوده است، باید از نظر پیامدهای بارداری شامل سقط جنین، مرده‌زایی و ناهنجاری‌های مادرزادی پیگیری شوند.
 - مسئولیت ارزیابی کلیه رخدادهای ایمنی حین انجام کارآزمایی بالینی شامل رخدادهای نامطلوب (AEs)، رخدادهای نامطلوب شدید (SAEs)، رخدادهای نامطلوب غیرمنتظره مشکوک (SUSARs) و رخدادهای نامطلوب قابل پیش‌بینی (EADs) در هر مرحله به عهده کمیته DSMB آن مطالعه است. داده‌های ایمنی در مطالعات بالینی واکسن COVID-19 باید بر اساس برنامه پیش‌بینی شده در پروتکل مصوب کارآزمایی توسط کمیته DSMB از نظر نااهم خوانی پیامدهای بیماری COVID-19 در گروه واکسن مورد مطالعه و گروه کنترل بخصوص از نظر ابتلا به نوع شدید بیماری COVID-19 و شناسایی سیگنال ابتلا به بیماری تنفسی شدید (ERD) مرتبط با واکسن پایش شوند. در پروتکل مطالعات بالینی واکسن COVID-19 باید پیش‌بینی‌های لازم برای توقف مطالعه در صورت مشاهده سیگنال‌های احتمالی ERD مرتبط با واکسن انجام شده باشد.
 - اسپانسر/تولیدکننده واکسن باید گزارشات ایمنی حین انجام مطالعات بالینی را بر اساس راهنمای مربوطه به اداره کل دارو و کمیته ملی اخلاق گزارش نماید (<https://www.fda.gov.ir>).

۶-۷ ملاحظات و آنالیز آماری داده‌های کارآزمایی‌های بالینی واکسن COVID-19

برای اطمینان از مؤثر بودن استفاده از واکسن COVID-19 در سطح وسیع، برآورد نقطه‌ای (point estimate) برای پیامد اولیه اثربخشی یک کارآزمایی با گروه کنترل پلاسبو حداقل باید ۵۰٪ و حد پایین فاصله اطمینان اطراف برآورد نقطه‌ای اندازه اثر (پس از تطبیق α) بیشتر از ۳۰ درصد باشد. در هر یک از آنالیزهای میانی طراحی شده به منظور اندازه‌گیری زودتر اثربخشی واکسن باید از معیارهای یکسان آماری سنجش موفقیت در اندازه‌گیری پیامد استفاده شود. برای پیامد ثانویه اثربخشی حد پایین مساوی یا کمتر از ۳۰ درصد و بزرگ‌تر از صفر درصد می‌تواند از نظر آماری قابل قبول باشد به شرطی که آزمون فرضیه پیامد اولیه تأیید شده باشد.

■ برای مقایسه non-inferiority واکسن مورد مطالعه با یک واکسن COVID-19 دیگر که قبلاً مؤثر بودن آن اثبات شده است، معیار قابل قبول بودن از نظر آماری باید به گونه‌ای باشد که حد پایین فاصله اطمینان point estimate پیامد اولیه (پس از تطبیق α) بیشتر از ۱۰- درصد باشد.

■ برای هر واکسن مورد مطالعه باید روش‌های آماری مناسب به منظور کنترل خطای نوع ۱ در آزمون فرضیه چندین پیامد (multiple endpoints) یا آنالیزهای میانی اثربخشی انتخاب شوند.

■ مطالعات مراحل آخر باید شامل آنالیز میانی برای ارزیابی خطر بیماری تنفسی شدید ERD مرتبط واکسن و بررسی Futility باشد.

■ حجم نمونه مطالعه و زمان بندی آنالیز میانی باید بر اساس معیارهای اثربخشی پیامد اولیه و ثانویه، برآورد واقع‌بینانه و مبتنی بر داده از اثربخشی واکسن و میزان بروز COVID-19 در جمعیت و محلی که مطالعه در آن انجام خواهد شد، تعیین شود. در مواردی که آنالیز آماری هم‌ارزی (equivalency) پاسخ‌های ایمنی واکسن در انسان برای نشان دادن یکنواختی تولید (clinical lot-to-lot consistency trial) الزامی است، این بررسی می‌تواند هم‌زمان در طراحی یک مطالعه ارزیابی اثربخشی گنجانیده شود و به طراحی یک مطالعه جداگانه دیگر نیازی نیست.

۷-۷- مطالعات بالینی تکمیلی و ارزیابی‌های واکسن پس از ورود به بازار

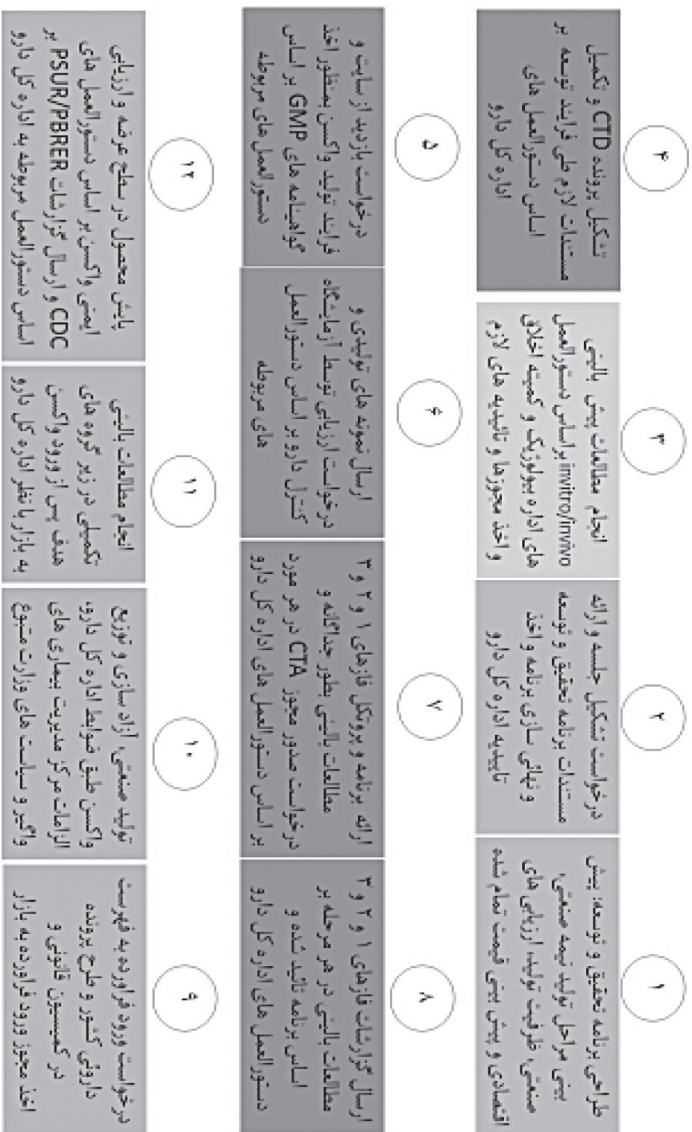
الف) مطالعات بالینی تکمیلی از آنجایی که جمعیت شرکت‌کننده در کارآزمایی‌های بالینی فاز ۱، ۲ و ۳ با ملاحظات فوق، اکثراً افراد بالغ و سالم و کمتر در معرض ابتلا به فرم‌های شدید بیماری کووید هستند، گرچه با پایان این کارآزمایی‌ها واکسن مورد نظر مجوز ورود به بازار را کسب و به‌طور عمومی در سطح جامعه توزیع خواهد شد، انجام مطالعات بالینی تکمیلی به‌صورت post market برای زیرگروه‌های مختلف جمعیتی متناسب با گروه مختلف سنی (گروه سنی اطفال، نوجوان، افراد سالمند)، وجود بیماری‌های خاص یا شرایط طبیعی ویژه (همانند بارداری، شیردهی و ...) ضروری است و باید توسط سازندگان واکسن مورد توجه قرار گیرد. علاوه بر آن، مطالعات بالینی تکمیلی ممکن است به منظور جمع‌آوری اطلاعات بیشتر در

مورد اثربخشی، فراهمی زیستی، ایمنوژنیستی و دیگر ویژگی‌های یک واکسن در جمعیت‌های خاص و گروه‌های مختلف جمعیتی انجام شوند. انجام مطالعات بالینی تکمیلی که در واقع مکمل کارآزمایی‌های بالینی premarket است، باید بر اساس فرایندهای موجود توسط اسپانسر درخواست و پس از اخذ مجوز CTA از اداره کل دارو به اجرا در آیند.

ب) پایش ایمنی فراورده پس از ورود به بازار و گزارشات PSUR/ PBRER واکسن COVID-19 از زمان اجرای کارآزمایی بالینی فاز ۱ و ایجاد اولین داده‌های ایمنی واکسن تحقیقاتی COVID-19، سازندگان واکسن باید نسبت به ایجاد بانک اطلاعاتی داده‌های ایمنی واکسن و بخش فارماکوویژلانس در شرکت مطابق با استانداردهای کشوری و بین‌المللی اقدام و نسبت به تکمیل آن در تمامی مراحل انجام کارآزمایی‌های بالینی premarket و مطالعات بالینی postmarket اقدام نمایند. مطالعات پایش ایمنی واکسن ممکن است، در قالب مطالعات بالینی مداخله‌ای یا غیر مداخله‌ای فاز IV، مطالعات مشاهده‌ای فعال یا غیرفعال، مطالعات کوهورت یا متاآنالیز و با هدف جمع‌آوری شواهد علمی بیشتر در خصوص یک یا چند عارضه مرتبط با ایمنی واکسن COVID-19 (مانند ERD) به اجرا در آیند.

علاوه بر آن، گزارشات دوره‌ای ایمنی PSUR / PBRER واکسن باید بر اساس دستورالعمل نحوه ارائه گزارشات دوره‌ای ایمنی داروها (<https://www.fda.gov.ir>) از سوی صاحب پروانه محصول به اداره کل دارو ارسال شود.

نقشه راه تولید کنندگان واکسن از مرحله تحقیق و توسعه تا مرحله ورود به بازار



۸- پیوست‌ها

پیوست ۱

فرم اطلاعات اولیه

فرم ارائه اطلاعات اولیه (در سربرگ شرکت تهیه و با مهر و امضا شرکت ارائه گردد)	
نام واکسن:	
اثر درمانی مد نظر:	
توضیح در مورد مواد مؤثر، شامل اجزا و فرمول شیمیایی ماده مؤثر:	
توضیح در مورد ترکیب مواد جانبی:	
توضیح در مورد مکانیسم اثر:	
توضیح در مورد عوارض جانبی و ایمنی واکسن:	
شواهد و مستندات علمی: ☐ دارد (مستندات پیوست شود) ☐ ندارد	
گزارش سوابق تحقیقات صورت گرفته در زمینه تولید (مستندات پیوست شود)	
آزمون‌های انجام شده توسط سازنده: ☐ مطالعه <i>in vitro</i> (مستندات پیوست شود) ☐ مطالعات حیوانی (<i>in vivo</i>) (مستندات پیوست شود) ☐ کارآزمایی بالینی (مستندات پیوست شود)	

پیوست ۲

چک‌لیست اطلاعات کیفی واکسن تحقیقاتی قبل از شروع مطالعه بالینی فاز ۱
اطلاعات مربوط به داده‌های تولید و کنترل برای آغاز فاز ۱ مطالعات بالینی و خلاصه گزارش سم‌شناختی بر اساس مطالعات تکمیل شده حیوانی پیش از شروع مطالعه روی انسان در قالب زیر باید ارائه شود:

محتوا و قالب مستندات برای واکسن تحقیقاتی جدید
۱. صفحه کاور (شامل نام، نشانی، اطلاعات حامی مالی، تاریخ درخواست، نام واکسن تحقیقاتی جدید، تعهدی مبنی بر عدم آغاز تحقیقات بالینی تا پیش از تایید اولیه، نام و سمت شخص مسئول پایش انجام و پیشرفت مطالعه بالینی). ۲. فهرست ۳. مقدمه و برنامه کلی تحقیق: شامل نام واکسن، دسته دارویی، ساختار شیمیایی (در صورت شناخته شده بودن)، فرمولاسیون شکل دارویی، راه تجویز، اهداف کلی و مدت برنامه‌ریزی شده برای کارآزمایی بالینی؛ در صورت موجود بودن، سوابق قبلی کاربرد دارو در انسان، اعلام کشورهایی که دارو قبلاً در آن‌ها مصرف شده یا از بازار دارویی یا در فاز تحقیقاتی جمع‌آوری شده است. خلاصه‌ای از اثرات فارماکولوژیک و سم‌شناسی دارو/واکسن در حیوانات و تا حد شناخته شده در انسان؛ خلاصه‌ای از فارماکوکینتیک و <i>biological disposition</i> در حیوانات و تا حد شناخته شده در انسان؛ خلاصه‌ای از ایمنی و اثربخشی در انسان با استناد به مطالعات بالینی قبلی؛ توصیف خطرات و عوارض جانبی احتمالی قابل پیش‌بینی بر اساس تجربه قبلی با دارو یا داروهای مرتبط. توصیف مختصر طرح تحقیقاتی شامل: (۱) دلیل انتخاب دارو/واکسن برای مطالعه، (۲) مورد مصرفی که قرار است، بررسی شود، (۳) مسیر کلی مطالعات، (۴) انواع کارآزمایی‌های بالینی که قرار است انجام شود، (۵) تعداد بیمارانی که تخمین زده می‌شود، وارد مطالعه شوند، (۶) هر نوع احتمال خطر جدی قابل پیش‌بینی بر پایه داده‌های سم‌شناسی حیوانی یا کارآزمایی‌های قبلی با این واکسن یا واکسن‌های مشابه در انسان.

۴. اطلاعات شیمی، تولید و کنترل (CMC)

شامل اطلاعات مربوط به شناسایی و تعیین هویت، کیفیت، خلوص و قدرت فراورده تحقیقاتی (میزان اطلاعاتی که لازم است ارائه شود بسته به فاز مطالعه بالینی، مدت دوره مطالعه و شکل دارو متفاوت خواهد بود).

Drug substance

- i. توصیف واکسن و ساختار آن
- ii. خواص شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیک ماده مؤثر، منشأ، دسته‌درمانی
- iii. نام و نشانی تولیدکننده
- iv. روش تولید ماده مؤثر، شامل فهرست واکنش‌گرها، حلال‌ها، کاتالیزورها و مراحل خلص سازی. فلودیاگرام کامل با ذکر جزئیات
- v. محدوده‌های قابل قبول و روش‌های آنالیز برای تعیین هویت، قدرت، کیفیت و خلوص ماده مؤثر. کپی گواهی آنالیز همراه داده‌های مرتبط (مانند طیف زیر قرمز، کروماتوگرام های HPLC برای اطمینان از سطح خلوص و میزان ناخالصی‌ها). معتبرسازی روش‌های آنالیز در مراحل اول نیاز نیست ولی در برخی موارد برای اطمینان از ایمنی در فاز ۱ ممکن است معتبرسازی لازم باشد.
- vi. اطلاعات لازم برای اطمینان از پایدار بودن دارو/واکسن در طی مطالعات سم‌شناختی و بالینی (توصیف مختصری از مطالعه پایداری انجام شده و روش‌های آزمایش)

Drug product

- i. فهرست تمام اجزای به‌کاررفته، چه مواردی که در فراورده نهایی هستند و چه آن‌هایی که باقی نمی‌مانند. برای مواد کمکی جدید^۱ اطلاعات بیشتری لازم است؛ گرید و کیفیت مواد کمکی (به عنوان مثال نوع فارماکوپه) ذکر شود.
- ii. ترکیب کمی
- iii. نام و نشانی تولیدکننده
- iv. روش تولید (شامل روش سترون‌سازی در صورت لزوم) و بسته‌بندی
- v. شرح بسته‌بندی
- vi. محدوده‌های قابل قبول و روش‌های آنالیز برای اطمینان از هویت، قدرت، کیفیت و خلوص محصول. برگ آنالیز سری ساختی که در مطالعات بالینی به کار خواهد رفت.
- vii. اطلاعات پایداری فراورده حین فاز سم‌شناختی و مطالعات بالینی (یعنی از تاریخ ساخت تا تاریخ آخرین تجویز)
- viii. توصیف مختصر مطالعه پایداری و روش‌های آزمایش. شرح ظرف پیشنهادی و شرایط نگهداری. توضیح راجع به چگونگی ارزیابی پایداری محصول در طی مطالعات بالینی

۵. اطلاعات فارماکولوژی و توکسیکولوژی

مطالعات حیوانی pivotal به منظور ارزیابی ایمنی واکسن به منظور انتخاب یک دوز آغازین ایمن در انسان، ردیابی اندام‌هایی که ممکن است، هدف سمیت واکسن قرار گیرند، تخمین حاشیه ایمن میان دوز بالینی و دوز سمی واکسن بر اساس راهنمای WHO و پیشگویی پارامترهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک انجام می‌شود. فارماکولوژی و توزیع واکسن (خلاصه‌ای در حد ۵ صفحه کافی است) شامل:

- توصیف اثرات فارماکولوژیک و مکانیسم اثر دارو/واکسن در حیوانات
- اطلاعات جذب - توزیع متابولیسم و دفع واکسن

توکسیکولوژی: خلاصه جامع شامل اثرات سم‌شناختی در حیوانات و در آزمایشات برون‌تن. بسته به ماهیت واکسن و فاز تحقیق، این خلاصه باید نتایج آزمایشات سمیت حاد، تحت حاد و مزمن، تأثیر واکسن، روی تولید مثل و جنین در حال رشد، سمیت مرتبط با راه تجویز یا شرایط مصرف دارو (مثلاً راه استنشاقی، جلدی، داخل چشمی ...) و هر مطالعه برون‌تن انجام شده برای ارزیابی سمیت دارو را دربرگیرد. لزومی به ارائه تک تک موارد نیست. ۱۲۰ روز پس از شروع مطالعات انسانی هر تغییری در خلاصه فوق ایجاد شده بود، باید در قالب یک مستند به‌روزرسانی شده اطلاع داده شود. این مستند ۱۰-۱۵ صفحه‌ای شامل موارد زیر است:

- i. خلاصه‌ای از طراحی کارآزمایی‌ها و هرگونه انحراف از آن. تاریخ انجام کارآزمایی‌ها.
- ii. نمایش سیستماتیک یافته‌های مطالعات سم‌شناختی حیوانی و توکسیکوکینتیک. فرمت این بخش از اطلاعات از زاویه «مرور سیستم‌ها» باشد (یعنی: CNS، قلبی عروقی، ریوی، گوارشی، کلیوی، کبدی، ادراری تناسلی، همتوپویتیک و ایمونولوژی و پوستی). اگر تأثیر واکسن روی سیستم خاصی از بدن بررسی نشده، این مورد باید مشخص و توضیح داده شود. یافته‌هایی که منطقی‌تر نشانه احتمالی خطر برای انسان باشد، باید مشخص و مطرح شود.
- iii. هویت و صلاحیت (qualification) افرادی که داده‌های مطالعات حیوانی را ارزیابی و بر بی‌خطری شروع مطالعات انسانی صحه گذارده‌اند.
- iv. محل انجام مطالعات حیوانی و محل نگهداری مستندات این مطالعات برای بازرسی احتمالی.
- v. اظهارنامه انجام مطالعات بر اساس GLP

توکسیکولوژی: جدول کلیه داده‌ها

توکسیکولوژی: گواهی GLP

پیوست ۳

راهنماهای مورد استفاده و پیشنهادی برای مطالعات پیش‌بالینی متناسب با نوع واکسن همراه لینک دانلود

Vaccine type	Regulatory agency	Guideline
All vaccines	World Health Organization (WHO) European Medicines Agency (EMA)	WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines
Prophylactic vaccines	Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan	Guideline for nonclinical studies of vaccines for preventing infectious diseases
DNA vaccines	United State Food and Drug Administration, China Food and Drug Administration (USFDA) WHO	Technical guidelines for preclinical research on preventive vaccines Guidance for industry, considerations for plasmid DNA vaccines for infectious disease indications Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines
Viral vector and cell-based vaccines	FDA EMA	Guidance for industry: guidance for human somatic cell therapy and gene therapy Guideline on quality, nonclinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products Points to consider on the manufacture and quality control of human somatic cell therapy medicinal products
Recombinant protein/peptide vaccines	FDA ICH	Points to consider in the production and testing of new drugs and biologicals produced by recombinant DNA technology Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals, Note: this guideline is more applicable for biological drugs, not vaccines
Adjuvants	EMA WHO	Guideline on adjuvants in vaccines for human use Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants
Combination vaccines	EMA	Note for guidance on pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines
Vaccines for women of child bearing potential	FDA	Guidance for industry: considerations for developmental toxicity studies for preventative and therapeutic vaccines for infectious disease indications
Therapeutic cancer vaccines	FDA	Draft guidance for industry: clinical considerations for therapeutic cancer vaccines

Cell substrates for viral vaccines	FDA	Characterization and qualification of cell substrates and other biological materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications
	WHO	Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks
	ICH	
		Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin

پیوست ۴

مستندات لازم برای صدور مجوز انجام کارآزمایی بالینی (CTA) مرتبط با واکسن COVID-19

مستندات زیر برای هر یک از فازهای ۱-۳ مطالعه بالینی باید به‌طور جداگانه به اداره کل دارو ارائه شوند:

- ۱- نامه رسمی اسپانسر مطالعه در خصوص ثبت و ارائه پروتکل مطالعه به اداره کل دارو.
- ۲- پروتکل نهایی مطالعه بالینی و خلاصه آن (synopsis)، (مهر و امضا شده توسط مجری، محققان همکار، اسپانسر و شرکت پژوهشی طرف قرارداد) به شکل فیزیکی (پرینت شده) و الکترونیک در فرمت pdf و word.
- ۳- فرم رضایت آگاهانه در فرمت word و pdf. این فرم در مراحل بعدی همراه پروتکل نهایی برای اخذ تأیید و اخذ اخلاق به کمیته ملی اخلاق ارسال می‌شود.
- ۴- ویرایش نهایی فرم CRF در فرمت pdf, word (در مطالعاتی که از فرم الکترونیکی CRF برای گردآوری داده‌ها استفاده می‌شود، ملاحظات و الزامات مربوطه باید بر اساس راهنمای تهیه فرم الکترونیکی ثبت اطلاعات آزمودنی (eCRF) مورد توجه قرار گیرد).
- ۵- رزومه (CV) محقق اصلی و تمامی محققان همکار مطالعه.
- ۶- گواهی معتبر شرکت محقق اصلی و همکاران در مرکز اتمامی مراکز انجام مطالعه در دوره‌های معتبر GCP مورد تأیید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل.
- ۷- گواهی GMP خط تولید یا هر مستندی که نشان‌دهنده تولید واکسن مورد مطالعه در شرایط GMP باشد (مانند مجوز ریلیز بچ بالینی، مستند تولید قراردادی با شرکتی که امکان تولید واکسن در شرایط GMP را داشته باشد و ...).
- ۸- بروشور محقق به‌روزرسانی شده برای هر فاز مطالعه بالینی (شامل خلاصه گزارش مطالعات in vitro، مطالعات حیوانی و مطالعات بالینی قبلی). این مستند باید در هر مرحله به‌روزرسانی شود.
- ۹- تصویر/عکس واضح از دارو/داروهای تحقیقاتی که در مطالعه استفاده می‌شود (گروه تست و کنترل برای مشخص شدن نحوه کورسازی حسب مورد).
- ۱۰- مشخصات کامل و دقیق واکسن مورد مطالعه (شکل دارویی، دوز، شماره سری ساخت، تاریخ انقضا و ... حسب مورد).
- ۱۱- فرم تکمیل شده اظهارنامه تقابل منافع توسط محقق اصلی و تمامی همکاران وی در مطالعه.
- ۱۲- بیمه‌نامه استاندارد آزمودنی‌های مطالعه صادره توسط یکی از شرکت‌های بیمه‌گذار معتبر در کشور.
- ۱۳- تأییدیه کمیته ملی اخلاق ثبت شده در سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی (<http://ethics.research.ac.ir>).
- ۱۴- کد ثبت مطالعه بالینی در پایگاه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (<https://www.irect.ir>).
- ۱۵- تصویر قرارداد بین اسپانسر (شرکت دارویی)/پشتیبان مالی طرح و محقق اصلی یا شخصیت حقوقی مربوطه.
- ۱۶- تصویر قرارداد بین اسپانسر (شرکت دارویی)/پشتیبان مالی طرح، مرکز تحقیقاتی یا محقق ذینفع با شخصیت حقوقی سازمان پژوهشی (CRO) یا ناظرین علمی و اجرایی مطالعه حسب مورد.
- ۱۷- تصویر قرارداد بین اسپانسر (شرکت دارویی)/پشتیبان مالی طرح، مرکز تحقیقاتی یا محقق ذینفع با شرکت ارائه دهنده خدمات فناوری اطلاعات (IT) حسب مورد.

پیوست ۵

ملاحظات کلی و الگوی پروتکل مطالعات بالینی واکسن COVID-19

الف) پروتکل کارآزمایی بالینی فاز ۱ واکسن COVID-19 ملاحظات کلی که در کارآزمایی بالینی فاز ۳ باید مورد توجه قرار گیرد، به شرح زیر است:	
شرکت کنندگان:	داوطلبان بالغ و سالم که در معرض کمترین خطرات تهدید کننده سلامتی در صورت ابتلا به بیماری کووید ۱۹ هستند.
حجم نمونه:	گروه‌های چند ده نفری
معیارهای ورود، عدم ورود و خروج از مطالعه:	بر اساس جمعیت مورد مطالعه و توضیحات ارائه شده در متن
گروه مقایسه:	به وجود گروه پلاسبو در کنار گروه‌های دیگر تحقیقاتی نیاز است.
دوز و دفعات واکسن:	باید در مطالعات پیش‌بالینی بی‌خطری آن به اثبات رسیده باشد.
مدت پیگیری:	حداقل یک ماه تا سه ماه
پیامد اولیه:	- مجموعه رخداد‌های پیش‌بینی شده به عنوان پیامدهای ایمنی (علائم موضعی، سیستمیک و پارامترهای آزمایشگاهی در بازه‌های زمانی مختلف مثلاً ۲۴، ۷۲ ساعت، ۷ روز، ۲۸ روز و ... بر اساس نظر مجریان مطالعه و توضیحات متن. - سایر گزارشات ایمنی پیش‌بینی نشده شامل رخداد‌های نامطلوب (AEs)، رخداد‌های نامطلوب شدید (SAEs)، رخداد‌های نامطلوب غیرمنتظره مشکوک (SUSARs). - سنجش تحمل‌پذیری/واکنش‌های موضعی تزریق
پیامد ثانویه:	- اندازه‌گیری سطح آنتی‌بادی اختصاصی واکسن، آنتی‌بادی خنثی کننده اختصاصی - Geometric Mean Titer, Seroconversion rate برای هر یک از آنتی‌بادی‌های اندازه‌گیری شده به ازای هر بار تلقیح واکسن - اندازه‌گیری پاسخ ایمنی سلولار در هر مرحله از تلقیح واکسن - سنجش دقیق ابتلا به بیماری کووید ۱۹ در تمامی مراحل انجام مطالعه بالینی
سایر	الزام به وجود کمیته مستقل Data and Safety Monitoring Board وجود دارد.
ب) پروتکل کارآزمایی بالینی فاز ۲ واکسن COVID-19 ملاحظات کلی که در کارآزمایی بالینی فاز ۲ باید مورد توجه قرار گیرد، به شرح زیر است:	
شرکت کنندگان:	داوطلبان بالغ و سالم که در معرض کمترین خطرات تهدید کننده سلامتی در صورت ابتلا به بیماری کووید ۱۹ هستند.
حجم نمونه:	گروه‌های چند صد نفری
معیارهای ورود، عدم ورود و خروج از مطالعه:	بر اساس جمعیت مورد مطالعه و توضیحات ارائه شده در متن
گروه مقایسه:	نیاز به وجود گروه پلاسبو در کنار گروه‌های دیگر تحقیقاتی (دوزهای مختلف واکسن) وجود دارد.
دوز و دفعات واکسن:	هدف مطالعه

مدت پیگیری:	حداقل شش ماه تا هشت ماه
پیامد اولیه:	- مجموعه رخدادهای پیش‌بینی‌شده به عنوان پیامدهای ایمنی (علائم موضعی، سیستمیک و پارامترهای آزمایشگاهی) بر اساس یافته‌های فاز ۱ و نظر مجریان مطالعه برای هر گروه تحقیقاتی (دوز واکسن) در بازه‌های زمانی مختلف مثلاً ۲۴، ۷۲ ساعت، ۷ روز، ۲۸ روز و ... - سنجش تحمل‌پذیری/واکنش‌های موضعی تزریق برای هر گروه تحقیقاتی (دوز واکسن)
پیامد ثانویه:	- اندازه‌گیری سطح آنتی‌بادی اختصاصی واکسن، آنتی‌بادی خنثی‌کننده اختصاصی - Geometric Mean Titer, Seroconversion rate برای هر یک از آنتی‌بادی‌های اندازه‌گیری شده به ازای هر بار تلقیح واکسن - اندازه‌گیری پاسخ ایمنی سلولار در هر مرحله از تلقیح واکسن - سنجش دقیق ابتلا به بیماری کووید ۱۹ در تمامی مراحل انجام مطالعه بالینی - سایر گزارشات ایمنی پیش‌بینی‌نشده شامل رخدادهای نامطلوب (AEs)، رخدادهای نامطلوب شدید (SAEs)، رخدادهای نامطلوب غیرمنتظره مشکوک (SUSARs)
سایر	الزام به وجود کمیته مستقل Data and Safety Monitoring Board وجود دارد.
ج) پروتکل کارآزمایی بالینی فاز ۳ واکسن COVID-19 ملاحظات که در کارآزمایی بالینی فاز ۳ باید مورد توجه قرار گیرد، به شرح زیر است:	
شرکت‌کنندگان:	- داوطلبان بالغ و سالم که در معرض کمترین خطرات تهدیدکننده سلامتی در صورت ابتلا به بیماری کووید ۱۹ هستند. - انجام مطالعه در گروه‌های خاص جمعیتی مانند کودکان و افراد مسن می‌تواند به عنوان زیرگروهی از مطالعه یا مطالعه‌ای مجزا پس از اطمینان از بی‌خطری واکسن در این گروه‌ها و تأیید اخلاقی انجام این مطالعات در نظر گرفته شود.
حجم نمونه:	گروه‌های چند هزار نفری
معیارهای ورود، عدم ورود و خروج از مطالعه:	بر اساس جمعیت مورد مطالعه و توضیحات ارائه شده در متن
گروه مقایسه:	نیاز به وجود گروه پلاسبو در کنار گروه‌های دیگر تحقیقاتی وجود دارد.
دوز و دفعات واکسن:	هدف مطالعه
مدت پیگیری:	حداقل شش ماه تا دوازده ماه
پیامد اولیه:	- درصد داوطلبان مبتلا شده به بیماری COVID-19 در طی دوره پیگیری مطالعه بالینی تأیید شده توسط تست مولکولی - درصد بروز SAEs

• اندازه‌گیری سطح آنتی بادی اختصاصی واکسن، آنتی بادی خنثی‌کننده اختصاصی • Geometric Mean Titer , Seroconversion rate برای هر یک از آنتی بادی‌های اندازه‌گیری شده به ازای هر بار تلقیح واکسن • اندازه‌گیری پاسخ ایمنی سلولار در هر مرحله از تلقیح واکسن استفاده شود • درصد داوطلبان مبتلا شده به بیماری (مرگ، شدید، متوسط، خفیف) COVID-19 در طی دوره پیگیری مطالعه بالینی تأیید شده توسط تست مولکولی • مجموعه رخدادهای پیش‌بینی شده به عنوان پیامدهای ایمنی (علائم موضعی، سیستمیک و پارامترهای آزمایشگاهی) بر اساس یافته‌های فاز ۱ و نظر مجریان مطالعه برای هر گروه تحقیقاتی (دوز واکسن) در بازه‌های زمانی مختلف مثلاً ۲۴، ۷۲ ساعت، ۷ روز، ۲۸ روز و ... • سایر گزارشات ایمنی پیش‌بینی نشده شامل رخدادهای نامطلوب (AEs)، رخدادهای نامطلوب شدید (SAEs)، رخدادهای نامطلوب غیرمنتظره مشکوک (SUSARs) • سنجش تحمل‌پذیری / واکنش‌های موضعی تزریق	پیامد ثانویه:
الزام به وجود کمیته مستقل Data and Safety Monitoring Board وجود دارد.	سایر
د) پروتکل کارآزمایی‌های بالینی تکمیلی واکسن COVID-19 پس از ورود محصول به بازار به‌طور کلی ملاحظات کلی که در مطالعات بالینی تکمیلی مورد توجه قرار می‌گیرد، به شرح زیر است:	
گروه‌های مختلف داوطلبان	شرکت‌کنندگان:
گروه‌های چند ده هزار نفری	حجم نمونه:
ضرورت وجود یا عدم وجود گروه مقایسه باید قبل از تدوین پروتکل و انجام مطالعه با اداره کل دارو هماهنگ شود.	گروه مقایسه:
مانند کارآزمایی بالینی فاز ۳	دوز و دفعات واکسن:
چندین سال	مدت پیگیری:
مانند کارآزمایی بالینی فاز ۳	پیامد اولیه:
مانند کارآزمایی بالینی فاز ۳	پیامد ثانویه:
الزام به وجود کمیته مستقل Data and Safety Monitoring Board وجود دارد.	سایر

بخش چهارم

اسناد مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی

راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی

مرجع تصویب: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۹



پیشگفتار

استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی، نقشی مهم در توسعه دانش بشر داشته و در حقیقت، با پیشرفت‌های صورت گرفته در به‌کارگیری روش‌های جایگزین، استفاده از این حیوانات هنوز موضوعی اجتناب‌ناپذیر است. امروزه اثبات شده است که اغلب گونه‌های حیوانی مورد استفاده در امور علمی، سیستم عصبی بسیار تکامل یافته و قابلیت‌های حسی و ادراکی وسیعی دارند؛ با این حال، این حیوانات بدون خواست خود، در بسیاری از پروژه‌های علمی، به تحمل حالاتی رنج‌آور، نظیر درد، دیسترس، اضطراب، ناامیدی، اندوه و افسردگی مجبور می‌شوند؛ ضمن اینکه، حیوانات مذکور، به‌عنوان آزمودنی، هرگز از فواید امور علمی صورت گرفته بهره‌مند نمی‌شوند و در اغلب موارد نیز در پایان کار کشته می‌شوند. این در حالی است که انسانیت، عقل و شرع، چنین حکم می‌کند که ناتوانی موجودی زنده در مطالبه رفاه خود، نمی‌تواند دلیلی برای محدود کردن رفاه و ایجاد درد و آسیب به او محسوب شود. بر ضرورت رعایت حال حیوانات در مستندات دینی تأکید شده است و در فرهنگ اصیل ایرانی نیز مهربانی و رعایت انصاف در تعامل با حیوانات، سابقه‌ای هزاران ساله دارد. از دیدگاه علمی هم دانش امروز بشر اثبات کرده که رعایت نکردن اصول اخلاقی در کار با حیوانات آزمایشگاهی، به طرز چشمگیری موجب مخدوش شدن نتایج به‌دست آمده شده و به تحریف حقایق علمی و تضییع منابع مالی، زمان و انرژی نیروی علمی انجامیده است. از بُعد قوانین بین‌المللی نیز در دهه‌های اخیر، موضوع رعایت حقوق و رفاه حیوانات مورد استفاده در امور علمی، اهمیتی فوق‌العاده یافته است؛ به‌نحوی که آینده حرفه‌ای افراد حقیقی و حقوقی را مستقیماً تحت تأثیر قرار داده و در حقیقت، امروزه هیچ فردی نسبت به این موضوع مصونیت ندارد.

معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی با عنایت به ملاحظات فوق و با استفاده از منابع معتبر داخلی و بین‌المللی و نظرات متخصصان داخلی، «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی» را تهیه و بدین وسیله ابلاغ کرده است. با توجه به اینکه پژوهش‌های زیست‌پزشکی مشتمل بر استفاده از حیوانات، مشمول مفاد «دستورالعمل تشکیل، سطح‌بندی و شرح وظایف کارگروه/کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی» است، اصل آثار و نتایج پژوهش‌های زیست‌پزشکی مشتمل بر استفاده از حیوانات که طرح‌نامه آن‌ها مصوب کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی نباشد، صرف نظر از عواقب و ضمانت‌های اداری و حقوقی، بی‌اعتبار است و امکان استناد و انتشار آن‌ها وجود نخواهد داشت.

به مفاد راهنمای حاضر باید به‌صورت کامل توجه و از هیچ یک از جملات آن، نباید بدون در نظر گرفتن سایر جملات مرتبط استفاده شود. در مورد روش‌های لازم برای اجرای مفاد این راهنما، لازم است تا به منابع معتبر و به‌روز علمی مراجعه شود. در راهنمای پیش رو، هر یک از کدهای اخلاقی، شماره مخصوص به خود را دارند و همه شماره‌ها از سمت چپ خوانده می‌شوند. تقدم و تأخر کدهای این راهنما، بر اساس اهمیت آن‌ها

نبوده است و همه ارزشی یکسان دارند.

همه اصول طرح شده در این راهنما، درباره حیوانات دچار تغییرات ژنتیکی نیز باید اعمال شود. در آینده، ضمیمه ویژه مربوط به استفاده از حیوانات دچار تغییر ژنتیکی، به دستورالعمل حاضر پیوست خواهد شد اما با توجه به حساسیت‌های ویژه در کار با حیوانات مذکور، لازم است تا زمان الحاق این ضمیمه، ملاحظات ویژه مربوط به این حیوانات، بر اساس منابع علمی معتبر و به‌روز، در طرح‌نامه‌های مربوطه مد نظر قرار داده شود. ضمناً راهنمای حاضر، شامل «اقدامات دام‌پروری که فاقد مداخله/مداخلات پژوهشی است» و «اقدامات دامپزشکی بالینی که فاقد مداخله/مداخلات پژوهشی است»، نیست.

راهنمای پیش رو، ضمن تأکید بر حفظ اخلاق و مسئولیت‌های انسانی و التزام به رعایت قوانین کار با حیوانات آزمایشگاهی، ناظر بر کسب نتایج موثق از اقدامات علمی انجام شده روی حیوانات آزمایشگاهی است. بدین منظور، دستورالعمل حاضر، به بیان کلیات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی پرداخته و تا حد امکان، از ورود به جزئیات پرهیز کرده است لذا مخاطبان این مجموعه، در مورد جزئیات تکنیکی، موظف هستند، به منابع معتبر و به‌روز علمی مراجعه کنند. همه آنچه در این راهنما و تمامی پیوست‌های آن مطرح شده است، مربوط به همه گونه‌های حیوانات است؛ مگر اینکه، استثنائاً در جایی، آشکارا به غیر آن اشاره شده باشد. در تهیه این راهنما، به کدهای قبلی کار با حیوانات آزمایشگاهی در کشور توجه شده و ضمن انجام مطالعات تطبیقی و استفاده از منابع داخلی و خارجی و کدهای اخلاقی بین‌المللی، از نظرات تخصصی صاحب‌نظران علمی و مذهبی، پژوهشگران، حقوق‌دانان و متخصصان اخلاق پزشکی کشور نیز استفاده شده است.

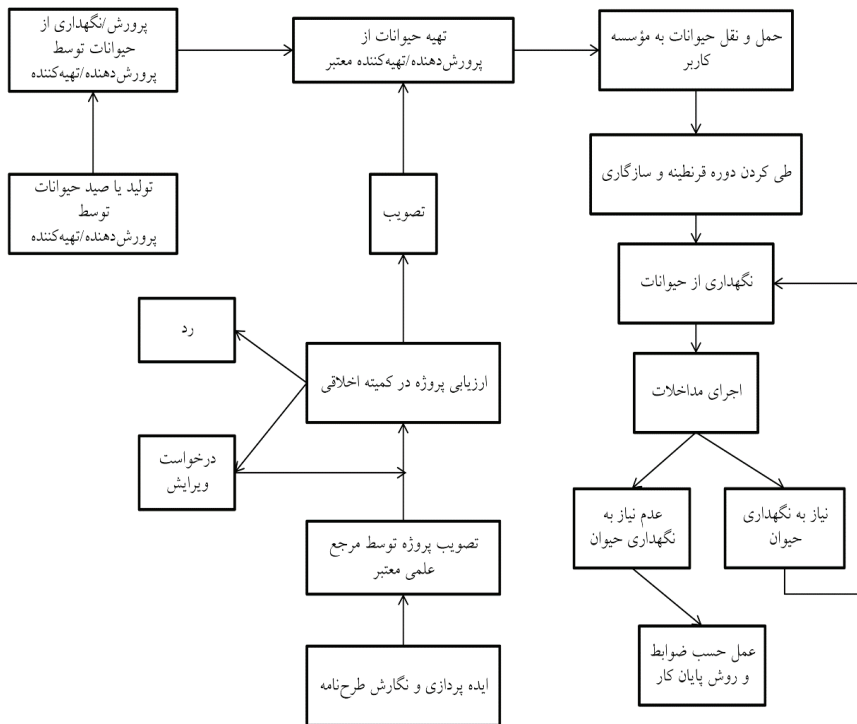
مخاطبان راهنمای حاضر، همه افرادی هستند که به هر نحو، در کار با حیوانات آزمایشگاهی دخیل اند؛ چه این موضوع منافع مادی یا معنوی برای ایشان داشته باشد و چه فاقد چنین منفعی باشد. ایشان باید از مطالب این راهنما و دیگر اسناد مرتبط با آن، استفاده کنند و چنانچه در استنباط یا اجرای هر بخش از راهنما، شک و شبهه‌ای وجود داشت، موضوع را از کارگروه/کمیته اخلاق ذی‌ربط استعلام کنند و تا زمان اعلام نظر این کارگروه/کمیته، بر اساس اصول مندرج در منابع معتبر و به‌روز، اقدامات لازم را برای حفظ حقوق و رفاه حیوانات و جلوگیری از درد و رنج آن‌ها انجام دهند. اگر فرد دخیل در کار با حیوانات آزمایشگاهی، به هر دلیل، به راهنمای حاضر دسترسی نداشته یا به استفاده از مطالب آن قادر نباشد، باید مجری مسئول، مقررات مربوط را برای او توضیح دهد. مراحل انجام یک پروژه بر اساس ضوابط راهنما، در «شکل شماره ۱» آورده شده است. راهنمای پیش رو، شامل تعاریف و دو فصل است که به‌صورت خلاصه در ذیل ارائه شده‌اند:

تعاریف: این قسمت، دربرگیرنده معنا و مفهوم اصطلاحات به‌کاررفته در راهنماست.

فصل اول (مسئولیت‌های افراد حقیقی و حقوقی): این فصل، حاوی اصول اساسی کار با حیوانات آزمایشگاهی است. در این فصل، ابتدا مقررات عمومی مربوط به رفاه حیوانات آزمایشگاهی در پروژه‌ها،

تبیین و سپس مقررات ویژه مربوط به مؤسسات، کمیته‌های اخلاق، کاربران و نیروهای مراقبت از حیوانات، به فراخور موقعیت افراد حقیقی/حقوقی، به تفکیک ارائه شده است. در این فصل، اصول طراحی پروژه‌ها، نحوه اخذ مجوز از کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، محل و نحوه اجرای پروژه‌ها، حفاظت از سلامت کارکنان و حیوانات آزمایشگاهی در طی اجرای پروژه، نحوه اطمینان از حفظ رفاه حیوانات، ثبت و نگهداری اطلاعات مربوط به حیوانات و پروژه‌ها، ساختار استاندارد اماکن نگهداری و کار با حیوانات، نحوه عملکرد سطوح مختلف کارگروه/کمیته‌های اخلاقی در مورد پروژه‌های مربوط به حیوانات آزمایشگاهی و اصول آموزش افراد، ارائه شده است. تفکیک مقررات، بر اساس موقعیت افراد، صرفاً به منظور تسهیل در دسترسی آن‌ها به مقررات ویژه، حسب موقعیتشان بوده است اما در موارد لزوم، هر یک از افراد حقیقی/حقوقی باید به مقررات سایر فصل‌های راهنما نیز توجه و آن‌ها را اجرا کنند.

فصل دوم (اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی): در این فصل، مراحل مختلف کار با حیوانات آزمایشگاهی در پروژه‌ها، بررسی و مقررات مربوط به منشأ و نحوه تهیه حیوانات مورد استفاده در مداخلات، حمل و نقل حیوانات، نگهداری از حیوانات، اصول استفاده از حیوانات در مداخلات و معیارها و روش‌های پایان کار با حیوانات، تبیین شده است. با توجه به ماهیت تهاجمی مداخلات جراحی و نیز، حساسیت موضوع بیهوشی/بی‌حسی در جلوگیری از درد و رنج حیوانات، درباره این دو موضوع، به صورت ویژه، در این فصل بحث شده است. باید توجه داشت که انجام دادن امور طبی درباره حیوانات، دانشی تخصصی است که در ساختار آموزش عالی کشور، در دستورالعمل مقاطع دکتری حرفه‌ای و تخصصی دامپزشکی، ارائه شده و قوانین و سرفصل‌های آموزشی خاص خود را دارد؛ بنابراین، هدف از راهنمای حاضر، تداخل یا بازنویسی این موضوع نیست و در موارد مقتضی، افراد موظف هستند تا به دامپزشک ذیصلاح مراجعه کنند.



شکل شماره ۱: روند اجرای یک پروژه طبق ساختار راهنمای حاضر

تعاریف

پرورش دهنده حیوانات: به معنای هر فرد حقیقی یا حقوقی است که به امر پرورش گونه‌های حیوانی می‌پردازد؛ با این هدف که متعاقباً، در سایر مراکز، از حیوانات مذکور یا هر یک از فرزندان آن‌ها، برای انجام مداخلات استفاده شده یا به هر نحو، از بافت‌ها یا اندام‌های آن‌ها یا فرزندانشان برای هر گونه مقاصد علمی بهره‌برداری شود؛ خواه هر یک از این اعمال با مقاصد انتفاعی صورت گیرد، خواه غیرانتفاعی باشد.

پروژه: به معنای برنامه کاری است که واجد یک هدف تعریف شده علمی، نظیر پژوهش، اقدام آموزشی، آزمایش محصولات، اقدامات تشخیصی، تولید محصولات بیولوژیک یا سایر امور علمی باشد و شامل یک یا چند مداخله شود.

پریمات‌ها: در این راهنما، پریمات‌ها (نخستی‌ها یا نخستی‌سانان) شامل لمور، میمون‌ها (بوزینه، میمون عنکبوتی، گیبون، اورانگوتان، شمپانزه و گوریل) می‌شوند.

تصویب: اعلام کتبی و صریح نظر مساعد کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، مبنی بر تصویب طرح‌نامه و

ملاحظات اخلاقی آن در کارگروه/کمیته اخلاق، با تصریح بر واژه «تصویب» است که رئیس یا دبیر کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، آن را در قالب نامه‌ای به مجری طرح ارائه می‌دهد.

تعارض منافع: شرایط مادی یا معنوی است که ممکن است، نظر افراد را تحت تأثیر قرار دهد و به تصمیم‌گیری یا نتیجه‌سوگیری به موضوع منجر شود. تعارض منافع، ممکن است، در مورد کاربر، حمایت‌کننده مالی، اعضای کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش یا دیگر اجزای پروژه پیش آید. مصادیق تعارض منافع باید در همه مستندات مربوطه، به صورت واضح بیان شود.

تهیه‌کننده حیوانات: به معنای هر شخص حقیقی یا حقوقی، غیر از پرورش‌دهنده است که نقش تهیه‌کردن و نقل و انتقال حیوانات آزمایشگاهی را بر عهده دارد. این حیوانات ممکن است، متعاقباً در مداخلات، استفاده یا برای استحصال بافت‌ها یا اندام‌هایشان برای مقاصد علمی به کار گرفته شوند؛ خواه این اعمال با مقاصد انتفاعی صورت گیرد، خواه غیرانتفاعی باشد.

حد کمینه درد: معادل میزان درد، رنج، دیسترس یا آسیب ناشی از ورود یک سر سوزن طبی به بدن حیوان است؛ البته در صورتی که این کار بر اساس اصول صحیح دامپزشکی انجام شود، این میزان درد، به عنوان معیار حد کمینه درد یا کمترین میزان درد، رنج، دیسترس یا آسیب که از نظر راهنمای حاضر حائز اهمیت است، در نظر گرفته می‌شود.

تبصره: رفع کامل درد، رنج، دیسترس یا آسیب پایدار با استفاده از بیهوشی، بی‌دردی یا سایر روش‌ها، نمی‌تواند روشی برای دور زدن مندرجات راهنمای حاضر و عدم رعایت مفاد آن در مورد حیوان آزمایشگاهی باشد. به طور مشابه، کشتن یا القای مرگ در حیوانات پیش از کار، روی حیوان موجب دور زدن مفاد راهنمای حاضر نشده و از معیارهای خروج از شمول این راهنما نیست.

حیوان/حیوانات/حیوان آزمایشگاهی/حیوانات آزمایشگاهی/آزمودنی حیوانی: این حیوانات عبارت‌اند از:

الف) همه حیوانات مهره‌دار؛

ب) اشکال لاروی که به طور مستقل، تغذیه می‌کنند؛

پ) اشکال جنینی پستاندارانی که به حس کردن درد قادر هستند؛

ت) اشکال جنینی پستاندارانی که هنگام انجام دادن مداخله، درد را حس نمی‌کنند اما قرار است، پس از انجام دادن مداخله، زنده بمانند و به دلیل مداخلات قبلی اجرا شده روی آن‌ها، احتمال دارد، در آینده و زمانی که به حس کردن درد قادر شدند، بتوانند درد، رنج، دیسترس یا آسیب پایدار را تجربه کنند؛

ث) سرپاوران (مانند اختاپوس، ماهی مرکب و ماهی ده پا).

دامپزشک یا کارشناس ذی صلاح: دامپزشک مسئول و دارای تبحر علمی و عملی در ارتباط با حیوانات آزمایشگاهی یا یک نفر کارشناس رشته‌های مرتبط که مسئولیت‌های او در راهنمای حاضر شرح داده شده است.

رد: اعلام کتبی رد طرح‌نامه در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش است که رئیس یا دبیر این کارگروه/کمیته، آن را در قالب نامه‌ای، به مجری طرح ارائه می‌دهد؛ همچنین، تصویب نشدن صریح طرح‌نامه، «رد طرح‌نامه» تلقی می‌شود.

طرح‌نامه: سند متضمن پیشنهاد پژوهش، اقدام آموزشی، آزمایش محصولات، اقدامات تشخیصی و تولید محصولات بیولوژیک است. این سند، حاوی اطلاعات و شرح عملیات علمی، فنی و فیزیکی ترتیب داده شده با هدف نیل به دستاورد یا نتیجه‌ای مادی یا غیرمادی معقول، طی یک برنامه‌ریزی مدون و دقیق است. طرح‌نامه توسط یک مرجع علمی معتبر، تأیید شده و مفاد «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی» در آن، به صورت دقیق اعمال شده است. تغییر نام سند یا مندرجات آن، به عناوینی نظیر پایان‌نامه، مطالعه، تحقیق، بررسی، پروپوزال، پروتکل، پیشنهادیه یا نظایر آن‌ها از معیارهای خروج از شمول راهنمای حاضر نیست.

کاربر/کاربران حیوانات: به معنای هر شخص حقیقی یا حقوقی استفاده‌کننده از حیوانات در مداخله/مداخلات است؛ خواه این عمل با مقاصد انتفاعی صورت گیرد، خواه غیرانتفاعی باشد.

کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش: هر یک از کمیته‌ها/کارگروه‌های اخلاق در پژوهش که اعتبارنامه خود را از کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی اخذ کرده و بر حسب موارد صلاحیت خود، صلاحیت بررسی و تصویب اخلاقی طرح‌نامه‌ها را داشته باشند.

مجری مسئول: فردی معین که از دید کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، مسئولیت طراحی، هدایت، انجام دادن پروژه و رعایت استانداردها و راهنماهای اخلاقی در آن را بر عهده دارد و با ثبت درخواست مجوز اجرای پروژه، مسئولیت اجرای آن را در تعامل با کارگروه/کمیته اخلاق می‌پذیرد. هر گاه مجریان اصلی پروژه چند نفر باشند، حتی در فرض تساوی حقوق، کماکان باید یک نفر شخص حقیقی از میان آنان، به عنوان مجری مسئول پروژه در طرح‌نامه ارائه شده به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، معین و معرفی شود. مجری مذکور صرفاً مسئولیت اخلاقی اجرای پروژه بر اساس مفاد راهنمای حاضر را بر عهده می‌گیرد و در پروژه‌های دارای چند مجری اصلی، انتخاب یک نفر به عنوان «مجری مسئول» هیچ گونه تأثیری در تغییر حقوق مادی و معنوی مجریان و سایر افراد ذی ربط ایجاد نمی‌کند؛ مگر اینکه، ایشان به صورت مستند و قانونی، در بین خود، به نحوی دیگر توافق کرده باشند.

مداخله/مداخلات: به معنی هر گونه استفاده تهاجمی یا غیرتهاجمی از حیوانی برای مقاصد پژوهشی، آموزشی، یا دیگر اهداف علمی است که ممکن است، نتایج آن‌ها شناخته شده یا ناشناخته باشد و باعث شود تا حیوان، سطوحی از درد، رنج، دیسترس یا آسیب‌های پایدار به میزان معادل یا بیشتر از «حد کمیته درد» را متحمل شود. مداخله/مداخلات، همچنین شامل همه اعمال عامدانه و غیرعامدانه‌ای است که به زایش یا بیرون آمدن حیوانی از تخم یا حتی ایجاد یک رده حیوانی تغییر ژنتیکی یافته و نگهداری از آن منجر می‌شود.

مرجع علمی معتبر: شورای پژوهشی، کمیته علمی تخصصی یا هر گونه مرجع رسمی که بر اساس مقررات در دانشگاه‌ها و سازمان‌ها تشکیل شده و طرح‌نامه‌ها را از نظر ضرورت و روش اجرا و سایر ملاحظات علمی و فنی بررسی می‌کنند.

مؤسسه: به معنای هر گونه تأسیسات، ساختمان یا گروهی از ساختمان‌ها یا سایر بناهاست. مؤسسه ممکن است، شامل مکانی باشد که به طور کامل، محصور یا پوشانده نشده است یا امکانات سیار دارد. مؤسسه باید دارای مجوز پرورش، نگهداری یا انجام دادن کار، روی حیوانات آزمایشگاهی، مطابق مندرجات راهنمای حاضر و همچنین، سایر مجوزهای لازم را نیز بر اساس قوانین جاری کشور داشته باشد.

وضعیت بالینی ناتوان کننده: به معنای کاهش در توانایی‌های طبیعی فیزیکی یا روانی حیوان، برای داشتن فعالیت‌های طبیعی حیاتی است.

یوتانزی: کلمه‌ای لاتین و به معنی «مرگ خوب» است و به حالتی از مرگ حیوان گفته می‌شود که بر اساس همه اصول اخلاقی ذی‌ربط و با کمترین درد و دیسترس، ایجاد شود. برای پرهیز از برداشت‌های دیگر و در تطابق با متون تخصصی بین‌المللی، از برگردان این واژه پرهیز شده است.

سایر تعاریف: اصطلاحات «تسکین‌دهی»، «آرام‌بخشی»، «گیج‌شدگی»، «بی‌دردی»، «خواب»، «شل‌شدگی عضلانی/شلی عضلانی» و «بیهوشی» در راهنمای حاضر، با در نظر گرفتن جزئیات تکنیکی آن‌ها در منابع معتبر و به‌روز دامپزشکی قابل دستیابی است. در مورد تعاریف سایر واژه‌های تخصصی مندرج در این راهنما، فرد ذی‌ربط به مراجعه کردن به متون تخصصی و معتبر مربوطه موظف است و چنانچه به این متون دسترسی ندارد، مجری طرح پژوهشی باید موضوع را برای او توضیح دهد.

فصل اول: مسئولیت‌های افراد حقیقی و حقوقی

۱-۱- مقررات عمومی

۱-۱-۱- همه مداخلات صرفاً در چارچوب یک پروژه تصویب شده در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش قابل انجام هستند. قبل از تصویب پروژه در کمیته اخلاق ذی‌ربط، کاربران مجاز نیستند، هیچ گونه فعالیت مرتبط با کار با حیوانات آزمایشگاهی، از جمله درخواست تهیه حیوان را آغاز کنند.

۱-۱-۱-۱- انجام مطالعات پایلوت، از نظر اصول حاکم بر آن‌ها، تفاوتی با مطالعات اصلی و تمام عیار ندارد. به منظور پرهیز از طولانی شدن زمان رسیدگی به طرح‌نامه‌ها، لازم است تا طرح‌نامه‌های مربوط به مطالعات پایلوت، پس از ارائه درخواست بررسی پروژه در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، در اولین فرصت توسط این کارگروه/کمیته بررسی شوند.

۱-۱-۱-۲- چنانچه هر بخش از پروژه‌های مصوب خارج از کشور جمهوری اسلامی ایران یا

پروژه‌های مشترک با سایر کشورها، به هر نحو نیازمند استفاده از حیوانات در داخل کشور ایران باشد، لازم است تا پروژه مذکور در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ذی ربط در کشور جمهوری اسلامی ایران نیز بررسی و تصویب شود.

۳-۱-۱-۱- چنانچه هر بخش از پروژه‌های مصوب خارج از کشور جمهوری اسلامی ایران یا پروژه‌های مشترک با سایر کشورها، مستلزم استفاده از حیوانات در خارج از کشور ایران باشد، مجری مسئول موظف است تا رونوشتی از مجوز کارگروه/کمیته اخلاق کشور/کشورهایی که در آن‌ها از حیوانات استفاده می‌شود، به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ذی ربط در کشور جمهوری اسلامی ایران، تسلیم کند. دریافت نکردن رونوشت مذکور توسط کارگروه/کمیته اخلاق ذی ربط در کشور جمهوری اسلامی ایران، به منزله رد اخلاقی پروژه مذکور از دیدگاه این کشور است. همچنین، کارگروه/کمیته اخلاق ذی ربط در کشور جمهوری اسلامی ایران، اختیار تام دارد تا در صورت احراز عدم تطابق اخلاقی طرح‌نامه پروژه با راهنمای حاضر یا هر گونه موازین قانونی کشور ایران، در خصوص رد تأییدیه اخلاقی مذکور اقدام کند.

۴-۱-۱-۱- مشارکت در پروژه‌هایی که به صورت مشترک با سایر نهادهای خارج از ساختار وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی کشور صورت می‌گیرند، مستلزم تصویب اخلاقی پروژه در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهشی است که اعتبارنامه خود را از کمیته وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی دریافت کرده باشد.

۵-۱-۱-۱- هر گونه مشارکت افراد حقیقی/حقوقی در پروژه‌هایی که مجوز کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ذی ربط در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی را ندارند، مصداق تخلف پژوهشی است.

۲-۱-۱- استفاده از حیوانات آزمایشگاهی صرفاً در موارد ذیل مجاز است:

۱-۲-۱- پژوهش‌های پایه؛

۲-۱-۲- پژوهش‌های کاربردی یا پژوهش‌هایی که هدف آن‌ها انتقال یافته‌های علوم پایه به کاربردهای عملی برای افزایش بهداشت و سلامت انسان یا سایر موجودات زنده است (پژوهش‌های مقایسه‌ای، ترجمانی یا انتقالی). اهداف این پژوهش‌ها عبارت‌اند از:

الف) پیشگیری، تشخیص یا درمان بیماری یا هر گونه حالت ناسالم یا ناهنجاری و عوارض و آثار آن‌ها در انسان، جانوران یا گیاهان؛

ب) ارزیابی، تشخیص، تنظیم یا اصلاح وضعیت فیزیولوژیک در انسان، جانوران یا گیاهان؛

پ) رفاه حیوانات و بهبود وضعیت تولید برای حیوانات پرورشی.

تبصره ۱: پژوهش برای توسعه و ساخت داروها، مواد غذایی، خوراک حیوانات و دیگر مواد یا محصولات، به شرطی مقدور است که بر اساس مستندات معتبر علمی، استفاده از حیوانات در این مورد، قطعاً ضروری باشد.

تبصره ۲: پژوهش برای آزمایش کیفیت و/یا اثربخشی و/یا ایمنی داروها، مواد غذایی، خوراک حیوانات و دیگر مواد و محصولات، به شرطی مقدور است که بر اساس مستندات معتبر علمی، استفاده از حیوانات در این مورد، قطعاً ضروری باشد.

۳-۲-۱-۱- حفاظت از محیط زیست طبیعی برای سلامت یا رفاه انسان‌ها یا حیوانات؛

۴-۲-۱-۱- پژوهش با هدف حفاظت از گونه‌های حیوانات؛

۵-۲-۱-۱- استفاده از حیوانات برای آموزش با هر عنوان، به‌ویژه آموزش عالی، بازآموزی، کارآموزی، کارگاه آموزشی، مهارت‌های حرفه‌ای بهتر و نظایر آن‌ها؛

۶-۲-۱-۱- استفاده از حیوانات برای تولید مواد بیولوژیک؛

۷-۲-۱-۱- پژوهش‌های پزشکی قانونی.

۳-۱-۱- همه مداخلات صرفاً باید در محل مؤسسه‌ای که در مجوز کمیته اخلاق مجاز شمرده شده است، انجام شوند.

۱-۳-۱-۱- ممکن است، کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، بر پایه توجیهات علمی، برخی پروژه‌ها را از اجرای ماده حاضر مستثنا کند. در این مورد، توجه به احتمال مخاطرات بیولوژیک، اخلاقی و علمی ناشی از اجرای مداخله در محل خارج از مؤسسه ضروری است و علاوه بر مجری مسئول پروژه، مرجع ذیصلاح تصویب‌کننده طرح‌نامه نیز در این رابطه مسئولیت دارد.

۲-۳-۱-۱- مداخلات نباید در محل پرورش یا نگهداری از حیوانات انجام شود بلکه همواره باید از نظر فیزیکی، بین محل پرورش و نگهداری از حیوانات با محل انجام دادن مداخله حائل و فاصله استاندارد وجود داشته باشد؛ مگر آنکه به علت نیازهای اساسی پروژه، انجام دادن آن در خارج از محل پرورش یا نگهداری از حیوانات، واقعاً ناممکن باشد و این موضوع را کمیته اخلاقی ذی‌ربط نیز تصویب کند.

۴-۱-۱- همه مداخلات یک پروژه باید با عنایت به چهار رکن اصلی «انصاف»، «جایگزینی»، «کاهش» و «بهینه‌سازی»، به شرح ذیل طراحی شوند:

۱-۴-۱-۱- اصل انصاف: حیوانات به ادراک حالات ناخوشایند، نظیر درد، رنج، ناامیدی، افسردگی، اضطراب و وحشت قادر بوده و حالات خوشایند نظیر رفاه و آسایش را درک می‌کنند لذا هر یک از افراد دخیل در پرورش، نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی، حسب شرع، وجدان و اخلاق انسانی و بسته به شرح وظایف خود، مسئول حفظ حرمت حیات و رفاه این حیوانات، در حین دستیابی به نتایج علمی معتبر بوده و در این راستا باید بر اساس ضوابط اخلاق حرفه‌ای و اصول معتبر علمی عمل کنند.

۲-۴-۱-۱- اصل جایگزینی: در صورت امکان، استفاده از روش‌های جایگزین به جای استفاده از حیوانات زنده، در اولویت است؛ برای نمونه می‌توان از موجودات زنده دیگری که تکامل عصبی کمتری

دارند (نظیر گیاهان، میکروارگانیسم‌ها، تک‌یاخته‌ها و انگل‌ها)، اجساد حیواناتی که به دلیل مسائل دامپزشکی قبلاً یوتانزی شده‌اند، شیوه‌های رایانه‌ای، محاسبات ریاضی و آماری، استفاده از ابزارهای شبیه‌ساز حیوانات، آزمایش‌های برون‌تنی، روش‌های اندام‌روی تراشه یا بدن‌روی تراشه، انجام‌دادن پژوهش به روش استفاده از میکرو-دوز دارو در انسان و روش‌های معتبر دیگر استفاده کرد. چنانچه برای انجام‌دادن مداخله‌ای، راهکار جایگزین دیگری به‌جز استفاده از حیوانات وجود دارد، استفاده از حیوانات در مداخله مذکور مجاز نیست. همچنین با توجه به هزینه‌ها، پیچیدگی‌ها، وجود راهکارهای جایگزین متعدد و پیش‌نیازهای بسیار برای انجام‌دادن صحیح تحقیقات، روی حیوانات آزمایشگاهی، چنانچه برای نیل به اهداف پژوهشی یا آموزشی (نظیر پایان‌نامه‌های دانشجویی و نظایر آن)، روش‌هایی دیگر، به‌جز استفاده از حیوانات آزمایشگاهی وجود داشته باشد، هیچ فرد حقیقی یا حقوقی نمی‌تواند انجام‌دادن کار با استفاده از این حیوانات را به افراد ذی‌ربط اجبار کند.

۳-۴-۱-۱- اصل کاهش: کاهش تعداد حیوانات تا حد مجاز، با روش‌های متعدد، در اولویت است. کاهش تعداد حیوانات مورد استفاده باید به‌نحوی باشد که باعث افزایش درد و رنج آن‌ها نشود. همچنین کاستن از تعداد حیوانات، نباید موجب تضییع صحت علمی نتایج شود. به عبارت دیگر، اگر تعداد حیوانات مورد آزمایش از حدی خاص کمتر باشد، آزمایش و نتایج آن معنادار نخواهد بود و این امر یا به تکرار آزمایش و در نتیجه استفاده از تعداد بیشتر حیوانات آزمایشگاهی منجر می‌شود یا با تحریف واقعیت علمی موجب آسیب به دانش بشر و متعاقباً انسان‌ها و دیگر موجودات زنده می‌گردد. برای کاهش اصولی تعداد حیوانات در پروژه‌ها، توصیه می‌شود تا روش‌هایی نظیر استفاده از شیوه‌های خاص آماری، طراحی مناسب ساختار پژوهش (نظیر استفاده از طرح فاکتوریل یا سایر طرح‌های مقتضی)، به‌کارگیری تست‌های غربالگری برون‌تنی پیش از انجام‌دادن آزمایش، روی حیوانات آزمایشگاهی، کاهش خطای آزمایش با استفاده از تکنیک‌های دقیق‌تر و ابزارهای پیشرفته‌تر، انتخاب صحیح گونه حیوان بر اساس نوع مطالعه و نظایر آن‌ها مورد استفاده قرار گیرند.

۴-۴-۱-۱- اصل بهینه‌سازی: محققان باید تلاش کنند تا وضعیتی بهتر را برای محیط زندگی و نحوه کار با حیوانات فراهم آورند، به‌نحوی که میزان درد و رنج حیوانات در حداقل ممکن باشد. استفاده از بهترین روش‌های کار با حیوانات آزمایشگاهی، آموختن صحیح اصول تئوری و عملی کار با آن‌ها و انتخاب صحیح روش کار و گونه حیوان مورد استفاده، می‌تواند موجب افزایش رفاه حیوانات شود. مجری مسئول موظف است، از گونه‌های حیوانی با حداقل ظرفیت تجربه درد، رنج، ناراحتی یا آسیب پایدار و ترجیحاً، حیوانات پایین‌تر در رده‌بندی تکاملی سیستم عصبی که نتایج حاصل از آن‌ها تعمیم‌پذیر به انسان یا گونه حیوانی هدف پروژه باشد، استفاده کند. لازم است تا حد امکان از مرگ خودبه‌خودی حیوان، به‌عنوان معیار پایان کار با حیوان در پروژه، اجتناب شود زیرا این امر سبب بروز

درد و رنج شدید در طی دوره پیش از مرگ در حیوان می‌شود.

۵-۱-۱- شیوه انجام مداخلات، بر حسب گونه، جثه (وزن)، جنس، سن، وضعیت بالینی حیوان، نوع مداخله مورد نظر برای انجام و بسیاری معیارهای دیگر تعیین می‌شود که لازم است، حداکثر رفاه ممکن برای حیوان فراهم و بر اساس نوع مداخله، بر طبق اصول تکنیکی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز، طراحی شود. در انتخاب بین چند مداخله، مداخله‌ای که به احتمال زیاد به حصول نتایج رضایت‌بخش علمی منجر می‌شود و هم‌زمان، همه شرایط ذیل را بیشتر از مداخلات دیگر برآورده می‌کند، ارجحیت دارد:

۱-۵-۱-۱- استفاده از حداقل تعداد حیوانات؛

۲-۵-۱-۱- انتخاب گونه حیوانی مورد نظر برای پروژه، با استناد به جدیدترین و معتبرترین منابع علمی؛ چنانچه بتوان از گونه‌های مختلف حیوانات استفاده کرد، مجری مسئول به استفاده از گونه حیوانی با کمترین ظرفیت تجربه درد، رنج و دیسترس یا آسیب پایدار موظف است (مثلاً حیوانات پایین‌تر در رده تکاملی سیستم عصبی)؛

۳-۵-۱-۱- ایجاد حداقل درد، رنج و دیسترس یا آسیب پایدار.

۶-۱-۱- فعالیت‌های پژوهشی و آموزشی، بخصوص آن‌هایی که باعث هر گونه درد یا دیسترس برای حیوان می‌شوند، باید در کوتاه‌ترین زمان ممکن انجام شوند. با این حال، کوتاه‌بودن زمان درد و رنج حیوان، نمی‌تواند انجام دادن پروژه‌های پردرد و رنج و/یا پروژه‌هایی را که از نظر اخلاقی مجاز نیستند، توجیه کند.

۱-۶-۱-۱- به‌طور ویژه، مقیدکردن حیوان به روش فیزیکی، دارویی و هر نوع روش دیگر، باید در حداقل زمان ممکن اعمال شود. همچنین لازم است تا از حبس غیرضروری حیوانات، به مدت طولانی جدا اجتناب شود. در مواردی که مقیدکردن یا حبس طولانی حیوانات، بر حسب شرایط پروژه، کاملاً ضروری است (مثلاً نگهداری حیوانات در قفس متابولیسم)، باید برای رفع نیازهای زیستی حیوان، نظیر اختلالات روانی و رفتاری، بررسی و توجه لازم صورت گیرد. همچنین از روش‌های غنی‌سازی محیطی مناسب استفاده شده و شرایط استاندارد مطابق اصول تکنیکی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز رعایت شود. چنین حیواناتی باید به‌طور منظم به‌وسیله دامپزشک ذی‌صلاح و با تجربه در این موضوع، ارزیابی شده و هر گونه اقدام مقتضی درباره بهبود وضعیت آن‌ها انجام شود.

۷-۱-۱- انجام دادن مداخلاتی که بر اساس سند «راهنمای تعیین شدت مداخلات به‌عمل آمده روی حیوانات آزمایشگاهی» در دسته «با شدت واقعی زیاد» قرار می‌گیرند و نیز هر نوع مداخله‌ای که به درد، رنج و/یا دیسترس شدید منجر می‌شود، چنانچه احتمال دارد، این حالات درازمدت باشند و نتوان از شدت آنها کاست، ممنوع است.

۸-۱-۱- چنانچه در طرح‌نامه پروژه پیشنهاد شده باشد که درد، دیسترس یا رنج ناشی از مداخلات «با شدت واقعی متوسط»، تحت درمان قرار نگیرد (مثلاً به دلیل اعتقاد پژوهشگران به تداخل آثار داروهای ضد درد با نتایج پروژه)، آنگاه در صورت تشخیص کارگروه/کمیته اخلاق مبنی بر مغایرت این امر با اصول اخلاقی و/یا علمی، این کارگروه/کمیته موظف است تا موضوع را رد کند. در غیر این صورت باید به صورت محرمانه از دو نفر پژوهشگر مجرب در کار با حیوانات آزمایشگاهی که مستقل از پروژه بوده و تعارض منافع با پروژه ندارند و از هویت افراد دخیل در پروژه بی اطلاع می‌باشند، برای داوری اخلاقی و علمی موضوع استعلام کند:

۸-۱-۱-۱- چنانچه رأی هر دو داور یا یکی از آن‌ها به لزوم «درمان درد، دیسترس یا رنج ناشی از مداخله» دلالت داشت، مسئول/مسئولان پروژه باید همه اقدامات لازم را برای «درمان درد، دیسترس یا رنج ناشی از مداخله» در پروژه انجام دهند. در غیر این صورت، کارگروه/کمیته اخلاق به رد طرح‌نامه مذکور موظف خواهد بود؛

۸-۱-۱-۲- چنانچه رأی هر دو داور به «لازم نبودن درمان درد، دیسترس یا رنج ناشی از مداخله» دلالت داشت، کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش باید موضوع پروژه را از نظر هزینه-فایده بررسی کند تا منافع احتمالی حاصل از پروژه در مقابل درد و رنج ایجادشده برای حیوانات ارزیابی شده و در نهایت کارگروه/کمیته اخلاق درباره تصویب یا رد پروژه، تصمیم‌گیری کند. از شروط تصویب چنین پروژه‌هایی، آن است که برای کمیته اخلاق، توجیه علمی قانع‌کننده‌ای وجود داشته باشد که دستیابی به هدف مداخله مذکور با استفاده از هیچ روش ضد دردی امکان‌پذیر نیست و هدف پروژه چنان اهمیتی دارد که انجام نشدن آن، آسیب‌هایی زیاد به سلامت انسان‌ها یا حیوانات وارد می‌کند.

۹-۱-۱- چنانچه حیوانی در یک یا چند مداخله/پروژه استفاده شده و در عین حال، حیوان دیگری وجود دارد که تاکنون هیچ مداخله/پروژه‌ای روی آن انجام نشده است و می‌تواند در پروژه استفاده شود، فقط زمانی می‌توان از حیوان نخست مجدداً در پروژه‌ای جدید استفاده کرد که همه شرایط ذیل محقق شود:

۹-۱-۱-۱- بیشترین «شدت واقعی» پروژه‌ها/مداخلات قبلی، روی حیوان نخست، بر اساس سند «راهنمای تعیین شدت مداخلات به عمل آمده، روی حیوانات آزمایشگاهی»، در دسته «ملایم» یا «متوسط» بوده باشد؛

۹-۱-۱-۲- اثبات شود که وضعیت عمومی رفاه و سلامت جسمی و روانی حیوان نخست، به طور کامل بازسازی شده است؛

۹-۱-۱-۳- بیشترین شدت پروژه‌ها/مداخلات آتی که برای انجام دادن روی حیوان نخست مورد نظر است، دارای شدت واقعی «ملایم»، «متوسط» یا «بدون بازگشت» باشند؛

۹-۱-۱-۴- استفاده مجدد از حیوان نخست، مطابق توصیه‌های دامپزشک ذی صلاح و تحت نظر

مستقیم او صورت گیرد و تاریخچه بالینی و وضعیت سلامت حیوان در طی عمرش در نظر گرفته شود. ۱-۱-۱۰- داروها، وسایل و تجهیزات مورد استفاده در کار با حیوانات آزمایشگاهی، باید مطابق استانداردهای مرتبط بوده، عملکردی مؤثر داشته و تاریخ مصرف آن‌ها رعایت شده باشد. وسایل و تجهیزات باید وضعیت عملکردی بسیار خوبی داشته باشند. این موضوع، به‌ویژه درباره وسایلی که مستهلک‌بودن یا اشکال در عملکرد آن‌ها می‌تواند برای حیوان درد و رنج ایجاد کند (نظیر کندی‌بودن نوک سرسوزن‌های پزشکی یا مستهلک‌بودن تیغه گیوتین‌های مخصوص یوتانازی جوندگان کوچک)، بسیار اهمیت دارد.

۱-۱-۱۱- مصرف دخانیات و خوردن و آشامیدن در محل پرورش، نگهداری و حمل‌ونقل و همچنین در مکان استفاده از حیوانات و سایر اماکنی که ممکن است، با آن‌ها در ارتباط باشند، ممنوع است. ۱-۱-۱۲- در صورت بروز هر گونه آسیب ناشی از کار با حیوانات برای کارکنان، حتی اگر آسیب، جزئی و ظاهراً بی‌اهمیت به نظر برسد، لازم است تا موضوع سریع به فرد مسئول پروژه یا نماینده قانونی او گزارش شود و فرد آسیب‌دیده تحت مراقبت‌های مقتضی پزشکی قرار گیرد و در صورت لزوم سریعاً به نزدیک‌ترین مرکز درمانی رسانده شود.

۲-۱- مقررات مربوط به مؤسسات

۱-۲-۱- مؤسسات پرورش‌دهنده، تهیه‌کننده یا کاربر که در زمینه حیوانات آزمایشگاهی، به هر نحو فعالیت دارند، موظف هستند تا بر اساس نوع فعالیت خود، از کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش‌های مرتبط، مجوز مربوط را دریافت کنند.

۱-۲-۱-۱- اعطای مجوز کارگروه/کمیته اخلاق به پرورش‌دهندگان، تهیه‌کنندگان و کاربران، مشروط بر این است که ایشان سایر مجوزهای مربوط به فعالیت خود را از مراجع ذی‌صلاح اخذ کرده و در مجموع، عملکرد آن‌ها فاقد هر گونه منع قانونی باشد.

۱-۲-۱-۲- به منظور کسب مجوز کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، لازم است تا عملکرد «مؤسسه پرورش‌دهنده، تهیه‌کننده یا کاربر»، مطابق مفاد راهنمای حاضر و سایر اسناد و دستورالعمل‌های ذی‌ربط باشد. مجوز کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، برای دوره‌ای محدود ارائه شده و برای تمدید آن، لازم است، درخواست تمدید شود. مدت‌زمان مذکور بر اساس صلاح‌دید کارگروه/کمیته اخلاق، تا حداکثر پنج سال و با در نظر گرفتن سایر شرایط ذی‌ربط احتمالی تعیین می‌شود، به‌نحوی که کارگروه/کمیته اخلاق مطمئن شود، اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی، در طی دوره مجوز، در سطح استاندارد باقی خواهد ماند و تغییری در وضعیت مطلوب اجرای پروژه‌ها یا رفاه حیوانات در مؤسسه ایجاد نخواهد شد. برخی از ضوابطی که در تعیین مدت‌زمان اعتبار مجوز باید به آن توجه شود،

عبارت اند از: امکانات موجود در محل نگهداری از حیوانات یا محل انجام دادن پروژه‌ها، صلاحیت افراد عامل و سابقه عملکرد افراد حقیقی و حقوقی مؤسسه ذی ربط در مورد رعایت مفاد راهنمای حاضر. ۱-۲-۱-۳- در صورت هر گونه تغییر «قابل توجه» در ساختار یا عملکرد «مؤسسه پرورش دهنده، تهیه کننده یا کاربر» که ممکن است، تأثیر منفی بر رفاه حیوانات داشته باشد، اخذ مجوز مجدد از کارگروه/کمیته اخلاق، الزامی است. ظن به «قابل توجه بودن تغییر» در ساختار یا عملکرد موضوع بند حاضر، ممکن است، توسط کارگروه/کمیته اخلاق یا دیگر نهادهای ذی ربط صورت گیرد لیکن اثبات «غیر قابل توجه بودن تغییر» در ساختار یا عملکرد موضوع بند حاضر، فقط در حیطه اختیارات کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ذی ربط است.

۱-۲-۱-۴- در مجوز ارائه شده توسط کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، باید فردی حقیقی، به عنوان مسئول، برای تضمین انطباق عملکرد مؤسسه پرورش دهنده، تهیه کننده یا کاربر با مفاد راهنمای حاضر مشخص شده باشد. مجوز کارگروه/کمیته اخلاق باید، صرفاً، به فردی اعطا شود که دوره‌های آموزشی تئوری و عملی مقتضی (حسب مسئولیت‌های خود در مؤسسه) را طی کرده و صلاحیت‌های علمی و عملی لازم را داشته باشد.

۱-۲-۲- به طور کلی، یک مؤسسه کاربر، نیازمند وجود فضاها و ذیل است (وجود موارد ستاره دار الزامی است). مشخصات این اماکن باید مطابق اصول تکنیکی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به روز باشد:

۱-۲-۲-۱- محل قرنطینه حیوانات دریافتی و محل جداسازی (ایزولاسیون) حیوانات بیمار از سایران؛

۱-۲-۲-۲- محل اسکان و نگهداری حیوانات؛

۱-۲-۲-۳- محل مراقبت از حیواناتی که در آزمایشگاه تحقیقاتی از آن‌ها استفاده شده است (پیش از برگرداندن شدن به محل اسکان اصلی)؛

۱-۲-۲-۴- محل آزمایش‌های تخصصی، آزمایش‌های بعد از مرگ حیوان، رادیوگرافی، تهیه جیره‌های غذایی خاص، معالجه بالینی، تست‌های آزمایشگاهی تشخیصی؛

۱-۲-۲-۵- محل انجام دادن مداخلات؛

۱-۲-۲-۶- محل دریافت و ذخیره سازی غذا، بستر، داروها و عوامل بیولوژیک؛

۱-۲-۲-۷- محل استقرار و استفاده از وسایل و تجهیزات شست و شو، گندزدایی و استریلیزاسیون؛

۱-۲-۲-۸- فریزر منفی بیست درجه سانتیگراد، برای ذخیره سازی لاشه‌ها و/یا فریزر مناسب برای ذخیره و نگهداری موقت مواد زائد قبل از سوزاندن یا دفع؛

۱-۲-۲-۹- محلی برای مسئولین مراقبت حیوانات، تکنسین‌ها، کارمندان اداری و تخصصی؛

۱۰-۲-۲-۱- محلی برای استحمام افراد شاغل.

۱۰-۲-۳- امکانات و شرایط لازم برای نگهداری، مقیدکردن و هر نوع کار با حیوان آزمایشگاهی، به‌ویژه امکانات و شرایطی که در تأمین ایمنی و سلامت افراد یا حیوانات نقش دارند، باید بر اساس گونه حیوان مورد نظر در اماکن مربوطه موجود باشد. در صورت نبود این امکانات، پروژه‌هایی که به آن‌ها نیاز دارند، نباید در محل مذکور اجرا شوند. هر گونه آسیب به افراد عامل یا حیوانات، چنانچه به دلیل نبود امکانات لازم رخ داده باشد، فارغ از سایر جنبه‌های مسئولیت قانونی، در شمار تخلفات اخلاقی نیز، قرار می‌گیرد.

۱۰-۲-۴- لازم است تا برای همه اماکنی که در آن‌ها حیوان آزمایشگاهی وجود دارد، بر اساس نوع خطرات هر نوع حیوان، نوع داروها، وسایل و تجهیزات موجود در محل، فهرستی از مخاطرات احتمالی و نحوه پیشگیری و درمان آن‌ها، تهیه شده و در دسترس همه افرادی که در آن محل حضور دارند، قرار داده شود.

۱۰-۲-۴-۱- مسئول مکانی که در آن از داروها و تجهیزات بالقوه خطرناک در کار با حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود، موظف است تا امکانات لازم را برای تأمین ایمنی و امنیت داروها و تجهیزات فراهم کند و آن‌ها را از دسترس افراد متفرقه دور نگاه دارد. این امر، به‌ویژه در مورد ابزار و مواد مورد استفاده برای یوتانزی حیوانات، اهمیتی بسزا دارد.

۱۰-۲-۴-۲- لازم است تا اماکن مذکور، واجد جعبه کمک‌های اولیه استاندارد و سایر امکانات درمانی، بر حسب نوع مخاطرات احتمالی باشند. جعبه کمک‌های اولیه و امکانات درمانی باید به‌راحتی قابل رؤیت و دسترس برای همه افراد ذی‌ربط باشد.

۱۰-۲-۴-۳- بر حسب نوع خطرات احتمالی، ممکن است، لازم باشد، اماکن مذکور در هنگام فعالیت دارای حداقل یک نفر پزشک و/یا فردی باشد که دوره کمک‌های اولیه و امدادگری را گذرانده است. این امدادگر با فنون امدادگری بر اساس نوع خطرات محتمل در محل آشناست و مجوزهای قانونی لازم را از مراجع قانونی ذی‌ربط کسب کرده است.

۱۰-۲-۴-۴- لازم است تا نزدیک‌ترین مراکز درمانی که امکانات ضروری برای مقابله با خطرات احتمالی را دارند، شناسایی شوند و آدرس و شماره تماس آن‌ها، به‌راحتی در دسترس همه افراد باشد و وسیله نقلیه مناسب برای انتقال مصدومان احتمالی به این مراکز آماده باشد. مثلاً چنانچه در مؤسسه‌ای جانوران سمی، نگهداری شده یا از داروهای اپیوئیدی قوی استفاده می‌شود، لازم است تا نزدیک‌ترین مراکز درمانی که پادزهر ویژه جانوران موجود در مؤسسه یا آنتاگونیست مناسب اپیوئیدهای مورد استفاده را در اختیار دارند، از قبل شناسایی و سریع‌ترین راه‌های دسترسی به آن مراکز تعیین شده باشد. تأکید می‌شود که صرفاً به انتخاب یک مرکز درمانی یا یک مسیر دسترسی اکتفا نشود و گزینه‌های جایگزین نیز از پیش تعیین شوند.

۵-۴-۲-۱- در همه اماکن نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی باید محدوده ایمن و امنی مشخص شود که مراجعان موقت (مثلاً برای تحویل اقلام خریداری شده به محل یا دریافت اقلام از محل) در آن مکان، کار خود را انجام دهند و آنجا را ترک کنند. ورود به دیگر اماکن مجموعه (فراتر از محدوده ایمن و امن مشخص شده) نیازمند این است که فرد مراجع توسط یکی از مسئولان مجموعه، اطلاعات مربوط به «آشنایی با مرکز» را دریافت کند. چنانچه فرد قصد حضور بیش از یک روز را در محل داشته باشد، «آشنایی با مرکز» شامل نشان دادن بخش های مختلف محل به او است و لازم است تا نکات ایمنی و امنیتی فعالیت در محل به او خاطرنشان شود. چنانچه فرد قصد حضور یک روزه را در محل داشته باشد، لازم است تا صرفاً نکات ایمنی و امنیتی فعالیت در بخش های ذی ربط مرکز به او یادآوری شود. در پایان، همه مراجعان که اطلاعات «آشنایی با مرکز» را دریافت کرده اند، باید برگه ای رسمی مبنی بر دریافت اطلاعات اولیه مربوط به آشنایی با مرکز و نکات ایمنی و امنیتی فعالیت در آن را امضا کنند و به مسئول مرکز تحویل دهند.

۵-۴-۲-۱- هر مؤسسه پرورش دهنده، تهیه کننده و کاربر، باید دارای حداقل یک نفر دامپزشک یا کارشناس آموزش دیده مسئول و متبحر در طب حیوانات آزمایشگاهی باشد که تا حد امکان، تعارض یا اشتراک منافع با پروژه ها نداشته و حتی المقدور، جزء مجریان یا همکاران پروژه ها نباشد. از این فرد، در دستورالعمل حاضر، به عنوان «دامپزشک یا کارشناس ذی صلاح» یاد می شود. دامپزشک یا کارشناس ذی صلاح باید همواره در دسترس و به انجام امور ذیل قادر باشد:

۱-۵-۴-۲-۱- پیشگیری، تشخیص، کنترل و درمان بیماری های حیوانات آزمایشگاهی؛

۲-۵-۴-۲-۱- پیشگیری و تسکین یا درمان درد و رنج حیوانات آزمایشگاهی؛

۳-۵-۴-۲-۱- تأمین ملزومات و شرایط مورد نیاز برای انجام صحیح پروژه ها؛ مثلاً، ارائه روش های انجام دادن پروژه های حیوانی، تهیه اطلاعات (مانند ارائه معیارهای زیست شناسی و طبیعی) و ارائه خدمات تخصصی برای حیوانات (مانند بیهوشی، بی دردی، انجام جراحی های معمول، مراقبت های پس از عمل جراحی، مراقبت های ویژه از حیوانات بدحال و/یا یوتانزی کردن حیوانات بر اساس اصول صحیح علمی و اخلاقی)؛

۴-۵-۴-۲-۱- تدوین و مدیریت برنامه های مربوط به پرورش، نگهداری، حمل و نقل و کار با حیوانات آزمایشگاهی؛

۵-۵-۴-۲-۱- تهیه و اصلاح دستورالعمل های مربوط به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در پروژه ها و امور علمی انجام شده در مؤسسه؛

۶-۵-۴-۲-۱- مدیریت احداث و نگهداری تأسیسات و فضاهای لازم برای پرورش، نگهداری، حمل و نقل و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی؛

۷-۵-۲-۱- کنترل شرایط فیزیکی اماکنی که حیوانات با آن در ارتباط می‌باشند (شامل کنترل درجه حرارت، رطوبت، فضای مورد نیاز، کیفیت هوا، نوردهی، میزان صداهای مزاحم، امکانات غنی‌سازی محیط و سایر موارد مقتضی)؛

۸-۵-۲-۱- ارائه مشاوره و توصیه‌های مرتبط با دستورالعمل‌های کشوری، محتویات راهنمای حاضر، منابع مورد تأیید راهنمای حاضر و سایر استانداردهای موجود در تأمین رفاه و سلامت حیوانات مورد استفاده در پروژه‌ها؛

۹-۵-۲-۱- آموزش عملی مراقبت و کار با حیوانات آزمایشگاهی به افراد ذی‌ربط؛

۱۰-۵-۲-۱- انتخاب و اجرای مدل‌های حیوانی در پروژه‌ها؛

۱۱-۵-۲-۱- همکاری در طراحی و هدایت پروژه‌های علمی با استفاده از حیوانات.

۶-۲-۱- در صورت اخذ همه مجوزهای قانونی لازم از مراجع قانونی، فرد/افراد شاغل در محل نگهداری از حیوانات باید بتوانند در همه روزها و در هر ساعت مقتضی، در مؤسسه حضور یابند و به انجام دادن امور لازم در مورد نگهداری یا کار با حیوانات (نظیر توزیع غذا، آب، اقدامات درمانی و سایر امور مربوطه) بپردازند. مسئولان لازم است، ضمن توجه کامل به قوانین کشوری، قوانین مؤسسه مذکور و هر گونه قوانین مربوطه، اطمینان حاصل کنند که رفت و آمد فرد/افراد مذکور به مؤسسه و نیز حضور در مؤسسه در زمان‌های لازم، هیچ گونه منع قانونی ندارد و ایمنی و امنیت این فرد/افراد در این باره تأمین شده است.

۱-۶-۲-۱- تا حد امکان هیچ فردی نباید در محل نگهداری یا کار با حیوانات، به تنهایی حضور داشته باشد. لازم است، فرد حقیقی مسئول محل پرورش، نگهداری، حمل و نقل یا کار با حیوانات، از زمان ورود و خروج افراد به این اماکن و دلیل حضور ایشان در محل، پیشاپیش آگاهی داشته باشد. برای ثبت تردد افراد به این مکان‌ها باید از دفترچه ثبت ورود و خروج یا سایر سازوکارهای مقتضی استفاده شود.

۷-۲-۱- همه حیوانات مورد استفاده در مداخلات، اعم از اینکه به صورت فردی یا گروهی نگهداری شوند، باید در اولین زمان ممکن پس از زایش، با روشی که کمترین درد را ایجاد می‌کند، علامت‌گذاری (واجد نشانه شناسایی دائمی و منحصر به فرد) شوند.

۱-۷-۲-۱- مخدوش بودن علائم حیوانات یا علامت‌گذاری نکردن آن‌ها توسط پرورش دهنده، تهیه‌کننده یا کاربر، موجب اختلال در امور نظارتی کمیته‌های اخلاق شده و تخلف محسوب می‌شود. در صورت نیاز به علامت‌گذاری نکردن حیوانات، لازم است، دلایلی قانع‌کننده به کارگروه/کمیته اخلاق، ارائه شده و مجوز کارگروه/کمیته اخلاق اخذ شود؛ با این حال، همچنان ضروری است تا روشی برای شناسایی حیوان، اندیشیده و به کارگروه/کمیته اخلاق معرفی شود. برای این منظور، می‌توان از روش‌هایی نظیر شناسایی با علائم ظاهری بدن، رنگ موها یا الگوهای خاص رنگ موهای بدن، مشخصه‌های اختصاصی، روی بدن (نظیر الگوی رنگ مخاط دهان سگ‌ها)، یا تهیه عکس استفاده کرد.

۲-۷-۱- زمانی که سگ، گربه یا پریماتی، قبل از علامت گذاری، از پرورش دهنده، تهیه کننده یا کاربری به دیگری منتقل شود، لازم است، دریافت کننده، تا زمان علامت گذاری حیوان، سابقه ای را که به ویژه مشخص کننده هویت والدین آن باشد، حفظ کند.

تبصره: درباره جوندگان یا گونه هایی از حیوانات که علامت گذاری فردی آن ها، اساساً امکان پذیر نباشد، علائم شناسایی و اطلاعات فوق الذکر را می توان به صورت گروهی به ثبت رسانند.

۸-۲-۱- مؤسسات پرورش دهنده، تهیه کننده و کاربر، باید در اولین زمان پس از ورود حیوانات به مؤسسه، برای هر یک از آن ها، پرونده تاریخیچه مجزا تشکیل دهند و اطلاعات ذیل را درباره آن ها ثبت و نگهداری کنند:

۱-۲-۸-۱- شماره حیوان، نام مستعار، نژاد، جنس، تاریخ تولد (ساعت، روز، ماه و سال)، محل تولد، اطلاعات والدین حیوان (اعم از شماره مادر و شماره پدر)، وزن در هنگام تولد و در مقاطع زمانی مختلف، سابقه بهداشتی (دامپزشکی)، شناسنامه ژنتیکی حیوان، مشخصات محل های نگهداری حیوان در طی زندگی، تاریخ مرگ (ساعت، روز، ماه و سال)، دلیل مرگ، محل مرگ و سایر موارد ذی ربط؛

۲-۲-۸-۲- لازم است تا مشخص شود که آیا حیوان اصولاً برای استفاده در مداخلات پژوهشی، پرورش یافته یا از منابع دیگر تأمین شده است و این موضوع، در پرونده اش ثبت شود؛

۳-۲-۸-۳- در صورت انتقال حیوان به مکانی دیگر، باید رونوشتی از پرونده مذکور به دریافت کننده جدید داده شود.

تبصره: چنانچه ایجاد پرونده برای هر حیوان، اساساً امکان پذیر نباشد (نظیر جوندگان)، باید برای هر «گروه» از آن ها چنین پرونده ای تهیه کرد.

۹-۲-۱- همه مؤسسات پرورش دهنده، تهیه کننده و کاربر، موظف هستند تا حداقل سوابق ذیل را در مورد عملکرد مؤسسه ثبت کنند:

۱-۲-۹-۱- تعداد و گونه حیوانات پرورش داده شده، تهیه شده، عرضه شده، مورد استفاده در مداخلات، آزاد شده، واگذار شده به افراد برای نگهداری و انتقال داده شده به سیستم دامداری؛

۲-۲-۹-۲- تاریخی که حیوانات تکثیر، تهیه، عرضه و آزاد شده یا به هر نحو به افراد خارج از مؤسسه واگذار یا فروخته شده اند؛

۳-۲-۹-۳- منشأ حیوانات، از جمله اینکه آیا آن ها برای استفاده در مداخلات پرورش یافته اند؟

۴-۲-۹-۴- مراجعی که حیوانات از آنجا تهیه شده اند؛

۵-۲-۹-۵- نام و آدرس دریافت کنندگان حیوانات؛

۶-۲-۹-۶- تعداد و گونه حیواناتی که در مؤسسه مرده یا کشته شده اند (درباره حیواناتی که مرده اند،

باید علت مرگ، چنانچه شناخته شده باشد، درج شود)؛

۷-۹-۲-۱- در باره مؤسسات کاربر، مشخصات پروژه‌هایی که در آن‌ها از حیوانات استفاده شده است، باید ثبت شوند.

تبصره: سوابق فوق‌الذکر در قالب مکتوب (hard-copy) باید حداقل برای مدت پنج سال، نگهداری و در صورت درخواست کارگروه/کمیته اخلاق ذی‌ربط، به ایشان ارائه شوند. سوابق کامپیوتری (soft-copy) باید برای همیشه نگهداری شده و در صورت درخواست کارگروه/کمیته اخلاق ذی‌ربط، به ایشان ارائه شوند.

۱۰-۲-۱- پرورش‌دهندگان لازم است تا در هنگام عرضه حیوانات، نسبت به ارائه شناسنامه حیوانات، گواهی بهداشتی و شناسنامه ژنتیکی آن‌ها را به تحویل‌گیرنده اقدام کنند. حداقل اطلاعات لازم در شناسنامه حیوانات عبارت‌اند از: شماره حیوان، نژاد، جنس، تاریخ تولد (ساعت، روز، ماه و سال)، شماره مادر، شماره پدر و وزن در هنگام تولد. حداقل اطلاعات بهداشتی حیوانات نیز این است که باید به وجود یا عدم وجود عوامل پاتوژن خاص در آن‌ها اشاره شده باشد. به عنوان حداقل اطلاعات مربوط به وضعیت ژنتیکی حیوانات هم لازم است، به همخون یا غیرهمخون بودن و همچنین ویژگی‌های ژنتیکی خاص آن‌ها اشاره شده باشد.

۱۰-۲-۱- در صورت مشاهده هر گونه خصوصیت نامطلوب در حیوانات پرورشی، پرورش‌دهنده حیوان موظف است که علت را پیدا کند و برای رفع مشکل، اقدام لازم را انجام دهد.

۱۰-۲-۱- مؤسسه پرورش‌دهنده حیوانات، موظف است تا حیوانات عرضه‌شده را فقط به فرد مسئول انتقال حیوانات در پروژه یا نماینده قانونی مؤسسه تهیه‌کننده حیوانات تحویل دهد. تبصره: چنانچه ایجاد شناسنامه، گواهی بهداشتی یا شناسنامه ژنتیکی برای هر حیوان، اساساً امکان‌پذیر نباشد (نظیر جوندگان)، باید برای هر «گروه» از آن‌ها چنین اسنادی را تهیه کرد.

۱۱-۲-۱- شرایط محل تولید، پرورش و نگهداری از حیوانات باید بیشترین میزان ممکن رفاه را برای آن‌ها فراهم کند و مطابق اصول ارائه‌شده در منابع علمی معتبر و به‌روز باشد.

۱۱-۲-۱- تکثیر حیوانات باید بر حسب اصول اخلاقی و علمی صورت گیرد و از تکثیر حیوانات دارای نقایص ژنتیکی یا تولید مثل بیش از حد که موجب آسیب به حیوانات مادر می‌شود، پرهیز شود.

۱۲-۲-۱- اماکن استفاده از حیوانات آزمایشگاهی باید امکان به اشتراک‌گذاشتن اعضا و بافت‌های حیواناتی را که یوتانزی می‌شوند، در بین کاربران ایجاد کند. بدین وسیله از تعداد حیوانات مورد استفاده، کاسته و از کشته‌شدن بیهوده آن‌ها، صرفاً به منظور استحصال اعضا و بافت‌هایشان جلوگیری می‌شود؛ همچنین، مشارکت بین پروژه‌هایی که از مدل حیوانی یکسانی استفاده می‌کنند، موجب صرفه‌جویی در منابع زمانی، انرژی و مالی سازوکار علمی کشور می‌شود. در این مورد لازم است تا در خصوص

مالکیت‌های مادی و/یا معنوی افراد به اشتراک گذارنده و مصرف‌کننده اعضا و بافت‌های این حیوانات، پیش از هر گونه آغاز مشارکت، به صورت مکتوب، توافق صورت گرفته و رونوشت توافق مذکور به کمیته اخلاق ذی‌ربط نیز ارسال گردد.

۳-۱- مقررات مربوط به کارگروه/کمیته‌های اخلاق

۳-۱-۱- از تاریخ تصویب راهنمای حاضر، مرجع بررسی و تصویب همه پروژه‌هایی که روی حیوان آزمایشگاهی انجام می‌شود، عبارت از کمیته‌ها/کارگروه‌های اخلاق در پژوهشی است که از حیث ساختار، اعضا و روال کار، تابع مفاد «دستورالعمل تشکیل، سطح‌بندی و شرح وظایف کمیته‌ها/کارگروه‌های اخلاق در پژوهش» باشند و اعتبارنامه خود را از دبیرخانه کمیته وزارتی اخلاق در پژوهش مستقر در معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی دریافت کرده باشند.

۳-۱-۱-۱- کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ذی‌ربط لازم است یا دارای ترکیب استاندارد اعلام شده توسط کمیته وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی باشد یا در صورت امکان از هر یک از افراد ذیل به عنوان «مشاور» برای بررسی طرح‌نامه‌های مربوط به حیوانات آزمایشگاهی دعوت کند: دامپزشک یا کارشناس دارای سابقه کار با حیوانات آزمایشگاهی، نماینده نهادهای رسمی حمایت از حیوانات در کشور، پژوهشگران دارای سابقه کار با حیوانات آزمایشگاهی و عضو غیرمتخصص، به عنوان نماینده جامعه که علاقمند و فعال در زمینه حمایت از حیوانات باشد و هرگز روی حیوانات آزمایشگاهی اقدام آموزشی یا پژوهشی انجام نداده باشد.

۳-۱-۱-۲- در صورتی که هر یک از اعضای مندرج در بند قبل، به شرکت حضوری در جلسه قادر نباشند، می‌توان نظر مشورتی ایشان را با استفاده از وسایل ارتباطی قابل استناد (نظیر ایمیل، نامه و نمابر) جویا شد. برای این منظور، لازم است تا اطلاعات مقتضی در اختیار این افراد قرار داده شده و در موعد مقرر، نظر مشورتی ایشان دریافت و در اختیار همه افراد حاضر در جلسه کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش گذاشته شود.

۳-۱-۳- کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش، از بین افراد ذی صلاح، مدرسانی را به عنوان مدرس ارشد برای تربیت سایر مدرسان دوره‌های آموزش کار با حیوانات آزمایشگاهی، انتخاب و امکانات آموزشی مناسب را برای ایشان فراهم می‌کند.

۳-۱-۲- در پروژه‌هایی که بر اساس نظر کارشناسی کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، موجب بروز درد و رنج و دیسترس یا آسیب پایدار به میزان کمتر از «حد کمینه درد» می‌شوند، مجری مسئول کماکان به درخواست مجوز اجرای پروژه از کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش موظف است و پروژه فقط پس از تأیید صریح کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش می‌تواند اجرا شود.

۳-۳-۱- هر گونه تغییر «جزئی»، «عمده» و «اساسی» در طرح‌نامه مصوب یا انحراف از پروتکل تحقیق مصوب در زمان اجرای طرح، مستلزم اطلاع‌رسانی مجدد به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش تصویب‌کننده طرح و کسب تأیید ایشان است. در صورت عدم موافقت کارگروه/کمیته اخلاق با نوع تغییر اظهاری، نظر کارگروه/کمیته مذکور ملاک خواهد بود.

۳-۳-۱- منظور از تغییرات «جزئی»، تغییراتی است که باعث ایجاد درد یا رنج اضافه برای حیوان نشود. شایان ذکر است که در برخی مواقع انجام «چندین تغییر جزئی» ممکن است، نهایتاً موجب بروز رنج و درد زیادی برای حیوانات شده که در این موارد، تغییر به عمل آمده در پژوهش مذکور در دسته تغییرات «عمده» قرار می‌گیرد.

۳-۳-۲- تغییرات «عمده» عبارت از تغییراتی است که ممکن است، باعث افزایش میزان ناراحتی، درد یا رنج حیوانات در طی مطالعه شود.

۳-۳-۳- در مواردی که انجام چندین تغییر جزئی و/یا عمده در یک طرح مورد نظر باشد، تغییرات به عمل آمده در طرح مذکور حسب نظر کمیته/کارگروه اخلاق در دسته تغییرات «عمده» یا «اساسی» قرار می‌گیرند.

۳-۳-۴- منظور از تغییرات «اساسی»، تغییراتی است که احتمال دارد، باعث ایجاد تغییر کلی در ماهیت اخلاقی یا علمی پژوهش شده و زوایای اخلاقی پژوهش جدید، با آنچه قبلاً توسط کمیته تصویب شده بود، ممکن است، از اساس تغییر یابد.

۳-۳-۵- برای انجام تغییرات جزئی و تغییرات عمده روی طرح‌نامه مصوب، لازم است تا درخواست ایجاد تغییر طرح‌نامه مصوب، به کارگروه/کمیته اخلاق ارسال شود.

۳-۳-۶- در صورت نیاز به ایجاد تغییرات اساسی لازم است تا فرایند درخواست بررسی اخلاقی دقیقاً مشابه یک طرح جدید، از نو آغاز شود. به عبارت دیگر، ایجاد تغییرات اساسی در یک طرح‌نامه مصوب، موجب لغو مجوز طرح‌نامه مصوب قبلی شده و لازم است تا طرح پژوهشی از نو برای کمیته اخلاق تعریف شود.

۳-۳-۷- تصویب یا رد طرح‌نامه‌های دارای تغییرات جزئی می‌تواند توسط دبیر کمیته/کارگروه اخلاق ذی‌ربط و با همراهی دامپزشک کمیته/کارگروه اخلاق و نماینده جامعه انجام شود. بررسی، و تصویب یا رد طرح‌نامه‌های دچار تغییرات عمده و اساسی لازم است، در کمیته/کارگروه اخلاق کامل (با حضور تمام اعضا) صورت گیرد.

۳-۳-۸- تعداد دفعات مجاز انجام تغییرات جزئی یا عمده در یک پروژه مصوب با نظر کمیته/کارگروه اخلاق ذی‌ربط تعیین می‌شود؛ به نحوی که انجام تغییرات مکرر، موجب بروز تغییر اساسی در پروژه نشود.

۴-۳-۱- قبول اعتراض و رسیدگی به تصمیم کمیته/کارگروه اخلاق در پژوهش، در خصوص طرح‌نامه‌های فوق‌الذکر، توسط کمیته/کارگروه بالاتر و نهایتاً «کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی» صورت می‌گیرد و رأی کمیته وزارتی در این موارد قطعی است.

۵-۳-۱- کمیته/کارگروه اخلاق در پژوهش، علاوه بر صلاحیت‌های ذاتی خود در مورد پروژه‌های مربوط به حیوانات آزمایشگاهی، دارای صلاحیت‌های ذیل نیز است:

۱-۳-۵-۱- نظارت بر عملکرد «مؤسسات پرورش دهنده، تهیه‌کننده و کاربر حیوانات آزمایشگاهی»، بر اساس مفاد راهنمای حاضر و صدور یا لغو مجوز فعالیت این مؤسسات، با استناد به میزان انطباق عملکرد آن‌ها با مفاد راهنما؛

۲-۳-۵-۱- برنامه‌ریزی و نظارت بر اجرای دوره‌های آموزشی مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی: صلاحیت مدرسان این دوره‌های آموزشی لازم است، از طرف مرجع علمی معتبر و کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ذی‌ربط تأیید شود. برگزاری این دوره‌ها باید بر حسب مندرجات «راهنمای اخلاقی استفاده از حیوانات در فعالیت‌های آموزشی»، انجام شده و با تکمیل «فرم درخواست بررسی اخلاقی استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در دوره‌های آموزشی»، به‌صورت رسمی ثبت شود. مدرس/مدرسان لازم است تا واجد صلاحیت‌های عالی اخلاقی، علمی و عملی در کار با حیوانات آزمایشگاهی باشند؛ تبصره: با توجه به اینکه مدارک و گواهی‌های صادرشده برای این دوره‌های آموزشی دارای تاریخ انقضاست، لازم است تا افراد در موعد مقرر برای گذراندن دوره بازآموزی اقدام کنند. از مدرکی که تاریخ انقضای آن گذشته باشد، نمی‌توان برای دریافت «مجوز کار با حیوانات آزمایشگاهی» استفاده کرد.

۳-۳-۵-۱- صدور یا لغو «مجوز کار با حیوانات آزمایشگاهی» برای همه افرادی که در طی مداخلات، به هر نوع، با حیوانات آزمایشگاهی در ارتباط می‌باشند: صدور یا لغو این مجوزها بر اساس بررسی صلاحیت علمی و اخلاقی افراد دخیل در کار با حیوانات آزمایشگاهی، دوره‌های آموزشی معتبر طی شده توسط این افراد، نداشتن سابقه عملکرد نامناسب اخلاقی و علمی در کار با حیوانات (به تشخیص کارگروه/کمیته اخلاق) و میزان انطباق عملکرد آن‌ها با مفاد راهنمای حاضر صورت می‌گیرد و برای انجام آن، از فرم پیوست به راهنما استفاده می‌شود؛

تبصره: حداکثر زمان اعتبار «مجوز کار با حیوانات آزمایشگاهی» برای افراد، به مدت پنج سال از زمان صدور است.

۴-۳-۵-۱- اطمینان از اینکه همه کارکنان دخیل در کار با حیوانات، بر حسب نوع کاربری خود، به اطلاعات مربوط به کار با گونه حیوانی مربوطه دسترسی دارند؛ به‌اندازه کافی آموزش دیده و واجد صلاحیت عملی هستند و به‌طور مداوم تعلیم می‌بینند و تا زمانی که صلاحیت لازم را از خود نشان دهند، تحت نظارت افراد باتجربه‌تر عمل می‌کنند؛

۵-۳-۱- بررسی و تصویب اخلاقی طرح‌نامه‌های واصله؛

۶-۳-۱- تعیین بازرسانی برای بررسی اسناد، گزارش‌های دریافتی، انجام بازرسی ازپیش تعیین شده یا سرزده، در محل‌هایی که در آن‌ها از حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود. این بازرسان موظف هستند، چگونگی نگهداری و استفاده از حیوانات را بررسی کرده و میزان انطباق آن با مندرجات راهنمای حاضر را به کارگروه/کمیته اخلاق گزارش کنند. کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، گزارش‌های کتبی بازرسان را طی جلسه‌ای بررسی و نظر خود را اعلام می‌کند. هر گونه تغییرات، تسهیلات و امکانات لازم برای بهبود وضعیت حیوانات باید توسط اعضای کمیته/کارگروه، بررسی شود و اقدامات مقتضی برای به اجراء آوردن آن‌ها صورت پذیرد؛

۷-۳-۱- تهیه گزارش سالانه، مبنی بر تعداد و مجموع بودجه پروژه‌های ارزیابی شده دارای آزمودنی حیوانی، تعداد حیوانات استفاده شده و گونه آن‌ها و تعداد پروژه‌های دسته‌بندی شده در قالب دسته «ملائم»، «متوسط»، «شدید» و «بدون بازگشت»، برای ارائه به کمیته وزارتی اخلاق در پژوهش؛

۸-۳-۱- جمع‌آوری خلاصه‌ای از گزارش سالانه فعالیت کمیته/کارگروه‌های تحت پوشش، در مورد پروژه‌های دارای آزمودنی حیوانی، برای ارائه به کمیته وزارتی اخلاق در پژوهش؛

۹-۳-۱- نظارت بر رفاه حیوانات و وضعیت نگهداری و کار با آن‌ها در اماکن ذی‌ربط؛

۱۰-۳-۱- ارائه پیشنهاد به کمیته وزارتی اخلاق در پژوهش یا سایر کمیته‌ها/کارگروه‌های بالادستی ذی‌ربط، مبنی بر ارائه هر اقدامی که بتواند توان دانشگاه/سازمان مربوطه را برای اجرای راهنمای حاضر ارتقا دهد.

۶-۳-۱- ملاک عملکرد کمیته/کارگروه‌های اخلاق ذی‌ربط، راهنمای حاضر و هر گونه دستورالعمل‌ها یا بخشنامه‌های صادره از جانب کارگروه/کمیته اخلاق بالادست خواهد بود. چنانچه درباره هر یک، شک و شبهه‌ای وجود داشته باشد، باید موضوع از کارگروه/کمیته اخلاق بالادست استعلام شود.

۱-۳-۶- در صورت «رد» پروژه توسط کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، این کمیته/کارگروه موظف است تا موضوع را در اسرع وقت به مرجع علمی معتبر تصویب‌کننده طرح‌نامه و نیز تأمین‌کننده/تأمین‌کنندگان اعتبار مالی پروژه، اطلاع دهد.

۷-۳-۱- با توجه به ممکن نبودن دادخواهی از جانب «آزمودنی» در پروژه‌های مشتمل بر استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، هر فرد حقیقی و/یا حقوقی می‌تواند از جانب حیوان آزمودنی یا به نمایندگی از جامعه اخلاقی، هر گونه نقص یا اشکال احتمالی در پروژه‌های موضوع راهنمای حاضر را به رئیس کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش تصویب‌کننده طرح‌نامه، گزارش کند. این کمیته/کارگروه نیز متعاقباً موظف است تا ضمن رعایت محرمانگی هویت افراد و اطلاعات واصله، اقدامات مقتضی را انجام داده و در صورت لزوم، مراتب را برای رسیدگی به مقام صلاحیت‌دار انعکاس دهد. در صورت احراز مصادیق

تخلف، مرتکب یا مرتکبان، مشمول مفاد «دستورالعمل رسیدگی به تخلفات پژوهشی در تحقیقات علوم پزشکی» می‌شوند.

۱-۳-۷-۱- صلاحیت عملکردی همه افراد مرتبط با حیوانات در پروژه، بر حسب نقشی که در آن به عهده دارند، باید به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش برسد.

۱-۳-۷-۲- چنانچه مؤسسه پرورش دهنده، تهیه‌کننده یا کاربر، با الزامات تعیین‌شده در راهنمای حاضر انطباق نداشته باشد یا برای کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، مسجل شود که به هر نحو از اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در هر مرحله از پروژه، حتی پس از پایان آن و نوشتن و انتشار گزارش تخطی شده است، کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، موظف است که اقدامات مقتضی را بر اساس میزان عدم انطباق و شدت تأثیر آن بر وضعیت رفاه حیوانات انجام دهد. این اقدامات می‌تواند شامل تذکر شفاهی یا کتبی به افراد ذی‌ربط، دستور اصلاح عملکرد آن‌ها، رد پروژه و تعلیق یا لغو مجوز ادامه آن باشد. متعاقباً، کارگروه/کمیته اخلاق باید موضوع را در اسرع وقت به مرجع علمی تصویب‌کننده طرح‌نامه و همچنین تأمین‌کننده/تأمین‌کنندگان اعتبار مالی پروژه منعکس کند.

تبصره: کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، پیش از تعلیق یا لغو مجوز/مجوزهای لازم، باید سرنوشت حیوانات مقیم در مؤسسه مربوطه را مشخص کرده و اطمینان حاصل کند که چنانچه این مجوز/مجوزها به حالت تعلیق درآید یا لغو شود، رفاه حیوانات مستقر در مؤسسه، به‌صورت نامطلوب، تحت تأثیر قرار نخواهد گرفت.

۱-۳-۷-۳- انتشار نتایج حاصل از مداخلات به‌عمل‌آمده روی حیوانات آزمایشگاهی، باید بر اساس دستورالعمل‌های مربوطه، به‌ویژه «راهنمای کشوری اخلاق در انتشار آثار پژوهشی علوم پزشکی» صورت گیرد.

۱-۳-۸- کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، باید اطمینان حاصل کند که تا حد امکان از روش‌های مناسب علمی یا استراتژی‌های جایگزین حیوانات آزمایشگاهی (پروژه‌هایی که به استفاده از حیوانات زنده نیازی ندارند)، به‌جای مداخلات، روی حیوانات زنده، استفاده می‌شود.

تبصره ۱: اختصاصاً، با توجه به پیشرفت‌های وسیع درباره «آزمایش‌های تعیین سمیت مواد»، کاربران باید تا حد امکان از روش‌های جدید انجام این گونه آزمایش‌ها که با هدف جایگزینی کامل، کاهش، یا بهینه‌سازی کار با حیوانات آزمایشگاهی ارائه شده‌اند، در پروژه‌هایشان استفاده کنند. چنانچه استفاده از جدیدترین روش‌ها ممکن نباشد، پژوهشگر موظف است تا در برابر کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، آگاهی خود را از وجود این روش‌ها نشان داده و دلیل ناتوانی در استفاده از آن‌ها را شرح دهد. اگر انجام اصلاحات مذکور در کوتاه‌مدت، ممکن نباشد، کارگروه/کمیته اخلاق، با توجه به ارزیابی هزینه-فایده طرح ارائه‌شده، طرح‌نامه را تصویب یا رد می‌کند.

تبصره ۲: کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش باید تا حد امکان شرایط لازم را برای ترویج استفاده از روش‌های نوین جایگزین حیوانات آزمایشگاهی برای جامعه علمی مهیا کند.

۹-۳-۱- کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، باید اطمینان حاصل کند که از حداقل تعداد ممکن از حیوانات که موجب حصول نتایج علمی معتبر می‌شود، در پروژه‌ها استفاده می‌شود.

۹-۳-۱-۱- درصد احتمالی مرگ و میر ناخواسته حیوانات در هر پروژه، لازم است، پیش از آغاز آن پروژه، محاسبه و به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش اطلاع داده شود.

۹-۳-۱-۲- در مواقعی که میزان مرگ و میر حیوانات در حین کار، بیش از مقادیر از پیش تعیین شده است و مجری مسئول، درخواست افزایش تعداد حیوانات را دارد، لازم است تا موضوع در اسرع وقت توسط کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش بررسی و با توجه به توضیحات تکنیکی مجری مسئول، در مورد صدور یا رد مجوز افزایش تعداد حیوانات تصمیم‌گیری شود.

۱۰-۳-۱- کارگروه/کمیته اخلاق باید اطمینان حاصل کند که اقدامات مناسب برای بهینه‌سازی وضعیت پرورش، نگهداری، حمل و نقل و استفاده از حیوانات، صورت گرفته است؛ به نحوی که این اقدامات، موجب حذف یا به حداقل رساندن درد و رنج و دیسترس یا آسیب پایدار برای حیوانات شود.

۱۱-۳-۱- کارگروه/کمیته اخلاق باید اطمینان حاصل کند که امکانات، نیروی کار لازم و دانش کافی برای اجرایی کردن مفاد راهنمای حاضر درباره پروژه‌ای خاص در مؤسسه‌ای خاص وجود دارد؛ در غیر این صورت، موظف است تا طرح‌نامه را رد کند.

۴-۱- مقررات مربوط به کاربران

۴-۱-۱- مجری مسئول یا ارائه‌دهنده یک پروژه روی حیوان آزمایشگاهی، لازم است تا هم در موضوع پروژه و هم در مورد روش مطالعه و کار با حیوانات آزمایشگاهی از اشراف، تبحر و تخصص لازم برخوردار باشد تا بتواند سؤال یا فرضیه‌ای صحیح و نوین را تدوین کند و روشی صحیح برای آزمون آن برگزیند. چنانچه وی تبحر و تخصص کافی را برای طراحی صحیح هر بخش از روش مطالعه و کار، روی حیوان آزمایشگاهی نداشته نباشد، موظف است تا از متخصصان واجد صلاحیت در پروژه خود استفاده و نظرات ایشان را برای طراحی و اجرای مداخله اجرا کند. سؤال یا فرضیه طرح شده نباید نمونه مشابه داشته باشد و به عبارت دیگر سؤال یا فرضیه طرح شده نباید دوباره کاری محسوب شود. ایجاد تغییرات جزئی در روش مطالعه پروژه‌های قبلی، چنانچه فاقد وجاهت علمی و آثار بااهمیت باشد، قابل قبول نیست. اثبات وجاهت علمی بر پایه مستندات علمی معتبر صورت می‌گیرد. میزان فایده پروژه باید در مقابل هزینه‌های آن که عبارت از درد و رنج و آسیبی که برای حیوانات به بار می‌آورد، هزینه‌های ریالی، ارزی، منابع انسانی مورد استفاده و سرمایه زمانی محققان، ارزیابی شود. تناسب بین هزینه‌ها و فایده‌ها را کارگروه/کمیته

اخلاق بررسی می‌کند. به طور کلی، سؤال یا فرضیه مطرح شده باید به گونه‌ای باشد که در پایان تحقیق، نکته‌ای به دانش فعلی بشر بیفزاید و/یا در رفع مشکلی از جامعه بشری یا حیات موجودات زنده دیگر مؤثر باشد.

۲-۴-۱- برای درخواست بررسی پروژه در کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، مجری مسئول موظف است تا «فرم درخواست بررسی طرح‌های پژوهشی مرتبط با حیوانات آزمایشگاهی در کمیته/کارگروه‌های اخلاق در پژوهش» را تکمیل و به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش مربوطه ارائه کند.

۱-۴-۲-۱- بررسی اخلاقی پروژه‌های حیوانات آزمایشگاهی در کمیته/کارگروه‌های اخلاق، پس از تصویب پروژه، توسط مرجع علمی معتبر (مانند شورای پژوهشی دانشگاه/دانشکده) صورت می‌گیرد.

۲-۴-۲-۲- هنگام انتشار نتایج یک پروژه، فرد مسئول انتشار نتایج، موظف است تا شماره مجوز انجام پروژه (کد اخلاق) که کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش صادر کرده است و نام کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش صادرکننده مجوز را همراه گزارش پروژه ارائه کنند.

۳-۴-۱- مجری مسئول، موظف است تا میزان شدت واقعی، و نه ظاهری طرح‌نامه را بر حسب سند «راهنمای تعیین شدت مداخلات به عمل آمده روی حیوانات آزمایشگاهی» تعیین و موضوع را در فرم درخواست بررسی پروژه منعکس کند.

۴-۴-۱- بالاترین میزان مسئولیت در مورد اجرای راهنمای حاضر و همه مسائل مربوط به رفاه حیوانات آزمایشگاهی و اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی در هر پروژه، مربوط به مجری مسئول پروژه است که طرح‌نامه پروژه را به کارگروه/کمیته اخلاق ارائه داده و مسئولیت اجرای آن را بر عهده گرفته است. با این حال، این موضوع موجب ساقط شدن مسئولیت از سایر افراد دخیل در پروژه نشده، بلکه همه افراد بر حسب نوع عملکردشان در مورد حفظ رفاه حیوانات و رعایت اخلاق در کار با آن‌ها دارای مسئولیت می‌باشند. مجری مسئول پروژه، موظف است تا پیش از آغاز پروژه، شرح وظایف و مسئولیت‌های هر فرد دخیل در پروژه را مشخص کرده و به ایشان تفهیم نماید.

۵-۴-۱- در حین اجرای پروژه، مجری مسئول پروژه موظف است:

۱-۴-۵-۱- هر گونه درد و رنج و دیسترس یا آسیب پایدار غیرضروری را که در حین مداخله ممکن است، به حیوان تحمیل شود، سریع متوقف کند؛

۲-۴-۵-۲- اطمینان حاصل کند که پروژه مطابق با مجوز کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش مربوطه (یا هر تصمیمی که این کارگروه/کمیته گرفته است) به انجام می‌رسد و نیز در موارد عدم تطابق، اقدامات مقتضی برای اصلاح امور، در اسرع وقت صورت گرفته و نتایج آن‌ها ثبت می‌شود؛

۳-۴-۵-۳- در صورت نیاز به ایجاد تغییر عمده یا جزئی در طرح‌نامه تصویب شده توسط کارگروه/کمیته اخلاق، لازم است، موضوع از طریق تکمیل «فرم درخواست تغییر در طرح‌نامه مصوب کارگروه/

کمیته اخلاق در پژوهش (مربوط به طرح‌نامه‌های حیوانات آزمایشگاهی)» به کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ذی‌ربط اطلاع داده و مجوز تغییر در طرح‌نامه مصوب کسب شود.

۶-۴-۱- مجری مسئول، موظف است، اطمینان حاصل کند که همه افراد دخیل در کار با حیوانات آزمایشگاهی در پروژه (به‌ویژه دانشجویان)، قبل از وارد شدن به محل نگهداری و استفاده از حیوانات و پیش از انجام هر گونه اقدامی در رابطه با آن‌ها، با طی کردن دوره‌های آموزشی معتبر، آموزش تئوری و عملی مناسب را دریافت نموده و «مجوز کار با حیوانات آزمایشگاهی» را از کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش ذی‌ربط اخذ کرده باشند.

۱-۴-۶-۱- صرف در دسترس بودن، ارزان بودن، مسن بودن، یا بی‌استفاده بودن برخی حیوانات، به هیچ وجه نمی‌تواند توجیهی بر آن باشد که افراد آموزش ندیده، بدون نظارت مستقیم فرد مجرب، با آنها کار کنند. ضمناً، صرف داشتن مدرک، ملاک صلاحیت کامل افراد برای انجام هر تکنیکی نیست و در مورد تکنیک‌هایی که افراد برای دفعات اول انجام می‌دهند، لازم است تا زمانی که صلاحیت‌های عملی آن‌ها به اثبات برسد، این تکنیک‌ها را با همکاری و زیر نظر مستقیم سایر افراد باتجربه‌تر انجام دهند.

۲-۴-۶-۱- افرادی که طراحی مداخلات و پروژه‌ها را انجام می‌دهند، علاوه بر آشنایی با روش مطالعه روی حیوانات، باید اطلاعات و دانش‌های مربوط به سایر رشته‌های علمی مرتبط با پروژه را نیز دارا باشند یا از همکاری فردی که این اطلاعات و دانش‌ها را دارد، استفاده کنند. در این مورد، مشورت با دامپزشک یا کارشناس ذی‌صلاح توصیه می‌شود.

۷-۴-۱- مجری مسئول، موظف است تا اطمینان حاصل کند که همه افراد دخیل در کار با حیوانات در پروژه، درباره بیماری‌های مشترک حیوان نگهداری شده (زئونوزها)، روش‌های پیشگیری از انتقال این بیماری‌ها بین حیوان و انسان، نوع خطر هر حیوان (چنگ‌زدن، گازگرفتن، نیش‌زدن، لگدزدن و نظایر آنها) و روش‌های مقابله با خطرات ناشی از حیوانات، آموزش‌های لازم را گذرانده و می‌توانند با استفاده از این آموزش‌ها از خود مراقبت کنند.

۱-۴-۷-۱- همه افراد مشغول کار با حیوانات باید واکسیناسیون‌های لازم حسب نظر کارشناس بهداشت (نظیر واکسن‌های کزاز، هاری، وایا هیپاتیت در موارد مقتضی) را دریافت کرده باشند. ضمناً سلامت افرادی که با حیوانات کار می‌کنند، باید طبق برنامه زمانی منظم توسط کارشناس ذی‌ربط ارزیابی شود. در این مورد، موضوع بررسی احتمال بروز آلرژی یا آسم در افراد، دارای اهمیت ویژه است. در صورت وارد شدن سوزن آلوده به بدن فرد، گازگرفته شدن توسط حیوان، وجود بیماری خاص در فرد که ممکن است، سلامت حیوانات را تهدید کند، یا هر گونه مورد دیگری که خطر انتقال بیماری بین حیوانات و انسان را در پی دارد، لازم است تا سلامتی فرد و حیوانات به سرعت بررسی شود و اقدامات مقتضی با رویکرد حفظ سلامت افراد و حیوانات صورت گیرد.

۸-۴-۱- در صورت درخواست کارگروه/کمیته اخلاق، مجری مسئول، موظف است تا در پایان پروژه، نسخه‌ای از گزارش پایان پروژه را به کارگروه/کمیته اخلاق تصویب‌کننده طرح‌نامه ارائه کند.

۵-۱- مقررات مربوط به نیروهای مراقبت از حیوانات

نیروهای مراقبت از حیوانات باید:

۱-۵-۱- مسئولیت‌پذیری اخلاقی داشته باشند. در زمان کار با حیوانات صبور باشند و در برابر رفتارهای طبیعی و گاهی آزاردهنده آن‌ها عکس‌العمل شدید از خود بروز ندهند و مقیدکردن حیوانات را بر اساس اصول صحیح به انجام رسانند؛

۲-۵-۱- از اهمیت موضوع پروژه و نیز اهمیت و نقش خود در حفظ سلامت حیوان و موفقیت پروژه، آگاهی داشته باشند. لازم است تا تفاوت شیوه کار در مرکز نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی با سایر مراکز نگهداری و پرورش حیوانات را کاملاً متوجه شده باشد و شرایط خاص کار با حیوانات آزمایشگاهی برای ایشان، به خوبی آموزش داده شود؛

۳-۵-۱- آموزش‌های لازم را بر حسب سرفصل‌های آموزشی مصوب کارگروه/کمیته اخلاق، طی کرده باشند. افراد تازه‌کار موظف هستند تا زمانی که صلاحیت‌هایشان، عملاً به اثبات برسد، تحت نظارت افراد باتجربه‌تر فعالیت کنند؛

۴-۵-۱- نشانه‌های رفتاری گونه حیوان تحت مراقبت خود را بشناسند و به‌طور ویژه علائم درد، بیماری، ضعف، افسردگی یا ناسازگاری حیوانات با یکدیگر را تشخیص دهد. به‌طور منظم به حیوانات سرکشی و سلامتی آن‌ها را کنترل کنند. نیروهای مراقبت از حیوانات موظف هستند، در صورت مشاهده هر گونه مورد غیرطبیعی، موضوع را به سرعت به مجری مسئول یا افراد ذی‌ربط دیگر اطلاع دهند؛

۵-۵-۱- از نکات ایمنی کار با حیوانات (شامل مسائل بهداشتی و ایمنی کار با آن‌ها) آگاه باشند و به آن‌ها عمل کنند؛ مثلاً، در اتاق‌های حیوانات از پوشش‌های محافظ (دستکش، سربند، ماسک، پوشش کفش و روپوش تمیز) استفاده کنند و پس از خروج از اتاق، پوشش‌های یک‌بارمصرف را حذف کرده و پوشش‌های حذف‌نشده را در صورت آلوده بودن، بشویند و ضد عفونی نمایند. در هنگام ورود و خروج از محل نگهداری حیوانات، دستان خود را شسته و در موارد لزوم استحمام نمایند.

فصل دوم: اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی

۱-۲- منشأ حیوانات مورد استفاده در مداخلات

۱-۱-۲- منشأ تهیه حیوان در هر پروژه، باید به تصویب کارگروه/کمیته اخلاق برسد.

۲-۱-۲- گونه‌های حیوانی، تنها در صورتی ممکن است، در مداخلات استفاده شوند که اصولاً برای استفاده در آن‌ها پرورش یافته باشند. حیوانات آزادی (بی‌سرپرست یا ملقب به «ولگرد») پس از اسارت، متحمل استرس و رنجی بسیار زیاد می‌شوند که این امر، هم از نظر اخلاقی موضوعی چالش‌برانگیز است و هم از نظر علمی می‌تواند موجب مخدوش شدن نتایج پروژه‌های به عمل آمده روی این حیوانات شود. ضمناً سابقه بهداشتی یا ژنتیکی حیوانات آزادی نامعلوم است که این امر می‌تواند به بروز معضلات بهداشتی برای افراد منجر شود یا با افزایش پراکندگی در داده‌ها، به حصول نتایج نامعتبر در پروژه‌ها منتج گردد.

۲-۱-۲-۱- از حیوانات آزادی و انواع وحشی گونه‌های اهلی یا حیوانات صیدشده از حیات وحش، تنها در مواردی می‌توان در مداخلات استفاده کرد که کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، به این نتیجه برسد که نیاز ضروری برای اجرای مطالعات مربوط به بهداشت و رفاه حیوانات مذکور وجود دارد یا استفاده از این حیوانات در مطالعات مربوط به تهدیدهای جدی محیط زیستی و مطالعات مربوط به تهدیدهای جدی سلامت و حیات انسان‌ها یا حیوانات، ضروری است. لازم است، حقیقتاً توجیه علمی وجود داشته باشد که مطالعات مذکور، فقط با استفاده از حیوانات آزادی یا انواع وحشی گونه‌های اهلی، یا حیوانات صیدشده از حیات وحش امکان‌پذیر است. با این حال، با توجه به حساسیت‌های شدید بین‌المللی به انجام امور پژوهشی و آموزشی، روی این حیوانات (به‌ویژه سگ‌ها، گربه‌ها و پریمات‌ها)، کمیته/کارگروه‌های اخلاق و کاربران، باید مسئولیت عواقب سوء احتمالی ناشی از انتشار این پروژه‌ها را مد نظر قرار دهند.

۲-۱-۲-۲- از پریمات‌ها، تنها در مواردی می‌توان در مداخلات استفاده کرد که کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، به این نتیجه برسد که این مداخلات با رویکرد پیشگیری، تشخیص یا درمان یک ناتوانی یا شرایط بالینی بالقوه مخاطره‌آمیز برای حیات انسان (یا حیوانات همان گونه از پریمات) صورت می‌گیرد و واقعاً توجیهی علمی وجود داشته باشد که هدف این مداخلات با استفاده از گونه‌های دیگر، به جز پریمات‌ها، قابل دستیابی نیست.

۲-۱-۲-۳- از پریمات‌ها نباید در «پژوهش‌های پایه» استفاده کرد. میمون‌های آدم‌وار (به‌عنوان گروهی از پریمات‌ها) نباید در مداخلات استفاده شوند؛ مگر آنکه کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، بر پایه شواهد متقن به این نتیجه برسد که انجام مداخله‌ای خاص برای حفاظت از گونه میمون‌های آدم‌وار، اساسی بوده یا برای کنترل شیوع غیرمنتظره یک وضعیت بالینی تهدیدکننده حیات یا ناتوان‌کننده انسان‌ها، اساساً ضروری است. در موارد مذکور و به این شرط که اهداف مداخله را نتوان با استفاده از روش‌های جایگزین به دست آورد، یا اهداف مداخله را نتوان با استفاده از گونه‌های دیگر، به جز میمون‌های آدم‌وار، به دست آورد، کارگروه/کمیته اخلاق می‌تواند به صورت استثنا و موقت، مجوز اخلاقی استفاده مشروط از این میمون‌ها را در مداخلاتی صادر کند که واجد یکی از اهداف مندرج در

ماده حاضر است و شامل «پژوهش‌های پایه» نمی‌شود. با توجه به حساسیت‌های شدید بین‌المللی به انجام امور پژوهشی و آموزشی، روی این حیوانات، کمیته/کارگروه‌های اخلاق در پژوهش و کاربران، باید مسئولیت عواقب سوء احتمالی ناشی از انتشار این پروژه‌ها را مد نظر قرار دهند.

۴-۲-۱-۲- از گونه‌های حیوانی در معرض خطر یا تحت حمایت سازمان حفاظت محیط زیست جمهوری اسلامی ایران و همه انواع حیواناتی که درباره آن‌ها حساسیت‌های قانونی وجود دارد، تنها در صورتی می‌توان در پروژه‌ها/مداخلات استفاده کرد که اولاً، همه مجوزهای قانونی لازم در این مورد از هر گونه مراجع ذی‌ربط کسب شده باشد و ثانیاً، کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، به این نتیجه برسد که این پروژه/مداخلات، با رویکرد پیشگیری، تشخیص یا درمان یک ناتوانی یا شرایط بالینی بالقوه مخاطره‌آمیز برای حیات انسان (یا حیوانات همان گونه در معرض خطر) صورت می‌گیرد و توجیهی علمی وجود داشته باشد که هدف این مداخلات با استفاده از گونه‌های دیگر حیوانات، به جز گونه مذکور، دست‌یافتنی نیست و هیچ روش پژوهشی جایگزینی، به جز استفاده از این حیوانات وجود ندارد. با توجه به حساسیت‌های شدید بین‌المللی به انجام امور پژوهشی و آموزشی، روی حیوانات مذکور، کمیته/کارگروه‌های اخلاق در پژوهش و کاربران، باید عواقب سوء احتمالی ناشی از انتشار این پروژه‌ها را مد نظر قرار دهند.

۳-۱-۲- گونه‌های آزمایشگاهی استاندارد، باید از تهیه‌کننده و/یا پرورش‌دهنده دارای مجوز تهیه شود. در صورت مشاهده هر گونه خصوصیت نامطلوب در حیوان، دریافت‌کننده حیوان باید موضوع را به پرورش‌دهنده یا تهیه‌کننده آن اطلاع دهد.

۴-۱-۲- به دام‌انداختن حیوانات از حیات وحش باید صرفاً توسط افراد باتجربه و با استفاده از روش‌هایی صورت گیرد که موجب بروز کمترین میزان درد و رنج و دیسترس یا آسیب پایدار برای حیوانات شود.

۱-۴-۱-۲- چنانچه در زمان به‌دام‌انداختن یا پس از به‌دام‌انداختن یک حیوان، مشخص شد که حیوان مجروح شده یا وضعیت سلامتی او نامطلوب است، در صورت امکان باید توسط دامپزشک ذی‌صلاح معاینه شده و هر اقدام مقتضی برای به حداقل رساندن درد و رنج حیوان صورت گیرد.

۲-۴-۱-۲- به‌دام‌انداختن حیوانات در فصل تولید مثل و در دوران شیردهی ممنوع است.

۳-۴-۱-۲- از زمان به‌دام‌انداختن حیوانات تا حمل آن‌ها و رسیدن به محل نگهداری دائم یا آزمایشگاه مورد نظر، لازم است، حیوانات در شرایط مناسب مربوط به گونه خود، نگهداری شوند.

۲-۲- حمل و نقل حیوانات

۱-۲-۲- نحوه حمل و نقل حیوانات در هر پروژه، باید به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش برسد.

۲-۲-۲- حمل و نقل حیوان باید مطابق اصول ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز باشد و حداکثر رفاه ممکن برای حیوانات را فراهم آورد. اینکه مقرر است، حیوانات پس از رسیدن به مقصد، به دلایل پژوهشی یا آموزشی یوتانزی شوند، به هیچ عنوان نمی‌تواند دلیلی برای حمل و نقل غیراصولی و آزاردهنده آن‌ها باشد.

۲-۲-۳- برای صدور مجوز حمل و نقل حیوانات، لازم است تا موارد ذیل توسط دامپزشک ذی صلاح یا کارشناس با تجربه در کار با حیوانات آزمایشگاهی بررسی و گواهی شوند:

الف) سلامت حیوان/حیوانات مورد نظر برای حمل و نقل؛ ب) مناسب بودن خودرو برای حمل حیوان/حیوانات بر اساس اصول تکنیکی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز؛ پ) آموزش دیده بودن راننده در مورد اصول حمل حیوان/حیوانات (در موارد حمل هوایی یا دریایی، لازم است، اطمینان حاصل شود که شرکت طرف قرارداد حمل و نقل، صلاحیت و امکانات حمل و نقل صحیح و اصولی حیوان/حیوانات را دارد).

۱-۲-۲- مجوز حمل و نقل حیوانات، به نام یکی از افراد دخیل در پروژه صادر می‌شود که از وی با عنوان «مسئول انتقال حیوانات» نام برده می‌شود. این فرد لازم است، آموزش‌های ضروری برای حمل و نقل حیوانات را دیده باشد. مؤسسه پرورش‌دهنده، موظف است تا حیوانات خریداری شده را صرفاً به فرد مسئول انتقال حیوانات یا مؤسسه تهیه‌کننده، تحویل دهد. فرد مسئول انتقال حیوانات باید آموزش‌های لازم را در این مورد به سایر افراد دخیل در انتقال حیوانات ارائه نموده و بر عملکرد آن‌ها نظارت کند.

۲-۲-۳- فرد مسئول انتقال حیوانات، فارغ از اینکه ممکن است، برخی وظایف حمل و نقل حیوانات را در حین سفر به صورت توافقی‌های جانبی به سایر افراد حقیقی یا حقوقی سپرده باشد، لیکن مسئولیت مستقیم سازمان‌دهی، انجام و به اتمام رساندن سفر بر عهده اوست.

۳-۲-۲- در مورد حمل و نقل حیوانات، بین هر منطقه از کشور و از خارج به داخل کشور یا بالعکس، لازم است تا همه قوانین و مقررات کشوری نظیر قوانین وقت سازمان دامپزشکی کشور، مقررات قرنطینه مربوط به حیوانات، قوانین جاری کشور درباره حمل و نقل حیوانات بین استان‌ها، قوانین جاری کشورهای مقصد و واسط و مبدأ در حمل و نقل بین‌المللی حیوانات، قوانین وقت انجمن حمل و نقل هوایی بین‌المللی درباره حمل هوایی حیوانات، قوانین سازمان حفاظت محیط زیست کشور و سایر قوانین مربوطه، مورد توجه دقیق قرار گیرد.

۴-۲-۲- لازم است تا همه افراد دخیل در حمل و نقل حیوانات، آموزش متناسب با حیطه فعالیت خود را دریافت کنند.

۵-۲-۲- وسیله نقلیه حمل حیوانات باید شرایط دمایی و تهویه مناسب را برای حیوانات فراهم کند،

استانداردهای ایمنی لازم را از نظر احتمال تصادف، آتش سوزی و غیره داشته و هر گونه مجوزهای قانونی ضروری را برای حمل و نقل حیوانات دارا باشد. شرایط نگهداری از حیوانات در طی حمل و نقل باید تا حد امکان مشابه شرایط محل نگهداری از حیوانات در مؤسسه مبدأ باشد.

۱-۵-۲- حمل و نقل می تواند باعث بروز دیسترسی شدید برای حیوانات شود. صداهای ناآشنا، تکان های شدید، جداسدن حیوان از گروه قبلی، سرگیجه ناشی از حرکت (به ویژه در باره حیواناتی که مستعد به بیماری حرکت هستند)، همگی می توانند موجب اضطراب، تشویش، نگرانی، ترس و مجموعاً بد حال شدن حیوانات شود لذا اختصاص زمان کافی برای سازگاری حیوانات با شرایط و دمای محفظه محل نگهداری آن ها پیش از آغاز حمل و نقل حیوانات، راحتی و مناسب بودن محفظه محل نگهداری حیوانات در طی حرکت و تهویه مناسب محفظه، امری ضروری است.

۲-۵-۲- شرایط و مدت حمل و نقل باید به گونه ای باشد که حداقل اثر را بر سلامت و رفاه حیوان داشته باشد. مسیر حرکت باید به نحوی طرح ریزی شود که برای کاهش هر گونه دیسترس و رنج حیوانات، زمان سفر (از زمان ورود حیوانات به محفظه حمل و نقل تا زمان خروج از محفظه مذکور) در حداقل خود باشد و از بروز تأخیر جلوگیری شود. به طور خلاصه، پیش از آغاز حمل و در حین حمل و نقل حیوانات، باید حیوان را در شرایط مطلوب و مناسب مربوط به گونه خود، قرار داد. لازم است تا در طی سفر از بروز حرکت ناگهانی، سروصدای زیاد یا لرزش، تا حد امکان جلوگیری شود. محفظه حمل حیوان باید به شکلی باشد که امکان استراحت حیوان را فراهم کند. مجاورت حیوانات شکارچی با حیواناتی که به طور معمول، شکار این حیوانات محسوب می شوند، حتی اگر در قفس های مجزا باشند، باعث ایجاد استرس در حیوانات می شود و باید جداً از آن پرهیز کرد. همچنین محفظه ها باید طوری طراحی شده باشند که امکان مشاهده دائم حیوان توسط فرد مراقب فراهم باشد و حیوان در اثر حرکات تند و ناگهانی وسیله نقلیه، توسط قطعات محفظه مجروح نشود. محفظه ها باید متناسب با ویژگی های گونه حیوان مورد نظر طراحی شده باشند و امکان فرار از آن وجود نداشته باشد. محفظه ها باید با تسمه های مخصوص، در جای خود محکم شده باشند. محفظه های حمل حیوانات در حین حمل و نقل باید برای حیوانات و افراد دخیل در حمل و نقل، ایمن باشند. باید امکانات مناسب برای استراحت و خواب حیوان موجود باشد و از حرکات ناگهانی وسیله نقلیه و تغییرات زیاد آب و هوایی (به ویژه، کوران هوا) جداً پرهیز شود. در صورت لزوم، محفظه حمل باید به نحوی طراحی شود که ورود و خروج میکروارگانیسم ها کاهش یافته یا کاملاً مسدود شود. این امر باید به گونه ای صورت گیرد که بازرسی بصری حیوانات، بدون آنکه وضعیت میکروبیولوژیک آن ها را دستخوش تغییر کند، میسر باشد.

۳-۵-۲- در حین حمل و نقل لازم است تا آب و تغذیه مناسب حیوانات، بسته به وضعیت رشد و سن و نیازهای معمول آن ها به شکل مناسب در اختیار حیوانات قرار داده شود. در مسیرهای طولانی باید

توقف‌های لازم و غذادهی به حیوان، منطبق با گونه و عادت تغذیه‌ای گونه، انجام گیرد.

۴-۵-۲- در مورد حیواناتی که تکامل سیستم عصبی آن‌ها در سطوح بالا قرار دارد (نظیر پریمات‌ها، تک‌سمیان، سگ و گربه)، لازم است تا به روان‌شناسی (اختلالات رفتاری- روانی) آن‌ها در طی حمل و نقل، توجه شده و در این مورد اقدامات مقتضی انجام شود.

۶-۲-۲- با توجه به عکس‌العمل‌های پاتولوژیک حیوانات در طی حمل و نقل، به ویژه بیماری‌های ناشی از استرس حمل و نقل و نیز استعداد برخی حیوانات به سرگیجه ناشی از حرکت، لازم است تا قبل و بعد از حمل، حیوان توسط دامپزشک ذی صلاح معاینه شده و در صورت لزوم اقدامات مناسب پیشگیری یا درمانی در مورد حیوان انجام شود.

۷-۲-۲- فرد یا مؤسسه‌ای که حیوانات را دریافت می‌کند، موظف است تا قبل از آغاز ارسال حیوانات از مبدأ، آمادگی‌های لازم را برای دریافت و نگهداری آن‌ها ایجاد کرده باشد. از جمله لازم است، کسب مجوزهای لازم، آماده‌سازی اتاق قرنطینه، محل اسکان، آب، غذا، پرسنل نگهداری‌کننده، شرایط دمایی و رطوبت و سایر موارد مربوط به استانداردهای محل نگهداری از حیوانات، از قبل مورد توجه قرار گرفته باشند.

۱-۷-۲-۲- تحت هیچ شرایطی نباید بلافاصله پس از رسیدن حیوانات به مقصد، از آن‌ها در مداخلات استفاده کرد. لازم است زمان مناسب برای سازگارشدن حیوانات با افراد و شرایط جدید محیطی، مطابق اصول تکنیکی ارائه‌شده در منابع علمی معتبر و به‌روز، مد نظر قرار گیرد.

۲-۷-۲-۲- حتی اگر حیوانات پس از رسیدن به مقصد، بیمار به نظر نرسند، به دلیل استرس‌های وارده در طی سفر، ضعیف‌شدن سیستم ایمنی و استعداد این حیوانات به بیمارشدن، لازم است تا حتماً تا چند روز، بسته به شرایط، قرنطینه شوند. در مدت قرنطینه باید حیوانات از تماس با سایر حیوانات موجود در محل جدید، یا حتی تماس با مواد و وسایل این حیوانات دور باشند. مدت‌زمان قرنطینه را می‌توان به‌عنوان بخشی از زمان لازم برای سازگارشدن حیوانات با شرایط جدید در نظر گرفت. در طی دوره قرنطینه، ممکن است، بر حسب شرایط به اجرای تنظیمات ویژه دما، رطوبت، نور، آب، خوراک، استفاده از داروهای تقویت‌کننده سیستم ایمنی، انجام‌دادن اقدامات درمانی پیشگیرانه و سایر اقدامات مقتضی نیاز باشد.

۳-۲- مراقبت از حیوانات

۱-۳-۲- نحوه مراقبت از حیوانات در هر پروژه، باید به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق برسد.

۲-۳-۲- در طراحی محل مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی، باید نیازهای گونه حیوان آزمایشگاهی مورد نظر، احتیاجات پروژه و راحتی افراد دست‌اندرکار مد نظر قرار داده شود. در بهترین حالت، محل

مراقبت از حیوانات باید به نحوی طراحی شود که دارای امکانات مناسب برای تغییر کاربری احتمالی آتی به منظور اسکان گونه‌های دیگر حیوانات نیز باشد. در این محل باید از رنگ‌های مناسب که در صورت خورده شدن توسط حیوان، برای او سمی نباشند، استفاده شود. قفس‌ها، دیوارها، کف، سقف و سایر بخش‌های ساختمانی باید قابل شستشو و ضد عفونی کردن باشند و از مواد بادوام و ایمن ساخته شوند. مصالح ساختمانی مصرفی باید ضد رطوبت، مقاوم در برابر آتش و بدون درز و شکاف باشند و شرایط بهداشتی مناطق مراقبت از حیوانات را فراهم کنند. سطوح باید مقاومت بالایی در برابر آثار عوامل پاک‌کننده، خراش دهنده، اسپری‌های با فشار بالا، شعله‌پاش‌ها و سایر عوامل تماسی داشته باشند. جزئیات مربوط به ساختار راهروها، خطوط لوله آب، لوله‌های زه‌کش، اتصالات برق، درهای اتاق حیوانات، پنجره‌های خارجی، سطوح کف، سیستم زه‌کشی، دیوارها، سقف‌ها، محل‌های اتصال قسمت‌های مختلف ساختمان با هم، نرده‌های حائل، ضربه‌گیرها، حفاظ‌ها، لوله‌کشی‌های روکار، مجاری داکت، لباس و امکانات مورد استفاده توسط افراد و سایر امکانات و تأسیسات، باید مطابق با استانداردهای ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز باشد.

۳-۲- محل مراقبت از حیوانات باید در جایی باشد که عبور و مرور محدودی در داخل محل و اطراف آن، جریان داشته باشد؛ همچنین جابه‌جایی حیوانات، قفس‌ها، فضولات و سایر مواد و وسایل مربوط به محل مراقبت از حیوانات در راهروهای عمومی و آسانسورها، باید به حداقل ممکن برسد و از قسمت‌های پرتردد اماکن برای این منظور استفاده نشود. از ورود افراد متفرقه، به‌ویژه کودکان، به محل مراقبت از حیوانات باید اکیداً جلوگیری شود. کارکنان و تجهیزات نباید بدون انجام اعمال ضد عفونی مقتضی، بین محل‌هایی که دارای حیواناتی با وضعیت میکروبی متفاوت هستند (نظیر محل مراقبت از حیوانات سالم، محل مراقبت از حیوانات بیمار و قرنطینه)، جابه‌جا شوند. بعد از حمل مواد کثیف، باید تمهیداتی مناسب برای تمیز و بهداشتی کردن محل عبور و مرور در نظر گرفته شود.

۱-۳-۲- برای کاهش عبور و مرور در محل مراقبت از حیوانات، لازم است تا اتاق‌هایی که نیازمند دسترسی مکرر افراد هستند، در مناطق نزدیک به درب ورودی قرار داده شوند. اتاق‌های مراقبت از حیوان باید از محل انجام مداخلات، مجزا باشند.

۴-۳-۲- وضعیت سلامت حیوان در محل مراقبت باید به صورت مداوم تحت نظر دامپزشک ذی صلاح باشد. انجام واکسیناسیون و تجویز هر گونه دارو و/یا اقدامات لازم برای پیشگیری از بیماری‌ها، لازم است، بر حسب گونه حیوانی، دستورات وقت سازمان دامپزشکی کشور، بخش‌نامه‌های کمیته‌های اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی، استانداردهای ملی و بین‌المللی، بیماری‌های شایع در منطقه و سایر منابع و مراجع معتبر و قانونی صورت گیرد.

۵-۳-۲- عوامل محیطی نقش بسیار مهمی در تعیین وضعیت بیولوژیک حیوانات دارند و می‌توانند

نتایج فعالیت‌های علمی را به نحوی چشمگیر تحت تأثیر قرار دهند لذا شرایط محل مراقبت از حیوانات باید بیشترین رفاه ممکن را برای حیوانات فراهم کرده و باید این اطمینان را ایجاد کند که نتایج حاصل از مداخلات، تا آنجا که امکان‌پذیر است، اطمینان‌بخش و صحیح باشند. این شرایط باید مطابق اصول تکنیکی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز باشد.

۱-۳-۲- حیوانات باید در محل‌هایی نگهداری شوند که اختصاصاً برای این منظور طراحی شده است. نباید صرفاً به دلیل راحتی کار یا نبود امکانات، حیوانات در آزمایشگاه نگهداری شوند. در مواقعی که طبق تشخیص کارگروه/ کمیته اخلاق لازم است، حیوانات در آزمایشگاه نگهداری شوند، باید همه مشخصات ذکر شده برای محل مراقبت از حیوانات، در این محل نیز فراهم شده و تمهیدات لازم به منظور حفظ رفاه حیوانات و نیز اجتناب از بروز خطرات احتمالی برای افراد یا حیوانات در نظر گرفته شود.

۲-۳-۲- حیواناتی را که از محل نگهداری اصلی خود به سایر محل‌ها (مانند آزمایشگاه‌ها، اتاق جراحی، اتاق تصویربرداری و سایر نواحی) برده می‌شوند یا در تماس با افراد مختلف قرار می‌گیرند (نظیر استفاده از حیوان در برنامه‌های آموزشی)، فقط در صورت حصول همه شرایط ذیل می‌توان مجدداً به اتاق نگهداری اصلی برگرداند:

الف) همه حیوانات انتقال داده شده به سایر محل‌ها، از محل نگهداری اصلی یکسان آمده باشند؛
ب) در صورتی که همه حیوانات از محل نگهداری یکسان نیامده باشند، محل‌هایی که حیوان به آن‌ها منتقل می‌شود و تجهیزات داخل آن محل‌ها که در ارتباط با حیوان است، در فواصل انتقال حیوانات گروه‌های مختلف، ضد عفونی شوند؛

پ) در صورت تماس افراد با حیواناتی که از محل‌های نگهداری مختلف آورده می‌شوند، افراد اصول آسپتیک، نظیر شستشوی صحیح دست‌ها، پوشیدن دستکش جدید، ماسک جدید، گان جدید و کلاه جدید را پیش از ورود گروه جدید حیوانات رعایت کنند؛

ت) بازگشت مجدد حیوان به محل نگهداری اصلی، موجب انتقال آلودگی‌ها یا عوامل میکروبی به محل نگهداری اصلی نشود و با اهداف پروژه، تداخلی نداشته باشد.

۶-۳-۲- شیوه نگهداری حیوانات (انفرادی یا چندتایی) باید با دقت بسیار زیاد انتخاب شود و عوامل بسیاری، از جمله نیازهای گونه‌ای حیوان، ویژگی‌های رفتاری هر حیوان خاص، الزامات پروژه، وضعیت سلامت حیوان، امکانات موجود در محل نگهداری و سایر عوامل اثرگذار بر رفاه حیوانات و نتایج پروژه، در نظر گرفته شوند.

۱-۳-۶- حیواناتی که از نگهداری تنهایی (انفرادی) رنج می‌برند، نباید به این صورت نگهداری شوند؛ مگر اینکه به دلیل شرایط فیزیوپاتولوژیک یا وضعیت بالینی زمینه‌ای حیوان، رفتارهای

خشونت آمیز با سایر حیوانات هم گونه یا الزامات پروژه، نگهداری انفرادی اجتناب ناپذیر باشد. اصول دامپزشکی در نگهداری انفرادی این حیوانات باید مراعات شود و نگهداری انفرادی حیوان باید به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق رسیده باشد. در چنین حالتی، مدت زمان جداسازی حیوانات از گروه، باید به حداقل ممکن کاهش یابد. درباره اکثر گونه های حیوانات، چنانچه حیوانی به تنهایی نگاه داشته می شود، باید حداقل بتواند حیوانات هم گونه خود را ببیند یا صدای آن ها را بشنود یا اینکه از طریق بویایی، حضورشان را در نزدیکی خود احساس کند و در مجموع، حتماً وابستگی بین حیوانات یک گونه و وابستگی های بین گونه ای حیوانات در نظر گرفته شود. ضمناً، به طور ویژه تأکید می شود که محل نگهداری انفرادی حیوانات نباید صرفاً محیطی ساده و خالی باشد بلکه لازم است، با انجام دادن اقدامات غنی سازی محیطی متناسب با گونه حیوانی، از بروز عوارض بسیار رنج آور نگهداری انفرادی حیوانات در محیط ساده (نظیر رفتارهای استرنوتایی) جلوگیری کرد.

۲-۳-۶-۲- در صورت نگهداری گروهی حیوانات، لازم است، با در نظرگیری تمهیدات مناسب، از درگیر شدن حیوانات، به ویژه به دلیل مواردی نظیر قلمرو، غذا و جفت یابی، جلوگیری شود. تعداد حیوانات در محل نگهداری، باید بر اساس ضوابط و استانداردهای ارائه شده در منابع علمی معتبر و به روز باشد و شرایط محیطی و اجتماعی مخصوص گونه حیوان حفظ شود. برای جلوگیری از بروز استرس و رفتارهای پر خاشگری در گروه، باید تا حد امکان از ایجاد تغییر در گروه بندی حیوانات و نیز سلسه مراتب قدرت در درون گروه ها اجتناب کرد. برخی تغییراتی که می تواند موجب تغییر در گروه بندی حیوانات یا سلسه مراتب قدرت درون گروه ها شده و متعاقباً به نزاع حیوانات منجر شوند، عبارت اند از: افزودن حیوان جدید به گروهی تثبیت شده، حذف حیوانی از گروهی تثبیت شده، بیرون بردن حیوانی برای مدت نسبتاً طولانی از گروهی تثبیت شده و بازگرداندن مجدد آن به همین گروه، افزودن حیوان با جنس مخالف به یک گروه و بسیاری موارد مشابه دیگر که ساختارهای زندگی گروهی حیوانات را بر هم می زند. چنانچه انجام دادن این اقدامات، قطعاً لازم باشد، لازم است تا برای پیشگیری از وقوع عوارض نامطلوب، پیش از ایجاد هر گونه تغییر، با دامپزشک یا کارشناس ذی صلاح مشورت شود.

۳-۳-۶-۲- محل نگهداری گروهی حیوانات باید دارای پناهگاه هایی برای حیوانات ضعیف تر باشد، تا در صورت تهاجم حیوانات قوی تر، بتوانند از خود محافظت کنند. علاوه بر فضایی برای استراحت، حیوانات به فضای ثانویه ای نیز برای حرکت و آزاد بودن نیاز دارند. چنانچه در محل نگهداری از حیوانات، فضای کافی برای آزاد بودن همه آن ها وجود نداشته باشد، می توان فضای اندکی از محل نگهداری را با حصاری محدود نموده و آن ها را به نوبت در این فضا برای حرکت و آزادی بیشتر قرار داد. ۴-۳-۶-۲- در مواقعی که حیوانات موجود در یک گروه، به صورت تدریجی و یک به یک، از آن خارج می شوند (مثلاً یوتانزی می گردند)، لازم است تا پیش از خارج کردن حیوان ماقبل آخر، تمهیدات

مناسب برای جلوگیری از تنهاشدن حیوان آخر در نظر گرفته شود. این امر به‌ویژه درباره حیوانات بالاتر در رده تکاملی سیستم عصبی، اهمیت بسیار دارد و تنهاشدن ناگهانی حیوان، می‌تواند موجب بروز اضطراب و رنجی بسیار شدید برای حیوان شود.

۵-۶-۳-۲- محیط زندگی همه حیوانات، حتی آن‌هایی که به‌صورت گروهی نگهداری می‌شوند، نباید صرفاً محیطی خالی و ساده باشد بلکه حتماً لازم است تا از روش‌های غنی‌سازی محیط برای پیشگیری از بروز اختلال در سلامت جسمی و رفتاری حیوانات، به‌ویژه پیشگیری از رفتارهای استرئوتایپی ناشی از اسارات و ایجاد انگیزه حیات و امید به زنده ماندن در آنها استفاده شود؛ این امر بخصوص درباره حیواناتی که دارای تکامل بیشتر سیستم عصبی هستند، اهمیت بسیار زیاد دارد. همچنین لازم است تا امکان انجام فعالیت‌های غریزی حیوان، نظیر استراحت، انجام فعالیت‌های جستجوگرانه (بسته به گونه حیوان)، تیمارکردن بدن خود و تماس اجتماعی با سایر حیوانات هم‌گونه، تأمین شود. روش‌های غنی‌سازی محیط و سایر اقدامات بهینه‌سازی شرایط محیطی، بر اساس اصول ارائه‌شده در منابع معتبر و به‌روز تعیین می‌شود.

۶-۶-۳-۲- تراکم قفس‌ها در اتاق یا تراکم حیوانات در هر قفس، بر حسب گونه حیوان تعیین می‌شود و باید مطابق اصول تکنیکی ارائه‌شده در منابع علمی معتبر و به‌روز باشد. قفس‌ها امکان استراحت حیوان را داشته باشند و امکان مشاهده داخل آن‌ها توسط فرد مراقب وجود داشته باشد. حیوانات در مجاورت دیداری، شنیداری یا بویایی حیوانات شکارچی قرار نگیرند. از ورود هر گونه جانور، به‌ویژه حشرات، به محل نگهداری حیوانات جلوگیری شود. توجه شود که حتی اگر حیوانات در قفس‌های مجزا قرار داشته باشند و به‌عنوان شکار و شکارچی مطرح نباشند لیکن نگهداری گونه‌های مختلف حیوانات در یک مکان، ممکن است، از نظر ایمنی زیستی یا ناسازگاری برخی گونه‌ها در مجاورت یکدیگر (مثلاً حیوانات پرنده و صدا مجاور گونه‌های آرام و حساس به صدا)، مشکل ساز شود.

۷-۳-۲- در صورت نگهداری حیوانات در فضای باز، لازم است تا سرپناهی برای استقرار آن‌ها هنگام وقوع ریزش‌های جوی، باد، کوران، آفتاب و سایر شرایط نامطلوب فضای باز، مهیا باشد. در صورت نگهداری حیوانات در فضای بسته، شرایط مناسب، از نظر مساحت مورد نیاز برای هر گونه حیوانی، مساحت لازم برای کارکنان نگهداری‌کننده، دمای محیط، رطوبت محیط، شدت نور، مدت نوردهی، نیاز یا عدم نیاز به وجود پنجره و کیفیت هوای تنفسی، بر اساس ضوابط تکنیکی ارائه‌شده در منابع علمی معتبر و به‌روز فراهم شود. صداهای اضافی که باعث آزار حیوانات می‌شوند، باید از محیط حذف شود. در عین حال، درباره برخی از گونه‌های حیوانات، لازم است، با استفاده از صداهای موزون، نظیر صدای ملایم رادیو و نظایر آن، از ایجاد حالت سکوت مطلق در محیط جلوگیری نموده و بدین وسیله به غنی‌سازی محیط اقدام کرد. در این مورد رجوع به منابع علمی معتبر و به‌روز ضروری است.

۱-۷-۳-۲- برای حیوانات آبستن باید آشیانه انفرادی مناسبی فراهم شود تا در آن، به دور از آزار سایر حیوانات بتوانند زایمان و از نوزادان خود نگهداری کنند.

۲-۷-۳-۲- چنانچه طرح نامه پروژه، نیازمند آن باشد که حیوان در شرایط محیطی غیرطبیعی نگهداری شود، لازم است، قبلاً این امر به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق رسیده و پیش از شروع آزمایش باید زمان کافی برای تطبیق پذیری آرام آرام حیوان با این شرایط در نظر گرفته شود.

۳-۷-۳-۲- برای از بین بردن بوی آمونیاک یا سایر بوهای زائد محیط، لازم است، منابع تولید این بوها از بین برده و/یا از تهویه مناسب استفاده شود. در این موارد هرگز نباید از بوبرها یا خوشبوکننده‌ها استفاده کرد.

۴-۷-۳-۲- برای کاهش عوامل مخدوش کننده نتایج پروژه، لازم است تا در طی دوره پژوهش، تا حد امکان ویژگی‌های محل نگهداری حیوانات و تراکم حیوانات در محل مذکور، بی تغییر باشد. تفاوت‌های نور، دما، جریان هوا و سایر پارامترهای محیطی در بین قفس‌های مختلف، می تواند موجب رنج حیوانات شده و آثار ناخواسته معنی داری بر نتایج آزمایش داشته باشد. همچنین لازم است، با استفاده از روش‌های آماری (نظیر تخصیص تصادفی حیوانات به قفس‌ها و/یا تخصیص تصادفی محل قرارگیری قفس‌ها در محل نگهداری از حیوانات)، روش‌های بلاک بندی و سایر روش‌های مقتضی، آثار مخدوش کننده محیطی تا حد امکان تعدیل شوند. روش چرخش قفس‌ها در جهات مختلف، روی قفسه محل نگهداری یا جابه جاکردن مداوم قفس‌ها در محل، به دلیل بروز استرس در بسیاری از گونه‌های حیوانات، توصیه نمی شود.

۵-۷-۳-۲- در صورت بروز تغییر ناگهانی در شرایط محل نگهداری از حیوانات، لازم است تا زمان تطبیق مجدد آن‌ها با شرایط محیطی، از هر گونه اقدام پژوهشی، روی این حیوانات خودداری شود.

۸-۳-۲- آب آشامیدنی سالم و با دمای استاندارد، باید در دسترس حیوان قرار گیرد و ذخایر کافی آب آشامیدنی، بسته به تعداد حیوانات، همواره در مؤسسه محل نگهداری آن‌ها موجود باشد.

۱-۸-۳-۲- به طور ویژه لازم است، از دسترسی کامل حیوانات به آب، اطمینان حاصل کرد؛ مثلاً ممکن است، به دلیل خرابی نازل سیستم آبخوری، با وجود آب در محفظه یا لوله‌ها، حیوان به نوشیدن آب قادر نباشد تا جایی که به دلیل تشنگی تلف شود لذا کنترل روزانه حجم باقی مانده آب در محفظه آبخوری هر قفس یا کنترل نازل سیستم آبخوری اتوماتیک یا سایر روش‌های مقتضی برای اطمینان از دسترسی حیوان به آب باید جزء برنامه‌های روزانه کارکنان نگهداری از حیوانات باشد.

۲-۸-۳-۲- سیستم‌های آب رسانی باید به نحوی طراحی و استفاده شوند که حجم کافی از آب باکیفیت مناسب را فراهم آورد. باید به تعداد کافی ظروف آبخوری در محل نگهداری حیوانات نصب شود. چنانچه از سیستم‌های آبخوری اتوماتیک استفاده می شود، برای جلوگیری از بروز حوادث

احتمالی، نظیر قطع آب، نشستی و گسترش عفونت‌ها لازم است تا عملکرد آن‌ها به طور منظم بررسی شده، تعمیرات لازم صورت بگیرد و این دستگاه‌ها به سیستم‌های هشدار وجود نقص در آب‌رسانی مجهز شوند. چنانچه از قفس‌های با کف یکدست استفاده می‌شود، باید از تجمع احتمالی آب در قفس، جلوگیری کرد.

۳-۸-۳-۲- با توجه به اینکه آب، ناقلی برای میکروارگانیسم‌هاست لذا لوازم و تجهیزات آب‌خوری باید به نحوی باشند که خطر آلودگی را به حداقل برسانند و در صورت لزوم در بازه‌های زمانی مشخص، پاک‌سازی و/یا ضد عفونی شوند. درباره حیوانات دارای شرایط ویژه، نظیر مدل‌های نقص سیستم ایمنی، لازم است تا تمهیدات اختصاصی، نظیر استریلیزاسیون، برای فراهم کردن آب آشامیدنی صورت گیرد.

۴-۸-۳-۲- مقاومت گونه‌های مختلف ماهی‌ها، دوزیستان و خزندگان، در برابر دما، اسیدیته، میزان کلر و بسیاری از مواد شیمیایی دیگر موجود در آب، با یکدیگر بسیار متفاوت است؛ بنابراین، منابع تأمین آب آکواریوم‌ها و مخازن نگهداری این حیوانات باید بر حسب نیاز و طبق محدوده تحمل گونه مربوطه تنظیم شود.

۹-۳-۲- مواد غذایی سالم و مناسب باید به میزان کافی در دسترس حیوانات قرار گیرد و ذخایر کافی غذا، بسته به تعداد حیوانات، همواره در مؤسسه محل نگهداری آن‌ها موجود باشد.

۱-۹-۳-۲- فرمولاسیون تغذیه یک حیوان، بر حسب گونه، جنس، وضعیت بدنی، جنس، سن، وضعیت رشد، نیازهای معمول فیزیولوژیک (نظیر رشد، تولید مثل، آبستنی و شیردهی) و نیازهای مربوط به حالات خاص یا پاتولوژیک حیوان (نظیر وجود تب، درد، عفونت و سایر روندهای بیماری‌زا) یا بر اساس نوع مداخلات انجام شده روی آن‌ها (مانند جراحی و القای عفونت) تعیین می‌شود. فرمولاسیون تغذیه باید مطابق اصول تکنیکی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز تنظیم شود. شکل، محتوا و نحوه عرضه غذا به حیوان، باید به گونه‌ای باشد که نیازهای غذایی و رفتاری او را برآورده کند. در برخی گونه‌ها باید به حیوان فرصت جستجوی غذا نیز داده شود. جیره حیوان باید خوش طعم و فاقد آلودگی باشد. در انتخاب مواد خام، تولید، آماده‌سازی و غذادهی به حیوان باید تا حد امکان از میزان آلودگی‌های شیمیایی، فیزیکی و میکروبیولوژیکی این مواد کاسته شود. روی بسته‌های غذا باید اطلاعات واضح درباره ویژگی‌های محصول، محتویات تغذیه‌ای و تاریخ تولید آن وجود داشته باشد. مرکز نگهداری حیوانات بهتر است که نسبت به نمونه‌برداری تصادفی از مواد غذایی و تعیین محتوای خوراکی آن‌ها از طریق آزمایشگاه‌های خوراک دام نیز اقدام نماید. تاریخ انقضا باید توسط تولیدکننده، مشخص و روی بسته غذا درج شده باشد. مواد علوفه‌ای حَسَبی، بخشی مهم از جیره غذایی برخی گونه‌های حیوانات نظیر خرگوش‌هاست و از طرفی، برخی نیازهای رفتاری آن‌ها را نیز برآورده می‌کند.

۲-۹-۳-۲- بسته‌بندی، حمل و نقل و ذخیره غذا باید به گونه‌ای باشد که از آلودگی، فساد و تخریب

آن جلوگیری شود. مکان‌های نگهداری غذای حیوانات باید خشک، خنک و تاریک باشند و در مقابل حشرات و جانوران موذی، محافظت شوند. غذاهای فاسدشدنی، نظیر سبزیجات، نباتات، میوه‌ها، گوشت و ماهی، باید در سردخانه، یخچال یا فریزر نگهداری شوند. همه محفظه‌های تغذیه، آبشخورها یا سایر ظروف تهیه و توزیع غذا باید به‌طور منظم تمیز و در صورت لزوم، ضد عفونی شوند. در صورت استفاده از غذای مرطوب یا احتمال آغشته‌شدن غذا به آب، مدفوع یا ادرار، پاک‌سازی روزانه این محل‌ها الزامی است. درباره حیوانات دارای شرایط ویژه (نظیر مدل‌های نقص سیستم ایمنی)، لازم است تا تمهیدات اختصاصی (نظیر استریلیزاسیون) برای فراهم کردن غذای این حیوانات صورت گیرد. ۳-۹-۳-۲- هر یک از حیوانات باید به غذا دسترسی داشته باشند. برای این منظور لازم است تا محل غذاخوری دارای فضای کافی باشد. تعبیه فضای کافی و شکل صحیح محل غذاخوری، تا حدی زیاد از بروز رقابت و نزاع بین حیوانات برای دستیابی به غذا می‌کاهد.

۱۰-۳-۲- سیستم‌های گرمایشی، تهویه و سایر تأسیسات، در محل نگهداری حیوانات باید به‌نحوی قرار گیرد که کمترین مزاحمت را برای حیوانات ایجاد کند و برای تعمیرات و نگهداری آن‌ها به ورود به محل نگهداری از حیوانات یا محل‌های دارای مخاطرات ایمنی زیستی نیازی نباشد.

۱۱-۳-۲- بستر محل نگهداری از حیوانات باید متناسب با نیازهای گونه حیوانی و دارای محلی برای استراحت حیوانات باشد. این بستر باید رطوبت، بوی ادرار و مدفوع را جذب کند و به‌نحوی باشد که فرایند پاک‌سازی محل را تسهیل کند. بستر باید به‌گونه‌ای باشد که حیوان بتواند رفتارهای ویژه گونه‌ای، نظیر جستجوی غذا، کندن بستر و نقب‌زدن را انجام دهد و محلی راحت و امن برای استراحت و ساخت آشیانه‌ای برای تولید مثل داشته باشد. استفاده از یک نوع ماده خاص، به برآوردن همه موارد مذکور قادر نخواهد بود بلکه لازم است تا از ترکیبی از مواد مناسب، برای این منظور استفاده شود. چنین موادی باید خشک، جاذب رطوبت، فاقد گرد و غبار، غیرسمی و عاری از هر گونه عوامل عفونی، جانوران موذی و سایر اشکال آلودگی باشند. مشتقات چوب که با استفاده از مواد شیمیایی تولید شده یا پوشش داده شده‌اند، یا دارای سموم طبیعی هستند و همچنین محصولاتی که از ترکیبات واقعی آن‌ها اطلاعی در دست نیست، نباید به کار گرفته شوند. کف محل نگهداری باید یکپارچه، راحت و مناسب برای استراحت همه حیوانات باشد. محل خواب حیوان باید خشک و تمیز نگاه داشته شود.

۱۲-۳-۲- عملیات جمع‌آوری، ذخیره و حذف زباله‌ها، همچنین پاک‌سازی و بهداشتی کردن محل نگهداری باید مطابق استانداردهای مربوطه و با در نظر گرفتن گونه حیوان انجام شود. از مواد ضد عفونی‌کننده استاندارد و بی‌بو برای تمیز کردن محیط و استریل کردن وسایل استفاده شود. در پایان فرایند پاک‌سازی، مواد شیمیایی نظیر صابون‌ها، مواد مرطوب‌کننده، پاک‌کننده‌ها، حلال‌ها و ضد عفونی‌کننده‌ها، باید به‌طور کامل از روی سطوحی که در تماس با حیوان هستند، زدوده شوند؛ مگر آنکه طبق اظهار سازنده معتبر،

تماس حیوانات با باقیمانده این مواد، بی‌خطر عنوان شده باشد.

۱-۱۲-۳-۲- پاک‌سازی محل نگهداری باید به گونه‌ای باشد که موجب ایجاد دیسترس در حیوانات نشود. درباره برخی گونه‌های خاص یا دوره‌های خاص از زندگی حیوانات، نباید کل بستر حیوان در هنگام پاک‌سازی محیط جمع‌آوری شود بلکه لازم است تا ضمن باقی‌گذاشتن مقداری از بستر، شرایط بویایی محیط نگهداری حیوان همچنان حفظ شود.

۲-۱۲-۳-۲- در مورد جمع‌آوری، ذخیره و حذف زباله‌ها، مطابق دستورالعمل‌های سازمان حفاظت محیط زیست کشور، از جمله سند «ضوابط و روش‌های مدیریت اجرایی پسماندهای پزشکی و پسماندهای وابسته» و سایر ضوابط قانونی ذی‌ربط اقدام شود.

۱۳-۳-۲- برای مواقع اضطراری، مثلاً قطع برق و آب، آتش‌سوزی، اختلال در سیستم‌های گرمایشی یا سرمایشی، شیوع بیماری‌های واگیردار، آسیب دیدگی حیوانات در اثر درگیری، فرار آن‌ها از محل نگهداری و در کل، اختلال در هر گونه شرایط مناسب نگهداری از حیوانات، به ویژه در ایام تعطیلات، باید پیش‌بینی‌های مناسب صورت گرفته باشد و موضوع به صورت مکتوب و در قالب پروتکل شرایط اضطراری در معرض دید و در دسترس افراد ذی‌ربط در مرکز باشد.

۴-۲- استفاده از حیوانات در مداخلات

۱-۴-۲- نوع مداخلات و روش استفاده از حیوانات در هر پروژه، باید به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق برسد.
۲-۴-۲- پژوهشگران موظف هستند که همه تمهیدات ممکن را برای اجتناب یا کاهش درد و دیسترس، پیش از شروع پروژه، بررسی کرده و در طی پروژه به کار گیرند. برخی از این تمهیدات عبارت‌اند از:
الف) انتخاب انسانی‌ترین، کم‌تهاجمی‌ترین و کوتاه‌مدت‌ترین روش برای اجرای پروژه؛
ب) اطمینان از آموزش‌های لازم، مهارت تکنیکی و صلاحیت همه افرادی که در کار با حیوانات دخیل هستند؛
پ) تخمین میزان درد و دیسترس حاصل از مداخلات پروژه و تعیین روش‌های مناسب برای مقابله با آن‌ها، پیش از شروع پروژه؛

ت) بررسی و ارزیابی منظم حیوانات برای کشف شواهد درد یا دیسترس، در حین اجرای پروژه و پس از آن؛
ث) انتخاب بهترین پروتکل بیهوشی و نیز بی‌دردی، برحسب گونه حیوان، نوع جراحی و میزان درد آن، سن حیوان، میزان مهارت جراح/مسئول بیهوشی و سایر معیارهای مرتبط (در این زمینه لازم است، بر اساس پروتکل‌های بیهوشی/بی‌دردی ثبت شده در جدیدترین منابع معتبر دامپزشکی اقدام شود)؛

ج) تعیین «معیارهای خاتمه دادن کار، روی حیوان» برای شرایطی که وضعیت حیوان در طی پروژه، به حدی نامناسب می‌شود که دیگر به تسکین یافتن قادر نباشد یا وضعیت حیوان به صورتی باشد که نتواند به حصول نتایج معتبر علمی منجر شود. در این زمینه، لازم است تا معیارهای خاتمه دادن کار، روی حیوان،

مطابق اصول تکنیکی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به روز، تعیین شده و در طرح نامه ارائه شود؛

چ) تعیین «روش خاتمه کار، روی حیوان»، مطابق مندرجات راهنمای حاضر.

۱-۲-۴-۲- در مواردی که انجام تمهیدات فوق برای اجتناب یا کاهش درد و دیسترس امکان پذیر نباشد، آنگاه باید توجیه علمی قانع کننده همراه پروتکل بیهوشی یا بی دردی به کارگروه/کمیته اخلاق ارائه شود و برای این کمیته محرز شود که میزان درد و رنج ایجاد شده برای حیوانات، از حدود مجاز مطابق راهنمای حاضر تجاوز نمی کند.

۲-۲-۴-۲- درباره حیوانی که ممکن است، پس از پایان جراحی/بیهوشی/بی حسی، متحمل درد شود، لازم است، تمهیدات «ضد دردی پیشگیرانه» و تمهیدات ضد دردی پس از جراحی یا سایر روش های مناسب کاهش درد، اعمال شود. در مجموع، به محض آنکه هدف مداخله به دست آمد، لازم است تا حداکثر اقدامات ممکن برای به حداقل رساندن درد و رنج حیوانات انجام شود.

۳-۲-۴-۲- داروهای آرام بخش، تسکین دهنده ها، خواب آورها یا داروهای بیهوشی استنشاقی (به جز نیتروز اکساید)، صرفاً برای آرام کردن، بی حرکت سازی و/یا ایجاد خواب در حیوانات مؤثر هستند و خاصیت ضد درد ندارند. استثنائاً، نیتروز اکساید واجد مقدار محدودی خواص ضد درد است. پنتوباریتال ها (نظیر تیوپنتال سدیم) فاقد خواص بی دردی هستند و نباید به تنهایی برای انجام جراحی، روی حیوانات استفاده شوند. داروهای آگونیست آلفا-۲ نیز چنانچه به تنهایی استفاده شوند، خاصیت ضد درد قابل توجهی ندارند. همچنین ترکیب کتامین و زایلازین (هر چند به وفور استفاده می شود) خواص بی دردی کافی برای جراحی های ماژور در بسیاری از گونه های حیوانات آزمایشگاهی به ویژه موش کوچک آزمایشگاهی و موش بزرگ آزمایشگاهی را ندارد لذا استفاده از این داروها به تنهایی، برای بیهوشی/بی دردی، مورد قبول نمی باشند. استفاده از داروی کتامین به تنهایی، در برخی گونه های حیوانات خواص ضد درد قابل توجهی ندارد. ترکیب کتامین-دiazepam، عمدتاً برای «القای» بیهوشی و نیز انجام اقدامات بدون درد توصیه می شود. ضمناً داروی کتامین به تنهایی، در بسیاری از حیوانات فاقد خاصیت بی دردی احشایی بوده یا بی دردی احشایی ضعیفی دارد. درباره استفاده از داروهای دامپزشکی، ارجاع به منابع علمی معتبر و به روز دامپزشکی در طرح نامه الزامی است.

۴-۲-۴-۲- استفاده از ماده «اتر» به عنوان عامل بیهوشی، یا با اهدافی نظیر محو هوشیاری، ایجاد خواب، شل شدگی و نظایر آن، ممنوع است.

۳-۴-۲- با توجه به پیچیدگی های اخلاقی درباره پروژه های مشتمل بر آزمایش های درد یا پروژه هایی که درد حیوان به عنوان جزء لاینفک آن هاست، این موضوع در راهنمای حاضر بررسی نمی شود لیکن لازم است تا در این نوع پروژه ها، بر اساس ضوابط اخلاقی و علمی، «نقطه پایانی» برای پروژه تعریف شود، به طوری که مدت و شدت ادراک درد مشخصی- که مورد تأیید کارگروه/کمیته اخلاق ذی ربط باشد - را

تعیین کنند، به محض حصول نتایج مورد انتظار ذکر شده در طرح‌نامه، برای پایان دادن به کار با حیوان اقدام شود. در مورد این نوع پروژه‌ها الزامی است که در طرح‌نامه به اصول اخلاقی مندرج در منابع علمی معتبر و «به‌روز» ارجاع شود.

۴-۴-۲- تشخیص درد و رنج یا دیسترس در بسیاری از گونه‌های حیوانات، برای افرادی که در این زمینه تجربه ندارند، دشوار است لذا در این باره باید با دامپزشک یا کارشناس ذی صلاح مشورت کرد. در صورت وجود هر گونه شک و شبهه در تعیین میزان دردناکی یا دیسترس یک فرایند، لازم است تا بر اساس اصل «آنتروپومورفسم» عمل شود؛ بدین معنا که «فرض می‌شود، هر گونه عملی که در انسان، موجب بروز درد یا دیسترس می‌شود، در حیوانات نیز موجب بروز درد و دیسترس می‌گردد؛ مگر آنکه با دلایل متقن، عکس این موضوع ثابت شود». چنانچه باز هم در باره وجود درد یا دیسترس اختلاف نظر وجود داشت، باید اقدام به گونه‌ای صورت گیرد که به نفع حفاظت از حیوان در برابر درد و دیسترس احتمالی باشد.

۴-۴-۲- نوع، روش تجویز و دوز داروهای مورد استفاده برای حیوانات آزمایشگاهی، باید بر اساس مراجع به‌روز فارماکولوژی دامپزشکی، مقالات معتبر و به‌روز یا سایر منابع معتبر و به‌روز انتخاب شود. در صورت فقدان اطلاعات در متون مرجع، لازم است تا دوز دارو بر حسب اصول علمی تعمیم دوز دارویی بین گونه‌های مختلف موجودات زنده، محاسبه شده و پس از اطمینان از ایمنی و عملکرد مناسب دارو، برای حیوانات استفاده شود. در این باره لازم است تا ممنوعیت‌های استفاده از برخی داروها در گونه‌های خاص حیوانات و نیز موارد کانتراندیکاسیون دارویی مورد توجه قرار گیرد.

۴-۴-۲- در مورد روش‌های تزریق، عروق قابل استفاده و نواحی قابل تزریق بدن در گونه‌های مختلف حیوانات، حجم مجاز تزریق و وسایز مجاز سرسوزن‌های مورد استفاده در روش‌های مختلف تزریق، لازم است، بر حسب منابع معتبر و به‌روز اقدام شود.

۴-۴-۲- تزریق داخل قلبی یا خون‌گیری از قلب، در حیوانات هوشیار و هر حیوان قادر به ادراک درد، اکیداً ممنوع است. برای تزریق یا خون‌گیری از این حیوانات باید از روش‌های جایگزین استفاده شود. در صورت استفاده از بیهوشی و بی‌دردی کافی، پس از تزریق داخل قلبی یا خون‌گیری از قلب، باید بدون به‌هوش آوردن حیوان او را در حالت بیهوشی و بی‌دردی کامل یوتانزی کرد.

۴-۴-۲- مایع‌درمانی حیوانات باید مطابق اصول تکنیکی ارائه‌شده در منابع علمی معتبر و به‌روز، صورت گیرد. نوع مایع، روش تزریق، سرعت تزریق، دمای مایع و سایر پارامترهای مایع‌درمانی باید بر حسب اصول دامپزشکی انتخاب شود.

۴-۴-۲- از حیوان بیمار (حیوانی که خودبه‌خود بیمار شده، نه اینکه بیماری به‌روشن علمی در او القا شده باشد) نباید در مداخلات استفاده کرد. چنین حیوانی باید صرفاً به‌عنوان یک «بیمار» مورد معاینه دامپزشکی قرار گرفته و بسته به شرایط، درمان شده یا مطابق اصول پایان کار با حیوانات در پروژه مورد نظر،

درباره او تصمیم‌گیری شود. تأکید می‌شود که هیچ حیوان بیماری نباید به حال خود رها شود. همچنین لازم است تا اقدامات مقتضی برای درمان و/یا پیشگیری از ابتلا یا مرگ سایر حیوانات در معرض خطر، صورت پذیرد.

۱-۸-۴-۲- در مواردی که بیماری خودبه‌خودی حیوان، خود هدف مداخله باشد و توجیه علمی و اخلاقی برای انجام مداخله مذکور بر پایه دلایل کافی و متقن وجود داشته باشد، کارگروه/کمیته اخلاق می‌تواند موضوع را به صورت موردی بررسی کرده و در صورت مجوز این کارگروه، می‌توان استثنائاً از حیوان بیمار در پروژه استفاده کرد؛ به شرط آنکه ابعاد مختلف بیماری حیوان مذکور توسط پژوهشگر (ان) مسئول به خوبی بررسی شده و تلاش برای به حداقل رساندن درد، رنج، دیسترس و هر گونه آسیب پایدار به حیوان، صورت گیرد. «توجیه علمی» بدین معناست که کارگروه/کمیته اخلاق اطمینان حاصل کند که ماهیت مداخله، نیازمند استفاده از چنین حیواناتی است و دلایل علمی موثقی وجود داشته باشد که نشان دهد، مداخله مذکور فقط با استفاده از حیوان دارای شرایط مذکور امکان‌پذیر است و پروژه چنان اهمیتی دارد که انجام‌دادن آن، به عوارض عمده در حفظ سلامتی بشر یا حیوانات منجر می‌شود.

۹-۴-۲- از حیوانات دارای شرایط ویژه (مثل آبستنی یا شیردهی) نباید در مداخلات استفاده شود؛ مگر اینکه کارگروه/کمیته اخلاق، اطمینان حاصل کند که ماهیت مداخله، نیازمند استفاده از چنین حیواناتی است و توجیه علمی موثقی وجود داشته باشد که مداخله مذکور، فقط با استفاده از حیوانات دارای شرایط ویژه امکان‌پذیر است و انجام پروژه از چنان اهمیتی برخوردار است که انجام‌دادن آن، به اختلال عمده در حفظ سلامتی بشر یا حیوانات منجر می‌شود.

۱-۹-۴-۲- در صورت استفاده از حیوانات شیرده یا آبستن، باید اطمینان حاصل شود که درد و رنج، به نوزادان حیوان شیرده (مثلاً کمبود شیر برای تغذیه نوزاد) یا جنین حیوانات آبستن وارد نمی‌شود. جنین حیوانات آبستن موضوع ماده حاضر، شامل موارد ذیل می‌باشند:

الف) اشکال جنینی پستانداران که به حس درد قادر هستند؛
ب) اشکال جنینی پستانداران که هر چند در هنگام آزمایش به حس درد قادر نیستند لیکن مقرر است، پس از انجام آزمایش، زنده بمانند و به دلیل مداخلات اجراشده، روی آن‌ها احتمال دارد، در آینده که به حس درد قادر شدند، بتوانند درد، رنج، دیسترس یا آسیب پایدار حاصل از مداخلات مذکور را تجربه کنند؛

پ) هر گونه اشکال جنینی یا نوزادی که برای ادامه حیات به نحوی به مادر خود وابسته می‌باشند.

۱۰-۴-۲- انجام جراحی، تشريح زنده و سایر مداخلات دارای درد مشابه درد جراحی، روی حیوانی که بیهوش نشده و/یا بی‌دردی کامل درباره او اعمال نشده، یا فقط علائم ظاهری درد در او مخفی شده ولی به ادراک درد قادر است، اکیداً ممنوع است. بند حاضر، تحت هیچ شرایطی استثناپذیر نیست.

۱-۱۰-۴-۲- در صورت استفاده از سوکسینیل کولین، پانکرونیوم و کرونیوم، آتراکوریوم و همه عوامل کوراریفورم، نیکوتین، کلرید پتاسیم یا هر نوع عامل یا داروی مسدودکننده عصبی عضلانی یا دارای خاصیت فلج‌کننده یا شل‌کننده عضلات یا داروهای آرام‌بخش قوی یا هر نوع عاملی که به هر نحو، موجب پوشیده شدن علائم عمومی درد در حیوان شود، یا در امر مدیریت میزان بیهوشی یا بی‌دردی آن پیچیدگی ایجاد می‌کند، مجری مسئول و سایر افراد ذی‌ربط در امر جراحی و/یا، بیهوشی و/یا کار با حیوان، موظف هستند، مطمئن شوند که حیوان، در حین استفاده از عوامل یا داروهای مذکور، از بی‌دردی کامل برخوردار است. در مورد پروژه‌هایی که در آن‌ها از عوامل یا داروهای مسدودکننده عصبی عضلانی یا دارای خاصیت فلج‌کننده یا شل‌کننده عضلات استفاده می‌شود، با عنایت به پیچیدگی‌های این نوع روش‌های بیهوشی، مجری مسئول موظف است تا نظر مشورتی متخصص جراحی/بیهوشی دامپزشکی را درباره پروتکل بیهوشی پروژه اخذ کرده و در حین اجرای بیهوشی حیوان، فرایند بیهوشی توسط متخصص جراحی/بیهوشی دامپزشکی مستقیماً مدیریت شود.

۲-۱۰-۴-۲- نوع و مدت استفاده از داروی بی‌دردی، بر اساس میزان درد مورد انتظار از اجرای یک مداخله، نوع درد و مدت درد تعیین می‌شود و در این مورد لازم است تا به جدیدترین منابع معتبر دامپزشکی مراجعه نمود. حالت مناسب، این است که بی‌دردی، هم‌زمان به چند روش ایجاد شود (روش بی‌دردی چندجانبه). در هر حالت، بهترین و مؤثرترین زمان تجویز داروی ضد درد، پیش از بروز درد است (روش ضد درد پیشگیرانه). در صورت بروز درد، درمان آن نیازمند مصرف مقدار بیشتری دارو و وقت‌گیر بوده و رفع کامل درد در این حالت، به سختی میسر می‌شود.

۱۱-۱۰-۴-۲- هر مورد بیهوشی/بی‌حسی، به عنوان یک استرس برای حیوان محسوب می‌شود لذا باید تعداد دفعات بیهوشی/بی‌حسی تا حد امکان کم باشد. تعداد دفعات مجاز بیهوشی/بی‌حسی، در یک بازه زمانی، بسته به نوع و میزان داروی مورد استفاده و شرایط حیوان (سن، جنس، وضعیت آبستنی، میزان آسیب‌های وارده به حیوان در طی پروژه و نظایر آن‌ها) و بسیاری پارامترهای دیگر، تعیین می‌شود.

۱-۱۱-۴-۲- پروتکل بیهوشی/بی‌حسی برای هر مداخله، منحصر به فرد است و انتخاب پروتکل مذکور، باید بر اساس ضوابط علمی و اصول تکنیکی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز باشد.

۱۲-۱۰-۴-۲- پیش از انجام جراحی، لازم است تا برنامه‌ریزی منسجمی راجع به موارد ذیل، بر حسب ضوابط ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز صورت گیرد:

- اطمینان از موجود بودن حیوان در محل نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی؛
- انتخاب حیوانات مناسب برای جراحی؛
- ارزیابی سلامتی حیوان پیش از جراحی؛
- فراهم آوردن امکانات لازم برای مراحل پیش، حین و پس از عمل جراحی؛

- تدارک و استریل کردن ابزار، تجهیزات جراحی و سایر وسایل لازم؛
 - تعیین تعداد افراد مورد نیاز برای انجام جراحی؛
 - آماده کردن حیوان برای جراحی؛
 - تعیین شیوه مدیریت حیوان بعد از جراحی یا در مواقع اورژانس؛
 - تهیه پروتکل مکتوب روند بیهوشی و جراحی؛
 - ثبت وقایع پیش، حین و پس از جراحی؛
 - تعیین زمان آغاز و اتمام جراحی؛ به نحوی که دوره نگهداری بعد از جراحی حیوان، ترجیحاً به ساعات خارج از وقت کاری یا روزهای آخر هفته موکول نشود.
- ۱۳- ۲-۴- ویژگی‌های محل انجام جراحی باید مطابق استانداردهای مطرح در منابع علمی معتبر و به‌روز باشد.
- ۱۴- ۲-۴- لزوم منع استفاده از غذا یا آب، پیش از جراحی (ناشتای پیش از جراحی)، باید بر حسب ضوابط متعدد، نظیر گونه حیوان، سن حیوان، نوع جراحی، نوع داروهای مورد استفاده (پیش، حین و پس از جراحی) و سایر ضوابط مطرح در منابع علمی معتبر و به‌روز ارزیابی شده و در صورت لزوم اجرا شود. درخور ذکر است، در بسیاری موارد، منع نوشیدن آب در حدود ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پیش از جراحی ضرورتی ندارد.
- ۱۵- ۲-۴- در مورد لزوم استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های پیش از عمل، حین عمل یا پس از جراحی، لازم است، با دامپزشک ذی‌صلاح مشورت شود. درباره انتخاب آنتی‌بیوتیک، علاوه بر اصول کلی انتخاب آنتی‌بیوتیک‌ها در جراحی، لازم است تا حساسیت‌های گونه‌ای حیوانات به آنتی‌بیوتیک‌های خاص مد نظر قرار گیرد.
- ۱۶- ۲-۴- فرد/افراد مسئول جراحی باید پیش از اجرای جراحی، امکانات موجود و توانایی خود را برای انجام تکنیک‌های جراحی بر حسب امکانات موجود، ارزیابی کرده و فقط در صورتی به جراحی اقدام کنند که از توانایی انجام صحیح آن، اطمینان داشته باشند. این افراد لازم است تا پیش از جراحی، درباره آناتومی و فیزیولوژی موضع جراحی، اطلاعات لازم را کسب و بهترین رهیافت به موضع جراحی را انتخاب کنند. در این مورد، تمرین جراحی، روی لاشه حیواناتی که قبلاً مرده‌اند یا به دلایل دیگر (نظیر مسائل طبی دامپزشکی) یوتانزی شده‌اند، توصیه می‌شود.
- ۱۷- ۲-۴- در جراحی و سایر مداخلات تهاجمی باید از روش‌هایی با کمترین میزان تهاجم استفاده شود؛ حداقل دستکاری بافت‌ها و ترومای بافتی به عمل آید؛ خون‌بندی به‌نحو مناسب صورت گیرد؛ همه بافت‌های در معرض قرارگرفته، (اکسپوز شده) مرطوب نگاه داشته شوند؛ کمترین میزان اجسام خارجی در بافت باقی بماند؛ فضای مرده تا حد امکان از بین برده شود و مداخله در کوتاه‌ترین زمان ممکن پایان یابد.

۱-۱۷-۴-۲- اجرای روش‌های آسپتیک و رعایت شرایط آسپتیک در مورد موضع جراحی و افراد حاضر در محل جراحی و تجهیزات و وسایل مورد استفاده در هر گونه جراحی و مداخله تهاجمی، روی همه گونه‌های حیوانات (از جمله جوندگان)، الزامی است.

۲-۱۷-۴-۲- برای بستن نقیصه‌ها یا برش‌های جراحی باید مجاورت صحیح بافتی در هنگام بستن بریدگی‌ها در نظر گرفته شود؛ از ایجاد نیروی کشش بیش از حد نیاز در محل بخیه جداً اجتناب گردد و حداقل میزان اجسام خارجی در بدن حیوان به جای گذاشته شود. درباره گونه‌های حیوانی که تحمل نخ بخیه، روی پوست خود را ندارند، لازم است تا در هنگام طراحی پروژه دامپزشک یا کارشناس ذی صلاح مشورت کرده و بهترین روش ممکن که ضمن بستن ایمن بافت، موجب بروز رفتارهای خودآزاری در حیوانات نمی‌شود، انتخاب شود.

۱۸-۴-۲- هیچ حیوانی نباید پس از عمل جراحی یا در حین بیهوشی، به حال خود رها شود.
۱-۱۸-۴-۲- در بسیاری از گونه‌های حیوانات، تا زمان به هوش آمدن حیوان و توانایی آن در حفظ وضعیت بدنی ایستاده یا نشسته روی جناغ و توانایی نوشیدن آب، لازم است، حیوان تحت نظر باشد و برای جلوگیری از آسیب دیدن توسط سایر حیوانات باید حتماً در قفسی انفرادی به طور موقت نگهداری شود.

۲-۱۸-۴-۲- ویژگی‌های بستر محل نگهداری از حیوان بیهوش، باید مطابق اصول تکنیکی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز باشد؛ به نحوی که شرایط مساعدی را برای برگشت حیوان از بیهوشی ایجاد کند و موجب بروز آسیب به حیوان نشود. بستر خاک‌آزه یا بسترهای مشابه با ذرات ریز، «نباید» برای مراقبت از جوندگان بیهوش استفاده شود.

۳-۱۸-۴-۲- از لحظه آغاز بیهوشی تا زمانی که حیوان کاملاً به هوش آمده و روی پای خود بایستد و به راحتی به خوردن غذا و آشامیدن آب قادر باشد، حفظ دمای مناسب بدن حیوان جداً باید مورد توجه قرار گرفته و اقدامات لازم برای پیشگیری از افت دمای بدن (هیپوترمی) یا پیشگیری از افزایش دمای بدن (هیپرترمی) انجام شود. در این شرایط به‌ویژه از قراردادن مستقیم حیوان، روی میزهای فلزی سرد باید پرهیز کرد. پیشگیری از هیپوترمی به‌ویژه در مورد حیوانات کوچک جثه یا حیواناتی که نسبت سطح به حجم بدن آن‌ها زیاد است، اهمیتی بسزا دارد.

۴-۱۸-۴-۲- لازم است، به نحو مقتضی از بروز افت قند خون (هیپوگلیسمی) در حیوانات بیهوش جلوگیری شود. به‌طور کلی تغذیه حیوان جراحی شده، باید بر حسب اصول دامپزشکی «تغذیه‌ی حیوانات پس از اعمال جراحی» و به روشی مقتضی (خوراکی از راه دهان، خوراکی به روش لوله‌گذاری دستگاه گوارش، تزریقی یا خوراکی - تزریقی) صورت گیرد.

۵-۱۸-۴-۲- مراقبت‌های پس از بیهوشی (ریکاوری بیهوشی) و مراقبت‌های پس از جراحی

(ریکاوری جراحی) باید به نحوی باشد که باعث کاهش درد و رنج حیوان شود. این مراقبت‌ها شامل ارزیابی و اتخاذ اقدامات لازم در موارد ذیل است و شیوه اجرای آن‌ها باید مطابق اصول تکنیکی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز باشد:

- تعداد و وضعیت تنفس و میزان اکسیژن‌رسانی به حیوان؛
- تعداد و وضعیت ضربان قلب؛
- وجود درد یا دیسترس؛
- وضعیت دمای بدن؛
- رنگ غشاهای مخاطی؛
- وضعیت روند التیام برش‌ها و آسیب‌های ناشی از جراحی؛
- میزان پاکیزگی محیط و بدن حیوان؛
- خشک بودن بدن حیوان؛
- احتمال گسیختگی خط بخیه؛
- احتمال تشکیل یا خروج چرک از موضع جراحی؛
- احتمال التهاب بیش از حد معمول در موضع جراحی؛
- میزان مصرف آب و میزان آب بدن (هیدراسیون)؛
- میزان قند خون؛
- میزان اخذ غذا؛
- میزان ادرار و مدفوع؛
- مقایسه وزن بدن بعد از جراحی با وزن اندازه‌گیری شده، قبل از جراحی؛
- مقایسه وضعیت بدنی بعد از جراحی با وضعیت بدنی قبل از جراحی؛
- وضعیت بانداژ (در باره برخی گونه‌های حیوانات نباید بانداژ صورت گیرد)؛
- احتمال بروز خودآزاری در حیوان؛
- لزوم اجرای روش‌های بازتوانی بعد از جراحی؛
- سایر موارد مقتضی بر اساس گونه حیوان و نوع بیهوشی/عمل جراحی.

۵-۲- پایان کار با حیوانات

- ۱- ۵-۲- ضوابط و روش پایان کار با حیوانات در هر پروژه، باید به تأیید کارگروه/کمیته اخلاق برسد.
- ۲- ۵-۲- پایان کار با حیوان، الزاماً به مفهوم کشتن حیوان نیست و لازم است تا حد امکان از کشتن بی‌دلیل حیوانات اجتناب کرد؛ با این حال زنده نگاه داشتن حیوانات نباید موجب درد و رنج غیر قابل بهبود

برای آن‌ها شود. استفاده مجدد از حیوانات در سایر مداخلات/پروژه‌ها به ضوابطی مشروط است که در بخش‌های دیگر راهنمای حاضر بحث شده‌اند.

۳-۵-۲- مجری مسئول، موظف است تا پیش از آغاز پروژه، «ضوابط پایان کار» با حیوانات را مطابق اصول تکنیکی ارائه‌شده در منابع علمی معتبر و به‌روز (عموماً تحت عنوان فرجام مشفقانه)، تعیین کرده و به کارگروه/کمیته اخلاق اعلام کند. به عبارت دیگر، لازم است تا پیش از آغاز پروژه مشخص شود که در چه شرایطی پروژه پایان یافته قلمداد می‌شود؟ و در چه شرایطی ممکن است حتی با پایان نیافتن پروژه، بنا بر مسائل اخلاقی (مثلاً وضعیت وخیم حیوان یا درد و رنج بیش از میزان قابل قبول او) از ادامه کار با حیوان صرف نظر شود؟ روش پایان کار با حیوان، باید مطابق اصول ارائه‌شده در منابع علمی معتبر و به‌روز بوده، حداکثر رفاه ممکن را برای حیوان فراهم آورد و پیش از آغاز پروژه، به تصویب کارگروه/کمیته اخلاق برسد. در هنگام اعلام ضوابط پایان کار به کارگروه/کمیته اخلاق، لازم است تا ضابطه پایان کار به نحو زیر تعیین گردد:

- حسب شرایط پژوهش به دقت و به صورت کمی (قابل اندازه‌گیری) ذکر شود؛
- نحوه ارزیابی و دفعات ارزیابی آن در طی پژوهش مشخص گردد؛
- پرسنل مسئول ارزیابی مشخص شده و نحوه آموزش ایشان ذکر شود (برخی ضوابط ممکن است، طوری باشد که اندازه‌گیری توسط افراد مختلف منتج به نتایج متفاوتی شود)؛
- در مورد هر ضابطه باید اقدام مورد نظر در صورت صدق کردن ضابطه مذکور در مورد یک حیوان بیان گردد.
- ۱-۳-۵-۲- تصمیم به زنده نگاه داشتن یا کشتن حیوان در هنگام صدق کردن ضوابط پایان کار، باید توسط فرد ذی صلاح اتخاذ شود. فرد ذی صلاح باید از ماهیت مداخله و آسیب‌های وارده به حیوانات، آگاهی داشته و به اصول علمی و اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی اشراف داشته باشد. این فرد ممکن است، دامپزشک ذی صلاح مرتبط با پروژه -که ترجیحاً با پروژه تعارض منافع نداشته باشد- یا هر فرد ذی صلاح واجد مشخصات فوق‌الذکر باشد.

۴-۵-۲- یک «مداخله» زمانی پایان یافته تلقی خواهد شد که:

- ۱-۴-۵-۲- مشاهدات بیشتری برای آن مداخله در نظر گرفته نشده باشد؛ یا
- ۲-۴-۵-۲- ارزیابی شرایط حیوان این گونه حکم کند که استفاده از حیوان مذکور دیگر نمی‌تواند به حصول نتایج معتبر علمی منتج شود؛ یا میزان درد و رنج حیوان آن قدر زیاد و طولانی شده باشد که هر چند زنده نگهداشتن حیوان موجب حصول نتایج علمی معتبر شده و اختلالی در پروژه ایجاد نکند لیکن زنده نگهداشتن حیوان برخلاف اصول انسانی، شرعی، اخلاقی و قانونی بوده و راهی نیز برای التیام و کاهش این درد و رنج وجود نداشته باشد. تا آنجا که ممکن است، باید از مرگ خودبه‌خودی حیوان به‌عنوان ضابطه پایان کار، اجتناب شود و به جای آن، از روش‌های پایان‌بخش زود هنگام و انسانی‌تری

استفاده شود؛ بدین مفهوم که آن قدر زمان تلف نشود که حیوان در اثر رنج و عارضه وارده، به صورت خودبه خودی دچار احتضار و مرگ شود. درخور ذکر است، هر چند در دوره احتضار (نزدیک به مرگ)، حیوان ممکن است، در حالت کما قرار بگیرد و رنج چندانی حس نکند ولی پیش از رسیدن به این حالت رنج زیادی را متحمل شده است لذا حالت احتضار نمی تواند ضابطه پایان کار باشد.

۵-۲-۵-۵- چنانچه احتمال دارد، حیوان در حالات متوسط یا شدید درد، رنج، دیسترس و آسیب پایدار باقی بماند و برای این حالات، درمانی وجود نداشته باشد، لازم است تا حیوان به روش انسانی و مطابق مندرجات راهنمای حاضر، یوتانزی شود. در غیر این صورت، می توان به شرط تحقق موارد ذیل و تحت نظر دامپزشک یا کارشناس ذی صلاح، از سایر روش های ممکن، مثل واگذاری حیوانات به افراد علاقمند به نگهداری حیوان، یا فرستادن حیوان به زیستگاه مناسب آن گونه حیوانی، یا فرستادن حیوان به سیستم پرورشی مناسب آن گونه حیوانی استفاده کرد:

۱-۵-۲-۵- وضعیت سلامت حیوان، اجازه این کار را بدهد؛

۲-۵-۲-۵- خطری برای بهداشت عمومی، محیط زیست و بهداشت حیوان وجود نداشته باشد؛

۳-۵-۲-۵- تمهیدات مناسب برای اطمینان از رفاه حیوان در نزد سایر افراد یا زیستگاه طبیعی یا سیستم پرورشی، اتخاذ شده باشد؛

۴-۵-۲-۵- اقدام مذکور هیچ گونه منع قانونی نداشته باشد.

۶-۵-۲- چنانچه حیوانی زنده نگه داشته می شود، باید متناسب با وضعیت سلامت خود، مراقبت و امکانات اسکان را دریافت کند. در مواقعی که حیوانات در پایان یک مداخله به افراد سپرده می شوند، لازم است تا برای اطمینان از سازگار بودن آن ها با افراد، ارزیابی هایی زیر نظر دامپزشک یا کارشناس ذی صلاح صورت گیرد. درباره حیوانات وحشی، پیش از بازگرداندن این حیوانات به محیط زیست طبیعی خود، باید برنامه بازتوانی برای آن ها اجرا شود تا حیوان بتواند از عهده زندگی خود در طبیعت برآید. حیوانات وحشی که از زمان تولد تا بلوغ، در اسارت بوده اند، عموماً هنگام بلوغ برای زندگی در حیات وحش آمادگی کافی ندارند و نیازمند برنامه های بازتوانی مذکور می باشند. در این زمینه می توان به مراجع رسمی حفاظت محیط زیست کشور، گروه های معتبر حامی حیوانات در کشور یا سایر مراجع ذی ربط که دارای دانش و امکانات انجام این کار باشند، مراجعه کرد.

۷-۵-۲- یوتانزی همه انواع حیوانات موضوع راهنمای حاضر، در هر وضعیت سنی، اعم از جنین، لارو، نوزاد، جاندار بالغ و سایر اشکال زیستی، مداخله ای کاملاً تخصصی است و فقط در صورتی که توسط فرد باصلاحیت و به درستی انجام شود، قادر است تا مرگ آسان و بدون درد و رنج را برای حیوانات رقم زده و موجب حصول نتایج قابل اطمینان علمی از یک پروژه شود لذا آموزش صحیح یوتانزی و تمرین روش های فیزیکی یوتانزی، روی لاشه حیواناتی که به دلایل دیگر مرده اند، در مورد همه افرادی که به

یوتانزی حیوانات اقدام می‌کنند، بسیار ضروری است. این افراد پس از اخذ گواهی آموزشی معتبر، موظف هستند تا زمان کسب صلاحیت‌های عملی، در حضور فردی باتجربه به این امر اقدام کنند.

۸-۵-۲- تا زمانی که حیوانی یوتانزی نشده، باید از بیشترین میزان ممکن رفاه برخوردار باشد و در محل استاندارد نگهداری شود؛ مثلاً، درباره حیوانی که به هر دلیل دچار درد شده و مقرر است تا ساعتی دیگر یوتانزی شود، موضوع یوتانزی قریب‌الوقوع نمی‌تواند هیچ گونه تداخلی در امر درمان و اقدامات ضد درد مورد نیاز حیوان ایجاد کند. اگر حیوانات بیشتر از سه ساعت پیش از یوتانزی باید در محلی نگهداری شوند، باید در این محل از آب و غذای مناسب برخوردار باشند. محدوده زمانی مذکور در مورد نوزادان یا برخی حیوانات کوچک جثه، به مدت یک تا دو ساعت است. درباره نوزادان شیرخواری که باید یوتانزی شوند، لازم است تا زمانی که همه مقدمات یوتانزی آماده شود، این نوزادان در کنار مادر خود قرار داشته باشند.

۹-۵-۲- روش یوتانزی حیوانات باید «دقیقاً» مطابق ضوابط و اصول تکنیکی ارائه شده در منابع علمی معتبر و به‌روز انتخاب شده و لازم است تا به تصویب کارگروه/کمیته اخلاق برسد. هر گونه اقدامی که «دقیقاً» مطابق ضوابط و اصول تکنیکی مذکور نباشد، روش‌های کشتن حیوانات که فاقد مستندات علمی معتبر باشند و روش‌های آزمایشی یا سنتی که بی‌دردی و انسانی بودن آن‌ها از طریق پژوهش‌های علمی معتبر به اثبات نرسیده است، به هیچ وجه به عنوان روش یوتانزی حیوانات آزمایشگاهی قابل قبول نمی‌باشند و تخلف پژوهشی محسوب می‌گردد. به طور خلاصه، روش صحیح یوتانزی حیوانات بر حسب شرایط یک پروژه خاص، باید معیارهای ذیل را داشته باشد:

۱-۹-۵-۲- حداقل درد، رنج و دیسترس را برای حیوان ایجاد کند و القای عدم هوشیاری و مرگ، بدون ایجاد درد، دیسترس، هیجان و ترس صورت گیرد؛

۲-۹-۵-۲- با نیازها و اهداف پروژه سازگار باشد و با ارزیابی‌ها و آزمایش‌های بعدی و استفاده‌های مورد نظر از بافت‌های حیوان، تداخل نداشته باشد؛

۳-۹-۵-۲- محو هوشیاری حیوان بسیار سریع صورت گیرد؛

۴-۹-۵-۲- روش یوتانزی مطمئن باشد؛ به این معنی که انجام یوتانزی در موارد متعدد و توسط افراد متعدد، همواره، به مرگ آسان حیوان منجر شود و نتایج ضد و نقیض نداشته باشد؛

۵-۹-۵-۲- برای کارکنان ایمن باشد؛

۶-۹-۵-۲- برگشت‌ناپذیر باشد؛ به این معنی که انجام یوتانزی قطعاً موجب مرگ حیوان شود و احتمال هوشیارشدن مجدد حیوان پس از یوتانزی وجود نداشته باشد؛

۷-۹-۵-۲- کمترین میزان آثار عاطفی و روانی را بر ناظران یا افراد عامل داشته باشد؛

۸-۹-۵-۲- روش یوتانزی، طبق دستورالعمل‌ها و برحسب گونه، سن، جثه و وضعیت سلامت

حیوان، انتخاب شده باشد؛

۹-۹-۲- ابزار مورد استفاده برای یوتانزی همه حیوانات، همواره عملکردی مناسب داشته باشد؛
۹-۹-۲- چنانچه ممکن است، لاشه حیوان یوتانزی شده در دسترس جانوران شکارچی یا
لاشخورها قرار گیرد، روش یوتانزی باید به نحوی باشد که موجب بروز عوارض در جانوران شکارچی
یا لاشخورها نشود؛

۹-۹-۲- روش یوتانزی باید کمترین اثرات مضر محیطی را داشته باشد؛
۹-۹-۲- محل انجام یوتانزی باید دور از سایر حیوانات باشد؛ به نحوی که سایر حیوانات، به
دیدن، شنیدن صدا و بویدن (به ویژه بوی خون و ترشحات دارای فرومون) حیوان در حال یوتانزی،
به صورت مستقیم و غیرمستقیم قادر نباشند.

۹-۹-۲- برای تجویز عوامل تزریقی یوتانزی «نباید» از روش تزریق عضلانی، زیرجلدی، داخل قفسه
سینه، داخل ریوی، داخل نخاعی و سرخرگی، استفاده کرد (به جز داروهای مخدر بسیار قوی، نظیر اتورفین
و کارفنتانیل که فقط تحت شرایط بسیار ویژه قابل استفاده و استفاده از آن‌ها نیازمند کسب همه مجوزهای
قانونی مربوطه است).

۹-۹-۲- تزریق داخل کبدی، داخل کلیوی و داخل طحالی داروی یوتانزی در حیوان هوشیار،
غیرقابل قبول است. لیکن تزریق داخل قلبی، داخل کبدی، داخل طحالی و داخل کلیوی در حیوان
بی‌هوش که به احساس درد قادر نیست، مجاز است. استثنائاً برای برخی حیوانات خون‌سرد که روش
تزریق داخل قلبی، به عنوان تنها روش استاندارد دستیابی عروقی برای آن‌ها شناخته شده است (نظیر
برخی مارها و خزندگان دیگر)، می‌توان از روش تزریق داخل قلبی در حیوان هوشیار استفاده کرد. با این
حال، در صورت روش‌های بهتر یوتانزی که به انجام تزریق داخل قلبی در حیوانات مذکور نیازی نباشد،
باید از روش‌هایی که نیازمند تزریق داخل قلبی نیست، بهره برد.

۹-۹-۲- از روش‌های غیر قابل قبول یوتانزی، به هیچ عنوان و تحت هیچ شرایطی نباید برای کشتن
حیوانات استفاده شود. بند حاضر در هیچ شرایطی استثنای پذیر نیست.

۹-۹-۱- برخی از روش‌های «غیر قابل قبول» یوتانزی عبارت‌اند از:

الف) اِتر: در مورد همه حیوانات غیر قابل قبول است. اتر یا دی‌اتیل اتر، اشتعال‌پذیر و منفجرشونده
است و مواردی از انفجار فریزرها یا کوره‌های لاشه‌سوز محتوی لاشه حیوانات یوتانزی شده با این
ماده، گزارش شده است. این ماده برای غشاهای مخاطی حیوان به شدت سوزاننده است و حیوان در
حال مرگ، دچار تهییج، درد و رنج بسیار شدیدی می‌شود؛

ب) کاهش دمای بدن (هیپوترمی) یا انجماد سریع در نیتروژن مایع: درباره همه حیوانات غیر قابل
قبول است. استثنائاً، برای یوتانزی خزندگان و دوزیستان با وزن کمتر از چهار گرم و نیز نوزادان ناقص

جوندگان، در صورتی که سن آن‌ها کمتر از پنج روز باشد و مو نداشته باشند و وزنشان کمتر از چهار گرم باشد، می‌توان تحت شرایط خاص از روش یوتانزی با انجماد سریع در نیتروژن مایع استفاده کرد؛ (پ) تخلیه خون بدن یا قطع رگ در حیوان هوشیار و قادر به ادراک درد؛ (ت) تزریق هوا (آمبولی هوا)؛

(ث) استفاده از مواد سمی که اختصاصاً برای یوتانزی حیوانات آزمایشگاهی ساخته نشده‌اند (نظیر آفت‌کش‌ها و جونده‌کش‌ها)؛ استریکنین؛ تزریق حلال‌ها، شوینده‌ها، مواد مصرفی خانگی (نظیر استون، عوامل شوینده، ترکیبات چهارتایی شامل کربن تتراکلرید، مسهل‌ها، دی‌متیل کتون، ترکیبات آمونیوم چهارتایی، ضد اسیدها)؛ استفاده از سیانید؛ تجویز کلرال‌هیدرات؛ کلروفورم؛ استفاده از فرمالین/فرمالدهید برای کشتن حیوانات غیر قابل قبول است. استثنائاً اسفنج‌ها-پوریفرا را می‌توان با غوطه‌ور کردن در فرمالین/فرمالدهید یوتانزی نمود لیکن لازم است تا مخاطرات زیستی استفاده از فرمالین/فرمالدهید برای افراد در نظر گرفته شود؛ (ج) مسدودکننده‌های عصبی عضلانی (نیکوتین، سولفات منیزیم، کلرید پتاسیم، سوکسینیل کولین، پانکرونیوم، وکرونیوم، آتراکوریوم و هر گونه عوامل کوراریفورم دیگر) نباید به‌تنهایی برای یوتانزی تجویز شوند؛

(چ) خفه کردن حیوانات، به‌ویژه جوجه‌ها و ماکیان درون کیسه یا محفظه؛ دکمپرسیون (کاهش فشار هوای محیط پیرامونی حیوان)؛ فشردن قفسه سینه؛ غرق کردن؛ جدا کردن سر؛ استفاده از نیتروژن یا آرگون (استفاده صحیح از آن‌ها برای یوتانزی نیازمند رعایت شرایط بسیار ویژه است)؛ (ح) سوزاندن؛

(خ) ابزار کوبش غیرنافذ (در اغلب حیوانات غیر قابل قبول است)؛ ضربه با دست به سر حیوان برای اغلب گونه‌ها غیر قابل قبول است. استثنائاً، درباره برخی حیوانات کوچک آزمایشگاهی بر حسب روش‌ها و ضوابط مطرح در منابع تخصصی، ممکن است بتوان از آن استفاده کرد اما روش ارجح نیست)؛ گیج کردن (ممکن است، فقط سبب محو هوشیاری حیوان شود اما روش یوتانزی نیست)؛ (د) مصادیق سایر روش‌های غیر قابل قبول یوتانزی درباره هر کدام از گونه‌های حیوانات، بر اساس منابع معتبر و به‌روز یوتانزی تعیین می‌شود.

۲-۵-۱۱-۲- استفاده از «روش‌های فیزیکی» برای یوتانزی توصیه نمی‌شوند. استفاده از روش‌های فیزیکی یوتانزی، فقط در شرایطی مجاز است که انجام روش‌های دارویی، از نظر علمی موجب بروز اشکالات اساسی در ساختار پروژه‌ای خاص شود و واقعاً هیچ راه دیگری برای حصول نتیجه مناسب وجود نداشته و پروژه مورد نظر اهمیتی بسزا در پیشبرد دانش بشر و تأمین سلامت موجودات زنده داشته باشد. پیش از انجام روش‌های فیزیکی یوتانزی باید از داروی ضد درد مناسب، استفاده کرده یا حیوان را

بیهوش کرد؛ در غیر این صورت انجام روش فیزیکی یوتانزی تنها در شرایطی مجاز است که استفاده از داروی ضد درد مناسب یا بیهوشی از نظر علمی موجب بروز اشکال اساسی در ساختار یک پروژه خاص شود و هیچ راه دیگری برای حصول نتیجه مناسب وجود نداشته باشد و پروژه مورد نظر اهمیتی بسزا در پیشبرد دانش بشر و تأمین سلامت موجودات زنده داشته باشد. برای اجرای صحیح یوتانزی به روش‌های فیزیکی، لازم است تا فرد عامل، مهارت لازم را به‌خوبی فرا گرفته باشد و پیش از اجرای روش یوتانزی، روی حیوان زنده، لازم است، زیر نظر فرد واجد صلاحیت، روی لاشه حیواناتی که به دلایل دیگر مرده یا یوتانزی شده‌اند، تمرین کافی کرده باشد.

۱۲-۵-۲- وقتی حیوانی به‌طور پیش‌بینی نشده‌ای می‌میرد یا به علت عوارض پیش‌بینی نشده، یوتانزی می‌شود، مجری مسئول موظف است تا موضوع را در اسرع وقت علت‌یابی کرده و اقدامات لازم را برای پیشگیری از وقوع مرگ مشابه در سایر حیوانات به‌سرعت انجام دهد. در موارد مقتضی لازم است، به عنوان روش کمکی تشخیص، لاشه حیوان توسط فرد مجرب کالبدشکافی شده و علت مرگ خودبه‌خودی یا عارضه زمینه‌ای پیش از یوتانزی، مشخص شود.

۱-۱۲-۵-۲- در بسیاری از پژوهش‌ها، تعداد مرگ‌ومیر حیوانات، بخشی از داده‌های ارزشمند پروژه بوده و لازم است تا عیناً در نتایج تحقیق منعکس شود. در مواردی که میزان مرگ‌ومیر حیوانات، بیش از مقادیر ازپیش‌تعیین‌شده بوده و بر اساس طرح‌نامه به جایگزینی حیوانات نیاز باشد، لازم است تا درخواست افزایش تعداد حیوانات توسط مجری پروژه به کارگروه/کمیته اخلاق ارائه شود. در فرم درخواست مذکور لازم است تا اشکالات منجر به وقوع مرگ‌ومیر بیش از حد توضیح داده شده و روش پیشنهادی برای اصلاح اشکالات مذکور ارائه شود. مجری مسئول صرفاً در صورت تصویب افزایش تعداد حیوانات توسط کارگروه/کمیته اخلاق، به افزایش تعداد حیوانات مجاز است.

۱۳-۵-۲- در پایان یوتانزی، فرد باصلاحیت موظف است، بر اساس «ضوابط تأیید مرگ» متناسب با گونه حیوان، از وقوع مرگ حیوان اطمینان حاصل کند. این موضوع، در مورد همه اشکال تکوینی موجودات، از جمله تخم‌های بارور شده، مرحله رویانی (امبریونیک) و مرحله جنینی جانداران نیز مصداق دارد. دفع (حذف پسماند) حیواناتی که نمرده‌اند یا متعاقب یوتانزی و حذف، به هوش بیایند، موجب درد و رنج بسیار شدیدی برای آن‌ها می‌شود و این موضوع از تخلفات اخلاقی بسیار جدی در کار با حیوانات آزمایشگاهی محسوب می‌شود.

۱-۱۳-۵-۲- به دلیل تفاوت نشانه‌های مرگ در گونه‌های مختلف حیوانات، ضوابط تأیید مرگ در هر گونه جانوری ممکن است با دیگری متفاوت باشد لذا مجری مسئول، به تعیین ضوابط تأیید مرگ بر حسب گونه حیوان مورد استفاده موظف است.

۲-۱۳-۵-۲- چنانچه حیوانی دارای نوزاد باشد یا حیوان/حیوانات دیگری به حیوان مذکور، وابستگی

مادی یا غیرمادی (رفتاری و عاطفی) داشته باشند، لازم است تا قبل از یوتانزی حیوان، درباره نگهداری نوزادان یا سایر حیوانات وابسته به او، با دامپزشک یا کارشناس ذی صلاح مشورت شود. در غیر این صورت، بسیاری از نوزادان بدون مادر یا حیواناتی که دارای وابستگی به حیوان مذکور بودند، متعاقب یوتانزی حیوان مذکور دچار رنج و دیسترس شدیدی خواهند شد. وابستگی رفتاری و عاطفی بین حیوانات، به ویژه درباره گونه‌های حیوانی که در رده‌های بالای تکامل سیستم عصبی قرار دارند، اهمیت بسزایی دارد.

۱۴-۵-۲- با لاشه یک حیوان آزمایشگاهی باید به درستی رفتار شود. این موضوع هم از نظر اخلاقی و هم از نظر بهداشتی با اهمیت است. لاشه‌های حیوانات و اعضای بدن آن‌ها، در زمره زباله‌های پرخطر بیمارستانی طبقه‌بندی می‌شوند. مطابق «ضوابط و روش‌های مدیریت اجرایی پسماندهای پزشکی و پسماندهای وابسته» سازمان حفاظت محیط زیست کشور، پسماندهای ناشی از لاشه حیوانات جزء «پسماندهای پزشکی ویژه» و در دسته «پسماندهای به شدت آلوده‌کننده» قرار می‌گیرند و تا زمانی که تبدیل به پسماند عادی شوند، به عنوان پسماند ویژه شناخته می‌شوند.

۱۴-۵-۲- به طور ویژه، حذف لاشه حیوانات یوتانزی شده با باریتورات‌ها (نظیر پنتوباریتال سدیم)، زایلازین و برخی داروهای دیگر، اهمیت زیادی دارد زیرا باقیمانده‌های داروهای مذکور در لاشه این حیوانات ممکن است، برای سایر حیواناتی که به هر طریق به این لاشه‌ها دسترسی یافته و از آن تغذیه کنند، بسیار خطرناک یا حتی مرگ‌آور باشد.

۱۴-۵-۲- حیوانات آزمایشگاهی ممکن است، در طی پروژه تحقیقاتی، عمداً به بیماری‌هایی (نظیر بیماری‌های مسری) دچار شده باشند که این بیماری‌ها در باقیمانده‌های حیوانات یوتانزی شده، می‌تواند مخاطرات زیادی برای سایر جانداران و محیط زیست داشته باشد.

۱۴-۵-۲- حیوان آزمایشگاهی یوتانزی شده، در اغلب موارد داروهای متعددی نظیر داروهای ضد میکروبی را در طی انجام پروژه دریافت کرده است. این مواد ممکن است، دارای آثار نامطلوب بر محیط زیست باشد یا برای سایر جانداران احتمالی که در تماس با باقیمانده‌های حیوان یوتانزی شده قرار می‌گیرند، خطرناک باشند.

۱۵-۵-۲- برودت سردخانه محل نگهداری لاشه‌ها، ترجیحاً باید منهای بیست درجه سانتیگراد یا سردتر باشد و همه دستورالعمل‌های مربوط به نگهداری پسماندهای عفونی در این محل رعایت شود.

۱۵-۵-۲- پیش از قراردادن لاشه حیوانات در سردخانه، باید آن‌ها را در محفظه‌ها یا کیسه‌های دربسته و فاقد نشت قرار داد و روی کیسه‌ها تاریخ انجام یوتانزی و نام و شماره تماس فرد مسئول یوتانزی را نوشت. روی محفظه نگهداری این لاشه‌ها و روی خود لاشه، لازم است که عنوان «سمی و خطرناک»، به صورت نوشتاری و با درج علائم ویژه، مشخص شود. در مورد لاشه حیوانات دچار

بیماری‌های مسری، دارای مواد رادیواکتیو، یا هرگونه لاشه با خطر بیش از حد خطر لاشه‌های معمول، لازم است تا اقدامات ویژه حسب منابع معتبر و به‌روز صورت گیرد.

۱۶-۵-۲- انتقال لاشه‌ها، باید تابع مقررات ویژه ارائه‌شده در منابع علمی معتبر و به‌روز باشد و به‌طور خلاصه، با وسیله نقلیه دارای قسمت بار سرپوشیده، نفوذناپذیر و نشتناپذیر صورت گیرد. امکان نظافت و ضد عفونی کردن قسمت بار وسیله نقلیه، وجود داشته باشد. کفپوش قسمت بار خودرو، از جنس فرش یا موکت نباشد و حتی الامکان، پوششی یکپارچه و بدون درز داشته باشد. اتاق راننده از قسمت بار، مجزا باشد و لاشه‌ها در محفظه سرد قرار داده شوند. در این زمینه لازم است تا همه قوانین و مقررات محلی، سازمانی و/یا کشوری اجرا شود.

۱۷-۵-۲- معدوم کردن لاشه حیوانات آزمایشگاهی باید مطابق تمام قوانین وقت کشوری و دستورالعمل‌های وقت سازمان حفاظت محیط زیست کشور، از جمله سند «ضوابط و روش‌های مدیریت اجرایی پسماندهای پزشکی و پسماندهای وابسته» صورت گیرد. دفع لاشه‌های حیوانات آزمایشگاهی همراه زباله‌های معمولی یا همراه زباله‌های متداول دارای خطرات بیولوژیک، ممنوع است و مسئولیت‌های قانونی و تهدید بهداشت عمومی در پی دارد.

۱-۷-۵-۲- درباره حذف تعداد زیادی لاشه باید پیش از انجام یوتانزی، درباره روش حذف آن‌ها، بررسی‌های کامل انجام داده و آمادگی لازم را کسب کرد. در این باره باید بر اساس قوانین و دستورالعمل‌های ذی‌ربط کشوری، نظیر دستورالعمل‌های سازمان دامپزشکی کشور، اقدام شود. در موارد خاص، استفاده از رهنمودهای بین‌المللی در مورد حذف حجم زیاد لاشه‌های حیوانات می‌تواند مفید باشد.

۲-۱۷-۵-۲- درباره لاشه‌های مبتلا به هاری یا مشکوک به هاری، لازم است تا بر اساس دستورالعمل‌های وقت انستیتو پاستور ایران اقدام شود.

واژه‌نامه (به ترتیب حروف الفبای زبان فارسی)	
Non- penetrating captive bolt	ابزار کوبش غیرنافذ
Octopuses	اختاپوس
International Air Transport Association (IATA)	انجمن حمل و نقل هوایی بین‌المللی
Organ-on-Chip	اندام روی تراشه
Biosecurity	ایمنی زیستی

Tranquilization	آرام‌بخشی
Anthropomorphism	آنتروپومورفیسم
Rehabilitation	بازتوانی
Body-on-Chip	بدن روی تراشه
In vitro	برون‌تنی
Analgesia	بی‌دردی
Motion sickness	بیماری حرکت
Anesthesia	بی‌هوشی
Non-human primates	پریمات‌های غیرانسان
Transgenic	ترانس‌ژنیک (ترازیخت)
Toxicity tests	آزمایش‌های تعیین سمیت
Sedatives	تسکین‌دهنده‌ها
Sedation	تسکین‌دهی
Sternal position	حفظ وضعیت بدنی نشسته روی جناغ
Hypnosis, Sleep	خواب
Intrathecal	داخل نخاعی
Tranquilizers	داروهای آرام‌بخش
Decompression	دکمپرسیون
Stereotypic behavior	رفتارهای استرئوتایپی (رفتارهای تکراری و بی‌هدف)
Self-mutilation	رفتارهای خودآزاری
Acclimatization time	زمان برای سازگارشدن با وضعیت جدید محیطی
Cephalopoda	سرپاوران
Olfactory Environment	شرایط بویایی محیط نگهداری حیوان
Muscular relaxation	شل‌شدگی عضلانی / شلی عضلات
Pre-emptive analgesia	ضد‌دردی پیشگیرانه
Lay person	عضو غیرمتخصص
Roughage	علوفه خشبی

Environmental enrichment	غنی سازی محیط
Outbred	غیرهم خون
Humane endpoint	فرجام مشفقانه
Carbon tetrachloride (CCl ₄)	کربن تتراکلرید
Concussion	گیج شدگی
Cuttlefish	ماهی ده پا
Squid	ماهی مرکب
Micro dosing	روش تحقیق بر پایه تجویز میکرو دوز دارو
Great apes	میمون های آدم وار
Knockout	ناک آت (حذف یا غیرفعال کردن برخی ژن ها)
Altricial neonates	نوزادان ناقص جوندگان
Body Condition Score	وضعیت بدنی
Inbred	هم خون
Euthanasia	یوتانزی

پیوست ها

پیوست اول: راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات روی حیوانات آزمایشگاهی

مقدمه

راهنمای حاضر در ارتباط با مفاد سند «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی»، مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تنظیم شده و برای توضیحات بیشتر در موارد مقتضی لازم است، به راهنمای مذکور مراجعه شود. ضوابط تعیین شدت مداخلات و مثال های ارائه شده، برگردانی از ضوابط مندرج در ضمیمه دستورالعمل حفاظت از حیوانات مورد استفاده در امور علمی در اتحادیه اروپاست. مفاد راهنمای حاضر، باید به صورت کامل توجه شود و از هیچ یک از جملات آن نباید بدون در نظر گرفتن سایر جملات مرتبط استفاده شود. در این راهنما، هر کدام از کدهای اخلاقی دارای شماره مخصوص به خود بوده و همه شماره ها از سمت چپ خوانده می شوند. تقدم و تأخر کدهای این راهنما، بر اساس اهمیت آن ها نیست و همه دارای ارزش یکسان هستند.

شدت مداخلات روی حیوانات آزمایشگاهی در پروژه‌های مختلف، بسیار متفاوت است و بر اساس مفاد «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی»، میزان این شدت می‌تواند بر تصمیمات کارگروه/کمیته اخلاقی ذی‌صلاح، برای بررسی طرح‌نامه، اثر گذاشته و ضمناً تبعات و مسئولیت‌های اخلاقی برای طرح‌دهندگان، حتی در سطح بین‌المللی داشته باشد. شدت مداخلات، برحسب میزان درد، رنج، دیسترس یا آسیب پایداری که یک حیوان در طی دوره مداخله یا پس از آن، متحمل شود، تعیین می‌گردد. مجری مسئول، موظف است تا پس از طراحی پروژه و ضمن در نظر گرفتن همه روش‌های مقتضی بهینه‌سازی کار با حیوانات آزمایشگاهی که تا حد امکان موجب کاهش رنج حیوانات مورد استفاده در پروژه می‌شوند، برای تعیین شدت مداخلات پروژه با توجه به مندرجات راهنمای حاضر، اقدام کند.

تعاریف

مداخله: در این راهنما، «مداخله» به معنی هر گونه استفاده تهاجمی یا غیرتهاجمی از یک حیوان برای مقاصد پژوهشی، آموزشی یا دیگر اهداف علمی است که ممکن است، نتایج آن‌ها شناخته شده یا ناشناخته باشد و باعث شود حیوان، سطوحی از درد، رنج، دیسترس یا آسیب‌های پایدار به میزان معادل یا بیشتر از «حد کمینه درد» را متحمل شود. مداخله/مداخلات، همچنین شامل همه اعمال عامدانه و غیرعامدانه‌ای است که به زایش یا بیرون آمدن حیوانی از تخم یا حتی ایجاد و نگهداری یک رده حیوانی دچار تغییر ژنتیکی منجر می‌شود.

پروژه: در راهنمای حاضر، «پروژه» به معنای برنامه کاری است که دارای یک هدف تعریف شده علمی، نظیر پژوهش، اقدام آموزشی، آزمایش محصولات، اقدامات تشخیصی و تولید محصولات بیولوژیک باشد و شامل یک یا چند مداخله شود. مجری مسئول، موظف است، پیش از آغاز هر گونه اقدامی در مورد حیوانات آزمایشگاهی در یک پروژه خاص، شدت مداخلات پروژه را تعیین کرده و موضوع را در «فرم درخواست بررسی پروژه» منعکس کند.

شدت مداخلات: برای تعیین شدت مداخلات، لازم است تا همه مداخلات و دستکاری‌های به عمل آمده در یک پروژه، بررسی شده و شدیدترین اثری را که ممکن است، حیوان در طی پروژه یا پس از آن تجربه کند، مد نظر قرار گیرد؛ بدین مفهوم که برای تصمیم‌گیری درباره شدت مداخلات، ملاک، بیشترین میزان آسیبی است که ممکن است، به حیوانات تحمیل شود؛ به عنوان مثال، اگر در پروژه‌ای، پنج مداخله با شدت «خفیف» و فقط یک مورد با شدت «زیاد» انجام شود، میزان شدت و آسیب حاصل از انجام پروژه مذکور، «زیاد» ارزیابی می‌شود. بر این اساس، شدت مداخلات به چهار سطح «بدون بازگشت»، «شدت خفیف»، «شدت متوسط» و «شدت زیاد» تقسیم می‌شوند.

مداخله بدون بازگشت: مداخله‌ای است که کاملاً تحت بیهوشی عمومی و بی‌دردی کامل انجام می‌شود

و حیوان هرگز، هوشیاری خود را در پایان مداخله به دست نمی‌آورد بلکه به روش صحیح، در حین بیهوشی و بی‌دردی کامل، یوتانزی می‌شود.

مداخله با شدت خفیف: مداخله‌ای که انجام آن روی حیوان، به احتمال زیاد موجب بروز درد، رنج یا دیسترس خفیف و کوتاه‌مدت می‌شود و نیز مداخله‌ای که اختلال قابل توجهی، روی وضعیت عمومی یا رفاه حیوانات نمی‌گذارد.

مداخله با شدت متوسط: مداخله‌ای که به احتمال زیاد، موجب بروز درد، رنج یا دیسترس متوسط و کوتاه‌مدت شده؛ یا موجب درد، رنج یا دیسترس خفیف و درازمدت می‌شود و نیز مداخله‌ای که به احتمال زیاد سبب اختلال متوسط در شرایط عمومی یا رفاه حیوانات می‌گردد.

مداخله با شدت زیاد: مداخله‌ای که احتمالاً حیوان دچار درد، رنج یا دیسترس شدید شده؛ یا موجب درد، رنج یا دیسترس متوسط و درازمدت می‌شود و نیز مداخله‌ای که احتمالاً سبب بروز اختلال شدید در شرایط عمومی یا رفاه حیوانات می‌گردد.

۱- تعیین شدت مداخلات

۱-۱- شدت مداخلات به دو نوع «شدت ظاهری» و «شدت واقعی» تقسیم‌بندی می‌شود. تعیین شدت ظاهری مداخله ساده است اما الزاماً معادل شدت واقعی آن چیزی که حیوان در شرایط عملی پروژه درک خواهد کرد، نیست بلکه فقط مقیاسی تقریبی درباره شدت مداخله ارائه می‌دهد. بر این اساس لازم است تا شدت واقعی مداخله نیز بررسی شود.

۱-۲- «شدت ظاهری» عبارت است از شدت استاندارد یک مداخله خاص بدون در نظر گرفتن سایر شرایط جانبی است. به عنوان مثال، شدت ظاهری مداخله «مقیدکردن حیوان» در رده «خفیف» طبقه‌بندی می‌شود؛ در حالی که شدت ظاهری مداخله «جراحی» در رده «زیاد» طبقه‌بندی می‌گردد. برای تعیین «شدت ظاهری» یک مداخله خاص باید عوامل ذیل مد نظر قرار داده شوند:

۱-۲-۱- نوع مداخله؛

۱-۲-۲- نحوه دستکاری و مقیدکردن حیوان؛

۱-۲-۳- ماهیت درد، رنج، دیسترس یا آسیب پایدار ایجادشده در اثر اعمال مختلف در یک مداخله؛ همچنین شدت، مدت، دفعات تکرار، احتمال متعددبودن و تنوع مداخلات به کاررفته در یک پروژه؛

۱-۲-۴- مجموع رنج ایجادشده در یک مداخله؛ بدین مفهوم که هر چند یک مداخله خفیف، به تنهایی خفیف محسوب می‌شود لیکن تکرار آن در مدت زمان کوتاه، اثر تجمعی داشته و نهایتاً شدت نهایی مداخله ممکن است، «متوسط» یا حتی «شدید» ارزیابی شود؛

۱-۲-۵- میزان محدودیت تحمیل‌شده بر حیوان برای ممانعت از انجام رفتارهای طبیعی گونه او؛ از

جمله محدودیت در استانداردهای محیط زندگی و شرایط نگهداری.

۳-۱- «شدت واقعی» یک مداخله، عبارت از میزان واقعی درد، رنج، دیسترس یا آسیب‌های پایداری است که حیوان در اثر اجرای یک مداخله، عملاً درک می‌کند. برای تعیین «شدت واقعی» یک مداخله باید علاوه بر شدت ظاهری یک مداخله، سایر عوامل پیرامونی آن، بر حسب ارزیابی مورد به مورد مداخلات/پروژه‌ها، به شرح ذیل در نظر گرفته شوند:

۱-۳-۱- گونه و ژنوتیپ حیوان؛

۲-۳-۱- بالغ بودن، سن و جنس حیوان؛

۳-۳-۱- آشنایی قبلی و آموزش دیده بودن حیوان در مورد شرایط انجام مداخله؛

۴-۳-۱- در نظر گرفتن شدت واقعی مداخلات قبلی انجام شده روی حیوان (در صورتی که از حیوان برای چندمین بار برای انجام مداخله استفاده می‌شود)؛

۵-۳-۱- اقدامات صورت گرفته برای کاهش یا از بین بردن درد، رنج یا دیسترس؛ از جمله بهینه‌سازی شرایط محل نگهداری و مراقبت از حیوانات؛

۶-۳-۱- ضوابط پایان کار، روی حیوان در پروژه.

۴-۱- هر یک از عوامل فوق‌الذکر می‌تواند بر حسب ماهیت خود، موجب افزایش یا کاهش شدت ظاهری یک مداخله شود. برای مثال، ممکن است مداخله‌ای با شدت ظاهری «خفیف»، روی حیوانی که دچار تغییرات ژنتیکی شده و اساساً دارای اختلالاتی در سیستم‌های بدن خود است، آثاری وخیم ایجاد کند و شدت واقعی پروژه، «زیاد» محسوب شود یا درباره حیوانی که در مکانی مناسب نگاه داشته نمی‌شود، ممکن است، حتی فقط نگهداری حیوان در چنین شرایطی (بدون انجام هیچ نوع مداخله دیگر)، او را تحت شدت «متوسط» یا «زیاد» رنج و ناراحتی قرار دهد. از طرف دیگر، انجام برخی اقدامات اصلاحی نظیر موارد غنی‌سازی محیطی، می‌تواند موجب بهبود چشمگیری در وضعیت حیوان شده و شدت واقعی مداخله را کاهش دهد.

۵-۱- متعاقب تعیین شدت ظاهری، مجری مسئول، موظف است تا شدت واقعی مداخله را بر اساس ضوابطی که پیش‌تر ارائه شد، تعیین کند. با توجه به اهمیت این موضوع، چنانچه تردیدی درباره تعیین شدت مداخله در پروژه‌ای وجود داشت، مجری مسئول باید در این مورد، با دامپزشک یا کارشناس ذی‌صلاح یا سایر افراد باتجربه مشورت کند.

۲- مثال‌هایی برای انواع مختلف شدت مداخلات

در ادامه، مثال‌هایی از انواع شدت ظاهری مداخلات آورده می‌شود که می‌توان از آن‌ها، به عنوان مقیاسی برای تعیین شدت ظاهری مداخلات در پروژه‌های دیگر استفاده کرد.

۱-۲- نمونه‌هایی از مداخلات با شدت ظاهری خفیف

- ۱-۱-۲- تجویز داروی بیهوشی، به جز مواردی که فقط برای کشتن حیوان صورت می‌گیرد؛
- ۱-۲-۲- مطالعات فارماکوکینتیک؛ چنانچه یک تک دوز از ماده دارویی، تجویز و تعدادی محدودی نمونه‌های خون گرفته شود. حجم نمونه‌های خون اخذشده باید جمعاً کمتر از ده درصد از کل حجم خون در گردش در یک بازه دوهفته‌ای باشد. ماده تجویز شده نباید سبب بروز هیچ گونه اثر نامطلوب مشخص در حیوان شود؛
- ۱-۳-۲- تصویربرداری غیرتهاجمی از حیوانات (به عنوان مثال: ام آر آی) همراه تسکین/آرام بخشی یا بیهوشی/بی حس‌ی مناسب؛
- ۱-۴-۲- مداخلات سطحی؛ به عنوان مثال، بیوپسی از گوش یا دم، کاشت زیرجلدی و به روش غیرجراحی مینی پمپ‌ها یا ترانسپاندرها؛
- ۱-۵-۲- به کارگیری دستگاه‌های تله متری خارج از بدن که صرفاً به اختلال جزئی در زندگی روزمره حیوان منجر می‌شود یا تداخل جزئی با فعالیت و رفتار عادی حیوان به وجود می‌آورد؛
- ۱-۶-۲- تجویز مواد از راه‌های زیرجلدی، عضلانی، داخل صفاقی، گاوژ و داخل وریدی (از طریق عروق خونی سطحی): چنانچه ماده تجویز شده، صرفاً تأثیر خفیف بر حیوانات ایجاد کند، اندازه ابزار تجویز مورد استفاده و حجم تجویز در محدوده استاندارد تعریف شده برای جثه و گونه حیوانات باشد و تجویز به روش صحیح و اصولی صورت گیرد؛
- ۱-۷-۲- القای تومورها یا وقوع تومورهای خودبه خودی که سبب عوارض نامطلوب بالینی مشخص نشود؛ برای مثال، ندول‌های کوچک غیرتهاجمی زیرپوستی؛
- ۱-۸-۲- پرورش حیوانات دچار تغییر ژنتیکی که انتظار داریم، این تغییر به بروز فنوتیپی با تأثیرات خفیف بر زندگی حیوان منجر شود؛
- ۱-۹-۲- تغذیه با جیره‌های تغییر داده شده که همه نیازهای تغذیه‌ای حیوانات را برآورده نمی‌کند و انتظار داریم، صرفاً سبب بروز اختلال بالینی خفیف در زندگی حیوان شود؛
- ۱-۱۰-۲- انقیاد کوتاه مدت (کمتر از ۲۴ ساعت) در قفس متابولیک؛
- ۱-۱۱-۲- مطالعاتی که شامل محرومیت کوتاه مدت از تعاملات اجتماعی با دیگر حیوانات است یا شامل قفس انفرادی بسیار کوتاه مدت برای سویه‌های اجتماعی موش‌های بزرگ و کوچک آزمایشگاهی بالغ می‌شوند؛
- ۱-۱۲-۲- مدل‌هایی که حیوانات را در معرض محرکی دردناک قرار می‌دهند و به مدتی کوتاه موجب درد، رنج یا دیسترس خفیف می‌شوند و در عین حال، حیوانات در هنگام قرارگیری در معرض این محرک دردناک، می‌توانند با موفقیت از وضعیت موجود پرهیز (فرار یا اجتناب) کنند.

۱۳-۱-۲- ترکیب هر یک از موارد ذیل ممکن است، جزء مداخلات با شدت «خفیف» طبقه‌بندی شود:
 ۱-۱۳-۱-۲- ارزیابی ساختار بدن از طریق اقدامات غیرتهاجمی و با حداقل میزان مقیدکردن حیوان؛
 ۲-۱۳-۱-۲- ارزیابی الکتروکاردیوگرافی با روش‌های غیرتهاجمی که ضمن ایجاد حداقل محدودیت یا بدون آن درباره حیواناتی که به انجام این آزمایش عادت داده شده‌اند، صورت می‌گیرد؛

۳-۱۳-۱-۲- استفاده از دستگاه‌های تله‌متری خارج از بدن که انتظار داریم، سبب هیچ اختلالی در حیوانات سازگار با محیط زندگی اجتماعی نشود و این دستگاه با فعالیت و رفتار عادی حیوانات تداخل نکند؛

۴-۱۳-۱-۲- پرورش حیوانات دچار تغییر ژنتیکی که انتظار داریم، هیچ فنوتیپ نامطلوب بالینی قابل تشخیصی نداشته باشند؛

۵-۱۳-۱-۲- اضافه کردن نشانگرهای بی‌اثر در رژیم غذایی، برای بررسی عبور مواد غذایی از دستگاه گوارش؛

۶-۱۳-۱-۲- محرومیت غذایی برای کمتر از ۲۴ ساعت در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ؛

۷-۱۳-۱-۲- آزمون‌های میدانی در محیط باز.

۲-۲- نمونه‌هایی از مداخلات با شدت ظاهری متوسط

۱-۲-۲- استفاده مکرر از مواد آزمایشی که سبب ایجاد عوارض بالینی با شدت متوسط می‌شود و برداشت نمونه‌های خون به میزان بیش از ده درصد از کل حجم خون در گردش در یک حیوان هوشیار، در عرض چند روز، بدون جایگزینی حجم خون برداشته‌شده؛

۲-۲-۲- مطالعات مربوط به یافتن محدوده دوز حاد آزمایش‌های سمیت مزمن/سرطان‌زایی که در آن، مرگ حیوان به‌عنوان ضابطه پایان مطالعه مطرح نیست؛ بدین معنی که مطالعه به نحوی اجرا نمی‌شود که ماده تجویز شده موجب مرگ حیوان شود؛

۳-۲-۲- عمل جراحی تحت بیهوشی عمومی و بی‌دردی مناسب که با درد پس از جراحی، رنج یا اختلال در وضعیت عمومی حیوان همراه است. مثال‌ها عبارت‌اند از: توراکتومی، کرانیوتومی، لاپاراتومی، آرکیدکتومی، لنفادنکتومی، تیروئیدکتومی، جراحی ارتوپدی با تثبیت موفق قطعات شکستگی و مدیریت مؤثر زخم، پیوند عضو با مدیریت مؤثر بر احتمال پس‌زده‌شدن پیوند، کاشت کاتترها یا وسایل بیومدیکال (مانند فرستنده تله‌متری، مینی‌پمپ‌ها و نظایر آن‌ها) به روش جراحی؛

۴-۲-۲- مدل‌های القای تومور یا وقوع تومورهای خودبه‌خودی که انتظار داریم، سبب بروز درد یا دیسترس متوسط شده یا به حد متوسط موجب تداخل با رفتارهای طبیعی شوند؛

۵-۲-۲- تابش اشعه یا شیمی‌درمانی با دوزهای تحت‌کشنده یا کشنده، اما در عین حال، همراه بازسازی سیستم ایمنی بدن؛ به شرط آنکه در این موارد، عوارض نامطلوب به میزان خفیف یا متوسط بروز

کند و مدت آن‌ها کوتاه باشد (کمتر از پنج روز).

۶-۲-۲- پرورش حیوانات دچار تغییر ژنتیکی که انتظار داریم، این تغییر به بروز فنوتیپی با اثر نامطلوب (به میزان متوسط) منجر شود؛

۷-۲-۲- تولید حیوانات دچار تغییر ژنتیکی، از طریق مداخلات جراحی؛

۸-۲-۲- استفاده از قفس متابولیک، همراه محدودیت متوسط حرکت، در طی دوره‌ای طولانی مدت (حداکثر پنج روز)؛

۹-۲-۲- مطالعات انجام‌شده با رژیم غذایی تغییر یافته که همه نیازهای تغذیه‌ای حیوانات را برآورده نمی‌کند و انتظار داریم، سبب بروز اختلال بالینی به میزان متوسط شود؛

۱۰-۲-۲- محرومیت غذایی به مدت ۴۸ ساعت در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ؛

۱۱-۲-۲- برانگیختن واکنش فرار یا اجتناب از محرک ناخوشایند، در مواقعی که حیوان به فرار یا اجتناب از محرک ناخوشایند قادر نباشد و انتظار داریم که این موضوع موجب بروز دیسترس متوسط در حیوان شود.

۳-۲- نمونه‌هایی از مداخلات با شدت ظاهری زیاد

۱-۳-۲- تست سمیت که نقطه پایان تست، «مرگ حیوان» تعیین شده باشد؛ یا انتظار داریم، در طی تست، حیوانات دچار مرگ و میر شوند و وضعیت پاتوفیزیولوژیک و خیمی برای آن‌ها ایجاد شود (به عنوان مثال: تست سمیت حاد با دوز منفرد، در دستورالعمل‌های تست در «سازمان همکاری و توسعه اقتصادی» را ببینید)؛

۲-۳-۲- آزمودن یک ابزار، روی حیوان که ممکن است، در هنگام آن، نقصی در بدن به وقوع بپیوندد که می‌تواند به درد شدید، دیسترس شدید یا مرگ حیوان منجر شود (به عنوان مثال: آزمودن دستگاه‌های کمک‌کننده قلب بر روی حیوان)؛

۳-۳-۲- تست قدرت واکسن که مشخصه آن، اختلال مداوم در وضعیت حیوان است و به بیماری پیش‌رونده منجر به مرگ که همراه با درد، دیسترس یا رنج متوسط و درازمدت است، منجر می‌شود؛

۴-۳-۲- تابش یا شیمی درمانی با دوزهای کشنده، بدون بازسازی سیستم ایمنی بدن؛ یا همراه بازسازی سیستم بدن که متعاقباً به بیماری «رد پیوند» منجر شود؛

۵-۳-۲- مدل‌های القای تومور یا مدل تومورهای خودبه‌خودی که انتظار داریم، سبب بیماری کشنده پیش‌رونده، همراه دوره‌ای طولانی از درد، رنج یا دیسترس متوسط شوند. به عنوان مثال: تومورهایی که سبب لاغری مفرط (کاشکسی) می‌شوند، تومورهای تهاجمی استخوان، تومورهای دارای گسترش متاستاتیک و تومورهایی که اجازه داده می‌شود، اولسره شوند؛

۶-۳-۲- جراحی و دیگر مداخلات در حیوانات تحت بیهوشی عمومی مناسب و بی‌دردی کافی که

انتظار داریم، در دوره بعد از جراحی، به درد، رنج یا دیسترس «متوسط دائمی» یا «شدید» منجر شوند یا به اختلال شدید و دائمی در شرایط عمومی حیوان منجر می‌شوند. به عنوان مثال: ایجاد شکستگی‌های تثبیت نشده، توراکتومی بدون بی‌دردی کافی بعد از جراحی و مدل‌های تروما به منظور ایجاد نارسایی چندعضوی؛

۷-۳-۲- پیوند عضو در مواردی که رد پیوند به احتمال زیاد به دیسترس یا اختلال شدید در وضعیت عمومی حیوانات منجر می‌شود. به عنوان مثال: پیوند بین گونه‌های مختلف جانداران؛

۸-۳-۲- پرورش حیوانات مبتلا به اختلالات ژنتیکی که انتظار داریم، به اختلال شدید و دائمی در وضعیت عمومی آن‌ها منجر شود. به عنوان مثال: بیماری هانتینگتون، دیستروفی عضلانی و مدل‌های نوریت مزمن عودکننده؛

۹-۳-۲- استفاده از قفس متابولیک شامل محدودیت شدید حرکتی در طی دوره‌ای طولانی؛
۱۰-۳-۲- وارد کردن شوک الکتریکی در شرایطی که حیوان به فرار قادر نیست. به عنوان مثال: ایجاد مدل آزمایشگاهی احساس درماندگی آموخته شده؛

۱۱-۳-۲- نگهداری انفرادی و کاملاً جدا از سایر حیوانات، به مدت طولانی؛ به‌ویژه درباره گونه‌های حیوانات اجتماعی، مانند سگ و پریمات‌های غیر از انسان؛

۱۲-۳-۲- ایجاد استرس ناشی از بی‌حرکت‌شدگی برای القای زخم معده یا نارسایی قلبی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی؛

۱۳-۳-۲- تست‌های شنا یا ورزش اجباری که نقطه پایان آن‌ها، خستگی مفرط حیوان یا از پا افتادن حیوان است.

واژه‌نامه

(به ترتیب حروف الفبای زبان فارسی)

Helplessness	احساس درماندگی
(Magnetic Resonance Imaging (MRI	ام آر آی
Unstable fractures	شکستگی‌های تثبیت نشده
Immobilisation	بی‌حرکت‌شدگی
Huntington's disease	بیماری هانتینگتون
Xenotransplantation	پیوند بین گونه‌های مختلف جانداران
Potency test	تست قدرت

Telemetry	تله متری
Exhaustion	خستگی مفرط
Cardiac Assist Devices	دستگاه‌های کمک کننده قلبی
Organisation for Economic (Co-operation and Development) (OECD)	سازمان همکاری و توسعه اقتصادی
Humane end-points	ضوابط مشفقانه پایان کار
(Electrocardiography) (ECG)	الکتروکاردیوگرافی

پیوست دوم: راهنمای اخلاقی استفاده از حیوانات در فعالیت‌های آموزشی

با عنایت به حفظ رفاه حیوانات مورد استفاده در امور علمی و به منظور پیشگیری از بروز معضلات اخلاقی بعدی برای پژوهشگرانی که در کارگاه‌های اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی، آموزش می‌بینند، لازم است تا به اصول اخلاقی نگهداری و استفاده از حیوانات در این کارگاه‌ها، بیش از پیش توجه شود. بر این اساس، کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، راهنمای اخلاقی را به شرح ذیل تهیه کرده که به برخی نکات مهم در مورد برگزاری این کارگاه‌ها بیان می‌شود. هدف این راهنما، بررسی برخی از مهم‌ترین نکات عملکردی در کار با حیوانات در دوره‌های آموزشی است که بر پایه برنامه پیشنهادی ارائه شده در «جدول شماره ۱» ارائه شده‌اند.

۱- لازم است تا در کارگاه‌های عملی، موضوع آموزش اخلاق، مقدم بر آموزش روش‌های علمی قرار داده شود؛ زیرا اگر افراد شرکت‌کننده که احتمالاً پژوهشگران آینده خواهند بود، بهترین تکنیک‌های علمی را بدون ملاحظات اخلاقی، روی حیوانات اجرا کنند، نه تنها در انتشار امور علمی خود موفق نخواهند شد، بلکه ممکن است، دچار مشکلاتی عدیده در سطوح بالای پژوهشی شده و اعتبار مؤسسه محل پژوهش و ارگان‌های حامی پژوهش را نیز به خطر بیندازند. در این مورد، اغلب شرکت‌کنندگان توجهی دقیق به میزان هماهنگی بین «گفته‌های» مدرس و «اقدامات» ایشان دارند لذا ضروری است که مدرس مربوطه، الگوی عملکردی دقیقی برای این موضوع باشد. در این راستا لازم است تاسه اصل ذیل همواره مدنظر قرار داده شود: -در همه موارد، در صورت امکان به جای استفاده از حیوانات زنده، از روش‌های جایگزین اخلاقی استفاده شود؛

-در صورت نبود روش جایگزین یا دسترسی نداشتن به آن، از کمترین تعداد ممکن حیوانات استفاده شود؛ - حیواناتی که به ناچار مورد استفاده قرار می‌گیرند، بیشترین میزان ممکن رفاه را داشته باشند.

۲- حضور در کارگاه تئوری برای عموم علاقمندان آزاد است و به ظرفیت کارگاه برای پذیرش شرکت‌کنندگان بستگی دارد اما شرکت در کارگاه عملی، فقط مختص افرادی است که به یادگیری کار با حیوانات آزمایشگاهی نیاز

دارند. به عنوان مثال، افرادی که مقرر است، در آینده نزدیک از حیوانات در پروژه تحقیقاتی یا پایان نامه خود استفاده کنند یا افرادی که در حال حاضر، از حیوانات در طرح تحقیقاتی یا پایان نامه خود استفاده می‌کنند.

۳- تجربه نشان داده است که تعداد شرکت کنندگان بیش از ۲۰ نفر در بخش عملی، موجب کاهش چشمگیر بازده کارگاه می‌شود و احتمال بروز موارد غیراخلاقی را هنگام کار با حیوانات افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد، بهترین بازده کارگاه برای شرکت کنندگان در سطح مبتدی (بازده آموزشی، اخلاقی و صرفه زمانی)، با حضور ۱۵ تا ۲۰ نفر به دست بیاید. در هر صورت، توصیه می‌شود تا هر پنج نفر شرکت کننده، زیر نظر یک سرپرست (سوپروایزر) در کارگاه عملی شرکت کنند. مدرس کارگاه عملی، بر عملکرد سرپرست‌ها و شرکت کنندگان نظارت می‌کند و ضمن ارائه موارد آموزشی، به سؤالات آن‌ها پاسخ می‌دهد. سرپرست‌ها افرادی هستند که در زمینه اخلاق و اصول علمی کار با حیوانات آزمایشگاهی، تجربه دارند؛ مثلاً، کارشناسان معرب آزمایشگاه‌ها یا دانشجویان سال بالای دکتری که تجربه کاری «صحیح» بسیاری با حیوانات دارند.

۴- حیوانات، حداقل از چند ساعت قبل از شروع کارگاه عملی، به محل کارگاه عملی منتقل شوند تا با محیط جدید مقداری خو بگیرند و نیز استرس جابه جایی آن‌ها، مقداری کاهش یابد. محل نگهداری حیوانات قبل از شروع کارگاه باید دارای دمای مناسب باشد، نور کمی داشته و ساکت باشد. حیوانات در قفس محل نگهداری اصلی خود، به محل کارگاه منتقل شوند؛ این امر موجب کاهش استرس جابه جایی می‌شود و از آمیختن گروه‌های مختلف حیوانات که می‌تواند باعث نزاع بین آن‌ها و استرسی بسیار زیاد شود، جلوگیری می‌کند. حیوانات شکار و شکارچی (مثلاً، موش کوچک و موش بزرگ آزمایشگاهی) باید دور از یکدیگر نگاه داشته شوند؛ به نحوی که به دیدن، بوییدن یا شنیدن صدای یکدیگر قادر نباشند.

۵- پیش از آموزش هر گونه کار با حیوانات (نظیر مقید کردن یا اقدامات تهاجمی، روی آن‌ها)، شرکت کنندگان مقداری رفتارهای طبیعی هر گونه حیوانی آشنا شوند و در این حین، علاقه به حیوانات نیز به آن‌ها آموخته شود. این امر مزایای بسیار دارد؛ از جمله اینکه موجب مسئولیت‌پذیری بیشتر پژوهشگران آتی نسبت به مراقبت از آزمودنی حیوانی می‌شود و بدین سان کیفیت پژوهش‌ها را افزایش می‌دهد؛ همچنین از بروز حالات انزجار از حیوانات یا شیء‌پنداری حیوانات توسط برخی افراد پیشگیری می‌کند. توصیه می‌شود تا در این زمان، شرکت کنندگان مدت کوتاهی را به در دست گرفتن معمول (بدون مقید کردن) و آشنایی با رفتارهای طبیعی حیوان بگذرانند.

۶- به شرکت کنندگان تأکید شود که بخش عملی کار با حیوانات آزمایشگاهی، موضوعی کاملاً جدی است و محل شوخی یا یکدیگر، شوخی با حیوانات مورد استفاده، یا عکس گرفتن با حیوانات، و نظایر آن نیست. به شرکت کنندگان توضیح داده شود که بلند صحبت کردن و مهمه در محل نگهداری و کار با حیوانات، می‌تواند موجب استرس شدید برای حیوانات شود. این موضوع نه تنها باعث آزار حیوانات

می شود بلکه به دلیل مضطرب شدن بیش از حد و پرخاشگر شدن حیوانات، برگزاری کارگاه عملی را برای مدرس و شرکت کنندگان با مشکل مواجه می کند. بر این اساس، لازم است تا محیط برگزاری کارگاه عملی، محیطی آرام و بدون رفت و آمد بی مورد افراد در محل برگزاری دوره باشد.

۷- به شرکت کنندگان تأکید شود که همه افراد لازم است، در تمام مدت کارگاه، تحت نظارت مستقیم مدرس و سرپرست ها عمل کنند و فقط آموزش هایی را که توسط ایشان ارائه می شود، انجام دهند. شرکت کنندگان به هیچ نحو مجاز نیستند، تکنیک های مورد نظر خود را بدون هماهنگی قبلی با کادر اجرایی و به ویژه مدرس دوره، روی حیوانات اجرا کنند. یک نمونه پیشنهادی برنامه کارگاه اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی، در انتهای متن آورده شده است (جدول شماره ۱).

۸- چنانچه از حیوانات اصطلاحاً «مازاد»، مسن یا حیواناتی که مقرر است، به زودی یوتانزی شوند، برای برگزاری کارگاه عملی استفاده می شود، باید به شرکت کنندگان یادآوری شود که مازاد بودن، مسن بودن یا در آستانه مرگ بودن، هیچ گونه توجیهی بر بی اخلاقی در کار با حیوانات یا ایجاد درد و رنج برای آن ها نیست و لازم است، با همه حیوانات، فارغ از ماهیت و سرنوشتشان، به درستی رفتار شود.

۹- برخی حیوانات بنا بر خصوصیات فردی خود، بیش از سایر حیوانات در محل برگزاری کارگاه عملی دچار وحشت زدگی می شوند. این حیوانات ممکن است، به خود یا دیگران آسیب بزنند و برگزاری کارگاه را با اشکال مواجه کنند. در باره چنین حیواناتی لازم است، یا آن ها را با داروی آرام بخش، مقداری آرام کنند (مثلاً، آسپرومازین با دوز پیشنهادی ۵-۲ mg/kg زیر جلدی در موش کوچک آزمایشگاهی یا آسپرومازین با دوز پیشنهادی ۵-۲ mg/kg داخل صفاقی در موش بزرگ آزمایشگاهی یا آسپرومازین با دوز پیشنهادی ۱ mg/kg عضلانی در خرگوش) یا حیوانات مذکور را در قفسی جداگانه بگذارند و از کار، روی آن ها اجتناب کنند.

۱۰- با توجه به اینکه بیشتر شرکت کنندگان به یادگیری کار، روی موش کوچک و بزرگ آزمایشگاهی نیاز دارند و صرفاً از این حیوانات در پژوهش های فعلی و آینده شان استفاده می کنند لذا تمرین عملی با خرگوش آزمایشگاهی، همستر و خوکچه هندی در باره این افراد، و جاهد اخلاقی و کاربرد عملی ندارد لذا تمرین عملی افراد فقط با حیواناتی صورت گیرد که واقعاً به استفاده از آن ها در پژوهش هایشان نیاز دارند.

- برای افرادی که به استفاده از گونه حیوانی خاصی نیاز ندارند، آموزش روش هایی که با درد و رنج همراه نیستند، روی حیوان، به صورت نمایشی (دمونستریشن) اجرا شود تا شرکت کنندگان با ماهیت کلی موضوعات آشنا شوند؛ بنابراین، نمایش تکنیک هایی که می تواند موجب درد یا رنج این حیوانات شود، فقط به صورت نمایش فیلم، تصویر یا انیمیشن انجام شود.

۱۱- در صورتی که شرکت کنندگان تحت نظارت سوپروایزرها و با نظم کار کنند، معمولاً تعداد سه تا پنج سر موش کوچک آزمایشگاهی و دو تا سه سر موش بزرگ آزمایشگاهی برای هر پنج نفر، در یک جلسه

کارگاه کافی است. از یک خرگوش می‌توان برای نمایش روش‌ها برای پانزده تا بیست نفر شرکت‌کننده استفاده کرد؛ مشروط بر اینکه در این گروه پانزده نفره، حداکثر یک تا سه نفر بخواهند با خرگوش کار کنند.

۱۲- هنگام برگزاری کارگاه عملی، به شرکت‌کنندگان تأکید شود که حیوانات متعلق به گروه‌های مختلف را با یکدیگر مخلوط نکنند تا بدین گونه از درگیری و آسیب حیوانات جلوگیری شود.

۱۳- هر کدام از حیوانات، پیش از به کارگرفته شدن در کارگاه عملی، با علامتی منحصر به فرد مشخص شوند (مثلاً، نوشتن شماره روی قاعده دم موش با استفاده از ماژیک ضد آب نوک گرد)؛ سپس به هر یک از شرکت‌کنندگان «برگه ثبت عملکرد کارگاه عملی»، (مطابق تصویر شماره ۱) ارائه شود که علامت منحصر به فرد حیوان (مثلاً؛ شماره حیوان) را روی آن بنویسند و اقداماتی (مثلاً؛ تزریقات) را که روی حیوان انجام می‌شود، درج کنند. بدین وسیله، اهمیت حیوانات به صورت غیرمستقیم مجدداً به شرکت‌کنندگان تأکید می‌شود؛ از سوزن خوردن بیش از حد یک حیوان جلوگیری به عمل می‌آید و ضمناً از دفعات متعدد تجویز دارویی خاص یا داروهای مختلف که می‌تواند به ازدیاد دوز یا مرگ حیوان منجر شود، جلوگیری می‌گردد.

۱۴- برای برگزاری کارگاه عملی، ترجیحاً از حیواناتی که به اصطلاح «مازاد» مراکز تکثیر و پرورش محسوب می‌شوند (مثلاً، مراکز واقع در دانشگاه محل برگزاری کارگاه، یا حتی مراکز تکثیر و پرورش دانشگاه‌ها و مراکز تحقیقاتی اطراف) استفاده شود؛ به عنوان مثال، در برخی مراکز برای حیوانات ماده درخواست خرید ثبت نمی‌شود و مرکز با عنوان «مازاد»، ممکن است، به حذف این حیوانات نیاز داشته باشد. در صورت استفاده از این حیوانات، برای برگزاری کارگاه عملی، از کشته شدن بیهوده این حیوانات جلوگیری شده و از تولید حیوانات بیشتر (برای استفاده در کارگاه) پیشگیری می‌شود. استفاده از حیوانات مذکور باید با رعایت تمامی اصول اخلاقی ذی‌ربط صورت پذیرد. در صورتی که از حیواناتی که در پروژه‌های تحقیقاتی قبلی استفاده شده‌اند، برای برگزاری کارگاه عملی استفاده می‌شود، باید به این نکات توجه کرد:

- استفاده از حیوانات مذکور خطر بهداشتی یا هر نوع خطر دیگری برای افراد نداشته باشد.

- بیشترین «شدت واقعی» پروژه‌ها/مداخلات قبلی، روی این حیوانات، بر اساس سند «راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات به عمل آمده روی حیوانات آزمایشگاهی» کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، در دسته «ملایم» یا «متوسط» بوده باشد.

- اثبات شود که وضعیت عمومی رفاه و سلامت جسمی و روانی حیوانات، پس از استفاده در پروژه‌های تحقیقاتی قبلی به طور کامل بازسازی شده است.

- بیشترین شدت پروژه‌ها/مداخلات که برای انجام، روی حیوان مورد نظر است، بر اساس سند «راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات به عمل آمده، روی حیوانات آزمایشگاهی» کارگروه وزارتی اخلاق، دارای شدت واقعی «ملایم»، «متوسط» یا «بدون بازگشت» باشند.

- استفاده مجدد از حیوانات مذکور، مطابق توصیه‌های دامپزشک یا کارشناس ذی صلاح (حسب مندرجات «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی وزارت بهداشت») و تحت نظر مستقیم وی صورت گیرد و تاریخچه بالینی و وضعیت سلامت حیوان در طی عمرش در نظر گرفته شود.

۱۵- حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده، از منابع معتبر تهیه شده باشند؛ به نحوی که مدرس کارگاه بتواند تا حد امکان، اطمینان حاصل کند که این حیوانات، بیماری‌های مسری ندارند. همواره فرض بر این گذاشته شود که ممکن است، شرکت‌کننده‌ای توسط حیوان گزیده شود یا با سوزن آلوده به خون و ترشحات حیوان آسیب ببیند.

۱۶- پیش از شروع کار عملی با حیوانات، در مورد اصول ایمنی کار با حیوانات آزمایشگاهی و ابزارها و مواد موجود در آزمایشگاه، توضیحات لازم به شرکت‌کنندگان ارائه شود. مسائلی نظیر نحوه پیشگیری از گازگرفتگی توسط حیوانات یا پیشگیری از برخورد سوزن با دست برای شرکت‌کنندگان توضیح داده شده و روش مواجهه با این حوادث به آن‌ها آموزش داده شود. مواد (مثل داروهای تحت کنترل قانونی، نظیر کتامین) و وسایل خطرناک، صرفاً در اختیار مدرس مسئول کارگاه یا سوپروایزها قرار گیرد و تحت نظارت ایشان برای حیوانات استفاده شود.

۱۷- حیوانات شکار و شکارچی (مثل موش کوچک و بزرگ آزمایشگاهی) هم‌زمان در محل آزمایشگاه عملی حضور نداشته باشند. توصیه می‌شود، ابتدا کار با موش کوچک آزمایشگاهی آموزش داده شده و پس از بیرون بردن آن‌ها، کار با موش بزرگ آزمایشگاهی آغاز شود؛ این امر از ایجاد استرس ناشی از حضور شکارچی برای موش‌های کوچک آزمایشگاهی پیشگیری می‌کند.

۱۸- در هنگام کار با حیوانات آزمایشگاهی که به ترشح فرومون در ادرار خود قادر می‌باشند (نظیر موش کوچک و بزرگ آزمایشگاهی)، ورق کاغذ کاهی بزرگ زیر دست شرکت‌کنندگان قرار داده شود. پس از کار با این گونه حیوانات، ورقه‌ها جمع‌آوری و حذف شوند. استفاده از سفره یک‌بار مصرف، به دلیل گیرافتادن پنجه حیوانات در آن، که باعث آسیب به پنجه آن‌ها یا به ریختن وسایل منجر می‌شود، توصیه نمی‌گردد. همچنین لازم است تا محیط برگزاری کارگاه عملی، دارای تهویه مناسب باشد تا فرومون‌های استرس و اعلام خطر حیوانات از محیط حذف شوند. ضمناً، اسپری کردن جوش شیرین، یا پراکسید هیدروژن رقیق، روی میزهایی که شرکت‌کنندگان در آنجا با حیوانات آزمایشگاهی کار کرده‌اند، می‌تواند موجب تجزیه شدن فرومون‌ها و ایجاد آرامش نسبی برای حیوانات در محل شود.

۱۹- در صورتی که برخی شرکت‌کنندگان دچار ترس غیرعادی (مشابه فوبیا) در زمینه تماس و کار با حیوانات هستند، از حیواناتی که قبلاً داروی آرام‌بخش، نظیر آسپرومازین (مطالب قبلی را ببینید)، دریافت کرده‌اند، برای آموزش این افراد استفاده شود. چنین افرادی تحت نظر باتجربه‌ترین سرپرست حاضر در محل قرار گیرند و مدرس توجه بیشتری به عملکرد این افراد داشته باشد و از مواجهه مستقیم

آن‌ها با حیوانات کاملاً هوشیار یا پرخاشگر در وهله اول، جداً پرهیز شود. در صورتی که ترس این افراد، پس از مدتی فروکش نکرد، مدیریت این افراد به کار روان‌شناسی حرفه‌ای نیاز دارد و لازم است، از مجبورکردن آن‌ها به تماس و کارکردن با حیوانات خودداری شود.

۲۰- پیش از انجام اعمالی که موجب رؤیت خون یا ترشحات حیوانات می‌شود یا حتی نمایش تصاویر مرتبط با این موارد، از شرکت‌کنندگان سؤال شود که آیا فردی به این موضوع حساسیت دارد؟ در صورت مثبت بودن پاسخ، از فرد یا افراد مذکور تقاضا شود که در این بخش از کارگاه حضور نداشته باشند. همچنین چنانچه فردی، در حین برگزاری کارگاه دچار علائم بی‌حالی، سرگیجه، احساس سبکی در سر یا سایر علائم غیرعادی شد، از او خواسته شود تا در بیرون از محل کارگاه استراحت کند. لازم است، بر سلامت چنین افرادی، نظارت شده و در صورت نیاز، موضوع به پزشک یا مسئولان درمانی گزارش شود.

۲۱- چنانچه چند جلسه کارگاه عملی پیایی لازم است، برگزار شود، باید بین کارگاه‌ها، زمانی مناسب برای استراحت حیوانات و بازیابی وضعیت بیولوژیک طبیعی آن‌ها اختصاص داده شود یا از گروهی دیگر از حیوانات استفاده شود.

۲۲- برگزاری کارگاه برای حیوانات، موضوعی استرس‌زاست زیرا از سویی، درباره حیوانات شب‌بزی (نظیر موش بزرگ و کوچک)، برگزاری کارگاه در زمان روشنایی (زمان استراحت حیوان) صورت می‌گیرد و از سوی دیگر، هر حیوان به‌طور مداوم در دست افراد مختلف قرار می‌گیرد و فرایندهای گوناگونی را تجربه می‌کند. این امر موجب استرس شدید، ضعف و حالت سردرگمی حیوان می‌شود. همچنین هنگام برگزاری کارگاه، معمولاً، آب و غذا از دسترس حیوانات دور است و این در حالی است که به دلیل استرس شدید حیوانات، نیاز آن‌ها به انرژی و آب افزایش پیدا می‌کند. مجموعه عوامل فوق، می‌تواند از دلایل پرخاشگرشدن حیوانات، مدتی پس از شروع کارگاه، محسوب شوند. بر این اساس، لازم است تا هر ساعت، یک بار، به مدت حداقل پنج دقیقه، کار با حیوانات متوقف و آب و غذا در اختیار آن‌ها قرار داده شود. پیشنهاد می‌شود، برای ایجاد احساس مسئولیت‌پذیری، رسیدگی به حیوانات مورد استفاده هر گروه به شرکت‌کنندگان همان گروه واگذار شود و این امر به خدمه محل برگزاری کارگاه محول نشود.

۲۳- درباره آموزش روش‌هایی که موجب بروز درد یا دیسترس شدید در حیوانات می‌شوند، لازم است، مدرس کارگاه از روش‌های پیشرفته نمایش تکنیک‌ها (نظیر نمایش فیلم، انیمیشن یا استفاده از نرم‌افزارهای کامپیوتری)، به‌عنوان جایگزین حیوانات، استفاده نماید. در این مورد لازم است، صرفاً روش‌هایی به شرکت‌کنندگان آموزش داده شود که مورد نیاز ایشان است و در صورت وجود روش مشابه با درد و دیسترس کمتر، از روش آموزشی مذکور استفاده شود.

۲۴- در مواردی که لازم است، مداخله‌ای با درد، در حد درد جراحی یا بیشتر، روی یک حیوان صورت گیرد، حتماً لازم است تا حیوان، بیهوشی مناسب، همراه بی‌دردی کافی، دریافت کند. در صورت نبود داروی

ضد درد و بیهوشی مناسب، اساساً نباید این موضوع در دوره آموزشی، روی حیوانات اجرا شود.

۲۵- در صورتی که مقرر است، به حیوانات چندبار سوزن زده شود یا بارها تحت اعمال دردناک قرار گیرند (در این بند، منظور از درد، دردی در حد درد جراحی نیست؛ در مورد درد جراحی لازم است، بیهوشی و بی‌دردی مطابق مندرجات «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی در جمهوری اسلامی ایران» صورت گیرد)، حتماً لازم است، نیم‌ساعت پیش از آغاز تمرینات، حیوانات داروی ضد درد مناسب دریافت کرده باشند؛ به عنوان مثال، برخی داروهای پیشنهادی قابل استفاده برای موش بزرگ و موش کوچک آزمایشگاهی عبارت‌اند از: یک دوز بوپونورفین [موش کوچک آزمایشگاهی: 0.05 - 0.1 mg/kg زیر جلدی؛ موش بزرگ آزمایشگاهی: 0.01 - 0.05 mg/kg زیر جلدی یا 0.1 - 0.25 mg/kg خوراکی] «به اضافه» پماد لیدوکائین - پریلوکائین (مثلاً با نام تجاری زایلایپی یا EMLA) روی پوست محل تمرین تزریقات، نیم‌ساعت قبل از شروع تمرین. اضافه بر دو مورد فوق لازم است تا ملوکسیکام یا کتوپروفن نیز بدین شرح تجویز گردد: ملوکسیکام [موش کوچک آزمایشگاهی: 5 mg/kg زیر جلدی؛ موش بزرگ آزمایشگاهی: 1 mg/kg زیر جلدی] «یا» کتوپروفن (به جای ملوکسیکام) [موش کوچک آزمایشگاهی: 5 mg/kg زیر جلدی؛ موش بزرگ آزمایشگاهی: 5 mg/kg زیر جلدی].

۲۶- به منظور جلوگیری از رفتار شیء‌گونه افراد با حیوانات، به شرکت‌کنندگان آموزش داده شود که پس از هر بار انجام عمل دردناک یا استرس‌زا روی حیوان، اقدامی تسکین‌دهنده برای حیوان انجام دهند؛ کارهایی نظیر دادن تشویقی خوراکی کوچک یا اجازه دادن به حیوان که برای چند ثانیه به داخل لانه خود برود (مثلاً، یک لوله پلی‌کا در قفس محل نگهداری حیوان باشد تا بتواند داخل آن برود). می‌توان از خوراکی‌هایی مانند یک تکه ریز پنیر، اندکی ذرت بوداده، یک تکه ریز از تخم مرغ آب‌پز و ذره‌ای استخوان پخته مرغ با کمی گوشت برای تشویق حیوان استفاده کرد.

۲۷- به شرکت‌کنندگان تأکید شود که بی‌دردی حاصل از «کتامین + زایلازین»، به تنهایی برای ایجاد بیهوشی مناسب جراحی، به‌ویژه برای انجام اعمال جراحی مازور (نظیر بازکردن محوطه شکمی) کافی نیست؛ هر چند اشتباهاً به‌وفور استفاده می‌شود. برای ایجاد بیهوشی صحیح در این حیوانات، باید از داروهای ضد درد نیز همراه ترکیب مذکور استفاده کرد. در غیر این صورت، حداقل برای افزایش عمق و مدت بیهوشی می‌توان داروی اسپرومازین را نیز به این ترکیب افزود:

۲۷-۱- موش کوچک آزمایشگاهی: کتامین 100 - 80 mg/kg داخل صفاقی + زایلازین (10 mg/kg داخل صفاقی) + اسپرومازین (3 mg/kg داخل صفاقی)؛ این داروها را می‌توان در سرنگی، مخلوط و تجویز کرد.

۲۷-۲- موش بزرگ آزمایشگاهی: کتامین 50 - 40 mg/kg داخل صفاقی + زایلازین

(2 - 10 mg/kg داخل صفاقی) + آسپرومازین (0.5 - 1.5 mg/kg داخل صفاقی)؛ این داروها را می‌توان در یک سرنگ، مخلوط و تجویز کرد.

۲۸- در کارگاه‌های مقدماتی اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی، برای آموزش تشریح حیوان، فقط از فیلم و انیمیشن استفاده شود زیرا در یک کارگاه مقدماتی، مشاهده فیلم باکیفیت یا انیمیشن‌های دقیق آناتومی، نه تنها کیفیت آموزشی بالاتری نسبت به مشاهده بافت حیوان تشریحی دارد بلکه از نظر اخلاقی نیز روشی مورد توصیه است.

۲۹- با توجه به فراتر بودن موضوع آموزش جراحی نسبت به محتوای کارگاه‌های معمول اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی، لزومی برای انجام جراحی، روی حیوانات در این کارگاه‌ها وجود ندارد زیرا حتی اگر شرکت‌کنندگان خودشان هم شخصاً در کارگاه جراحی را انجام دهند، آموزش دانش جراحی با یک بار انجام دادن و در یک جلسه کارگاه ممکن نیست. در صورتی که شرکت‌کننده‌ای قصد یادگیری جراحی برای استفاده در پژوهش خود را داشته باشد، می‌تواند با هماهنگی با دیگر پژوهشگران مجرب که در پروژه خودشان جراحی مشابهی را انجام می‌دهند، در پروژه آن‌ها حضور یابد و کسب تجربه کند یا از آن‌ها دعوت کند تا در مراحل اولیه کار، روی حیوان، در پژوهش وی حاضر شوند و او را راهنمایی کنند.

۳۰- افرادی که تجربه‌ای در کار با سرنگ یا تزریق ندارند، پیش از دست‌زدن به حیوانات، باید ابتدا کار با سرنگ را تمرین کنند. برای این کار، می‌توان از قطعه‌ای سیلیکونی یا ابر فشرده برای تمرین تزریق استفاده کرد.

۳۱- برای تمرین تزریقات و خون‌گیری، روی حیوانات، از کوچک‌ترین اندازه ممکن سرسوزن استفاده شده، کمترین میزان ممکن از محلول «استریل» به حیوانات تزریق شود و کمترین میزان ممکن خون از آن‌ها گرفته شود. لازم است، اصول حفظ «استریلیتی» محلول استوک تزریقی، به شرکت‌کنندگان آموزش داده شود و آسیب‌هایی که تجویز محلول غیراستریل به حیوانات وارد می‌آورد، به ایشان یادآوری گردد.

۳۲- چنانچه حیوانی به دلیل دستکاری متعدد، خون‌گیری و تزریق، دچار بی‌حالی و ضعف شده باشد، این موضوع باید توسط سرپرست‌ها تشخیص داده شده و به سرعت از ادامه کار، روی آن جلوگیری شود. همچنین این حیوان باید تحت مراقبت قرار گیرد تا بدین وسیله مسئولیت‌پذیری پژوهشگر درباره حیوان آسیب‌دیده، نیز به شرکت‌کنندگان آموزش داده شود.

۳۳- چنانچه سطح بدن جوندگان آزمایشگاهی، زخمی یا آغشته به خون شده (حتی در حد کمتر از یک قطره خون) و این حیوانات به دلیل ضعف، آرام‌بخشی یا بیهوشی، به محافظت از خود قادر نباشند، به هیچ وجه در قفس‌های گروهی قرار داده نشوند زیرا به دلیل بوی خون این حیوانات و ضعف آن‌ها ممکن است، سایر حیوانات هوشیار به آنان آسیب شدید وارد کنند یا حتی آن‌ها را بخورند.

۳۴- در صورتی که مقرر است، شرکت‌کنندگان دوز دارویی را محاسبه کرده و به حیوانات تجویز کنند، ابتدا

لازم است «برگه ثبت عملکرد کارگاه عملی» (فرم شماره ۱) مربوط به حیوان مذکور را ملاحظه کرده و داروهای قبلی را که برای این حیوان تجویز شده است، در نظر بگیرند تا از تداخلات دارویی یا ازدیاد دوز یک دارو و مرگ احتمالی حیوان جلوگیری شود. سپس در صورتی که شرکت کننده هنوز تجربه کافی در مورد محاسبه دوز دارو ندارد، حتماً پیش از تجویز دارو باید سرپرست یا مدرس کارگاه نحوه محاسبه ایشان را بررسی کند و آنگاه دارو به حیوان تزریق شود. بلافاصله پس از تزریق، نوع و مقدار ماده تزریقی در «برگه ثبت عملکرد کارگاه عملی» (فرم شماره ۱) ثبت شود تا از تجویز مجدد دارو توسط شرکت کننده‌گان دیگر و ازدیاد دوز یا مرگ احتمالی این حیوان جلوگیری شود.

۳۵- حداکثر حجم‌های مجاز هر روش تجویز باید به شرکت کنندگان آموزش داده و با ثبت مقادیر تجویزی به هر یک از حیوانات در «برگه ثبت عملکرد کارگاه عملی» (مطابق تصویر شماره یک)، از تجویز چندباره و افزایش «حجم» مواد تجویزی به حیوانات که می‌تواند باعث درد و رنج آنها شود، جلوگیری گردد.

۳۶- هنگام کار، روی رگ‌های حیوانات، دقت شود که یکی از وریدهای زه‌کشی کننده هر عضو باید بدون آسیب باقی بماند تا از اختلال خون‌رسانی به آن عضو جلوگیری شود؛ به عنوان مثال، هنگام کار، روی وریدهای دم موش، به شرکت کنندگان اعلام شود که فقط دو ورید از سه ورید مذکور را (به عنوان مثال: ورید خلفی و ورید سمت راست) استفاده کنند و از ورید دمی سمت چپ استفاده نکنند. در صورتی که مقرر است، حیوانات، برای دو گروه مجزای کارگاه عملی استفاده شوند، شرکت کنندگان گروه اول، مثلاً از ورید خلفی دم و شرکت کنندگان گروه دوم، از ورید سمت راست دم استفاده کنند.

۳۷- از انجام تزریقات «داخل جلدی» (Intradermal)، به دلیل درد زیاد آن، تا حد امکان پرهیز شود و این امر فقط برای آموزش افرادی صورت گیرد که قطعاً به یادگیری آن نیاز دارند (توجه شود که در اینجا، منظور تزریق زیرجلدی «Subcutaneous/SC» نیست).

۳۸- هنگام تجویز داخل صفاقی، به شرکت کنندگان تأکید شود که در صورت دیدن هر گونه مایع برگشتی به سرنگ در هنگام انجام آسپیراسیون، از انجام آن پرهیز کنند و حیوان را در قفسی جداگانه قرار داده و روی آن حیوان، دیگر کاری انجام ندهند؛ به طور ویژه درباره موش کوچک آزمایشگاهی که تزریق اشتباه داخل روده‌ای، می‌تواند باعث بروز درد بسیار شدید و مرگ آنی حیوان شود.

۳۹- درباره خون‌گیری از قلب و تجویز داخل قلبی، به شرکت کنندگان تأکید شود که این عمل فقط درباره حیوانی که کاملاً بیهوش است و بی‌دردی کافی دارد، باید انجام شود و پس از این اقدام، حیوان بدون به‌هوش آوردن، باید یوتانزی شود.

۴۰- هنگام خون‌گیری از سینوس خلف حدقه‌ای چشم موش کوچک آزمایشگاهی، به شرکت کنندگان تأکید شود که حتماً، حیوان را بیهوش و از ضد درد چشمی (نظیر قطره تتراکائین) استفاده کنند. همچنین به

ایشان تأکید شود که فقط از یک چشم حیوان باید خون گرفته شود زیرا به احتمال زیاد، حین انجام این عمل توسط افراد کم‌تجربه، چشم حیوان نابینا می‌شود.

۴۱- در صورت نیاز به بیهوش کردن حیوانات برای کارگاه، برنامه‌ریزی زمانی، به نحوی صورت گیرد که پیش از پایان یافتن کارگاه، عمق بیهوشی حیوان کاهش یابد و به خوابیدن، روی جناغ سینه قادر باشد. حیوان بیهوش، نباید در پایان کارگاه، بدون مراقبت‌های کافی رها شود.

۴۲- از آموزش روش‌های خشن یوتانزی فیزیکی حیوانات، روی حیوان زنده (مثلاً قطع رگ‌های اصلی بدن، جابه‌جایی مهره‌های گردنی، قطع نخاع، قطع سر و نظایر آن‌ها)، جداً اجتناب شود. به شرکت‌کنندگان یادآوری شود که مطابق قوانین اخلاقی کار با حیوانات، لازم است تا حد امکان از انجام روش‌های فیزیکی یوتانزی اجتناب کنند.

۴۳- با توجه به محیط پرسترس کارگاه عملی برای خرگوش‌های آزمایشگاهی، پیشنهاد می‌شود، از مقیدکننده‌های مخصوص خرگوش تا حد امکان استفاده نشود تا بدین وسیله از بروز حوادث احتمالی، نظیر شکستگی کمر و لگن خرگوش وحشت‌زده جلوگیری گردد. به جای آن، می‌توان از تجویز داروی آرام‌بخش (مطالب قبلی را ببینید) یا روش پیچیدن خرگوش در حوله‌ای بزرگ (اصطلاحاً قنداق‌پیچ کردن حیوان) استفاده کرد.

توجه: دوزهای دارویی ارائه‌شده در این راهنما، بر اساس منابع معتبر تهیه شده‌اند؛ با این حال، احتمال تفاوت پاسخ بالینی حیوانات مختلف به این دوزها به دلایل متعدد (نظیر تفاوت سوویه، ژنتیک، اثرات محیطی، اقدامات قبلی انجام‌شده، روی حیوانات، بیماری‌های زمینه‌ای و نظایر آن‌ها) وجود دارد. بر این اساس، لازم است تا هر مرکز حیوانات آزمایشگاهی، دوزهای نرمال داروهای مصرفی خود را با تیتراسیون دوزها و بررسی اثرات بالینی حیوانات به دست آورد.

جدول شماره ۱: سرفصل‌های پیشنهادی برای کارگاه «اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی»			
روز اول			
تاریخ	ساعت	عنوان سخنرانی	مدرس
...../...../.....	۸:۳۰ تا ۸:۴۵	افتتاحیه کارگاه	-
	۸:۴۵ تا ۹:۱۵	الزامات اخلاقی، علمی و قوانین بین‌المللی ناظر بر استفاده از حیوانات آزمایشگاهی	
	۹:۱۵ تا ۹:۴۵	روش‌های جایگزین استفاده از حیوانات آزمایشگاهی	
	۹:۴۵ تا ۱۰:۳۰	آشنایی با ویژگی‌های گونه‌ها و سویه‌های مختلف حیوانات آزمایشگاهی	
	۱۰:۳۰ تا ۱۱	استراحت و بحث آزاد	
	۱۱ تا ۱۲:۱۵	اصول پرورش و نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی و استانداردهای اماکن نگهداری از حیوانات	
	۱۲:۱۵ تا ۱۳	ایمنی در کار با حیوانات آزمایشگاهی و بررسی برخی بیماری‌های مشترک حیوانات و انسان	
	۱۳ تا ۱۴:۳۰	نماز و ناهار	
	بخش عملی (گروه ۱) ۱۴:۳۰ تا ۱۹	- آشنایی با حیوانات، مقیدکردن، جابه‌جایی و تشخیص جنسیت؛ - روش‌های محاسبه دوز دارو، تجویز مواد و نمونه‌برداری؛ - استراحت حدود ساعت ۱۶ تا ۱۶:۳۰ - آشنایی با داروهای بیهوشی/بی‌دردی، بیهوش کردن حیوان و مدیریت بیهوشی.	
روز دوم			
تاریخ	ساعت	عنوان سخنرانی	مدرس
...../...../.....	۸:۳۰ تا ۹:۳۰	اصول نمونه‌برداری و تجویز مواد	
	۹:۳۰ تا ۱۰:۳۰	روش‌های تشخیص درد و رنج در حیوانات آزمایشگاهی	
	۱۰:۳۰ تا ۱۱	استراحت و بحث آزاد	
	۱۱ تا ۱۲:۱۵	مبانی بی‌دردی و بیهوشی حیوانات آزمایشگاهی	
	۱۲:۱۵ تا ۱۳	معیارها و روش‌های پایان کار با حیوانات آزمایشگاهی	
	۱۳ تا ۱۴:۳۰	نماز و ناهار	
	بخش عملی (گروه ۲) ۱۴:۳۰ تا ۱۹	- آشنایی با حیوانات، مقیدکردن، جابه‌جایی و تشخیص جنسیت؛ - روش‌های محاسبه دوز دارو، تجویز مواد و نمونه‌برداری؛ - استراحت، حدود ساعت ۱۶ تا ۱۶:۳۰؛ - آشنایی با داروهای بیهوشی/بی‌دردی، بیهوش کردن حیوان و مدیریت بیهوشی	

فرم شماره ۱: برگه ثبت عملکرد بخش عملی کارگاه «اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی»					
نام و نام خانوادگی فرد مسئول حیوان:					
گونه حیوان:		شماره یا نام حیوان:		وزن:	
شماره (یا علامت مشخصه) حیوان:					
اقدامات انجام شده					
آشنایی با حیوان، مقیدکردن، علامت‌گذاری ☐			تعیین جنسیت ☐		
دفعات تزریقات (برای هر بار تزریق، یک خانه علامت زده شود. بیش از تعداد خانه‌ها تزریق صورت نگیرد).					
تزریق زیرجلدی	۱	۲	۳	۴	۵
تزریق صفاقی	۱	۲	۳	۴	۵
تزریق وریدی/خون‌گیری	۱	۲	۳	۴	۵
تزریق عضلانی (حداکثر دو تزریق)	۱	۲	X	X	X
تجویزهای ارائه شده برای حیوان					
دارو	دوز	حجم تجویز	روش تجویز		

پیوست سوم: فرم درخواست بررسی طرح‌های پژوهشی مرتبط با حیوانات آزمایشگاهی در کمیته‌ها/ کارگروه‌های اخلاق در پژوهش

از پژوهشگران محترم درخواست می‌شود تا پیش از تکمیل فرم حاضر، مفاد «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی» و «راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات، روی حیوانات آزمایشگاهی» مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (دست‌یافتنی در <http://ethics.research.ac.ir>) را مطالعه کرده و فرم حاضر را بر اساس توضیحات و تعاریف ارائه شده در این اسناد تکمیل فرمایند.

* لطفاً، حتی در صورتی که پاسخ شما به هر کدام از سؤالات، «منفی» است، حتماً، پاسخ «منفی» نیز نوشته شود. در غیر این صورت، فرض کمیته/کارگروه اخلاق در پژوهش، بر این است که سؤال مذکور دیده نشده و فرم برای تکمیل مجدد، به شما بازگردانده می‌شود که این امر می‌تواند موجب اتلاف وقت برای شما و کمیته/کارگروه اخلاق گردد.

جدول شماره ۱: شناسنامه طرح پژوهشی		
عنوان پژوهش (فارسی):		
عنوان پژوهش (انگلیسی):		
نوع پژوهش: اصلی ☐ پایلوت ☐		
شماره مصوبه شورای علمی ^۱ :	تاریخ تصویب:	پیوست شماره:
تاریخ تقریبی شروع طرح پژوهشی:	تاریخ تقریبی پایان طرح:	مدت مطالعه (ماه):
مکان انجام مطالعه روی حیوانات:	نوع طرح: پایان‌نامه دانشجویی ☐ طرح تحقیقاتی ☐	
مکان نگهداری از حیوانات:	تعداد حیوانات مورد مطالعه:	
شدت ظاهری مداخلات پژوهشی، روی حیوانات (بر اساس راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات):	شدت واقعی مداخلات پژوهشی بر روی حیوانات (بر اساس راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات):	انواع گونه(های) حیوانی مورد استفاده در پروژه:
بودجه پژوهش چگونه تأمین می‌شود؟ (در صورتی که بیش از یک منبع تأمین بودجه وجود دارد، لازم است تا درصد بودجه تأمین شده توسط هر نهاد، به صورت مجزا نوشته شود):		
۱ درصد:.....		
۲ درصد:.....		
۳ درصد:.....		
تاریخ ارسال فرم درخواست:		

۱. شورای علمی، نظیر شورای پژوهشی گروه/مرکز تحقیقاتی، شورایی است که طرح‌نامه پژوهش را برای داوری همتا (Peer Review)، ارسال می‌کند و نهایتاً، در جلسه‌ای درباره آن، بحث علمی کرده و طرح را تصویب، لازم به اصلاح، یا رد اعلام می‌کند.

جدول شماره ۲: مشخصات مجری مسئول طرح ^۱	
نام و نام خانوادگی:	رتبه علمی:
رشته تحصیلی:	آخرین مدرک تحصیلی:
دانشگاه محل خدمت:	دانشکده/مرکز تحقیقاتی:
کد ملی:	تلفن:
تلفن تماس اضطراری در ساعات غیرکاری (الزامی):	
ایمیل:	
آیا مجری پژوهش، مجوز کار با حیوانات آزمایشگاهی را از کارگروه/کمیته اخلاق معتبر و مورد تأیید کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی دریافت کرده است؟ ☐ خیر ☐ بله	
- در صورتی که پاسخ سؤال فوق، مثبت است، لطفاً، رونوشت مجوز را پیوست کنید. پیوست شماره - در صورتی که پاسخ منفی است، لطفاً، یک نمونه فرم درخواست مجوز (پیوست ب) را تکمیل و همراه فرم حاضر، به کارگروه/کمیته اخلاق، ارسال کنید.	
لطفاً، تجربیات قبلی خود را که مرتبط با روش کار با حیوانات آزمایشگاهی در طرح پژوهشی حاضر است، ذکر کنید (مثلاً، اگر متقاضی طرح پژوهشی مشتمل بر جراحی حفره شکمی موش بزرگ آزمایشگاهی هستید، لازم است، تجربیات خود را درباره جراحی در این حیوان، بنویسید).	
در کدام یک از روش‌های کار با حیوانات آزمایشگاهی در طرح پژوهشی حاضر، مجری طرح تجربه کافی برای انجام مداخلات پیش‌بینی شده را ندارد و لازم است تا آموزش‌های تکمیلی را دریافت کند؟	
روش:	جزئیات آموزش پیش‌بینی شده (از قبیل محل آموزش، مشخصات فرد آموزش دهنده و نظایر آن):
روش:	جزئیات آموزش پیش‌بینی شده (از قبیل محل آموزش، مشخصات فرد آموزش دهنده و نظایر آن):

جدول شماره ۳: مشخصات سایر مجریان (علمی)/همکاران طرح	
لطفاً به تعداد سایر مجریان/همکاران طرح، جدول شماره ۳ را کپی و تکمیل فرمایید.	
نام و نام خانوادگی:	رتبه علمی:
رشته تحصیلی:	آخرین مدرک تحصیلی:
دانشگاه محل خدمت:	دانشکده/مرکز تحقیقاتی و گروه:
مسئولیت (مجری/همکار):	وظیفه محول شده در مطالعه:
تلفن:	ایمیل:

۱. مجری مسئول طرح، فردی معین است که از دید کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، مسئولیت طراحی، هدایت، انجام پروژه و رعایت استانداردها و راهنماهای اخلاقی را در پروژه به عهده دارد و با ثبت درخواست مجوز اجرای پروژه، مسئولیت اجرای آن را در تعامل با کارگروه/کمیته اخلاق می‌پذیرد. هر گاه مجریان اصلی پروژه چند نفر باشند، حتی بر فرض تساوی حقوق، کماکان باید یک نفر شخص حقیقی از میان آنان، به عنوان مجری مسئول پروژه، در طرح‌نامه ارائه شده به کارگروه/کمیته اخلاق، تعیین و معرفی شود. مجری مذکور، فقط مسئولیت اخلاقی اجرای پروژه، بر اساس مفاد راهنمای حاضر را بر عهده دارد و در پروژه‌های دارای چند مجری اصلی، انتخاب یک نفر به عنوان «مجری مسئول»، هیچ گونه تأثیری در تغییر حقوق مادی و معنوی مجریان و سایر افراد ذی‌ربط ایجاد نمی‌کند؛ مگر اینکه ایشان به صورت مستند و قانونی، در بین خود، به نحو دیگری، توافق کرده باشند.

آیا مجوز کار با حیوانات آزمایشگاهی را از کارگروه/کمیته اخلاق معتبر و مورد تأیید کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، دریافت کرده‌اید؟ بله ☐ خیر ☐	
- در صورتی که پاسخ سؤال فوق مثبت است، لطفاً رونوشت مجوز را پیوست کنید. پیوست شماره... - در صورتی که پاسخ منفی است، لطفاً، یک نمونه فرم درخواست مجوز را تکمیل و همراه فرم حاضر، به کارگروه/کمیته اخلاق ارسال کنید.	
لطفاً، تجربیات قبلی خود را که مرتبط با وظایف محول شده به شما در طرح پژوهشی حاضر است، ذکر کنید (مثلاً، اگر لازم است در طی پروژه، به گاواژ موش بزرگ آزمایشگاهی اقدام کنید، لطفاً تجربیات خود را درباره گاواژ این حیوان بیان کنید).	
در صورتی که درباره وظایف محول شده به شما در طرح پژوهشی حاضر، تجربه کافی ندارید، لطفاً جدول زیر را در مورد موضوعات مورد نیاز برای آموزش تکمیل کنید:	
تکنیک:	جزئیات آموزش پیش‌بینی شده (مانند: محل آموزش، مشخصات فرد آموزش دهنده و نظایر آن):
تکنیک:	جزئیات آموزش پیش‌بینی شده (مانند: محل آموزش، مشخصات فرد آموزش دهنده و نظایر آن):

جدول شماره ۴: مشخصات فرد مسئول برای تماس در مواقع اضطراری ^۱	
نام و نام خانوادگی:	تلفن همراه (الزامی):
ایمیل:	تلفن ثابت:
تلفن تماس اضطراری در ساعات غیرکاری (الزامی):	
آیا شماره تماس اضطراری به واحد نگهبانی ذی ربط اطلاع داده شده است؟ بله ☐ خیر ☐	
آیا شماره تماس اضطراری به مسئولان مرکز حیوانات آزمایشگاهی اطلاع داده شده است؟ بله ☐ خیر ☐	

جدول شماره ۵: مشخصات سایر افراد دخیل در مطالعه (در صورت وجود)			
مسئولیت	نام و نام خانوادگی	شماره تلفن همراه	ایمیل
دامپزشک ^۲ یا کارشناس مرکز حیوانات آزمایشگاهی			
تکنسین مراقبت از حیوانات			
سایر:			

۱. در شرایطی نظیر از کارافتادن سیستم‌های تهویه هوای محل نگهداری حیوانات، آزادشدن حیوانات از قفس، قطع برق، آتش‌سوزی و نظایر آن، نیاز است با یکی از اعضای تیم پژوهش تماس فوری گرفته شود. این تماس، از طریق اطلاعات فرم حاضر، حاصل خواهد شد.

۲. مسئول فنی مراکز تکثیر، نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی. منظور یک فرد آموزش دیده و مورد تأیید کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و ترجیحاً، دامپزشک ذی صلاح است که شرایط آن در «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی» آورده شده است. در مواردی که امکان به کارگیری دامپزشک وجود ندارد، فردی دارای تحصیلات مرتبط، باید آموزش‌های لازم را کسب کند. همه مسئولیت‌های فنی و اخلاقی در مورد تکثیر، نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی که با «محل فیزیکی» و شرایط نگهداری مرتبط است (به جز مسئولیت خاص مربوط به پژوهشگران)، بر عهده مسئول فنی است.

جدول شماره ۶: توضیح روش اجرای طرح پژوهشی

لطفاً، روش اجرای طرح پژوهشی خود را به زبان ساده و غیرتخصصی، در حد یک صفحه A4 ارائه فرمایید. در این مورد، اقداماتی که روی حیوانات انجام می‌شود، باید با دقت توضیح داده شود و تمرکز اصلی مطالب، بر روش کار با حیوانات باشد. روش اجرا باید به نحوی توصیف شود که بدون نیاز به داشتن تخصص ویژه در موضوع تحقیق، اعضای مختلف کارگروه/کمیته اخلاق، بتوانند با روش اجرای تحقیق آشنا شوند (توصیفاتی که روش کار با حیوانات را با دقت بیان نکرده یا بیش از یک صفحه A4 باشند، برای اصلاح، به مجری بازگردانده خواهد شد).

جدول شماره ۷: ارزیابی روش‌های جایگزین

آیا امکان استفاده از «روش‌های جایگزین مطلق»^۱ را در مطالعه حاضر بررسی کرده‌اید؟ بله ☐ خیر ☐

در صورتی که پاسخ شما به سؤال فوق، «بله» است، کدام یک از پایگاه‌های اطلاعات مربوط به روش‌های جایگزین را بررسی کرده‌اید؟ در صورتی که پاسخ شما به سؤال پیش‌گفته «خیر» است، چرا امکان استفاده از روش‌های جایگزین حیوانات را در این پژوهش میسر نمی‌دانید؟

آیا روش (های) جایگزین نسبی^۲ در بخش‌های مختلف این پژوهش استفاده می‌شود؟

جدول شماره ۸: ارزیابی فایده-هزینه پژوهش

جدول شماره ۱-۸: فواید احتمالی و ضرورت انجام پژوهش

آیا مطالعه‌ای مشابه ^۳ پژوهش حاضر، قبلاً روی حیوانات انجام شده است؟	بله ☐ خیر ☐	در صورت بله بودن پاسخ، یک پژوهش را به عنوان نمونه، پیوست کنید. پیوست شماره ...
آیا مطالعه‌ای مشابه پژوهش حاضر، قبلاً به مرحله مطالعه انسانی یا کارآزمایی بالینی رسیده است؟	بله ☐ خیر ☐	در صورت بله بودن پاسخ، یک پژوهش را به عنوان نمونه، پیوست کنید. پیوست شماره ...
در صورتی که پاسخ هر یک از سؤالات فوق، بله است، توجیه مستدلی برای انجام مطالعه مجدد در مرحله پیش‌بالینی و نیاز به مطالعات بیشتر، روی حیوانات بنویسید.		
در صورت وجود پژوهش‌های تقریباً مشابه قبلی، لطفاً نوآوری (های) پژوهش حاضر را در مقایسه با پژوهش‌های پیشین، بنویسید.		
فواید احتمالی انجام این پژوهش چیست؟ (مثلاً، فواید احتمالی حاصل از پیشرفت علمی مرتبط با نتایج این مطالعه برای انسان‌ها، حیوانات یا محیط زیست)		
آیا موضوع تحقیق، از اولویت‌های پژوهشی اعلام شده در سطح کشوری، منطقه‌ای یا دانشگاهی است؟ بله ☐ خیر ☐		
در صورت بله بودن پاسخ سؤال فوق، لطفاً موارد زیر را تکمیل کنید:		
عنوان اولویت پژوهشی:		
نام مرجع یا نهاد تعیین‌کننده اولویت پژوهشی:		

۱. منظور از روش‌های جایگزین مطلق، روش‌هایی است که در آن‌ها برای دستیابی به نتایج علمی معتبر، به هیچ نحوی حیوانات یا حتی سلول‌های آن‌ها استفاده نمی‌شود.

۲. منظور از روش‌های جایگزین نسبی، روش‌هایی است که در بخش‌هایی از پژوهش، نیاز به استفاده از حیوانات را از بین برده یا روش‌هایی است که موجب کاهش تعداد کل حیوانات مورد نیاز شده یا اینکه شرایط نگهداری و استفاده از حیوانات را به بهترین نحو ممکن ارتقا می‌دهند.

۳. منظور از «مطالعه مشابه» در اینجا، هر گونه پژوهش‌های قبلی است که ممکن است در بخش‌هایی با پژوهش حاضر شباهت داشته باشند. با توجه به اینکه تقریباً همه پژوهش‌های حال حاضر بشر، تداوم پژوهش‌های پیشین می‌باشند، لذا این موضوع به‌طور بالقوه ایرادی از نظر اخلاقی برای پژوهش ایجاد نمی‌کند؛ مگر آنکه پژوهش حاضر، آنچنان مشابه پژوهش قبلی باشد که انجام آن، اطلاعاتی جدید و بارز به دانش فعلی بشر نیفزاید.

جدول شماره ۲-۸: هزینه‌های پژوهش بر رفاه حیوانات در صورت لزوم، لطفاً تعداد ردیف‌های جدول را افزایش دهید.						
فهرست همه اتفاقات احتمالی را که ممکن است، موجب بروز نقص در رفاه حیوان، مرگ حیوان یا نیاز به یوتانزی پیش از موعد آن (مانند کشتن بدون درد حیوان، پایان پژوهش پیش از زمان معمول) شود، بنویسید. لطفاً، حداکثر میزان احتمال بروز مرگ و بیماری را به صورت «درصد» در هر مورد، مرقوم کنید.						
ردیف	عوامل تهدیدکننده رفاه و آسایش حیوانات در طرح پژوهشی	پیامد منفی پیش‌بینی‌پذیر برای حیوان	اقدامات پیشگیری از عوامل تهدیدکننده رفاه و آسایش حیوانات	درصد احتمال ابتلای حیوان به این خطر	درصد احتمال مرگ، به دلیل بروز این مورد	درصد احتمال یوتانزی حیوان، به دلیل بروز این مورد
مثال	عفونت سیستمیک، به دلیل قراردگی طولانی مدت کاتتر در رگ	تب، بی‌اشتهایی، ضعف عمومی، گاهی مرگ	استفاده از تکنیک‌های آسپتیک جراحی، در هنگام قراردگی کاتتر؛ استفاده از کاتتر یک بار مصرف؛ استفاده از آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی	۱۰ درصد از حیوانات مورد مطالعه	۱ درصد حیوانات مورد مطالعه	کمتر از ۱ درصد حیوانات مورد مطالعه
۱						
۲						
حداکثر درصد احتمالی ابتلای به بیماری یا مرگ برای کل حیوانات مورد استفاده در طرح پژوهشی				کل درصد ابتلا	کل درصد مرگ	

جدول شماره ۹: سلامتی و ایمنی افراد دخیل در پژوهش در صورت لزوم، لطفاً تعداد ردیف‌های جدول را افزایش دهید.			
سطح ایمنی زیستی ^۱ مورد نیاز طرح پژوهشی پیشنهادی (حسب اعداد ۱ تا ۴ بر اساس پیوست مرتبط با سطح ایمنی زیستی):			
آیا محل مورد نظر برای انجام پژوهش، امکانات متناسب با سطح ایمنی زیستی فوق‌الذکر را دارد؟ بله ☐ خیر ☐			
مواد خطرناک مورد استفاده	بلی / خیر	اگر پاسخ «بلی» است، خطرات را توضیح دهید.	اقدامات محافظتی لازم را برای حفاظت کارکنان و حیوانات توضیح دهید.
مثال: داروهای تحت کنترل قانونی	بلی	داروهای کتامین، بوپرنورفین و فنتانیل مورد استفاده در پژوهش، بسیار اعتیادآور بوده و می‌توانند کشنده باشند. خطر دسترسی غیرمجاز، خطر مصرف بیش از حد دارویی.	داروهای مذکور، در صندوق قفل‌دار و در اتاق با در قفل‌دار نگهداری می‌شوند تا از دسترسی آسان به آن‌ها جلوگیری شود. صرفاً، فرد مسئول طرح پژوهشی یا افرادی که تحت نظارت مستقیم وی عمل می‌کنند، به این داروها دسترسی دارند و مصرف آن‌ها در دفتر ثبت داروی کنترل‌شده درج می‌شود.
عوامل خطرناک (بیولوژیک / شیمیایی / فیزیکی)			
رادیوایزوتوپ‌ها یا اشعه ایکس			

تراژون‌ها یا سرطان‌زاها			
داروهای کنترل شده قانونی			
سایر (نام ببرید):			

جدول شماره ۱۰: مشخصات حیوانات مورد نیاز (گونه، سویه و تعداد)

در صورت لزوم، لطفاً تعداد ردیف‌های جدول را افزایش دهید.

ردیف	نام متداول گونه	نام علمی گونه	سویه مورد استفاده	جنس	محل تهیه	بیشترین مدت نگهداری	تعداد
مثال	موش بزرگ آزمایشگاهی	<i>Rattus norvegicus</i>	wistar	نر	نام مرکز تکثیر و پرورش	۲ ماه	۱۰
۱							
۲							

تعداد کل حیوانات مورد نیاز:

لطفاً، دلیل انتخاب گونه حیوانی مورد نظر را بنویسید:

در صورت لزوم استفاده از سویه مشخص، لطفاً، دلیل انتخاب سویه مذکور را بنویسید (در غیر این صورت، نوشته شود: «ترجیح نداشتن سویه»):

لطفاً، روش محاسبه تعداد کل حیوانات مورد نیاز را برای پژوهش خود بنویسید:

جدول شماره ۱ - ۱۰: ترکیب گروه‌های حیوانات

در صورت لزوم، لطفاً تعداد ردیف‌های جدول را افزایش دهید.

ردیف	نوع گروه (کنترل منفی، کنترل مثبت، تیمار و...)	گونه و سویه حیوان	تیمار	تعداد حیوانات
مثال	گروه تیمار	موش بزرگ ویستار	دوز 5mg/kg از داروی تمثیلی XYZ	۴
۱				
۲				

در صورتی که تعداد حیوانات گروه‌های مختلف پژوهش شما با هم متفاوت است، لطفاً، روش محاسبه تعداد حیوانات مورد نیاز را برای هر گروه بنویسید (در غیر این صورت، نوشته شود: «عدم تفاوت»):

از چه روش‌هایی برای کاهش قابل قبول^۱ تعداد حیوانات در این پژوهش استفاده شده است؟
(به عنوان مثال: استفاده از طرح‌های آماری خاص (مثلاً، طرح «فاکتوریل»)، در برخی پژوهش‌ها، می‌تواند موجب کاهش چشمگیر در تعداد حیوانات مورد نیاز شود؛ یا اینکه هر عاملی که موجب کاهش پراکندگی داده‌های حاصل از حیوانات گردد، حتی مواردی نظیر استفاده از هواکش بدون صدا در محل نگهداری حیوانات، می‌تواند باعث کاهش تعداد حیوانات مورد نیاز شود).

۱. کاهش بیش از حد تعداد حیوانات نیز ممکن است، اقدامی غیراخلاقی تلقی شود زیرا با تولید داده‌های نامعتبر، موجب هدر رفتن منابع و آسیب بی‌فایده به همان تعداد اندک حیوانات استفاده شده، خواهد شد.

آیا برای محاسبه تعداد کل حیوانات و تعداد حیوانات در هر گروه با متخصص آمار زیستی (واجد تجربه در مسائل آماری مطالعات حیوانی) مشورت شده است؟ بله ☐ خیر ☐		
در صورتی که پاسخ شما به سؤال فوق، «بله» است، لطفاً، اطلاعات زیر را درباره فرد متخصص آمار زیستی وارد کنید:		
نام و نام خانوادگی:	آخرین مدرک تحصیلی:	شماره تلفن:

جدول شماره ۱۱: اقدامات غیرجراحی یا غیرتهاجمی در صورت لزوم، لطفاً تعداد ردیف‌های جدول را افزایش دهید.				
لطفاً، تمامی اقدامات غیرجراحی به عمل آمده روی حیوانات (به جز اقدامات نمونه‌برداری) را در جدول زیر مشخص کنید. فهرست مثال‌هایی از اقدامات غیرجراحی یا غیرتهاجمی، در پیوست مربوطه، موجود است.				
ردیف	اقدام غیرجراحی یا غیرتهاجمی	پیامدهای منفی احتمالی اقدام مذکور	روش‌های پیشگیرانه برای کاهش پیامدهای منفی اقدام مذکور	مسئول انجام
مثال	تجویز صفاقی	ناراحتی اندک؛ به ندرت ممکن است، مواد تجویزی به اشتباه داخل احشا تجویز شوند.	انجام مداخله توسط فرد ماهر؛ آسپیراسیون، پیش از تجویز؛ نظارت بر سلامتی حیوان پس تجویز؛ یونانزی حیواناتی که در اثر تجویز نادرست، دچار درد شدید شده‌اند و امکان درمان ندارند.	نام و نام خانوادگی
۱				
۲				

جدول شماره ۱۲: اقدامات جراحی و تهاجمی (فهرست مثال‌هایی از اقدامات جراحی و تهاجمی در سایر پیوست‌ها موجود است) در صورت لزوم، لطفاً تعداد ردیف‌های جدول را افزایش دهید.				
لطفاً، همه اقدامات جراحی یا تهاجمی به عمل آمده، روی حیوانات را شرح دهید (در این زمینه، لازم است تا جزئیات روش‌ها به طور کامل ذکر شود)؛ سپس جدول زیر را تکمیل کنید.				
ردیف	اقدام جراحی یا تهاجمی	پیامد منفی برای حیوان	روش‌های پیشگیرانه و محافظتی برای کاهش پیامدهای منفی	مسئول انجام مداخله
مثال	بیوپسی پوست تمام ضخامت	درد	انجام مداخله توسط فرد ماهر، استفاده از ضد درد.	نام و نام خانوادگی
۱				
۲				

جدول شماره ۱۳: بیهوشی و بی‌دردی در صورت لزوم، لطفاً تعداد ردیف‌های جدول را افزایش دهید.								
آیا در این پژوهش، از عامل مسدودکننده عصبی عضلانی ^۱ (NMBA) استفاده می‌شود؟ ☐ خیر ☐ بله								
در صورت پاسخ «بله» به سؤال فوق، لازم است تا در زمان بیهوشی حیوان، یک نفر متخصص بیهوشی / جراحی بر بیهوشی حیوان نظارت داشته باشد. لطفاً، اطلاعات زیر را درباره این متخصص بیهوشی / جراحی وارد کنید:								
نام و نام خانوادگی:				اطلاعات تماس:				
لطفاً روش اجرای بیهوشی / بی‌دردی مورد نظر، روی حیوانات را توضیح دهید. در این زمینه، لازم است تا جزئیات روش را ذکر کنید. به عنوان مثال: در صورت تزریق داروی بیهوشی به حیوانات، لازم است تا دوز دارو، غلظت دارو، حجم دارو، محل تجویز، دفعات تجویز و فاصله بین تجویزها را توضیح دهید. سپس جداول زیر را تکمیل کنید:								
.....								
جدول ۱-۱۳: داروهای پیش بیهوشی (آرام‌بخش، تسکین‌دهنده، آنتی‌کولینرژیک و نظایر آن‌ها) و داروهای بیهوشی								
ردیف	گونه حیوان	نام ژنریک دارو	دوز	روش تجویز	مدت بیهوشی ممکن برای جراحی	دفعات تکرار تجویز	نوع ماده (آرام‌بخش، تسکین‌دهنده، بیهوشی، آنتی‌کولینرژیک یا نظایر آن‌ها)	مسئول انجام
مثال	موش بزرگ آزمایشگاهی	کتامین و زایلازین	۹۰ mg/kg کتامین و ۱۰ mg/kg زایلازین	داخل صفاقی	۳۰ دقیقه	یک بار	- کتامین: بیهوش‌کننده انفکاک - زایلازین: آگونیست آلفا-۲ - آدرنرژیک	نام و نام خانوادگی
۱								
۲								

جدول ۲-۱۳: داروهای ضد درد پیش از شروع جراحی (بی‌دردی پیشگیرانه) و ضد درد حین جراحی								
ردیف	گونه حیوان	نام ژنریک دارو	دوز	روش تجویز	مدت زمان بی‌دردی مؤثر	دفعات تکرار تجویز	دسته دارویی	مسئول انجام
مثال	موش بزرگ آزمایشگاهی	لیدوکائین ۲ درصد	۳ mg/kg	تجویز در محل مورد نظر برای برش	۱۰ دقیقه	یک بار	بی‌حس‌کننده موضعی	نام و نام خانوادگی
۱								
۲								

آیا قدرت ضدِ دردی داروها، با میزان درد جراحی تناسب دارد و به مهار کامل درد جراحی قادر است؟ بله ☐ خیر ☐								
در صورتی که پاسخ شما به سؤال فوق «خیر» است، دلیل انتخاب برنامه ضدِ دردی ناکافی را شرح دهید:								
جدول ۳- ۱۳: داروهای ضدِ درد برای دوره پس از جراحی								
ردیف	گونه حیوان	نام ژنریک ماده/دارو	دوز	روش تجویز	مدت زمان بی‌دردی مؤثر	دفعات تکرار تجویز	دسته دارویی	مسئول انجام
مثال	موش بزرگ آزمایشگاهی	کتوپروفن	۷ mg/kg	زیرجلدی	۲۴ ساعت	دو مرتبه	ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)	نام و نام خانوادگی
۱								
۲								
آیا قدرت ضدِ دردی داروها، با میزان درد پس از جراحی تناسب دارد و به مهار کامل درد پس از جراحی قادر است؟ بله ☐ خیر ☐								
در صورتی که پاسخ شما به سؤال فوق، «خیر» است، دلیل انتخاب برنامه ضدِ دردی ناکافی را شرح دهید:								

جدول شماره ۱۴: سایر مواد یا داروهای تجویزشدنی (تزریقی یا غیرتزریقی) که در جدول شماره ۱۳ ذکر نشده‌اند. در صورت لزوم، لطفاً تعداد ردیف‌های جدول را افزایش دهید.								
ردیف	گونه حیوان	نام ژنریک ماده/دارو	دسته دارویی	دوز	حداکثر حجم تجویز ^۱	روش تجویز	فاصله زمانی تجویز	دفعات تکرار تجویز
مثال	خرگوش	انروفلوکساسین	آنتی‌بیوتیک	۵ mg/kg	۰.۱۵ میلی‌لیتر	زیرجلدی	۱۲ ساعت	۶ دفعه
۱								
۲								

۱ برای محاسبه حداکثر حجم تجویز می‌توانید متوسط وزن سنگین‌ترین حیوان مورد استفاده در پروژه را در نظر بگیرید و براساس آن، میزان حجم دارو را محاسبه کنید. توجه داشته باشید که از نظر اخلاقی، حجم تجویز برای هرگونه حیوانی و هر روش تزریق (زیرجلدی، عضلانی و نظایر آن) دارای یک مقدار «حداکثر مجاز» است که از کتب و مقالات مربوطه قابل دسترسی است. حداکثر حجم تجویز در هر حالت نباید از مقدار «حداکثر مجاز» تجاوز کند.

جدول شماره ۱۵: نمونه‌های مورد نیاز (خون، بافت، ادرار و نظایر آن‌ها) در صورت لزوم، لطفاً تعداد ردیف‌های جدول را افزایش دهید.						
ردیف	نوع نمونه	گونه / سویه حیوان	مقدار نمونه برداشتی	کل دفعات نمونه برداری	فاصله زمانی نمونه برداری	محل نمونه‌گیری
مثال	خون	موش کوچک آزمایشگاهی C57BL/6J	0.06 میلی لیتر	۳	۱۴ روز	ورید جانبی سمت راست دم
۱						
۲						

جدول شماره ۱۶: شرایط نگهداری و حمل و نقل حیوانات در صورتی که از گونه‌های مختلف حیوانات استفاده می‌شود، لطفاً جدول زیر را یکی و برای هر گونه حیوانی، جدول جداگانه تکمیل کنید.				
گونه حیوان:				
محل نگهداری (نام ساختمان یا مرکز):		میزان نور محیط ^۱ (لوکس):		
نوع نگهداری (انفرادی یا گروهی):		میزان صدای مزاحم محیط (دسی‌بل):		
دمای اتاق نگهداری (سانتی‌گراد):		حداکثر تعداد حیوانات در هر قفس:		
رطوبت نسبی اتاق (درصد):		حداکثر تعداد قفس‌ها در هر اتاق:		
ابعاد قفس یا فضای نگهداری حیوان (سانتی‌متر):	طول:	عرض:	ارتفاع:	
لطفاً، روش‌های غنی‌سازی محیطی ^۲ را که برای حیوانات اجرا می‌شود، ذکر کنید.				
در صورت نیاز به حمل و نقل حیوانات، لطفاً روش آن را مشخص کنید.				
سواری شخصی ☐	سواری مخصوص حمل حیوانات ☐	وانت سرپوش‌دار ☐	هواپیما ☐	کشتی ☐
قطار ☐	کامیون ☐	سایر (نام ببرید):		
آیا برای حمل حیوانات، به کسب مجوز قانونی نیاز است؟ ☐ بله ☐ خیر				
روش حمل و نقل مورد استفاده چه آثار نامطلوبی بر سلامت یا زنده ماندن حیوانات دارد؟				
برای رفع آثار نامطلوب روش حمل و نقل، چه اقداماتی پیش‌بینی شده است؟				

۱. برای اندازه‌گیری میزان نور یا صدا می‌توان از نرم‌افزارهای قابل نصب، روی تلفن همراه یا در حالت ایده‌آل، از همکاری کارشناس بهداشت محیط بهره برد.

۲. غنی‌سازی محیطی (Environmental enrichment) یعنی محیط زندگی همه حیوانات، حتی آن‌هایی که به صورت گروهی نگهداری می‌شوند، نباید صرفاً، محیطی خالی و ساده باشد بلکه حتماً لازم است، از روش‌های غنی‌سازی محیط برای پیشگیری از بروز اختلال در سلامت جسمی و رفتاری حیوانات، به ویژه پیشگیری از رفتارهای استرئوتایپی ناشی از اسارات، استفاده شود. این امر، به ویژه درباره حیواناتی که دارای تکامل بیشتر سیستم عصبی هستند، واجد اهمیت بسیار زیاد است. اغلب روش‌های غنی‌سازی محیطی، با صرف هزینه بسیار اندک قابل اجرا می‌باشند و در عین حال، تأثیری بسزا بر کیفیت علمی/اخلاقی پژوهش خواهند داشت.

جدول شماره ۱۷: پایان کار با حیوانات				
ضوابط پایان کار با حیوانات چیست؟ به عبارت دیگر، در چه شرایطی پژوهش پایان یافته قلمداد می شود؟ و در چه شرایطی ممکن است حتی با پایان یافتن پژوهش، بنا بر مسائل اخلاقی، مثلاً وضعیت وخیم حیوان، از ادامه کار با حیوان صرف نظر شود؟				
آیا حیوانات در پایان پژوهش، به روش بدون رنج کشته می شوند (یوتانزی)؟ ☐ بله ☐ خیر				
نام و نام خانوادگی فرد مسئول یوتانزی و تأیید مرگ حیوانات:				
تجربه فرد مسئول یوتانزی در مورد روش یوتانزی مورد استفاده در پژوهش و روش تأیید مرگ حیوانات:				
در صورتی که حیوانات، در پایان پژوهش، یوتانزی نمی شوند، لطفاً، سرنوشت حیواناتی را که یوتانزی نمی شوند، بنویسید.				
آیا بافت های حیوانات یوتانزی شده، با سایر پژوهشگران یا مدرسان، برای استفاده در امور علمی، به ☐ بله ☐ خیر ☐ اشتراک گذاشته می شود؟				
در صورت به اشتراک نگذاشتن بافت ها، دلیل آن را بنویسید.				
در صورت یوتانزی حیوانات، لطفاً، جزئیات روش آن را در جدول زیر بنویسید. در صورت لزوم، لطفاً تعداد ردیف های جدول را افزایش دهید.				
ردیف	گونه حیوان	وسیله / دارو(های) یوتانزی (اسامی داروها، به صورت «ژنریک» ذکر شوند).	جزئیات شیوه استفاده از وسیله یا دوز داروی مورد نیاز برای یوتانزی	محل انجام یوتانزی
مثال	موش کوچک آزمایشگاهی	استفاده از داروی تیوپنتال سدیم	غلظت ۶۰ میلی گرم در هر میلی لیتر محلول تیوپنتال سدیم را تهیه و با دوز ۲۰ میلی گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن حیوان، به صورت داخل صفاقی تجویز می شود.	اتاق کالبدگشایی و به دور از محل نگهداری سایر حیوانات
۱				
۲				
روش تأیید مرگ حیوانات پس از انجام یوتانزی و پیش از حذف لاشه حیوان را بنویسید.				
آیا لاشه حیوانات کشته شده، دارای خطرات بیولوژیک یا زیست محیطی است که به آلودگی زدایی نیاز داشته باشد (مثلاً، لاشه های آلوده به میکروب های خطرناک)؟ ☐ بله ☐ خیر				
روش دفع لاشه ها به چه صورت است؟				

اینجانب به عنوان مجری مسئول اخلاقی طرح، متعهد می شوم:

- هیچ بخشی از مطالعه، حتی درخواست تهیه حیوانات، بدون اخذ کد از کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش، آغاز نخواهد شد.
- همه مراحل پژوهش، با رعایت مفاد «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی» و «راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات، روی حیوانات آزمایشگاهی» وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سایر آیین نامه ها و مقررات ذی ربط انجام خواهد شد.
- هر گونه تغییر در طرح نامه، روش اجرای طرح پژوهشی یا افراد دخیل در آن، در هر مرحله ای از پژوهش،

- لازم است که با تکمیل «فرم درخواست تغییر در طرح‌نامه‌های مربوط به حیوانات آزمایشگاهی»، به اطلاع کارگروه/کمیته اخلاق تصویب‌کننده طرح‌نامه رسیده و مجوز دریافت نماید.
۴. زمان پایان مطالعه یا توقف مطالعه یا انصراف از انجام مطالعه، به اطلاع کارگروه/کمیته اخلاق تصویب‌کننده طرح‌نامه خواهد رسید.
۵. در صورت نیاز به افزایش تعداد حیوانات مورد مطالعه (مثلاً: به دلیل افزایش تعداد مرگ/یا یوتانزی حیوانات بیش از مقدار پیش‌بینی شده در این پروپوزال)، موضوع به اطلاع کارگروه/کمیته اخلاق تصویب‌کننده طرح‌نامه خواهد رسید و در صورت تأیید کمیته/کارگروه ذی‌ربط، تعداد حیوانات افزایش خواهد یافت.
۶. در صورت وقوع نخستین مورد مرگ غیرمنتظره حیوانات یا نیاز به یوتانزی پیش‌بینی نشده، لاشه توسط فرد دارای صلاحیت، کالبدشکافی شده یا به مرکز تشخیصی دامپزشکی ارجاع می‌شود تا علت مرگ مشخص گردد. هم‌زمان، تمهیدات لازم برای جلوگیری از بروز مرگ در سایر حیوانات به عمل می‌آید.
۷. وقوع هر گونه عارضه یا حادثه برای پژوهشگران و همه افرادی که در فرایند پژوهش، دخیل هستند، توسط مسئول پروژه، ثبت شده و پیگیری و درمان‌های مقتضی برای آن‌ها انجام می‌شود.
۸. همه افراد دخیل در کار با حیوانات آزمایشگاهی، دارای دانش و مهارت‌های لازم برای کار با حیوانات آزمایشگاهی هستند.
۹. هر چند مجری مسئول طرح، در مورد پایش رفاه حیوانات مورد استفاده در مقابل کارگروه/کمیته اخلاق مسئول است، لیکن این موضوع موجب سلب مسئولیت از سایر مجریان یا همکاران طرح، برای حفظ رفاه حیوانات نمی‌شود.
۱۰. پس از تصویب طرح‌نامه در کارگروه/کمیته اخلاق، نمایندگان این کمیته/کارگروه می‌توانند حضوری یا غیرحضوری (به صورت درخواست مستندات) بر انجام مطالعه نظارت داشته باشند.
۱۱. همه اطلاعات ارائه‌شده در این فرم، صحت داشته و نام همه افرادی که در طرح پژوهشی همکاری دارند، در آن ذکر شده است.

اینجانب، به عنوان مجری مسئول اخلاقی طرح پژوهشی حاضر، با موارد فوق موافقم. نام و نام خانوادگی: تاریخ: امضا:		
لطفاً، سایر مجریان یا همکاران طرح پژوهشی، در صورت موافقت با مفاد فوق و محتوای فرم حاضر، ردیف‌های ذیل را تکمیل فرمایند. در صورت لزوم، لطفاً تعداد ردیف‌های جدول را افزایش دهید.		
نام و نام خانوادگی:	تاریخ:	امضا

پیوست چهارم: فرم درخواست تغییر در طرح نامه حیوانات آزمایشگاهی (طرح نامه مصوب کارگروه/ کمیته اخلاق در پژوهش)

از پژوهشگران محترم درخواست می‌شود تا پیش از تکمیل فرم حاضر، مفاد «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی» و «راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات، روی حیوانات آزمایشگاهی» مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی را مطالعه و فرم را بر اساس توضیحات و تعاریف ارائه شده در این اسناد تکمیل نمایند. توصیف انواع تغییرات (جزئی، عمده، و اساسی) در سند «راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات، روی حیوانات آزمایشگاهی» ارائه شده است.

هر گونه تغییر در طرح نامه مصوب کارگروه/کمیته اخلاق، نیازمند بررسی مجدد و موافقت کارگروه/کمیته اخلاق مذکور است. تعاریف و مثال‌های مربوط به انواع تغییرات «جزئی»، «عمده» و «اساسی» در انتهای فرم حاضر آورده شده است (در صورت امکان آنها را پرینت نکرده و در کامپیوتر مطالعه فرمایید). در صورت نیاز به ایجاد تغییرات «اساسی» در طرح نامه مصوب، فرم حاضر را تکمیل نکنید. ایجاد تغییرات «اساسی» در یک طرح نامه مصوب، موجب لغو مجوز طرح نامه مصوب شده و لازم است تا طرح پژوهشی از نو برای کمیته اخلاق تعریف شود. در مورد ایجاد تغییرات «جزئی» و «عمده» لازم است تا مجری مسئول طرح تحقیقاتی، مستندات ذیل را تهیه و برای کارگروه/کمیته اخلاق ارسال کند:

۱. فرم «درخواست ایجاد تغییر در طرح نامه مصوب کارگروه/کمیته اخلاق» (فرم حاضر)
۲. انجام تغییرات مورد نظر در متن «فرم درخواست بررسی طرح‌های پژوهشی مرتبط با حیوانات آزمایشگاهی در کمیته/کارگروه‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی» که قبلاً توسط کارگروه/کمیته اخلاق مصوب شده است؛ به نحوی که تغییرات جدید در متن مذکور، به صورت Track-Change یا هایلایت شده، مشخص باشند.

جدول شماره ۱: شناسنامه طرح پژوهشی	
نوع تغییرات مورد نظر: تغییر جزئی ☐ تغییر عمده ☐	
شماره مصوبه طرح نامه اصلی در کارگروه/کمیته اخلاق:	تاریخ تصویب طرح نامه اصلی در کارگروه/کمیته اخلاق:
عنوان پژوهش (فارسی):	
عنوان پژوهش (انگلیسی):	
نام و نام خانوادگی مجری مسئول طرح نامه اصلی:	
تاریخ مورد نظر برای آغاز اعمال تغییرات:	

جدول شماره ۲: فهرست تغییرات مورد نظر			
لطفاً تغییرات مورد نظر خود را با ذکر علت بنویسید. در صورت نیاز می‌توانید ردیف‌های جدول را افزایش دهید.			
ردیف	شماره جدول محل تغییر در طرح‌نامه اصلی	تغییر مورد نظر	علت تغییر
مثال	جدول شماره ۹	استفاده از خرگوش‌های نر، به جای ماده	آثار آسیب‌رین بین خرگوش‌های نر و ماده تفاوت دارد و در خرگوش نر قادر است، اثر ضد انعقادی مورد نیاز پژوهش را فراهم آورد.
۱			

جدول شماره ۳: اثر تغییرات بر سه اصل «جایگزینی، کاهش و بهینه‌سازی (اصول 3Rs)»	
لطفاً، موارد خواسته‌شده را به زبان ساده و غیرتخصصی مرقوم فرمایید.	
تغییرات مورد نظر، چه اثری بر امکان‌پذیری استفاده از «روش‌های جایگزین» حیوانات، در پروژه حاضر خواهد داشت؟	
تغییرات مورد نظر، چه اثری بر «تعداد حیوانات» مورد استفاده خواهد داشت؟	
تغییرات مورد نظر، چه اثری بر امکان «بهینه‌سازی» روش‌های کار با حیوانات خواهد داشت؟	

جدول شماره ۴: تغییرات عمده (در صورتی که تغییرات مورد نظر، جزء «تغییرات عمده» است)	
لطفاً، موارد خواسته‌شده را به زبان ساده و غیرتخصصی بنویسید.	
تغییرات مورد نظر، چه اثری بر رفاه حیوانات خواهد داشت؟	
تغییرات مورد نظر، چه اثری بر اهداف پژوهش خواهد داشت؟	
ضمن در نظر گرفتن تغییرات پیشنهادی، فواید احتمالی ناشی از انجام این پژوهش را با آثار نامطلوب آن بر رفاه حیوانات، مقایسه کنید.	

اینجانب، به عنوان مجری مسئول اخلاقی طرح پژوهشی حاضر، صحت مندرجات این فرم را تأیید می‌کنم. نام و نام خانوادگی: تاریخ: امضا:

تعاریف و مثال‌های مربوط به انواع تغییرات

تغییرات ایجاد شده در یک طرح‌نامه مصوب، به سه نوع تقسیم می‌شوند: (۱) تغییرات جزئی؛ (۲) تغییرات عمده؛ (۳) تغییرات اساسی. نوع تغییرات مورد نظر لازم است، توسط مجری مسئول در فرم «درخواست تغییر در طرح‌نامه حیوانات آزمایشگاهی» اظهار شود. در صورت عدم موافقت کارگروه/کمیته اخلاق با نوع تغییر اظهاری، نظر کارگروه/کمیته مذکور ملاک خواهد بود.

تغییرات جزئی:

منظور از تغییرات جزئی، تغییراتی است که باعث ایجاد درد یا رنج اضافه برای حیوان نشود. درخور ذکر است که در برخی مواقع انجام «چندین تغییر جزئی» ممکن است، نهایتاً موجب بروز رنج و درد زیادی برای حیوانات شده که در این موارد، تغییر به عمل آمده در پژوهش مذکور در دسته تغییرات «عمده» قرار می‌گیرد. همچنین در مواردی که انجام چندین تغییر جزئی و عمده در یک طرح مورد نظر باشد، تغییرات به عمل آمده در طرح مذکور در دسته تغییرات «عمده» یا «اساسی» قرار می‌گیرند. برخی نمونه‌های تغییرات جزئی عبارت‌اند از:

- تصمیم به استفاده از روش جایگزین - که به جای استفاده از حیوانات آزمایشگاهی به کار می‌رود - در بخشی از پژوهش. این موضوع به تصویب کمیته اخلاق نیاز ندارد لیکن لازم است تا به اطلاع کمیته رسانده شود.
- افزایش یا کاهش اندک در تعداد حیوانات طرح‌نامه مصوب به میزان کمتر یا مساوی ۱۰ درصد تعداد کل حیوانات طرح‌نامه مصوب. در مواردی که افزایش تعداد حیوانات به دفعات صورت می‌گیرد، مجموع کلی تعداد حیوانات اضافه شده در دفعات متعدد مد نظر است.
- اضافه یا حذف برخی همکاران پژوهش.
- استفاده از حیوانات با جنسیت متفاوت به شرطی که این امر موجب بروز عوارض نامطلوب برای حیوانات مورد استفاده نشود. به عنوان مثال، احتمال ناسازگاری خرگوش‌های نر با یکدیگر بسیار بیش از خرگوش‌های ماده بوده و می‌تواند به مرگ و میر بالایی در بین حیوانات منجر شود؛ در چنین مواردی تغییر از نوع «عمده» محسوب می‌گردد.
- تغییر در سویه حیوانات؛ به شرط آنکه استفاده از سویه جدید موجب اختلال در رفاه حیوانات مورد استفاده نشود.
- این امر به ویژه در مورد حیوانات دچار تغییر ژنتیکی، اهمیت بسزایی می‌یابد و لازم است تا ویژگی‌های فنوتیپ حیوان جدید در شرایط پژوهش مد نظر قرار داده شده و نتیجه این موضوع بر رفاه حیوان بررسی گردد و بر این اساس نوع تغییر (جزئی یا عمده) مشخص شود.
- توجه شود که تغییر «گونه» حیوانات جزء تغییرات «اساسی» دسته‌بندی می‌شود.
- تغییر در محل نگهداری.
- تغییر در طی مدت نگهداری چنانچه کمتر یا مساوی ۴ هفته باشد. در صورتی که تغییر در طی مدت نگهداری به دفعات مکرر انجام شود، مجموع میزان افزایش مدت نگهداری منظور است.
- تغییر در داروها یا روش‌هایی که جزء تیمار پژوهش محسوب نمی‌شوند لیکن در طرح‌نامه اولیه به منظور انجام پژوهش یا حفظ رفاه حیوانات مورد استفاده لحاظ شده بودند؛ به نحوی که تغییر مزبور اثر

نامطلوب بر رفاه حیوانات نداشته یا بتواند موجب افزایش رفاه حیوانات شود. مثلاً استفاده از ضد درد A در طرح‌نامه اولیه تصویب شده بود لیکن پژوهشگر اکنون قصد دارد، از ضد درد B که قوی‌تر بوده و عوارض جانبی کمتری نسبت به A دارد، به جای داروی A استفاده کند.

● تغییرات مزبور شامل تغییر در نوع، مقدار، فواصل زمانی تجویز دارو یا انجام روش، طی دوره تجویز دارو یا انجام روش و نظایر آنهاست.

- تغییرات جزئی در مورد زمان‌های نمونه‌برداری؛ چنانچه تغییر به نحوی باشد که موجب افزایش دفعات نمونه‌برداری یا افزایش حجم نمونه‌برداری نشود. در صورتی که تغییر به نحوی باشد که موجب افزایش دفعات نمونه‌برداری یا افزایش حجم نمونه‌برداری شود، تغییر از نوع «عمده» خواهد بود.

- تغییر در اقدامات غیر جراحی به نحوی که به انجام اقدامات با تهاجم کمتر یا کاهش دفعات اقدامات غیر جراحی منجر شود.

- درخواست تمدید مهلت طرح‌نامه مصوب به میزان کمتر یا مساوی سه ماه. چنانچه درخواست تمدید مهلت طرح‌نامه به دفعات مکرر انجام شود، منظور در اینجا مجموع مدت تمدید شده است.

تغییرات عمده:

عبارت از تغییراتی است که ممکن است، باعث افزایش میزان ناراحتی، درد یا رنج حیوانات در طی مطالعه شود.

در مواردی که انجام چندین تغییر جزئی و عمده در یک طرح مورد نظر است، تغییرات به عمل آمده در طرح مذکور در دسته تغییرات «عمده» یا «اساسی» قرار می‌گیرند. برخی نمونه‌های تغییرات عمده عبارت‌اند از:

- تغییر در مجری مسئول پروژه.

- حذف روش جایگزین از پژوهش (منظور از «روش جایگزین» روشی است که به جای استفاده از حیوانات آزمایشگاهی به کار می‌رود).

- تغییر در سویه حیوانات؛ چنانچه استفاده از سویه جدید حیوان موجب بروز اختلال در رفاه حیوانات مورد استفاده شود.

- تغییر در تعداد حیوانات مورد استفاده، به نحوی که مجموع تعداد حیوانات افزایش یافته بیش از ۱۰ درصد تعداد حیوانات طرح‌نامه مصوب باشد.

● در مواردی که افزایش تعداد حیوانات به دفعات صورت می‌گیرد، مجموع کلی تعداد حیوانات اضافه شده در دفعات متعدد مد نظر است.

- تغییر در تعداد گروه‌های حیوانات به نحوی که به تعریف گروه جدیدی منجر می‌شود- که تیمار متفاوت از آنچه در طرح‌نامه مصوب ارائه شده بود- دریافت می‌کند.

● چنانچه تیمار جدید همچنان از نوع تیمارهای طرح‌نامه مصوب بود، «تغییر عمده» محسوب

می‌شود؛ مثلاً، در طرح‌نامه مصوب سه گروه «استامینوفن خوراکی»، «کتوپروفن تزریقی» و «گروه کنترل منفی» وجود داشت و در طرح‌نامه تغییر یافته، درخواست افزایش یک گروه جدید «مورفین تزریقی» وجود دارد. هر سه داروی مذکور از نوع داروهای ضد درد طبقه‌بندی می‌شوند و تغییر از نوع «عمده» محسوب می‌شود.

○ چنانچه تیمار جدید از نوع تیمارهای طرح‌نامه مصوب نبود، تغییر اساسی محسوب می‌گردد.

- تغییر در اقدامات جراحی.
- اضافه کردن یک اقدام جدید جراحی یا غیر جراحی.
- جایگزین کردن یک اقدام جدید جراحی یا غیر جراحی به جای یک اقدام قبلی در طرح‌نامه مصوب.
- تغییر در اقدامات غیر جراحی، به نحوی که اقدامات جدید بیش از اقدامات قبلی تهاجمی باشند.
- تغییر در سطح ایمنی زیستی پژوهش یا افزایش مخاطرات سلامتی و ایمنی مربوط به افراد و حیوانات در پژوهش.
- تغییر در نوع داروی بیهوشی یا داروی ضد درد؛ یا تغییر در مقدار، فواصل زمانی تجویز، یا طی دوره تجویز داروی بیهوشی یا داروی ضد درد.
- حذف یا تغییرات عمده در داروها یا روش‌هایی که جزء تیمار پژوهش محسوب نمی‌شوند لیکن در طرح‌نامه اولیه به منظور انجام پژوهش یا حفظ رفاه حیوانات مورد استفاده لحاظ شده بودند؛ به نحوی که حذف یا تغییر مزبور ممکن است، موجب کاهش رفاه حیوانات شود؛ مثلاً، استفاده از آنتی‌بیوتیک A در طرح‌نامه مصوب به صورت هر ۸ ساعت یک بار و مطابق رفرنس تصویب شده بود لیکن به دلیل گران شدن آنتی‌بیوتیک A، اکنون پژوهشگر قصد دارد تا فواصل زمانی تجویز آنتی‌بیوتیک A را به ۱۲ ساعت یک بار تغییر دهد و بدین ترتیب ممکن است، اثر آنتی‌بیوتیک مذکور کاهش یافته یا بی‌اثر شود یا مثلاً در پژوهش اصلی روش کار به این صورت بود که حیوانات پس از جراحی به مدت دو روز در قفس جدا نگهداری شده و سپس به قفس اصلی بازگردانده شوند لیکن اکنون به دلیل کمبود وقت و نداشتن قفس کافی پژوهشگر قصد دارد تا روش را تغییر داده و حیوانات را بلافاصله پس از جراحی به قفس اصلی بازگرداند.

○ تغییرات عمده شامل تغییر در نوع، مقدار، فواصل زمانی تجویز دارو یا انجام روش، طی دوره تجویز دارو یا انجام روش و نظایر آنهاست.

- تغییرات عمده در مورد زمان‌های نمونه‌برداری، چنانچه تغییر به نحوی باشد که موجب افزایش دفعات نمونه‌برداری یا افزایش حجم نمونه‌برداری شود، جزء تغییرات عمده محسوب می‌گردد.
- تمدید مهلت طرح‌نامه به میزان بیش از سه ماه. چنانچه درخواست تمدید مهلت طرح‌نامه به دفعات مکرر انجام شود، منظور در اینجا مجموع طی مدت تمدید شده است.

- تغییر در طی مدت نگهداری حیوانات چنانچه مجموع مهلت درخواستی بیشتر از ۴ هفته باشد. در صورتی که درخواست تغییر در طی مدت نگهداری به دفعات مکرر انجام شود، منظور در اینجا مجموع مدت نگهداری افزایش یافته در دفعات متعدد درخواست است.
- هر گونه تغییر در روش یوتانزی حیوانات.

تغییرات اساسی:

منظور از تغییرات اساسی، تغییراتی است که احتمال دارد، باعث ایجاد تغییر کلی در ماهیت اخلاقی یا علمی پژوهش شده و زوایای اخلاقی پژوهش جدید با آنچه قبلاً توسط کمیته تصویب شده بود، ممکن است، از اساس تغییر یابد. برخی نمونه‌های تغییرات اساسی عبارت‌اند از:

- تغییر، افزایش، یا کاهش گونه(های) حیوانات مورد استفاده که می‌تواند شامل استفاده از گونه جدید حیوان یا تغییر یک گونه قبلی با گونه جدید باشد؛ مثلاً، در طرح‌نامه مصوب، استفاده از موش بزرگ آزمایشگاهی تصویب شده بود و اکنون درخواست افزودن گونه حیوان «خرگوش» نیز به مطالعه مطرح شده است.
- تغییر در تیمار اصلی پژوهش به این صورت که ماهیت تیمار عوض شود؛ مثلاً، در طرح‌نامه مصوب، هدف بررسی اثر تیمار استامینوفن بر حیوانات بوده و اکنون درخواست می‌شود که بدون تغییر در سایر ابعاد پژوهش صرفاً نوع تیمار به «ویتامین C» تغییر یابد.
- چنانچه تیمار جدید از نوع تیمار قبلی باشد، این تغییر در زمره تغییرات «عمده» طبقه‌بندی می‌گردد. به عنوان نمونه، در مثال فوق، اگر داروی استامینوفن به داروی مورفین تغییر داده شود، با توجه به اینکه هر دو دارو از نوع داروهای ضد درد می‌باشند، این تغییر «اساسی» محسوب نمی‌شود.

پیوست پنجم: فرم درخواست بررسی اخلاقی استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در دوره‌های آموزشی

از مدرسان محترم درخواست می‌شود، پیش از تکمیل فرم حاضر، مفاد «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی» و «راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات، روی حیوانات آزمایشگاهی» مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (دست‌یافتنی در <http://ethics.research.ac.ir>) را مطالعه و فرم را بر اساس توضیحات و تعاریف ارائه شده در این اسناد، تکمیل نمایند. فرایند بررسی اخلاقی استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در دوره‌های آموزشی در «نمودار شماره ۱» نشان داده شده است.

* لطفاً، حتی در صورتی که پاسخ شما به هر کدام از سؤالات «منفی» است، حتماً، پاسخ منفی نیز درج شود.

در غیر این صورت، عدم پاسخ به سؤال برای کمیته/کارگروه بدین مفهوم است که سؤال مذکور دیده نشده و فرم برای بررسی مجدد، به شما بازگردانده خواهد شد.

جدول شماره ۱: ارزیابی روش‌های جایگزین
در حال حاضر، تقریباً برای همه اقدامات آموزشی، روش‌های جایگزین وجود دارد به طوری که نیازمند استفاده از حیوانات زنده و سالم نبوده و این روش‌ها در معتبرترین مراکز علمی دنیا نیز استفاده می‌شوند. لطفاً چنانچه هنوز به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در این دوره آموزشی نیاز دارید، دلیل آن را ذکر کنید:

جدول شماره ۲: شناسنامه دوره آموزشی	
عنوان دوره آموزشی (فارسی):	
نوع دوره آموزشی: کلاس درسی ☐ کارگاه ☐ دوره کوتاه مدت ☐	
تعداد واحد عملی (مربوط به کلاس‌های درسی):	آیا نخستین بار است که برای این دوره درخواست بررسی ارائه می‌شود؟ بله ☐ خیر ☐
در صورتی که قبلاً برای برگزاری این دوره مصوبه کارگروه/کمیته اخلاق را دریافت کرده‌اید:	
۱. تغییرات دوره فعلی با دوره قبلی (در صورت عدم تغییر، لطفاً نوشته شود: «عدم تغییر»):	
۲. نام دوره قبلی (مصوب کارگروه/کمیته اخلاق):	
۳. کد اخلاق قبلی:	
۴. مجموع امتیاز کسب شده از نظرسنجی دانشجویان (آخرین دوره‌ای که برگزار شده است):	
تاریخ تقریبی شروع دوره:	مدت دوره (روز):
مکان برگزاری دوره:	مکان نگهداری از حیوانات:
تاریخ ارسال فرم درخواست:	

جدول شماره ۳: مشخصات مدرس مسئول دوره ^۱		
نام و نام خانوادگی:	رتبه علمی:	
رشته تحصیلی:	آخرین مدرک تحصیلی:	
دانشگاه محل خدمت:	دانشکده/مرکز تحقیقاتی:	گروه:
تلفن:	تلفن تماس اضطراری در ساعات غیرکاری (الزامی):	
ایمیل:		
آیا مدرس اصلی دوره، «مجاز کار با حیوانات آزمایشگاهی» را از کارگروه/کمیته اخلاق معتبر و مورد تأیید کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی دریافت کرده است؟ بله ☐ خیر ☐		

۱. مدرس مسئول، فردی معین است که از دید کارگروه/کمیته اخلاق، مسئولیت طراحی، هدایت، انجام پروژه و رعایت استانداردها و راهنماهای اخلاقی در آن را به عهده دارد و با ثبت درخواست مجوز اجرای پروژه، مسئولیت اجرای آن را در تعامل با کارگروه/کمیته اخلاق می‌پذیرد. هر گاه مدرسان اصلی چند نفر باشند، حتی در فرض تساوی حقوق، کماکان باید یک نفر شخص حقیقی از میان آنان، به عنوان «مدرس مسئول» پروژه در درخواست ارائه شده به کارگروه/کمیته اخلاق، تعیین و معرفی شود. این مدرس صرفاً مسئولیت اخلاقی اجرای پروژه، براساس مفاد راهنمای حاضر را بر عهده دارد. در پروژه‌های دارای چند مدرس اصلی، انتخاب یک نفر به عنوان «مدرس مسئول» هیچ گونه تأثیری در تغییر حقوق مادی و معنوی مدرسان و سایر افراد ذی‌ربط ایجاد نمی‌کند؛ مگر اینکه ایشان، به صورت مستند و به صورت قانونی، در بین خود، به نحوی دیگر، توافق کرده باشند.

- در صورتی که پاسخ سؤال فوق، مثبت است، لطفاً رونوشت مجوز را پیوست کنید. پیوست شماره - در صورتی که پاسخ منفی است، لطفاً یک نمونه فرم درخواست مجوز را تکمیل و همراه فرم حاضر، به کارگروه/ کمیته اخلاق ارسال نمایید.	
لطفاً، تجربیات قبلی خود را درباره موضوعات تدریس در دوره آموزشی حاضر، ذکر کنید (چنانچه متقاضی تدریس کارگاه کار با حیوانات آزمایشگاهی هستید، لازم است تا تجربیات خود را درباره کار با حیوانات آزمایشگاهی و تدریس موضوع در کارگاه‌ها و کلاس‌های درس بنویسید).	
در کدام یک از موضوعات تدریس در دوره حاضر، مجری طرح از همکاری مدرسان دیگر استفاده می‌کند (می‌توانید به تعداد ردیف‌ها اضافه نمایید)؟	
موضوع:	نام کامل مدرس: تخصص مدرس:
موضوع:	نام کامل مدرس: تخصص مدرس:

جدول شماره ۴: مشخصات سایر مدرسان علمی و همکاران دوره که با حیوانات کار می‌کنند لطفاً، به تعداد سایر مدرسان/ همکاران دوره، جدول شماره ۴ را کپی و تکمیل فرمایید.	
نام و نام خانوادگی:	رتبه علمی:
رشته تحصیلی:	آخرین مدرک تحصیلی:
دانشگاه محل خدمت:	دانشکده/ مرکز تحقیقاتی و گروه:
مسئولیت (مدرس یا همکار):	وظیفه محول شده در طی دوره:
تلفن:	ایمیل:
آیا مجوز کار با حیوانات آزمایشگاهی را از کارگروه/ کمیته اخلاق معتبر و مورد تأیید کارگروه وزارت اخلاق در پژوهش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی دریافت کرده‌اید؟ ☐ بله ☐ خیر	
- در صورتی که پاسخ سؤال فوق، مثبت است، لطفاً، رونوشت مجوز را پیوست نمایید. پیوست شماره - در صورتی که پاسخ منفی است، لطفاً، یک نمونه فرم درخواست مجوز را تکمیل و همراه فرم حاضر، به کارگروه/ کمیته اخلاق ارسال کنید.	
لطفاً، تجربیات قبلی خود را که مرتبط با وظایف محول شده به شما در دوره آموزشی حاضر است، ذکر کنید (مثلاً، اگر لازم است در طی دوره، به گاوآژ موش بزرگ آزمایشگاهی اقدام کنید، لطفاً تجربیات خود را درباره گاوآژ این حیوان بنویسید).	

جدول شماره ۵: سلامتی و ایمنی افراد دخیل در دوره (شرکت‌کنندگان، برگزارکنندگان و سایر افراد) در صورت لزوم، لطفاً تعداد ردیف‌های جدول را افزایش دهید.			
سطح ایمنی زیستی ^۱ مورد نیاز دوره پیشنهادی (حسب اعداد ۱ تا ۴ بر اساس پیوست مربوط به ایمنی زیستی)			
آیا محل مورد نظر برای تدریس، امکانات متناسب با سطح ایمنی زیستی فوق‌الذکر را دارد؟ ☐ بله ☐ خیر			
موارد خطرناک احتمالی	بله / خیر	اگر پاسخ «بله» است، خطرات را توضیح دهید.	اقدامات محافظتی مورد نیاز را برای حفاظت کارکنان و حیوانات توضیح دهید.

عوامل خطرناک بیولوژیک مثال:	بلی	گازگرفته شدن شرکت کنندگان توسط موش های آزمایشگاهی و ابتلا به بیماری های مشترک انسان و حیوان	- تهیه حیوانات سالم از تولیدکننده معتبر؛ آموزش روش های مقیدکردن صحیح و کارکردن اصولی با حیوانات؛ آموزش نحوه پیشگیری از گازگرفتگی و مدیریت موارد گازگرفتگی (چنانچه گازگرفتگی رخ دهد)؛ فراهم کردن امکانات لازم برای مدیریت گازگرفتگی و پیگیری موارد گازگرفتگی طی چهل روز آینده، تا در صورت بروز بیماری تبادار حتما به پزشک مراجعه و موضوع گازگرفتگی را ذکر کنند.
عوامل خطرناک (بیولوژیک / شیمیایی / فیزیکی)			
رادیوایزوتوپ ها یا اشعه ایکس			
تراتوزن ها یا سرطان زاها			
داروهای کنترل شده			
سایر (نام ببرید):			

جدول شماره ۶: امتیاز اخلاقی دوره لطفاً، با استفاده از فایل راهنما، امتیاز نهایی کسب شده را در این قسمت درج کنید.	
امتیاز	مرحله
	تهیه حیوانات
	انتقال و نگهداری
	آماده سازی برای کار
	کار، روی حیوانات
	پایان کار با حیوانات
	مجموع امتیازات

به عنوان مدرس مسئول اخلاقی دوره، متعهد می شوم:

۱. هیچ بخش از دوره مذکور (حتی ثبت درخواست تهیه حیوانات)، پیش از اخذ کد از کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی، آغاز نخواهد شد.
۲. همه مراحل برگزاری دوره، با رعایت مفاد «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی» و «راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات، روی حیوانات آزمایشگاهی» وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سایر آیین نامه ها و مقررات ذی ربط انجام خواهد شد.

۳. هر گونه تغییر در درخواست حاضر، روش اجرای دوره یا افراد دخیل در آن، در هر مرحله‌ای از کار، لازم است با تکمیل فرم «درخواست تغییر در طرح‌نامه حیوانات آزمایشگاهی (طرح‌نامه مصوب کارگروه/کمیته اخلاق در پژوهش)»، به اطلاع کارگروه/کمیته اخلاق تصویب‌کننده دوره برسد و مجوز دریافت کند.

۴. در صورت نیاز به افزایش تعداد حیوانات مورد استفاده (مثلاً به دلیل افزایش تعداد مرگ/یا یوتانزی حیوانات، بیش از مقدار پیش‌بینی شده در این درخواست)، موضوع به اطلاع کارگروه/کمیته اخلاق تصویب‌کننده دوره رسیده و در صورت تأیید کمیته/کارگروه ذی‌ربط، تعداد حیوانات افزایش خواهد یافت.

۵. وقوع هر گونه عارضه یا حادثه برای شرکت‌کنندگان و سایر افرادی که در فرایند برگزاری دوره دخیل هستند، توسط مدرس مسئول دوره، ثبت و پیگیری و درمان‌های مقتضی برای آن‌ها انجام می‌شود.

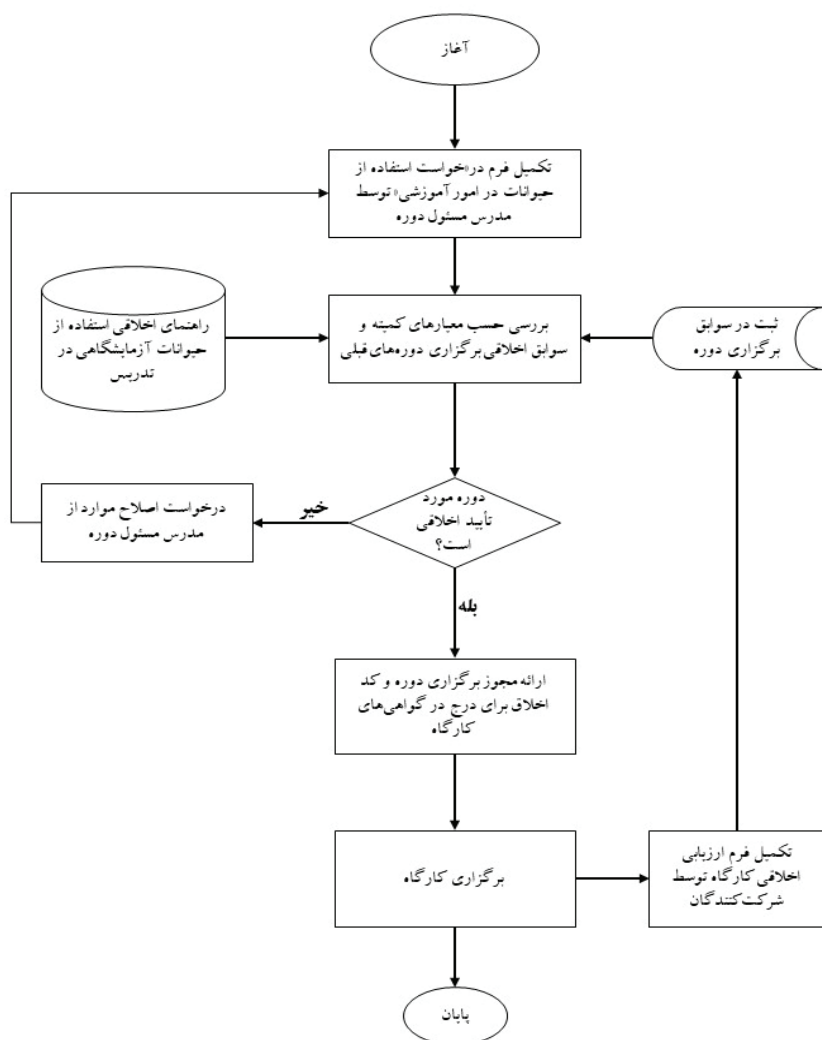
۶. همه افراد دخیل در کار با حیوانات آزمایشگاهی در هنگام تدریس دوره، دارای دانش و مهارت‌های لازم برای کار با این حیوانات می‌باشند.

۷. هر چند مدرس مسئول دوره، در مورد پایش رفاه حیوانات مورد استفاده در مقابل کارگروه/کمیته اخلاق مسئول است لیکن این موضوع موجب سلب مسئولیت از سایر مدرسان یا همکاران طرح نمی‌شود.

۸. پس از تصویب دوره حاضر در کارگروه/کمیته اخلاق، نمایندگان این کمیته/کارگروه می‌توانند حضوری یا غیرحضوری (به صورت درخواست مستندات) و با تکمیل فرم نظارت اخلاقی دوره توسط شرکت‌کنندگان، بر انجام دوره نظارت داشته باشند.

۹. همه اطلاعات ارائه‌شده در این فرم، صحت داشته و اسامی تمامی افرادی که در برگزاری این دوره همکاری دارند، در آن ذکر شده است.

اینجانب، به عنوان مدرس مسئول اخلاقی دوره حاضر، با موارد فوق موافقم. نام و نام خانوادگی: تاریخ: امضا:		
لطفاً سایر مدرسین یا همکاران دوره در صورت موافقت با مفاد فوق و محتوای فرم حاضر، ردیف‌های ذیل را تکمیل فرمایند. در صورت لزوم لطفاً تعداد ردیف‌های جدول را افزایش دهید.		
نام و نام خانوادگی:	تاریخ:	امضا:
نام و نام خانوادگی:	تاریخ:	امضا:



نمودار شماره ۱: فرایند بررسی اخلاقی استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در دوره‌های آموزشی

پیوست ششم: فرم درخواست مجوز کار با حیوانات آزمایشگاهی

همه افرادی که در طرح‌نامه‌های حیوانات آزمایشگاهی مصوب کارگروه/کمیته اخلاق، به عنوان مجری یا همکار مشارکت داشته و تمامی افرادی که به هر نحو در تکثیر، پرورش، نگهداری یا استفاده از حیوانات آزمایشگاهی نقش دارند، لازم است تا دارای مجوز کار با حیوانات آزمایشگاهی باشند. مدت اعتبار مجوز

مذکور، پنج سال است و با استفاده از آن، می‌توان در پروژه‌های متعدد فعالیت داشت. از پژوهشگران محترم درخواست می‌شود تا پیش از تکمیل فرم حاضر، مفاد «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی» و «راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات، روی حیوانات آزمایشگاهی» مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی را مطالعه نموده و فرم حاضر را بر اساس توضیحات و تعاریف ارائه‌شده در این اسناد، تکمیل نمایند.

این قسمت فقط توسط کارگروه/کمیته اخلاق ذی‌ربط تکمیل شود.		
☐ پذیرش بدون نیاز به گذراندن دوره آموزشی.		
☐ پذیرش به شرط گذراندن دوره آموزشی (مجاز به استفاده از حیوانات فقط تحت نظارت مستقیم افراد مجرب، تا زمانی که دوره آموزشی گذرانده شود).		
نام و نام خانوادگی مسئول:	امضا:	تاریخ:

جدول شماره ۱: مشخصات متقاضی	
لطفاً جدول کپی نشود. لازم است تا برای هر نفر، یک فرم جداگانه تکمیل شود.	
نام و نام خانوادگی:	وضعیت فعلی (تحصیلی/شغلی):
رشته تحصیلی:	آخرین مدرک تحصیلی:
دانشکده/مرکز تحقیقاتی فعلی محل خدمت/تحصیل:	
تلفن:	ایمیل:
آیا طی دو سال اخیر در کارگاه آموزشی یا دوره آموزشی مورد تأیید دانشگاه مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی، شرکت کرده‌اید؟ بله (لطفاً مدرک مربوطه را به این تقاضانامه پیوست کنید) ☐ خیر ☐	
در صورتی که پاسخ شما به سؤال فوق «خیر» است: - برای چه تاریخی و در کدام کارگاه یا دوره آموزشی «آنی» ثبت‌نام کرده‌اید؟ - تا زمان شرکت در کارگاه یا دوره آموزشی مربوطه، تحت نظارت چه فردی با حیوانات آزمایشگاهی کار می‌کنید؟	
آیا در حال حاضر یا در گذشته، در تحقیقات مرتبط با حیوانات آزمایشگاهی فعالیت داشته‌اید؟ بله ☐ خیر ☐	
در صورتی که پاسخ شما به سؤال فوق «بله» است: - نام مرکزی (مراکز) که در آن فعالیت داشته‌اید: - مدت زمان کلی کار با حیوانات آزمایشگاهی: - روش‌های مرتبط با حیوانات که در آن‌ها مهارت دارید (نظیر تکثیر، نگهداری، مقیدکردن، تزریقات، گاوآژ، بیهوشی، جراحی و نظایر آن‌ها): - گونه‌های حیوانی که با آن‌ها کار کرده‌اید:	

آیا در پنج سال اخیر، سابقه بد رفتاری با حیوانات داشته‌اید؟ بله ☐ خیر ☐
در صورت دادن پاسخ «بله» به سؤال فوق، لطفاً آن را توضیح دهید:

اینجانب به عنوان متقاضی دریافت مجوز کار با حیوانات آزمایشگاهی:

۱. صحت مندرجات فرم حاضر را تأیید می‌کنم و گواهی می‌دهم که «راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی» و «راهنمای اخلاقی تعیین شدت مداخلات، روی حیوانات آزمایشگاهی» مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی (دست‌یافتنی در: <http://ethics.research.ac.ir>) را مطالعه کرده و از مندرجات آن آگاهی کامل دارم.
۲. مطلع هستم که اعتبار مجوز حاضر، به مدت پنج سال از تاریخ صدور بوده و به شرط التزام کامل به معیارهای اخلاقی مربوط به نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی است. برای استمرار این مجوز، لازم است تا پیش از انقضای آن، برای درخواست تجدید مجوز اقدام نمایم.

نام و نام خانوادگی:	امضا:	تاریخ:

لطفاً نسخه تکمیل شده فرم را به کارگروه/کمیته اخلاق ذی ربط ارائه دهید.

راهنمای استاندارد تراکم نگهداری حیوانات آزمایشگاهی

منبع: سامانه ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی
سال دسترسی: ۱۴۰۰



نکات کلی

- در مورد ابعاد قفس باید توجه داشت که حیوانات جوان که به حرکت قادر هستند، به فضای بیشتری نسبت به همین حیوانات در مرحله بلوغ نیاز دارند.
- در همه جداول زیر منظور از «ارتفاع قفس» فاصله عمودی بین کف تا سقف قفس است و این ارتفاع باید در بیش از ۵۰ درصد مساحت کف قفس وجود داشته باشد.
- هنگام طراحی تحقیق و پیش از آغاز کار با حیوانات، برای اطمینان از وجود فضای کافی در مدت زمان مطالعه، باید رشد حیوانات در طی مطالعه و نیاز آنها به فضای بیشتر نیز در نظر گرفته شود.
- در ادامه، ابعاد استاندارد قفس‌ها و تعداد مجاز حیوانات حسب نوع استفاده از آنها و نیز وزن بدن (متناظر با سن حیوان) حسب منبع (۱) آورده شده است.

موش کوچک آزمایشگاهی (موش سوری)

جدول ۱. موش سوری: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری^۱

حداقل ارتفاع قفس (cm)	مساحت کف قفس به ازای هر حیوان (cm ^۲)	حداقل سایز قفس (cm ^۲)	وزن بدن (g)	
۱۲	۶۰	۳۳۰	حداکثر تا ۲۰	حیوانات مورد نگهداری ^۱ و حیوانات مورد استفاده در امور علمی
۱۲	۷۰	۳۳۰	بین ۲۰ تا ۲۵	
۱۲	۸۰	۳۳۰	بین ۲۵ تا ۳۰	
۱۲	۱۰۰	۳۳۰	بیش از ۳۰	
۱۲		۳۳۰		در حیوانات مورد استفاده برای تکثیر ^۲
		۳۳۰		
۱۲		برای یک جفت حیوان نر و ماده ^۳ (هم‌خون ^۲ / غیرهم‌خون ^۵) یا یک حیوان نر و دو حیوان ماده ^۶ (هم‌خون). به ازای اضافه شدن هر حیوان ماده، همراه فرزندان باید ۱۸۰ cm ^۲ به سایز قفس اضافه گردد.		

۱. Stock: منظور حیواناتی است که صرفاً در مرحله نگهداری بوده و هنوز وارد مرحله استفاده در امور علمی نشده‌اند. باید توجه داشت، در برخی متون به سویه‌های غیرهم‌خون (outbred)، استوک (stock) گفته می‌شود.

2. Breeding

3. Monogamous pair

4. inbred

5. outbred

6. Trio

۱۲	۴۰	۹۵۰	کمتر از ۲۰	حیوانات مورد نگهداری در مرکز پرورش حیوانات* با قفس سایز 950 cm^2
۱۲	۳۰	۱۵۰۰	کمتر از ۲۰	حیوانات مورد نگهداری در محل پرورش حیوانات* با قفس سایز 1500 cm^2

* موش‌های سوری پس از شیر گرفته شدن می‌توانند به مدت کوتاهی در گروه‌های با تراکم بالا^۱ به شرط تأمین قفس‌های بزرگ‌تر با بستر کافی و مناسب نگهداری شوند. قابل توجه اینکه، این شرایط نگهداری نباید به کاهش رفاه حیوانات از جمله افزایش پرخاشگری، مرگ یا ابتلا به بیماری‌ها، رفتارهای تکراری و بی‌هدف^۲ و دیگر اختلالات رفتاری، کاهش وزن، یا پاسخ‌های رفتاری و فیزیولوژیکی نشانه استرس منجر گردد.

موش بزرگ آزمایشگاهی (رت)

جدول ۲. موش بزرگ آزمایشگاهی (رت): حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری

حداقل ارتفاع قفس (cm)	مساحت کف قفس به ازای هر حیوان (cm^2)	حداقل سایز قفس (cm^2)	وزن بدن (g)	
۱۸	۲۰۰	۸۰۰	حداکثر تا ۲۰۰	حیوانات مورد نگهداری و حیوانات مورد استفاده در امور علمی*
۱۸	۲۵۰	۸۰۰	بین ۲۰۰ تا ۳۰۰	
۱۸	۳۵۰	۸۰۰	بین ۳۰۰ تا ۴۰۰	
۱۸	۴۵۰	۸۰۰	بین ۴۰۰ تا ۶۰۰	
۱۸	۶۰۰	۱۵۰۰	بیش از ۶۰۰	
۱۸		۸۰۰ برای مادر و فرزندان. به ازای اضافه شدن دائمی هر حیوان بالغ باید 400 cm^2 به سایز قفس اضافه گردد.		در حیوانات مورد استفاده برای تکثیر
۱۸	۱۰۰	۱۵۰۰	حداکثر تا ۵۰	حیوانات مورد نگهداری در مرکز پرورش حیوانات** با قفس سایز 1500 cm^2
۱۸	۱۲۵	۱۵۰۰	بین ۵۰ تا ۱۰۰	
۱۸	۱۵۰	۱۵۰۰	بین ۱۰۰ تا ۱۵۰	
۱۸	۱۷۵	۱۵۰۰	بین ۱۵۰ تا ۲۰۰	

1. Higher stocking densities

2. Stereotypies

۱۸	۱۰۰	۲۵۰۰	حداکثر تا ۱۰۰	حیوانات مورد نگهداری در مرکز پرورش حیوانات** با قفس سایز cm^2 ۲۵۰۰
۱۸	۱۲۵	۲۵۰۰	بین ۱۰۰ تا ۱۵۰	
۱۸	۱۵۰	۲۵۰۰	بین ۱۵۰ تا ۲۰۰	

* در مطالعاتی که به مدت عمر حیوان، زمان، سپری می‌شود، باید قفس‌هایی با سایز مناسب برای حفظ ارتباط اجتماعی حیوانات فراهم گردد. از آنجایی که پیش‌بینی تراکم حیوانات مورد نگهداری که در مراحل پایانی این نوع مطالعات زنده مانده‌اند، مشکل است، در نتیجه ندرتاً ممکن است، فضای مجاز به ازای هر حیوان کمتر از مقادیر ارائه شده در جدول فوق شود. در چنین مواردی اولویت با حفظ ساختار و شرایط اجتماعی پایدار حیوانات است (و نه تنظیم مجدد فضا به ازای هر حیوان که ممکن است، به برهم خوردن ساختار گروهی منجر شود). ** موش‌های بزرگ آزمایشگاهی پس از شیر گرفته شدن می‌توانند به مدت کوتاهی در گروه‌های با تراکم بالا به شرط تأمین قفس‌های بزرگ‌تر با بستر کافی و مناسب نگهداری شوند. قابل توجه اینکه، این شرایط نگهداری نباید به کاهش رفاه حیوانات از جمله افزایش پرخاشگری، مرگ یا ابتلا به بیماری‌ها، رفتارهای تکراری و بی‌هدف، یا دیگر اختلالات رفتاری، کاهش وزن یا پاسخ‌های رفتاری و فیزیولوژیکی نشانه استرس منجر گردد.

جریل

جدول ۳. جریل^۲: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری

وزن بدن (g)	حداقل سایز قفس (cm^2)	مساحت کف قفس به ازای هر حیوان (cm^2)	حداقل ارتفاع قفس (cm)
حداکثر تا ۴۰	۱۲۰۰	۱۵۰	۱۸
بیش از ۴۰	۱۲۰۰	۲۵۰	۱۸
	۱۲۰۰		۱۸

در حیوانات مورد نگهداری و حیوانات مورد استفاده در امور علمی

در حیوانات مورد استفاده برای تکثیر

برای یک جفت حیوان نر و ماده یا یک حیوان نر و دو حیوان ماده با فرزندان

همستر

جدول ۴. همستر: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری

وزن بدن (g)	حداقل سایز قفس (cm^2)	مساحت کف قفس به ازای هر حیوان (cm^2)	حداقل ارتفاع قفس (cm)
حداکثر تا ۶۰	۸۰۰	۱۵۰	۱۴
بین ۶۰ تا ۱۰۰	۸۰۰	۲۰۰	۱۴
بیش از ۱۰۰	۸۰۰	۲۵۰	۱۴

در حیوانات مورد نگهداری و حیوانات مورد استفاده در امور علمی

1. Lifetime studies

2. Gerbils

۱۴		۸۰۰ برای مادر یا یک جفت حیوان نر و ماده به همراه فرزندان		در حیوانات مورد استفاده برای تکثیر
۱۴	۱۰۰	۱۵۰۰	کمتر از ۶۰	حیوانات مورد نگهداری در مرکز پرورش حیوانات*

* همسترها پس از شیر گرفته شدن می توانند به مدت کوتاهی در گروه های با تراکم بالا به شرط تأمین قفس های بزرگ تر با بستر کافی و مناسب نگهداری شوند. قابل توجه اینکه، این شرایط نگهداری نباید به کاهش رفاه حیوانات از جمله افزایش پرخاشگری، مرگ یا ابتلا به بیماری ها، رفتارهای تکراری و بی هدف یا دیگر اختلالات رفتاری، کاهش وزن یا پاسخ های رفتاری و فیزیولوژیکی نشانه استرس منجر گردد.

خوکچه هندی

جدول ۵. خوکچه هندی: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری

وزن بدن (g)	حداقل سائز قفس (cm ^۲)	مساحت کف قفس به ازای هر حیوان (cm ^۲)	حداقل ارتفاع قفس (cm)
حداکثر تا ۲۰۰	۱۸۰۰	۲۰۰	۲۳
بین ۲۰۰ تا ۳۰۰	۱۸۰۰	۳۵۰	۲۳
بین ۳۰۰ تا ۴۵۰	۱۸۰۰	۵۰۰	۲۳
بین ۴۵۰ تا ۷۰۰	۲۵۰۰	۷۰۰	۲۳
بیش از ۷۰۰	۲۵۰۰	۹۰۰	۲۳
در حیوانات مورد نگهداری و حیوانات مورد استفاده در امور علمی*			
در حیوانات مورد استفاده برای تکثیر	۲۵۰۰ برای یک جفت حیوان نر و ماده به همراه فرزندان. به ازای اضافه شدن هر حیوان ماده برای جفت گیری ۱۰۰۰ cm ^۲ به سائز قفس اضافه گردد.		۲۳

خرگوش

جدول ۶. ۱. خرگوش با محدوده سنی بیش از ۱۰ هفته: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری

وزن نهایی بدن (kg)	حداقل مساحت کف قفس برای یک یا دو حیوان سازگار از نظر اجتماعی (cm ^۲)	حداقل ارتفاع قفس (cm)
کمتر از ۳	۳۵۰۰	۴۵
بین ۳ تا ۵	۴۲۰۰	۴۵
بیش از ۵	۵۴۰۰	۶۰

جدول فوق می‌تواند برای قفس‌های با سقف^۱ و بدون سقف (فضای نگهداری روی زمین)^۲ مورد استفاده قرار گیرد. در قفس‌های با سقف باید یک جایگاه مرتفع نیز مد نظر قرار گیرد (جدول ۶.۴). فضای نگهداری، روی زمین باید شامل ساختارهایی باشد که فضای قفس را تقسیم کرده و به حیوانات امکان برقراری یا اجتناب از ارتباط اجتماعی را بدهد. به ازای اضافه شدن خرگوش سوم، چهارم، پنجم و ششم باید 3000 cm^2 به ازای هر خرگوش به مساحت کف قفس اضافه شود. در صورت اضافه شدن بیشتر از شش خرگوش باید 2500 cm^2 به ازای هر خرگوش به مساحت کف اضافه گردد.

جدول ۶.۲. خرگوش ماده، همراه فرزندان: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری

وزن خرگوش ماده (kg)	حداقل سایز قفس (cm^2)	مساحت اضافه برای آشیانه فرزندان خرگوش (cm^2)	حداقل ارتفاع قفس (cm)
کمتر از ۳	۳۵۰۰	۱۰۰۰	۴۵
بین ۳ تا ۵	۴۲۰۰	۱۲۰۰	۴۵
بیش از ۵	۵۴۰۰	۱۴۰۰	۶۰

حداقل سه یا چهار روز قبل از زایمان، باید یک محفظه یا یک آشیانه برای لانه‌سازی برای خرگوش‌های ماده فراهم گردد. ترجیحاً آشیانه باید خارج از قفس باشد. همین‌طور پوشال یا مواد لانه‌سازی دیگر نیز باید تهیه شود. قفس باید به صورتی طراحی گردد که پس از اینکه فرزندان بزرگ شده و آشیانه را ترک کردند، خرگوش ماده بتواند به محلی جدا از فرزندان یا جایگاه مرتفع به دور از فرزندان خود، رفت‌وآمد داشته باشد. فرزندان^۳ پس از شیر گرفته شدن باید تا حد امکان در قفسی که به دنیا آمده‌اند، در کنار یکدیگر نگهداری شوند. حداکثر هشت فرزند می‌توانند از زمان از شیر گرفته شدن تا سن ۷ هفتگی در قفسی که در آن به دنیا آمده‌اند و پنج فرزند می‌توانند از سن ۸ تا ۱۰ هفتگی در حداقل مساحت کف قفس نگهداری شوند.

جدول ۶.۳. خرگوش با محدوده سنی کمتر از ۱۰ هفته: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری هر حیوان

سن	حداقل سایز قفس (cm^2)	حداقل مساحت کف قفس به ازای هر حیوان (cm^2)	حداقل ارتفاع قفس (cm)
از زمان از شیر گرفته شدن تا ۷ هفتگی	۴۰۰۰	۸۰۰	۴۰
از ۷ تا ۱۰ هفتگی	۴۰۰۰	۱۲۰۰	۴۰

1. Cage

2. Pens

3. Littermates

جدول فوق می تواند برای قفس های با سقف یا فضای نگهداری، روی زمین استفاده شود. فضای کف زمین باید شامل ساختارهایی باشد که فضا را تقسیم کرده و به حیوانات امکان برقراری یا اجتناب از ارتباط اجتماعی را بدهد. پس از شیر گرفته شدن، فرزندان باید تا حد امکان در قفسی که در آن به دنیا آمده اند، نگهداری شوند.

جدول ۴.۶. خرگوش: مناسب ترین ابعاد (ابعاد اپتیمم) برای جایگاه مرتفع در قفس هایی که ابعاد آن ها در جدول ۱.۶. نشان داده شده است.

سن بر حسب هفته	وزن نهایی بدن (kg)	مناسب ترین سایز ناحیه مرتفع (cm × cm)	مناسب ترین ارتفاع از کف قفس (cm)
بیش از ۱۰	کمتر از ۳	۵۵ × ۲۵	۲۵
	بین ۳ تا ۵	۵۵ × ۳۰	۲۵
	بیش از ۵	۶۰ × ۳۵	۳۰

اگر شواهد علمی و دامپزشکی مبنی بر عدم استفاده از ناحیه مرتفع وجود داشته باشد، در این صورت به ازای یک خرگوش، مساحت کف قفس باید ۳۳٪ بیشتر در نظر گرفته شده و در صورت نگهداری از دو خرگوش در این فضا باید مقدار مساحت کف ۶۶٪ بیشتر باشد تا فعالیت های حرکتی خرگوش را تسهیل نموده و همین طور امکان فرار از حیوان غالب را فراهم سازد.

در صورت استفاده از جایگاه مرتفع برای خرگوش های با سن کمتر از ۱۰ هفته، مناسب ترین سایز جایگاه مرتفع ۵۵ × ۲۵ cm بوده و ارتفاع آن از کف باید به گونه ای باشد که حیوان بتواند از آن استفاده نماید.

گربه

جدول ۷. گربه: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری^۱

ارتفاع (m)	مساحت طبقات دیواری ^۱ (m ^۲)	مساحت کف قفس* (m ^۲)	
۲	۰/۵	۱/۵	حداقل مقدار برای یک حیوان بالغ
-	۰/۲۵	۰/۷۵	به ازای اضافه شدن هر حیوان

* مساحت کف قفس بدون طبقات دیواری

حداقل فضایی که در آن یک گربه مادر^۱ به همراه فرزندانش می‌تواند نگهداری شود، همان فضای یک گربه به تنهایی است که باید به تدریج افزایش یابد به طوری که در سن چهار ماهگی، فرزندان در فضایی مطابق با فضای مورد نیاز برای حیوانات بالغ که در بالا ذکر شده است، نگهداری شوند. سن طبیعی برای از شیر گرفته شدن بچه‌گربه‌ها ۷ تا ۹ هفته‌گی است.

گربه‌ها به هیچ عنوان نباید مجبور شوند که تمامی عمر خود را در فضای بیرون بگذرانند و همیشه باید به یک فضای محصور (پناهگاه) با حفظ تمامی استانداردها شامل حداقل ابعاد که در این دستورالعمل به تفصیل بیان شده است، دسترسی داشته باشند.

محل قراردادی ظروف تغذیه و جمع‌آوری فضولات^۲ حداقل باید ۰/۵ متر از هم فاصله داشته و نباید محل این دو ظرف با هم عوض شود.

محدودیت در فضای نگهداری که کمتر از حداقل مواردی باشد که در بالا توضیح داده شده است؛ مثلاً نگهداری در یک قفس متابولیک یا هر نوع جایگاه مشابه برای اهداف علمی ممکن است، به شدت رفاه حیوان را تحت تأثیر قرار دهد. چنین محدودیتی باید در حداقل زمان و تا حد امکان در فضایی مشابه آنچه باشد که در بالا شرح داده شده است و نباید کمتر از فضای مورد نیاز یک گربه برای حرکات کششی کامل به صورت عمودی و افقی، دراز کشیدن و چرخیدن او باشد.

سگ‌ها

دستورالعمل‌های زیر برای ارائه شرایط صحیح نگهداری سگ‌ها به صورت اجتماعی و همین‌طور تأمین غنی‌سازی محیطی مناسب عنوان شده است. به طور کلی تلاش بر آن است که هم از طریق افزایش فضای در دسترس و هم افزایش فرصت‌های اجتماعی شدن، سگ‌ها در گروه‌های بزرگ‌تر و سازگار (از نظر اجتماعی) نگهداری شوند.

سگ‌ها به هیچ عنوان نباید مجبور شوند که تمامی عمر خود را در فضای بیرون بگذرانند و همیشه باید به یک فضای محصور (پناهگاه)^۳ با حفظ تمامی استانداردهای ساخت و کنترل محیطی - که در این دستورالعمل به تفصیل بیان شده است - دسترسی داشته باشند. ابعاد پناهگاه نباید کمتر از ۵۰٪ حداقل فضای در دسترس حیوانات - که در جدول ۸ ارائه شده است - باشد.

فضای مجاز ارائه شده در زیر بر اساس ساینز سگ نژاد بیگل^۴ ارائه شده است لذا باید توجه داشت که ممکن

1. Queen

2. Litter trays

3. Internal enclosure

4. Beagles

است، برای نژادهای با سایز بزرگتر مانند سنت برنارد^۱ و سگ تازی ایرلندی^۲ فضای بیشتری مورد نیاز باشد. برای دیگر نژادها به جز بیگل، فضای مجاز باید با مشورت دامپزشک و افراد ذی صلاح تعیین گردد.

جدول ۸. سگ: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری هر حیوان

وزن بدن (kg)	حداقل سایز قفس (m ^۲)	مساحت کف قفس به ازای یک یا دو حیوان (m ^۲)	به ازای اضافه شدن هر حیوان جدید، مقدار مساحت زیر را به مساحت قبلی اضافه نمایید (m ^۲)	حداقل ارتفاع قفس (m)
حداکثر تا ۲۰	۴	۴	۲	۲
بیشتر از ۲۰	۴	۸	۴	۲

در مورد حیواناتی که به دلایل علمی لازم است تا به صورت جداگانه نگهداری شوند، ممکن است، به هر کدام، فضایی نصف مقدار بیان شده در جدول بالا (دو متر مربع برای یک سگ زیر ۲۰ kg و چهار متر مربع برای یک سگ با وزن بیشتر از ۲۰ kg) اختصاص داده شود. مدت زمان محدود شدن سگ‌ها به این روش باید کمترین میزان ممکن بوده و در هر حالتی نباید از چهار ساعت بیشتر شود. این بند مشوق نگهداری سگ‌ها به صورت جفت بوده (به ویژه در مطالعات سم‌شناسی) و در عین حال، امکان نظارت بر غذای مصرفی و مشاهدات پس از مصرف دارو را فراهم می‌نماید.

هر محدودیت فیزیکی و اجتماعی مانند قفس متابولیک یا محدودیت فیزیکی با زنجیر^۳ ممکن است، به شدت رفاه حیوان را به خطر بیندازد. محدود شدن در قفس متابولیک یا هر نوع نگهداری مشابه به دلایل علمی باید تا حد امکان مشابه فضایی باشد که در بالا شرح داده شده است و در عین حال، کمتر از فضای مورد نیاز حیوان برای کشش کامل، دراز کشیدن و چرخیدن نباشد.

سگ مادر^۴ همراه فرزندان^۵ و توله‌های سگ‌ها^۵ حداکثر تا وزن ۷/۵ کیلوگرم

فضای مورد نیاز برای یک سگ مادر، همراه فرزندان^۵ مشابه یک سگ ماده با وزن مشابه است. لانه حیوان^۶ به صورتی باید طراحی شود که سگ مادر بتواند گاهی به دیگر بخش‌ها و به جایگاه مرتفع (به دور از فرزندان خود) برود. زمان نرمال برای از شیر گرفته شدن توله سگ‌ها ۶ تا ۹ هفته است.

1. St Bernards
2. Irish wolfhounds
3. Sling
4. Nursing Bitches
5. Puppies
6. Whelping pen

جدول ۹. سگ: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای حیوانات مورد نگهداری پس از گرفته شدن از شیر

وزن بدن (kg)	حداقل سایز قفس (m^2)	حداقل مساحت کف قفس به ازای یک حیوان (m^2)	حداقل ارتفاع قفس (m)
حداکثر تا ۵	۴	۰/۵	۲
بین ۵ تا ۱۰	۴	۱	۲
بین ۱۰ تا ۱۵	۴	۱/۵	۲
بین ۱۵ تا ۲۰	۴	۲	۲
بیشتر از ۲۰	۸	۴	۲

نخستی‌ها

میمون‌های مارموست^۱ و تامارین^۲

برای میمون‌های مارموست و تامارین، حجم «فضا»ی در دسترس و ارتفاع قفس بسیار مهم‌تر از مساحت کف قفس است که این امر به دلیل طبیعت این گونه‌ها برای زندگی، روی درخت^۳ و پرش عمودی است. حداقل ابعاد و طرح قفس کاملاً به هدف نگهداری حیوانات (تولید مثل، پرورش، آزمایش‌های کوتاه یا بلندمدت) بستگی دارد که امکان تأمین ابزارهای کافی برای غنی‌سازی محیط را فراهم می‌نماید.

جدول ۱۰. مارموست و تامارین: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای حیوانات مورد نگهداری

حداقل ارتفاع قفس (m)**	حداقل حجم به ازای اضافه شدن یک حیوان به سن بیش از ۵ ماه (m^3)	حداقل مساحت کف قفس برای یک* یا دو حیوان، همراه فرزندان حداکثر تا سن ۵ ماهگی (m^2)	
۱/۵	۰/۲	۰/۵	مارموست
۱/۵	۰/۲	۱/۵	تامارین

* این حیوانات فقط تحت شرایط استثنایی باید به صورت تنها نگهداری شوند. برای اطلاعات بیشتر در این مورد به منبع شماره (۱) ذیل بخش

۴-۱ مراجعه شود.

** سقف قفس حداقل باید به فاصله ۱/۸ m از کف باشد.

1. Marmoset
2. Tamarin
3. Arboreal nature

میمون سنجابی^۱

جدول ۱۱. میمون سنجابی: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز نگهداری

حداقل ارتفاع قفس (m)	حداقل حجم به ازای اضافه شدن یک حیوان به سن بیش از ۶ ماه (m ^۳)	حداقل مساحت کف قفس برای یک* یا دو حیوان (m ^۲)
۱/۸	۰/۵	۲

* این حیوانات فقط تحت شرایط استثنایی باید به صورت تنها نگهداری شوند. برای اطلاعات بیشتر در این مورد به منبع شماره (۱) ذیل بخش ۴-۱ مراجعه شود. ترجیحاً میمون‌های سنجابی باید در گروه‌هایی با تعداد ۴ یا بیشتر نگهداری شوند.

ماکاک^۲ و وروت^۳

برای اینکه حیوانات احساس امنیت داشته باشند، طراحی و ابعاد داخلی قفس باید به گونه‌ای باشد که حیوان بتواند حداقل تا بالاتر از خط دید چشم انسان بالا رود؛ بدین وسیله احساس می‌کند که مغلوب نیست و می‌تواند فراتر از حد دسترس و اشراف افراد قرار گیرد. نگهداری حیوانات در گروه‌ها و در قفس‌های بزرگ‌تر از حداقل ابعاد و سایز گروه‌های ارائه شده در جدول زیر مناسب‌تر است.

جدول ۱۲. ماکاک و وروت: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری*

حداقل ارتفاع قفس (m)	حداقل حجم به ازای یک حیوان (m ^۳)	حداقل حجم قفس (m ^۳)	حداقل سایز قفس (m ^۲)	
۱/۸	۱	۳/۶	۲	حیوانات به سن کمتر از سه سال**
۱/۸	۱/۸	۳/۶	۲	حیوانات از سن سه سالگی***
۲	۳/۵			حیواناتی که با هدف تکثیر و تولید مثل نگهداری می‌شوند****

* این حیوانات فقط تحت شرایط استثنایی باید به صورت تنها نگهداری شوند. برای اطلاعات بیشتر در این مورد به منبع شماره (۱) ذیل بخش ۴-۱ مراجعه شود.

** یک قفس با حداقل ابعاد، حداکثر ظرفیت سه حیوان را دارد.

*** یک قفس با حداقل ابعاد، حداکثر ظرفیت دو حیوان را دارد.

**** در کلونی‌های تکثیر، حجم با فضای اضافه برای حیوانات جوان که با مادر خود نگهداری می‌شوند، تا حداکثر سن دو سالگی لازم نیست.

1. Squirrel monkeys
2. Macaque
3. Vervet

حیوانات باید در قفس‌های سرپوشیده نگهداری شوند که دارای شرایط محیطی مناسب با اندازه کافی باشد به طوری که برای همه حیوانات حداقل فضای مجاز ارائه شده در جدول ۱۲ تأمین شده باشد. در بعضی از مناطق اقلیمی، حیوانات مورد نگهداری و همین‌طور حیوانات نگهداری شده برای تکثیر می‌توانند در قفس‌هایی در فضای باز (بیرون) سکونت داده شوند، به شرط اینکه پناهگاه مناسبی برای استفاده در شرایط بد آب و هوایی فراهم شده باشد.

بابون‌ها^۱

برای اینکه حیوانات احساس امنیت داشته باشند، طراحی و ابعاد داخلی قفس باید به گونه‌ای باشد که حیوان بتواند حداقل تا بالاتر از خط دید چشم انسان بالا رود؛ بدین وسیله احساس می‌کند که مغلوب نیست و می‌تواند فراتر از حد دسترس و اشراف افراد قرار گیرد. نگهداری حیوانات در گروه‌ها و در قفس‌های بزرگ‌تر از حداقل ابعاد و سبایز گروهای ارائه شده در جدول ۱۳، مناسب‌تر بوده و تشویق می‌گردد.

جدول ۱۳. بابون: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری*

حداقل ارتفاع قفس (m)	حداقل حجم به ازای یک حیوان (m ^۳)	حداقل حجم قفس (m ^۳)	حداقل سبایز قفس (m ^۲)	
۱/۸	۳	۷/۲	۴	حیوانات به سن کمتر از چهار سال**
۱/۸	۶	۱۲/۶	۷	حیوانات از چهار سه سالگی**
۲	۱۲			حیواناتی که با هدف تکثیر و تولید مثل نگهداری می‌شوند***

* این حیوانات فقط تحت شرایط استثنایی باید به صورت تنها نگهداری شوند. برای اطلاعات بیشتر در این مورد به منبع شماره (۱) ذیل بخش ۴-۱ مراجعه شود.

** یک قفس با حداقل ابعاد، حداکثر ظرفیت دو حیوان را دارد.

*** در کلونی‌های تکثیر، حجم یا فضای اضافه برای حیوانات جوان که با مادر خود نگهداری می‌شوند، تا حداکثر سن دو سالگی لازم نیست.

حیوانات باید در قفس‌های سرپوشیده نگهداری شوند که دارای شرایط محیطی مناسب با اندازه کافی باشد به طوری که برای همه حیوانات حداقل فضای مجاز ارائه شده در جدول ۱۳ تأمین شده باشد. در بعضی از مناطق اقلیمی، حیوانات مورد نگهداری و همین‌طور حیوانات نگهداری شده برای تکثیر می‌توانند در قفس‌هایی در فضای باز (بیرون) سکونت داده شوند، به شرط اینکه پناهگاه مناسبی برای استفاده در شرایط بد آب و هوایی فراهم شده باشد. قفس باید کف سفت یکپارچه‌ای داشته باشد.

جدول ۱۴. گاو: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری به ازای هر حیوان

وزن بدن (kg)	حداقل سایز محل نگهداری (m ^۲)	حداقل مساحت کف به ازای حیوان (متر مربع به ازای هر حیوان)	فضای آخور ^۱ برای تغذیه آزادانه ^۲ گاوهای بدون شاخ ^۳ (متر به ازای هر حیوان)	فضای آخور برای تغذیه کنترل شده ^۴ گاوهای بدون شاخ (متر به ازای هر حیوان)
حداکثر تا ۱۰۰	۲/۵	۲/۳۰	۰/۱۰	۰/۳۰
بین ۱۰۰ تا ۲۰۰	۴/۲۵	۳/۴۰	۰/۱۵	۰/۵۰
بین ۲۰۰ تا ۴۰۰	۶	۴/۸۰	۰/۱۸	۰/۶۰
بین ۴۰۰ تا ۶۰۰	۹	۷/۵۰	۰/۲۱	۰/۷۰
بین ۶۰۰ تا ۸۰۰	۱۱	۸/۷۵	۰/۲۴	۰/۸۰
بیش از ۸۰۰	۱۶	۱۰	۰/۳۰	۱

در جایی که گاوها در فضای بسته نگهداری می شوند، باید فضای استراحت با بستر کافی برای نشستن هم زمان همگی آن ها فراهم گردد. در حالتی که فضاهای مجزا برای هر حیوان^۵ فراهم نشده باشد، فضای استراحت به صورت نرمال تقریباً ۷۰ درصد حداقل مساحت کف ارائه شده در جدول بالاست. باقیمانده فضا می تواند برای تغذیه و حرکت کردن حیوان^۶، بدون بستر باشد.

اگر فضاهای مجزا برای هر حیوان^۷ به عنوان جایگاه استراحت فراهم شده باشد، مساحت مورد نیاز برای محل استراحت می تواند از نظر اندازه کاهش یابد ولی تعداد این فضاهای انفرادی باید برای کاهش رقابت و همین طور امکان استفاده هم زمان حیوانات به میزان ۵ درصد از تعداد حیوانات بیشتر باشد. طراحی صحیح این فضاها برای اطمینان از راحتی آن ها ضروری است و قبل از راه اندازی باید به صورت تخصصی از نظر مواردی شامل در نظر گرفتن اندازه بدن حیوان، سطوح مناسب صیقلی شده برای جلوگیری از آسیب به حیوان، زهکشی مناسب آخور^۸، قرارگیری صحیح محل تقسیم کننده آخور، محل صحیح قرارگیری مهار سر گاو، آزادی کافی برای حرکت سر و فضای کافی برای حرکات ناگهانی^۹ بررسی شود. ارتفاع پله خلفی این فضا باید به گونه ای باشد که مانع ورود مدفوع حیوان به فضای مذکور در هنگام تمیز کردن محل شود. هر چند ارتفاع

1. Trough
2. Ad-libitum feeding
3. Polled cattle
4. Restricted feeding
5. Cubicles
6. Exercise
7. Open-ended cubicles
8. Stall
9. Lunging space

نباید آن قدر زیاد باشد که باعث آسیب به پاهای حیوان حین ورود و خروج به فضای مذکور گردد. باقیمانده فضای محوطه می‌تواند برای تغذیه و حرکت حیوانات، بدون بستر باشد.

طول فضاهای مجزا برای هر حیوان بر اساس وزن حیوان تعیین می‌گردد. در حالی که پهنای آن بر اساس نوع تقسیم‌کننده مورد استفاده، متغیر است. در هر صورت پهنای فضای مذکور باید به گونه‌ای باشد که حیوان بتواند به راحتی و بدون اعمال فشار توسط تقسیم‌کننده‌ها بر نواحی آسیب‌پذیر بدن، دراز بکشد. طراحی و نصب فضاهای مذکور باید با مشاوره متخصص در این زمینه صورت گیرد.

گوسفند و بز

جدول ۱۵. گوسفند و بز: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری

وزن بدن (kg)	حداقل سبزه محلی نگهداری (m ²)	حداقل مساحت کف (متر مربع) به ازای هر حیوان	حداقل ارتفاع حصار* (m)	فضای آخور برای تغذیه آزادانه (متر) به ازای هر حیوان	فضای آخور برای تغذیه محدود شده (متر) به ازای هر حیوان
کمتر از ۲۰	۱	۰/۷	۱	۰/۱	۰/۲۵
بین ۲۰ تا ۳۵	۱/۵	۱	۱/۲	۰/۱	۰/۳۰
بین ۳۵ تا ۶۰	۲	۱/۵	۱/۲	۰/۱۲	۰/۴۰
بیشتر از ۶۰	۳	۱/۸	۱/۵	۰/۱۲	۰/۵۰

* برای بزهای بالغ، حداقل ارتفاع حصار باید به گونه‌ای باشد که مانع فرار حیوان گردد.

تمامی فضای قفس باید کف محکم یکپارچه با بستر مناسب داشته باشد.

اسب‌ها^۲

اسب‌ها باید در شرایط ایده‌آل به مدت حداقل شش ساعت در روز در مراتع نگهداری شوند یا به آن دسترسی داشته باشند. در صورت نگهداری اسب‌ها در مکان‌هایی با حداقل دسترسی یا عدم دسترسی به چراگاه، برای افزایش زمان صرف غذا و کاهش کسلی حیوان باید مواد خوراکی خشبی (فیبری)^۳ بیشتری برای آنها فراهم شود. در اصطبل، سیستم نگهداری گروهی به دلیل افزایش فرصت ارتباط اجتماعی و تحرک بدنی ترجیح داده می‌شود. همین‌طور در نگهداری اسب‌ها، لازم است تا از سازگاری اجتماعی گروه‌ها اطمینان حاصل شود. کل فضای مورد نیاز برای محوطه سرپوشیده به این بستگی دارد که آیا حیوان، روزانه به فضاهای اضافی برای

1. Partition
2. Equines
3. Roughage

چرا^۱ یا دیگر شکل‌های تحرک بدنی دسترسی دارد؟ در جدول زیر فرض بر این است که چنین فضاهای اضافی فراهم خواهد شد. در غیر این صورت فضای مجاز باید به میزان قابل توجهی افزایش یابد.

جدول ۱۶. اسب: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری هر حیوان

ارتفاع قفس حداقل (m)	حداقل مساحت کف به ازای حیوان (متر مربع به ازای هر حیوان)			ارتفاع جدوگاه ^۲ * (m)
	جایگاه نگهداری کره اسب/مادیان، همراه کره اسب	به ازای هر حیوان که در گروه‌های چهارتایی یا بیشتر نگهداری می‌شوند	به ازای هر حیوان که به تنهایی یا در گروه‌های حداکثر سه حیوان نگهداری می‌شوند	
۳	۱۶	۶	۹	۱ تا ۱/۴
۳	۲۰	۹	۱۲	بین ۱/۴ تا ۱/۶
۳	۲۰	*** (ارتفاع جدوگاه × ۲)	۱۶	بیش از ۱/۶

* جدوگاه یا سرکنت همان برآمدگی میان استخوان‌های کتف اسب است.

** برای اطمینان از تأمین فضای کافی، فضای مجاز برای هر حیوان باید بر اساس ارتفاع جدوگاه باشد.

کوتاه‌ترین ضلع حصار پیرامونی باید حداقل به میزان ۱/۵ برابر ارتفاع جدوگاه حیوان باشد.

برای تأمین رفاه حیوانات، ارتفاع اصطبل باید به گونه‌ای باشد که به حیوان امکان بلند شدن تمام قد را بدهد. کفپوش محل نگهداری اسب‌ها باید یکپارچه باشد و نباید از قطعات تکه‌تکه^۳ ساخته شود.

ماکیان

جدول ۱۷. ماکیان: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری هر پرنده

وزن بدن (g)	حداقل سائز قفس (m ^۲)	حداقل مساحت کف به ازای هر پرنده (m ^۲)	حداقل ارتفاع (cm)	حداقل طول دانه خوری به ازای هر پرنده (cm)
حداکثر تا ۲۰۰	۱	۰/۰۲۵	۳۰	۳
بین ۲۰۰ تا ۳۰۰	۱	۰/۰۳	۳۰	۳
بین ۳۰۰ تا ۶۰۰	۱	۰/۰۵	۴۰	۷
بین ۶۰۰ تا ۱۲۰۰	۲	۰/۰۹	۵۰	۱۵
بین ۱۲۰۰ تا ۱۸۰۰	۲	۰/۱۱	۷۵	۱۵
بین ۱۸۰۰ تا ۲۴۰۰	۲	۰/۱۳	۷۵	۱۵
بیش از ۲۴۰۰	۲	۰/۲۱	۷۵	۱۵

1. Grazing
2. Withers height
3. Slatted floor

در صورتی که به دلایل علمی حداقل اندازه قفس‌ها را نتوان فراهم کرد، مدت زمان محبوس بودن پرنده در این فضا باید توسط محقق توجیه شده و با مشورت تکنسین حیوانات و شخص ذی‌صلاح در مورد رفاه حیوانات، تعیین گردد. در چنین شرایطی، پرندگان می‌توانند در قفس‌های کوچک‌تر با غنی‌سازی مناسب و با حداقل مساحت کف ۰/۷۵ متر مربع نگهداری شوند. این قفس‌ها می‌توانند برای نگهداری دو پرنده تخم‌گذار یا گروه کوچکی از پرندگان، مطابق با فضای مجاز ذکر شده در بالا استفاده شوند.

بوقلمون

جدول ۱۸. بوقلمون: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری به‌ازای هر حیوان

وزن بدن (kg)	حداقل سایز قفس (m ^۲)	حداقل مساحت کف به‌ازای هر پرنده (m ^۲)	حداقل ارتفاع (cm)	حداقل طول دانه‌خوری به‌ازای هر پرنده (cm)
حداکثر تا ۰/۳	۲	۰/۱۳	۵۰	۳
بین ۰/۳ تا ۰/۶	۲	۰/۱۷	۵۰	۷
بین ۰/۶ تا ۱	۲	۰/۳۰	۱۰۰	۱۵
بین ۱ تا ۴	۲	۰/۳۵	۱۰۰	۱۵
بین ۴ تا ۸	۲	۰/۴۰	۱۰۰	۱۵
بین ۸ تا ۱۲	۲	۰/۵۰	۱۵۰	۲۰
بین ۱۲ تا ۱۶	۲	۰/۵۵	۱۵۰	۲۰
بین ۱۶ تا ۲۰	۲	۰/۶۰	۱۵۰	۲۰
بیش از ۲۰	۳	۱	۱۵۰	۲۰

تمامی ضلع‌های قفس باید حداقل ۱/۵ متر طول داشته باشد. در صورتی که به دلایل علمی حداقل اندازه قفس‌ها فراهم نشود، مدت زمان محبوس بودن حیوان باید توسط محقق توجیه شده و با مشورت تکنسین حیوانات و شخص ذی‌صلاح مسئول حفظ رفاه حیوانات تعیین گردد. در چنین شرایطی، پرندگان می‌توانند در قفس‌های کوچک‌تر با غنی‌سازی مناسب و با حداقل مساحت کف ۰/۷۵ متر مربع و حداقل ارتفاع ۵۰ cm برای پرندگان با وزن کمتر از ۰/۶ کیلوگرم، ارتفاع ۷۵ cm برای پرندگان با وزن کمتر از ۴ kg کیلوگرم، و ارتفاع ۱۰۰ cm برای پرندگان بیش از ۴ کیلوگرم نگهداری شوند. این قفس‌ها می‌توانند برای نگهداری گروه‌های کوچکی از پرندگان مطابق با فضای مجاز ذکر شده در بالا استفاده شوند.

بلدرچین

در صورت نیاز به نگهداری بلدرچین در قفس باید به مواردی مانند ارتباط دادن قفس های مختلف با هم و غنی سازی محیطی توجه شود. استفاده از قفس هایی با سقف محکم و بدون منفذ اگرچه می تواند باعث حس امنیت بیشتری در پرندگان گردد اما در صورت نگهداری پرندگان در قفس های چند طبقه این امر به دسترسی ناکافی به نور در قفس های پایین تر منجر می گردد. پرندگان باید در حداقل زمان ممکن در قفس نگهداری شوند زیرا بسیاری از مشکلات رفاهی با افزایش سن پرندگان بیشتر می شود؛ بخصوص زمانی که آنها برای مدت زمان یک سال یا بیشتر در این شرایط نگهداری گردند.

جدول ۱۹. بلدرچین: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری به ازای هر پرنده

وزن بدن (g)	حداقل سایز قفس (m ^۲)	مساحت کف به ازای یک پرنده که به صورت جفت نگهداری می شوند (m ^۲)	مساحت کف به ازای هر پرنده اضافه در نگهداری گروهی (m ^۲)	حداقل ارتفاع (cm)*	حداقل طول دانه خوری به ازای هر پرنده (cm)
حداکثر تا ۱۵۰	۱	۰/۵	۰/۱	۲۰	۴
بیش از ۱۵۰	۱	۰/۶	۰/۱۵	۳۰	۴

* برای جلوگیری از احتمال آسیب به سر پرندگان، سقف قفس باید از مواد قابل انعطاف و نسبتاً نرم ساخته شود.

اردک و غاز

جدول ۲۰. اردک و غاز: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری به ازای هر پرنده

وزن بدن (g)	حداقل سایز قفس (m ^۲)	حداقل مساحت کف به ازای هر پرنده (m ^۲) *	حداقل ارتفاع (cm)	حداقل طول دانه خوری به ازای هر پرنده (cm)
اردک				
حداکثر تا ۳۰۰	۲	۰/۱۰	۵۰	۱۰
بین ۳۰۰ تا ۱۲۰۰**	۲	۰/۲۰	۲۰۰	۱۰
بین ۱۲۰۰ تا ۳۵۰۰	۲	۰/۲۵	۲۰۰	۱۵
بیش از ۳۵۰۰	۲	۰/۵۰	۲۰۰	۱۵
غاز				
بیش از ۵۰۰	۲	۰/۲۰	۲۰۰	۱۰
بین ۵۰۰ تا ۲۰۰۰	۲	۰/۳۳	۲۰۰	۱۵
بیش از ۲۰۰۰	۲	۰/۵۰	۲۰۰	۱۵

* این بخش باید حاوی یک حوضچه با حداقل مساحت ۰/۵ متر مربع به ازای یک قفس با مساحت ۲ متر مربع و با عمق حداقل ۳۰ cm باشد. حوضچه ممکن است تا بیش از ۵۰ درصد حداقل سایز قفس را شامل شود.

** پرندگان قبل از توانایی پرواز می‌توانند در قفس‌هایی با حداقل ارتفاع ۷۵ cm نگهداری شوند.

در صورتی که به دلایل علمی حداقل اندازه قفس‌ها فراهم نشود، مدت زمان محبوس بودن پرنده باید توسط محقق توجیه شده و با مشورت تکسین حیوانات و شخص ذی صلاح مسئول رفاه حیوانات، تعیین گردد. در چنین شرایطی، پرندگان می‌توانند در قفس‌های کوچک‌تر با غنی‌سازی مناسب و با حداقل مساحت کف ۰/۷۵ متر مربع نگهداری شوند. این قفس‌ها می‌توانند برای نگهداری گروه‌های کوچکی از پرندگان مطابق با فضای مجاز ذکر شده در بالا استفاده شوند.

جدول ۲۱. اردک و غاز: حداقل ابعاد حوضچه*

عمق (cm)	مساحت (m ^۲)	
۳۰	۰/۵	اردک
از ۱۰ تا ۳۰	۰/۵	غاز

* سایز مساحت حوضچه به ازای یک قفس با مساحت ۲ متر مربع، بیان شده است. حوضچه ممکن است تا بیش از ۵۰ درصد حداقل سایز قفس را شامل شود.

کبوتر

جدول ۲۲. کبوتر: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری

حداقل طول جایگاه مرتفع به ازای هر پرنده (cm)	حداقل طول دانه‌خوری به ازای هر پرنده (cm)	حداقل ارتفاع (cm)	حداقل سایز قفس (m ^۲)	اندازه گروه ^۱
۳۰	۵	۲۰۰	۲	حداکثر تا ۶
۳۰	۵	۲۰۰	۳	از ۷ تا ۱۲
۳۰	۵		۰/۱۵	به ازای اضافه شدن هر پرنده بیشتر از ۱۲ عدد

قفس‌ها به جای مربع شکل بودن باید طویل و باریک (برای مثال دو متر در یک متر) باشند تا امکان پروازهای کوتاه برای پرندگان فراهم شود.

فنج راه‌راه

حداقل ابعاد قفس برای نگهداری فنج راه‌راه^۲ در جدول شماره ۲۳ ارائه شده است. قفس‌ها باید طویل و

1. Group size
2. Zebra finches

باریک (برای مثال دو متر در یک متر) باشند تا امکان پروازهای کوتاه برای پرندگان فراهم شود. فنچ‌های راه‌راه به شرط دسترسی به پناهگاه و آشیانه^۱ مناسب می‌توانند به خوبی در قفس‌های بیرون^۲ نگهداری شوند. برای پرندگانی که در محیط بیرون نگهداری می‌شوند باید وسایل گرمایشی در شرایط سرما فراهم گردد.

جدول ۲۳. فنچ راه‌راه: حداقل ابعاد قفس و فضای مجاز برای نگهداری

اندازه گروه	حداقل سایز قفس (m ^۲)	حداقل ارتفاع (cm)	حداقل تعداد ظرف غذا
حداکثر تا ۶	۱	۱۰۰	۲
از ۷ تا ۱۲	۱/۵	۲۰۰	۲
از ۱۳ تا ۲۰	۲	۲۰۰	۳
به‌ازای اضافه شدن هر پرنده بیشتر از ۲۰ عدد	۰/۰۵		یک عدد به‌ازای ۶ پرنده

در مطالعات مربوط به تکثیر و پرورش این پرنده، جفت‌ها می‌توانند در قفس‌های کوچک‌تر با غنی‌سازی محیطی مناسب با حداقل مساحت سطح ۰/۵ m^۲ و حداقل ارتفاع ۴۰ cm نگهداری شوند. مدت زمان محبوس بودن باید توسط محقق توجیه شده و با مشورت تکنسین حیوانات و شخص ذی‌صلاح مسئول رفاه حیوانات تعیین گردد.

منبع:

1. Appendix A of the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose (ETS NO. 123). Strasbourg, 15 June 2006.

1. Roosting nest
2. Outdoor enclosure

راهنمای ایمنی زیستی مراکز حیوانات آزمایشگاهی

(برگردان دستنامه ایمنی زیستی سازمان بهداشت جهانی)

منبع: سامانه ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی

سال دسترسی: ۱۴۰۰



محل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی

افرادی که با اهداف آزمایشگاهی یا تشخیصی از حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌کنند، از نظر اخلاقی ملزم هستند تا هر گونه مراقبت برای جلوگیری از درد غیر ضروری یا رنج حیوان را انجام دهند. محل زندگی بهداشتی و راحت، و آب و غذای کافی باید برای این حیوانات فراهم شود و در پایان آزمایش باید با روشی شفقت‌آمیز با آن‌ها رفتار شود.

به دلایل امنیتی، محل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی باید به صورت مستقل و جدا از سایر مراکز باشد. همچنین اگر محل زندگی این حیوانات در آزمایشگاه است، لازم است تا این محل به صورتی طراحی شود که کاملاً جدا از سایر قسمت‌های عمومی قرار گرفته و برای آلودگی زدایی و دفع حشرات مناسب باشد.

جدول شماره ۴. سطوح محدودیت مراکز حیوانات آزمایشگاهی: خلاصه امور اجرایی و ایمنی

گروه خطر	سطح محدودیت	امور اجرایی و تجهیزات ایمنی
۱	ABSL-1	محدودیت دسترسی، پوشیدن لباس و دستکش محافظ
۲	ABSL-2	اجرای ABSL-۱ همراه: علامت هشدار خطر، BSC‌های کلاس ۱ و ۲ برای فعالیت‌هایی که ذرات معلق در هوا تولید می‌کند. آلودگی زدایی قفس‌ها و زباله‌ها قبل از شستشو
۳	ABSL-3	اجرای ABSL-۲ همراه: دسترسی کنترل شده، BSC‌ها و لباس‌های محافظتی مخصوص برای تمام فعالیت‌ها
۴	ABSL-4	اجرای ABSL-۳ همراه: دسترسی بسیار محدود، تعویض لباس‌ها قبل از ورود، BSC‌های کلاس ۳ یا اتاق‌های دارای فشار مثبت، دوش گرفتن هنگام خروج، آلودگی زدایی تمامی زباله‌ها قبل از خروج از مرکز

ABSL: سطح ایمنی زیستی محل زندگی حیوانات، BSC: کابینت‌های ایمنی زیستی

می‌توان مراکز حیوانات آزمایشگاهی را مشابه آزمایشگاه‌ها بر اساس ارزیابی خطر و گروه خطر میکروارگانیسم‌های در حال استفاده در این مراکز، به سطوح ایمنی ۱، ۲، ۳ یا ۴ تقسیم کرد. در مورد عواملی که در مورد حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده قرار می‌گیرد، موارد زیر باید مورد توجه قرار داده شوند:

۱. مسیر عمومی انتقال؛
۲. حجم و غلظت مورد استفاده؛
۳. روش تلقیح عوامل به حیوانات؛
۴. چگونگی و روش دفع این ذرات.

در مورد حیواناتی که در آزمایشگاه حیوانات مورد استفاده قرار می گیرند، به موارد زیر باید توجه شود:

۱. طبیعت و خلق و خوی حیوان، برای مثال میزان تهاجمی بودن و تمایل آن ها برای گاز گرفتن و چنگ انداختن؛
۲. انگل های داخلی و خارجی طبیعی آن ها؛
۳. بیماری های مشترکی که مستعد آن هستند؛
۴. امکان پخش آلرژن ها.

مشابه سایر انواع آزمایشگاه ها، با افزایش سطح ایمنی زیستی یک مرکز، اقدامات مورد نیاز برای طراحی فضاها، لوازم و اقدامات احتیاطی، سختگیرانه تر می شود. این اقدامات در ذیل و نیز در جدول شماره ۴ خلاصه شده اند. دستورالعمل های ذکر شده در این سند از نوع «افزایشی» بوده و هر سطح بالاتر، استانداردهای سطح قبلی را نیز در بر می گیرد.

مرکز حیوانات آزمایشگاهی با سطح ۱ ایمنی زیستی

این نوع مرکز برای برای نگهداری اغلب حیوانات آزمایشگاهی به شرط گذراندن دوره قرنطینه (به جز پریمات های غیر انسان که نیازمند کسب مجوزهای قانونی مربوطه است) و برای حیواناتی که با عوامل بیماری زای گروه خطر ۱ تلقیح شده اند [دستنامه ایمنی زیستی سازمان بهداشت جهانی (۱) را ببینید]، مناسب است. اجرای تکنیک های صحیح میکروبیولوژی^۱ در این مراکز ضروری است. مسئول مرکز نگهداری حیوانات باید سیاست ها، پروتکل ها و روندهایی را برای تمامی عملکردها و نیز دسترسی به محل نگهداری حیوانات تدوین نماید. برنامه پایش وضعیت سلامت افراد مشغول کار، در مرکز باید اجرا شود. یک دستورالعمل ایمنی یا عملکردی لازم است تا تهیه شده و به مورد اجرا گذارده شود.

مرکز حیوانات آزمایشگاهی با سطح ۲ ایمنی زیستی

برای کار با حیواناتی که با میکروارگانیسم های گروه خطر ۲ [دستنامه ایمنی زیستی سازمان بهداشت جهانی (۱) را ببینید] تلقیح شده اند، مناسب است. اقدامات احتیاطی زیر باید در نظر گرفته شود:

۱. تمامی موارد مربوط به مراکز حیوانات آزمایشگاهی سطح ۱ باید اجرا شود.
۲. علامت هشدار خطر (تصویر ۱) روی درب ها و مکان های مناسب دیگر نصب شده باشد.
۳. مکان به نحو مناسب برای نظافت و امور نگهداری روزمره طراحی شده باشد.
۴. درب ها به سمت داخل باز شوند و به طور خودکار بسته شوند.

۵. گرمایش، تهویه و نور کافی وجود داشته باشد.
۶. اگر تهویه مکانیکی وجود داشته باشد، جریان هوا باید به سمت داخل باشد. خروجی‌های هوا به سمت خارج از ساختمان بوده و هوا را به قسمت‌های دیگر ساختمان وارد نکند.
۷. دسترسی به محل، تنها برای افراد مجاز امکان‌پذیر باشد.
۸. حیوانات دیگری به غیر از حیوانات مورد آزمایش به محل پذیرش نشوند.
۹. برنامه کنترل جوندگان وحشی و بندپایان وجود داشته باشد.
۱۰. در صورت وجود پنجره، آن‌ها را ایمن کرده و مقاوم به شکستن باشند و در صورت باز بودن از توری‌هایی که مانع نفوذ بندپایان می‌شوند، استفاده شود.
۱۱. پس از اتمام کار، سطح محل کار باید با مواد ضد عفونی‌کننده مناسب آلودگی زدایی شود. فصل ۱۴ دستنامه ایمنی زیستی سازمان بهداشت جهانی (۱) را ببینید.
۱۲. به منظور اموری که امکان ایجاد ذرات معلق در هوا وجود دارد، کابینت‌های ایمنی زیستی (کلاس ۱ و ۲) و قفس‌های جدا کننده با تهویه هوای اختصاصی و خروجی هوا با فیلتر HEPA فراهم گردد.
۱۳. یک اتوکلاو داخل مرکز یا در نزدیکی مرکز وجود داشته باشد.
۱۴. بستر حیوانات به شکلی برداشته و دفع شود که امکان پخش ذرات معلق در هوا در کمترین حد خود باشد.
۱۵. تمامی زباله‌ها و بستر حیوانات باید قبل از دفع، ضد عفونی شوند.
۱۶. استفاده از وسایل تیز تا حد امکان محدود شده و پس از استفاده، این وسایل در ظروف مخصوص که مقاوم به سوراخ‌شدگی/ضد سوراخ‌شدگی هستند و با برچسب عفونی مشخص شده‌اند، جمع‌آوری گردند. ظروف مذکور باید به عنوان اجسام عفونی مدیریت گردند.
۱۷. انتقال لوازم برای اتوکلاو کردن یا سوزاندن به طور ایمن و در ظروف در بسته انجام بگیرد.
۱۸. قفس‌های حیوانات پس از استفاده، ضد عفونی شود.
۱۹. لاشه حیوانات باید سوزانده شود.
۲۰. لباس‌های محافظ و لوازم حفاظتی در محل پوشیده شده و هنگام ترک محل درآورده شوند.
۲۱. امکانات شستشوی دست‌ها فراهم شده و کارکنان قبل از ترک محل نگهداری حیوانات، دست‌های خود را بشویند.
۲۲. هر گونه آسیب (حتی کوچک) به طور مناسب مدیریت شده، گزارش و ثبت گردد.
۲۳. خوردن، آشامیدن، سیگار کشیدن و استفاده از لوازم آرایشی در محل نگهداری حیوانات ممنوع است.
۲۴. تمامی کارکنان آموزش کافی دریافت نمایند.

مرکز حیوانات آزمایشگاهی با سطح ۳ ایمنی زیستی

این سطح از ایمنی به مراکزی مربوط است که از حیوانات آزمایشگاهی که با میکروارگانیسم‌های گروه خطر ۳ [دستنامه ایمنی زیستی سازمان بهداشت جهانی (۱) را ببینید] آلوده شده‌اند، یا در مواردی که بر پایه نتایج ارزیابی خطر، یک مرکز در زمره مراکز نیازمند به سطح ۳ ایمنی زیستی قرار داده شود. تمامی سیستم‌ها، امور و روندها باید سالانه بازرسی شده و گواهی مجدد دریافت نمایند. دستورالعمل‌های ایمنی زیر در مورد این مراکز صدق می‌نماید:

۱. تمامی نیازمندی‌های مراکز حیوانات آزمایشگاهی با سطح ایمنی زیستی ۱ و ۲ رعایت شوند.
۲. دسترسی به طور جدی کنترل شود.
۳. محل نگهداری حیوانات به طور کامل از سایر قسمت‌های آزمایشگاه و محل نگهداری حیوانات دیگر توسط یک ورودی دارای دو درب که یک پیش‌اتاق را ایجاد می‌کند، جدا شود.
۴. امکانات شستشوی دست‌ها باید در پیش‌اتاق فراهم گردد.
۵. دوش برای استحمام باید در پیش‌اتاق فراهم گردد.
۶. تهویه مکانیکی مناسب برای اطمینان از جریان متناوب هوا در کلیه اتاق‌ها وجود داشته باشد. خروجی هوا باید قبل از ورود به هوای آزاد و بدون چرخه مجدد، حتماً از فیلتر HEPA عبور کند. سیستم تهویه باید به نحوی باشد که از برگشت [حتی] تصادفی هوا به داخل مرکز جلوگیری نماید و در تمام قسمت‌های مرکز لازم است تا فشار هوای مثبت وجود داشته باشد.
۷. یک اتوکلاو باید در محل مناسب و در دسترس وجود داشته و کلیه زباله‌های عفونی قبل از انتقال به سایر قسمت‌های محل نگهداری حیوانات اتوکلاو شوند.
۸. یک کوره لاشه‌سوز در محل وجود داشته باشد یا هماهنگی‌های لازم با عوامل ذی‌ربط برای دفع صحیح لاشه‌ها صورت گیرد.
۹. حیوانات آلوده با میکروارگانیسم‌های گروه خطر ۳ باید در قفس‌های قرار گرفته در ایزولاتورها یا اتاق‌هایی که دارای تهویه خروجی هوا در پشت قفس‌ها هستند، نگهداری شوند.
۱۰. بستر حیوانات باید تا حد امکان بدون گرد و غبار باشد.
۱۱. تمامی لباس‌های محافظ باید قبل از شستشو ضد عفونی شود.
۱۲. پنجره‌ها باید مقاوم به شکستن باشند، بسته شده و به خوبی درزگیری گردند.
۱۳. در موارد مقتضی ایمن‌سازی [مثل واکسیناسیون] مناسب کارکنان باید ارائه گردد.

مرکز حیوانات آزمایشگاهی با سطح ۴ ایمنی زیستی

کار کردن در این نوع از مراکز مشابه با اصول کار در آزمایشگاه‌های با حداکثر سطح محدودیت‌ها (ایمنی

زیستی سطح ۴) بوده و قوانین کشوری و محلی باید در هر دو مورد اجرا شوند. اگر کار در یک آزمایشگاه از نوع suit laboratory [دستنامه ایمنی زیستی سازمان بهداشت جهانی (۱) را ببینید] انجام می‌شود، روندهای اجرایی دیگری باید علاوه بر موارد توصیف شده در ذیل استفاده شوند (فصل ۵ از دستنامه ایمنی زیستی سازمان بهداشت جهانی (۱) را ببینید):

۱. تمامی نیازمندی‌های مراکز حیوانات آزمایشگاهی با سطح ایمنی زیستی ۱، ۲ و ۳ باید اجرا شوند.
۲. دسترسی به طور جدی کنترل شده و تنها کارکنان مشخص شده توسط مدیریت مرکز، اجازه ورود به محل را داشته باشند.
۳. افراد نباید به تنهایی کار کنند و لازم است تا قانون کار کردن دو نفره اجرا شود.
۴. کارکنان باید بالاترین حد آموزش به عنوان میکروبیولوژیست را دریافت کرده و با خطرات حین کار و دستورالعمل‌های ضروری آشنا باشند.
۵. محل زندگی حیوانات آلوده با ارگانیسم‌های گروه خطر ۴ [دستنامه ایمنی زیستی سازمان بهداشت جهانی (۱) را ببینید] باید بیشترین حد محدودیت‌های تعریف شده برای آزمایشگاه‌های با سطح ایمنی زیستی ۴ را داشته باشد.
۶. محل نگهداری باید به یک پیش‌اتاق مانع عبور هوا مجهز شده باشد و باید قسمت‌های تمیز از قسمت‌های آلوده توسط امکاناتی چون دوش و محل تعویض لباس جدا شده باشد.
۷. کارکنان باید هنگام ورود لباس‌های شخصی خود را درآورده و لباس‌های محافظ مخصوص بپوشند. پس از اتمام کار باید لباس‌های محافظ برای اتوکلاو کردن درآورده شده و افراد پیش از خروج از ساختمان دوش بگیرند.
۸. محل نگهداری حیوانات باید با خروجی هوای دارای فیلتر HEPA طراحی شود تا فشار هوای منفی ایجاد کند (جریان هوا به سمت داخل).
۹. سیستم تهویه باید طوری طراحی شود که از جریان هوای برعکس و فشار هوای مثبت جلوگیری کند.
۱۰. یک اتوکلاو دوطرفه که انتهای تمیز آن در اتاقی جدا از اتاق آلوده قرار داشته باشد، برای انتقال مواد و لوازم از اتاق آلوده به اتاق تمیز تعبیه گردد.
۱۱. یک راهروی مقاوم به ورود هوا که انتهای تمیز آن در اتاقی جدا از اتاق‌های آلوده قرار داشته باشد، برای انتقال لوازم غیر قابل اتوکلاو از محل آلوده به محل تمیز تعبیه گردد.
۱۲. تمامی مراحل دستکاری حیوانات آلوده با میکروارگانیسم‌های گروه خطر ۴ باید در شرایط حداکثر ایمنی زیستی سطح ۴ انجام شود.
۱۳. تمامی حیوانات باید در ایزولاتورها نگهداری شوند.
۱۴. بستر و فضولات حیوانات باید همگی قبل از خروج از مرکز، اتوکلاو شوند.

۱۵. لازم است تا نظارت پزشکی بر سلامت کارکنان وجود داشته باشد.

بی مهرگان

همانند مهره‌داران، سطح ایمنی زیستی در محل نگهداری بی مهرگان نیز باید با بررسی گروه خطر عوامل مورد پژوهش یا با ارزیابی خطرات موجود در محل، تعیین شود. دستورالعمل‌های اضافی ذیل در مورد بی مهرگان خاص بخصوص حشرات بالدار الزامی هستند:

۱. اتاق‌های جداگانه برای بی مهرگان آلوده شده و غیرآلوده باید در نظر گرفته شوند.
۲. اتاق‌ها باید قابلیت نشت‌بندی شدن برای ضد عفونی به روش مه‌پاشی (fumigation) را داشته باشند.
۳. اسپری‌های حشره‌کش باید آماده و در دسترس باشند.
۴. لازم است تا امکانات «سرد کردن» محیط برای کاهش فعالیت بی مهرگان در موارد لزوم، وجود داشته باشد.
۵. دسترسی باید از طریق یک پیش‌اتاق با تله‌های ضد حشرات و توری‌های ضد بندپایان روی درب‌ها انجام بگیرد.
۶. تمامی مجاری خروجی هوا و پنجره‌های قابل باز شدن باید با توری‌های ضد بندپایان پوشیده شوند.
۷. توری‌های دریچه‌های تخلیه فاضلاب داخل سینک‌ها و زهکش‌ها نباید خشک بشوند.
۸. تمامی زباله‌ها باید قبل از دفع، ضد عفونی شوند زیرا برخی از حشرات توسط مواد ضد عفونی از بین نمی‌روند.
۹. تعداد لاورها و بندپایان بالغ پرواز کننده، خزنه و جهنده باید کنترل شود.
۱۰. ظروف حاوی کنه‌ها و جرب‌ها باید در داخل سینی‌های روغن نگهداری شود.
۱۱. حشرات بالدار آلوده یا دارای پتانسیل آلودگی باید در قفس‌هایی با دو لایه توری نگهداری شوند.
۱۲. بندپایان آلوده یا دارای پتانسیل آلودگی باید در کابینت‌های ایمنی زیستی یا ایزولا‌تورها نگهداری شوند.
۱۳. بندپایان آلوده یا دارای پتانسیل آلودگی باید روی سینی‌های دارای خنک کننده مورد استفاده و دستکاری شوند.

برای اطلاعات بیشتر به منابع (۳-۶) دستنامه ایمنی زیستی سازمان بهداشت جهانی (۱؛ صفحه ۱۳۵) مراجعه نمایید.



تصویر ۱. علامت خطر زیستی برای نصب، روی اماکن ذی‌ربط (اقتباس از دستنامه ایمنی زیستی سازمان بهداشت جهانی)

منبع:

1. World Health Organization (2004). Laboratory Biosafety Manual. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

راهنمای نگارش مقالات حیوانات آزمایشگاهی

(برگردان دستورالعمل ARRIVE-2010 برای گزارش دهی
مطالعات به عمل آمده روی حیوانات آزمایشگاهی)

منبع: سامانه ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی

سال دسترسی: ۱۴۰۰



مقدمه

استفاده از حیوانات در پژوهش‌های زیست‌پزشکی سابقه‌ای طولانی دارد و از این رهگذر دستاوردهای زیادی حاصل شده است. مع الوصف بررسی‌های اخیر نشان می‌دهد که نتایج مطالعات حیوانات آزمایشگاهی اغلب در انسان قابل استفاده نیستند. یکی از دلایل این موضوع، گزارش ناکامل نتایج مطالعات انجام گرفته روی حیوانات است. یکی از راه‌حل‌هایی که به منظور فائق آمدن بر مشکلات موجود در گزارش نتایج مطالعات حیوانات آزمایشگاهی پیشنهاد شده است، تهیه دستورالعمل‌هایی برای یکسان‌سازی گزارش‌دهی است. یکی از دستورالعمل‌های مهم در این مورد، دستورالعمل 'ARRIVE' است که از آدرس <http://www.equator-network.org> قابل دسترسی است. دستورالعمل ARRIVE شامل ۲۰ بند است که حداقل اطلاعات لازم را برای گزارش نتایج مطالعات حیوانی توصیف می‌کند. متن زیر ترجمه‌ای از مقاله متن‌باز^۲ ارائه‌کننده این دستورالعمل (۱) است.

ارتقای کیفیت گزارش پژوهش‌های علوم زیستی: دستورالعمل ARRIVE برای گزارش پژوهش‌های انجام شده بر حیوان

در دهه گذشته تعداد مجلات مرتبط با علوم زیستی به میزان زیادی افزایش پیدا کرده است که بسیاری از آنها خلا‌های موجود در زمینه‌های جدید دانش و فن‌آوری را پوشش می‌دهند. همچنین ظهور مجلات با دسترسی آزاد نیز انقلابی در روند چاپ ایجاد کرده و در دسترس بودن داده‌های پژوهش را به حداکثر رسانده است. با وجود این، شواهد زیادی نشان می‌دهد که در بسیاری از حیطه‌ها، گزارش پژوهش‌های زیست‌پزشکی اغلب ناکافی است. این مسئله به این دیدگاه منجر شده است که حتی اگر دانش یک پژوهش بر مبنای مستحکمی بنیان گذاشته شده باشد، در بسیاری از موارد چاپ نتایج، هدف مطلوب را تأمین نمی‌کند؛ به این معنا که گزارش ناکامل اطلاعات مربوطه باعث می‌شود تا بسیاری از مقالات ارزش محدودی به عنوان ابزارهای اطلاع‌رسانی در خصوص تعیین خط‌مشی یا عملکرد علمی و بالینی داشته باشند. مروری بر پژوهش‌های بالینی نشان داده است که میزان زیادی هدررفت منابع مالی در تمام مراحل روند پژوهش وجود دارد که غیر قابل استفاده بودن مقالات به دلیل گزارش ضعیف نتایج نیز بخشی از این هدررفت منابع مالی را شامل می‌شود. سایر پژوهش‌ها نشان داده‌اند که این موضوع محدود به پژوهش‌های بالینی نیست.

بنابراین، نقص در توصیف روش پژوهش و گزارش نامناسب نتایج، پیامدهای بالقوه علمی، اخلاقی و اقتصادی برای کل روند پژوهش و حُسن شهرت افراد درگیر در آن دارد. این مسئله به ویژه در مورد پژوهش‌های حیوانی صدق می‌کند که یکی از چالشی‌ترین موضوعات در علم می‌باشند. بر اساس بزرگ‌ترین و جامع‌ترین مروری

1. Animals in Research: Reporting In Vivo Experiments

2. Open source

که تا کنون، روی پژوهش‌های حیوانی چاپ شده، صورت گرفته است، قصور و اِهمال‌های جدی در گزارش نتایج پژوهش‌هایی که از حیوان استفاده می‌کنند، دیده شده است. نتایج بررسی که به سفارش یک سازمان علمی با بودجه دولتی در انگلیس یعنی مرکز ملی جایگزینی، بهینه‌سازی و کاهش استفاده از حیوانات در پژوهش^۱ (NC3Rs) انجام شده است، نشان می‌دهد که فقط ۵۹ درصد از ۲۷۱ مقاله‌ای که به صورت تصادفی انتخاب شده بودند، فرضیه یا اهداف عنوان شده و تعداد و ویژگی‌های حیوانات استفاده شده (مانند گونه/سویه، جنس و سن/وزن) را بررسی کرده‌اند؛ بیشتر مقالات بررسی شده استفاده از تصادفی‌سازی (۸۷ درصد) یا کورسازی (۸۶ درصد) را برای کاهش تورش (سوگیری)^۲ در انتخاب حیوان و ارزیابی پیامدها گزارش نکرده‌اند. فقط ۷۰ درصد از مقالاتی که از روش‌های آماری استفاده کرده بودند، روش را به طور کامل توصیف کرده و نتایج را همراه مقیاسی از دقت^۳ یا پراکندگی^۴ گزارش نموده بودند. این یافته‌ها باعث نگرانی شده و مطابق با نتایج مرورهایی است که در بسیاری از حیطه‌های دیگر پژوهش (شامل مطالعات بالینی) در سال‌های اخیر منتشر شده است.

گزارش خوب برای «مرور همتا» و آگاهی بخشی به پژوهش‌های بعدی ضروری است.

بررسی دقیق به وسیله همتایان علمی از دیرباز پشتیبان اصلی کنترل کیفی در روند چاپ مقالات بوده است. طریقه گزارش آزمایش‌های انجام شده (از منظر سطح جزئیات روش‌ها و ارائه نتایج کلیدی) برای روند مرور همتا و استفاده‌های بعدی و اعتبار دانش ارائه شده، اهمیت حیاتی دارد؛ بنابراین، لازم است تا جامعه علمی اطمینان حاصل کند که مقالات پژوهشی آن‌ها همه اطلاعات لازم را شامل می‌شود تا بدین وسیله اجازه نقادی موشکافانه داده شده و از انجام مطالعات و آزمایش‌های تکراری جلوگیری گردد. در شرایط ایده‌آل، مقالات علمی باید اطلاعات کافی ارائه کنند تا به یک خواننده آگاه از موضوع اجازه دهد، درک کند، چه چیزی، چرا و چگونه انجام شده است و بتواند ربط بیولوژیک مطالعه و روایی و پایایی یافته‌ها را بررسی کند. همچنین باید اطلاعات کافی ارائه شود تا اجازه دهد، آزمایش (در صورت لزوم) بتواند تکرار گردد؛ بنابراین، مسئله این است که چگونه اطمینان حاصل کنیم که همه اطلاعات مرتبط در چاپ مقاله حاصل از پژوهش درج می‌گردد.

استفاده از دستورالعمل‌های گزارش دهی به صورت محسوس کیفیت گزارش را ارتقا می‌دهد.

مرور پژوهش‌های منتشر شده نشان می‌دهد که بسیاری از پژوهشگران و داوران از به کارگیری راهنمای اطلاعاتی که باید در یک مقاله پژوهشی گنجانده شود، منتفع می‌گردند. بیانیه CONSORT^۵ برای کارآزمایی‌های بالینی تصادفی کنترل شده، یکی از اولین دستورالعمل‌هایی بود که در پاسخ به این نیاز تهیه

1. National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animal in Research

2. Bias

3. Precision

4. Variability

5. Consolidated Standards of Reporting Trials

شد. از زمان چاپ این دستورالعمل، تعداد فزاینده‌ای از مجلات پیشرو از CONSORT حمایت کرده‌اند و آن را به عنوان بخشی از راهنمای نویسندگان خود قرار داده‌اند. شواهد متقاعدکننده‌ای در حال جمع‌آوری است که CONSORT کیفیت و وضوح گزارش کارآزمایی‌های بالینی را بهتر می‌کند. پس از CONSORT، تعداد زیادی دستورالعمل تهیه شده است و در حال حاضر بیش از ۹۰ دستورالعمل برای گزارش انواع مختلف پژوهش‌های مرتبط با سلامت در دسترس است که بیشتر آنها در ۱۰ سال گذشته به چاپ رسیده‌اند (در این مورد به آدرس زیر مراجعه نمایید: <http://www.equator-network.org>). دستورالعمل‌هایی نیز برای ارتقای کیفیت گزارش دیگر حیطه‌های پژوهش‌های علوم زیستی شامل متابولومیک و مطالعات بیان ژن تهیه شده است. سازمان‌های متعددی شامل کمیته بین‌المللی سردبیران مجلات پزشکی، انجمن سردبیران علم، کمیته اخلاق در انتشار و انجمن نوفیلد برای اخلاق زیستی از این ایده -که استفاده از دستورالعمل‌ها، گزارش‌دهی را ارتقا می‌دهد- حمایت کرده و استفاده از آن را توصیه نموده‌اند.

ارتقای گزارش آزمایش‌های حیوانی: دستورالعمل ARRIVE

در حال حاضر، بیشتر مجلات علوم زیستی یا دستورالعملی ندارند که بیان کنند، کدام اطلاعات مربوط به پژوهش‌های حیوانی باید منتشر شوند یا به مطالب بسیار اندکی اکتفا کرده‌اند. از بین ۲۷۱ مقاله بررسی شده، ۴ درصد تعداد حیوانات را در هیچ کجای مواد و روش‌ها یا نتایج گزارش نکرده‌اند. گزارش تعداد حیوانات از این نظر حائز اهمیت است که بتوان معنی‌داری بیولوژیک و آماری نتایج آزمایش‌ها را بررسی کرده یا بتوان داده‌ها را مجدداً آنالیز نمود؛ همچنین چنانچه [سایر پژوهشگران] بخواهند روش ذکر شده را در آزمایش‌ها تکرار کنند، به آگاهی از تعداد حیوانات [مورد استفاده در پژوهش قبلی] نیاز خواهند داشت. بهبود گزارش این موارد و دیگر جزئیات پژوهش، موجب افزایش دسترسی و استفاده از اطلاعات کسب شده از هر حیوان و هر پژوهش شده و مانع استفاده غیر ضرور از حیوانات در آینده می‌گردد. برای تحقق این امر، ما پیشقدم شدیم تا دستورالعملی برای گزارش پژوهش‌های حیوانی فراهم کنیم. این دستورالعمل ARRIVE نام دارد که مخفف Animals in Research: Reporting in vivo Experiments به معنای حیوانات [مورد استفاده] در پژوهش: [روش] گزارش مطالعات، روی موجود زنده بوده و برای تهیه آن از بیانیه CONSORT به عنوانی مبنای ساختاری استفاده شده است.

دستورالعمل ARRIVE شامل چک‌لیستی از ۲۰ مورد است که توصیف‌کننده حداقل اطلاعاتی است که لازم است، در همه مقالات علمی که پژوهش‌های انجام شده، روی حیوانات را گزارش می‌کنند، ارائه گردد؛ این اطلاعات عبارت‌اند از: تعداد و ویژگی‌های خاص حیوانات استفاده شده (شامل گونه، سویه، جنس و زمینه ژنتیکی)؛ جزئیات مربوط به پرورش و نگهداری حیوانات؛ روش‌های آزمایش، آزمون‌های آماری و روش‌های تحلیل اطلاعات (شامل جزئیات روش‌های به کاررفته برای کاهش تورش مانند تصادفی‌سازی و

کورسازی). هدف از گنجاندن این موارد در چک لیست مذکور این است که گزارشی جامع و باکیفیت بالا ارائه شود تا اجازه مرور صحیح و نقادانه از آنچه انجام شده و آنچه یافت شده است، فراهم گردد. اجماع و مشورت، سنگ بنای روند تهیه دستورالعمل مذکور است. به منظور افزایش کاربرد آن، دستورالعمل ARRIVE ضمن مشورت با دانشمندان، متخصصین آمار، سردبیران مجلات و حامیان مالی پژوهش‌ها تهیه گردید. جلسه‌ای کارشناسی با حضور پژوهشگران و متخصصین آمار از انواع طیف‌های دانش و سردبیران مجلات British Journal of Pharmacology، Nature Cell Biology، Sciences، Laboratory Animals و تشکیل شد. در یک جلسه یک‌روزه در ژوئن ۲۰۰۹، کارگروه [تهیه این دستورالعمل] درباره محدوده و محتوای یک پیش‌نویس اولیه از دستورالعمل مذکور به توافق رسید؛ سپس این پیش‌نویس به عنوان مبنایی برای مشورت بیشتر با جامعه علمی شامل پژوهشگران، صاحبان گرت‌ها و نمایندگان تشکیلاتی که فراهم‌کنندگان عمده حمایت مالی پژوهش‌های علوم زیستی هستند (جدول ۱) به کار رفت. بازخوردهایی که در مورد محتوی و واژه‌پردازی موارد دستورالعمل دریافت شده بود، در نسخه نهایی چک لیست لحاظ شد. بازخوردهای بیشتر در مورد محتوا و قابل استفاده بودن این دستورالعمل هنوز مطلوب نظر است.

جدول ۱. حامیان مالی که برای تهیه دستورالعمل ARRIVE مورد مشورت قرار گرفتند.

Medical Research Council
Biotechnology and Biological Sciences Research Council
Wellcome Trust
The Royal Society
Association of Medical Research Charities
British Heart Foundation
Parkinson's Disease Society

دستورالعمل ARRIVE (جدول ۲) قابل اعمال به هر حیطه‌ای از پژوهش‌های علوم زیستی است که از حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌کند و اصول اساسی حاکم بر آن، نه تنها برای گزارش پژوهش‌های مقایسه‌ای، بلکه به هر نوع دیگری از طراحی مطالعات قابل اعمال است. حیوان آزمایشگاهی به هر گونه‌ای از حیوانی اطلاق می‌شود که در یک روند آزمایشی در یک آزمایشگاه پژوهشی یا شرایط رسمی انجام پژوهش مورد استفاده قرار می‌گیرد. دستورالعمل حاضر با هدف اجباری بودن یا تجویز مطلق یا استاندارد کردن ساختار گزارش فراهم نشده است بلکه چک لیستی فراهم می‌کند که نویسندگان را برای تهیه دست‌نوشته^۱ و داوران را برای تضمین کیفیت داوری راهنمایی می‌کند تا بدین وسیله از کامل بودن و وضوح گزارش اطمینان حاصل شود.

بهبود گزارش‌دهی، خروجی پژوهش چاپ شده را به حداکثر می‌رساند.

هدف از تهیه دستورالعمل ARRIVE، افزایش حداکثری خروجی پژوهش‌های به‌عمل‌آمده، روی حیوانات بود؛ این کار با بهینه‌سازی اطلاعاتی که در مورد طراحی، اجرا و آنالیز آزمایش‌ها در مقالات ارائه می‌شود، میسر می‌گردد. نیاز به چنین دستورالعملی با بررسی مرورهای سیستماتیک از پژوهش‌های حیوانی - که به‌منظور بررسی کارایی داروهای مختلف و مداخلات در مدل‌های حیوانی انجام شده است - واضح‌تر می‌گردد. مطالعات حیوانی که به درستی طراحی شده باشند و به‌نحو صحیح گزارش گردند، اجزای ساختاری ضروری برای انجام یک مرور سیستماتیک هستند. مرورهای سیستماتیک قبلی نشان می‌دهند که در بسیاری از موارد، علاوه بر محدودیت‌های مدل‌های حیوانی مورد استفاده، گزارش‌دهی نامناسب این مطالعات مانعی برای رسیدن به یک نتیجه مطلوب درباره کارایی داروها و مداخلات انجام شده، است.

ارتقای گزارش پژوهش‌هایی که از حیوانات استفاده می‌کنند، مستلزم تلاش جمعی نویسندگان، سردبیران مجلات، داوران و حامیان مالی پژوهش‌هاست. اگرچه یک راه حل ساده و سریع برای این مسئله وجود ندارد، دستورالعمل ARRIVE، تدبیری عملی برای کمک به این ارتقا فراهم می‌کند. این راهنما هم‌زمان در چندین مجله مهم در زمینه علوم زیستی منتشر می‌شود و ناشران متعدد نیز با وارد کردن این دستورالعمل در «راهنمای نویسندگان» خود، از آن اعلام حمایت کرده‌اند. NC3Rs به همکاری با سردبیران مجلات ادامه می‌دهد تا تعداد مجلاتی را که این دستورالعمل را می‌پذیرند، افزایش یابد؛ همچنین به همکاری خود با جامعه‌ی علمی ادامه می‌دهد تا دستورالعمل ARRIVE تا حد ممکن انتشار پیدا کند (www.nc3rs.org.uk/ARRIVE). [مقاله اصلی شامل بخش تشکر و تقدیر از اشخاص حقیقی و حقوقی است که برای رعایت ایجاز، از برگردان آن صرف نظر گردید.]

جدول ۲. پژوهش روی حیوانات: گزارش آزمایش‌های درون‌تنی: دستورالعمل ARRIVE

(Animal Research: Reporting In Vivo experiments)

آیتم	توصیه	عنوان
۱	توصیفی تا حد ممکن صحیح و موجز از محتوای مقاله ارائه کنید.	چکیده
۲	خلاصه‌ای صحیح از زمینه، اهداف پژوهش (شامل جزئیات گونه یا سویه حیوان مورد استفاده)، روش‌های کلیدی، یافته‌های اصلی و نتیجه‌گیری ارائه کنید.	مقدمه
۳	الف) زمینه علمی کافی (شامل ارجاع به کارهای قبلی) ارائه کنید تا محتوا و انگیزه مطالعه قابل درک شود؛ همچنین رویکرد تجربی و منطق کار را توضیح دهید. ب) توضیح دهید که گونه حیوانی و مدل حیوانی مورد استفاده چگونه و چرا می‌تواند اهداف علمی پژوهش را پاسخ دهد و در موارد مقتضی ارتباط مطالعه با بیولوژی انسان را شرح دهید.	زمینه

اهداف	۴	به طور واضح، اهداف اولیه و ثانویه مطالعه یا فرضیه خاصی را که آزمون می شود، توصیف کنید.
روش ها		
گزاره اخلاقی	۵	ماهیت مجوز اخلاقی اخذ شده (همراه مجوزهای قانونی مربوطه مثلاً [Scientific Animal Procedures] Act 1986) را بیان کنید. دستورالعمل های ملی و سازمانی مربوط به مراقبت و استفاده از حیوانات را بیان نمایید که پژوهش را پوشش می دهد.
طراحی مطالعه	۶	برای هر آزمایش جزئیاتی مختصر از طراحی مطالعه شامل موارد زیر ارائه کنید: الف) تعداد گروه های آزمایش و کنترل. ب) هر اقدامی که با هدف کاهش تورش ذهنی در زمان اختصاص دادن حیوانات به گروه درمان (مانند روند تصادفی سازی) یا ارزیابی نتایج (مثلاً در صورت انجام کورسازی (پوشیده سازی) چه کسی و در چه زمانی کور شده است؟) انجام شده است. ج) واحد آزمون (مثلاً یک حیوان، گروهی از حیوانات یا قفس حیوانات) در مطالعاتی که ساختار پیچیده ای دارند، می توان از دیاگرام نشان دهنده خط سیر زمان^۱ یا یک فلوچارت استفاده کرد.
مداخلات آزمایشی	۷	برای هر آزمایش و هر گروه آزمایشی (شامل گروه های کنترل- جزئیات دقیقی از همه) مداخلات انجام شده فراهم نمایید. مثلاً: الف) چگونه (How) (مثلاً فرمولاسیون دارو و دوز، مکان و روش تجویز، بیهوشی و بی دردی استفاده شده شامل [مراقبت های حین بیهوشی]، اقدامات جراحی و روش یونانزی). جزئیات مربوط به هر دستگاه تخصصی استفاده شده و کارخانه سازنده آن را بیان کنید. ب) کی (When) (مثلاً چه زمانی از روز). ج) کجا (Where) (مثلاً قفس، آزمایشگاه، ماز آبی). د) چرا (Why) (مثلاً منطق انتخاب یک داروی بیهوشی خاص، روش تجویز و دوز داروی استفاده شده).
حیوانات	۸	الف) جزئیات مربوط به حیوانات مورد استفاده را بیان کنید؛ شامل: گونه، سویه، جنس، مرحله تکاملی (مثلاً میانگین یا میانه سن و دامنه آن) و وزن (مثلاً میانگین یا میانه وزن و دامنه آن). ب) اطلاعات مرتبط بیشتری ارائه کنید؛ مانند، منبع تهیه حیوانات، نام گذاری بین المللی سویه^۲، تغییرات ژنتیکی (مثلاً ناک آت یا ترانس ژنیک (ترا ریخته)، ژنوتیپ، وضعیت سلامت / ایمنی، مداخلات قبلی انجام شده، روی حیوان و اینکه آیا حیوان دارو دریافت کرده است؟.
پرورش و نگهداری حیوانات	۹	جزئیاتی برای موارد زیر ارائه کنید: الف) محل نگهداری (مثلاً نوع خاص مرکز نگهداری حیوانات، نظیر مرکز عاری از پاتوژن های خاص^۳ (مرکز SPF)؛ نوع قفس یا مکان نگهداری؛ مواد مورد استفاده برای بستر؛ تعداد حیوانات در یک قفس؛ نوع تانک و نظایر آن در مورد نگهداری ماهی ها). ب) شرایط پرورش (مثلاً برنامه پرورش، چرخه روشنایی/ تاریکی، دما، کیفیت آب و نظایر آن در مورد ماهی ها، نوع غذا، دسترسی به آب و غذا، و اقدامات غنی سازی محیطی^۴). ج) ارزیابی های مربوط به رفاه حیوانات و مداخلاتی که قبل، حین یا بعد از آزمایش انجام شده است.

1. Time-line diagram
2. International strain nomenclature
3. Specific pathogen free
4. Environmental enrichment

حجم نمونه	۱۰	الف) تعداد کل حیوانات به‌کاررفته در هر آزمایش و تعداد حیوانات در هر گروه آزمایشی را مشخص کنید. ب) توضیح دهید، تعداد کل حیوانات را چگونه محاسبه کردید و جزئیات مربوط به محاسبه حجم نمونه را بیان کنید. ج) در موارد مقتضی، تعداد تکرارهای مستقل ^۱ هر آزمایش را بیان کنید.
تخصیص حیوانات به گروه‌های آزمایشی	۱۱	الف) جزئیات کاملی از چگونگی تخصیص حیوانات به گروه‌های آزمایشی شامل تصادفی سازی یا جورسازی ^۲ (اگر انجام شده است)، ارائه کنید. ب) نظم و ترتیبی را که طبق آن حیوانات در گروه‌های مختلف آزمایشی درمان و بررسی شدند، توصیف کنید.
پیامدها	۱۲	به‌طور واضح پیامدهای اولیه و ثانویه بررسی شده را تعریف کنید (مثلاً مرگ سلولی، مارکرهای مولکولی، تغییرات رفتاری).
روش‌های آماری	۱۳	الف) جزئیات روش‌های آماری استفاده شده در هر آنالیز را ارائه کنید. ب) واحد آنالیز ^۳ برای هر مجموعه از داده‌ها را مشخص کنید (مثلاً یک حیوان، گروهی از حیوانات، یک نورون). ج) روش‌های به‌کاررفته برای ارزیابی اینکه داده‌ها پیش‌فرض‌های رویکرد آماری را محقق می‌کنند، توصیف نمایید.
نتایج		
داده‌های پایه ^۴	۱۴	برای هر گروه آزمایشی قبل از درمان یا آزمایش، ویژگی‌های مربوط به وضعیت سلامت حیوانات را (مثلاً وزن، وضعیت میکروبیولوژیک و اینکه قبلاً روی آن‌ها تستی انجام شده یا دارویی گرفته‌اند)، گزارش کنید (این اطلاعات اغلب در یک جدول ارائه می‌شوند).
تعداد [حیوانات] آنالیز شده	۱۵	الف) تعداد حیوانات را در هر گروه که در هر آنالیز وارد می‌شوند، گزارش کنید (اعداد مطلق را گزارش کنید؛ مثلاً ۱۰ از ۲۰؛ و از ذکر مواردی نظیر «۵۰ درصد» خودداری کنید). ب) اگر هر کدام از حیوانات یا داده‌ها در آنالیز وارد نشده‌اند، چرایی آن را توضیح دهید.
پیامدها و برآورد	۱۶	نتایج هر آنالیز انجام شده را همراه مقیاسی از دقت (مانند خطای معیار ^۵ یا فاصله اطمینان ^۶) گزارش کنید.
وقایع نامطلوب ^۷	۱۷	الف) جزئیات وقایع نامطلوب مهم را که در هر گروه آزمایشی رخ داده است، ارائه کنید. ب) هر تغییری را که به‌منظور کاهش وقایع نامطلوب در پروتکل آزمایش ایجاد شده است، بیان کنید.
بحث		
تفسیر/کاربردهای علمی	۱۸	الف) نتایج مطالعه خود را با در نظر گرفتن اهداف و فرضیات مطالعه، تئوری‌های فعلی و سایر مطالعات مرتبط در متون علمی، تفسیر کنید. ب) محدودیت‌های مطالعه خود را - که ممکن است شامل هر منبع بالقوه تورش، هر گونه محدودیت در مدل حیوانی و عدم دقت مرتبط با نتایج باشد - عنوان کنید. ج) هر گونه اثری را که روش‌های آزمایشگاهی یا نتایج مطالعه شما می‌تواند بر جایگزینی، بهینه‌سازی یا کاهش استفاده از حیوانات در پژوهش (اصول 3Rs) داشته باشد، شرح دهید.

1. Independent replications
2. Matching
3. Unit of analysis
4. Baseline data
5. Standard error
6. Confidence interval
7. Adverse events

در مورد اینکه آیا و چگونه، یافته‌های مطالعه شما قابلیت ترجمه به گونه‌ها یا سیستم‌های دیگر را دارد، اظهار نظر کنید و هر نوع ارتباط یافته‌های خود را با بیولوژی انسان توصیف نمایید.	۱۹	تعمیم‌پذیری و ترجمان یافته‌ها
همه منابع مالی مطالعه (شامل شماره گرنت) و نقش تأمین‌کنندگان مالی در مطالعه را فهرست کنید.	۲۰	منابع مالی

منبع:

1. Kilkenny, C., W. J. Browne, I. C. Cuthill, M. Emerson, and D. G. Altman. 2010. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. PLoS Biol 8 (6):e1000412.

چک لیست نگارش مقالات حیوانات آزمایشگاهی

(برگردان مطالب مربوط به ARRIVE-02 سال ۲۰۲۰
برای نویسندگان مقالات مرتبط با حیوانات آزمایشگاهی)

منبع: سامانه ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی
سال دسترسی: ۱۴۰۰



چک‌لیست حاضر به منظور تسهیل در نگارش مقالات علمی پژوهشگران ارجمند ترجمه شده است. به منظور دسترسی به متن کامل مقاله که در آن به ضرورت‌های استفاده از این چک‌لیست و روش تهیه آن اشاره شده و برخی نکات تکنیکی را بررسی بیشتر کرده است، به منبع (۱) مراجعه نمایید.

دستورالعمل ARRIVE (Animal Research Reporting in Vivo Experiments)		
این موارد حداقل مواردی است که باید در یک مقاله گنجانده شود. بدون این اطلاعات، خوانندگان و داوران نمی‌توانند واقعیت یافته‌ها را ارزیابی کنند.		
موارد	توصیه	شماره «بخش / خط» در مقاله یا دلیل عدم گزارش
طراحی مطالعه	۱ برای هر آزمایش، جزئیات مختصری از طراحی مطالعه شامل موارد زیر را تهیه کنید: (الف) گروه‌های مورد مقایسه، بخصوص گروه‌های کنترل. اگر از هیچ گروه کنترل استفاده نشده است، باید دلیل این امر بیان شود. (ب) واحد آزمون (به عنوان مثال یک حیوان منفرد، نوزاد حیوان یا قفس حیوانات).	
حجم نمونه	۲ (الف) تعداد دقیق واحدهای آزمون اختصاص داده شده به هر گروه و تعداد کل واحدهای آزمون در هر آزمایش را مشخص کنید. همچنین تعداد کل حیوانات استفاده شده را گزارش نمایید. (ب) نحوه تصمیم‌گیری در مورد حجم نمونه را توضیح دهید. در صورت انجام محاسبه، جزئیات مربوط به محاسبات مربوط به حجم نمونه را ارائه دهید.	
معیارهای ورود و خروج مطالعه	۳ (الف) معیارهای مورد استفاده برای ورود و خروج حیوانات (یا واحدهای آزمون) در طی آزمایش را بیان کنید. همچنین معیارهای ورود و خروج داده‌ها به تجزیه و تحلیل آماری را توصیف نمایید. مشخص کنید که آیا این معیارها مبتنی بر سوابق و رفرنس‌های قبلی بوده است؟ اگر هیچ معیاری تعیین نشده است، این موضوع را صریحاً بیان کنید. (ب) برای هر گروه آزمایشی، تعداد حیوانات، واحدهای آزمون یا داده‌هایی را که در تجزیه و تحلیل وارد نشده‌اند، گزارش دهید و دلیل آن را توضیح دهید. اگر هیچ مورد عدم ورود داده‌ها وجود نداشت، این موضوع را بیان کنید. (ج) برای هر گزارش تجزیه و تحلیل آماری، مقدار دقیق n را در هر گروه آزمایش گزارش دهید.	
تصادفی سازی	۴ (الف) بیان کنید که آیا از تصادفی سازی برای تخصیص واحدهای آزمایشی به گروه‌های کنترل و تیمار استفاده شده است. در صورت استفاده، روش تصادفی سازی را ارائه دهید. (ب) استراتژی مورد استفاده برای به حداقل رساندن مخدوش‌کننده‌های احتمالی داده‌ها، مانند ترتیب اعمال تیمارها و اندازه‌گیری‌ها، یا مکان حیوانات / قفس را توصیف کنید. اگر عوامل مخدوش‌کننده کنترل نشده‌اند، این موضوع را صریحاً بیان کنید.	
کور سازی	۵ توصیف کنید که چه کسی از ترکیب گروه‌های حیوانات در مراحل مختلف آزمایش (شامل مرحله گروه‌بندی، انجام آزمایشات، ارزیابی نتایج و تجزیه و تحلیل داده‌ها) آگاهی داشته است؟	

ارزیابی نتایج	۶	الف) روش های ارزیابی تمام نتایج (به عنوان مثال مرگ سلولی، نشانگرهای مولکولی یا تغییرات رفتاری) را به وضوح تعریف کنید. ب) برای مطالعات بر پایه فرضیه، نتایج مورد انتظار اصلی را مشخص کنید؛ مثلاً، نتایج مورد انتظار که بر پایه آن ها، تعیین حجم نمونه صورت گرفته است.
روش های آماری	۷	الف) جزئیات روش های آماری مورد استفاده برای هر تجزیه و تحلیل، از جمله نرم افزار مورد استفاده را گزارش دهید. ب) روش های به کار رفته را برای ارزیابی اینکه داده ها با شروط استفاده از روش آماری مذکور همخوانی داشته اند یا خیر، ارائه دهید و مشخص کنید که در صورت عدم وجود این همخوانی، چه اقدامی انجام شده است.
حیوانات مورد آزمایش	۸	الف) جزئیات مربوط به حیوانات مورد استفاده، از جمله گونه، سویه، جنس، سن یا مرحله رشد، و وزن (در صورت امکان) را ارائه دهید. ب) اطلاعات مرتبط بیشتری را در مورد منشأ تهیه حیوانات، وضعیت سلامتی/ایمنی، وضعیت اصلاح ژنتیکی، ژنوتیپ و سایر اقدامات قبلی انجام شده را روی حیوانات ارائه دهید.
فرایندهای آزمایشات	۹	برای هر گروه آزمایشی، از جمله گروه های کنترل، روش های آزمایش را با جزئیات کافی توصیف کنید، به نحوی که دیگران بتوانند مشابه آنها را تکرار کنند، از جمله: الف) چه کاری انجام شد؟ چگونه انجام شد و برای انجام آن، چه چیزی مورد استفاده قرار گرفت؟ ب) چه زمانی و چند بار این کار صورت گرفت. ج) کجا روی حیوان کار شد؟ (شامل ارائه جزئیات هر دوره سازگاری). د) چرا این کار صورت گرفت؟ (ارائه منطقی برای روندها).
نتایج	۱۰	برای هر آزمایش صورت گرفته، من جمله تکرار آزمایش، موارد زیر را گزارش دهید: الف) آمار توصیفی/گزارش مختصر در مورد هر گروه آزمایش. در هنگام ارائه این آمار، مقیاسی از میزان پراکندگی در موارد مقتضی را بیان کنید (شامل $\text{mean} \pm \text{SD}$ و median همراه range). ب) در موارد مقتضی، مقدار «اندازه اثر» را همراه «بازه اطمینان» بیان کنید.

مجموعه پیشنهادی		
این موارد تکمیل کننده ۱۰ مورد ضروری جدول قبلی است و موارد مهم را به مطالعه اضافه می کند. بهترین روش نگارش مقاله، گزارش موارد در هر دو مجموعه است.		
موارد	توصیه	شماره «بخش/خط» در مقاله یا دلیل عدم گزارش
چکیده	۱۱ خلاصه ای دقیق ارائه دهید که شامل اهداف تحقیق، گونه های جانوری، سویه و جنس، روش های اصلی، یافته های اصلی و نتیجه گیری مطالعه باشند.	
مقدمه (پیشینه موضوع پژوهش)	۱۲ الف) پیشینه علمی کافی برای درک منطق و زمینه مطالعه ارائه داده و رویکرد پژوهشی خود را شرح دهید. ب) توضیح دهید که چگونه گونه و مدل حیوانی استفاده شده، اهداف علمی پژوهش را برآورده می کند. در صورت امکان، ارتباط گونه و مدل حیوانی مورد استفاده با زیست شناسی انسان را شرح دهید.	

اهداف	۱۳	سؤال و اهداف مطالعه را به صورت دقیق توصیف کنید و در صورت امکان، فرضیه‌های خاص مورد استفاده در مطالعه را شرح دهید.
گزاره اخلاقی	۱۴	نام کمیته اخلاق بررسی‌کننده یا معادل آن را گزارش کنید که استفاده از حیوانات در این مطالعه را تأیید کرده است. شماره مجوز یا پروتکل مربوطه را (در صورت وجود) ارائه دهید. اگر تأیید اخلاقی خواسته نشده یا اعطا نشده است، لازم است توجیهی برای این موضوع ارائه دهید.
پرورش و نگهداری حیوانات	۱۵	جزئیات شرایط نگهداری و پرورش حیوانات، به ویژه اقدامات غنی‌سازی محیطی حیوانات را ارائه دهید.
مراقبت و نظارت بر حیوانات	۱۶	الف) هر گونه مداخله یا گام‌های برداشته شده در پروتکل‌های آزمایشی را برای کاهش درد، رنج و دیسترس حیوانات توصیف کنید. ب) هر گونه اتفاق نامطلوب پیش‌بینی شده یا غیر منتظره را برای حیوانات گزارش دهید. ج) ضوابط پایان کار با حیوانات (ضوابط خروج حیوانات از مطالعه به دلایل مشفقانه) تعیین شده برای مطالعه، علائم بررسی شده در حیوانات و دفعات بررسی علائم را توصیف کنید. اگر مطالعه دارای ضوابط پایان کار نبوده، این موضوع را عنوان کنید.
مفاهیم تفسیری / علمی	۱۷	الف) با در نظر گرفتن اهداف و فرضیه‌های مطالعه، نظریات علمی پذیرفته شده فعلی و نتایج سایر مطالعات مرتبط نتایج مطالعه خود را تفسیر کنید. ب) درباره محدودیت‌های مطالعه از جمله منابع بالقوه سوگیری (تورش)، محدودیت‌های مدل حیوانی و عدم دقت مرتبط با نتایج، نظر دهید.
قابلیت تعمیم‌پذیری و ترجمان یافته‌ها	۱۸	درباره اینکه آیا و چگونه یافته‌های این مطالعه قابلیت تعمیم‌پذیری به گونه‌های دیگر یا شرایط آزمایشی دیگر را دارد، اظهار نظر کنید. در صورت ارتباط یافته‌ها با بیولوژی انسان، این موضوع را توضیح دهید.
ثبت پروتکل	۱۹	گزاره‌ای ارائه دهید که نشان دهد، آیا پروتکل مورد استفاده (شامل سؤال پژوهش، ویژگی‌های کلیدی طراحی پژوهش و برنامه تجزیه و تحلیل آماری) قبل از مطالعه تهیه شده است؟ و اینکه آیا این پروتکل ثبت شده است؟ و در کجا؟
دسترسی به داده‌ها	۲۰	گزارشی در مورد اینکه داده‌های مطالعه در دسترس هستند یا خیر، ارائه نمایید. در صورت در دسترس بودن داده‌ها، محل و نحوه دسترسی به آن‌ها را گزارش کنید.
اعلام منافع	۲۱	الف) هر گونه تلاقی احتمالی منافع، از جمله مالی و غیرمالی را اعلام کنید. در صورت عدم وجود تلاقی منافع، این موضوع باید بیان شود. ب) همه منابع تأمین بودجه پژوهش (از جمله شماره بودجه طرح پژوهشی) و نقش تأمین‌کننده(ها) در طراحی، تحلیل و گزارش مطالعه را ذکر کنید.

منبع:

1. Percie du Sert, N., et al. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. PLoS Biol 18(7): e3000410.

بخش پنجم

اسناد مربوط به
اشتراک‌گذاری و انتشار
آثار پژوهشی

راهنمای کشوری اخلاق در انتشار آثار پژوهشی

مرجع تصویب: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سال تصویب: ۱۳۹۹



مقدمه

رشد روزافزون دانش پزشکی مدیون تلاش هر روزه پژوهشگران و محققان این حیطه در انجام پژوهش‌های گوناگون برای پاسخ به سؤالات موجود و حل معضلات حوزه سلامت است. رعایت استانداردهای اخلاقی در همه مراحل تحقیق از طراحی تا اجرا و انتشار نتایج پژوهش‌های زیست‌پزشکی دغدغه اصلی همه ذی‌نفعان از جمله سیاست‌گذاران، سردبیران نشریات و پژوهشگران حیطه‌ها و رشته‌های مختلف علوم پزشکی است. در این راستا فعالیت‌های فراوانی در سطح بین‌المللی برای افزایش اطمینان از رعایت استانداردهای اخلاق در انتشار آثار پژوهشی صورت گرفته است. سازمان‌های بین‌المللی متولی اخلاق نشر از جمله کمیته بین‌المللی اخلاق نشر یا کمیته بین‌المللی سردبیران نشریات پزشکی از سالیان پیش با ارائه راهنماهای گوناگون، سعی در اشاعه فرهنگ رعایت اصول اخلاقی در انتشار پژوهش‌های پزشکی داشته‌اند. در سطح ملی نیز کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به عنوان مرجع ملی مسائل مرتبط با اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی کشور در راستای وظایف ذاتی خود و برای ایجاد وضوح و وحدت روند در کشور و نیز هماهنگی بیشتر با استانداردهای بین‌المللی از جمله راهنمای کمیته بین‌المللی اخلاق نشر، الزامات کمیته بین‌المللی سردبیران مجلات پزشکی، بیانیه خط‌مشی انجمن جهانی سردبیران علوم پزشکی و راهنمای شورای سردبیران علمی، این راهنما را تدوین و تصویب کرده است. هر گونه تخطی از استانداردهای اعلام‌شده در این راهنما مصداق تخلف پژوهشی محسوب می‌شود و کمیته‌هایی که بر اساس «دستورالعمل رسیدگی به تخلفات پژوهشی» ابلاغ شده در شهریورماه یک‌هزار و سیصد و نود و چهار و قانون «پیشگیری و مقابله با تقلب در تهیه آثار علمی» مصوب سی و یکم مردادماه یک‌هزار و سیصد و نود و شش مجلس شورای اسلامی، به رسیدگی به سوءرفتارهای پژوهشی مجاز هستند، لازم است تا این راهنما را در موارد مربوطه، مبنای قضاوت در مورد شکایات واصله و موارد در دست بررسی قرار دهند. دبیرخانه کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی وزارت متبوع، مسئولیت نظارت بر حسن اجرای این راهنما را به عهده دارد.

فصل اول: شرایط نویسندگی مقالات و آثار علمی

ماده ۱-۱- فردی نویسنده یک مقاله محسوب می‌شود که چهار شرط زیر را به‌طور هم‌زمان دارا باشد: شرط‌های ۱ و ۲ دارای زیرمجموعه‌هایی هستند که بین آن‌ها عبارت «یا» وجود دارد که نشان‌دهنده این امر است که دارا بودن هر یک از آن‌ها برای حصول شرط‌های ۱ یا ۲ کفایت می‌کنند. بین شرط‌های اصلی ۱ تا ۴ عبارت «و» وجود دارد که تأکید می‌کند، نویسنده مقاله باید هر چهار شرط ۱ و ۲ و ۳ و ۴ را به‌صورت هم‌زمان دارا باشد:

شرط ۱: فرد باید همکاری مؤثر و قابل توجهی در حداقل یکی از زیرمجموعه‌های زیر داشته باشد:

الف) ارائه ایده پژوهشی؛

یا

ب) طراحی مطالعه؛

یا

ج) جمع‌آوری داده‌ها؛

یا

د) آنالیز و تفسیر داده‌ها.

شرط ۲: فرد باید در نوشتن نسخه اولیه دست نوشته و در بازبینی و مرور نقادانه آن همکاری کند، به گونه‌ای که متن از لحاظ محتوای علمی دستخوش تغییر و تکامل شود. واضح است، افرادی واجد این شرط می‌شوند که صلاحیت علمی لازم را برای مرور نقادانه بر اساس تجربه علمی و سابقه تحصیلی یا کاری خود داشته باشند.

شرط ۳: فرد باید نسخه نهایی دست نوشته را قبل از انتشار، مطالعه و آن را تأیید کرده باشد.

شرط ۴: باید مسئولیت پاسخگویی در مقابل کلیه جنبه‌های انجام پژوهش مقاله از جمله مسئولیت رعایت دستورالعمل‌ها و راهنماهای عمومی و اختصاصی اخلاق در پژوهش مصوب وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در طراحی، انجام و انتشار مقاله را بپذیرد، به گونه‌ای که بتواند به کلیه سؤال‌های مطرح شده در مورد صحت محتوای پژوهش و نوشتار آن پاسخ دهد. فرد باید یا خود مراحل گوناگون کار را با رعایت استانداردهای علمی، فنی و اخلاقی انجام داده باشد یا از درستکاری و توانمندی علمی کسانی که مراحل مختلف کار را انجام داده‌اند، اطمینان خاطر داشته باشد.

تبصره ۱: حذف نام فرد یا افرادی که شرایط چهارگانه نویسندگی مقاله را دارا باشند، از لیست نویسندگان (نویسنده پنهان) ممنوع است.

تبصره ۲: اضافه کردن نام فرد یا افرادی که شرایط چهارگانه نویسندگی را دارا نیستند، در لیست نویسندگان (نویسنده مهمان) ممنوع است.

تبصره ۳: مسئولیت اخلاقی و حقوقی ذکر نام افرادی که بدون داشتن همه شرایط نویسندگی، نامشان در زمره نویسندگان مقاله آمده یا با داشتن شرایط نویسندگی، نامشان از لیست نویسندگان حذف شده است با همه نویسندگان مقاله است.

تبصره ۴: الزام به دارا بودن شرایط نویسندگی در مورد تیم‌های پژوهشی که دارای اعضای متعدد می‌باشند، نیز صدق می‌کند و صرف عضویت در گروه پژوهشی یا ذکر نام فرد به عنوان همکار طرح پژوهشی، شرایط لازم برای نویسنده بودن را ایجاد نمی‌کند، اگرچه تمام افرادی که معیارهای مندرج در شرط ۱ ماده ۱-۱ را دارند، حتی اگر همکاری خود را با آن مرکز یا تیم پژوهشی قطع کرده باشند، لازم است تا با رعایت سایر شرایط نویسندگی، فرصت مشارکت به عنوان نویسنده را پیدا کنند و سابقه این موضوع باید به صورت مکتوب ثبت شود.

تبصره ۵: در مقالاتی که از پایان‌نامه‌های دانشجویی منتج می‌شوند نیز، نویسندگان اعم از دانشجوی مربوطه، استاد(ان) راهنما، استاد(ان) مشاور و غیره باید کلیه شروط چهارگانه ذکر شده در ماده ۱-۱ را دارا باشند. تبصره ۶: صرف همکاری در اموری مانند تهیه و تأمین بودجه پژوهشی، ارائه مشاوره‌های مقطعی از جمله مشاوره آماری و روش‌شناسی، ایجاد یا در اختیار قرار دادن امکانات آزمایشگاهی، انجام آزمایشات مربوط به بیماران یا نمونه‌های پژوهشی یا ارجاع و معرفی بیماران به پژوهشگران برای شرکت در پژوهش، شرایط کافی برای درج نام انجام‌دهنده در لیست نویسندگان مقاله منتج از فعالیت پژوهشی را ایجاد نخواهد کرد؛ حتی اگر افراد حق الزحمه‌ای برای ارائه خدمت مذکور دریافت نکرده باشند.

تبصره ۷: از کلیه افرادی که در حمایت، طراحی، اجرا، نوشتن یا سایر مراحل تحقیق و پژوهش همکاری داشته‌اند ولی همه چهار شرط لازم را برای نویسندگی دارا نمی‌باشند، باید در قسمت «تقدیر و تشکر» مقاله سپاسگزاری شود.

تبصره ۸: فردی که فقط مترجم یا ویراستار دست‌نوشته است، دارای شرایط نویسندگی نیست. در موردی که ترجمه متن توسط مترجمی غیر از نویسندگان انجام می‌شود، لازم است این موضوع در بخش «تقدیر و تشکر» اشاره شود و از مترجم سپاسگزاری شود.

ماده ۲-۱- داشتن مسئولیت اجرایی از جمله ریاست بخش، گروه، دانشکده، دانشگاه، مرکز تحقیقاتی یا داشتن هرگونه سمت کارشناسی و مدیریتی در هر سطحی به‌خودی‌خود به مالکیت داده‌های موجود در آن مجموعه و ایجاد حق نویسندگی و نیز درج نام در لیست نویسندگان مقالات منتج‌شده از آن داده‌ها منجر نخواهد شد. تبصره: هرگونه اجبار یا الزام مستقیم و غیر مستقیم افراد مراجعه‌کننده برای استفاده قانونی از اطلاعات، نمونه‌ها و داده‌های موجود در مراکز و مؤسسات از جمله مراکز بهداشتی، بیمارستان‌ها و مانند آن، برای قرار دادن نام فرد یا افراد مشخص در زمره نویسندگان مقاله، سوء استفاده از موقعیت بوده و تخلف پژوهشی محسوب می‌شود.

ماده ۳-۱- در صورت مخالفت یک یا چند نفر از پژوهشگران دارای شرایط بالقوه نویسندگی با نوشتن و انتشار مقاله حاصل از طرح تحقیقاتی یا پایان‌نامه، ارسال و چاپ مقاله توسط سایر نویسندگان تنها در صورتی ممکن خواهد بود که با درخواست آن دسته از همکاران که به انتشار نتایج پژوهش مایل هستند، موضوع در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاهی بررسی و مجوز چاپ مقاله صادر شود. در صورت اخذ مجوز، قراردادن نام افراد فاقد شروط مندرج در ماده ۱-۱، از جمله فرد مخالف، در مقاله ممنوع است، مگر اینکه افراد مذکور با انتشار، موافقت کرده و شرایط نویسندگی را حاصل کنند.

تبصره: در صورتی که دسترسی به برخی از افراد که می‌توانند حائز شرایط نویسندگی شوند، ممکن نباشد، لازم است تا آن دسته از نویسندگان که به انتشار مقاله مایل هستند، تمام تلاش خود را برای دسترسی به

فرد مذکور به عمل آورند و در صورتی که فرد یا افراد مذکور باز هم در دسترس نباشند، دست‌نوشته تنها در صورتی قابل انتشار خواهد بود که این موضوع مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه محل فعالیت نویسنده اول یا نویسنده طرف مکاتبه باشد. در هر حال، نام هیچ فردی بدون اطلاع وی و تأیید متن نهایی دست‌نوشته نباید در لیست نویسندگان قرار بگیرد.

ماده ۴-۱- نویسنده طرف مکاتبه - که اصطلاحاً نویسنده مسئول نامیده می‌شود - یکی از نویسندگان دست‌نوشته است که به دلیل جایگاه علمی و نقش خود در مطالعه (برای مثال، مجری اصلی طرح یا استاد راهنمای اول پایان‌نامه) از سوی سایر نویسندگان، مسئولیت مکاتبات و پاسخگویی به ابهامات و ایرادات مطرح شده در مورد دست‌نوشته یا مقاله و انتقال نظرات و مکاتبات مهم به سایر نویسندگان و تنظیم روابط بین نویسندگان را به عهده دارد.

تبصره ۱: به کار بردن عنوان نویسنده مسئول به این مفهوم نیست که نویسنده طرف مکاتبه به تنهایی مسئول صحت پژوهش و گزارش آن است. این مسئولیت به عهده تک‌تک نویسندگان است. با توجه به سوء برداشت‌هایی که ممکن است، در استفاده از لفظ نویسنده مسئول ایجاد شود، استفاده از عنوان «نویسنده طرف مکاتبه» برای این جایگاه مناسب‌تر است.

تبصره ۲: در پژوهش‌های کلان ملی و بین‌المللی که توسط یک تیم پژوهشی بزرگ و با تعداد زیاد پژوهشگر انجام شده‌اند و نقش نویسندگان در نوشتن مقاله منحصر به یک بخش محدود و تخصصی بوده است، مسئولیت هر یک از نویسندگان، به قسمت تخصصی مربوط به خود وی محدود می‌شود.

تبصره ۳: نویسنده طرف مکاتبه، یکی از نویسندگان مقاله است که توان علمی و وقت کافی برای ایجاد ارتباط لازم بین سایر نویسندگان و مجلات علمی را دارا باشد. استاد راهنمای اول و مجری اصلی طرح‌های تحقیقاتی، اولویت دارند تا به عنوان نویسنده طرف مکاتبه شناخته شوند، مگر اینکه شرایط داشتن این جایگاه از جمله وقت کافی برای انجام شرح وظایف نویسنده طرف مکاتبه را نداشته باشند لذا داشتن رتبه دانشگاهی بالاتر یا توان علمی بیشتر در این زمینه الزامی نیست، اگرچه توصیه می‌شود، فردی که جایگاه علمی تثبیت شده‌ای در حوزه مربوطه دارد، این وظیفه را به عهده بگیرد.

تبصره ۴: مجلات در موارد خاص و استثنایی این اختیار را دارند که امکان درج نام بیش از یک نفر به عنوان نویسنده اول یا طرف مکاتبه را فراهم کنند. در این راستا لازم است تا نشریه، سیاست‌های واضحی در این مورد اتخاذ و اعلام کند. در مورد هر مقاله که بیش از یک نویسنده اول یا نویسنده طرف مکاتبه دارد، لازم است علت این تصمیم به صورت واضح در زیرنویس همان صفحه توضیح داده شود.

ماده ۵-۱- ترتیب نام‌ها در بخش نویسندگان مقاله بر اساس میزان مشارکت هر یک از افراد و از طریق توافق

جمعی آنان مشخص می‌شود و عواملی مانند رتبه دانشگاهی افراد، جایگاه علمی، شهرت ملی و بین‌المللی نویسندگان نقشی در ترتیب نام‌ها نخواهد داشت.

تبصره ۱: فردی که بیشترین سهم را در فعالیت‌های مندرج در شرط ۱ ماده ۱-۱ داشته است، نویسنده اول خواهد بود. در مورد پایان‌نامه‌های دانشجویی که دانشجو نسخه اولیه دست‌نوشته را تهیه کرده باشد، نویسنده اول، دانشجو است.

تبصره ۲: مناسب‌تر است که نام نویسنده طرف مکاتبه به عنوان نویسنده آخر نوشته شود.

تبصره ۳: در صورت عدم توافق نویسندگان در مورد ترتیب قرار گرفتن نام‌ها در لیست نویسندگان، لازم است درخواستی با امضای تمامی نویسندگان، با ذکر دقیق میزان همکاری هر فرد به کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه تصویب‌کننده طرح پژوهشی منجر به تولید دست‌نوشته مربوطه ارسال شود، رأی کمیته مذکور برای همه ذی‌نفعان لازم‌الاجراست.

ماده ۶-۱ - ذکر وابستگی آکادمیک غیرواقعی به هر دلیلی از جمله برای افزایش صوری انتشارات مرکز تحقیقاتی، مؤسسه یا دانشگاه خاص از نظر اخلاقی غیر قابل قبول و تخلف پژوهشی محسوب می‌شود.

تبصره ۱: لازم است تا نویسنده، وابستگی سازمانی خود را به مؤسسه‌ای که در زمان ارسال دست‌نوشته در آن فعالیت دارد، اعلام کند حتی اگر در فاصله زمانی انجام پژوهش یا ارسال دست‌نوشته، وابستگی سازمانی پژوهشگر تغییر کرده باشد. در صورتی که نویسنده به مؤسسه محل انجام پژوهش، تعهدی مبنی بر استفاده از وابستگی زمان انجام پژوهش داشته باشد، لازم است هر دو وابستگی نویسنده ذکر شود.

تبصره ۲: لازم است تا اعضای هیأت علمی و پژوهشگران دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی در هنگام ذکر وابستگی سازمانی و آدرس خود در مقالات، حتی المقدور از پست الکترونیک دانشگاهی و رسمی استفاده کنند.

فصل دوم: مصادیق تخلف پژوهشی در گزارش و انتشار آثار علمی

ماده ۱-۲ - هر گونه انحراف از اصول اخلاقی پذیرفته شده در نگارش متن آثار علمی و پژوهشی، از جمله ساختن (جعل) داده‌ها شامل ارائه نتایجی که مبتنی بر یک پژوهش واقعی نیستند، دستکاری داده‌های حاصل از پژوهش، شامل اجتناب از ذکر برخی یافته‌های پژوهش به ویژه در مورد عوارض نامطلوب در کارآزمایی‌های بالینی یا دستکاری در تصاویر و سرقت معنوی یا ادبی، فریبکاری محسوب می‌شود و مصداق تخلف پژوهشی است.

ماده ۲-۲ - سرقت معنوی عبارت است از استفاده از تمامی یا قسمتی از مطالب یا ایده‌های منتشر شده یا منتشر نشده فرد یا افراد دیگر بدون ذکر منبع به روش مناسب یا عدم کسب اجازه از مالک معنوی در موارد ضروری.

ماده ۳-۲- استفاده از اصل یا ترجمه متن منتشرشده دیگران در دست‌نوشته، باید بر طبق ضوابط زیر انجام شود:

۱- در صورت استفاده از شکل، جدول، پرسشنامه یا بخش قابل توجهی از متن مورد نظر یا ترجمه آن، به صورتی که عین آن متن آورده شود، باید علاوه بر آوردن متن در داخل گیومه و ذکر منبع، از مالک معنوی متن اولیه اجازه کتبی اخذ شود.

۲- در صورت استفاده جزئی از متن مورد نظر یا ترجمه آن، به صورت آوردن عین آن متن، باید متن مورد نظر در داخل گیومه آورده شود و منبع آن ذکر شود.

۳- در صورت استفاده از متن مورد نظر یا ترجمه آن به صورت نقل به مضمون، جمع‌بندی، نتیجه‌گیری یا برداشت ایده، باید منبع آن ذکر شود. نقل به مضمون نباید به گونه‌ای باشد که با منظور نویسنده (گان) اصلی و روح کلی نوشته آن‌ها منافات داشته باشد.

تبصره ۱: اگر بخشی از متن که استفاده می‌شود، به صورت جزئی، مثلاً در حد تغییر چند کلمه یا آوردن معادل آن‌ها یا زمان افعال تغییر کند، باز هم شامل موارد مربوط به آوردن عین متن (بند ۱ و ۲ از ماده ۳-۲) می‌شود. تبصره ۲: مندرجات این ماده در مورد مطالب منتشرشده قبلی خود نویسنده (گان) دست‌نوشته نیز صادق است. تبصره ۳: ارجاع در نوشتن مقاله باید بر اساس موازین علمی باشد و هر گونه ارجاع غیر ضروری به خود یا دیگران به قصد بالا بردن تعداد ارجاعات نادرست است.

تبصره ۴: برای تشخیص سرقت معنوی یا ادبی لازم است متن توسط کارشناس مرتبط بررسی شود، صرف تکیه بر درصد کپی‌برداری که توسط نرم‌افزارهای مربوطه گزارش می‌شود، بدون بررسی کارشناسی و در نظر گرفتن مندرجات این راهنما صحیح نمی‌باشد.

ماده ۴-۲- تمام محققین موظف‌اند تا در صورت اطمینان از وقوع هر گونه فریبکاری در مراحل مختلف طراحی، اجرا و انتشار نتایج پژوهش، موارد را با رعایت حداکثر محرمانگی حسب مورد به کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه یا مؤسسه حامی پژوهش، رئیس یا مسئول محل کار یا تحصیل خود یا پژوهشگران/نویسنده (گان) مورد نظر، اطلاع دهند.

تبصره: تا پیش از محرز شدن وقوع فریبکاری توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاهی معتبر که صلاحیت رسیدگی به تخلفات پژوهشی را دارد، موضوع باید به صورت کاملاً محرمانه پیگیری شود، به طوری که اشخاص غیر مرتبط از مطرح شدن احتمال آن یا بررسی‌های در حال انجام مطلع نشوند.

ماده ۵-۲- دستکاری در تصاویر که به معنای هر نوع دستکاری در انواع عکس‌های رادیولوژی، پاتولوژی، آزمایشگاهی، تصاویر میکروسکوپی و غیره است و به فریب خوانندگان از طریق نمایش تصاویر غیر واقعی یا القای

یافته‌های غیر واقعی در تصاویر منجر می‌شود، مصداق فریبکاری تلقی شده و تخلف پژوهشی به حساب می‌آید. تبصره: دستکاری در پشت زمینه عکس‌ها، پاک کردن یا اضافه کردن یک ویژگی خاص یا دستکاری غیر معمول و بیش از حد در رنگ‌ها یا وضوح عکس‌ها، که به قصد فریب خوانندگان صورت می‌گیرد، از مصادیق این عمل غیراخلاقی است.

ماده ۶-۲- ارسال و انتشار همپوشان دست‌نوشته‌ها در یک مجله یا مجلات مختلف ممنوع است و تخلف پژوهشی محسوب می‌شود.

تبصره ۱: ارسال دست‌نوشته‌ای که حاوی حجم قابل توجهی از اطلاعات یک مقاله منتشر شده یا در حال بررسی باشد، برای بررسی به منظور انتشار به عنوان مقاله پژوهشی جدید نادرست است، حتی اگر به مقاله قبلی ارجاع داده شده باشد یا مقاله قبلی به نویسنده (گان) همین دست‌نوشته تعلق داشته باشد.

تبصره ۲: تغییرات مختصر در ترتیب نام نویسندگان یا در عنوان مقاله یا در خلاصه مقاله نیز مجوز چاپ مجدد مقاله نمی‌باشد.

تبصره ۳: اگر یک نشریه چاپی یا الکترونیک در حال بررسی یک دست‌نوشته برای انتشار آن باشد، ارسال همان دست‌نوشته به نشریه دیگر نادرست است.

تبصره ۴: در مواردی که انتشار به صورت هم‌زمان چاپی و الکترونیک صورت می‌گیرد، هر دو نسخه چاپی و الکترونیک برای نوشتن منابع، باید یک آدرس واحد داشته باشند.

تبصره ۵: اگر نویسنده (گان) تصمیم بگیرند، به هر دلیلی، دست‌نوشته‌ای را که در دست بررسی برای انتشار در یک نشریه است، برای نشریه دیگری ارسال نمایند، باید ابتدا انصراف خود را از انتشار آن به صورت کتبی به نشریه اول اعلام نمایند. این کار حداکثر تا پیش از اعلام پذیرش دست‌نوشته برای انتشار در نشریه اول، امکان‌پذیر است.

تبصره ۶: اگر سردبیران چند نشریه تصمیم بگیرند که به طور مشترک مقاله‌ای را منتشر کنند، در صورتی که این اقدام در راستای تأمین سلامت جامعه باشد و نیز مراتب به طور واضح به خوانندگان آن نشریات اطلاع‌رسانی شود، مشروط به تعیین تکلیف کلیه حقوق مادی و معنوی مرتبط، این کار، بلامانع است.

تبصره ۷: چاپ یک مقاله به دو یا چند زبان مختلف در صورتی مجاز است که سردبیران همه مجلات ذی‌نفع از روند مربوطه آگاهی و رضایت داشته باشند و به علاوه در مقاله دوم و بعد از آن به خوانندگان اعلام شود که مقاله قبلاً یک یا چند بار به زبان (زبان‌های) دیگری منتشر شده است (همراه آدرس مقاله یا مقالات قبلی، سال چاپ و شماره صفحات مربوطه).

تبصره ۸: در صورتی که خلاصه مقاله قبلاً در کنگره‌ها یا سمینارها به صورت شفاهی یا پوستر ارائه شده باشد، متن کامل مقاله را می‌توان بعداً به چاپ رساند. در مواردی که کنگره مذکور خلاصه مقاله را در یک مجله

علمی منتشر کرده باشد، لازم است که به مسئولین مجله اطلاع‌رسانی کافی در مورد چاپ خلاصه مقاله شده باشد و اطلاعات مذکور به صورت واضح در کنار مقاله اصلی به خوانندگان نیز منتقل شود. تبصره ۹: خلاصه مقاله‌ای که به همایش ارسال می‌شود، اگر قبلاً به صورت خلاصه یا مقاله کامل منتشر شده باشد، باید مراتب به اطلاع دبیر کنگره رسانده شود.

ماده ۷-۲- تعارض منافع عبارت است از وجود هر گونه منفعت مالی و غیر مالی که احتمال دارد، نویسنده(گان) را در اظهار صادقانه نظر خود تحت تأثیر قرار دهد. اگرچه تعارض منافع به خودی خود ایراد اخلاقی برای یک مقاله محسوب نمی‌شود، نویسنده(گان) یک مقاله باید هر گونه تعارض منافع خود را که از نگاه مخاطبان پوشیده است، به جز موارد بدیهی، در متن یا انتهای متن مقاله به طور واضح اعلام کنند. از جمله این موارد معرفی واضح منابع و تأمین هزینه‌های پژوهش و نگارش مقاله توسط نویسنده(گان) است.

ماده ۸-۲- قرارداد بین پژوهشگران و حامیان مالی پژوهش نباید در بردارنده هر گونه شرطی مبنی بر منع اعلام تعارض منافع در مقاله یا تعهدی برای حذف یا عدم انتشار یافته‌هایی باشد که از نظر حمایت‌کننده پژوهش مطلوب نیست. پژوهشگران موظف‌اند، از پذیرفتن چنین شروطی در زمان عقد قرارداد اجتناب کنند. تبصره: دلایلی نظیر حساسیت موضوع مورد مطالعه یا ایجاد تبعات منفی اجتماعی و ... نمی‌تواند مستند محدود کردن پژوهشگران در انتشار نتایج حاصل از پژوهش باشد، مگر اینکه کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاهی مربوطه در زمان تصویب طرح‌نامه پژوهش، انتشار نتایج پس از انجام پژوهش را مشروط به اخذ مجوز مجدد از کمیته کرده و این شرط در زمان تصویب پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاهی به صورت مکتوب به اطلاع پژوهشگر رسیده باشد. تصمیم کمیته اخلاق دانشگاهی برای ایجاد این محدودیت قابل اعتراض به کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی است.

ماده ۹-۲- انتشار نتایج حاصل از پژوهش‌ها، پیش از آنکه در نشریات دارای مرور همتا به چاپ رسیده باشد، از طریق رسانه‌های عمومی نادرست است، مگر در مواردی که به واسطه اهمیت ویژه برای سلامت عمومی، انتشار تمامی یا بخشی از نتایج یک پژوهش از سوی مراجع سیاست‌گذار، ضروری دانسته شود.

ماده ۱۰-۲- نویسندگان در انتخاب مجلات علمی برای انتشار مقالات خود دارای اختیار و آزادی عمل هستند و هر گونه اجبار افراد برای انتشار مقالات در مجلات خاص با اهدافی از جمله بالا بردن اعتبار مجلات علمی دانشگاه یا مؤسسه ممنوع است.

ماده ۱۱-۲- لازم است هیأت ممیزه، دبیرخانه‌های جشنواره‌های ملی/بین‌المللی، هیأت‌های جذب اعضای هیأت علمی دانشگاه‌ها و سایر مؤسساتی که بر اساس مقالات ارائه‌شده توسط افراد و مؤسسات به آن‌ها درجه، رتبه، اعتبار و یا تشویقی می‌دهند، در مراحل ارزیابی و امتیازدهی خود، مقالات دریافت‌شده را از حیث رعایت استانداردهای اخلاق در نشر بررسی کنند.

ماده ۱۲-۲- خرید خدماتی از قبیل نوشتن تمام یا قسمتی از متن دست‌نوشته، انجام مراحل ثبت و ارسال دست‌نوشته‌های تهیه‌شده برای مجلات، از شرکت‌های ارائه‌دهنده خدمات پژوهشی، به جز در مورد ترجمه متن مقالات به زبان دیگر یا ویرایش ادبی متن نهایی، ممنوع است.

فصل سوم: اصول اخلاقی در سردبیری و داوری نشریات علمی و پژوهشی

ماده ۱-۳- سردبیران کلیه نشریات علمی مصوب کمیسیون نشریات وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی که به صورت چاپی، هم‌زمان چاپی و الکترونیک منتشر می‌شوند، مشمول کلیه مواد مندرج در این راهنما می‌شوند.

ماده ۲-۳- سردبیر باید علاوه بر اطمینان از کیفیت علمی دست‌نوشته‌های واصله که از روش‌های گوناگونی به ویژه مرور همتایان و کسب مشاوره از شورای سردبیری حاصل می‌شود، نسبت به رعایت استانداردهای اخلاقی در مطالبی که منتشر می‌شود، اطمینان کافی داشته باشد.

ماده ۳-۳- سردبیر موظف است تا تمام تلاش خود را برای اطمینان از صحت اخلاقی مطالب در دست چاپ، از جمله پایبندی پژوهشگران به دستورالعمل‌های عمومی و اختصاصی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی کشور که توسط کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی تصویب و ابلاغ شده‌اند، به کار بگیرد و اطمینان یابد که پژوهش‌ها توسط کمیته‌های اخلاق در پژوهش دارای اعتبارنامه از کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، مورد ارزیابی و تأیید قرار گرفته و کد اختصاصی اخلاق در پژوهش را دریافت کرده‌اند. لازم است، تصویر مصوبه کمیته اخلاق توسط سردبیر درخواست شود و کد اخلاق در پژوهش در متن مقاله، مورد اشاره قرار بگیرد.

تبصره ۱: در مواردی که تردید یا ابهامی در مورد رعایت استانداردهای اخلاقی یا اصالت تأییدیه اخلاقی ارائه شده وجود داشته باشد، لازم است، سردبیر نسبت به استعلام از کمیته اخلاق در پژوهش مربوطه یا کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی اقدام نماید.

تبصره ۲: در مورد مقالات حاصل از کارآزمایی‌های بالینی لازم است، سردبیر از ثبت کارآزمایی بالینی

مرتبط با مقاله، در سامانه ملی ثبت کارآزمایی‌های بالینی و ذکر شماره ثبت مذکور اطمینان حاصل کند.

تبصره ۳: در مطالعاتی که به صورت چندمرکزی در یک کشور به انجام می‌رسند، در صورت دریافت دست‌نوشته حاوی نتایج کل مطالعه، لازم است تا سردبیر تأییدیه کمیته اخلاق حداقل یکی از مراکز را از نویسنده(گان) درخواست کند. اگرچه سردبیر می‌تواند مجوز اخلاقی مربوط به کلیه مراکز را که مطالعه در آن‌ها انجام گرفته است، به طور جداگانه از نویسنده(گان) درخواست نماید.

تبصره ۴: در مطالعاتی که به صورت چندمرکزی در چند کشور به انجام می‌رسند، در صورت دریافت دست‌نوشته حاوی نتایج کل مطالعه، سردبیر باید مجوز اخلاقی مربوط به حداقل یک کمیته اخلاق در پژوهش را در هر کدام از کشورهایی که مطالعه در آن‌ها انجام گرفته است، به طور جداگانه از نویسنده(گان) درخواست کند.

ماده ۴-۳- سردبیر می‌تواند شخصاً یا بر اساس گزارش‌هایی که دریافت می‌کند، وقوع احتمالی تخلفات پژوهشی و فریبکاری را در دست‌نوشته‌های دریافتی بررسی نماید و در صورت احتمال وقوع تخلف پژوهشی و فریبکاری، موظف است تا ضمن اطلاع‌دادن به ارسال‌کننده(گان) و نیز همه نویسندگان دست‌نوشته از آن‌ها بخواهد که در مورد موضوع توضیح دهند. در صورت عدم دریافت توضیحات طی مدت حداکثر دو ماه یا قانع‌کننده نبودن توضیحات ارسال‌کننده(گان) با رعایت حداکثر محرمانگی حسب مورد، وقوع تخلف پژوهشی را به کمیته اخلاق در پژوهش مؤسسه حامی پژوهش، رئیس یا مسئول محل کار یا تحصیل نویسنده(گان) اطلاع دهد تا با انجام تحقیق و بررسی، وقوع آن محرز یا رفع شود. تحقیق و بررسی گزارش‌ها، بر اساس مقررات و دستورالعمل رسیدگی به تخلفات پژوهشی صورت خواهد گرفت.

تبصره: رونوشت گزارش تخلف احتمالی باید برای دبیرخانه کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ارسال شود.

ماده ۵-۳- در صورتی که وقوع تخلف پژوهشی برای سردبیر مستقلاً یا بر اساس نظر کمیته اخلاق در پژوهش معتبر محرز شود، سردبیر می‌تواند ضمن بررسی سایر مقالات نویسنده(گان) یا ارسال‌کننده(گان) احتمالی که در آن نشریه منتشر شده یا در دست بررسی است، متناسب با شدت تخلف احراز شده، یک یا چند مورد از اقدامات، شامل خودداری از انتشار مقاله در صورتی که مقاله منتشر نشده و در دست بررسی باشد، خارج کردن مقاله چاپ شده از مجله با ذکر دلیل خارج کردن مقاله به نحوی که سابقه خارج شدن مقاله در دسترس عموم باشد، انتشار اصلاحیه یا تکذیبیه در شماره آتی نشریه، در صورتی که مقاله منتشر شده باشد و اجتناب از پذیرش مقالات آتی نویسنده(گان) برای مدتی مشخص را انجام دهد.

تبصره ۱: استرداد مقالات از نسخ چاپ‌شده قبلی مجله در موارد زیر توصیه می‌شود:

۱- در صورتی که سردبیر شواهد واضح و مشخصی در دست داشته باشد که نشان دهد، نتایج به دست آمده در پژوهش، در اثر تخلف پژوهشی مانند جعل داده‌ها یا در اثر اشتباه در انجام پژوهش یا محاسبات آماری مرتبط، قابل اعتماد نیستند.

۲- در صورتی که نتایج مطالعه بدون اجازه یا ارجاع مناسب، قبلاً در ژورنال دیگری به چاپ رسیده باشد.

۳- در صورتی که مقاله دارای سرقت ادبی یا معنوی قابل توجه و عامدانه باشد.

۴- در صورتی که مقاله حاوی گزارش پژوهش‌هایی باشد که دستورالعمل‌ها و راهنماهای عمومی و اختصاصی اخلاق در پژوهش مصوب در آنها رعایت نشده باشد.

تبصره ۲: در مواردی که نویسنده یا نویسندگان مقالات به تصمیم سردبیر در مورد احراز تخلف پژوهشی یا فریبکاری اعتراض داشته باشند، می‌توانند از وی درخواست کنند که موضوع را برای تعیین تکلیف به کمیته ملی اخلاق در پژوهش ارجاع نماید. در هر حال، سردبیران لازم است تا تصمیمات نهایی کمیته ملی اخلاق را در پژوهش‌های زیست‌پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در مورد تخلفات پژوهشی بپذیرند.

ماده ۶-۳- سردبیر مسئول است که دست‌نوشته‌های واصله برای چاپ را به نحو منصفانه و بی‌طرفانه و تنها با توجه به ویژگی‌های علمی و فنی از جمله اهمیت موضوع، نوآوری، وضوح، اعتبار و میزان تطابق مقالات با اهداف و دورنمای مجله، بررسی، انتخاب و اولویت‌بندی نماید و عوامل غیرمرتبط نباید در این امر تأثیری داشته باشند.

ماده ۷-۳- سردبیر باید از نویسنده مکاتبه‌کننده بخواهد که طی جدولی که به امضای تمامی نویسندگان رسیده است، نوع و میزان مشارکت و سهم هر یک از نویسندگان را در اجرای پژوهش و نگارش مقاله اظهار کند. تبصره: تغییر اسامی نویسندگان مقالات بعد از ارسال دست‌نوشته به مجلات و شروع مراحل داوری، امکان‌پذیر نیست.

ماده ۸-۳- سردبیر یا هیأت تحریریه باید فرد یا افرادی را برای داوری هر دست‌نوشته انتخاب کنند که تا حد ممکن در زمینه علمی مربوطه توانا و مجرب باشند. داور(ان) انتخاب‌شده باید حتی‌المقدور فاقد تعارض منافع شناخته‌شده در زمینه دست‌نوشته مورد داوری باشد.

ماده ۹-۳- سردبیر موظف است، اطلاعات کافی در مورد روند کار مجله و هر آنچه را که از اعضای هیأت تحریریه و داوران انتظار دارد، در اختیار آن‌ها قرار دهد و نیاز به رازداری و محرمانگی اطلاعات مقالات ارسال‌شده را به آن‌ها تأکید و یادآوری کند و ترتیبی اتخاذ کند که آگاهی آن‌ها در مورد سیاست‌های مجله به‌روز باشد.

ماده ۱۰-۳- فردی که داوری همتای یک دست نوشته ارجاع شده از سوی یک مجله را قبول می کند، باید داوری خود را به صورت بی طرفانه و تنها براساس ویژگی های علمی و فنی دست نوشته به انجام برساند و نباید تحت تأثیر روابط شخصی خود با نویسنده (گان) دست نوشته یا سایر عوامل نامربوط قرار بگیرد.

ماده ۱۱-۳- فردی که داوری همتای یک دست نوشته به او پیشنهاد می شود، در صورت وجود هر گونه تعارض منافع، می تواند از پذیرش آن دست نوشته برای داوری امتناع کند؛ در غیر این صورت، باید تعارض منافع خود را به طور واضح به اطلاع سردبیر مجله برساند.

ماده ۱۲-۳- داوران باید مقالاتی را برای داوری بپذیرند که در آن حیطه تبحر داشته باشند. چنان که فردی که یک دست نوشته را برای داوری همتا پذیرفته است، خود را واجد صلاحیت علمی یا فنی لازم برای داوری دقیق تمامی یا بخشی از آن دست نوشته نداند، باید مراتب را به اطلاع سردبیر مجله برساند.

ماده ۱۳-۳- دست نوشته ای که برای داوری ارسال می شود، باید از سوی داور نیز به عنوان یک متن محرمانه تلقی شود و اطلاعات مربوط یا مندرج در آن با هیچ فرد دیگری در میان گذاشته نشود. داور مجاز نیست، از دست نوشته مورد داوری برای هیچ مقصود دیگری به جز داوری استفاده کند و لازم است تا بعد از پایان داوری از نگهداری دست نوشته به هر شکل، اجتناب کند.

تبصره ۱: داوران و نویسنده (گان) دست نوشته باید از برقراری ارتباط با یکدیگر (در مورد داوری آن دست نوشته) در طی فرایند داوری امتناع کنند. در صورتی که داور، مشورت با فرد دیگری را برای داوری ضروری بداند و این مشورت متضمن افشای مطالب مندرج در مقاله باشد، این کار، تنها با کسب اجازه از سردبیر مجله قابل انجام است. تبصره ۲: مفاد ماده فوق نسبت به تمامی دست نوشته هایی که برای داوری همتا ارسال شده و داور به هر دلیل از پذیرش داوری آن خودداری کرده است، نیز جاری است.

ماده ۱۴-۳- در داوری همتا، داور باید به قوت ها و ضعف های دست نوشته توجه کند و در صورت امکان، راهکارهایی را برای رفع اشکالات موجود به نویسنده (گان) توصیه کند. این کار، باید با رعایت احترام به استقلال فکری نویسنده (گان) به انجام برسد.

ماده ۱۵-۳- داور در صورت پذیرش یک دست نوشته برای داوری همتا، باید این کار را در مهلت اعلام شده از سوی سردبیر مجله به انجام برساند.

تبصره: در صورتی که مهلت اعلام شده از سوی سردبیر مجله برای داوری مناسب نیست، داور باید از پذیرش داوری آن دست‌نوشته امتناع کند یا در مورد مهلت دیگری با سردبیر مجله به توافق برسد.

ماده ۱۶-۳- داور باید علاوه بر بررسی‌های علمی و فنی در داوری، هر گونه عدم رعایت مفاد این راهنما را نیز به اطلاع سردبیر برساند.

ماده ۱۷-۳- ارتباط سردبیران با ناشران، مالکین و صاحبان امتیاز مجلات باید کاملاً بر اساس اصل «استقلال سردبیری» باشد، به این معنا که در تصمیم‌گیری برای پذیرش یا رد مقالات کاملاً مستقل بوده و تحت تأثیر یا فشار ناشران یا مالکین مجلات قرار نگیرند و آزادی و اختیار عمل کافی برای تصمیم‌گیری و ایفای مسئولانه وظایف خود داشته باشند.

ماده ۱۸-۳- اطلاعات مشخص‌کننده هویت شخصی آزمودنی‌ها، کارکنان محل انجام پژوهش یا هر فرد دیگری غیر از نویسندگان دست‌نوشته و افرادی که از آن‌ها تقدیر و تشکر می‌شود، نباید در متن دست‌نوشته، عکس‌ها، شجره‌نامه‌ها یا هر قسمت دیگری آورده شود، مگر اینکه فرد مورد نظر یا نماینده قانونی او برای نشر آن اطلاعات رضایت آگاهانه کتبی داده باشد.

تبصره ۱: سردبیر وظیفه دارد که از محرمانه ماندن هر گونه اطلاعات مربوط به اشخاص و بیمارانی که در تحقیق شرکت کرده‌اند و ممکن است، اطلاعات آن‌ها در اثر انتشار مقاله فاش شود، اطمینان یابد؛ بنابراین، در صورت نیاز می‌تواند فرم‌های رضایت آگاهانه امضا شده را توسط افراد مورد مطالعه که ممکن است، ضمن چاپ مقاله هویتشان برملا شود، از نویسندگان درخواست کند.

تبصره ۲: در مورد عکس افراد، پوشش باید به گونه‌ای باشد که به شناسایی فرد منجر نشود و پوشش چشم‌ها به تنهایی کفایت نمی‌کند، مگر اینکه رضایت آگاهانه کتبی اخذ شده باشد.

تبصره ۳: در صورتی که انتشار دست‌نوشته بدون محرمانه ماندن کامل کلیه اطلاعات هویتی یا اطلاعاتی که می‌تواند به کشف هویت افراد مذکور در ماده فوق منجر شود، امکان‌پذیر نبوده و اخذ رضایت آگاهانه نیز مقدور نباشد، رسیدگی به اصل ادعای عدم دسترسی به افراد مذکور و ضرورت انتشار اطلاعات و تصمیم‌گیری در مورد انتشار آن، به عهده کمیته اخلاق دانشگاهی یا کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی خواهد بود.

تبصره ۴: انتشار اطلاعاتی که از پیش و به روش صحیح در دسترس عموم قرار گرفته‌اند، به اخذ رضایت آگاهانه نیاز ندارد.

ماده ۱۹-۳- لازم است تا سردبیر در مورد مقالات چاپ شده، اجازه انتقاد و چاپ نامه‌های انتقادی را به خوانندگان مجله بدهد.

تبصره: سردبیر باید امکان چاپ مقالاتی را که با استفاده از روش صحیح به جواب منفی می‌رسند، فراهم کند و نظر منفی نسبت به چاپ این گونه مقالات نداشته باشد.

ماده ۲۰-۳- سردبیر باید نسبت به شکایت‌های واصله از روند اجرا یا سایر مراحل کار در دفتر مجله پاسخگو بوده و امکان بررسی آن شکایت را فراهم کند.

ماده ۲۱-۳- سردبیر باید سیاست‌های مشخصی برای مدیریت هر گونه تعارض منافع مربوط به خود، کارمندان، نویسندگان، داوران و اعضای هیأت تحریریه داشته باشد.

تبصره: مجلات باید در مورد چگونگی مدیریت مقالات ارسال‌شده از طرف خود سردبیر، کارمندان، یا اعضای هیأت تحریریه مجله سیاست واضحی اتخاذ نماید. در هر حال، نباید در بیش از ۲۰ درصد مقالات هر مجله، سردبیر و اعضای هیأت تحریریه و مسئولین مجله نقش داشته باشند.

ماده ۲۲-۳- سیاست‌های مجله شامل اهداف، دورنما، راهنمای نویسندگان، روش داوری و چگونگی انجام آن، انواع موارد غیراخلاقی در حیطه نشر و چگونگی مواجهه مجله با آن‌ها، باید به صورت واضح در صفحات مربوطه برای اطلاع خوانندگان اعلام شود.

ماده ۲۳-۳- سردبیران نشریات نمی‌توانند برای چاپ مقاله در نشریات خود، از نویسنده مسئول بخواهند تا برای بالا بردن میزان ارجاعات مجله، به سایر مقالات شماره‌های قبلی مجله ارجاع دهد.

ماده ۲۴-۳- نشریه‌های علمی-پژوهشی، اعم از چاپی و الکترونیک، باید تنها آگهی‌هایی را برای انتشار بپذیرند که به ارائه اطلاعات در مورد واقعه، محصول یا خدمت مورد نظر بپردازند و از هر گونه فعالیت برای تحت تأثیر قرار دادن مخاطب، با ارائه مطالب غیر علمی و نادرست، خودداری کنند.

تبصره: تبلیغات مربوط به مؤسسات و حرفه‌مندان پزشکی باید دارای مجوز تبلیغات از سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران باشد.

ماده ۲۵-۳- مکان درج آگهی تبلیغاتی نباید در مجاورت سرمقاله یا مقاله‌ای علمی باشد که به نوعی ارتباط آن مقاله با آگهی مورد نظر را به ذهن خواننده متبادر سازد.

ماده ۲۶-۳- آگهی‌های تبلیغاتی باید به گونه‌ای در نشریه درج شوند که به خوبی از مندرجات علمی قابل

چاپ متمایز باشند.

ماده ۲۷-۳- سردبیر باید سیاست واضحی در خصوص اخذ آگهی و چاپ ضمیمه‌هایی که با حمایت مالی همراه هستند، داشته باشد، به طوری که مسائل مالی از جمله قبول آگهی‌های تجاری تأثیری در تصمیم‌گیری علمی در مورد چاپ مقالات نداشته باشد.

ماده ۲۸-۳- ویژه‌نامه‌ها شماره‌هایی از نشریه هستند که معمولاً به انتشار مجموعه مقالاتی در مورد موضوعی مشخص یا مجموعه مقالات یک همایش به نحوی که درباره موضوعات اصلی مورد بحث در نشریه باشد، اختصاص دارند. ویژه‌نامه غالباً توسط منابع دیگری غیر از ناشر مجله حمایت مالی می‌شود. سردبیر مجله مسئولیت مطالب مندرج در ویژه‌نامه‌ها را همانند شماره‌های عادی نشریه به عهده دارد. تبصره ۱: سردبیر مجله باید اختیار ارسال هر دست‌نوشته‌ای را برای انتشار در ویژه‌نامه، به داوران مستقل و نیز حق عدم پذیرش آن‌ها را همانند شماره‌های عادی مجله حفظ کند.

تبصره ۲: حامی مالی ویژه‌نامه، در صورت بودن، باید به طور واضح در ویژه‌نامه مشخص شود. تبصره ۳: نشر آگهی در ویژه‌نامه باید از سیاستی مشابه آنچه در شماره‌های عادی مجله اعمال می‌شود، تبعیت کند.

تبصره ۴: پذیرش هدایا یا کمک‌های حامیان مالی ویژه‌نامه برای شخص سردبیر و اعضای هیأت تحریریه مجاز نیست.

تبصره ۵: در ویژه‌نامه‌ها باید مانند شماره‌های عادی، سایر مواد این راهنما رعایت شود.

ماده ۲۹-۳- نگارش یک فصل یا بیشتر، از کتاب‌هایی که در قالب درس‌نامه منتشر می‌شوند، مشمول تمامی مواد این راهنماست. وظایف سردبیر در این حالت، به عهده نویسنده مسئول کتاب (نامی که روی جلد مندرج است)، است.

واژه‌نامه	
Acknowledgment	تقدیر و تشکر
Affiliation	وابستگی آکادمیک
Authorship	نویسندگی
Committee on Publication Ethics (COPE)	کمیته بین‌المللی اخلاق نشر
Conflict of Interest	تعارض منافع

Correction	اصلاحیه
Corresponding Author	نویسنده طرف مکاتبه
Council of Science Editors (CSE)	شورای سردبیران علمی
Data Fabrication	داده‌سازی
Data Manipulation/Falsification	دستکاری داده‌ها
Editorial Board	هیئت تحریریه
Editorial Independence	استقلال سردبیری
Fraud	فریبکاری
Ghost Author	نویسنده پنهان
Guest/Gift Author	نویسنده مهمان
Image Manipulation	دستکاری در تصاویر
International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)	کمیته بین‌المللی سردبیران نشریات پزشکی
Intellectual Property	مالکیت فکری
Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)	مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران
Manuscript	دست‌نوشته
Misconduct	سوءرفتار
Peer Review	مرور همتا
Plagiarism	سرقت ادبی/معنوی
Redundant Publication	انتشار همپوشان
Retraction	خارج کردن/استرداد مقاله
Supplement	ویژه‌نامه
Word Association of Medical Editors (WAME)	انجمن جهانی سردبیران علوم پزشکی

قانون حمایت حقوق مؤلفان و مصنفان و هنرمندان

مرجع تصویب: مجلس شورا
سال تصویب: ۱۳۴۸ (اصلاحیه: سال ۱۳۸۹)



فصل یکم - تعاریف

ماده ۱- از نظر این قانون به مؤلف و مصنف و هنرمند «پدیدآورنده» و به آنچه از راه دانش یا هنر یا ابتکار آنان پدید می‌آید، بدون در نظر گرفتن طریقه یا روشی که در بیان یا ظهور یا ایجاد آن به کار رفته «اثر» اطلاق می‌شود.

ماده ۲- اثرهای مورد حمایت این قانون به شرح زیر است:

- ۱- کتاب و رساله و جزوه و نمایشنامه و هر نوشته دیگر علمی و فنی و ادبی و هنری.
- ۲- شعر و ترانه و سرود و تصنیف که به هر ترتیب و روش نوشته یا ضبط یا نشر شده باشد.
- ۳- اثر سمعی و بصری به منظور اجرا در صحنه‌های نمایش یا پرده سینما یا پخش از رادیو یا تلویزیون که به هر ترتیب و روش نوشته یا ضبط یا نشر شده باشد.
- ۴- اثر موسیقی که به هر ترتیب و روش نوشته یا ضبط یا نشر شده باشد.
- ۵- نقاشی و تصویر و طرح و نقش و نقشه جغرافیایی ابتکاری و نوشته‌ها و خط‌های تزئینی و هر گونه اثر تزئینی و اثر تجسمی که به هر طریق و روش به صورت ساده یا ترکیبی به وجود آمده باشد.
- ۶- هر گونه پیکره (مجسمه).
- ۷- اثر معماری از قبیل طرح و نقشه ساختمان.
- ۸- اثر عکاسی که با روش ابتکاری و ابداع پدید آمده باشد.
- ۹- اثر ابتکاری مربوط به هنرهای دستی یا صنعتی و نقشه قالبی و گلیم.
- ۱۰- اثر ابتکاری که بر پایه فرهنگ عامه (فولکلور) یا میراث فرهنگی و هنری ملی پدید آمده باشد.
- ۱۱- اثر فنی که جنبه ابداع و ابتکار داشته باشد.
- ۱۲- هر گونه اثر مبتکرانه دیگر که از ترکیب چند اثر از اثرهای نامبرده در این فصل پدید آمده باشد.

فصل دوم - حقوق پدیدآورنده

ماده ۳- حقوق پدیدآورنده شامل حق انحصاری نشر و پخش و عرضه و اجرای اثر و حق بهره‌برداری مادی و معنوی از نام و اثر اوست.

ماده ۴- حقوق معنوی پدیدآورنده محدود به زمان و مکان نیست و غیرقابل انتقال است.

ماده ۵- پدیدآورنده اثرهای مورد حمایت این قانون می‌تواند استفاده از حقوق مادی خود را در کلیه موارد و از جمله موارد زیر به غیر واگذار کند:

- ۱- تهیه فیلم‌های سینمایی و تلویزیونی و مانند آن.
- ۲- نمایش صحنه‌ای مانند تئاتر و باله و نمایش‌های دیگر.
- ۳- ضبط تصویری یا صوتی اثر، روی صفحه یا نوار یا هر وسیله دیگر.

۴- پخش از رادیو و تلویزیون و وسائل دیگر.

۵- ترجمه و نشر و تکثیر و عرضه اثر از راه چاپ و نقاشی و عکاسی و گراور و کلیشه و قالب ریزی و مانند آن.

۶- استفاده از اثر در کارهای علمی و ادبی و صنعتی و هنری و تبلیغاتی.

۷- به کار بردن اثر در فراهم کردن یا پدید آوردن اثرهای دیگری که در ماده دوم این قانون درج شده است.

ماده ۶- اثری که با همکاری دو یا چند پدیدآورنده به وجود آمده باشد و کار یکایک آنان جدا و متمایز نباشد، اثر مشترک نامیده می شود و حقوق ناشی از آن حق مشاع پدیدآورندگان است.

ماده ۷- نقل از اثرهایی که انتشار یافته است و استناد به آن ها به مقاصد ادبی و علمی و فنی و آموزشی و تربیتی و به صورت انتقاد و تقریظ با ذکر مأخذ در حدود متعارف مجاز است.

تبصره- ذکر مأخذ در مورد جزوه هایی که برای تدریس در مؤسسات آموزشی توسط معلمان آن ها تهیه و تکثیر می شود، الزامی نیست، مشروط بر اینکه جنبه انتفاعی نداشته باشد.

ماده ۸- کتابخانه های عمومی و مؤسسات جمع آوری نشریات و مؤسسات علمی و آموزشی که به صورت غیرانتفاعی اداره می شوند می توانند طبق آیین نامه ای که به تصویب هیأت وزیران خواهد رسید، از اثرهای مورد حمایت این قانون از راه عکسبرداری یا طرق مشابه آن به میزان مورد نیاز و متناسب با فعالیت خود نسخه برداری کنند.

ماده ۹- وزارت اطلاعات می تواند آثاری را که قبل از تصویب این قانون پخش کرده یا انتشار داده است، پس از تصویب این قانون نیز کماکان مورد استفاده قرار دهد.

ماده ۱۰- وزارت آموزش و پرورش می تواند کتاب های درسی را که قبل از تصویب این قانون به موجب قانون کتاب های درسی چاپ و منتشر کرده است، کماکان مورد استفاده قرار دهد.

ماده ۱۱- نسخه برداری از اثرهای مورد حمایت این قانون مذکور در بند ۱ از ماده ۲ و ضبط برنامه های رادیویی و تلویزیونی فقط در صورتی که برای استفاده شخصی و غیرانتفاعی باشد، مجاز است.

فصل سوم - مدت حمایت از حق پدیدآورنده و حمایت های قانونی دیگر

ماده ۱۲- مدت استفاده از حقوق مادی پدیدآورنده موضوع این قانون که به موجب وصایت یا وراثت منتقل می شود، از تاریخ مرگ پدیدآورنده پنجاه سال است و اگر وارثی وجود نداشته باشد یا بر اثر وصایت به کسی منتقل نشده باشد، برای همان مدت به منظور استفاده عمومی در اختیار حاکم اسلامی (ولی فقیه) قرار می گیرد (اصلاحی مصوب ۱۳۸۹/۵/۳۱).

تبصره- مدت حمایت اثر مشترک موضوع ماده (۶) این قانون پنجاه سال بعد از فوت آخرین پدیدآورنده خواهد بود (اصلاحی مصوب ۱۳۸۹/۵/۳۱).

ماده ۱۳- حقوق مادی اثرهایی که در نتیجه سفارش پدید می آید تا سی سال از تاریخ پدید آمدن اثر متعلق

به سفارش‌دهنده است، مگر آنکه برای مدت کمتر یا ترتیب محدودتری توافق شده باشد. تبصره - پاداش و جایزه نقدی و امتیازاتی که در مسابقات علمی و هنری و ادبی طبق شرایط مسابقه به آثار مورد حمایت این قانون موضوع این ماده تعلق می‌گیرد، به پدیدآورنده متعلق خواهد بود.

ماده ۱۴ - انتقال گیرنده حق پدیدآورنده می‌تواند تا سی سال پس از واگذاری از این حق استفاده کند مگر اینکه برای مدت کمتر توافق شده باشد.

ماده ۱۵ - در مورد مواد ۱۳ و ۱۴ پس از انقضای مدت‌های مندرج در آن مواد، استفاده از حق مذکور در صورت حیات پدیدآورنده متعلق به خود او و در غیر این صورت تابع ترتیب مقرر در ماده ۱۲ خواهد بود.

ماده ۱۶ - در موارد زیر، حقوق مادی پدیدآورنده از تاریخ نشر یا عرضه به مدت سی سال مورد حمایت این قانون خواهد بود:

۱- اثرهای سینمایی یا عکاسی.

۲- هر گاه اثر به شخص حقوقی متعلق باشد یا حق استفاده از آن به شخص حقوقی واگذار شده باشد.

ماده ۱۷ - نام و عنوان و نشانه ویژه‌ای که معرف اثر است، از حمایت این قانون برخوردار خواهد بود و هیچ کس نمی‌تواند آن‌ها را برای اثر دیگری از همان نوع یا مانند آن به ترتیبی که القای شبهه کند، به کار برد.

ماده ۱۸ - انتقال گیرنده و ناشر و کسانی که طبق این قانون اجازه استفاده یا استناد یا اقتباس از اثری را به منظور انتفاع دارند، باید نام پدیدآورنده را با عنوان و نشانه ویژه معرف اثر همراه اثر یا روی نسخه اصلی یا نسخه‌های چاپی یا تکثیرشده به روش معمول و متداول اعلام و درج نمایند مگر اینکه پدیدآورنده به ترتیب دیگری موافقت کرده باشد.

ماده ۱۹ - هر گونه تغییر یا تحریف در اثرهای مورد حمایت این قانون و نشر آن بدون اجازه پدیدآورنده ممنوع است.

ماده ۲۰ - چاپخانه‌ها و بنگاه‌های ضبط صوت و کارگاه‌ها و اشخاصی که به چاپ یا نشر یا پخش یا ضبط یا تکثیر اثرهای مورد حمایت این قانون می‌پردازد، باید شماره دفعات چاپ و تعداد نسخه کتاب یا ضبط یا تکثیر یا پخش یا انتشار و شماره مسلسل روی صفحه موسیقی و صدا را بر تمام نسخه‌هایی که پخش می‌شود، با ذکر تاریخ و نام چاپخانه یا بنگاه و کارگاه مربوط بر حسب مورد درج نمایند.

ماده ۲۱ - پدیدآورندگان می‌توانند اثر و نام و عنوان و نشانه ویژه اثر خود را در مراکزی که وزارت فرهنگ و هنر با تعیین نوع آثار آگهی می‌نماید، به ثبت برسانند. آیین‌نامه چگونگی و ترتیب انجام یافتن تشریفات ثبت و همچنین مرجع پذیرفتن درخواست ثبت به تصویب هیأت وزیران خواهد رسید.

ماده ۲۲ - حقوق مادی پدیدآورنده موقعی از حمایت این قانون برخوردار خواهد بود که اثر برای نخستین بار در ایران چاپ یا پخش یا اجرا شده باشد و قبلاً در هیچ کشوری چاپ یا نشر یا پخش یا اجرا نشده باشد.

فصل چهارم - تخلفات و مجازات‌ها

ماده ۲۳- هر کس تمام یا قسمتی از اثر دیگری را که مورد حمایت این قانون است، به نام خود یا به نام پدیدآورنده بدون اجازه او یا عالماً عامداً به نام شخص دیگری غیر از پدیدآورنده نشر یا پخش یا عرضه کند، به حبس تأدیبی از شش ماه تا ۳ سال محکوم خواهد شد.

ماده ۲۴- هر کس بدون اجازه ترجمه دیگری را به نام خود یا دیگری چاپ و پخش و نشر کند، به حبس تأدیبی از سه ماه تا یکسال محکوم خواهند شد.

ماده ۲۵- متخلفین از مواد ۱۷ - ۱۸ - ۱۹ - ۲۰ این قانون به حبس تأدیبی از سه ماه تا یکسال محکوم خواهند شد.

ماده ۲۶- نسبت به متخلفان از مواد ۱۷ - ۱۸ - ۱۹ - ۲۰ این قانون در مواردی که به سبب سپری شدن مدت حق پدیدآورنده استفاده از اثر با رعایت مقررات این قانون برای همگان آزاد است. وزارت فرهنگ و هنر عنوان شاکی خصوصی را خواهد داشت.

ماده ۲۷- شاکی خصوصی می‌تواند از دادگاه صادرکننده حکم نهایی درخواست کند که مفاد حکم در یکی از روزنامه‌ها به انتخاب و هزینه او آگهی شود.

ماده ۲۸- هرگاه متخلف از این قانون شخص حقوقی باشد، علاوه بر تعقیب جزایی شخص حقیقی مسئول که جرم ناشی از تصمیم او باشد، خسارات شاکی خصوصی از اموال شخص حقوقی جبران خواهد شد و در صورتی که اموال شخص حقوقی به تنهایی تکافو نکند، مابه التفاوت از اموال مرتکب جرم جبران می‌شود.

ماده ۲۹- مراجع قضایی می‌توانند ضمن رسیدگی به شکایت شاکی خصوصی نسبت به جلوگیری از نشر و پخش و عرضه آثار مورد شکایت و ضبط آن دستور لازم به ضابطین دادگستری بدهند.

ماده ۳۰- اثرهایی که پیش از تصویب این قانون پدیدآمده از حمایت این قانون برخوردار است. اشخاصی که بدون اجازه از اثرهای دیگران تا تاریخ تصویب این قانون استفاده یا بهره‌برداری کرده‌اند، حق نشر یا اجرا یا پخش یا تکثیر یا ارائه مجدد یا فروش آن آثار را ندارند مگر با اجازه پدیدآورنده یا قائم مقام او با رعایت این قانون. متخلفین، از حکم این ماده و همچنین کسانی که برای فرار از کیفر به تاریخ مقدم بر تصویب این قانون، اثر را به چاپ رسانند یا ضبط یا تکثیر یا از آن بهره‌برداری کنند، به کیفر مقرر در ماده ۲۳ محکوم خواهند شد. دعوای و شکایاتی که قبل از تصویب این قانون در مراجع قضایی مطرح گردیده به اعتبار خود باقی است.

ماده ۳۱- تعقیب بزه‌های مذکور در این قانون با شکایت شاکی خصوصی شروع و با گذشت او موقوف می‌شود.

ماده ۳۲- مواد ۲۴۵ و ۲۴۶ و ۲۴۷ و ۲۴۸ قانون مجازات عمومی ملغی است.

ماده ۳۳- آیین‌نامه‌های اجرایی این قانون از طرف وزارت فرهنگ و هنر و وزارت دادگستری و وزارت

اطلاعات تهیه و به تصویب هیأت وزیران خواهد رسید.

قانون فوق مشتمل بر سی و سه ماده و سه تبصره پس از تصویب مجلس سنا در تاریخ روز دوشنبه سوم آذر ماه ۱۳۴۸ در جلسه روز پنجشنبه یازدهم دیماه یکهزار و سیصد و چهل و هشت شمسی به تصویب مجلس شورای ملی رسید.

بخش ششم

سایر اسناد ملی و بین‌المللی مرتبط

بیانیه هلسینکی

(The Declaration of Helsinki)

مرجع تصویب: انجمن بین المللی پزشکی (World Medical Association)
سال تصویب (آخرین ویرایش): ۲۰۱۳ میلادی



تاریخچه

بیانیه هلسینکی ابتدا در سال ۱۹۶۴ در هجدهمین اجلاس عمومی انجمن جهانی پزشکی در شهر هلسینکی کشور فنلاند، توسط انجمن بین‌المللی پزشکی تصویب شد و در طی سال‌های متمادی چندین ویرایش به شرح زیر داشته است:

- ویرایش در بیست و نهمین اجلاس عمومی انجمن جهانی پزشکی، توکیو، ژاپن، اکتبر ۱۹۷۵
- ویرایش در سی و پنجمین اجلاس عمومی انجمن جهانی پزشکی، ونیز، ایتالیا، اکتبر ۱۹۸۳
- ویرایش در چهل و یکمین اجلاس عمومی انجمن جهانی پزشکی، هنگ‌کنگ، سپتامبر ۱۹۸۹
- ویرایش در چهل و هشتمین اجلاس عمومی انجمن جهانی پزشکی، سومرست غربی، جمهوری آفریقای جنوبی، اکتبر ۱۹۹۶
- ویرایش در پنجاه و دومین اجلاس عمومی انجمن جهانی پزشکی، ادینبورگ، اسکاتلند، اکتبر ۲۰۰۰
- ویرایش در پنجاه و سومین اجلاس عمومی انجمن جهانی پزشکی، واشنگتن، آمریکا، ۲۰۰۲
- ویرایش در پنجاه و پنجمین اجلاس عمومی انجمن جهانی پزشکی، توکیو، ژاپن، ۲۰۰۴
- ویرایش در پنجاه و نهمین اجلاس عمومی انجمن جهانی پزشکی، سنول، کره جنوبی، ۲۰۰۸
- ویرایش در شصت و چهارمین اجلاس عمومی انجمن جهانی پزشکی، فورتالزا، برزیل، ۲۰۱۳

مقدمه

- ۱- بیانیه هلسینکی توسط انجمن جهانی پزشکی به عنوان اعلامیه اصول اخلاقی پژوهش پزشکی، روی افراد شرکت‌کننده در پژوهش، تدوین شده است که شامل پژوهش، روی داده‌ها و نمونه‌های قابل شناسایی انسان است. این بیانیه باید به صورت يك مجموعه کامل مورد توجه قرار گیرد و هر يك از پاراگراف‌های آن باید با در نظر گرفتن سایر پاراگراف‌های مرتبط دیگر، به کار برده شود.
- ۲- این بیانیه در راستای مأموریت انجمن جهانی پزشکی در درجه اول، خطاب به پزشکان است. انجمن جهانی پزشکی سایر افرادی را که دخیل در پژوهش پزشکی، روی انسان هستند، تشویق می‌کند تا از این اصول تبعیت کنند.

اصول کلی

- ۳- بیانیه انجمن جهانی پزشکی ژنو، پزشك را به این عبارت مقید می‌کند که «سلامت بیمار من، اولین موضوعی است که به آن توجه دارم» و کد بین‌المللی اخلاق پزشکی اعلام می‌دارد که «پزشك هنگام ارائه مراقبت پزشکی، در راستای بهترین مصالح بیمار اقدام نماید».
- ۴- وظیفه پزشك، ارتقا و محافظت از سلامت، رفاه و حقوق بیماران و همچنین افرادی است که در پژوهش

- پزشکی شرکت می‌کنند. دانش و وجدان پزشک، وقف تحقق این وظیفه شده است.
- ۵- پیشرفت علوم پزشکی بر پژوهش استوار است و شامل پژوهش‌هایی است که نهایتاً انسان در آن‌ها شرکت می‌کند.
- ۶- هدف اولیه انجام پژوهش پزشکی، روی شرکت‌کنندگان در پژوهش، عبارت است از درک علم، روند و اثرات بیماری‌ها و ارتقای مداخلات پیشگیرانه (تشخیصی) (روش‌ها، اقدامات و درمان‌ها) و موارد درمانی است. بهترین مداخلات تأییدشده، نیز باید از طریق پژوهش به طور دائمی از نظر ایمنی، اثربخشی، کارایی، قابلیت دسترسی و کیفیت ارزیابی شوند.
- ۷- پژوهش پزشکی مبتنی بر رعایت استانداردهای اخلاقی است که موجب ارتقا و تضمین احترام به همه افراد شرکت‌کننده در پژوهش و حفاظت از سلامت و حقوق آن‌ها می‌شود.
- ۸- هدف اولیه از پژوهش پزشکی، تولید دانش جدید است اما این هدف هرگز نمی‌تواند مقدم بر حقوق و مصالح هر یک از افراد شرکت‌کننده در پژوهش قرار گیرد.
- ۹- وظیفه پزشکانی که مسئول پژوهش پزشکی هستند، عبارت‌اند از: حفاظت از حیات، سلامت، کرامت، تمامیت، حق تعیین سرنوشت، حفظ حریم خصوصی و محرمانگی اطلاعات شخصی افراد شرکت‌کننده در پژوهش. مسئولیت حفاظت از شرکت‌کنندگان در پژوهش همواره باید بر عهده پزشکان یا سایر متخصصان مراقبت‌های بهداشتی باشد و هرگز به عهده افراد شرکت‌کننده در پژوهش، حتی اگر رضایت داده باشند، قرار ندارد.
- ۱۰- پزشکان باید هنجارهای اخلاقی و قانونی و نظارتی و استانداردهای پژوهش، روی «شرکت‌کنندگان در پژوهش» کشور خود و نیز هنجارها و استانداردهای بین‌المللی مرتبط را مراعات نمایند. هیچ الزام اخلاقی، قانونی یا نظارتی ملی یا بین‌المللی نباید باعث کاهش یا حذف هر گونه محافظت از افراد شرکت‌کننده در پژوهش باشد.
- ۱۱- پژوهش پزشکی باید به شیوه‌ای اجرا شود که آسیب‌های احتمالی به محیط زیست را به حداقل برساند.
- ۱۲- پژوهش پزشکی، روی «شرکت‌کنندگان در پژوهش» باید فقط به وسیله افرادی اجرا شود که دارای تحصیلات، مهارت و صلاحیت اخلاقی و علمی مناسب هستند. پژوهش، روی بیماران یا داوطلبان سالم، نیازمند نظارت پزشک یا سایر متخصصان مراقبت بهداشتی ذی صلاح و شایسته است.
- ۱۳- گروه‌هایی که به میزان کمتری در پژوهش‌های پزشکی قابل دسترسی هستند، باید دسترسی مناسبی به شرکت در پژوهش داشته باشند.
- ۱۴- پزشکانی که پژوهش پزشکی را توأم با مراقبت پزشکی ارائه می‌کنند، فقط در صورتی می‌توانند بیماران خود را وارد پژوهش کنند که توجیه مناسبی برای ارزش پیشگیرانه، تشخیصی یا درمانی بالقوه پژوهش و دلیل خوبی برای عدم وجود عوارض برای سلامتی بیماران داشته باشند.

۱۵- برای افرادی که در اثر مشارکت در پژوهش آسیب دیده‌اند، باید جبران خسارت و درمان مناسب، تضمین شود.

خطرات، بارها و فواید

۱۶- اغلب مداخلات در عملکرد پزشکی و در پژوهش پزشکی دارای بار بیماری و خطر هستند. پژوهش پزشکی، روی افراد فقط در صورتی می‌تواند اجرا شود که اهمیت هدف پژوهش، بیش از خطرات و بارهای وارده بر افراد «شرکت‌کننده در پژوهش» باشد.

۱۷- در تمامی پژوهش‌های پزشکی قبل از آغاز پژوهش، باید خطرات و بارهای قابل پیش‌بینی برای افراد و گروه‌های شرکت‌کننده در پژوهش، در مقایسه با فواید قابل پیش‌بینی برای شرکت‌کنندگان در پژوهش و سایر افراد یا گروه‌های تأثیرپذیر از پژوهش، با دقت برآورد شوند. اقداماتی باید برای به حداقل رساندن خطرات انجام شوند. این خطرات باید به طور مداوم به وسیله پژوهشگر پایش، ارزیابی و مستندسازی شوند.

۱۸- پزشکان نباید به پژوهش، روی انسان مبادرت کنند، مگر اینکه مطمئن شوند که خطرات به طور دقیق برآورد شده و به طور رضایت‌بخشی می‌توانند مدیریت شوند. در شرایطی که خطرات بیش از فواید بالقوه است، یا وقتی پیامدهای نهایی به طور قاطع مشخص هستند، آنگاه پزشکان باید تصمیم بگیرند که پژوهش را فوراً متوقف کنند یا آن را ادامه داده یا تغییر دهند.

افراد و گروه‌های آسیب‌پذیر

۱۹- برخی گروه‌ها و افراد به طور خاص آسیب‌پذیر هستند و احتمال مورد ظلم قرار گرفتن یا وارد شدن آسیب اضافی به آن‌ها ممکن است که افزایش یابد. همه گروه‌ها و افراد آسیب‌پذیر باید به طور اختصاصی مورد حفاظت قرار گیرند.

۲۰- پژوهش پزشکی، روی یک گروه آسیب‌پذیر فقط زمانی قابل توجیه است که پژوهش پاسخگوی نیازها یا اولویت‌های سلامت همان گروه آسیب‌پذیر باشد و پژوهش را نتوان در گروه غیر آسیب‌پذیر انجام داد. به علاوه، این گروه باید از دانش، اقدامات یا مداخلاتی که از نتایج پژوهش حاصل می‌شوند، منتفع شود.

پروتکل‌های پژوهشی و الزامات علمی

۲۱- پژوهش پزشکی، روی افراد باید با اصول علمی پذیرفته‌شده توسط همگان، مطابقت داشته باشد، باید بر دانش متون علمی، سایر منابع اطلاعاتی مرتبط و یافته‌های آزمایشگاهی کافی و در صورت نیاز، بر

آزمایشات حیوانی استوار باشد. باید به رفاه حیوانات مورد استفاده در پژوهش، احترام گذاشته شود.

۲۲- طراحی و روش اجرای هر پژوهش دارای «افراد شرکت‌کننده در پژوهش» باید در یک پروتکل پژوهشی به طور واضح، توجیه و شرح داده شده باشد. پروتکل باید دارای قسمت ملاحظات اخلاقی بوده و مشخص شده باشد که چگونه اصول این بیانیه مورد توجه قرار گرفته‌اند. پروتکل باید شامل اطلاعاتی درباره منابع مالی، حامیان مالی، وابستگی‌های سازمانی، تعارض منافع بالقوه، مشوق‌های شرکت‌کنندگان در پژوهش و اطلاعاتی درباره نحوه درمان و/یا جبران خسارت برای افراد آسیب‌دیده از شرکت در پژوهش باشد. در پروتکل کارآزمایی‌های بالینی باید اقدامات پس از کارآزمایی نیز به طور مناسب شرح داده شود.

کمیته‌های اخلاق در پژوهش

۲۳- پروتکل پژوهش باید قبل از شروع پژوهش برای بررسی، اعلام نظر، راهنمایی و تأیید به کمیته اخلاق در پژوهش مربوطه ارسال شود. عملکرد این کمیته باید مشخص، مستقل از پژوهشگر، حامیان مالی و هر گونه تأثیر بی‌مورد دیگر و باید معتبر باشد. این کمیته باید قوانین و مقررات کشور یا کشورهایی را که پژوهش در آن‌ها انجام می‌شود و همچنین هنجارها و استانداردهای بین‌المللی متناسب را در بررسی طرح‌نامه‌ها در نظر بگیرد اما اجازه ندارد که هیچ کدام از اصول محافظت از شرکت‌کنندگان در پژوهش را که در این بیانیه ذکر شده است، کاسته یا حذف کند. این کمیته باید حق پایش پژوهش‌های در حال اجرا را داشته باشد. پژوهشگر باید اطلاعات مورد پایش به‌ویژه اطلاعات مربوط به عوارض جانبی جدی را در اختیار کمیته اخلاق قرار دهد. هیچ گونه تغییری در پروتکل پژوهش بدون بررسی و تأیید کمیته اخلاق نباید انجام شود. پژوهشگران پس از پایان پژوهش، باید گزارش نهایی را، که شامل خلاصه‌ای از نتایج پژوهش و نتیجه‌گیری است، برای کمیته ارسال نمایند.

حریم خصوصی و محرمانگی

۲۴- هر گونه احتیاطی باید به‌منظور حفاظت از حریم خصوصی افراد شرکت‌کننده در پژوهش و محرمانگی اطلاعات شخصی ایشان صورت گیرد.

رضایت آگاهانه

۲۵- شرکت افرادی که به ارائه رضایت آگاهانه برای شرکت در پژوهش پزشکی قادر هستند، باید داوطلبانه باشد. گرچه شاید مناسب باشد که افراد با اعضای خانواده یا بزرگان جامعه خود مشورت کنند، فردی که قادر است، رضایت آگاهانه بدهد، فقط با موافقت آزادانه خود می‌تواند وارد یک مطالعه پژوهشی

شود.

۲۶- افرادی که در پژوهش پزشکی شرکت می‌کنند و به ارائه رضایت آگاهانه قادر هستند، باید قبل از شرکت در پژوهش، به میزان کافی از اهداف، روش‌ها، منابع مالی، هر نوع تضاد منافع احتمالی، وابستگی سازمانی پژوهشگر، فواید پیش‌بینی‌شده و خطرات بالقوه پژوهش و ناراحتی‌آتی، شروط پس از مطالعه و دیگر جنبه‌های مرتبط با مطالعه آگاهی‌یابند. شرکت‌کنندگان باید از قبل، از «حق عدم شرکت در مطالعه» یا «حق پس گرفتن رضایت از شرکت در هر زمان، بدون تلافی‌جویی»، اطلاع حاصل کنند. باید به نیازهای اطلاعاتی مختص هر شرکت‌کننده و همچنین روش‌های ارائه اطلاعات، توجه ویژه نمود. پس از حصول اطمینان از اینکه شرکت‌کننده توانسته اطلاعات را درک کند، پزشک یا هر فرد ذی‌صلاح مناسب دیگری، باید رضایت آگاهانه آزادانه، ترجیحاً مکتوب را از وی اخذ کند. اگر رضایت نمی‌تواند به صورت کتبی اخذ شود، آنگاه رضایت شفاهی باید به طور رسمی و با حضور شاهدان، مستند گردد. تمامی شرکت‌کنندگان در پژوهش پزشکی باید اختیار اطلاع یافتن از پیامد و نتایج کلی مطالعه را داشته باشند.

۲۷- در شرایطی که پزشک درصدد اخذ رضایت آگاهانه از شرکت‌کنندگان در پژوهش است و فرد شرکت‌کننده به عنوان بیمار آن پزشک بوده یا ممکن است، تحت فشار رضایت دهد، آنگاه باید احتیاط کرده و رضایت آگاهانه توسط فرد ذی‌صلاح دیگری اخذ شود که کاملاً مستقل از این نوع رابطه است.

۲۸- در مورد فرد شرکت‌کننده‌ای که به ارائه رضایت آگاهانه قادر نیست، پزشک باید رضایت را از نماینده قانونی او اخذ کند. این فرد نباید وارد پژوهشی شود که نمی‌تواند از آن سود ببرد، مگر اینکه هدف مطالعه شامل ارتقای سلامت همان گروهی باشد که آن فرد به عنوان نماینده آن محسوب می‌شود یا پژوهش را نتوان، روی افرادی انجام داد که می‌توانند رضایت آگاهانه بدهند یا پژوهش دارای کمترین خطر و بار باشد.

۲۹- وقتی فرد شرکت‌کننده در پژوهش که ناتوان از ارائه رضایت آگاهانه فرض شده است، توانایی ارائه موافقت یا عدم موافقت را در باره شرکت در پژوهش داشته باشد، آنگاه پزشک باید علاوه بر اخذ رضایت از نماینده قانونی او، موافقت وی را نیز اخذ نماید. باید به مخالفت فرد برای شرکت در پژوهش احترام گذاشته شود.

۳۰- پژوهش، روی افرادی که به لحاظ جسمی یا روانی به ارائه رضایت قادر نیستند، برای مثال بیماران غیرهشیار، فقط باید زمانی انجام شود که شرایط جسمی یا روانی که از ارائه رضایت آگاهانه جلوگیری می‌کند، همان ویژگی مورد نیاز برای گروه پژوهش باشد. در این شرایط، پزشک باید رضایت آگاهانه را از نماینده قانونی این افراد اخذ نماید. اگر نماینده قانونی در دسترس نباشد و اگر نتوان پژوهش را به تأخیر انداخت، آنگاه مطالعه ممکن است، بدون اخذ رضایت آگاهانه آغاز شود، به شرط اینکه دلایل

استفاده از افرادی که به ارانه رضایت آگاهانه قادر نیستند، در پروتکل پژوهش به طور مشخص توضیح داده شده و مطالعه به تأیید کمیته اخلاق در پژوهش رسیده باشد. به محض اینکه بتوان باید از فرد شرکت‌کننده در پژوهش یا نماینده قانونی او، رضایت به باقی ماندن در پژوهش را اخذ کرد.

۳۱- پزشک باید به طور کامل به بیمار اطلاع دهد که کدام یک از جنبه‌های مراقبت‌های درمانی او با پژوهش ارتباط دارد. امتناع بیمار از شرکت در مطالعه یا تصمیم بیمار به کنار رفتن از مطالعه، نباید هرگز تأثیر منفی بر رابطه بین پزشک و بیمار داشته باشد.

۳۲- برای پژوهش پزشکی که از مواد یا داده‌های قابل شناسایی انسانی استفاده می‌کند، نظیر پژوهش، روی مواد یا داده‌های موجود در زیست‌بانک‌ها یا مخازن مشابه، پزشکان باید درصدد اخذ رضایت آگاهانه برای جمع‌آوری، ذخیره‌سازی یا استفاده مجدد از آن‌ها برآیند. شرایط استثنایی ممکن است وجود داشته باشد که اخذ رضایت، ناممکن یا غیرعملی باشد. در این شرایط، پژوهش فقط باید بعد از بررسی و تأیید کمیته اخلاق در پژوهش، انجام شود.

استفاده از دارونما

۳۳- فواید، خطرات، بار و اثربخشی یک مداخله جدید باید در قیاس با بهترین مداخله (ها) تأیید شده، آزمون شود؛ مگر در شرایط زیر که استفاده از دارونما مجاز است:

- وقتی هیچ مداخله تأییدشده‌ای وجود ندارد، استفاده از دارونما یا عدم مداخله، قابل قبول است؛
- جایی که بر اساس دلایل روش‌شناختی معتبر علمی و قانع‌کننده، «استفاده از مداخله کم‌تأثیرتر از بهترین مداخله تأییدشده»، «استفاده از دارونما» یا «عدم مداخله» برای تعیین کارایی یا ایمنی یک مداخله ضروری باشد؛
- بیمارانی که مداخله‌ای کم‌تأثیرتر از بهترین مداخله تأییدشده یا دارونما دریافت می‌کنند، یا مداخله روی آن‌ها انجام نمی‌شود؛ در معرض «خطرات جدی یا آسیب غیرقابل بازگشت اضافی در اثر عدم دریافت بهترین مداخله تأییدشده» قرار نمی‌گیرند.

باید به منظور اجتناب از سوءاستفاده از این گزینه، نهایت مراقبت به عمل آید.

تدارکات پس از انجام کارآزمایی

۳۴- پیش از آغاز یک کارآزمایی بالینی، حامیان مالی، پژوهشگران و دولت‌های کشور میزبان، باید شرایط دسترسی به مداخله برای افرادی را که در پژوهش شرکت داشته‌اند و پس از پایان پژوهش، هنوز نیازمند دسترسی به مداخله‌ای هستند که در پژوهش سودمند تشخیص داده شده است، مهیا کنند. این موضوع باید همچنین در طی فرایند اخذ رضایت آگاهانه به اطلاع شرکت‌کنندگان برسد.

ثبت پژوهش و چاپ و انتشار نتایج

۳۵- هر پژوهش دارای شرکت‌کننده انسانی، باید قبل از انتخاب و ورود اولین فرد به مطالعه، در يك پایگاه داده در دسترس عموم، ثبت شود.

۳۶- پژوهشگران، مؤلفان، حامیان مالی، ویراستاران و ناشران همگی دارای الزامات اخلاقی درخصوص چاپ و انتشار نتایج پژوهش هستند. پژوهشگران وظیفه دارند که نتایج پژوهش خودشان را روی افراد، در دسترس عموم قرار دهند و در خصوص کامل بودن و صحت گزارش‌هایشان پاسخگو هستند. تمامی این گروه‌ها باید به دستورالعمل‌های پذیرفته‌شده برای گزارش اخلاقی، متعهد باشند. نتایج منفی و غیرقطعی همانند نتایج مثبت باید منتشر شوند یا به هر طریقی در اختیار عموم قرار گیرند. منابع مالی، وابستگی سازمانی و تعارض منافع باید در هنگام چاپ اعلام شوند. گزارش پژوهش‌هایی که با اصول این بیانیه منطبق نیستند، نباید برای چاپ پذیرفته شوند.

مداخلات تأییدنشده در عملکرد بالینی

۳۷- هرگاه مداخلات تأییدشده‌ای برای درمان يك بیمار وجود ندارد یا مداخلات شناخته‌شده دیگر، غیرمؤثر هستند، آنگاه پزشک می‌تواند پس از انجام مشاوره تخصصی و با اخذ رضایت آگاهانه از بیمار یا نماینده قانونی او، از مداخله تأییدنشده‌ای به امید نجات زندگی، بازیافتن سلامتی یا کاهش درد و رنج بیمار استفاده کند. این مداخله متعاقباً باید به عنوان هدف يك پژوهش قرار گرفته و برای ارزیابی ایمنی و کارایی آن مداخله طراحی شود. در تمامی موارد، اطلاعات جدید باید ثبت شوند و در صورتی که مناسب باشند، در دسترس عموم قرار گیرند.

راهنمای عمومی اخلاق حرفه‌ای شاغلین حرف پزشکی و وابسته سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران

مرجع تصویب: سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران
سال تصویب: ۱۳۹۷



«راهنمای عمومی اخلاق حرفه‌ای شاغلین حرف پزشکی و وابسته سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی» به عنوان یک سند تاریخی است که پس از حدود پنجاه سال از تصویب اولین «آیین‌نامه انتظامی رسیدگی به تخلفات صنفی و حرفه‌ای شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته» تدوین شده است. این راهنما حاصل تلاش متخصصین حوزه‌های مختلف علمی است که به تصویب شورای عالی نظام پزشکی رسیده و در سال ۱۳۹۷ برای اجرا به همه ارکان سازمان و تمامی اعضای جامعه پزشکی کشور ابلاغ شده است. هدف تدوین این راهنما عبارت از معرفی هنجارهای اخلاقی حرفه پزشکی است و متعاقباً باید راهنماهای اختصاصی مورد نیاز در حوزه‌های مختلف تخصصی مربوطه، نیز تدوین شوند. «راهنمای عمومی اخلاق حرفه‌ای شاغلین حرف پزشکی و وابسته سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی» دارای سیزده فصل تحت عناوین «کلیات و جایگاه سند؛ تکالیف عام؛ ارائه خدمات استاندارد و باکیفیت؛ اولویت منافع بیمار؛ رعایت انصاف و بی‌طرفی؛ صداقت و درستکاری؛ احترام به حق انتخاب دریافت‌کنندگان خدمات سلامت؛ رازداری و حریم خصوصی؛ مدیریت خطاهای پزشکی؛ ارتباط با دیگر همکاران؛ مسئولیت‌های اجتماعی و سازمانی حرفه‌مندان؛ پوشش حرفه‌ای در محیط‌های بالینی و آموزش و پژوهش‌های پزشکی» است.

فصل اول: کلیات و جایگاه سند

بخش اول: مقدمه

شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در طی تاریخ، همواره پرچمداران اخلاق حرفه‌ای و الهام‌بخش توسعه اخلاقی جوامع بوده‌اند. هنجارهای اخلاق حرفه‌ای پزشکی، طی هزاران سال در بستر تاریخ و در اسناد تاریخی فراوان از جمله در سوگندنامه‌های پزشکی، بالیده و تکامل یافته‌اند؛ سوگندنامه‌هایی که طی سده‌های متمادی، پرآوازه‌ترین نوشتارهای این حوزه بوده‌اند. همه این سوگندنامه‌ها، پندنامه‌ها و دستورالعمل‌ها به فراخور زمان و پیچیدگی‌های موجود در حرفه پزشکی، کوشیده‌اند، افزون بر شمردن فضایل اخلاقی مورد انتظار از شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، استانداردها، اصول و قواعد اخلاقی مورد نیاز حرفه‌مندان پزشکی را به نحوی اختصاصی، به اطلاع آن‌ها برسانند. از سوی دیگر، اعلام عمومی پایبندی شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، به این استانداردهای حرفه‌ای، مبنای ایجاد اعتماد بی‌نظیر مردم به درمانگران خود بوده و مسند پزشکی را از نظر جایگاه اجتماعی، در مرتبه‌ای ویژه قرار داده است. این اسناد علاوه بر اینکه شاغلان این حوزه را به رعایت دقیق‌تر هنجارهای اخلاق عمومی، مکلف می‌کند، در جایگاه یک راهنمای عمل تخصصی، تکالیف ویژه اخلاقی این گروه را نیز برای آنان برمی‌شمرد و تلاش می‌کنند، به سؤالات ایشان پاسخ دهند؛ به گونه‌ای که گاه آنچه رعایت آن برای عموم مردم جامعه، امری ستودنی اما غیرتکلیفی است، برای شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، هنجاری لازم‌الاتباع تلقی می‌شود که تخطی از آن، مستوجب سرزنش اخلاقی و حرفه‌ای است.

امروزه، عوامل متعددی موجب شده نیاز به معرفی استانداردهای جدید و روزآمد اخلاقی به فعالان این حوزه، بیش از پیش احساس شود. پیشرفت‌های علمی و فناوریانه در روش‌های پیش‌گیری، تشخیص، درمان و توان‌بخشی بیماران و دیگر دریافت‌کنندگان خدمات سلامت، موجب پیش‌آمدن موقعیت‌ها و پرسش‌های جدید و فراوانی شده که پیش از این، در تاریخ اخلاق پزشکی سابقه نداشته است. مطرح شدن مفاهیم جدیدی مانند «مرگ مغزی» و «پیوند اعضا»؛ امکان تشخیص بیماری‌ها و ناهنجاری‌ها پیش از تولد؛ گسترش چشم‌گیر فناوری‌های ژنتیک و امکان پیش‌بینی ابتلا به بیماری‌ها با استفاده از اطلاعات ژنتیک و ایجاد امکان اصلاح ژنوم انسانی در مراحل آغازین و بسیاری تحولات علمی و فناوری دیگر، به ایجاد پرسش‌هایی بنیادین در حوزه مراقبت‌های پایان حیات، سقط جنین و دستکاری ژنوم انسانی انجامیده است. تثبیت «حق سلامت» برای همه شهروندان و تکلیف اخلاقی دولت‌ها برای تأمین نیازهای مربوط به سلامت، موجب ایجاد نظام‌های بزرگ و پیچیده سلامت شده است که گسترش فناوری‌های پزشکی، هر روز بر این پیچیدگی، می‌افزاید. ایجاد این نظام‌های بزرگ و پیچیده سلامت، با اجزای متنوع آن‌ها (شامل صنایع دارویی و تجهیزات پزشکی، سیاست‌مداران و سیاستگذاران سلامت و مدیران رده‌های مختلف)، موقعیت شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته را از ارائه‌کنندگان مستقیم و فردی خدمات سلامت، به افرادی که در چهارچوب نظام سلامت و در تعامل با دیگر ذی‌نفعان به فعالیت می‌پردازند، تغییر داده است. این تغییر موقعیت نیز برای این گروه، الزامات جدید اخلاقی را همراه داشته و نیاز به ارائه استانداردهای جدید اخلاقی، برای کمک به شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، برای تنظیم روابط خود با ارکان مختلف نظام سلامت را به ضرورتی ویژه بدل کرده است.

تخصصی و فوق تخصصی شدن ارائه خدمات سلامت، تغییری دیگر است که برای شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، برخی الزامات ویژه اخلاقی را پدید می‌آورد. این پدیده ایجاب می‌کند تا گروه یادشده، برای تعامل با دیگر متخصصان، همکاران و اعضای تیم‌های درمانی و بخش‌های مختلف دولتی و غیردولتی نظام سلامت، هنجارهایی دقیق و اختصاصی در اختیار داشته باشند. تغییر الگوی بیماری‌ها از بیماری‌های عفونی به بیماری‌های مزمن، افزایش میانگین عمر انسان‌ها و پیرتر شدن جوامع در دهه‌های اخیر نیز به تغییر جدی در نحوه ارتباط شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، با بیماران انجامیده و پیامدهای فراوان اخلاقی را در پی داشته که از تداوم طولانی ارتباط بیماران با شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، سرچشمه گرفته است. در تغییری دیگر، افزایش نقش و به رسمیت شناخته شدن حقوق آحاد مردم در اداره امور جامعه، از طریق گسترش مشارکت سیاسی و مدنی و تغییرات اجتماعی از جمله افزایش سطح سواد و آگاهی‌های عمومی، موجب افزایش مطالبه‌گری اجتماعی در سطوح مختلف شده است؛ از جمله برای استیفای حقوق خود در جایگاه بیمار و مشارکت طلبی روزافزون برای تصمیم‌گرفتن مربوط به سلامت فردی و اجتماعی. موقعیت شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، به مثابه نخستین گروه پاسخگو به این مطالبه عمومی، لزوم بازنگری

جدی در رویکرد پدرسالارانه و ایجاد یک ساختار پزشکی با رویکرد بیمار محور را، که خود، لازمه ایجاد یک نظام کارآمد و به‌روز سلامت پزشکی است، اجتناب‌ناپذیر می‌کند. مدیریت این تحول غیرقابل اجتناب، به وسیله سازمان‌های حرفه‌ای، نیازمند ارائه هنجارها و استانداردهای جدید اخلاقی برای یاری رساندن به شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، برای عبور آرام و منطقی از این برهه تاریخی در روند تکامل و پیشرفت نظام سلامت است.

شورای عالی نظام پزشکی در راه انجام وظیفه ذاتی خود که بر پایه تضمین رعایت حقوق متقابل شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته از یک سو و دریافت کنندگان خدمات سلامت از سوی دیگر استوار شده است، با استفاده از اختیارات تفویض شده، بر اساس قانون تشکیل سازمان نظام پزشکی - که طی آن این شورا مرجع بازنگری «آیین‌نامه انتظامی رسیدگی به تخلفات صنفی و حرفه‌ای شاغلین حرفه‌های پزشکی و وابسته» قرار داده شده است - همچنین، با عنایت به تأکید قانون اساسی جمهوری اسلامی ایران و دیگر قوانین وضع شده در کشور، بر لزوم پابندی به اخلاق حسنه در همه عرصه‌های زندگی آحاد جامعه و نیز تأکید بر جایگاه بی‌بدیل اخلاق در اسناد بالادستی حوزه سلامت، (به ویژه قانون تشکیل سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران و سیاست‌های کلی کشور در حوزه سلامت)، اولین نسخه «راهنمای عمومی اخلاق حرفه‌ای شاغلین حرفه‌های پزشکی و وابسته سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران» را که دربردارنده راهنماهایی برای کمک به تصمیم‌گیری اخلاقی شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در نقش‌ها و شرایط مختلف حرفه‌ای، به ویژه هنگام مواجه شدن با موقعیت‌های پیچیده اخلاقی است، در ۱۵ تیر ۱۳۹۶ به تصویب رساند. با توجه به اینکه در مصوبه تیر ۱۳۹۶ تاریخ رسمی لازم‌الاجرا شدن این راهنما از یک سال پس از تاریخ تصویب پیش‌بینی شده بود، متن مصوب قبلی اصلاح و تکمیل شد و در یک مجموعه، شامل ۳۱ فصل و ۱۴۰ ماده، مجدداً در تاریخ ۱۸ مرداد ۱۳۹۸ به تصویب شورای عالی نظام پزشکی رسید و از ۱۵ مهر ۱۳۹۷ برای همه شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، لازم‌الاجراست. هر گونه تخطی از تکالیف یادشده در این راهنما، می‌تواند مصداق رفتار خلاف شئون پزشکی موضوع ماده ۶ آیین‌نامه انتظامی رسیدگی به تخلفات صنفی و حرفه‌ای شاغلین حرفه‌های پزشکی و وابسته به‌شمار آید. بر این اساس، رسیدگی به موارد تخلف از مفاد این سند در چهارچوب مقررات ناظر بر دادسراها و هیأت‌های انتظامی رسیدگی به تخلفات صنفی و حرفه‌ای مستقر در سازمان نظام پزشکی انجام می‌گیرد. برای اصلاح هر چه بیشتر فرایند رسیدگی و با توجه به حساسیت موارد موضوع این راهنما تشخیص مصادیق تخطی از مفاد راهنما بر عهده کمیسیون کارشناسی اخلاق پزشکی مستقر در نظام پزشکی مراکز استان‌ها و کمیسیون مرکزی مستقر در سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران خواهد بود. از این رولازم است تا هیأت‌های انتظامی بدوی و تجدید نظر در همه شهرها و مراکز استان‌ها در صدور رأی، نظر کمیسیون کارشناسی اخلاق پزشکی مستقر در نظام پزشکی مرکز استان را اخذ کنند و آن را مبنای صدور رأی قرار دهند. کمیسیون کارشناسی مرکزی مستقر در

سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران به همین روش مرجع کارشناسی هیأت عالی انتظامی نظام پزشکی است. در عین حال، کمیسیون کارشناسی مرکزی علاوه بر مسئولیت نظارت و ایجاد هماهنگی بین کمیسیون‌های استانی، وظیفه ایجاد وحدت روند را در آرای آن‌ها تا حد ممکن بر عهده دارد.

«راهنمای عمومی اخلاق حرفه‌ای اعضای سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران»، در بردارنده مجموعه ارزش‌ها، هنجارها، اصول و قواعد اخلاقی است که بر اساس اصل کرامت ذاتی انسان و نیز مبانی ارزش‌های اسلامی و ایرانی، تدوین شده است و همه شاغلان به حرفه‌های پزشکی و وابسته، در جایگاه اعضای سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران و نیز مدیران و مسئولان، باید آن را راهنمای عمل خود قرار دهند و برای تضمین رعایت حداکثری آن در فعالیت پزشکی خود و دیگر شاغلان به حرفه‌های پزشکی و وابسته، منتهای تلاش خود را به عمل آورند. همه بخش‌ها، فصول و مواد این راهنما اهمیتی یکسان دارند و باید در قالب یک مجموعه، در نظر گرفته شوند. هر قسمت از این راهنما، باید با توجه به دیگر اجزای این سند شامل مقدمه، فهمیده و تفسیر شود.

بخش دوم: ترکیب کمیسیون کارشناسی اخلاق پزشکی

کمیسیون کارشناسی اخلاق پزشکی در دو سطح مرکزی و استانی، بر اساس تبصره ۴ ماده ۳۵ قانون سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، تشکیل می‌شود.

اعضای کمیسیون کارشناسی مرکزی اخلاق پزشکی:

- رئیس کمیسیون اخلاق پزشکی شورای عالی نظام پزشکی یا نماینده تام‌الاختیار وی؛
- معاون فنی سازمان نظام پزشکی یا نماینده تام‌الاختیار وی؛
- رئیس نظام پرستاری یا نماینده تام‌الاختیار وی؛
- معاون انتظامی سازمان نظام پزشکی یا نماینده تام‌الاختیار وی؛
- معاون درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی یا نماینده تام‌الاختیار وی؛
- رئیس مجمع انجمن‌های علمی گروه پزشکی یا نماینده تام‌الاختیار وی؛
- یک نفر از پزشکان متخصص؛
- یک نفر از پزشکان عمومی؛
- یک نفر از دندانپزشکان؛
- یک نفر از داروسازان؛
- یک نفر از لیسانس‌های پروانه‌دار یا ماماها؛
- یک نفر از متخصصان آزمایشگاه (پاتولوژی یا علوم آزمایشگاهی)؛

- دو نفر متخصص اخلاق پزشکی (یک نفر در جایگاه رئیس کمیسیون، به انتخاب شورای عالی نظام پزشکی)؛
 - یک نفر حقوق‌دان آشنا به حوزه حقوق پزشکی؛
 - یک نفر نماینده جامعه؛
 - یک نفر روحانی صاحب‌نظر در زمینه فقه پزشکی؛
 - یک نفر جامعه‌شناس صاحب‌نظر در زمینه جامعه‌شناسی پزشکی.
- تبصره: نماینده جامعه از میان سه گروه مددکار مجرب اجتماعی یا فعال در سازمان‌های مردم‌نهاد حوزه سلامت یا حامی حقوق بیماران یا یکی از اعضای شورای شهر، خواهد بود که نباید عضو سازمان باشد. همه اعضای حقیقی، از بین افراد مجرب و خوشنام و به پیشنهاد رئیس سازمان نظام پزشکی و تصویب شورای عالی نظام پزشکی، تعیین خواهند شد. مدت عضویت، دو سال خواهد بود.

اعضای کمیسیون کارشناسی اخلاق پزشکی استان:

- رئیس شورای هماهنگی نظام پزشکی استان در سمت رئیس کمیسیون؛
 - یکی از معاونان فنی نظام پزشکی شهرهای استان؛
 - نماینده سازمان نظام پرستاری استان؛
 - یکی از معاونان انتظامی نظام پزشکی شهرهای استان؛
 - معاون درمان دانشگاه علوم پزشکی مرکز استان؛
 - یک نفر از پزشکان متخصص؛
 - یک نفر از پزشکان عمومی؛
 - یک نفر از دندانپزشکان؛
 - یک نفر از داروسازان؛
 - یک نفر از لیسانس‌های پروانه‌دار یا ماماها؛
 - یک نفر متخصص آزمایشگاه (پاتولوژی یا علوم آزمایشگاهی)؛
 - دو نفر متخصص اخلاق پزشکی؛
- تبصره: در صورت عدم دسترسی به متخصص اخلاق پزشکی در استان‌ها، فردی از میان افراد صاحب‌نظر یا مدرسان اخلاق پزشکی، با تأیید کمیسیون مرکزی انتخاب می‌شود.
- یک نفر حقوق‌دان آشنا به حوزه حقوق پزشکی؛
 - یک نفر نماینده جامعه؛
- تبصره: نماینده جامعه از میان سه گروه مددکار مجرب اجتماعی یا فعال در سازمان‌های مردم‌نهاد حوزه

سلامت یا حامی حقوق بیماران یا یکی از اعضای شورای شهر خواهد بود که نباید عضو سازمان باشد. اعضا به پیشنهاد رئیس شورای هماهنگی نظام پزشکی استان و رأی شورای هماهنگی استان، تعیین خواهند شد. همه اعضای کمیسیون، باید از میان افراد خوشنام و مجرب انتخاب شوند. اعضا برای مدت دو سال، انتخاب می‌شوند.

فصل دوم: تکالیف عام

ماده ۱- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در همه فعالیت‌هایی که در کسوت حرفه‌مندان پزشکی انجام می‌دهند، لازم است تا موازین قانونی و مقررات حرفه‌ای، علمی و فنی را رعایت کنند. در مواردی که این گروه احساس می‌کنند، در انجام وظایف حرفه‌ای، تعارض غیرقابل حلی وجود دارد، می‌توانند از مراجع ذی صلاح، مانند کمیته اخلاق بیمارستان یا سازمان نظام پزشکی یا مراجع قضایی و قانونی استعلام کنند. تبصره: در مواردی که شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، قانون یا مقرراتی مانند نرخ تعرفه‌های درمانی یا میزان مالیات بر درآمد را غیر منصفانه می‌دانند، لازم است تا تغییر آن قانون یا مقررات را از راه‌های قانونی، پیگیری کنند.

ماده ۲- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، لازم است تا از انجام هر عملی که خلاف شئون اخلاق حرفه‌ای شناخته شود؛ یعنی، موجب هتک حرمت حرفه پزشکی باشد یا به آسیب دیدن اعتماد عمومی به شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته بینجامد، خودداری کنند. تشخیص مصادیق رفتار خلاف شئون حرفه‌ای بر اساس این راهنما، بر عهده کمیسیون کارشناسی اخلاق پزشکی مرکزی و استانی، مندرج در فصل اول همین راهنما خواهد بود.

ماده ۳- مصرف دخانیات، مواد مخدر، روانگردان و الکل در محیط‌های بالینی و اعتیاد به الکل، مواد مخدر و روانگردان، از جمله موارد اعمال خلاف شئون حرفه‌ای به‌شمار می‌آید.

ماده ۴- هر گونه رفتار متضمن نقض حقوق دیگر شهروندان، از جمله تخریب محیط زیست و ارتکاب جرائم عمومی کیفری، در صورت محکومیت قطعی قضایی، از جمله موارد اعمال خلاف شئون حرفه‌ای، شمرده می‌شود.

ماده ۵- لازم است تا شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، اطلاعات ضروری مربوط به خدمات سلامت ارائه‌شده به بیماران و مراجعه‌کنندگان را به نحو کامل و خوانا، در پرونده مربوط به آن، ثبت کنند. نگهداری پرونده‌ها در مؤسسات پزشکی، بر عهده مسئول مؤسسه و در مطب‌ها و دفاتر کار، بر عهده حرفه‌مند صاحب پروانه است.

ماده ۶- ادای سوگندنامه پزشکی، به معنای پذیرفتن تعهدی دائمی برای ارائه خدمات تشخیصی و درمانی به همه انسان‌ها، در حد توان و مقدرات است. شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، باید خدمات سلامت

را فارغ از هر گونه تبعیض مرتبط با جنسیت، ملیت، نژاد، قومیت، مذهب، موقعیت اجتماعی، سیاسی و اقتصادی یا نوع بیماری، به همه بیماران مراجعه‌کننده ارائه دهند.

ماده ۷- لازم است در برخورد با بیماران، همراهان آن‌ها و همکاران در رده‌های مختلف و اظهار نظر در مورد افراد، قومیت‌ها و گروه‌های اجتماعی، ضمن احترام کامل به شأن، منزلت و کرامت انسانی افراد، آداب اجتماعی و ادب عمومی، رعایت شود و از هر گونه عمل دربردارنده توهین، تحقیر و برچسب‌زنی خودداری شود.

ماده ۸- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مسئولیت دارند تا از رعایت استانداردهای اخلاق حرفه‌ای از سوی زیردستان خود از جمله دستیاران، کارکنان و دیگر افرادی که به دلیل همکاری با حرفه‌مندان (مانند منشی مطب)، با بیماران در ارتباط هستند، حتی المقدور، اطمینان حاصل کنند.

ماده ۹- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، همواره و به ویژه در موقع عصبانیت، متانت و آرامش خود را حفظ کنند. آن دسته از شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، که به هر دلیلی، احتمال می‌دهند، ممکن است هنگام عصبانیت، کنترل خود را از دست بدهند، لازم است در این زمینه، اقدامات پیشگیری‌کننده‌ای انجام دهند. در هر حالت، لازم است تا از هر گونه برخورد قهرآمیز و غیرمحترمانه و خارج از چهارچوب ادب، حتی در پاسخ به هتاک و توهین زبانی خودداری شود. در مواردی که بیم صدمه جسمی ناشی از برخورد بیماران یا همراهان آن‌ها وجود دارد، رفتار شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، تابع مقررات راجع به دفاع مشروع است.

ماده ۱۰- برخورد شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، با بیماران و همراهان آن‌ها، باید حتی المقدور با مهربانی، نوع دوستانه و دلسوزانه باشد و حرفه‌مندان سلامت، برای ارتقای ظرفیت شخصی خود به منظور همدلی و همدردی با بیماران، باید حداکثر تلاش خویش را به کار گیرند. لازم است از اعمالی که دربردارنده ابراز احساسات نامتناسب با موقعیت، مانند شوخی با دیگر همکاران در موقعیت‌هایی که بیماران یا همراهان بیمار در حالت اضطراب و نگرانی شدید به سر می‌برند (مانند زمان انجام احیای قلبی-ریوی)، خودداری شود.

ماده ۱۱- لازم است، در برخورد با بیماران، در کنار سلامت جسمی، دیگر ابعاد سلامت بیمار از جمله بُعد روانی (شامل نگرانی‌های احتمالی)؛ بُعد اجتماعی (شامل روابط خانوادگی و دوستانه، سبک زندگی، ارتباطات بین فردی)؛ بُعد معنوی بیماران و نیز دیگر زمینه‌های احتمالی روانی و اجتماعی را، که بیماری در بستر آن‌ها رخ داده است، لحاظ کنند و توصیه‌های لازم با یادکرد دلیل ارتباط این گونه عوامل با بیماری افراد، به آن‌ها ارائه شود.

ماده ۱۲- لازم است، همه اقدامات لازم و مقدور برای به حداقل رساندن درد و رنج بیماران انجام شود. در همه مراحل، استفاده از روش‌های استاندارد تسکینی، در کنار انجام مداخلات تشخیصی، درمانی و

توان بخشی برای بیماران، ضروری است.

ماده ۱۳- لازم است، آخرین نسخه منشور حقوق بیماران ابلاغی سازمان نظام پزشکی، در مطب یا محل ارائه خدمات سلامت، در مکانی که به آسانی برای بیماران و مراجعه‌کنندگان قابل دیدن باشد، نصب شود.

ماده ۱۴- علاوه بر شأن و کرامت انسانی افراد در دوران حیات آن‌ها، جسد فرد درگذشته، محترم شمرده می‌شود. لازم است تا از هر اقدامی که در عرف، «هتک حرمت میّت» به شمار می‌آید و نیز از انجام اعمالی مانند عکسبرداری و فیلم برداری از اجساد، مگر به دلایل موجه قانونی، خودداری شود. رعایت این موضوع در مورد آن دسته از شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، که در فرایند کالبدشکافی افراد درگذشته، فعالیت می‌کنند، اهمیت بیشتری دارد.

فصل سوم: ارائه خدمات استاندارد و باکیفیت

ماده ۱۵- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف هستند، در حدود وظایف قانونی و حرفه‌ای و امکانات در دسترس، برای ارائه بهترین خدمات سلامت به بیماران خویش، حداکثر تلاش ممکن را به کار گیرند.

ماده ۱۶- در مواردی که شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، متوجه می‌شوند که برای شروع یا ادامه روند ارائه خدمات سلامت، صلاحیت علمی و عملی لازم را ندارند، باید از مشاوره دیگر همکاران استفاده کنند یا بیمار را به مؤسسه یا حرفه‌مند واجد صلاحیت، ارجاع دهند.

ماده ۱۷- در مواردی که جان بیمار بر اثر یک فوریت پزشکی، در خطر جدی و قریب الوقوع است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، هم‌زمان یا قبل از اقدام به مشاوره یا ارجاع بیمار، حداکثر تلاش خود را برای پایداری وضعیت وی انجام دهند.

ماده ۱۸- مراقبت‌های سلامت باید بر اساس روش‌های تشخیصی و درمانی مناسب و روزآمد در دسترس و مبتنی بر شواهد علمی و دانش روز پزشکی، ارائه شود.

ماده ۱۹- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، برای کسب دانش روز و مطالعه مستمر و مداوم برای به‌روز نگه داشتن توانایی علمی و عملی خود، اقدام کنند. شرکت در دوره‌های رسمی بازآموزی و کسب امتیازات لازم برای مواردی مانند تمدید پروانه فعالیت، برخلاف الزام قانونی ممکن است، به‌تنهایی کافی نباشد.

ماده ۲۰- در مواردی که راهنماهای بالینی مصوب مراجع رسمی (مانند وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سازمان نظام پزشکی) وجود دارد، لازم است تا شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در حد امکان، به این راهنماها پایبند بمانند.

ماده ۲۱- در مواردی که به هر دلیلی، عمل به راهنماهای بالینی مقدور نیست، لازم است تا موضوع با ذکر دلیل، به مراجع یادشده یا کمیته اخلاق بیمارستان یا نظام پزشکی محل، گزارش شود. در چنین مواردی،

بیماران نباید از خدمات فوری یا ضروری پزشکی محروم شوند.

ماده ۲۲- در مواردی که راهنمای مصوب بالینی وجود نداشته باشد، لازم است تا همه اقدامات پزشکی، بر مبنای مرجع علمی مورد تأیید انجمن علمی یا مورد تخصصی مربوط به آن، انجام پذیرد.

ماده ۲۳- ارائه هر گونه خدمت خارج از راهنماهای مصوب بالینی، مراجع علمی مورد تأیید یا عرف تخصصی، تحت هر عنوان و نیز ارجاع بیماران به افرادی که ادعای درمانگری با روش‌های غیرعلمی می‌کنند و مراکز غیرمعتبر از سوی شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، ممنوع است. واضح است، در صورتی که طی پژوهش‌های استاندارد، ایمنی و مؤثر بودن هر ادعای درمانی به اثبات برسد، این موارد بخشی از علم روز پزشکی به شمار خواهد آمد.

ماده ۲۴- صرف داشتن مدرک تحصیلی پزشکی یا دیگر مدارک حرفه‌ای مربوط به آن در هر مقطع، موجه‌کننده انجام هر نوع مداخله پزشکی نیست. شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، تنها در حیطه‌هایی که آموزش رسمی آن را دریافت و مهارت علمی و عملی لازم را کسب کرده‌اند، مجاز هستند که به درمان بیماران اقدام کنند. مرجع تعیین آموزش‌های قابل قبول، سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران است.

فصل چهارم: اولویت منافع بیمار

ماده ۲۵- لازم است تا در پیشنهاد هر مداخله سلامت به بیماران (شامل همه اقدامات تشخیصی و درمانی)، منافع بیمار بر هر منفعت دیگری (از جمله منفعی که ممکن است با نادیده گرفتن منافع بیمار، نصیب خانواده یا نزدیکان وی شود)، در اولویت قرار داده شود.

ماده ۲۶- ترجیح منافع جامعه بر منافع تک‌تک بیماران، تنها در مواردی موجه است که این ترجیح در چهارچوب یک راهنمای رسمی، تصویب و ابلاغ شده باشد. در صورت فقدان راهنمای یادشده، لازم است تا منافع تک‌تک بیماران بر منفعت هر فرد یا گروه دیگر، در اولویت قرار گیرد.

ماده ۲۷- لازم است، از تحمیل هر گونه هزینه غیرضروری یا فاقد وجاهت علمی، بر بیماران، به هر شکل و عنوان، خودداری شود. برای ترغیب بیماران به استفاده از خدمات غیرضروری، دلایلی از جمله دفاع از خود در مقابل شکایت احتمالی بیمار یا ایجاد منفعت برای فرد یا مؤسسه ثالث موجه نیستند.

ماده ۲۸- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در مواردی که مسئولیت ارائه خدمت به بیماران و دیگر گیرندگان خدمات سلامت را می‌پذیرند، مسئول ادامه درمان بیمار، در حد توانایی و تخصص خود هستند. عدم پذیرش بیماران، تنها به دلیل محدودیت‌های موجه (نظیر کمبود وقت و امکانات مناسب یا عدم توانایی فنی و علمی کافی) قابل قبول است.

ماده ۲۹- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در موقعیت‌هایی که احتمالاً منافع آن‌ها را در تعارض با منافع بیماران قرار می‌دهد (از جمله مشارکت در هر توافق یا قرارداد)، بر پایه اولویت منافع بیمار،

اقدام نمایند.

ماده ۳۰- لازم است، در ارجاع بیماران به دیگر شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته یا مؤسسات پاراکلینیکی از جمله مراکز تصویربرداری، داروخانه، بیمارستان، آزمایشگاه و مانند آن، منافع و مصالح پزشکی بیمار، در اولویت قرار داده شود. همه ارجاعات باید در راه مصالح بیماران، بر طبق موازین پذیرفته شده علمی و بر اساس صلاحیت و توانایی حرفه‌مند ارائه‌کننده خدمات سلامت و یا کیفیت مراکز ارائه‌کننده خدمات تشخیصی و درمانی‌ای باشد که بیمار به آن‌ها ارجاع داده می‌شود.

ماده ۳۱- دریافت و اعطای هر گونه پاداش یا امتیاز اعم از وجه نقد، هدیه، تخفیف در اجاره یا هزینه‌های مطب، درخواست ارجاع متقابل بیمار و مانند آن، در ازای ارجاع بیمار به دیگر شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته یا به مراکز تشخیصی و درمانی اعم از بیمارستان، آزمایشگاه، مراکز تصویربرداری، مراکز بازتوانی یا شرکت‌های تجهیزات پزشکی، داروخانه‌ها و مانند آن، ممنوع است.

ماده ۳۲- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، نباید در مطب یا کلینیک، در به‌کارگیری و استفاده از تجهیزات تشخیصی و درمانی (مانند اکوکاردیوگرافی، آندوسکوپی، نوار مغز، نوار قلب و مانند آن که استقرار آن‌ها در مطب به موجب مقررات و ضوابط حرفه‌ای مجاز شمرده می‌شود) منافع خود را بر منافع و مصالح بیماران ترجیح دهند. اساس به‌کارگیری چنین تسهیلاتی در مطب و درمانگاه‌های شخصی باید در راه رفاه و آسایش و منافع بیماران باشد.

ماده ۳۳- لازم است، از پذیرفتن هر نوع هدیه از بیمار و همراهان وی که قضاوت حرفه‌ای و روند ارائه خدمات به بیمار را تحت تأثیر قرار می‌دهد، خودداری شود. قبول هدایای متعارف و با ارزش اندک مالی (مانند گل، شیرینی و لوح تقدیر که برای قدردانی از سوی بیماران اهدا می‌شود)، بلامانع است. لازم است، نپذیرفتن هدیه، به شیوه‌ای مناسب که موجب رنجش یا خجالت بیماران نشود، صورت پذیرد و دلیل نپذیرفتن هدیه برای بیمار توضیح داده شود.

ماده ۳۴- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، در مورد صنایع دارویی و تجهیزات پزشکی، به‌گونه‌ای عمل کنند که قضاوت حرفه‌ای و وفاداری آن‌ها به اصول علمی، تحت تأثیر قرار نگیرد. شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، باید کیفیت و کمیت ارتباط خود را با صنایع و شرکت‌ها، به‌گونه‌ای تنظیم کنند که به اظهار واضح آن به بیماران و عموم مردم حاضر باشند و اطلاع عموم از این ارتباط، اعتماد مردم را به جامعه پزشکی، خدشه‌دار نکند.

ماده ۳۵- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، نباید به هیچ وجه، مشوق‌های مالی و رفاهی را از طرف شرکت‌ها و صنایع برای تجویز محصولات آن‌ها بپذیرند. پذیرش هر گونه وجه مالی برای هزینه سفر و اقامت برای تعطیلات، شرکت در کنفرانس‌ها، سمینارها، کارگاه‌ها و برنامه‌های آموزش مداوم از طرف شرکت‌ها و صنایع یا نمایندگان آن‌ها، برای خود یا خانواده خود، شامل این ممنوعیت است. پذیرش هدایایی که نفع آن

به بیماران می‌رسد (مانند داروهای رایگان برای بیماران کم‌بضاعت)، می‌تواند قابل قبول باشد.

ماده ۳۶- دریافت مستقیم کمک هزینه از شرکت‌ها و صنایع، برای برگزاری کنفرانس‌ها یا همایش‌های علمی به وسیله شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، به صورت فردی مجاز نیست. تنها انجمن‌های حرفه‌ای و علمی دارای مجوز و دانشگاه‌های علوم پزشکی می‌توانند این کمک‌ها را دریافت و در صورت‌های مالی خود، به صورت کاملاً واضح، منظور کنند.

ماده ۳۷- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، باید از نوشتن توصیه‌نامه تبلیغی مبنی بر با ارزش بودن یا مفید بودن یا برتری محصولات اختصاصی شرکت‌ها و صنایع، بنا بر درخواست این شرکت‌ها و مؤسسات خودداری کنند. این الزام، انتشار نتایج پژوهش‌هایی را که انجام آن‌ها به تصویب یک کمیته اخلاق در پژوهش معتبر رسیده باشد و طی آن، منافع یک دارو یا محصول خاص گزارش شود، شامل نمی‌شود.

ماده ۳۸- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، تحت هر شرایطی، چه در بخش دولتی و چه در بخش غیردولتی، به تعرفه‌های رسمی که مورد تأیید سازمان است، پایبند باشند. تخطی از این تعرفه‌ها با استدلال‌هایی از قبیل کم بودن دستمزد، واقعی نبودن تعرفه‌ها یا با عناوینی مانند ارائه خدمات با کیفیت بهتر و سریع‌تر، ممنوع است.

ماده ۳۹- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، نباید برای خدماتی که به وسیله آن‌ها یا با نظارت مستقیم آن‌ها ارائه نشده است، وجهی دریافت کنند. مبنای هر گونه وجهی که بیمار باید بپردازد یا پولی که حرفه‌مندان پزشکی یا مؤسسات ارائه‌کننده خدمات سلامت دریافت می‌کنند، باید خدماتی باشد که به‌راستی، از سوی افراد یا مؤسسات یادشده، برای بیمار انجام شده است.

ماده ۴۰- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، در موارد اورژانس، بدون توجه به هزینه، برای نجات جان بیماران، از همه امکانات خود استفاده و در صورت نبود امکانات لازم برای نجات بیمار، زمینه انتقال آن‌ها را به مرکز درمانی مناسب، فراهم کنند.

ماده ۴۱- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در سراسر دوره تشخیص و درمان برای بیمارانی که درمان آن‌ها را بر عهده می‌گیرند، به‌نحو مقتضی در دسترس باشند و نحوه دسترسی به خود یا دستیاران دارای صلاحیت علمی و عملی خود را برای برقراری تماس و کسب راهنمایی در مواقع اورژانسی، در اختیار بیماران قرار دهند. در مواردی که شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، به هر دلیل، از جمله مسافرت و مانند آن خارج از محدوده دسترسی قرار دارند، لازم است، تمهیدات لازم را برای جایگزینی فردی با صلاحیت علمی و عملی قابل قبول، فراهم کنند. این جایگزینی باید به‌نحو مقتضی و مکتوب به اطلاع بیماران رسانده شود.

ماده ۴۲- جذب و هدایت بیمار از مؤسسات بهداشتی درمانی دولتی، وابسته به دولت و خیریه به مطب شخصی یا بخش خصوصی (اعم از بیمارستان و درمانگاه و مانند آن و بالعکس)، به منظور استفاده مادی

توسط شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، ممنوع است.

ماده ۴۳- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، باید تا حد امکان، داروهایی را که از طرف وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، در فارماکوپه (مجموعه دارویی کشور) اعلام شده باشد، برای بیماران تجویز کنند. این الزام، مانع از دادن آگاهی‌های بیشتر به بیماران درباره‌ی دیگر داروهای مؤثر، نیست.

ماده ۴۴- رها کردن بیماران نیازمند دریافت خدمات سلامت، بدون تحویل دادن بیمار به دیگر حرفه‌مند دارای صلاحیت، به دلایلی مانند پایان یافتن نوبت کاری به هیچ وجه پذیرفتنی نیست. لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، پس از پایان نوبت کاری خود از رها نشدن بیمار و انتقال مسئولیت مراقبت از وی به دیگر شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، که برای این امر واجد صلاحیت هستند، اطمینان حاصل کنند.

ماده ۴۵- تجویز داروهایی که اثر روانگردانی یا مخدر دارند، جز برای افرادی که از دردهای شدید غیرقابل کنترل رنج می‌برند یا در مواردی که ضرورت پزشکی، مصرف این داروها را برای بیمار، ایجاب می‌کند، ممنوع است.

ماده ۴۶- پیشنهاد یا برقراری هر گونه رابطه عاطفی شخصی یا جنسی با بیماران و همراهان آن‌ها مادامی که رابطه حرفه‌ای و درمانی با بیمار برقرار است، برای شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، ممنوع است. شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، از استفاده کردن از جایگاه خود در جایگاه درمانگر، برای هر گونه بهره‌جویی (مانند بهره‌جویی جنسی، اقتصادی و اداری) از بیمار و همراهانش خودداری کنند.

ماده ۴۷- تبلیغ تجاری کالاهای پزشکی و دارویی از سوی شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، به صورت مستقیم و غیرمستقیم (شامل نصب اعلانات تبلیغی در محل کار که جنبه تجاری دارد یا ارائه سخنرانی تبلیغی برای محصولات تجاری)، مجاز نیست.

فصل پنجم: رعایت انصاف و بی‌طرفی

ماده ۴۸- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، میان همه بیماران و مراجعه‌کنندگان مختلف، انصاف و عدالت را رعایت کنند و آن را پاس دارند. در زمینه اولویت دادن به بیماران و توزیع منابعی که در اختیار حرفه‌مندان سلامت قرار دارد، باید شاخص‌های واضح، مشخص و اخلاقی موجهی (مانند اورژانسی بودن وضعیت بیمار یا میزان مؤثر بودن اقدامات و هزینه‌های درمانی) مورد توجه قرار گیرد.

ماده ۴۹- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، نباید در ارائه خدمات به بیماران، با انگیزه‌های مالی و غیرمالی یا به دلایلی مانند تمکن مالی برخی بیماران، اعمالی مانند جلو انداختن نوبت، ارائه خدمات سریع‌تر و مانند آن را مرتکب شوند زیرا این امر، تبعیض میان بیماران به شمار می‌آید.

ماده ۵۰- ضمن رعایت انصاف و عدالت میان بیماران، لازم است تا افرادی که در گروه‌های آسیب‌پذیر، شامل کودکان، زنان باردار، سالمندان، بیماران روانی، زندانیان، معلولان ذهنی و جسمی و افراد بدون سرپرست

قرار دارند، مورد توجه ویژه قرار گیرند. اولویت دادن به افراد آسیب‌پذیر در مواردی می‌تواند موجه باشد.

ماده ۵۱- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، به افراد مبتلا به بیماری‌های خاص از جمله بیماری‌هایی که خطر انتقال دارند، با رعایت ضوابط و اصول ایمنی همانند دیگر بیماران، خدمات سلامت را ارائه کنند. منصرف کردن بیماران به هر شکلی از درخواست دریافت خدمات سلامت، ممنوع است.

فصل ششم: صداقت و درستکاری

ماده ۵۲- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، باید برای حفظ اعتماد بیماران به حرفه و حرفه‌مندان سلامت، تلاش کنند. در این زمینه لازم است با صداقت کامل، در همه مراحل تشخیص و درمان، اطلاعات مورد نیاز بیماران را به آن‌ها ارائه دهند و از گفتار یا رفتار مستقیم یا غیرمستقیم که در بردارنده فریب بیماران باشد (حتی با نیت خیررسانی به بیمار)، پرهیز کنند.

ماده ۵۳- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، برای رفاه بیماران و همراهان آن‌ها، باید در زمان مراجعات بیماران، برای تنظیم هر چه دقیق‌تر وقت بیمار، حداکثر تلاش خود را به‌عمل آورند و در سریع‌ترین زمان ممکن، به نیازهای آنان پاسخ دهند. در مواردی که بیماران به هر دلیلی به انتظار کشیدن برای مراجعه به حرفه‌مندان ارائه‌کننده خدمات سلامت مجبور هستند، باید تا حد ممکن، امکانات ضروری رفاهی (مانند آب، صندلی برای نشستن و سرویس بهداشتی) برای آنان تأمین شود.

ماده ۵۴- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، از عناوین دقیق حرفه‌ای استفاده کنند که در مدارک رسمی آن‌ها قید شده است. استفاده از هر عنوان دیگر (مانند عضویت در انجمن‌های مختلف که بار علمی یا حرفه‌ای مرتبطی ندارد)، برای تأثیرگذاری غیرموجه بر تصمیم‌گیری بیماران، ممنوع است.

ماده ۵۵- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، از صدور هر گونه گواهی در بردارنده محتوای غیرواقعی و خلاف قانون و موازین علمی (مانند گواهی فوت، استراحت، سلامت، بیماری، ولادت و از کارافتادگی و ...) خودداری کنند.

ماده ۵۶- ایجاد رعب و هراس در بیماران با تشریح غیرواقعی وخامت بیماری یا وخیم جلوه دادن بیماری، ممنوع است.

ماده ۵۷- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته در عین انجام تلاش دلسوزانه برای رفع نگرانی و ترس بیماران، به بیمار، خانواده و نزدیکان وی آگاهی و امید واقع‌بینانه دهند و از دادن وعده یا امیدواری به آنان خودداری کنند.

ماده ۵۸- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته مکلف‌اند، از جذب بیمار با روش‌هایی که نیازمند تبلیغات گمراه‌کننده، ارائه اطلاعات خلاف واقع یا اغراق شده یا به هر شکلی مخالف شئون حرفه‌ای باشد، خودداری کنند.

ماده ۵۹- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، انجام هر نوع تبلیغ از طرق مختلف (از جمله انتشار در رسانه‌های جمعی و نصب آگهی در اماکن و معابر)، را پس از کسب مجوزهای لازم از نظام پزشکی و با رعایت مفاد آیین‌نامه‌های مربوط به آن، انجام دهند.

فصل هفتم: احترام به حق انتخاب دریافت‌کنندگان خدمات سلامت

ماده ۶۰- لازم است، در ارائه خدمات سلامت به باورها، اعتقادات فردی و مذهبی بیماران احترام گذاشته شود.

ماده ۶۱- همه اطلاعات مربوط به بیماری، که دانستن آن‌ها برای تصمیم‌گیری بیمار در زمینه چگونگی ادامه روند تشخیصی و درمانی و دیگر تصمیم‌گیری‌های زندگی لازم است، باید بر اساس سطح سواد و وضعیت بیمار، به نحوی که برای بیمار قابل درک باشد، در اختیار بیمار یا تصمیم‌گیرندگان جایگزین وی، قرار داده شود.

ماده ۶۲- در مواردی که ارائه اطلاعات مرتبط با بیماری، دربردارنده خبری ناگوار درباره سلامت بیمار باشد، لازم است تا مراحل اطلاعات دادن به بیمار، با استفاده از روش‌های استاندارد «دادن خبر بد» باشد. در هر حال، محدود کردن حق بیمار بر آگاهی از همه اطلاعات مربوط به سلامت خود، موجه نیست.

ماده ۶۳- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در حد توان خود، بیماران را برای کسب اطلاع از ضوابط و هزینه‌های قابل پیش‌بینی در روند تشخیص و درمان، راهنمایی کنند.

ماده ۶۴- ضروری است، در کنار انجام مداخلات تشخیصی و درمانی، آموزش لازم در زمینه نحوه ادامه درمان، چگونگی مصرف داروها، پیگیری بیماری، زمان مراجعات بعدی، عوارض مصرف داروها، مواردی که بیمار باید به پزشک یا اورژانس بیمارستان مراجعه کند، اصلاح سبک زندگی و مانند آن در اختیار بیمار قرار گیرد.

ماده ۶۵- لازم است، در صورت درخواست، رونوشت اطلاعات درخواستی از سوی بیمار که در پرونده سلامت وی ثبت شده است، در هر جایی (از جمله بیمارستان، مطب، درمانگاه و مانند آن)، به بیمار یا نماینده قانونی وی تحویل داده شود. برای اجابت این درخواست، به مجوز هیچ مرجعی (از جمله مرجع قضایی و غیرقضایی) نیاز نیست.

ماده ۶۶- لازم است، همه گزینه‌های تشخیصی و درمانی که از لحاظ علمی و فنی برای بیماران درست و قابل قبول به‌شمار می‌آیند، با یادکرد ضعف‌ها و قوت‌ها، منافع و عوارض احتمالی به آن‌ها معرفی شوند. شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، لازم است، ضمن پاسخ دادن به سؤالات بیماران، تلاش کنند با بیمار به یک تصمیم مشارکتی، دست یابند.

ماده ۶۷- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند به حق بیماران در انتخاب آزادانه و آگاهانه روش

درمانی، احترام بگذارند. انتخاب بیماران در این زمینه، به انتخاب از بین گزینه‌هایی محدود است که از لحاظ علمی و فنی، منطقی و درست باشند. در هر حال، احترام به حق انتخاب بیماران به این مفهوم نیست که اعضای سازمان باید به هر خواسته بیمار، عمل کنند بلکه ناظر به حق انتخاب بیمار از میان گزینه‌های درست موجود است.

ماده ۶۸- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند به حق بیمار برای انتخاب پزشک معالج یا مشاور دیگر، احترام بگذارند و برای انتقال اطلاعات سلامت بیمار به دیگر حرفه‌مندانی که عهده‌دار ارائه خدمت به بیمار شده‌اند، همه تلاش خود را به کار گیرند.

ماده ۶۹- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، به حق بیمار برای خودداری از درمان‌های پیشنهادی، احترام بگذارند. استفاده از روش‌هایی که نیازمند رفتار غیرصادقانه برای اقناع بیمار به پذیرش درمان باشد، ممنوع است. در مواردی که بیمار درمان‌های نگهدارنده حیات را نمی‌پذیرد و ممکن است، در اثر امتناع از درمان، فوت کند یا دچار آسیب جدی شود، پزشک معالج موظف است، برای قانع کردن بیمار، همه تلاش خود را به کار گیرد و در نهایت، در صورت قانع نشدن بیمار، مسئولان مربوط به این امر، از جمله کمیته اخلاق بیمارستان را از موضوع آگاه کند. موارد اورژانس حیاتی که به دلیل فوریت و در معرض خطر بودن جان بیمار، در آن امکان تبادل اطلاعات و اخذ رضایت از بیمار یا تصمیم‌گیرنده جایگزین او وجود ندارد، از شمول این ماده استثناست.

ماده ۷۰- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، در موارد اورژانس که جان بیمار در خطر باشد، نجات جان او را بر دیگر قواعد اخلاقی، از جمله لزوم اخذ رضایت آگاهانه اولویت دهند و بدون فوت وقت به ارائه خدمات، اقدام کنند. در موارد اورژانسی که بیمار برخلاف تهدید جدی سلامت و جان خود، از پذیرش درمان نجات‌بخش خودداری می‌کند، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، نهایت تلاش خود را به کار گیرند تا بیمار امتناع‌کننده را برای پذیرش درمان، قانع کنند.

ماده ۷۱- در مواردی که شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در زمینه صلاحیت بیمار برای تصمیم‌گیری تردید دارند، لازم است با متخصصان این حوزه، مشاوره کنند و در صورت تأیید «عدم صلاحیت بیمار برای تصمیم‌گیری»، لازم است، از تصمیم‌گیرندگان جایگزین، رضایت آگاهانه کسب کنند. در صورتی که حرفه‌مندان، با وجود مشاوره برای تأیید صلاحیت تصمیم‌گیری بیماران به نتیجه نرسند یا تصمیمات تصمیم‌گیرندگان جایگزین (مانند وکیل، سرپرست یا قیم قانونی) از نظر حرفه‌مند معالج، منطقی به نظر نرسد و به نفع بیمار نباشد، موضوع باید به کمیته اخلاق بیمارستان یا سایر مراجع ذیصلاح ارجاع شود و تا آن زمان مراقبت‌های ضروری پزشکی از بیمار، ادامه یابد.

ماده ۷۲- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، شخصاً از اخذ رضایت آزادانه و آگاهانه از بیماران قبل از اقدام به مداخلات پزشکی، اطمینان حاصل کنند. وظیفه اخذ رضایت آگاهانه بر عهده

حرفه‌مندِ معالاج یا یکی از اعضای تیم معالاج، به نمایندگی و تحت نظارتِ حرفه‌مند معالاج است و نمی‌تواند به دیگر افراد سپرده شود. در قبال اخذ رضایت آگاهانه نباید هیچ هزینه‌ای از بیماران گرفته شود.

ماده ۷۳- برای انجام هر مداخله پزشکی، در صورتی که فرد به سن قانونی رسیده و صلاحیت تصمیم‌گیری نیز داشته باشد، رضایت آگاهانه خود فرد پسند است و به رضایت فرد دیگری (از جمله همسر یا پدر) نیازی نیست. حرفه‌مندان مکلف‌اند، در فرض صلاحیت بیمار، از اصرار برای گرفتن رضایت یا شهادت نزدیکان (مانند همسر و پدر) که به تأخیر در ارائه خدمات سلامت به بیمار می‌انجامد، خودداری کنند. مواردی از مداخله غیردرمانی پزشکی که بر باروری فرد یا رابطه زناشویی وی تأثیر جدی و بازگشت‌ناپذیر یا با احتمال بازگشت ضعیف و طولانی مدت می‌گذارد، در صورتی که فرد متأهل باشد، به رضایت همسر منوط خواهد بود. در هر حال، هیچ اقدام پزشکی درمانی نباید به رضایت شخصی غیر از بیمار یا تصمیم‌گیرنده جایگزین وی، موقوف باشد.

ماده ۷۴- در مواردی که تصمیم بیمار در بردارنده مواردی باشد؛ مانند خودداری از آگاه ساختن شخص ثالث - که بر اثر تصمیم بیمار، در معرض خطر می‌گیرد- یا عدم همکاری بیمار که به تهدید سلامت عمومی می‌انجامد، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، برای اقناع بیمار به تغییر تصمیم خود، همه تلاش خویش را به کار گیرند و در صورت ناکام ماندن برای تغییر نظر بیمار، با اطلاع وی، مراتب را به کمیته اخلاق بیمارستان یا بر حسب مورد، به واحد مربوط در دانشگاه علوم پزشکی یا شبکه بهداشت محل، اطلاع دهند.

ماده ۷۵- کسب رضایت همسر یا هر مرجع دیگری که بیمار به وی متعهد است، بر عهده خود بیمار است. در مواردی که شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، به هر دلیل، از جمله پیشگیری از مشکلات احتمالی آینده، تشخیص می‌دهند، افرادی جز بیمار، باید از امور مرتبط با ارائه خدمات سلامت و تصمیم‌گیری‌های مربوط به آن آگاهی یابند، تنها در صورت رضایت بیمار می‌تواند آنان را از این فرایند آگاه سازند.

فصل هشتم: رازداری و حریم خصوصی

ماده ۷۶- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، به حق بیمار مبنی بر محرمانه بودن همه اطلاعات وی، اعم از اطلاعات حساس و غیرحساس که به هر شکل، در مراحل مختلف تشخیصی و درمانی، جمع‌آوری می‌شود یا به هر ترتیب در اختیار تیم درمانی قرار می‌گیرد، احترام بگذارند. جز شخص بیمار یا افرادی که از طرف او اجازه داشته باشند، ارائه اطلاعات به هر فرد دیگری، ممنوع است.

ماده ۷۷- تنها آن دسته از شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، که عضو تیم درمانی بیمار هستند، اجازه دسترسی به اطلاعات مرتبط با تشخیص و درمان هر فرد را دارند و دیگر افراد، صرفاً به دلیل پزشک بودن یا عضویت در زمره حرفه‌مندان پزشکی، برای دسترسی به اطلاعات بیماران، مجاز شمرده نمی‌شوند.

ماده ۷۸- مجاز بودن «نقض اصل رازداری» از سوی شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، تنها به مواردی محدود است که در قانون، به صراحت ذکر شده باشد. در چنین مواردی، پیش از جمع‌آوری اطلاعات مربوط به آن، بیمار تا حد ممکن، باید از الزام قانونی مذکور، آگاه گردد و سپس از وی کسب اطلاعات شود.

ماده ۷۹- الزام شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، به ارائه اطلاعات بیماران به مراجع قضایی و انتظامی، تنها به استعلام رسمی دادگاه منوط است.

ماده ۸۰- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، به حریم خصوصی بیماران احترام بگذارند. احترام به حریم خصوصی بیماران نیازمند خودداری از همه کارهایی است که بیماران آن را نقض حریم شخصی خود تلقی می‌کنند. در این زمینه، اعضای سازمان باید از اقداماتی مانند معاینه بیمار در حضور افراد دیگر، پرسیدن سؤالات حساس از بیماران در حضور دیگران به نحوی که موجب شرم بیماران شود و مشاهده یا لمس غیرضروری بیماران، به‌ویژه در مورد بیماران غیرهمجنس، خودداری کنند.

ماده ۸۱- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، از هرگونه تجسس در امور شخصی و خانوادگی بیماران خودداری کنند. لازم است، از پرسیدن سؤالات شخصی غیرمرتبط با تشخیص و درمان بیماری از بیماران، خودداری شود. اگر پرسیدن سؤالاتی که ممکن است، بیماران، آن را ورود به حریم خصوصی خود تلقی کنند، برای تشخیص و درمان، ضروری است، باید ضرورت پرسش‌ها با زبان ساده و قابل درک، به بیماران اطلاع داده شود.

ماده ۸۲- در صورت درخواست بیماران، لازم است، اجازه داده شود که در روند تشخیص و درمان، فرد یا افراد مورد نظر بیماران، آن‌ها را همراهی کنند؛ مگر اینکه این همراهی، مانع از انجام استاندارد مداخلات پزشکی باشد.

ماده ۸۳- لازم است، در صورت رضایت بیمار، معاینات حساس بیمار غیرهمجنس، در حضور پرسنل همجنس یا همراه بیمار، انجام شود. در صورتی که این معاینه به وسیله همکار همجنس از لحاظ علمی و عملی مقدور باشد و موجب ایجاد مشکل برای بیمار نشود، باید همکار همجنس به انجام آن، اقدام و نتیجه معاینه را دریافت کند.

ماده ۸۴- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، از معاینه و ویزیت هم‌زمان چند بیمار در اتاق معاینه خودداری کنند.

ماده ۸۵- ارتباط شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، سازمان با رسانه‌ها به هر شکل، از جمله مصاحبه خبری، حضور در برنامه‌های تلویزیونی و ارائه هر نوع اطلاعات به رسانه‌ها، تنها در صورتی موجه است که به هیچ وجه در بردارنده نقض حریم خصوصی بیماران نباشد و به فاش شدن اطلاعات پرونده سلامت آنان نینجامد؛ در عین حال، اعتماد عمومی را به حرفه و شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مخدوش نکند.

ماده ۸۶- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، در اظهار نظرهای رسانه‌ای خود درباره بیماران

که از چهره‌های شناخته شده در جامعه به شمار می‌روند، به گونه‌ای برخورد کنند که ضمن احترام به حریم خصوصی آنان، موجب آزدگی خانواده و نزدیکان بیمار فراهم نیاید و باعث فاش شدن ناموجه اطلاعات سلامت افراد یاد شده، نشود.

ماده ۸۷- انجام هر گونه عکس برداری و فیلم برداری از بیماران با هدف تهیه محتوای آموزشی، استفاده در فرایند پژوهشی (مانند گزارش موارد خاص) یا درمانی (مانند عکس‌هایی که برای انجام عمل زیبایی گرفته می‌شود)، تهیه برنامه سینمایی، مستند یا خبری و مانند آن، تنها پس از کسب اجازه از بیماران مجاز است. در مواردی که هویت فرد مشخص باشد، رضایت اخذ شده باید حتماً مکتوب باشد. مسئولیت هر گونه سوء استفاده از فیلم یا تصاویری که با هدف آموزش یا پژوهش گرفته می‌شود، بر عهده شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، است که فیلم یا عکس یاد شده را گرفته‌اند.

ماده ۸۸- در صورتی که قرار است، فیلم یا تصویر گرفته شده در سطح عمومی پخش شود یا در اختیار رسانه‌های جمعی قرار گیرد، لازم است، موضوع به تأیید رئیس بیمارستان یا مؤسسه مربوط به آن برسد.

ماده ۸۹- اطلاعات و نمونه‌های مربوط به بدن بیمار مانند عکس‌های رادیوگرافی، نمونه‌های بافتی، خون و مایعات بیولوژیک و محتوای ژنتیکی استخراج شده از بدن، بخشی از حریم خصوصی بیمار هستند و استفاده از آن‌ها در صورتی برای مقاصد مختلف، مانند اهداف پزشکی و پژوهشی مجاز است که یا رضایت صاحب آن گرفته شده باشد یا اطلاعات و نمونه‌ها به شکل غیرقابل انتساب به صاحبان آن‌ها، بی‌نام شده باشند.

فصل نهم: مدیریت خطاهای پزشکی

ماده ۹۰- لازم است، حق بیماران، همکاران و دیگر اشخاص برای شکایت به مراجع ذیصلاح، محترم شمرده شود. شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، باید در صورت احضار شدن از سوی مراجع قضایی و انتظامی، در وقت تعیین شده، حضور یابند و با صداقت کامل، به پرسش‌ها پاسخ دهند.

ماده ۹۱- بیم از مورد شکایت قرار گرفتن، نباید موجب احتیاط غیرموجه و تحمیل مداخلات غیراستاندارد و هزینه غیرضروری به بیماران شود. در عین حال، خودداری شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، از پذیرش بیماران پرخطر به دلیل بیم از پیامدهای حقوقی و آسیب احتمالی، ممنوع است.

ماده ۹۲- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، برای ارائه خدمات سلامت استاندارد و عاری از خطای پزشکی، همه تلاش خود را به کارگیرند. در این زمینه، لازم است، همه اعضا منتهای تلاش خود را برای آگاهی از خطاهای شایع در رشته و زمینه کاری خویش به عمل آورند و تا حد امکان از این خطاها جلوگیری کنند.

ماده ۹۳- بر اساس حق بیماران بر آگاهی از اطلاعات مربوط به سلامت خود، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، باید در صورت بروز خطای منجر به ایراد خسارت، مسئولیت عمل خود را بپذیرند و ضمن

عذرخواهی و انجام اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه، اصل بروز خطا و جزئیات مربوط بدان از جمله علل و عوارض ناشی از خطا را برای بیماران آشکار کنند.

ماده ۹۴- برای حفظ اعتماد متقابل جامعه و حرفه پزشکی، لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در موارد بروز خطای منجر به ایراد هر نوع خسارت جسمی، روانی، اجتماعی و اقتصادی به بیماران، ضمن پرهیز از هر گونه پنهان‌کاری، با توافق بیمار و به صورت داوطلبانه، برای جبران خسارت وارد شده بر اثر بروز خطای خود، اقدام کنند.

ماده ۹۵- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، پیوسته به پایش خود از لحاظ توانمندی‌های جسمی و روانی لازم برای انجام درست و کامل وظایف حرفه‌ای، اقدام کنند. در صورتی که به هر دلیل از جمله خستگی، ضعف جسمانی یا ضعف روانی، آسیب دیدن بیمار را محتمل بدانند، باید تا حد امکان، از انجام مداخله یادشده، خودداری کنند. انجام مداخلات اورژانس در غیاب فرد جایگزین، از شمول این ماده مستثناست.

ماده ۹۶- اگر شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، متوجه شوند که دیگر همکاران، به دلایلی مانند خستگی، ضعف جسمانی، ضعف روانی، برای انجام وظایف حرفه‌ای خود آمادگی لازم را ندارند، به نحوی که این امر، موجب آسیب دیدن احتمالی بیمار می‌شود، باید تا حد امکان، همکار یادشده را برای درپیش گرفتن روندی که سلامت بیمار حفظ شود (مانند خودداری داوطلبانه از انجام مداخله در موقعیت مذکور)، قانع کنند. در صورتی که همکار یادشده، این امر را نپذیرد، لازم است، موضوع را به صورت مکتوب و محرمانه، به کمیته اخلاق بیمارستان یا مدیریت مؤسسه درمانی گزارش دهند.

ماده ۹۷- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، در صورت مراجعه بیماری که معتقد است، بر اثر خطای دیگر حرفه‌مندان آسیب دیده است، ضمن به کار گرفتن تمام تلاش خود برای حفظ شأن و جایگاه حرفه‌ای همکار یادشده، از هر گونه قضاوت و اظهار نظر غیرکارشناسی، خودداری کنند و ضمن راهنمایی بیمار، وی را به مراجع ذیصلاح ارجاع دهند.

ماده ۹۸- اگر شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، با همکاری که دارای مشکلات روانی یا جسمی باشد که ماهیتاً باعث اختلال در فعالیت‌های درمانی آنان می‌شود، لازم است تا مراتب را به سازمان نظام پزشکی مربوط، گزارش دهند.

فصل دهم: ارتباط با دیگر همکاران

ماده ۹۹- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، به حقوق دیگر همکاران و اعضای تیم درمانی در همه سطوح، احترام بگذارند و در تعاملات خود با آنان، نهایت ادب را رعایت کنند. لازم است، رعایت احترام و ادب به پیشکسوتان و افراد با سابقه، به صورت ویژه مد نظر اعضای سازمان قرار گیرد.

ماده ۱۰۰- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، به منظور رفع مشکلاتی که در زمینه رفتار

حرفه‌ای، عملکرد بالینی و سلامت، برای همکاران ایشان و دیگر حرفه‌مندان ارائه‌دهنده خدمات سلامت پیش می‌آید، تا حد توان، به آنان کمک کنند.

ماده ۱۰۱- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، در حد توان، برای آموزش دانسته‌ها و تجارب خود به همکاران و دیگر اعضای تیم ارائه‌دهنده خدمات سلامت، اقدام کنند. در مواردی که همکاران از هر یک از اعضای سازمان تقاضای مشاوره کنند، لازم است، پاسخ حرفه‌مندان مورد مشاوره در اولین فرصت ممکن، به بهترین نحو و به شکلی باشد که همکار متقاضی مشاوره، با دریافت پاسخ مشاوره، به وضوح بتواند محتوای آن را درک و در سیر ارائه خدمت، از آن استفاده کند.

ماده ۱۰۲- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، از هر گونه انتقاد غیرسازنده، تخطئه، توهین و تحقیر دیگر حرفه‌مندان، در هر حال و به ویژه در حضور بیماران و همراهان آنان خودداری کنند.

ماده ۱۰۳- لازم است، سوءرفتارهای حرفه‌ای همکاران یا ناتوانی جسمی و روانی آنان برای ادامه خدمت حرفه‌ای، در صورتی که جدی نباشد، به خود آنان منعکس شود و در صورت جدی بودن یا اصلاح نکردن رفتار، لازم است، موضوع به صورت محرمانه به مدیریت مؤسسه مربوط یا سازمان نظام پزشکی گزارش شود.

ماده ۱۰۴- آن دسته از اعضای سازمان که در سمت‌های مدیریتی دولتی و غیردولتی و در سطوح مختلف، از جمله مسئولیت‌های اجرایی، مسئولیت فنی، ریاست و مدیریت مؤسسات پزشکی، فعالیت می‌کنند، موظف‌اند، با همه همکاران، به ویژه دیگر حرفه‌مندان زیردست یا تحت مدیریت خود، با انصاف و عدالت رفتار کنند و به حقوق مادی و معنوی کارکنان تحت سرپرستی، احترام بگذارند.

فصل یازدهم: مسئولیت‌های اجتماعی و سازمانی حرفه‌مندان

ماده ۱۰۵- هنگام بروز حوادث و بلایای غیرمترقبه یا همه‌گیری بیماری‌ها، لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، به محض فراخوان سازمان، خود را به محل مقرر معرفی و برابر موازین قانونی و حرفه‌ای، انجام وظیفه کنند.

ماده ۱۰۶- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در انجام وظایف حرفه‌ای خود، پیشگیری را بر درمان، اولویت دهند و بر حسب مورد، آموزش‌های لازم پیشگیرانه را به دریافت‌کنندگان خدمات سلامت، ارائه کنند.

ماده ۱۰۷- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، نشانی و تغییر نشانی و تعطیلی مطب و مؤسسات پزشکی خود را به سازمان نظام پزشکی محل، اطلاع دهند.

ماده ۱۰۸- با توجه به اینکه قانون، ظرفیت خودتنظیمی را برای جامعه پزشکی پیش‌بینی کرده، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، مکلف‌اند، برای بهره‌گیری هر چه بیشتر از ظرفیت‌های قانونی، تا حد ممکن، در فرایند انتخاب نمایندگان خود در سازمان نظام پزشکی، فعالانه مشارکت کنند.

ماده ۱۰۹- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، لازم است تا حد امکان با کمیسیون‌های کارشناسی

سازمان نظام پزشکی، در قالب کارشناس مدعو، همکاری کنند. حرفه‌مندان پزشکی عضو سازمان، اگر در جایگاه عضو کمیته‌ها و کمیسیون‌های مختلف مرتبط با مسائل حرفه‌ای، از جمله کمیسیون‌های کارشناسی پرونده‌های انتظامی، فعالیت می‌کنند، لازم است، همه اصول اخلاقی حاکم بر عضویت در این کمیته‌ها شامل حفظ محرمانگی، بی‌طرفی، آشکارسازی تعارض منافع احتمالی، احترام به حریم خصوصی و دیگر هنجارهای اخلاقی یادشده را در اساس‌نامه یا آیین‌نامه‌های مربوط به آن رعایت کنند.

ماده ۱۱۰- توجه شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، به اخلاق سازمانی، خصوصاً در جایگاه رهبری سازمان‌ها و مؤسسات بهداشتی و درمانی، به منظور برنامه‌ریزی و اجرای اقداماتی که زمینه را برای رفتار حرفه‌ای فراهم می‌آورد، ضروری است.

فصل دوازدهم: پوشش حرفه‌ای در محیط‌های بالینی

ماده ۱۱۱- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در انتخاب و رعایت پوشش حرفه‌ای، علاوه بر رعایت مقررات عمومی کشور مکلف‌اند، پوششی را انتخاب کنند که هم‌شان و حرمت حرفه‌مندان پزشکی را حفظ کند و حس احترام به این حرفه را برانگیزد و هم آرامش و اعتماد دریافت‌کنندگان خدمات پزشکی را موجب شود؛ همچنین، از انتقال عفونت، جلوگیری و ایمنی ایشان و بیماران را حفظ کند.

ماده ۱۱۲- لازم است، در زمان ارائه خدمت به دریافت‌کنندگان و بیماران، از لباس‌های ساده و تمیز و بدون تصاویر، علایم نامتعارف تبلیغاتی و حاوی پیام استفاده شود.

ماده ۱۱۳- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، ضابطه محیط‌های بالینی را در پوشیدن لباس فرم (روپوش) جلو بسته رعایت کنند.

ماده ۱۱۴- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، در خارج از محیط‌هایی که اسکراب جزء ضوابط است، نباید اسکراب بر تن داشته باشند یا باید آن را با روپوش سفید بپوشند.

ماده ۱۱۵- در محیط ارائه خدمات، باید کارت شناسایی عکس‌دار در محل قابل رؤیت همگانی روی لباس نصب شود.

ماده ۱۱۶- نباید از پوششی استفاده شود که تداخلی در روند ارائه خدمات سلامت ایجاد کند. در محیط بالینی نباید پوششی روی لباس فرم پوشیده شود که مزاحم کار بالینی باشد.

ماده ۱۱۷- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، باید در محیط ارائه خدمت، بدون آرایش و زیورآلات غیرمتعارف باشند.

ماده ۱۱۸- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، برای حفظ هر چه بیشتر سلامت بیماران، بهداشت فردی را در ابعاد مختلف آن، رعایت کنند؛ از جمله اینکه ناخن‌ها باید کوتاه، تمیز و فاقد ناخن مصنوعی باشد.

فصل سیزدهم: آموزش و پژوهش‌های پزشکی

ماده ۱۱۹- هر یک از شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، که بخواهد در روند کار حرفه‌ای خود، در هر مکانی (اعم از مطب شخصی یا بیمارستان دانشگاهی و غیردانشگاهی) روی بیماران یا دیگر افراد، پژوهش انجام دهد، لازم است طرح‌نامه تدوین کند و از یک کمیته اخلاق در پژوهش که از دبیرخانه کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، اعتبارنامه داشته باشد، تأییدیه اخلاقی کسب نماید. پژوهش نباید پیش از تصویب یا تأیید طرح‌نامه از سوی کمیته اخلاق در پژوهش، آغاز شود.

ماده ۱۲۰- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، سازمان در پژوهش بر انسان‌های شرکت‌کننده، ارتقای سلامت انسان‌ها را توأم با رعایت کرامت و حقوق ایشان، هدف اصلی خود قرار دهند و سلامت و ایمنی فرد فرد شرکت‌کنندگان در پژوهش را حین و بعد از اجرای پژوهش، بر همه مصالح دیگر اولویت دهند.

ماده ۱۲۱- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، لازم است، تنها در مواردی به انجام پژوهش‌های انسانی اقدام کنند که اطمینان داشته باشند، تخصص و مهارت بالینی لازم و مرتبط را برای این کار، دارا هستند. طراحی و اجرای پژوهش‌هایی که روی انسان انجام می‌گیرند، باید با اصول علمی پذیرفته شده بر اساس دانش روز، منطبق و بر مرور کامل منابع علمی موجود و پژوهش‌های پیشین، مبتنی باشد.

ماده ۱۲۲- شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، تنها به انجام آن دسته از پژوهش‌ها روی انسان مجاز هستند که اطمینان حاصل کنند، منافع بالقوه شرکت در پژوهش برای هر فرد شرکت‌کننده بیشتر از خطرهای آن باشد. در پژوهش‌های دارای ماهیت غیردرمانی، سطح آسیبی که آزمودنی در معرض آن قرار می‌گیرد، نباید بیشتر از آن چیزی باشد که مردم عادی در زندگی روزمره خود با آن مواجه می‌شوند. در این زمینه، پیش از آغاز هر پژوهش پزشکی، باید اقدامات اولیه برای به حداقل رساندن زیان احتمالی که ممکن است، به شرکت‌کنندگان وارد شود، انجام پذیرد و تأمین سلامت آنان مد نظر قرار گیرد. دلایلی مانند سرعت، سهولت کار، راحتی پژوهشگر، هزینه پایین‌تر یا صرفاً عملی بودن، نمی‌تواند برای قرارگرفتن شرکت‌کنندگان در پژوهش در معرض خطر یا زیان غیرموجه، مورد استناد واقع شود.

ماده ۱۲۳- اگر شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته که به انجام پژوهش‌های انسانی اقدام می‌کنند، در حین اجرای پژوهش متوجه شوند که خطرات شرکت در پژوهش برای شرکت‌کنندگان بیش از فواید بالقوه آن است، باید پژوهش بلافاصله متوقف شود.

ماده ۱۲۴- لازم است، شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، به حق کمیته‌های اخلاق در پژوهش برای پایش روند اجرای پژوهش‌ها به منظور اطمینان از رعایت ملاحظات اخلاقی، احترام بگذارند و اطلاعات و مدارکی را که برای پایش از سوی کمیته اخلاق در پژوهش درخواست می‌شود، در اختیار این کمیته‌ها قرار دهند.

ماده ۱۲۵ - شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، باید در انتخاب شرکت‌کنندگان بالقوه، از میان جمعیت بیماران یا هر گروه جمعیتی دیگر، منصفانه عمل کنند؛ به نحوی که توزیع خطرات، هزینه‌ها و منافع شرکت در پژوهش، در آن جمعیت و کل جامعه، تبعیض‌آمیز نباشد.

ماده ۱۲۶ - شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، برای پژوهش روی انسان‌ها، از شرکت‌کنندگان یا تصمیم‌گیرندگان جایگزین آنان، رضایت آگاهانه کتبی کسب کنند.

ماده ۱۲۷ - شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، باید از آگاهانه بودن رضایت اخذ شده، اطمینان حاصل کنند. برای این منظور، موظف‌اند، شرکت‌کنندگان در پژوهش را از تمامی اطلاعاتی که می‌تواند در تصمیم‌گیری آن‌ها مؤثر باشد، به نحوی مناسب، آگاه سازند.

ماده ۱۲۸ - فرم رضایت آگاهانه باید برای شرکت‌کنندگان با زبانی ساده و قابل درک، نوشته شده باشد و دربردارنده اطلاعاتی شامل این موارد باشد: «عنوان و اهداف پژوهش»، «مدت پژوهش»، «روش انجام پژوهش»، «منابع تأمین بودجه»، «هر گونه تعارض احتمالی منافع»، «وابستگی سازمانی پژوهشگر» و «سود و زیان‌هایی که انتظار داریم، پژوهش، در برداشته باشد». همچنین، شرکت‌کنندگان در پژوهش باید بدانند که می‌توانند هر لحظه که بخواهند، از مطالعه خارج شوند.

ماده ۱۲۹ - شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، باید از آزادانه بودن رضایت اخذ شده اطمینان حاصل کنند. هر گونه رفتاری که به هر نحو، برای بیماران یا دیگر افراد، دربردارنده تهدید، اغوا، فریب یا اجبار به منظور شرکت در پژوهش باشد، ممنوع است. با توجه به نیاز بیماران به پزشک معالج خود، این موضوع درباره بیماران تحت درمان توسط شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، که قصد انجام پژوهش‌های درمانی روی بیماران خود را دارند، باید با دقت بیشتری مد نظر قرار گیرد.

ماده ۱۳۰ - سر باز زدن از شرکت در پژوهش یا انصراف بیمار از ادامه همکاری در پژوهش، به هیچ وجه نباید بر ارائه خدمات تشخیصی و درمانی از سوی حرفه‌مندان پژوهشگر پزشکی به چنین افرادی، تأثیر داشته باشد. این موضوع باید در فرایند اخذ رضایت آگاهانه، به آزمودنی اطلاع داده شود.

ماده ۱۳۱ - آن دسته از حرفه‌مندان پزشکی که به پژوهش می‌پردازند، باید از برخی گروه‌های آسیب‌پذیر مانند ناتوانان ذهنی، کودکان، نوزادان و زندانیانی که ظرفیت آنان برای دادن رضایت آگاهانه، به نوعی محدود است، به طور ویژه، حفاظت کنند. چنین محدودیت‌هایی نباید دلیل انتخاب این گروه‌ها در قالب شرکت‌کنندگان ترجیحی در پژوهش‌ها باشد. برای انجام پژوهش روی گروه‌های آسیب‌پذیر، علاوه بر اخذ رضایت آگاهانه از تصمیم‌گیرنده جایگزین، باید تا حد ممکن، از خود فرد شرکت‌کننده نیز رضایت آگاهانه اخذ شود و به خودداری این افراد از شرکت در پژوهش، احترام گذاشته شود.

ماده ۱۳۲ - شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، که به امر پژوهش گرایش دارند، باید برای احترام به حریم خصوصی و حفظ محرمانه همه اطلاعات بیماران و شرکت‌کنندگان در پژوهش، نهایت تلاش خود را به کار

گیرند و از راه در پیش گرفتن تدابیر مناسب، از انتشار غیرموجه اطلاعات به‌دست آمده و گردآوری شده در حین پژوهش، جلوگیری کنند. در مواقعی مانند گزارش موارد نادر، لازم است، برای حفظ هویت بیماران، بیش از پیش دقت شود.

ماده ۱۳۳ - پژوهشگران عضو سازمان موظف‌اند، برای جبران هر گونه خسارت احتمالی به بیماران که بر اثر شرکت در پژوهش ایجاد شده است، همه اقدامات لازم را انجام دهند. در مواردی که پژوهش به وسیله شرکت‌های دارویی حمایت می‌شود، لازم است از پوشش کامل بیمه‌ای شرکت‌کنندگان از سوی حامی مالی، اطمینان حاصل و پس از آن، پژوهش را آغاز کنند.

ماده ۱۳۴ - حرفه‌مندان پژوهشگر پزشکی، موظف‌اند، همه هزینه‌های اقداماتی را که صرفاً جنبه پژوهشی دارند، از محل بودجه پژوهش، تأمین کنند و از تحمیل هر گونه هزینه پژوهشی به بیماران یا استفاده از بیمه‌های درمانی آنان خودداری کنند.

ماده ۱۳۵ - پژوهشگران عضو سازمان لازم است، در انتشار نتایج پژوهش، استانداردهای اخلاق در انتشار آثار پژوهشی (از جمله گزارش صادقانه، دقیق و کامل نتایج تحقیق، اعم از نتایج مثبت و منفی) را رعایت و از هر گونه داده‌سازی یا تحریف داده‌های پژوهشی، خودداری کنند.

ماده ۱۳۶ - شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، موظف‌اند، تنها در مواردی در قالب نویسنده مقالات مشارکت کنند که همه شرایط نویسندگی را دارا باشند؛ ضمناً باید در مقالات حاصل از تحقیقات خود، از آوردن نام افرادی که شرایط نویسندگی را ندارند، به عنوان نویسنده خودداری کنند؛ این شرایط عبارت‌اند از: شخصی به عنوان نویسنده (یا یکی از نویسندگان) مقاله به‌شمار می‌آید که اولاً، در ارائه ایده پژوهشی یا طراحی مطالعه یا جمع‌آوری داده‌ها یا آنالیز و تفسیر داده‌ها، سهمی چشمگیر داشته باشد؛ ثانیاً در نوشتن متن مقاله به‌صورت نوشتن پیش‌نویس مقاله یا مرور نقادانه آن که به اصلاح محتوای علمی مقاله می‌انجامد، نقش داشته باشد؛ ثالثاً مقاله نهایی شده را مطالعه و تأیید کرده باشد و در نهایت، مسئولیت رعایت استانداردهای اخلاقی در همه مراحل تحقیق انجام شده به وسیله همکاران را بپذیرد.

ماده ۱۳۷ - حرفه‌مندان پزشکی عضو سازمان در صورتی که بخواهند به هر گونه فعالیت پژوهشی اقدام کنند، علاوه بر رعایت استانداردهای اخلاقی یادشده در این سند، ملزم به کسب آگاهی درباره استانداردهای اخلاق در پژوهش در موضوع تحقیق خود و رعایت شیوه‌نامه‌های اخلاقی عمومی و اختصاصی مربوط به آن هستند که به وسیله کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی کشور، اعلام می‌شود.

ماده ۱۳۸ - آن دسته از شاغلان حرفه‌های پزشکی و وابسته، که در جایگاه اعضای هیأت علمی دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی به امر آموزش اشتغال دارند، لازم است، منتهای توان خود را برای ارائه بهترین آموزش ممکن به دانشجویان و آموزش‌گیرندگان به کار گیرند و با فراگیران، به احترام رفتار کنند.

ماده ۱۳۹ - در مواردی که انجام وظایف آموزشی با ارائه خدمات تشخیصی و درمانی به بیماران تعارض پیدا

می‌کند، اولویت با منافع بیماران است و ضرورت آموزش دیدن دانشجویان، نمی‌تواند نادیده گرفتن حقوق یا منافع بیماران را توجیه کند.

ماده ۱۴۰ - لازم است، حق بیماران برای خودداری از همکاری در آموزش دانشجویان و فراگیران، محترم شمرده شود. آموزشی بودن مراکز درمانی دانشگاهی نمی‌تواند برای مجبور کردن بیماران به شرکت در فرایندهای آموزشی، مورد استناد قرار گیرد. آن دسته از خدمات سلامتی که به صورت رسمی، از سوی فراگیران رده‌های مختلف، ارائه می‌شود، از شمول این ماده مستثنا هستند.

قانون مقررات انتظامی هیأت علمی دانشگاهها و مؤسسات آموزش عالی و تحقیقاتی کشور

مرجع تصویب: مجلس شورای اسلامی
سال تصویب: ۱۳۶۴ (الحاق دو بند ۱۷ و ۱۸ به ماده ۷ در سال ۱۳۸۷)



فصل اول: هیأت‌های رسیدگی انتظامی

ماده ۱ - هیأت‌های رسیدگی عبارت‌اند از:

۱ - هیأت بدوی؛

۲ - هیأت تجدید نظر.

ماده ۲ - هیأت بدوی در هر دانشگاه یا مؤسسه آموزش عالی و مؤسسه تحقیقاتی یا دانشکده مستقل تشکیل می‌شود و دارای سه نفر عضو اصلی و حداکثر دو نفر عضو علی‌البدل خواهد بود که از بین اعضای هیأت علمی دانشگاه‌های کشور و حتی‌الامکان از همان دانشگاه یا مؤسسه یا دانشکده مستقل و برای مدت دو سال به وسیله رئیس دانشگاه یا مؤسسه یا دانشکده مستقل انتخاب می‌شوند.

تبصره ۱ - یک نفر از اعضای هیأت بدوی باید از مدرسان معارف اسلامی که حداقل دارای تحصیلات فوق لیسانس یا معادل آن باشد، انتخاب گردد.

تبصره ۲ - انتخاب مجدد اشخاص مزبور بلامانع است.

ماده ۳ - در هر یک از دانشگاه‌ها یا چند دانشگاه یا مؤسسه آموزش عالی و تحقیقاتی مشترکاً و به تشخیص وزارت فرهنگ و آموزش عالی یک هیئت تجدید نظر تشکیل می‌شود. این هیأت دارای سه نفر عضو اصلی و حداکثر دو نفر عضو علی‌البدل با رعایت تبصره ۱ ماده ۲ است که از بین اعضای هیأت علمی مؤسسات مزبور به مدت دو سال به وسیله وزیر فرهنگ و آموزش عالی تعیین و منصوب می‌شوند.

تبصره - در دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی و تحقیقاتی که تابع سایر وزارتخانه‌ها و مؤسسات دولتی می‌باشند، هیأت تجدید نظر به وسیله وزیر مربوط یا بالاترین مقام دستگاه دولتی منصوب می‌شود.

ماده ۴ - صلاحیت رسیدگی به تخلفات انتظامی اعضای هیأت علمی با هیأت بدوی است. آرای این هیأت در صورتی که علیه متخلف صادر شود و قابل تجدید نظر باشد و ظرف یک ماه برای افراد داخل کشور و دو ماه برای افراد خارج کشور، از تاریخ ابلاغ به متخلف، توسط وی درخواست تجدید نظر نشود، قطعی و با دستور بالاترین مقام اجرایی دانشگاه یا مؤسسه مربوط اجرا خواهد شد. هرگاه عضو هیأت علمی در مهلت مقرر از تاریخ ابلاغ رأی هیأت بدوی، درخواست تجدید نظر نماید هیأت تجدید نظر به رسیدگی مکلف خواهد بود.

تبصره ۱ - ابلاغ، طبق «قانون آیین دادرسی مدنی» به عمل خواهد آمد.

تبصره ۲ - رأی هیأت تجدید نظر، مانع از رجوع عضو هیأت علمی به مراجع قضایی نخواهد بود.

ماده ۵ - اعضای هیأت بدوی و تجدید نظر علاوه بر تدبیر به دین مبین اسلام و عمل به احکام آن و اعتقاد و تعهد به نظام جمهوری اسلامی ایران و اصل ولایت فقیه باید دارای شرایط زیر باشند:

۱ - تأهل؛

۲ - داشتن حداقل سه سال سابقه عضویت در هیأت علمی.

ماده ۶ - هیچ یک از اعضای اصلی یا علی‌البدل هیأت‌های بدوی یا تجدید نظر در موارد زیر در رسیدگی و صدور رأی شرکت نخواهد کرد:

- الف - عضو هیأت با متهم قرابت سببی یا نسبی تا درجه دوم از طبقه سوم داشته باشد؛
- ب - عضو هیأت با متهم دعوای حقوقی یا جزایی داشته یا در دعوای مطروحه ذی نفع باشد؛
- ج - عضو هیأت مدعی تخلف یا مدعی متخلف باشد.

فصل دوم: تخلفات انتظامی و جرائم

ماده ۷ - تخلفات انتظامی و جرائم شامل تخلفات انضباطی و اعمال خلاف شرع و اخلاق عمومی به قرار زیر است:

- ۱ - ترک خدمت یا غیبت بدون اجازه یا عذر موجه؛
- ۲ - تخلف از اجرای قوانین و مقررات دانشگاه؛
- ۳ - سهل‌انگاری یا غرض‌ورزی در انجام وظایف؛
- ۴ - تمرد از اجرای دستورات قانونی مقامات دانشگاه؛
- ۵ - استفاده غیرمجاز از امکانات و اموال دولتی؛
- ۶ - تسلیم مدارک به اشخاصی که حق دریافت آن‌ها را ندارند یا خودداری از تسلیم مدارک به اشخاصی که حق دریافت آن‌ها را دارند؛
- ۷ - تسامح در حفظ اموال و وجوه دولتی و اسناد و مدارک دانشگاه اعم از محرمانه و غیر آن؛
- ۸ - افشای سؤالات امتحانی یا تعویض برگه‌های امتحانی یا تغییر اوراق؛
- ۹ - افشای اسناد محرمانه دانشگاه؛
- ۱۰ - از بین بردن و اخفای غیرمجاز اسناد و مدارک دانشگاه و حیف و میل اموال و وجوه دولتی؛
- ۱۱ - اعتیاد و ارتکاب اعمال خلاف اخلاق عمومی که موجب هتک و حیثیت و شئون شغلی است؛
- ۱۲ - ارتکاب اعمال خلاف شرع و عدم رعایت حجاب اسلامی؛
- ۱۳ - عضویت در یکی از فرق ضاله و ساواک منحل و تشکیلات فراماسونری و مشابه آن؛
- ۱۴ - عضویت یا فعالیت یا تبلیغ به نفع احزاب و گروه‌های الحادی یا محارب یا احزاب و گروه‌های غیرقانونی؛
- ۱۵ - القای اندیشه‌های الحادی و توهین به مقدسات اسلامی؛
- ۱۶ - ارتکاب اعمال خلاف مصالح نظام جمهوری اسلامی از قبیل به تعطیل کشاندن کلاس‌ها و اعتصاب، تحصن و تظاهرات به طور غیرمجاز در محیط دانشگاه؛
- ۱۷ - تخلف از ضوابط و مقررات اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی که از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و براساس کدهای حفاظت آزمودنی انسانی مورد تأیید این وزارتخانه اعلام

می‌گردد (الحاقی مصوب ۸ بهمن ۱۳۸۷)؛

۱۸- سوء استفاده از مالکیت معنوی یافته‌های پژوهشی نظری و عملی دیگران که قبلاً نتایج آن‌ها منتشر

یا به ثبت رسیده است (الحاقی مصوب ۸ بهمن ۱۳۸۷).

تبصره - اثبات تخلفات و جرائم مذکور در بندهای ۱۰ و ۱۳ و ۱۴ و ۱۶ در مرجع صالح قضایی صورت می‌گیرد و عضو هیأت علمی در مدت رسیدگی در مرجع قضایی به حالت تعلیق در می‌آید.

فصل سوم: مجازات‌های انتظامی

ماده ۸ - انواع مجازات‌ها به ترتیب اهمیت عبارت‌اند از:

- ۱ - احضار و اخطار شفاهی؛
- ۲ - اخطار کتبی با درج در پرونده؛
- ۳ - توبیخ کتبی با درج در پرونده؛
- ۴ - کسر حقوق و مزایای دریافتی تا یک سوم، از یک ماه تا سه ماه؛
- ۵ - تعلیق رتبه از یک سال تا دو سال؛
- ۶ - تنزل یک پایه؛
- ۷ - انفصال موقت از یک ماه تا یک سال؛
- ۸ - بازخرید خدمت با پرداخت ۴۵ روز حقوق در قبال هر سال خدمت دولتی تا ده سال و پرداخت یک ماه حقوق در قبال هر سال نسبت به مازاد ده سال خدمت. کسور بازنشستگی افرادی که خدمت آنان بازخرید می‌شود به آنان مسترد خواهد شد و کسر یک سال خدمت، یک سال محسوب می‌شود؛
- ۹ - اخراج از دانشگاه یا مؤسسه آموزشی یا تحقیقاتی مربوط؛
- ۱۰ - اخراج از مؤسسه متبوع و محرومیت از پذیرش در سایر دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی و تحقیقاتی کشور؛
- ۱۱ - انفصال دائم از خدمات دولتی.

تبصره - رئیس دانشگاه یا مؤسسه آموزش عالی و تحقیقاتی می‌تواند بدون مراجعه به هیأت رسیدگی انتظامی، مجازات‌های مندرج در بند ۱ و ۲ و ۳ را در مورد اعضای متخلف هیأت علمی اجرا کند. اجرای مجازات‌های مندرج در بندهای بعدی موکول به رأی هیأت رسیدگی انتظامی است.

ماده ۹ - مجازات‌های بند ۴ و بندهای بعدی ماده ۸ این قانون، قابل پژوهش در هیأت تجدید نظر است.

ماده ۱۰ - در صورت تکرار تخلف و ثبوت آن، عضو هیأت علمی خاطی به اشد مجازات پیش‌بینی شده در آن درجه محکوم خواهد شد و هرگاه مجازات قبلی اشد مجازات اعمال شده در درجه مربوط باشد، عضو خاطی به حداقل مجازات درجه بعد محکوم خواهد شد، به نحوی که در هر حال از مجازات محکومیت

قبلی شدیدتر باشد.

ماده ۱۱ - مجازات غیبت غیرموجه متوالی بیش از دو ماه یا متناوب بیش از ۴ ماه در سال، به تشخیص هیأت‌ها اخراج از دانشگاه یا مؤسسه آموزش عالی یا تحقیقاتی مربوط خواهد بود.

تبصره ۱ - استخدام این گونه افراد در دانشگاه‌ها یا مؤسسات تحقیقاتی دیگر بلامانع است.

تبصره ۲ - وزارت فرهنگ و آموزش عالی می‌تواند افرادی را که به علت غیبت اخراج می‌شوند، در صورت نیاز به خدمات آنان در دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی شهرستان‌ها و مناطق محروم به ترتیب اولویت اعاده به کار نماید.

ماده ۱۲ - مجازات مرتکبین جرائم مندرج در بندهای ۱۳، ۱۴، ۱۵ و ۱۶ ماده ۷ این قانون، انفصال دائم از خدمات دولتی است.

تبصره - در سایر موارد تعیین مجازات به ترتیب مندرج در ماده ۸ به تشخیص هیأت خواهد بود.

ماده ۱۳ - هرگاه تخلف عضو هیأت علمی، عنوان یکی از جرائم مندرج در قوانین جزایی را نیز داشته باشد، هیأت رسیدگی به تخلفات انتظامی مکلف است، پرونده امر را به مرجع قضایی ارجاع دهد. حکم مراجع قضایی از بابت ارتکاب جرم عمومی برای هیأت انتظامی لازم‌الاتباع است ولی رسیدگی در مراجع قضایی مانع رسیدگی انتظامی نخواهد بود لیکن تا صدور رأی مراجع قضایی آن را متوقف می‌سازد.

تبصره - در صورتی که مجازات تعیین شده از طرف مراجع قضایی همان مجازات مقرر در این قانون باشد، مجازات تکرار نخواهد شد و در غیر این صورت حکم مراجع قضایی مانع مجازات‌های انتظامی نخواهد بود.

فصل چهارم: نحوه بازنشستگی و بازخرید و انتقال افراد غیرمفید هیأت علمی

ماده ۱۴ - به وزارت فرهنگ و آموزش عالی اجازه داده می‌شود، حداکثر ظرف مدت ۶ ماه بعد از تصویب و ابلاغ آیین‌نامه این قانون، آن تعداد از اعضای هیأت علمی دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی را که غیرمفید تشخیص می‌دهد، به ترتیب مقرر در این قانون بازنشسته، بازخرید یا با موافقت سازمان‌های دولتی یا مؤسسات تحقیقاتی، به این گونه سازمان‌ها یا مؤسسات منتقل نماید.

تبصره ۱ - تشخیص افراد غیرمفید با معرفی وزیر فرهنگ و آموزش عالی به وسیله هیأت‌های بدوی است.

تبصره ۲ - اشخاصی که غیرمفید تشخیص داده می‌شوند، می‌توانند به هیأت‌های تجدید نظر شکایت نمایند.

رأی هیأت‌های تجدید نظر درباره آنان قطعی و لازم‌الاجراست.

ماده ۱۵ - بازنشستگی یا بازخرید افراد مشمول ماده ۱۴ به ترتیب زیر خواهد بود:

الف - در صورتی که حداقل بیست سال سابقه خدمت دولتی داشته باشند، بر اساس سنوات خدمت طبق قانون استخدام کشوری بازنشسته خواهند شد.

ب - در صورتی که سابقه خدمت دولتی آنان کمتر از ۲۰ سال تمام باشد، خدمت آنان بر اساس ماده ۸ این قانون بازخرید خواهد شد.

ماده ۱۶ - در صورتی که حقوق اعضای هیأت علمی که به سازمان‌ها و مؤسسات دولتی منتقل می‌شوند یا تغییر شغل می‌یابند، کمتر از حقوق پایه و رتبه علمی آنان باشد، مابه‌التفاوت آن پرداخت خواهد شد. هر گونه افزایش حقوق این افراد از مابه‌التفاوت کسر خواهد گردید.

ماده ۱۷ - منظور از انتقال در این قانون، تغییر وضعیت اعضای هیأت علمی و انتصاب آنان به مشاغلی است که مستلزم تدریس در دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی نباشد.

تبصره ۱ - انتقال اعضای هیأت علمی به کلیه سازمان‌ها و مؤسسات و شرکت‌های دولتی با موافقت مؤسسات مذکور انجام خواهد شد.

تبصره ۲ - کسور بازنشستگی پس از انتقال، برابر مقررات سازمان بازنشستگی عیناً به صندوق بازنشستگی محل انتقال واریز خواهد شد.

ماده ۱۸ - استخدام مجدد افراد بازخرید شده موضوع ماده ۱۴ این قانون، در سایر مؤسسات دولتی برای مشاغل غیرآموزشی بلامانع است، مشروط به اینکه کلیه وجوه دریافتی مدت بازخریدی را یک‌جا مسترد نمایند.

تبصره - احتساب سنوات خدمت گذشته به شرط استرداد وجوه بازنشستگی خواهد بود.

فصل پنجم: سایر مقررات

ماده ۱۹ - هر گاه وزارت فرهنگ و آموزش عالی یا وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشخیص دهد که در یکی از مؤسسات آموزش عالی، به یکی از اعضای هیأت علمی نیاز است که توسط هیأت‌های بدوی و تجدید نظر بازسازی نیروی انسانی به علت غیبت، اخراج یا منقضی شده است، آن عضو با تشخیص هیأت‌های تجدید نظر و به شرط اینکه مشمول موارد مشروحه در ماده ۱۲ این قانون نباشد، می‌تواند به خدمت اعاده شود.

ماده ۲۰ - آیین‌نامه اجرایی این قانون حداکثر ظرف مدت یک ماه پس از ابلاغ این قانون توسط وزارت فرهنگ و آموزش عالی تهیه و به تصویب هیأت وزیران خواهد رسید.

ماده ۲۱ - از تاریخ تصویب آیین‌نامه اجرایی این قانون، کلیه قوانین و مقررات انتظامی اعضای هیأت علمی مغایر این قانون لغو می‌گردد و کلیه پرونده‌هایی که در هیأت‌های پاکسازی و بازسازی گذشته به صدور رأی قطعی منجر نگردیده، برای رسیدگی و صدور رأی قطعی به هیأت‌های بدوی و تجدید نظر موضوع این قانون، ارسال خواهد شد.

قانون فوق مشتمل بر بیست و یک ماده و شانزده تبصره در جلسه روز پنجشنبه بیست و دوم اسفند ماه هزار و سیصد و شصت و چهار مجلس شورای اسلامی تصویب و در تاریخ ۲۶ اسفند ۱۳۶۴ به تأیید شورای محترم نگهبان رسیده است.

قانون الحاق دو بند به ماده (۷) قانون مقررات انتظامی هیأت علمی دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی و تحقیقاتی کشور مصوب ۱۳۶۴، مشتمل بر ماده واحده در جلسه علنی روز سه‌شنبه مورخ هشتم بهمن ۱۳۸۷ مجلس شورای اسلامی تصویب و در تاریخ ۱۶ بهمن ۱۳۸۷ به تأیید شورای نگهبان رسیده است.

قانون رسیدگی به تخلفات اداری

مرجع تصویب: مجلس شورای اسلامی

سال تصویب: ۱۳۷۲



فصل اول - تشکیلات و حدود و وظایف

ماده ۱- به منظور رسیدگی به تخلفات اداری در هر یک از دستگاه‌های مشمول این قانون هیأت‌های تحت عنوان «هیئت رسیدگی به تخلفات اداری کارمندان» تشکیل خواهد شد. هیأت‌های مزبور شامل هیأت‌های بدوی و تجدید نظر است.

تبصره ۱- هیأت تجدید نظر در مرکز وزارتخانه یا سازمان مستقل دولتی و نیز تعدادی از دستگاه‌های مشمول این قانون که فهرست آنها به تصویب هیأت وزیران خواهد رسید، تشکیل می‌شود و در صورت دارای شعبه‌هایی خواهد بود.

تبصره ۲- در صورت تشخیص هیأت عالی نظارت یک هیأت تجدید نظر در مرکز برخی از استان‌ها که ضرورت ایجاب نماید، تشکیل می‌گردد.

ماده ۲- هر یک از هیأت‌های بدوی و تجدید نظر دارای سه عضو اصلی و یک یا دو عضو علی‌البدل است که با حکم وزیر یا بالاترین مقام سازمان مستقل دولتی مربوط و سایر دستگاه‌های موضوع تبصره ماده یک برای مدت سه سال منصوب می‌شوند و انتصاب مجدد آنان بلامانع است.

تبصره ۱- در غیاب اعضای اصلی اعضای علی‌البدل به جای آنان انجام وظیفه خواهند نمود.

تبصره ۲- هیچ یک از اعضای اصلی و علی‌البدل هیأت‌های بدوی یک دستگاه نمی‌توانند هم‌زمان عضو هیأت تجدید نظر همان دستگاه باشند، همچنین اعضای مذکور نمی‌توانند در تجدید نظر پرونده‌هایی که در هنگام رسیدگی بدوی به آن رأی داده‌اند، شرکت نمایند.

ماده ۳- برکناری اعضای هیأت‌های بدوی و تجدید نظر با پیشنهاد وزیر یا بالاترین مقام سازمان مستقل دولتی و سایر دستگاه‌های موضوع تبصره ۱ ماده ۱ و تصویب هیأت عالی نظارت صورت می‌گیرد.

ماده ۴- صلاحیت رسیدگی به تخلفات اداری کارمندان با هیأت بدوی است و آرای صادره در صورتی که قابل تجدید نظر نباشد، از تاریخ ابلاغ، قطعی و لازم‌الاجراست. در مورد آرای که قابل تجدید نظر باشد، هر گاه کارمند ظرف ۳۰ روز از تاریخ ابلاغ رأی درخواست تجدید نظر نماید، هیأت تجدید نظر به رسیدگی مکلف است. آرای هیأت تجدید نظر از تاریخ ابلاغ قطعی و لازم‌الاجراست.

تبصره ۱- هر گاه رأی هیأت بدوی قابل تجدید نظر باشد و متهم ظرف مهلت مقرر درخواست تجدید نظر ننماید، رأی صادر شده قطعی می‌یابد و از تاریخ انقضای مهلت یاد شده لازم‌الاجراست.

تبصره ۲- ابلاغ رأی طبق قانون آیین دادرسی مدنی به عمل می‌آید و در هر صورت، فاصله بین صدور رأی و ابلاغ آن از ۳۰ روز نباید تجاوز کند.

ماده ۵- به منظور تسریع در جمع‌آوری دلایل و تهیه و تکمیل اطلاعات و مدارک هیأت‌ها می‌توانند از یک یا چند گروه تحقیق استفاده نمایند. شرح وظایف، تعداد اعضا و شرایط عضویت در گروه‌های تحقیق، در آیین نامه اجرایی این قانون مشخص می‌شود.

تبصره- گروه‌های تحقیق هر یک از هیأت‌های بدوی و تجدید نظر مستقل از یکدیگر بوده و یک گروه تحقیق نمی‌تواند در تحقیقات مربوط به مراحل بدوی و تجدید نظر یک پرونده اقدام به تحقیق نماید.

ماده ۶- اعضای هیأت‌های بدوی و تجدید نظر علاوه بر تدین به دین مبین اسلام و عمل به احکام آن و اعتقاد و تعهد به نظام جمهوری اسلامی ایران و اصل ولایت فقیه، باید دارای شرایط زیر باشند:

- ۱- تأهل.

- ۲- حداقل ۳۰ سال سن.

- ۳- حداقل مدرک تحصیلی فوق دیپلم یا معادل آن.

تبصره ۱- در موارد استثنایی داشتن مدرک دیپلم حسب مورد با تأیید هیأت عالی نظارت بلامانع است.

تبصره ۲- در هر هیأت باید یک نفر آشنا به مسائل حقوقی عضویت داشته باشد و حداقل دو نفر از اعضای اصلی هیأت‌های بدوی و تجدید نظر باید از بین کارکنان همان سازمان یا وزارتخانه که حداقل پنج سال سابقه کار دولتی دارند، به این سمت منصوب شوند.

ماده ۷- اعضای هیأت‌های بدوی یا تجدید نظر در موارد زیر در رسیدگی و صدور رأی شرکت نخواهند کرد:

- الف- عضو هیأت با متهم قرابت نسبی یا سببی تا درجه دوم از طبقه سوم داشته باشد.
- ب- عضو هیأت با متهم دعوای حقوقی یا جزایی داشته یا در دعوای طرح شده ذی نفع باشد.

فصل دوم- تخلفات اداری

ماده ۸- تخلفات اداری به قرار زیر است:

- ۱- اعمال و رفتار خلاف شئون شغلی یا اداری.

- ۲- نقض قوانین و مقررات مربوط.

- ۳- ایجاد نارضایتی در ارباب رجوع یا انجام ندادن یا تأخیر در انجام امور قانونی آن‌ها بدون دلیل.

- ۴- ایراد تهمت و افترا، هتک حیثیت.

- ۵- اخاذی.

- ۶- اختلاس.

- ۷- تبعیض یا اعمال غرض یا روابط غیر اداری در اجرای قوانین و مقررات نسبت به اشخاص.

- ۸- ترک خدمت در خلال ساعات موظف اداری.

- ۹- تکرار در تأخیر ورود به محل خدمت یا تکرار خروج از آن بدون کسب مجوز.

- ۱۰- تسامح در حفظ اموال و اسناد و وجوه دولتی، ایراد خسارات به اموال دولتی.

- ۱۱- افشای اسرار و اسناد محرمانه اداری.

- ۱۲- ارتباط و تماس غیر مجاز با اتباع بیگانه.

- ۱۳- سرپیچی از اجرای دستورهای مقام‌های بالاتر در حدود وظایف اداری.
- ۱۴- کم‌کاری یا سهل‌انگاری در انجام وظایف محول‌شده.
- ۱۵- سهل‌انگاری رؤسا و مدیران در ندادن گزارش تخلفات کارمندان تحت امر.
- ۱۶- ارائه گواهی یا گزارش خلاف واقع در امور اداری.
- ۱۷- استفاده وجوهی غیر از آنچه در قوانین و مقررات تعیین شده یا اخذ هر گونه مالی که در عرف رشوه‌خواری تلقی می‌شود.
- ۱۸- تسلیم مدارک به اشخاصی که حق دریافت آن را ندارند یا خودداری از تسلیم مدارک به اشخاص که حق دریافت آن را دارند.
- ۱۹- تعطیل خدمت در اوقات مقرر اداری.
- ۲۰- رعایت نکردن حجاب اسلامی.
- ۲۱- رعایت نکردن شئون و شعائر اسلامی.
- ۲۲- اختفا، نگهداری، حمل، توزیع و خرید و فروش مواد مخدر.
- ۲۳- استعمال یا اعتیاد به مواد مخدر.
- ۲۴- داشتن شغل دولتی دیگر به استثنای سمت‌های آموزشی و تحقیقاتی.
- ۲۵- هر نوع استفاده غیر مجاز از شئون یا موقعیت شغلی و امکانات و اموال دولتی.
- ۲۶- جعل یا مخدوش نمودن و دست بردن در اسناد و اوراق رسمی یا دولتی.
- ۲۷- دست بردن در سؤالات، اوراق، مدارک و دفاتر امتحانی، افشای سؤالات امتحانی یا تعویض آن‌ها.
- ۲۸- دادن نمره یا امتیاز، برخلاف ضوابط.
- ۲۹- غیبت غیرموجه به صورت متناوب یا متوالی.
- ۳۰- سوء استفاده از مقام و موقعیت اداری.
- ۳۱- توقیف، اختفا، بازرسی یا باز کردن پاکت‌ها و محمولات پستی یا معدوم کردن آن‌ها و استراق سمع بدون مجوز قانونی.
- ۳۲- کارشکنی و شایعه‌پراکنی، وادار ساختن یا تحریک دیگران به کارشکنی یا کم‌کاری و ایراد خسارت به اموال دولتی و اعمال فشارهای فردی برای تحصیل مقاصد غیر قانونی.
- ۳۳- شرکت در تحصن، اعتصاب و تظاهرات غیر قانونی، یا تحریک به برپایی تحصن، اعتصاب و تظاهرات غیر قانونی و اعمال فشارهای گروهی برای تحصیل مقاصد غیر قانونی.
- ۳۴- عضویت در یکی از فرقه‌های ضاله که از نظر اسلام مردود شناخته شده‌اند.
- ۳۵- همکاری با ساواک منحل به عنوان مأمور یا منبع خبری و داشتن فعالیت یا دادن گزارش ضد مردمی.
- ۳۶- عضویت در سازمان‌هایی که مرام‌نامه یا اساسنامه آن‌ها مبتنی بر نفی ادیان الهی است یا طرفداری

و فعالیت به نفع آن‌ها.

۳۷- عضویت در گروه‌های محارب یا طرفداری و فعالیت به نفع آن‌ها.

۳۸- عضویت در تشکیلات فراماسونری.

فصل سوم - مجازات‌ها

ماده ۹- تنبیهات اداری به ترتیب زیر عبارت‌اند از:

الف- اخطار کتبی بدون درج در پرونده استخدامی.

ب- توبیخ کتبی با درج در پرونده استخدامی.

ج- کسر حقوق و فوق‌العاده شغل یا عنوانین مشابه حداکثر تا یک سوم از یک ماه تا یک سال.

د- انفصال موقت از یک ماه تا یک سال.

ه- تغییر محل جغرافیایی خدمت به مدت یک تا پنج سال.

و- تنزل مقام یا محرومیت از انتصاب به پست‌های حساس و مدیریتی در دستگاه‌های دولتی و دستگاه‌های

مشمول این قانون.

ز- تنزل یک یا دو گروه یا تعویق در اعطای یک یا دو گروه به مدت یک یا دو سال.

ح- بازخرید خدمت در صورت داشتن کمتر از ۲۰ سال سابقه خدمت دولتی در مورد مستخدمین زن

و کمتر از ۲۵ سال سابقه خدمت دولتی در مورد مستخدمین مرد با پرداخت ۳۰ تا ۴۵ روز حقوق

مبنای مربوط در قبال هر سال خدمت به تشخیص هیأت صادرکننده رأی.

ط- بازنشستگی در صورت داشتن بیش از بیست سال سابقه خدمت دولتی برای مستخدمین زن و بیش از ۲۵

سال سابقه خدمت دولتی برای مستخدمین مرد بر اساس سنوات خدمت دولتی با تقلیل یک یا دو گروه.

ی - اخراج از دستگاه متبوع.

ک- انفصال دائم از خدمات دولتی و دستگاه‌های مشمول این قانون.

تبصره ۱- در احتساب معدل خالص حقوق، تفاوت تطبیق و فوق‌العاده شغل مستخدمان موضوع بند د در سه سال

آخر خدمت در هنگام بازنشستگی، حقوق گروه جدید (پس از تنزل یک تا دو گروه) ملاک محاسبه قرار می‌گیرد.

تبصره ۲- کسور بازنشستگی یا حق بیمه (سهام کارمند) کارمندانی که در اجرای این قانون به انفصال دائم،

اخراج یا بازخریدی محکوم شده یا می‌شوند و نیز حقوق و مزایای مرخصی استحقاقی استفاده نشده آنان

و در مورد محکومان به بازنشستگی، حقوق و مزایای مرخصی استحقاقی استفاده نشده، همچنین کسور

بازنشستگی یا حق بیمه کارمندانی که در گذشته در اجرای مقررات قانونی از دستگاه دولتی متبوع خود اخراج

گردیده‌اند، قابل پرداخت است.

تبصره ۳- هیأت‌های بدوی یا تجدید نظر، نماینده دولت در هر یک از دستگاه‌های مشمول این قانون

هستند و رأی آنان به تخلف اداری کارمند تنها در محدوده مجازات‌های اداری معتبر است و به معنی اثبات جرم‌هایی که موضوع قانون مجازات‌های اسلامی است، نیست.

تبصره ۴- هیأت‌ها پس از رسیدگی به اتهام یا اتهامات منتسب به کارمند، در صورت احراز تخلف یا تخلفات، در مورد هر پرونده صرفاً یکی از مجازات‌های موضوع این قانون را اعمال خواهند نمود.

ماده ۱۰- فقط مجازات‌های بندهای د، ه، ح، ط، ی، ک ماده ۹ این قانون قابل تجدید نظر در هیأت‌های تجدید نظر هستند.

ماده ۱۱- برای کارمندانی که با حکم مراجع قضایی یا با رأی هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری یا هیأت‌های بازسازی و پاکسازی سابق محکوم به اخراج یا انفصال دائم از خدمات دولتی شده یا می‌شوند، در صورت داشتن بیش از ۱۵ سال سابقه خدمت و ۵۰ سال سن، به تشخیص هیأت‌های تجدید نظر رسیدگی به تخلفات اداری مربوط، برای معیشت خانواده آنان مقرری ماهانه که مبلغ آن از حداقل حقوق کارمندان دولت تجاوز نکند، برقرار می‌گردد. این مقرری از محل اعتبار وزارتخانه یا مؤسسه مربوط پرداخت می‌شود و در صورت رفع ضرورت به تشخیص هیأت مزبور، قطع می‌شود. چگونگی اجرا و مدت آن طبق آیین‌نامه اجرایی این قانون است.

ماده ۱۲- رئیس مجلس شورای اسلامی، وزرا، بالاترین مقام اجرایی سازمان‌های مستقل دولتی و سایر دستگاه‌های موضوع تبصره ۱ ماده ۱ این قانون و شهردار تهران می‌توانند مجازات‌های بندهای الف، ب، ج، د ماده ۹ این قانون را رأساً و بدون مراجعه به هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری در مورد کارمندان متخلف اعمال نمایند و اختیارات اعمال مجازات‌های بندهای الف، ب و ج را به معاونان خود و بندهای الف و ب را به استانداران، رؤسای دانشگاه‌ها و مدیران کل تفویض کنند. در صورت اعمال مجازات توسط مقامات و اشخاص مزبور هیأت‌های تجدید نظر حق رسیدگی و صدور رأی مجدد در مورد همان تخلف را ندارند مگر با تشخیص و موافقت کتبی خود آن مقامات و اشخاص.

ماده ۱۳- وزرا یا معاونان آنان در صورت تفویض وزیر، رئیس مجلس شورای اسلامی، بالاترین مقام سازمان‌های مستقل دولتی و سایر دستگاه‌های موضوع تبصره ۱ ماده ۱ این قانون، شهردار تهران، استانداران و رؤسای دانشگاه‌ها و مراکز مستقل آموزش عالی و تحقیقاتی و معاونان آنان می‌توانند کارمندانی را که پرونده آنان به هیأت‌های رسیدگی ارجاع شده یا می‌شود، حداکثر به مدت سه ماه آماده به خدمت نمایند.

تبصره ۱- در مورد مؤسساتی که آمادگی به خدمت در مقررات استخدامی آن‌ها پیش‌بینی نشده است، بر اساس مفاد قانون استخدام کشوری رفتار خواهد شد.

تبصره ۲- چنانچه کارمند پس از رسیدگی در هیأت‌ها براءت حاصل نماید، فوق‌العاده شغل یا مزایای شغل یا عنوان مشابیه دوران آمادگی به خدمت بر اساس آخرین حقوق و مزایای قبل از این دوران پرداخت می‌شود.

تبصره ۳- هیأت‌های بدوی رسیدگی به تخلفات اداری مکلف‌اند، در مدت آمادگی به خدمت، به پرونده اتهامی کارمندان رسیدگی کنند و تصمیم لازم را اتخاذ نمایند و در صورتی که در مدت مذکور پرونده برای

رسیدگی پژوهشی به هیأت تجدید نظر ارجاع شود، مدت آمادگی به خدمت برای سه ماه دیگر قابل تمدید خواهد بود و هیأت تجدید نظر موظف است، حداکثر تا پایان مدت مزبور به پرونده رسیدگی کرده، رأی لازم را صادر نماید. در هر حال با صدور حکم قطعی هیأت‌های رسیدگی حکم آمادگی به خدمت لغو می‌گردد.

ماده ۱۴ - هرگاه رسیدگی به اتهام کارمند به تشخیص هیأت‌های بدوی و تجدید نظر مستلزم استفاده از نظر کارشناسی باشد، مورد به کارشناسی ارجاع می‌شود.

ماده ۱۵ - پرونده آن دسته از مستخدمان بازنشسته که قبل یا پس از بازنشستگی در هیأت‌های پاکسازی یا بازسازی مطرح بوده ولی به صدور رأی منجر نگردیده است یا آرای صادر شده قطعیت نیافته یا آرای که در دیوان عدالت اداری نقض شده است، همچنین پرونده بازنشستگان متهم به موارد مندرج در بندهای ۳۴، ۳۵، ۳۶ و ۳۸ ماده ۸ در صورت وجود مدارک مثبت، برای رسیدگی و صدور رأی در هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری مطرح و مجازات‌های مصرح در این قانون حسب مورد اعمال خواهد شد.

تبصره- افراد موضوع بند ۳۴ ماده ۸ این قانون که بر اساس قانون پاکسازی بازنشسته شده‌اند، در صورت باقی بودن در عضویت، پرونده آنان در هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری مطرح و بر اساس این قانون رأی لازم صادر می‌شود.

ماده ۱۶ - وزرا و نمایندگان مجلسین رژیم سابق، دبیران حزب رستاخیز در مراکز استان‌ها، مدیران کل حفاظت، رؤسای دوایر حفاظت و رمز و محرمانه بعد از خرداد ۱۳۴۲ و اعضای تشکیلات فراماسونری که توسط هیأت‌های پاکسازی یا بازسازی نیروی انسانی محکومیت قطعی نیافته‌اند یا پرونده آنان تاکنون مورد رسیدگی قرار نگرفته است، از خدمت در دستگاه‌های دولتی و وابسته به دولت و شهرداری‌ها به صورت دائم منفصل می‌شوند و حقوق بازنشستگی آنان قطع می‌شود. معاونان نخست وزیر، رئیس کل بانک مرکزی، مدیران عامل و رؤسای شرکت‌ها و سازمان‌های مستقل دولتی، مستشاران و رؤسای دیوان محاسبات بعد از خرداد ۱۳۴۲ در صورتی که در هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری ثابت شود که در تحکیم رژیم گذشته مؤثر بوده‌اند، به انفصال دائم محکوم خواهند شد. سفرا و استانداران و معاونان وزرای رژیم سابق بعد از خرداد ۱۳۴۲ حسب مورد طبق این قانون محکوم به بازخرید یا بازنشستگی خواهند شد و در صورت ارتکاب یکی از جرایم مصرح در این قانون در صورتی که مجازات آن جرم، بیش از بازنشستگی باشد، به آن مجازات طبق این قانون محکوم خواهند شد.

تبصره - در خصوص آن دسته از کارمندانی که به تحکیم رژیم گذشته متهم بوده و تاکنون رأی قطعی در مورد آنان صادر نشده یا رأی صادر شده در دیوان عدالت اداری نقض شده است، هیأت‌ها می‌توانند پس از رسیدگی حسب مورد یکی از مجازات‌های مقرر در این قانون را در مورد آنان اعمال نمایند.

ماده ۱۷ - رئیس مجلس شورای اسلامی، وزرا یا بالاترین مقام سازمان‌های مستقل دولتی و نهادهای انقلاب اسلامی و سازمان‌های موضوع تبصره ۱ ماده ۱ این قانون، شهردار تهران، شهرداران مراکز استان‌ها،

استانداران و رؤسای دانشگاه‌های می‌توانند کارمندانی را که بیش از دو ماه متوالی یا چهار ماه متناوب در سال بدون عذر موجه در محل خدمت خود حاضر نشده‌اند، از خدمت وزارتخانه یا دستگاه متبوع اخراج نمایند. تبصره ۱- هر گاه کارمند یادشده حداکثر تا سه ماه پس از ابلاغ حکم دستگاه متبوع خود مدعی شود که عذر او موجه بوده است، وزیر یا بالاترین مقام دستگاه متبوع کارمند موظف است، پرونده وی را برای تجدید نظر به هیأت تجدید نظر مربوط ارجاع نماید. هیأت تجدید نظر به رسیدگی مکلف بوده و رأی آن قطعی است و در صورت تأیید حکم اخراج یا برائت از تاریخ اخراج، در غیر این صورت از تاریخ ابلاغ، لازم‌الاجراست. تبصره ۲- در مورد آن دسته از مستخدمان موضوع این ماده که به هر دلیل به کار بازگشت داده می‌شوند، مدت غیبت و عدم اشتغال آنان حسب مورد جزء مرخصی استحقاقی، استعلاجی یا بدون حقوق آنان منظور خواهد شد. تبصره ۳- در مواردی که حکم اخراج یا انفصال کارمند یا کارمندان توسط مقامات صلاحیت‌دار دستگاه‌های اجرایی قبل از قانون بازسازی نیروی انسانی صادر گردیده است، این احکام قطعی محسوب می‌شوند.

فصل چهارم - سایر مقررات

ماده ۱۸- کلیه وزارتخانه‌ها، سازمان‌ها، مؤسسات و شرکت‌های دولتی، شرکت‌های ملی نفت و گاز و پتروشیمی و شهرداری‌ها و بانک‌ها و مؤسسات و شرکت‌های دولتی که شمول قانون بر آن‌ها مستلزم ذکر نام است و مؤسساتی که تمام یا قسمتی از بودجه آن‌ها از بودجه عمومی تأمین می‌شود و نیز کارکنان مجلس شورای اسلامی و نهادهای انقلاب اسلامی مشمول مقررات این قانون هستند، مشمولان قانون استخدام نیروهای مسلح و غیر نظامیان ارتش و نیروهای انتظامی، قضات، اعضای هیأت‌های علمی دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی و مشمولان قانون کار از شمول این قانون خارج بوده و تابع مقررات مربوط به خود خواهند بود. **ماده ۱۹-** هر گاه تخلف کارمند عنوان یکی از جرائم مندرج در قوانین جزایی را نیز داشته باشد، هیأت رسیدگی به تخلفات اداری مکلف است تا مطابق این قانون به تخلف رسیدگی و رأی قانونی صادر نماید و مراتب را برای رسیدگی به اصل جرم به مرجع قضایی صالح ارسال دارد. هر گونه تصمیم مراجع قضایی مانع اجرای مجازات‌های اداری نخواهد بود. چنانچه تصمیم مراجع قضایی مبنی بر برائت باشد، هیأت رسیدگی به تخلفات اداری طبق ماده ۲۴ این قانون اقدام می‌نماید.

ماده ۲۰- به آن دسته از کارمندانی که پرونده آنان در هیأت‌های پاکسازی و بازسازی سابق و هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری مطرح و به دلیل عدم صدور رأی یا قطعیت نیافتن رأی یا نقض رأی صادر شده در دیوان عدالت اداری، در هیأت‌های رسیدگی تخلفات اداری مورد رسیدگی قرار گرفته و به برائت آنان منجر گردیده، حقوق مبنای عنوان مشابه دوران عدم اشتغال به مأخذ آخرین پست سازمانی که قبل از این دوران، تصدی آن را به عهده داشته‌اند، پرداخت خواهد گردید و در صورت عدم برائت دوران عدم اشتغال شاغلان جزء سابقه خدمت آنان محسوب نمی‌شود و طبق بند «د» ماده ۱۲۴ قانون استخدام کشوری عمل می‌شود.

تبصره ۱- در مورد بازنشستگان در صورت برائت حقوق بازنشستگی پرداخت می‌شود و در صورت عدم برائت نسبت به مدت گذشته حقوق پرداخت نمی‌شود.

تبصره ۲- کلیه احکام آمادگی به خدمت و برکناری از خدمت در مورد متهمانی که بعد از انقضای مهلت قانونی پاکسازی و قبل از اجرای قانون بازسازی نیروی انسانی توسط مقامات اجرایی صادر گردیده، اعتبار قانونی داشته و در صورت محکومیت، غیر از آنچه به عنوان حقوق آمادگی به خدمت دریافت داشته‌اند، حقوق دیگری به آنان تعلق نخواهد گرفت. در صورت برائت مابه‌التفاوت حقوق آمادگی به خدمت و حقوق مبنای متعلق به آنان پرداخت خواهد شد.

ماده ۲۱- در صورتی که متهم به آرای قطعی صادره توسط هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری اعتراض داشته باشد، می‌تواند حداکثر تا یک ماه پس از ابلاغ رأی به دیوان عدالت اداری شکایت نماید، در غیر این صورت، رأی قابل رسیدگی در دیوان نخواهد بود.

تبصره ۱- رسیدگی دیوان عدالت اداری به آرای هیأت‌ها به صورت شکلی خواهد بود.
تبصره ۲- آن دسته از کارمندانی که بر اساس آرای هیأت‌های بازسازی یا پاکسازی نیروی انسانی به محکومیت قطعی رسیده و تا تاریخ ۱۳۶۵/۷/۲ به دیوان عدالت اداری شکایت تسلیم نکرده‌اند، دیگر حق شکایت ندارند.

ماده ۲۲- به منظور نظارت بر حسن اجرای این قانون در دستگاه‌های مشمول و برای ایجاد هماهنگی در کادر هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری «هیئت عالی نظارت» به ریاست دبیر کل سازمان امور اداری و استخدامی کشور و عضویت یک نفر نماینده رئیس قوه قضائیه و سه نفر از بین نمایندگان وزرا یا بالاترین مقام سازمان‌های مستقل دولتی تشکیل می‌شود. هیأت مزبور در صورت مشاهده موارد زیر از سوی هر یک از هیأت‌های بدوی یا تجدید نظر دستگاه‌های مزبور، تمام یا بعضی از تصمیمات آنها را ابطال و در صورت تشخیص سهل‌انگاری در کار هر یک از هیأت‌ها، هیأت مربوط را منحل می‌نماید. هیأت عالی نظارت می‌تواند در مورد کلیه احکامی که در اجرای این قانون و مقررات مشابه صادر شده یا می‌شود، بررسی و اتخاذ تصمیم نماید.
الف- عدم رعایت قانون رسیدگی به تخلفات اداری و مقررات مشابه.

ب- اعمال تبعیض در اجرای قانون رسیدگی به تخلفات اداری و مقررات مشابه.

ج- کم‌کاری در امر رسیدگی به تخلفات اداری.

د- موارد دیگر که هیأت بنا بر مصالحی ضروری تشخیص می‌دهد.

تبصره ۱- تخلفات اداری اعضای هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری توسط هیأتی که از طرف هیأت عالی نظارت تعیین می‌شود، رسیدگی خواهد شد.

تبصره ۲- هیچ یک از اعضای هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری را نمی‌توان در مورد آرای صادره از سوی هیأت‌های مذکور تحت تعقیب قضایی قرار داد، مگر در صورت اثبات غرض مجرمانه.

تبصره ۳- هیأت عالی نظارت می‌تواند بازرسانی را که دستگاه‌های مشمول اعزام نموده و در صورت مشاهده موارد تخلف، کارکنان متخلف را برای رسیدگی به پرونده آنان به هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری معرفی نماید.

تبصره ۴- در مورد معتادان به مواد مخدر که بر اساس آرای قطعی هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری به مجازات‌های بازخریدی خدمت، بازنشستگی با تقلیل گروه اخراج و انفصال دائم از خدمات دولتی محکوم شده یا می‌شوند، در صورت ترک اعتیاد در مدت شش ماه از تاریخ ابلاغ رأی، به تشخیص هیأت تجدید نظر، موضوع بر اساس ماده ۲۴ این قانون به هیأت عالی نظارت ارجاع می‌شود.

ماده ۲۳- اعمال مجازات شدیدتر نسبت به آرای غیرقطعی هیأت‌های بدوی یا آرای نقض شده توسط دیوان عدالت اداری با توجه به مستندات جدید پس از رسیدگی مجدد با توجه به کلیه جوانب امر بلامانع است. ماده ۲۴- اصلاح یا تغییر آرای قطعی هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری صرفاً در مواردی که هیأت به اکثریت آرا تشخیص دهد که مفاد حکم صادر شده از لحاظ موازین قانونی (به لحاظ شکلی یا ماهوی) مخدوش است، پس از تأیید هیأت عالی نظارت در خصوص مورد امکان‌پذیر است.

ماده ۲۵- هر گاه برای عضویت در هیأت‌های رسیدگی به تخلفات اداری پست سازمانی پیش‌بینی نشده باشد، انجام وظیفه به هر عنوان در هیأت‌ها، تصدی دو پست سازمانی محسوب نمی‌شود.

ماده ۲۶- از تاریخ تصویب آیین‌نامه اجرایی این قانون، کلیه قوانین و مقررات مغایر لغو می‌گردد و پرونده‌هایی که در هیأت‌های پاکسازی، بازسازی و رسیدگی به تخلفات اداری گذشته به صدور رأی قطعی منجر نگردیده یا توسط دیوان عدالت اداری نقض شده است، حسب مورد برای رسیدگی و صدور رأی قطعی به هیأت‌های بدوی و تجدید نظر موضوع این قانون ارسال می‌شود.

ماده ۲۷- آیین‌نامه اجرایی این قانون حداکثر ظرف یک ماه پس از ابلاغ این قانون به وسیله سازمان امور اداری و استخدامی کشور تهیه و به تصویب هیأت وزیران می‌رسد.

آیین نامه انضباطی دانشجویان جمهوری اسلامی

مرجع تصویب: شورای عالی انقلاب فرهنگی
سال تصویب: اردیبهشت ۱۳۷۴ (تکمیل در شهریور ۱۳۷۴ - اصلاحیه در ۱۳۷۶)



ماده ۱ - تعاریف

الف - منظور از دانشگاه یا مؤسسه آموزش عالی، دانشگاه‌ها و مؤسسات و مجتمع‌های آموزش عالی و پژوهشی دولتی یا غیردولتی است که طبق مقررات وزارتین فرهنگ و آموزش عالی و بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مدرک رسمی بالاتر از دیپلم (ولو به عنوان معادل) صادر می‌کنند که در این آیین‌نامه به آن‌ها «دانشگاه» اطلاق می‌شود.

ب - دانشجوی داخل: هر فردی است که در یکی از دانشگاه‌ها به صورت حضوری یا غیرحضوری به تحصیل اشتغال داشته باشد که در این آیین‌نامه به آن «دانشجو» اطلاق می‌شود.

ج - دانشجوی وابسته: به فردی که به عنوان دانشجوی بورسیه یا ارز بگیر در یکی از دانشگاه‌های خارج از کشور تحصیل می‌کند، گفته می‌شود.

د - دانشجوی خارجی: به دانشجوی تبعه کشورهای خارجی گفته می‌شود که در دانشگاه جمهوری اسلامی ایران تحصیل می‌کند.

ه - زمان تحصیل: با زمان ثبت نام اولیه در دانشگاه آغاز و با اخذ مدرک یا گواهی موقت یا انصراف یا اخراج خاتمه یافته تلقی می‌شود.

ماده ۲ - کلیات

با توجه به قداست علم و اخلاق و محیط‌های آموزشی و پژوهشی در شرع مبین و حکومت اسلامی و ضرورت دفاع و حراست از حقوق عمومی دانشجویان، دانشجو مکلف و موظف است، در طی زمان تحصیل و در هر محیط اعم از دانشگاه و خارج از دانشگاه از ارتکاب هر عمل که خلاف شئون و حیثیات دانشجو اعم از دانشجوی داخل یا وابسته یا خارجی باشد، خودداری کند. در غیر این صورت براساس مفاد این آیین‌نامه با وی برخورد می‌شود.

ماده ۳ - ترکیب اعضای کمیته انضباطی بدوی دانشگاه و چگونگی انتخاب آن‌ها

- ۱- معاون دانشجویی دانشگاه به عنوان رئیس کمیته انضباطی بدوی.
- ۲- مسئول دفتر نمایندگی مقام معظم رهبری در دانشگاه یا نماینده تام‌الاختیار ایشان در صورت وجود دفتر نمایندگی مقام معظم رهبری در دانشگاه.
- ۳- یک نفر عضو هیأت علمی دانشگاه به انتخاب رئیس دانشگاه.
- ۴- دو نفر دانشجوی دانشگاه به انتخاب رئیس دانشگاه.
- ۵- دبیر کمیته انضباطی بدوی با انتخاب رئیس کمیته بدوی بدون داشتن حق رأی.
- تبصره ۱- دو دانشجوی عضو کمیته انضباطی دانشگاه باید واجد این شرایط باشند:

۱- حداقل نیمه اول دوره کارشناسی را به پایان رسانده باشند (مؤسساتی که فقط دوره کاردانی را دارند، دانشجویان عضو کمیته انضباطی آن‌ها باید وارد نیمه دوم دوره کاردانی شده باشند) و ضمناً دانشجویان دوره کارشناسی ارشد و دکتری، مشروط بر آنکه تحصیلات دوره کارشناسی خود را در داخل کشور به پایان رسانده باشند، از این ماده مستثنا هستند.

۲- از حیث درسی و اخلاقی جزء دانشجویان خوب دانشگاه باشند.

تبصره ۲- کلیه اعضای کمیته انضباطی دانشگاه باید به تقوا و تعهد و استقلال نظر شهرت داشته و متأهل و فاقد سوء سابقه باشند.

تبصره ۳- اعضای بندهای ۳ و ۴ به مدت دو سال انتخاب می‌شوند و انتخاب مجدد آن‌ها بلامانع است و ضمناً چنانچه اعضای فوق در طی سه سال، سه جلسه متوالی یا ۶ جلسه متناوب غیبت غیر موجه داشته یا به هر دلیل امکان حضور در جلسات کمیته انضباطی دانشگاه را به مدت بیش از ۳ ماه نداشته باشند یا در صورت احراز عدم صلاحیت، رئیس دانشگاه می‌تواند به عزل آن‌ها و انتخاب فرد جدید اقدام کند. تشخیص موجه یا غیر موجه بودن غیبت اعضا به عهده رئیس کمیته است.

تبصره ۴- رئیس کمیته می‌تواند بنا بر صلاحدید از افراد مطلع برای شرکت در جلسات کمیته بدون داشتن حق رأی دعوت کند.

تبصره ۵- جلسات کمیته با حضور رئیس کمیته و حداقل دو عضو صاحب رأی تشکیل می‌شود و مصوبات آن با سه رأی موافق قابل اجراست.

تبصره ۶- احکام کمیته انضباطی بدوی دانشگاه با امضای رئیس کمیته بدوی و احکام کمیته انضباطی تجدید نظر با امضای دبیر کمیته انضباطی تجدید نظر دانشگاه ابلاغ می‌شود.

ماده ۴- ترکیب اعضای کمیته انضباطی تجدید نظر دانشگاه

۱- رئیس دانشگاه به عنوان رئیس کمیته تجدید نظر.

۲- مسئول دفتر نمایندگی مقام معظم رهبری در دانشگاه.

۳- معاون دانشجویی دانشگاه به عنوان دبیر کمیته تجدید نظر.

ماده ۵- ترکیب اعضای کمیته مرکزی انضباطی دانشجویان

۱- معاون دانشجویی وزارت فرهنگ و آموزش عالی یا وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، حسب مورد به عنوان رئیس کمیته.

۲- مسئول دفتر نمایندگی مقام معظم رهبری در یکی از دانشگاه‌ها به انتخاب شورای مرکزی نمایندگان مقام معظم رهبری در دانشگاه‌ها و با حکم رئیس شورای مرکزی نمایندگان مقام معظم رهبری در دانشگاه‌ها.

- ۳- یک نفر حقوقدان به انتخاب وزیر فرهنگ و آموزش عالی یا وزیر بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، بر حسب مورد.
- ۴- سرپرست دبیرخانه کمیته مرکزی انضباطی دانشجویان بدون حق رأی به عنوان دبیر کمیته.
- ۵- یک نفر از اعضای هیأت علمی دانشگاه‌ها به انتخاب وزیر فرهنگ و آموزش عالی یا وزیر بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، بر حسب مورد.
- ۶- یک نفر دانشجو از میان اعضای کمیته انضباطی دانشگاه‌ها با انتخاب و صدور حکم از سوی وزیر فرهنگ و آموزش عالی.
- ۷- معاون دانشجویی یکی از دانشگاه‌ها بنا بر دعوت دبیر کمیته مرکزی.
- ۸- رئیس یکی از دانشگاه‌ها بنا بر دعوت دبیر کمیته مرکزی انضباطی (اصلاحیه سال ۱۳۷۶).
- تبصره ۱- مدت عضویت اعضای منتخب ۳ سال و انتخاب مجدد آن‌ها بلامانع است.
- تبصره ۲- جلسات کمیته مرکزی انضباطی با حضور ۴ نفر رسمیت می‌یابد و تصمیمات جلسه با ۳ رأی موافق لازم‌الاجراست.
- تبصره ۳- کمیته مرکزی انضباطی دانشجویان از نظر تشکیلاتی به وزارت فرهنگ و آموزش عالی یا وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی وابسته است و تحت نظر شورای عالی انقلاب فرهنگی فعالیت می‌کند.
- تبصره ۴- رئیس کمیته می‌تواند بنا بر تشخیص و ضرورت امر از افراد مطلع برای شرکت در جلسه کمیته بدون داشتن حق رأی دعوت کند.
- تبصره ۵- جلسات کمیته با حضور رئیس کمیته و حداقل دو عضو صاحب رأی تشکیل می‌شود و مصوبات آن با سه رأی موافق قابل اجراست.
- تبصره ۶- احکام کمیته انضباطی بدوی دانشگاه با امضای رئیس کمیته بدوی و احکام کمیته انضباطی تجدید نظر با امضای دبیر کمیته انضباطی تجدید نظر دانشگاه ابلاغ می‌شود.

ماده ۶- حدود اختیارات و وظایف کمیته‌های انضباطی دانشگاه و کمیته مرکزی انضباطی

الف - رسیدگی به جرائم عمومی دانشجویان (از قبیل تهدید، تطمیع، توهین، ضرب و جرح، جعل، سرقت، رشوه، اختلاس یا قتل).

ب - رسیدگی به تخلفات آموزشی و اداری مانند:

- ۱- ب - تقلب در امتحان.
- ۲- ب - فرستادن شخص دیگری به جای خود در امتحان یا شرکت به جای دیگری در امتحان.
- ۳- ب - ارتکاب هر عملی از سوی اشخاص حقیقی یا حقوقی که موجب اخلاف یا وقفه یا مزاحمت در

اجرای برنامه‌های دانشگاه یا خوابگاه شود.

۴- ب - ایراد خسارت به اموال دانشگاه یا بیت المال.

ج - تخلفات سیاسی:

۱- ج - دادن اطلاعات خلاف واقع یا کتمان واقعیات از روی عمد نسبت به خود یا گروهک‌های محارب یا مفسد یا افراد وابسته به آن‌ها.

۲- ج - عضویت در گروهک‌های محارب یا مفسد یا ملحد یا هواداری و انجام دادن هر عملی به نفع آن‌ها.

۳- ج - فعالیت و تبلیغ به نفع گروهک‌ها و مکاتب الحادی.

۴- ج - توهین به شعائر اسلامی یا ملی و ارتکاب اعمالی بر ضد نظام جمهوری اسلامی (مانند شعارنویسی، پخش اعلامیه و ...).

۵- ج - ایجاد بلوا و آشوب در محیط دانشگاه.

د - تخلفات اخلاقی:

۱- د - استعمال مواد مخدر یا شرب خمر یا قمار یا مداخله در خرید و فروش و توزیع این گونه مواد.

۲- د - استفاده از نوارهای ویدئویی یا صوتی یا لوحه‌های رایانه‌ای مستهجن یا مداخله در خرید و فروش، تکثیر، توزیع این گونه وسایل.

۳- د - عدم رعایت پوشش اسلامی یا استفاده از پوشش یا آرایش مبتذل.

۴- د - استفاده یا توزیع یا تکثیر کتب، مجلات، عکس‌های مستهجن یا آلات لهو و لعب.

۵- د - عدم رعایت شئون دانشجویی.

۶- د - داشتن رابطه نامشروع.

۷- د - تشکیل یا شرکت در جلسات نامشروع.

۸- د - انجام عمل منافی عفت.

ماده ۷- تنبیهات

الف - تنبیهاتی که با حکم کمیته‌های انضباطی دانشگاه یا کمیته مرکزی انضباطی نسبت به دانشجویان می‌تواند اعمال شود:

۱- الف - احضار و اخطار شفاهی.

۲- الف - اخطار کتبی بدون درج در پرونده دانشجو.

- ۳- الف - تذکر کتبی و درج در پرونده دانشجو.
 - ۴- الف - توبیخ کتبی و درج در پرونده دانشجو.
 - ۵- الف - دادن نمره ۰/۲۵
 - ۶- الف - محرومیت از تسهیلات رفاهی دانشگاه (از قبیل وام، خوابگاه و ...).
 - ۷- الف - دریافت خسارت از دانشجو در مواردی که تخلف، به ایجاد ضرر و زیان به دانشگاه یا بیت المال منجر شده باشد.
 - ۸- الف - منع موقت از تحصیل تا مدت دو نیمسال تحصیلی (با احتساب یا بدون احتساب سنوات).
تبصره ۱- در مواردی که کمیته انضباطی بدوی دانشگاه حکم صادر کرده و به آن حکم در موعد مشخص شده در این آیین‌نامه دانشجو اعتراض کند، تجدید نظر در حکم صادره به عهده کمیته انضباطی تجدید نظر دانشگاه خواهد بود.
 - تبصره ۲- اعمال مجدد مجازات موضوع بند ۸- الف ماده ۷ منوط به تأیید کمیته مرکزی انضباطی خواهد بود.
- ب - تنبیهاتی که فقط با حکم کمیته مرکزی انضباطی نسبت به دانشجویان می‌تواند اعمال شود:
- ۱- ب - منع موقت از تحصیل تا چهار نیم سال تحصیلی (با احتساب یا بدون احتساب سنوات)
تبصره- چنانچه پس از اجرای حکم کمیته و در طی مدت تحصیل دانشجو، احتساب سنوات محرومیت از تحصیل مانع از فارغ التحصیل شدن دانشجو شود و دانشجو متعذر به عذر موجه شود، کمیته مرکزی پس از ارائه دلایل و مدارک تعذر از سوی دانشجو و بررسی، بنا بر تشخیص می‌تواند به تبدیل حکم به عدم احتساب سنوات اقدام کند.
 - ۲- ب - تغییر محل تحصیل دانشجو.
 - ۳- ب - تبدیل دوره تحصیلی دانشجو از روزانه به شبانه.
 - ۴- ب - اخراج دانشجو از دانشگاه با حفظ حق شرکت مجدد در آزمون ورودی.
 - ۵- ب - محرومیت از تحصیل در کلیه دانشگاه‌ها تا ۵ سال.
- تبصره ۱- در موارد ضروری بنا بر تشخیص، کمیته انضباطی دانشگاه یا کمیته مرکزی انضباطی می‌تواند حکم به صورت ترکیبی صادر کند. (ترکیبی از ۲ یا چند بند ماده ۷)
- تبصره ۲- رئیس دانشگاه مجاز است تا زمان رسیدگی به پرونده دانشجوی متخلف در کمیته انضباطی دانشگاه از ورود وی به دانشگاه جلوگیری کند، مشروط بر اینکه مدت رسیدگی به پرونده دانشجو از یک ماه تجاوز نکند و در مورد پرونده‌هایی که به کمیته مرکزی انضباطی برای رسیدگی و اعلام رأی ارجاع می‌شود، رئیس دانشگاه مجاز است، از ورود دانشجو به دانشگاه تا مدت دو ماه جلوگیری کند. (در صورت تلاقی ایام ممانعت از ورود دانشجو به دانشگاه با امتحانات پایان نیم‌سال، دانشجو می‌تواند با تشخیص رئیس دانشگاه

در امتحانات پایان نیم سال شرکت کند).

تبصره ۳- به منظور ممانعت از اعمال سلیقه‌های متفاوت در دانشگاه‌ها و در موارد تخلف مشابه، کمیته‌های انضباطی دانشگاه‌ها موظف‌اند، در خصوص تخلفات مشمول بندهای ۵-ج، ۱-د، ۲-د، ۴-د، ۶-د، ۷-د، ۸-د ماده ۶ آیین‌نامه، ضمن رسیدگی و صدور حکم در محدوده اختیارات، مراتب را برای اطلاع و احیاناً اعلام نظر به کمیته مرکزی انضباطی ارسال کنند.

تبصره ۴- هرگاه دانشجویی در مکان‌هایی به عنوان دانشجو فعالیت داشته باشد (از قبیل سفرهای علمی، محله کارآموزی، خوابگاه و ...) مرتکب عملی شود که بر حسب قوانین کشوری مستوجب کیفر باشد، کمیته انضباطی می‌تواند ضمن رسیدگی به تخلف در حیطه این آیین‌نامه، موارد را برای برخورد در حیطه کاری مراجع ذی‌صلاحیت به آن‌ها نیز ارجاع دهد. به هر حال، تنها مرجع مجاز دانشگاه به انعکاس تخلف و معرفی دانشجوی خاطی به مراجع قضایی و انتظامی، کمیته انضباطی آن دانشگاه است.

تبصره ۵- هرگاه دانشجویی در خارج از محوطه دانشگاه مرتکب عمل خلافی شود که بنا بر قوانین کشوری مستوجب کیفر باشد، رسیدگی به جرم ارتكابی در چارچوب ضوابط و قوانین کیفری و جزایی در صلاحیت مراجع قضایی است اما کمیته انضباطی می‌تواند به موازات آن حسب ماده (۷) این آیین‌نامه تصمیم‌گیری کند. تبصره ۶- ترمرد دانشجو از اجرای احکام و دستوراتی که کمیته انضباطی صادر می‌کند یا تکرار تخلف موجب تشدید تنبیه خواهد شد.

تبصره ۷- بنا بر تشخیص کمیته انضباطی، موارد تخلف می‌تواند به ولی یا سرپرست یا همسر دانشجو اطلاع داده شود.

تبصره ۸- در صورت احتمال تصحیح رفتار و عدم تکرار تخلف، کمیته‌های انضباطی دانشگاه و کمیته مرکزی انضباطی بنا بر تشخیص می‌تواند اجرای تمام یا بخشی از حکم را پس از اخذ تعهد به حالت تعلیق درآورند و در صورت تکرار هر نوع تخلف، علاوه بر اعمال مجازات جرم جدید، حکم تعلیقی هم به اجرا درخواهد آمد و استفاده از موضوع این تبصره در طی مدت تحصیل دانشجو فقط یک بار مجاز است و اعتبار اجرای احکام تعلیقی به شرط عدم تکرار تخلف تا پایان تحصیل دانشجوست و در صورت عدم تکرار تخلف در طی مدت تحصیل، سوابق محکومیت از پرونده او خارج خواهد شد. ضمناً این تبصره بر کلیه موارد تخلف موضوع ماده (۶) این آیین‌نامه شمول دارد، الا در این موارد: اعمال شنیع (زنا و لواط) سرقت مکرر - استفاده از سلاح - عضویت یا فعالیت در گروهک‌های ملحد، مفسد یا محارب - توزیع مواد مخدر و مشروبات الکلی.

تبصره ۹- به تخلفات دانشجویان مهمان و انتقالی، کمیته انضباطی دانشگاهی که تخلف در زمان تحصیل دانشجو در آنجا صورت گرفته است، رسیدگی خواهد کرد و چنانچه در موقع اجرای حکم، دانشجو در آن دانشگاه نباشد، کمیته انضباطی دانشگاهی که محل تحصیل دانشجوست، به اجرای حکم صادره مکلف خواهد شد.

ماده ۸- نحوه اعتراض کردن دانشجوی به آرای صادر شده

الف - در مورد احکامی که کمیته انضباطی بدوی دانشگاه صادر می‌کند (بندهای ۱-الف و ۲-الف ماده ۷) دانشجو می‌تواند ظرف مدت ۱۰ روز اداری از تاریخ رؤیت حکم اولیه، اعتراض خود را به کمیته انضباطی تجدید نظر دانشگاه ذی‌ربط تسلیم کند تا در آن کمیته تجدید نظر شود.

تبصره - در مورد احکام بندهای ۱-الف و ۲-الف مرجع تجدید نظر همان کمیته انضباطی بدوی است و دانشجو باید ظرف مدت ۱۰ روز اداری از تاریخ رؤیت حکم اولیه، اعتراض خود را به آن کمیته تسلیم کند تا حکم قطعی صادر شود.

ب - در مورد تصمیماتی که کمیته مرکزی انضباطی اتخاذ می‌کند، بندهای الف و ب ماده (۷) نحوه و مراحل صدور حکم و اعتراض دانشجو بدین ترتیب خواهد بود.

۱- ب - کمیته مرکزی ابتدا نظر خود را در مورد تنبیه مورد نظر که باید درباره دانشجو اعمال شود، از طریق دانشگاه یا راسا توسط حکم کتبی (کم اولیه) به اطلاع وی می‌رساند.

۲- ب - دانشجو می‌تواند ظرف مدت دو هفته پس از ابلاغ حکم، دفاعیه خود را به کمیته مرکزی تسلیم کند. (از طریق کمیته انضباطی دانشگاه یا مستقیماً به کمیته مرکزی انضباطی با ارسال رونوشت به کمیته انضباطی دانشگاه).

۳- ب - کمیته مرکزی پس از ملاحظه دفاعیه دانشجو، حداکثر ظرف مدت یک ماه حکم قطعی را صادر می‌کند. تبصره ۱- احکام اولیه صادره از سوی کمیته انضباطی دانشگاه یا کمیته مرکزی انضباطی به هر شکل ممکن باید تا یک ماه پس از صدور به دانشجوی متخلف ابلاغ شود.

تبصره ۲- احکام اولیه با رعایت موضوع تبصره ۱ ماده ۸ تا زمان صدور حکم قطعی، لازم‌الاجرا نیست.

تبصره ۳- در صورتی که دانشجو به دلایل غیر موجه از اعلام رؤیت حکم اولیه استنکاف کند، حق اعتراض از وی سلب خواهد شد. (مرجع تشخیص غیر موجه بودن، کمیته انضباطی است).

ماده ۹- کلیه کمیته‌های انضباطی دانشگاه‌ها موظف اند، با کمیته مرکزی انضباطی در ارسال پرونده یا موارد درخواستی دیگر همکاری کنند و احکام صادره از سوی کمیته مرکزی انضباطی را اجرا کنند.

ماده ۱۰- رئیس دانشگاه مسئول نظارت بر حسن اجرای کلیه مسائل به این آیین‌نامه در دانشگاه است.

ماده ۱۱- مرجع رسیدگی بدوی و نهایی به تخلفات دانشجویان وابسته، کمیته مرکزی انضباطی دانشجویان است.

ماده ۱۲- در صورتی که مراجع امنیتی یا قضایی تشخیص به صلاحیت یا عدم صلاحیت تحصیل دانشجویی بدهند، باید مراتب را کتباً با ذکر نوع و میزان تخلف به کمیته مرکزی انضباطی ارسال کنند تا کمیته مرکزی انضباطی بر اساس موارد ارائه شده، در خصوص ادامه یا عدم ادامه یا چگونگی تحصیل دانشجو تصمیم‌گیری کند. به هر حال، مرجع تشخیص صلاحیت یا عدم صلاحیت تحصیل دانشجویان کمیته مرکزی انضباطی است.

تبصره ۱- دانشکده‌های وابسته به دانشگاه‌های جامع و دانشکده‌های اقماری سایر دانشگاه‌ها، به تشکیل کمیته انضباطی مجاز هستند و وابستگی آن‌ها به کمیته مرکزی انضباطی از طریق کمیته انضباطی دانشگاه است. مرجع تشخیص ضرورت تشکیل کمیته انضباطی در این گونه دانشکده‌ها کمیته انضباطی تجدید نظر دانشگاه است و صدور مجوز به عهده کمیته مرکزی انضباطی است و ترکیب اعضای کمیته‌های انضباطی این گونه دانشکده‌ها حسب مورد با پیشنهاد رئیس دانشگاه و تأیید کمیته مرکزی انضباطی انتخاب می‌شوند.

تبصره ۲- دانشگاه‌های وابسته به نیروهای مسلح کلیه تخلفات دانشجویان عضو نیروهای مسلح خود را طبق آیین‌نامه انضباطی نیروهای مسلح مصوب مقام معظم رهبری و فرماندهی معظم کل قوا رسیدگی خواهند کرد و در صورت محرومیت دائم دانشجو از ادامه تحصیل، مراتب را به کمیته مرکزی انضباطی احاله می‌کند. ادامه تحصیل این دانشجو در دانشگاه‌های غیر وابسته به نیروهای مسلح پس از تأیید صلاحیت ادامه تحصیل در کمیته مرکزی انضباطی، بر اساس ضوابط سازمان سنجش خواهد بود.

تبصره ۳- در صورت وصول گزارش، کمیته مرکزی انضباطی ابتدا یا بنا بر تشخیص می‌تواند به تخلفات دانشجویان رسیدگی کند.

ماده ۱۳- شیوه‌نامه اجرایی این آیین‌نامه در ظرف مدت یک ماه پس از تصویب در شورای عالی انقلاب فرهنگی توسط وزارتین فرهنگ و آموزش عالی و بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تهیه و برای اجرا به کلیه دانشگاه‌ها ابلاغ خواهد شد.

ماده ۱۴- این آیین‌نامه در ۱۴ ماده و ۵۴ بند و ۳۰ تبصره در جلسه مورخ ۷۴/۰۶/۱۴ شورای عالی انقلاب فرهنگی تصویب شد و از تاریخ تصویب لازم‌الاجراست و کلیه آیین‌نامه‌ها و بخشنامه‌های مغایر با این آیین‌نامه فاقد اعتبار است.

Ethical Guidelines, Regulations, and Instructions for Biomedical Research in Iran

**Secretariat of the National Committee for Ethics in Biomedical Research,
Deputy of Research and Technology,
Ministry of Health and Medical Education,
Islamic Republic of Iran**

ACECR Publications

2022

Ethical Guidelines, Regulations, and Instructions for Biomedical Research in Iran

امروزه تولید شواهد علمی در قالب پژوهش برای اداره جوامع بشری به ویژه در حوزه سلامت، اهمیتی روزافزون یافته و رعایت اصول و احترام به ارزش‌های اخلاق در پژوهش، مورد توجه ویژه قرار گرفته است. در این راستا کتاب «مجموعه قوانین، دستورالعمل‌ها و راهنماهای اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی ایران» با حمایت و هدایت «کارگروه وزارتی اخلاق در پژوهش» وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به عنوان مرجعی معتبر برای دسترسی به مستندات ملی مرتبط، تهیه شده است که در این مجلد خدمت همه علاقه‌مندان تقدیم می‌شود.

Secretariat of the National Committee for Ethics in Biomedical Research,
Deputy of Research and Technology,
Ministry of Health and Medical Education,
Islamic Republic of Iran



سازمان انتشارات



www.16book.ir

قیمت: ۶۱۰۰۰۰ تومان