

# HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG ASEAN VỀ ĐĂNG KÝ THUỐC SỬ DỤNG CHO NGƯỜI

## PHẦN III: HỒ SƠ TIỀN LÂM SÀNG

### Lời mở đầu:

Phần III sẽ cung cấp tổng quan về tiền lâm sàng, tiếp theo là các tóm tắt nghiên cứu tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu. Tài liệu của phần này không quy định đối với các sản phẩm generic, các sản phẩm thay đổi nhỏ và một vài sản phẩm có sự thay đổi lớn. Đối với các nước thành viên ASEAN, các báo cáo nghiên cứu trong phần này không quy định cho các hoạt chất mới, các sản phẩm công nghệ sinh học và các sản phẩm có sự thay đổi lớn khác khi các sản phẩm gốc đã được đăng ký và cấp phép lưu hành ở các nước tham khảo. Do vậy, cơ quan quản lý nào có nhu cầu về các báo cáo nghiên cứu thì sẽ yêu cầu các tài liệu cần thiết.

### Mục A: Mục lục

Cần có mục lục tài liệu trong hồ sơ đăng ký

### Mục B: Tổng quan về tiền lâm sàng

1. Các vấn đề chung
2. Nội dung và cấu trúc

### Mục C: Tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu

1. Các tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản
  - 1.1 Mở đầu
  - 1.2 Các vấn đề chung
2. Nội dung các tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu
  - 2.1 Dược lý học
    - 2.1.1 Tóm tắt bằng văn bản
      - 2.1.1.1 Dược lực học tổng quan
      - 2.1.1.2 Dược lực học trên hệ cơ quan
      - 2.1.1.3 Dược lý học về tính an toàn
      - 2.1.1.4 Các tương tác thuốc về dược lực học
    - 2.1.2 Tóm tắt bằng bảng biểu
  - 2.2 Dược động học
    - 2.2.1 Tóm tắt bằng văn bản
      - 2.1.1.1 Sự hấp thu
      - 2.1.1.2 Sự phân phối
      - 2.1.1.3 Sự chuyển hoá
      - 2.1.1.4 Sự thải trừ
      - 2.1.1.5 Tương tác thuốc về dược động học (tiền lâm sàng)
    - 2.2.2 Tóm tắt bằng bảng biểu
  - 2.3 Độc tính
    - 2.3.1 Tóm tắt bằng văn bản
      - 2.3.1.1 Độc tính liều duy nhất
      - 2.3.1.2 Độc tính liều lặp lại
      - 2.3.1.3 Độc tính trên gen

- 2.3.1.4 Khả năng gây ung thư
- 2.3.1.5 Độc tính trên sự sinh sản và phát triển
  - 2.3.1.5.1 Trên khả năng sinh sản và sự phát triển phôi đoạn đầu
  - 2.3.1.5.2 Trên sự phát triển phôi thai
  - 2.3.1.5.3 Trên sự phát triển trước và sau sinh
- 2.3.1.6 Dung nạp tại chỗ
- 2.3.1.7 Các nghiên cứu độc tính khác (nếu có)

### **2.3.2. Tóm tắt bằng bảng biểu**

## **3. Các tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu**

### **Mục D: Báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng**

#### **1. Mục lục**

#### **2. Dược lý học**

##### **2.1 Các báo cáo nghiên cứu bằng văn bản**

- 2.1.1 Dược lực học tổng quan
- 2.1.2 Dược lực học trên các cơ quan
- 2.1.3 Dược lý học về tính an toàn
- 2.1.4 Tương tác thuốc về dược lực học

#### **3. Dược động học**

##### **3.1 Các báo cáo nghiên cứu bằng văn bản**

- 3.1.1 Các phương pháp phân tích và báo cáo thẩm định
- 3.1.2 Sự hấp thu
- 3.1.3 Sự phân phối
- 3.1.4 Sự chuyển hoá
- 3.1.5 Sự thải trừ
- 3.1.6 Tương tác thuốc về dược động học (tiền lâm sàng)
- 3.1.7 Các nghiên cứu dược động học khác

#### **4. Độc tính**

##### **4.1 Các báo cáo nghiên cứu bằng văn bản**

- 4.1.1 Độc tính liều duy nhất
- 4.1.2 Độc tính liều lặp lại
- 4.1.3 Độc tính trên gen
  - 4.1.3.1 Các báo cáo kết quả in vitro
  - 4.1.3.2 Các báo cáo kết quả in vivo
- 4.1.4 Khả năng gây ung thư
  - 4.1.4.1 Các nghiên cứu dài hạn
  - 4.1.4.2 Các nghiên cứu ngắn hoặc trung hạn
  - 4.1.4.3 Các nghiên cứu khác
- 4.1.5 Độc tính trên khả năng sinh sản và phát triển
  - 4.1.5.1 Khả năng sinh sản và sự phát triển phôi giai đoạn đầu
  - 4.1.5.2 Sự phát triển phôi thai
  - 4.1.5.3 Sự phát triển trước và sau sinh
  - 4.1.5.4 Nghiên cứu độc tính qua 2 thế hệ (thế hệ con được tiếp tục cho dùng thuốc và/hoặc được tiếp tục theo dõi)
- 4.1.6 Sự dung nạp tại chỗ
- 4.1.7 Các nghiên cứu độc tính khác (nếu có)

- 4.1.7.1 Tính kháng nguyên
- 4.1.7.2 Độc tính trên hệ miễn dịch
- 4.1.7.3 Sự lệ thuộc thuốc
- 4.1.7.4 Các chất chuyển hoá
- 4.1.7.5 Tạp chất (độ tinh khiết)
- 4.1.7.6 Các nghiên cứu độc tính khác

**Mục E: Danh mục các tài liệu tham khảo chính**

Cần có danh mục các tài liệu tham khảo trình bày theo đúng “Tuyên ngôn Vancouver 1979” về “Quy định thống nhất đối với các bản thảo nộp cho các tạp chí y-sinh học”, hoặc theo hệ thống sử dụng trong “Các bài tóm tắt về hoá học”. Cần cung cấp bản chụp các tài liệu tham khảo quan trọng nêu trong phần Tổng quan tiền lâm sàng ở phần này. Phải có sẵn bản chụp tất cả các tài liệu tham khảo chưa đưa vào hồ sơ để có thể cung cấp khi có yêu cầu.

**HỒ SƠ KỸ THUẬT CHUNG ASEAN  
CHO ĐĂNG KÝ THUỐC SỬ DỤNG CHO NGƯỜI**

**PHẦN III: TÀI LIỆU TIỀN LÂM SÀNG<sup>\*2</sup>**

**Mục A: Mục lục**

- 1. Hướng dẫn về tổng quan và tóm tắt tiền lâm sàng**

**Mục B: Tổng quan tiền lâm sàng**

- 1. Vấn đề chung**
- 2. Nội dung và cấu trúc**

**Mục C: Tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu**

- 1. Các tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản**
  - 1.1. Giới thiệu
  - 1.2. Các vấn đề chung về cách trình bày
- 2. Nội dung của các tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu**
  - 2.1. Dược lý học
  - 2.2. Dược động học
  - 2.3. Độc tính
- 3. Hướng dẫn về tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu**

**Mục D: Các báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng**

**Mục E: Danh mục các tài liệu tham khảo chính**

**Phụ lục A: Các biểu mẫu về tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu**

<sup>2\*</sup> Cập nhật từ ICH- CTD về tổng quan tiền lâm sàng

## HƯỚNG DẪN VỀ TỔNG QUAN VÀ TÓM TẮT TIỀN LÂM SÀNG

Hướng dẫn này đưa ra các khuyến cáo để hoà hợp phần Tổng quan tiền lâm sàng, phần Tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu.

Mục đích chính của các tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu là cung cấp các tóm tắt sát thực và toàn diện về các dữ liệu tiền lâm sàng. Cần trình bày các diễn giải về các dữ liệu thu thập được, mối tương quan về mặt lâm sàng, sự liên kết chéo với các khía cạnh về chất lượng dược phẩm và những ảnh hưởng lên việc sử dụng an toàn dược phẩm (nghĩa là những chi tiết cần được nêu trên nhãn) của các phát hiện tiền lâm sàng.

### PHẦN B. TỔNG QUAN TIỀN LÂM SÀNG

Phần tổng quan tiền lâm sàng cần đưa ra một phân tích toàn diện, tổng hợp về những thông tin ở trong tài liệu Kỹ thuật chung.

#### 1. NHỮNG VẤN ĐỀ CHUNG

Phần này phải trình bày được một đánh giá then chốt và thống nhất đối với các thẩm định về dược lý, dược động học và độc tính. Nếu có các hướng dẫn phù hợp về tiến hành các nghiên cứu, thì phải cân nhắc thực hiện các hướng dẫn này, và phải bàn luận và giải trình về bất kỳ thay đổi nào trong thực hiện các hướng dẫn này. Chiến lược thử nghiệm tiền lâm sàng phải được bàn luận và giải trình. Cần có các diễn giải về thực hành phòng thí nghiệm tốt đối với các nghiên cứu đã nộp. Nên nêu rõ mối quan hệ giữa các phát hiện từ nghiên cứu tiền lâm sàng và đặc tính về chất lượng của thuốc dùng cho người, kết quả thử nghiệm lâm sàng, hoặc các tác dụng đã biết ở các sản phẩm có liên quan, nếu thích hợp.

Ngoại trừ sản phẩm công nghệ sinh học, cần trình bày các đánh giá về các tạp chất và các chất phân huỷ hiện diện trong dược chất và thuốc thành phẩm cùng với các tác động dược lý và độc tính đã được biết hoặc có thể xảy ra của các chất này. Đánh giá này là một phần trong nội dung giải trình về giới hạn tạp chất đề nghị cho dược chất và thuốc thành phẩm và rất phù hợp để tham chiếu trong phần hồ sơ về chất lượng. Phải bàn luận về mối liên quan của bất kỳ sự khác biệt nào về tính đồng phân đối hình (chirality), cấu trúc hoá học và tạp chất giữa hợp chất dùng trong các nghiên cứu tiền lâm sàng và sản phẩm sẽ được lưu hành trên thị trường. Đối với các sản phẩm công nghệ sinh học, cần đánh giá tính tương đương của các sản phẩm dùng trong thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng với sản phẩm dự kiến đưa ra thị trường. Nếu sản phẩm thuốc có chứa một tá dược mới thì phải đánh giá các thông tin liên quan đến độ an toàn của tá dược này.

Cần phải xem xét đến các tài liệu khoa học thích hợp và các đặc tính của các sản phẩm có liên quan. Nếu sử dụng chi tiết các tài liệu tham khảo đã được đăng tải để thay thế cho các nghiên cứu do cơ sở đăng ký tiến hành, thì cần phải có phần giải trình phù hợp đánh giá về thiết kế nghiên cứu và bất kỳ sai lệch nào so với các hướng dẫn hiện hành. Bên cạnh đó, phải bàn luận về chất lượng những lô dược chất dùng trong các nghiên cứu tham khảo này.

Phần tổng quan tiền lâm sàng cần có các tham chiếu phù hợp đến các bảng tóm tắt tiền lâm sàng: trình bày theo mẫu sau (Bảng X.X, Nghiên cứu/báo cáo số).

#### 2. NỘI DUNG VÀ CẤU TRÚC

Tổng quan tiền lâm sàng nên được trình bày theo trình tự sau:

## TỔNG QUAN TIỀN LÂM SÀNG

1. Tổng quan về chiến lược nghiên cứu tiền lâm sàng
2. Dược lý
3. Dược động học
4. Độc tính
5. Tổng hợp và kết luận
6. Danh mục tài liệu tham khảo đã sử dụng

Cần đánh giá các nghiên cứu nhằm xác lập các tác dụng dược lực, cơ chế tác dụng và các tác dụng phụ có thể xảy ra và xem xét tầm quan trọng của các vấn đề phát sinh.

Khi đánh giá về dược động học, động học của độc chất, và chuyển hoá của thuốc nghiên cứu phải đề cập đến tính phù hợp của phương pháp phân tích đã sử dụng, các mô hình dược động học và các thông số đã lựa chọn. Có thể cần tham khảo chéo đến một số vấn đề nhất định trong các nghiên cứu dược lý hoặc độc tính (ví dụ như ảnh hưởng của trạng thái bệnh lý, sự thay đổi sinh lý, các kháng thể kháng lại thuốc và động học của độc chất giữa các loài). Nếu số liệu không đồng nhất thì phải có bàn luận. Cần bàn luận về những nghiên cứu so sánh về chuyển hoá giữa các loài và so sánh về nồng độ thuốc trong cơ thể trên người và động vật (AUC, Cmax và các thông số thích hợp khác) và nêu rõ những lợi ích cũng như hạn chế của các nghiên cứu tiền lâm sàng trong dự đoán các tác động bất lợi trên người.

Thời gian khởi phát độc tính, mức độ trầm trọng, thời gian thể hiện độc tính, sự lệ thuộc vào liều lượng sử dụng, mức độ hồi phục (hoặc không hồi phục) và sự khác nhau liên quan đến loài, giới phải được đánh giá và bàn luận những điểm nổi bật, đặc biệt về:

- Dược lực học
- Các dấu hiệu ngộ độc
- Nguyên nhân tử vong
- Các phát hiện về bệnh học
- Độc tính trên gen - dựa trên cấu trúc hoá học của hợp chất, cơ chế tác dụng và mối liên quan với các hợp chất đã biết là độc đối với gen.
- Khả năng gây ung thư trên cơ sở cấu trúc hoá học của hợp chất, mối liên quan của hợp chất với những chất gây ung thư đã biết, nguy cơ độc hại đối với gen và các dữ liệu về phơi nhiễm.
- Nguy cơ gây ung thư cho người - cần phải xem xét đến các dữ liệu dịch tễ học (nếu có).
- Độc tính trên khả năng sinh sản, sự phát triển của phôi thai, độc tính trước và sau khi sinh.
- Nghiên cứu trên động vật trước giai đoạn trưởng thành
- Hậu quả của việc sử dụng thuốc trước và trong khi có thai, trong thời gian cho con bú và đối với sự phát triển của trẻ nhỏ.
- Sự dung nạp tại chỗ
- Các nghiên cứu độc tính khác và/hoặc các nghiên cứu làm sáng tỏ những vấn đề đặc biệt.

Các đánh giá về độc tính phải được sắp xếp theo trình tự hợp lý sao cho những số liệu chứng minh cho một tác dụng và/hoặc hiện tượng phải được trình bày cùng nhau. Ngoài suy các kết quả thử nghiệm từ động vật lên người phải cân nhắc đến:

- Loài động vật được thử

- Số lượng động vật đã thử
- Đường dùng thuốc
- Liều dùng
- Thời gian điều trị hoặc thời gian nghiên cứu
- Nồng độ thuốc trong cơ thể ở các loài nghiên cứu độc tính ở mức liều không ghi nhận có tác dụng bất lợi và mức liều gây độc, và sự tương quan với nồng độ thuốc trong cơ thể ở người khi sử dụng liều khuyến cáo tối đa cho người. Nên sử dụng bảng biểu và hình vẽ để tóm tắt các thông tin này.
- Các tác dụng của dược chất trong các nghiên cứu tiền lâm sàng và sự tương quan đến tác dụng dự kiến hoặc quan sát được trên người.

Nếu sử dụng các thử nghiệm thay thế cho các thử nghiệm trên toàn thân động vật thì phải bàn luận về kết quả thẩm định khoa học của các phương pháp thay thế.

Phân tổng quan và kết luận nên xác định rõ đặc tính của dược phẩm dùng cho người được thể hiện qua các nghiên cứu tiền lâm sàng, và đi đến các kết luận hợp lý, có lập luận chặt chẽ chứng minh cho tính an toàn của thuốc trong các chỉ định lâm sàng dự kiến. Cần chú ý đến các kết quả về dược lý, dược động học và độc tính và bàn luận về ảnh hưởng của các phát hiện tiền lâm sàng đối với việc sử dụng an toàn thuốc cho người (như áp dụng cho việc ghi nhãn thuốc).

## **PHẦN C. TÓM TẮT TIỀN LÂM SÀNG DƯỚI DẠNG VĂN BẢN VÀ BẢNG BIỂU**

### **1. HƯỚNG DẪN VỀ TÓM TẮT TIỀN LÂM SÀNG BẰNG VĂN BẢN**

#### **1.1 Mở đầu**

Phần này hướng dẫn cách trình bày các tóm tắt về dược lý, dược động học và độc tính tiền lâm sàng bằng văn bản một cách phù hợp. Hướng dẫn này không nhằm chỉ ra các nghiên cứu nào cần có. Nó chỉ đơn thuần chỉ ra các trình bày phù hợp các dữ liệu tiền lâm sàng đã thu thập được.

Trình tự và nội dung của tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản được nêu dưới đây. Cần lưu ý là không một hướng dẫn nào có thể bao trùm mọi tình huống, người viết cần nhận định những xu hướng chung và tập trung rõ ràng vào những yêu cầu của ban thẩm định hồ sơ cấp số đăng ký, coi đó là các chỉ dẫn rõ ràng nhất trong việc chuẩn bị hồ sơ. Vì thế, cơ sở đăng ký có thể thay đổi cách trình bày nếu cần, để có được phần trình bày thông tin tốt nhất và tạo thuận tiện cho việc đọc hiểu và thẩm định kết quả nghiên cứu.

Khi cần thiết, nên bàn luận đến những tác dụng liên quan đến tuổi và giới. Cần nêu những phát hiện liên quan đến các đồng phân lập thể và/hoặc các chất chuyển hoá, nếu thích hợp. Việc thống nhất đơn vị sử dụng trong toàn bộ các bản tóm tắt tiền lâm sàng sẽ tạo điều kiện cho thuận lợi cho người thẩm định. Bảng chuyển đổi đơn vị cũng có thể hữu ích.

Trong phần bàn luận và kết luận, các thông tin phải được phân tích xuyên suốt qua các nghiên cứu và các loài động vật sử dụng trong thử nghiệm, và việc sử dụng thuốc trên động vật thử cũng phải được liên hệ với việc sử dụng thuốc ở người sử dụng liều dùng tối đa dự kiến.

#### **1.2 Những vấn đề chung về cách trình bày**

##### **Trình tự trình bày các thông tin trong phần này**

Các nghiên cứu in vitro nên trình bày trước các nghiên cứu in vivo, khi có thể. Khi tóm tắt nhiều nghiên cứu cùng loại trong phần Dược động học và Độc tính, thì các nghiên cứu phải được trình bày theo loài, đường dùng rồi sau đó là theo thời gian (những thử nghiệm trong thời gian ngắn nhất trình bày trước).

- Các loài được trình bày theo thứ tự sau:

- . Chuột nhắt
- . Chuột cống
- . Chuột đồng
- . Các động vật gặm nhấm khác
- . Thỏ
- . Chó
- . Các loài linh trưởng không phải là người
- . Các động vật có vú không thuộc loài gặm nhấm
- . Các động vật không có vú.

Đường dùng được trình bày theo trình tự sau:

- . Đường dùng dự kiến trên người
- . Đường uống
- . Đường tĩnh mạch
- . Tiêm bắp
- . Tiêm màng bụng
- . Tiêm dưới da
- . Hít



- . Tại chỗ
- . Đường dùng khác

### **Sử dụng bảng và hình vẽ**

Mặc dù phần tóm tắt tiền lâm sàng này chủ yếu bằng văn viết nhưng cũng có thể sử dụng bảng và hình vẽ để trình bày hiệu quả và/hoặc rõ ràng hơn về những thông tin cần thiết.

Để cho tác giả được linh hoạt trong việc xác định cấu trúc tối ưu của phần tóm tắt bằng văn bản, tốt nhất là nên có bảng và hình vẽ. Thay vì làm như vậy, có thể tập hợp các bảng và hình vẽ ở cuối mỗi phần tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản.

Trong suốt báo cáo, những trích dẫn tham khảo đến các Tóm tắt bằng bảng biểu cũng phải trình bày theo mẫu: (Bảng X.X, số nghiên cứu/báo cáo).

### **Độ dài của tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản**

Mặc dù không có một giới hạn chính thức nào đối với độ dài của tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản, khuyến cáo tổng cả ba Tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản không quá 100-150 trang.

Trình tự của tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản và bảng biểu

Khuyến cáo nên trình bày theo thứ tự sau:

- Mở đầu
- Tóm tắt về dược lý học bằng văn bản
- Tóm tắt về dược lý học bằng bảng biểu
- Tóm tắt về dược động học bằng văn bản
- Tóm tắt về dược động học bằng bảng biểu
- Tóm tắt về độc tính bằng văn bản
- Tóm tắt về độc tính bằng bảng biểu

## **2. NỘI DUNG CÁC TÓM TẮT TIỀN LÂM SÀNG BẰNG VĂN BẢN VÀ BẢNG BIỂU**

### **Mở đầu**

Mục đích của phần này là để giới thiệu cho cán bộ thẩm định về dược phẩm và mục đích sử dụng lâm sàng của nó. Phần này cần có những điểm chính sau:

- Thông tin tóm tắt về cấu trúc hoá học của dược chất (tốt nhất nên có cấu trúc hoá học dưới dạng biểu đồ), và đặc tính dược lý.
- Các thông tin liên quan đến chỉ định lâm sàng, liều dùng và thời gian điều trị đề nghị.

### **2.1. DƯỢC LÝ**

#### **2.1.1. TÓM TẮT BẰNG VĂN BẢN**

Trong tóm tắt về Dược lý bằng văn bản, các dữ liệu cần trình bày theo trình tự sau:

- Tóm tắt nội dung
- Dược lực học tổng quan (Primary Pharmacodynamics)
- Dược lực học trên các cơ quan (Secondary Pharmacodynamics)
- Dược lý về tính an toàn
- Các tương tác thuốc về dược lực học
- Bàn luận và kết luận
- Bảng và hình (ở cuối phần này hoặc lồng vào trong phần văn bản)

### **Tóm tắt nội dung**

Những phát hiện chính từ các nghiên cứu dược lý nên được tóm tắt ngắn gọn trong khoảng 2-3 trang, bắt đầu bằng một mô tả ngắn gọn nội dung toàn bộ dữ liệu dược lý, chỉ

ra những mặt đáng chú ý ví dụ như việc chấp nhận hoặc loại bỏ các dữ liệu cụ thể nào đó (thí dụ thiếu mô hình thử nghiệm trên động vật).

#### *2.1.1.1. Dược lực học tổng quan*

Cần tóm tắt và đánh giá các nghiên cứu về dược lực cơ bản. Nếu có thể, nên tìm một mối liên quan giữa dược lý của chế phẩm thử với những dữ liệu đã có (như tính chọn lọc, độ an toàn, hoạt lực) của những thuốc khác trong cùng nhóm.

#### *2.1.1.2. Dược lực học trên các cơ quan*

Trong phần này, cần tóm tắt các nghiên cứu dược lực học theo hệ cơ quan nếu thích hợp, và đánh giá kết quả.

#### *2.1.1.3. Dược lý về tính an toàn*

Phần này cần tóm tắt và đánh giá các nghiên cứu dược lý liên quan đến tính an toàn của thuốc. Trong một số trường hợp; nghiên cứu dược lý trên các cơ quan cũng có thể đóng góp vào việc đánh giá độ an toàn khi sử dụng để dự đoán hoặc đánh giá các tác dụng bất lợi có thể xảy ra ở người. Trong những trường hợp đó, cần xem xét các nghiên cứu dược lực học trên hệ cơ quan cùng với các nghiên cứu dược lý về tính an toàn.

#### *2.1.1.4. Các tương tác thuốc về dược lực học*

Nếu có tiến hành các nghiên cứu về tương tác dược lực học, thì cần tóm tắt ngắn gọn các nghiên cứu đó trong phần này.

### **Bàn luận và kết luận**

Phần này bàn luận những đánh giá dược lý và xem xét ý nghĩa của những vấn đề nảy sinh.

### **Bảng và hình**

Bảng và hình có thể đưa vào văn bản ở những vị trí phù hợp. Hoặc có thể trình bày các bảng và hình ở cuối bản tóm tắt.

## **2.1.2. TÓM TẮT VỀ DƯỢC LÝ BẢNG BẢNG BIỂU (XEM PHỤ LỤC A)**

## **2.2. DƯỢC ĐỘNG HỌC**

### **2.2.1 TÓM TẮT BẢNG VĂN BẢN**

Trình tự của Tóm tắt dược động học bằng văn bản được trình bày như sau:

- Phần tóm lược
- Phương pháp phân tích
- Hấp thu
- Phân phối
- Chuyển hoá
- Thải trừ
- Các tương tác thuốc về dược động học
- Các nghiên cứu dược động học khác
- Bàn luận và kết luận
- Bảng và hình (ở đây hoặc ở trong phần văn bản)

### **Phần tóm lược**

Những kết quả chính từ các nghiên cứu dược động học nên trình bày tóm tắt ngắn gọn trong khoảng 2-3 trang. Phần này nên bắt đầu bằng việc miêu tả mục tiêu đánh giá dược động học, có nhấn mạnh ở các nội dung như: những loài, giống nghiên cứu có phải là loài, giống dùng trong nghiên cứu dược lý và độc tính hay không và công thức bào chế dùng trong các nghiên cứu có tương tự hoặc giống nhau không.

### **Phương pháp phân tích**

Phần này cần nêu tóm tắt ngắn gọn các phương pháp phân tích các mẫu sinh học, kể cả các giới hạn về phát hiện và định lượng của các phương pháp phân tích. Nếu có thể, phần này nên bàn luận về các dữ liệu thẩm định phương pháp phân tích và độ ổn định của mẫu sinh học. Khả năng ảnh hưởng của các phương pháp phân tích khác nhau đối với việc diễn giải kết quả nên được bàn luận ở những phân tích hợp tiếp theo.

#### *2.2.1.1 Hấp thu*

Cần tóm tắt những dữ liệu sau ở phần này:

- Sự hấp thu (mức độ và tốc độ hấp thu qua các nghiên cứu in vivo và in situ)
- Các thông số động học, tương đương sinh học và/hoặc độ khả dụng sinh học (các nghiên cứu về dược động học trong huyết thanh/ huyết tương/ máu)

#### *2.2.1.2 Phân phối*

Cần tóm tắt những dữ liệu sau ở phần này:

- Nghiên cứu sự phân phối vào mô
- Sự gắn kết với protein và phân phối vào trong tế bào máu.
- Sự chuyển thuốc qua nhau thai

#### *2.2.1.3 Chuyển hoá (so sánh giữa các loài)*

Cần tóm tắt những dữ liệu sau ở phần này :

- Cấu trúc hoá học và lượng chất chuyển hoá trong mẫu sinh học
- Các con đường chuyển hoá có thể xảy ra
- Chuyển hoá trước khi vào vòng tuần hoàn chung (tác dụng chuyển hóa lần đầu trong hệ tiêu hóa/ ở gan).
- Chuyển hoá in vitro, kể cả các nghiên cứu trên Cytochrom P450
- Cảm ứng và ức chế men

#### *2.2.1.4 Thái trừ*

Cần tóm tắt những dữ liệu sau ở phần này :

- Đường và mức độ thải trừ
- Bài tiết qua sữa

#### *2.2.1.5. Tương tác thuốc về dược động học*

Nếu đã thực hiện các nghiên cứu tiền lâm sàng về tương tác dược động học (in vitro và/hoặc in vivo), thì cần tóm tắt ngắn gọn trong phần này.

#### *2.2.1.6. Các nghiên cứu dược động học khác*

Các nghiên cứu đã được thực hiện trên mô hình bệnh tật ở động vật (ví dụ các động vật bị tổn thương thận) phải được tóm tắt trong phần này.

## Bàn luận và kết luận

Phần này bàn luận về các đánh giá dược động học và xem xét ý nghĩa của các vấn đề nảy sinh.

## Các bảng biểu và hình vẽ

Các bảng biểu và hình vẽ có thể được đưa vào trong văn bản xếp ở vị trí thích hợp trong toàn bộ phần tóm tắt hoặc có thể trình bày ở phần cuối của văn bản.

## 2.2.2. TÓM TẮT VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC BẰNG BẢNG BIỂU (XEM PHỤ LỤC A)

## 2.3. ĐỘC TÍNH

### 2.3.1. TÓM TẮT BẰNG VĂN BẢN

Tóm tắt về độc tính bằng văn bản nên được trình bày theo trình tự như sau:

- Tóm tắt ngắn gọn
- Độc tính liều đơn
- Độc tính liều lặp lại
- Độc tính gen
- Khả năng gây ung thư
- Độc tính trên sự sinh sản và phát triển
- Các nghiên cứu ở động vật chưa trưởng thành
- Sự dung nạp tại chỗ
- Các nghiên cứu độc tính khác
- Bàn luận và kết luận
- Các bảng biểu và hình vẽ (có thể xếp ở đây hoặc đưa vào bài tóm tắt).

### Tóm tắt ngắn gọn

Các phát hiện chủ yếu qua các nghiên cứu độc tính cần được tóm tắt ngắn gọn trong vài trang (nói chung không quá 6 trang). Trong phần này, mức độ đánh giá độc tính có thể được trình bày dưới dạng bảng liệt kê các nghiên cứu độc tính chủ yếu (không trình bày các kết quả trong bảng này), ví dụ như:

Chương trình thử độc tính:

Dạng nghiên cứu và thời hạn	Đường dùng thuốc	Loài súc vật	Hợp chất nghiên cứu*
Độc tính liều duy nhất	Uống và tiêm tĩnh mạch	Chuột cống và chuột nhắt	Thuốc gốc
Độc tính liều duy nhất	Uống và tiêm tĩnh mạch	Chuột cống và chuột nhắt	Chất chuyển hóa X
Độc tính liều lặp lại			
1 tháng	Uống	Chuột cống và chó	Thuốc gốc
6 tháng	Uống	Chuột cống	Thuốc gốc
9 tháng	Uống	Chó	Thuốc gốc

\* Cột này chỉ đưa vào khi có nghiên cứu các chất chuyển hoá.

Mục tiêu đánh giá độc tính phải được mô tả kèm theo mối liên hệ với việc dự định sử dụng thuốc trong lâm sàng. Cần diễn giải về điều kiện thực hiện thực hành phòng thí nghiệm tốt (GLP) trong khi tiến hành nghiên cứu.

#### 2.3.1.1. Độc tính liều duy nhất

Các số liệu về nghiên cứu độc tính liều duy nhất cần được tóm tắt hết sức ngắn gọn theo thứ tự loài động vật và đường dùng.

#### 2.3.1.2. Độc tính liều lặp lại

Các nghiên cứu cần phải được tóm tắt theo loài động vật, đường dùng, thời gian dùng, nêu chi tiết ngắn gọn về phương pháp nghiên cứu và nêu bật các phát hiện quan trọng (ví dụ như: Bản chất và mức độ độc tính trên cơ quan đích; liều sử dụng và/hoặc tương quan giữa liều lượng và đáp ứng, mức liều không ghi nhận tác dụng có hại (NOAEL). Các nghiên cứu không then chốt có thể tóm tắt sơ lược hơn (các nghiên cứu then chốt là những nghiên cứu đã hoàn tất, tiến hành theo nguyên tắc thực hành phòng thí nghiệm tốt được chỉ rõ trong hướng dẫn ICH M3)

#### 2.3.1.3. Độc tính gen

Các nghiên cứu cần được tóm tắt ngắn gọn theo trình tự sau:

- Nghiên cứu in vitro trên hệ thống tế bào động vật không có vú.
- Nghiên cứu in vitro trên hệ thống tế bào động vật có vú
- Nghiên cứu in vivo trên động vật có vú (kể cả nghiên cứu đánh giá động học của độc chất)
- Nghiên cứu trên các hệ thống khác.

#### 2.3.1.4. Khả năng gây ung thư (bao gồm cả đánh giá động học của độc chất)

Cần có một lập luận ngắn gọn giải thích tại sao các nghiên cứu được lựa chọn và cơ sở cho sự lựa chọn liều cao. Các nghiên cứu riêng biệt cần được tóm tắt theo trình tự sau:

- Các nghiên cứu dài hạn (xếp thứ tự theo loài), bao gồm các nghiên cứu phát hiện phạm vi liều lượng không thích hợp để đưa vào mục độc tính liều lặp lại hoặc nghiên cứu dược động học.
- Các nghiên cứu ngắn hoặc trung hạn (bao gồm các nghiên cứu phát hiện phạm vi liều lượng không thích hợp để đưa vào mục độc tính liều lặp lại hoặc nghiên cứu dược động học).
- Các nghiên cứu khác.

#### 2.3.1.5. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển (bao gồm các nghiên cứu phát hiện phạm vi liều lượng và các đánh giá động học của độc chất)

Các nghiên cứu cần được tóm tắt theo trình tự sau, trình bày chi tiết ngắn gọn về phương pháp nghiên cứu và nêu bật các phát hiện quan trọng:

- Khả năng sinh sản và sự phát triển phôi giai đoạn sớm
- Sự phát triển phôi thai
- Sự phát triển trước và sau khi sinh, bao gồm cả chức năng làm mẹ
- Các nghiên cứu trên cả thế hệ con được cho dùng thuốc và/hoặc đánh giá thêm nếu như các nghiên cứu như vậy được thực hiện

Khi sử dụng các thiết kế nghiên cứu có sửa đổi thì phải thay đổi các đề mục nghiên cứu ở trên cho phù hợp.

#### 2.3.1.6. Sự dung nạp tại chỗ

Khi đã có các nghiên cứu về sự dung nạp tại chỗ thì các nghiên cứu này phải được tóm tắt theo trình tự: loài nghiên cứu, đường dùng, thời gian nghiên cứu, tóm tắt các chi tiết của phương pháp nghiên cứu và nêu các phát hiện quan trọng.

#### 2.3.1.7. Các nghiên cứu độc tính khác (nếu có)

Nếu đã tiến hành các nghiên cứu độc tính khác, thì cần tóm tắt trong phần này. Nếu cần thiết, cần có phân lập luận về lý do thực hiện các nghiên cứu đó.

- Tính kháng nguyên
- Độc tính trên miễn dịch
- Các nghiên cứu về cơ chế (nếu chưa được báo cáo ở chỗ khác)
- Sự lệ thuộc thuốc
- Các nghiên cứu về các chất chuyển hoá
- Các nghiên cứu về độ tinh khiết (tạp chất)
- Các nghiên cứu khác

### **Bàn luận và kết luận**

Phần này cần bàn luận về việc đánh giá độc tính và ý nghĩa của các vấn đề nảy sinh. Nên có các bảng và hình vẽ để tóm tắt lại những thông tin đã có.

### **Bảng và hình vẽ**

Các bảng và hình vẽ có thể đưa vào trong văn bản ở những vị trí phù hợp. Nếu không thì có thể trình bày các bảng và hình vẽ ở cuối phần tóm tắt này.

## **2.3.2 TÓM TẮT VỀ ĐỘC TÍNH BẰNG BẢNG BIỂU (XEM PHỤ LỤC A)**

### **3. HƯỚNG DẪN TÓM TẮT TIỀN LÂM SÀNG BẰNG BẢNG BIỂU**

Nên trình bày các bảng tóm tắt các thông tin tiền lâm sàng trong Hồ sơ tài liệu kỹ thuật chung theo mẫu đã nêu trong hướng dẫn này. Nếu cần, cơ sở đăng ký có thể thay đổi mẫu để có thể trình bày hiệu quả nhất những thông tin đã có và tạo điều kiện cho việc đọc hiểu và thẩm định kết quả.

Hướng dẫn này không nhằm chỉ ra là cần những nghiên cứu nào, mà chỉ tư vấn xem làm thế nào để lập bảng tóm tắt kết quả các nghiên cứu đã thực hiện. Cơ sở đăng ký có thể thêm vào hoặc bớt đi một vài mục trong mẫu hướng dẫn nếu thấy thích hợp. Trong một bảng có thể bao gồm các kết quả từ nhiều nghiên cứu khác nhau. Hoặc kết quả từ một nghiên cứu có thể được trích dẫn vào trong nhiều bảng.

Hình thức các bảng trình bày trong phần Tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu có trong phụ lục A. Phụ lục A bao gồm các bảng mẫu dùng để chuẩn bị lập bảng biểu. Những bảng mẫu này có phần chú thích (bằng chữ in nghiêng) để hướng dẫn cho người lập bảng. (Nhưng phải xoá phần hướng dẫn in nghiêng này đi khi bảng đã lập xong). Tuy nhiên, cơ sở đăng ký có trách nhiệm tự quyết định cách trình bày tốt nhất các dữ liệu của mỗi sản phẩm. Tác giả cũng phải luôn ghi nhớ là ở một nước, việc thẩm định phần Tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu (cùng với Tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản) là thẩm định chủ yếu đối với những thông tin tiền lâm sàng. Việc trình bày các dữ liệu theo mẫu

và biểu mẫu sẽ đảm bảo thông tin có đủ chi tiết cần thiết cho cán bộ thẩm định và trình bày được một tổng quan chính xác những thông tin liên quan.

Nếu có tiến hành nghiên cứu trên động vật chưa trưởng thành, thì kết quả nghiên cứu phải được trình bày theo mẫu bảng biểu thích hợp cho loại nghiên cứu này.

Trình tự của phần Tóm tắt tiền lâm sàng bằng bảng biểu nên theo trình tự của phần Tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản.

## **PHẦN D: CÁC BÁO CÁO NGHIÊN CỨU TIỀN LÂM SÀNG**

Đối với các nước thành viên ASEAN, các báo cáo nghiên cứu trong phần này có thể không quy định đối với sản phẩm có chứa dược chất mới (NCE), các sản phẩm công nghệ sinh học và các sản phẩm có thay đổi lớn, nếu như các sản phẩm gốc đã được đăng ký và được cấp phép lưu hành ở các nước tham khảo. Hướng dẫn này trình bày thể thức thống nhất về bố cục của báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng trong hồ sơ kỹ thuật chung của Hồ sơ đăng ký thuốc nộp cho cơ quan quản lý thuốc. Hướng dẫn này không chỉ định phải có những nghiên cứu gì, mà chỉ đơn thuần chỉ ra một mẫu thích hợp cho việc trình bày các dữ liệu tiền lâm sàng thu thập được.

Vị trí phù hợp để trình bày các dữ liệu riêng cho từng động vật là ở trong báo cáo nghiên cứu hoặc ở phần phụ lục của báo cáo nghiên cứu.

### **1. MỤC LỤC**

Mục lục tài liệu cần liệt kê tất cả các báo cáo nghiên cứu tiền lâm sàng và vị trí của mỗi báo cáo nghiên cứu trong phần hồ sơ kỹ thuật chung.

### **2. DƯỢC LÝ HỌC**

#### **2.1 Báo cáo nghiên cứu bằng văn bản**

Các báo cáo nghiên cứu sẽ trình bày theo thứ tự sau:

- 2.1.1 Dược lực học tổng quan (Primary pharmacodynamics)
- 2.1.2 Dược lực học trên hệ cơ quan (Secondary pharmacodynamics)
- 2.1.3 Dược lý về tính an toàn
- 2.1.4 Các tương tác thuốc về dược lực học

### **3. DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### **3.1 Các báo cáo nghiên cứu bằng văn bản**

Các báo cáo nghiên cứu sẽ phải trình bày theo thứ tự sau:

- 3.1.1 Các phương pháp phân tích và các báo cáo thẩm định (nếu có báo cáo riêng)
- 3.1.2 Sự hấp thu
- 3.1.3 Sự phân phối
- 3.1.4 Sự chuyển hoá
- 3.1.5 Sự thải trừ
- 3.1.6 Các tương tác thuốc về dược động học (tiền lâm sàng)
- 3.1.7 Các nghiên cứu dược động học khác

### **4. ĐỘC TÍNH**

#### **4.1. Các báo cáo nghiên cứu**

Các báo cáo nghiên cứu cần phải trình bày theo thứ tự sau:

- 4.1.1. Độc tính của liều đơn (xếp thứ tự theo loài và đường dùng).
- 4.1.2. Độc tính của liều lặp lại (thứ tự theo loài, đường dùng, thời gian nghiên cứu trong đó bao gồm cả các đánh giá về động học của độc chất).
- 4.1.3. Độc tính gen
  - 4.1.3.1. In vitro
  - 4.1.3.2. In vivo (bao gồm các đánh giá về động học của độc chất)

- 4.1.4. Khả năng gây ung thư (kể cả các đánh giá về động học của độc chất)
  - 4.1.4.1. Các nghiên cứu dài hạn (xếp theo thứ tự loài động vật, kể cả các nghiên cứu xác định phạm vi liều lượng không thích hợp để đưa vào mục độc tính liều lặp lại hoặc được động học).
  - 4.1.4.2. Các nghiên cứu ngắn và trung hạn (kể cả các nghiên cứu xác định phạm vi liều lượng không thích hợp để đưa vào mục độc tính liều lặp lại hoặc được động học).
  - 4.1.4.3. Các nghiên cứu khác
- 4.1.5. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển (kể cả các nghiên cứu xác định phạm vi liều lượng và các đánh giá hỗ trợ về động học của độc chất). (Khi sử dụng các thiết kế nghiên cứu có thay đổi thì các đề mục sau đây cũng phải thay đổi phù hợp theo)
  - 4.1.5.1. Khả năng sinh sản và sự phát triển phôi giai đoạn sớm
  - 4.1.5.2. Sự phát triển của phôi thai
  - 4.1.5.3. Sự phát triển trước và sau sinh, bao gồm cả chức năng làm mẹ
  - 4.1.5.4. Nghiên cứu độc tính trên 2 thế hệ (thế hệ con- động vật chưa trưởng thành được tiếp tục cho sử dụng thuốc và/hoặc đánh giá sâu thêm)
- 4.1.6. Sự dung nạp tại chỗ
- 4.1.7. Các nghiên cứu độc tính khác (nếu có)
  - 4.1.7.1. Tính kháng nguyên
  - 4.1.7.2. Độc tính trên hệ miễn dịch
  - 4.1.7.3. Các nghiên cứu về cơ chế (nếu chưa đưa vào mục khác)
  - 4.1.7.4. Sự lệ thuộc thuốc
  - 4.1.7.5. Các chất chuyển hoá
  - 4.1.7.6. Độ tinh khiết (tạp chất)
  - 4.1.7.7. Các vấn đề khác

## **PHẦN E: DANH MỤC CÁC TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH**



## **PHỤ LỤC A: MẪU TÓM TẮT TIỀN LÂM SÀNG BẰNG BẢNG BIỂU**

### **2.1.2 Dược lý học**

- 2.1.2.1. Dược lý học: Tổng quan
- 2.1.2.2. Dược lực học tổng quan (Primary Pharmacodynamics)\*
- 2.1.2.3. Dược lực học trên hệ cơ quan (Secondary Pharmacodynamics)\*
- 2.1.2.4. Dược lực học về tính an toàn
- 2.1.2.5. Tương tác thuốc về dược lực học\*

### **2.2.2. Dược động học**

- 2.2.2.1. Dược động học: Tổng quan
- 2.2.2.2. Các phương pháp phân tích và các báo cáo thẩm định\*
- 2.2.2.3. Dược động học: Sự hấp thu sau khi dùng liều duy nhất
- 2.2.2.4. Dược động học: Sự hấp thu sau khi dùng liều lặp lại
- 2.2.2.5. Dược động học: Sự phân phối thuốc đến các cơ quan
- 2.2.2.6. Dược động học: Sự gắn kết với protein huyết tương
- 2.2.2.7. Dược động học: Nghiên cứu trên động vật mang thai hoặc cho con bú
- 2.2.2.8. Dược động học: Các nghiên cứu khác về sự phân phối thuốc
- 2.2.2.9. Dược động học: Sự chuyển hoá in vivo
- 2.2.2.10. Dược động học: Sự chuyển hoá in vitro
- 2.2.2.11. Dược động học: Các đường chuyển hoá
- 2.2.2.12. Dược động học: Sự cảm ứng/ức chế men chuyển hoá thuốc
- 2.2.2.13. Dược động học: Sự thải trừ
- 2.2.2.14. Dược động học: Sự thải trừ vào mật
- 2.2.2.15. Dược động học: Các tương tác thuốc – thuốc
- 2.2.2.16. Dược động học: Các nghiên cứu khác

### **2.3.2. Độc tính**

- 2.3.2.1. Độc tính: Tổng quan
- 2.3.2.2. Động học của độc chất: Tổng quan về các nghiên cứu động học của độc chất
- 2.3.2.3. Động học của độc chất: Tổng quan các dữ liệu về động học của độc chất
- 2.3.2.4. Độc tính: Dược chất
- 2.3.2.5. Độc tính liều duy nhất
- 2.3.2.6. Độc tính của liều lặp lại: các nghiên cứu hỗ trợ
- 2.3.2.7. Độc tính của liều lặp lại: các nghiên cứu cơ bản
- 2.3.2.8. Độc tính gen: in vitro
- 2.3.2.9. Độc tính gen: in vivo
- 2.3.2.10. Khả năng gây ung thư
- 2.3.2.11. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển: Các nghiên cứu hỗ trợ
- 2.3.2.12. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển: Khả năng sinh sản, sự phát triển phôi sớm và sự làm tổ (các nghiên cứu cơ bản)
- 2.3.2.13. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển: Các tác động trên sự phát triển phôi thai (các nghiên cứu cơ bản)
- 2.3.2.14. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển: Các tác dụng trên sự phát triển trước và sau khi sinh, kể cả chức năng làm mẹ (các nghiên cứu cơ bản)
- 2.3.2.15. Sự dung nạp
- 2.3.2.16. Các nghiên cứu độc tính khác

\*: Tóm tắt bằng bảng biểu là không bắt buộc. Tốt nhất là lồng ghép thêm các bảng và hình vẽ vào trong phần tóm tắt tiền lâm sàng bằng văn bản.