

2.1.2. Dược lý học

Loại nghiên cứu	<u>Tổng quan</u>	Chất thử (1)			
	Hệ thống thử nghiệm	<u>Cách dùng</u>	Phương tiện thử nghiệm	Số nghiên cứu (4)	Vị trí trong hồ sơ Tập Trang
					(3)

Dược lực học tổng quan (2)

Dược lực học trên hệ cơ quan

Dược lý học về tính an toàn

Các tương tác thuốc về dược lực học

Ghi chú:

(1) Tên chung quốc tế (INN: International Nonproprietary Name).

(2) Mỗi báo cáo dược lý viết 1 dòng, theo thứ tự như trong hồ sơ kỹ thuật chung. Các báo cáo có tuân thủ GLP cần được ghi chú ở cuối trang.

(3) Nêu vị trí của báo cáo kỹ thuật trong hồ sơ kỹ thuật chung.

(4) Hoạch số của báo cáo (trên tất cả các bảng).

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.1.2.4. Dược lý học về tính an toàn (1)

Hệ thống cơ quan được đánh giá	Loài/chủng súc vật	Cách dùng	Liều lượng ^a (mg/kg)	Giới tính và số lượng súc vật mỗi nhóm	Các phát hiện đáng lưu ý	Chất thử (2) Việc tuân thủ thực hành thí nghiệm tốt (GLP)	Nghiên cứu số (3)
--------------------------------	--------------------	-----------	---------------------------------	--	---------------------------------	--	-------------------

Ghi chú:

(1) Phải tóm tắt tất cả nghiên cứu dược lý về an toàn.

(2) Tên chung quốc tế (INN: International Nonproprietary Name).

(3) Hoặc số báo cáo (trên tất cả các bảng).

a- liều đơn trừ khi có chỉ định đặc biệt khác.

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.2.2. Dược động học	<u>Tổng quan</u>		Chất thử (1)			
	Hệ thống thử nghiệm	Cách dùng	Phương tiện thử nghiệm	Nghiên cứu số	Vị trí trong hồ sơ (3)	
<i>Loại nghiên cứu</i>					Tập	Trang
Sự hấp thu (2)						
Sự phân phối						
Sự chuyển hoá						
Sự thải trừ						
Các tương tác dược động học						
Các nghiên cứu khác						

- Ghi chú:**
- (1) Tên chung quốc tế (INN: International Nonproprietary Name).
 - (2) Mỗi báo cáo dược động học trình bày 1 dòng theo thứ tự như trong hồ sơ kỹ thuật chung. Các báo cáo tuân thủ thực hành thí nghiệm tốt (GLP) phải được ghi chú ở cuối trang.
 - (3) Chỉ rõ vị trí của báo cáo kỹ thuật trong hồ sơ kỹ thuật chung.

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Tính an toàn

2.2.2.3. Dược động học: Sự hấp thu sau khi dùng liều duy nhất

Chất thử (1)

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Nghiên cứu số:

Loài

(4)

Giống (đực/cái)/ số lượng súc vật

Tình trạng dinh dưỡng

Tá dược dẫn/ công thức

Cách dùng

Liều lượng (mg/kg)

Mẫu thử (như máu toàn phần, huyết tương, huyết thanh)

Chất phân tích

Kết quả định lượng (2)

Các thông số dược động học

Các thông tin bổ sung (3)

Ghi chú

(1) Tên chung quốc tế (INN: International Nonproprietary Name).

(2) Ví dụ: HPLC, LSC với chất đánh dấu bằng C^{14}

(3) Tóm tắt kết quả, sự khác nhau giữa các loài, giống/giới, sự phụ thuộc liều lượng hoặc các nhận xét đặc biệt khác.

(4) Nên trình bày mỗi nghiên cứu một cột. Để so sánh, cần chỉ rõ thông tin tiêu biểu trên người khi dùng liều tối đa khuyến cáo.

2.2.2.4. Dược động học: Sự hấp thu sau khi dùng liều lặp lại

Chất thử:

(Các dữ liệu có thể tập hợp thành bảng như trong mục 2.3)

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

Mẫu A

2.2.2.5. Dược động học: Sự phân phối trong các cơ quan

Chất thử:

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Số nghiên cứu:

Loài

Giống (đực/cái)/số lượng súc vật

Tình trạng dinh dưỡng

Tá dược dẫn/ công thức

Cách dùng

Liều lượng (mg/kg)

Nuclide phóng xạ

Tác động đặc hiệu

Thời gian thu thập mẫu

Mô/Cơ quan	Nồng độ (đơn vị)					
	T(1)	T(2)	T(3)	T(4)	T(5)	T(1/2)
Các thông tin bổ sung:						

¹[Mô] /[Huyết tương]

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

Mẫu B

2.6.5.5. Dược động học: Sự phân phối trong các cơ quan

Chất thử:

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Số nghiên cứu

Loài

Giống (đực/cái)/số lượng súc vật

Tình trạng dinh dưỡng

Tá dược dẫn/ công thức

Cách dùng

Liều lượng (mg/kg)

Nuclide phóng xạ

Tác động đặc hiệu

Chất phân tích/định lượng (đơn vị)

Thời gian thu thập mẫu

Mô/Cơ quan

C1
Nồng độ T/P¹

Thời gian cuối cùng
Nồng độ T/P¹ Thời gian AUC t1/2

Các thông tin bổ sung:

¹[Mô] / [Huyết tương]

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.2.2.6. Dược động học: Sự gắn kết với protein huyết tương

Tên chất thử:

Hệ thống thử nghiệm:

Mô đích, hệ thống và phương pháp thử nghiệm

<u>Loài súc vật</u>	<u>Nồng độ chất thử</u>	<u>% gắn kết</u>	<u>Số nghiên cứu</u>	<u>Vị trí trong hồ sơ:</u>	
				<u>Tập</u>	<u>Trang</u>

Các thông tin bổ sung:

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.2.2.7. Dược động học: Nghiên cứu ở súc vật có thai hoặc đang cho con bú (1)**Tên chất thử: (2)**

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Số nghiên cứu:

Sự vận chuyển qua nhau thai

Loài

Thai kỳ/số lượng súc vật

Tá dược dẫn/ công thức

Cách dùng

Liều lượng (mg/kg)

Chất phân tích

Định lượng

Thời gian (giờ)

Nồng độ/lượng (% liều lượng)

Mẹ (3)

Bào thai (3)

Các thông tin bổ sung:

Vị trí hồ sơ: Tập Trang

Sự bài tiết qua sữa

Loài

Ngày cho con bú/số lượng súc vật

Tình trạng dinh dưỡng

Tá dược dẫn/công thức

Cách dùng

Liều lượng (mg/kg)

Chất phân tích

Định lượng:

Thời gian (giờ)

Nồng độ:

Sữa

Huyết tương
Sữa / Huyết tương
Động vật mới sinh

Các thông tin bổ sung:

Ghi chú: cho bảng 2.6.5.7

- (1) Ngay cả các dữ liệu thu thập được từ các nghiên cứu độc tính trên sự sinh sản cũng phải được trình bày trong bảng này.
- (2) Tên chung quốc tế (INN).
- (3) Cần mô tả các mẫu mô (huyết tương từ mẹ, bào thai, nồng độ trong bào thai).

2.2.2.8. Dược động học: Nghiên cứu khác về sự phân phối

Tên chất thử

Nước tiểu
Mật
Phân

Các thông tin bổ sung:

Ghi chú: *Các dữ liệu trên người cần phải đưa vào để so sánh, nếu có thể.*

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.2.2.10. Dược động học: Sự chuyển hoá in vitro

Tên chất thử

Vị trí trong hồ sơ:

Tập

Trang

Số nghiên cứu:

Hệ thống nghiên cứu

Thời gian

Nồng độ:

Hợp chất:

Chất ban đầu

Chất chuyển hoá 1

Chất chuyển hoá 2

Các thông tin bổ sung:

Ghi chú: Các dữ liệu trên người cần phải đưa vào để so sánh (nếu có thể)

2.2.2.11. Dược động học: Các đường chuyển hoá có thể có

Tên chất thử:

(Cung cấp các sơ đồ chuyển hoá có thể xảy ra và chỉ rõ những loài có xuất hiện các phản ứng chuyển hoá)

2.2.2.12. Dược động học: sự cảm ứng/ức chế của các men chuyển hoá thuốc

Tên chất thử:

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang
Số nghiên cứu:

Ghi chú: Chỉ các nghiên cứu tiền lâm sàng

Loại nghiên cứu:

Phương pháp:

Bảng kết quả:

Thông tin bổ sung:

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.2.2.13 Dược động học: Sự thải trừ

Tên chất thử: (1)

Loài

Giống (đực/cái)/số lượng súc vật _____

Tình trạng dinh dưỡng (3')

Tá dược dẫn/ công thức

Cách dùng

Liều lượng (mg/kg)

Chất phân tích

Định lượng

Đường thải trừ (4) Nước tiểu Phân Tổng số Nước tiểu Phân Tổng số Nước tiểu Phân Tổng số Nước tiểu Phân Tổng số
số

Thời gian

0-T giờ

Nghiên cứu số

Vị trí trong hồ sơ

Các thông tin bổ sung: (2)

Ghi chú:

(1) Tên chung quốc tế (INN).

- (2) Ví dụ như tóm tắt các kết quả bằng văn bản, sự khác nhau giữa các loài, giống, sự lệ thuộc thuốc hoặc các nhận xét đặc biệt khác.
- (3) Dùng một cột riêng cho từng nghiên cứu. Để so sánh, có thể đưa vào các thông tin đại diện ở người cho liều tối đa khuyến cáo. Có thể kết hợp với bảng dữ liệu hấp thu nếu thích hợp.
- (4) Có thể thêm vào các đường thải trừ khác (ví dụ như đường mật, đường hô hấp) nếu có tiến hành khảo sát.

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.2.2.14. Dược động học: Sự thải trừ qua mật

Tên chất thử:

[Nếu có dữ liệu, có thể lập bảng trình bày như mục 2.6.5.13]

2.2.2.15. Dược động học: Tương tác giữa các thuốc**Tên chất thử**

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Số nghiên cứu:

Loại nghiên cứu:

Phương pháp:

Bảng kết quả:

Thông tin bổ sung:

2.2.2.16. Dược động học: Các thông số khác**Tên chất thử:**

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Số nghiên cứu:

Loại nghiên cứu:

Phương pháp:

Bảng kết quả:

Thông tin bổ sung:

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.3.2. Độc tính	Tổng quan				Chất thử: (1)		Vị trí trong hồ sơ		
	<u>Loại nghiên cứu</u>	<u>Loài và chủng súc vật (2)</u>	<u>Cách dùng</u>	<u>Thời gian sử dụng</u>	<u>Liều lượng (mg/kg^a)</u>	<u>Tuân thủ GLP</u>	<u>Phương tiện thử nghiệm</u>	<u>Số nghiên cứu</u>	<u>Tập Trang (3)</u>
Độc tính của liều duy nhất									
Độc tính của liều lặp lại									
Độc tính trên gen									
Khả năng gây ung thư									
Độc tính trên sự sinh sản và phát triển									
Sự dung nạp tại chỗ									
Các nghiên cứu độc tính khác									

Ghi chú:

(1) Tên chung quốc tế (INN).

(2) Sử dụng 1 dòng cho mỗi báo cáo về độc tính, theo thứ tự như trong hồ sơ kỹ thuật chung.

(3) Nêu vị trí của báo cáo kỹ thuật trong hồ sơ kỹ thuật chung.

a- Trừ khi được nêu rõ. Đối với độc tính liều lặp lại, phải gạch chân dưới liều cao nhất không ghi nhận tác dụng có hại (NOAEL).

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.3.3. Động học của độc chất (toxicokinetics)		<u>Tổng quan các nghiên cứu về động học của độc chất</u>			Chất thử: (1)	
<u>Loại nghiên cứu</u>	<u>Hệ thống thử nghiệm</u>	<u>Cách dùng</u>	<u>Liều lượng (mg/kg)</u>	<u>Việc tuân thủ GLP</u>	<u>Số thử nghiệm</u>	<u>Vị trí trong hồ sơ</u> <u>Tập Trang</u>
(2)						(3)

Ghi chú:

- (1) Tên chung quốc tế (INN).
- (2) Nên sử dụng 1 dòng riêng cho mỗi báo cáo về động học của độc chất và trình bày theo trình tự như trong hồ sơ kỹ thuật chung (phần 3, Độc tính).
- (3) Nêu vị trí của báo cáo kỹ thuật trong hồ sơ kỹ thuật chung.

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.3.2.3. Động học của độc chất: **Tổng quan về các dữ liệu động học của độc chất (2)** **Tên chất thử: (1)**

Ghi chú: (1) Tên chung quốc tế (INN).

(2) Cần tóm tắt (1 – 3 trang) các dữ liệu động học của độc chất ở trạng thái ổn định (dạng bảng hoặc hình vẽ) với hình thức trình bày sao cho có thể dễ dàng so sánh giữa các loài, kể cả với người.

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.3.2.4. Độ tinh	<u>Dược chất</u>	Tên chất thử (1)		
<u>Số lô</u>	<u>Độ tinh khiết (%)</u>	Các tạp chất cụ thể	<u>Số nghiên cứu</u>	<u>Loại nghiên cứu</u> (3)
<u>Tiêu chuẩn đề nghị</u> (2)				

Ghi chú

(1) Tên chung quốc tế (INN).

(2) Liệt kê tất cả các lô thuốc sử dụng trong các nghiên cứu độ tinh theo thứ tự thời gian.

(3) Xác định các nghiên cứu độ tinh sử dụng trên từng lô thuốc.

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.3.2.5. Độc tính của liều duy nhất (1)

Cách dùng

Loài/ chủng	Tá dược dẫn / công thức	Liều lượng (mg/kg)	Giống và số lượng súc vật mỗi nhóm	Liều tối đa dung nạp quan sát được (mg/kg)	Ước lượng Liều gây chết (mg/kg)	Các phát hiện đáng lưu ý	Số nghiên cứu
----------------	-------------------------------	-----------------------	---------------------------------------	---	------------------------------------	-----------------------------	------------------

Ghi chú (1) Tất cả các nghiên cứu độc tính liều đơn cần phải được tóm tắt theo thứ tự như trong hồ sơ kỹ thuật chung. Cần sử dụng các chú thích để chỉ ra những đặc tính đặc biệt ví dụ như thời gian dùng thuốc bất thường, tốc độ truyền hoặc tuổi của đối tượng nghiên cứu.

(2) Tên chung quốc tế (INN).

2.3.2.6. Độc tính của liều lặp lại			Các nghiên cứu không cơ bản (1)			Tên chất thử (2)	
Cách dùng							
Loại hoặc chủng súc vật	Tá dược dẫn / công thức	Thời gian dùng thuốc	Liều lượng (mg/kg)	Giống và số lượng súc vật mỗi nhóm	NOAEL ^a (mg/kg)	Các phát hiện đáng lưu ý	Số nghiên cứu

Ghi chú

(1) Tất cả các nghiên cứu độc tính liều lặp lại (bao gồm tất cả các nghiên cứu xác định mức liều gây độc tính) trừ các nghiên cứu đạt GLP theo hướng dẫn ICH M3 Nghiên cứu an toàn tiền lâm sàng đối với việc thực hiện các thử nghiệm lâm sàng dược phẩm ở người (11/1997) nên được tóm tắt theo trình tự như trong hồ sơ kỹ thuật chung. Cần sử dụng các ghi chú để chỉ rõ các đặc tính đặc biệt như độ tuổi bất thường của đối tượng nghiên cứu.

(2) Tên chung quốc tế (INN).

a- Mức liều không ghi nhận tác dụng có hại.

2.3.2.7 (1) Độc tính liều lặp lại (2)

Loài/ chủng súc vật:

Tuổi bắt đầu dùng:

Ngày dùng liều đầu tiên:

Điểm đặc biệt:

NOAEL (mức liều không ghi nhận tác dụng có hại)

Liều hàng ngày (mg/kg)

Số lượng súc vật

Động học của độc chất: AUC ()(4)

Các phát hiện đáng lưu ý

Chết hoặc hấp hối

Trọng lượng cơ thể (%)

Sự tiêu thụ thức ăn (%)

Sự tiêu thụ thức nước (%)

Các quan sát lâm sàng

Soi đáy mắt

Điện tâm đồ

Tên báo cáo:

Thời gian dùng thuốc:

Khoảng cách giữa các liều dùng:

Cách dùng:

Tá dược dẫn/ công thức:

O (chứng)

Đực Cái

(5)

Đực Cái

Tên chất thử: (3)

Số nghiên cứu

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Việc tuân thủ GLP:

Đực Cái

Đực Cái

- Không có phát hiện đáng chú ý +Nhẹ ++Trung bình +++Đáng chú ý (6)

(7) *-p<0,05 **-p<0.01

a- Khi ngưng thuốc. Đối với nhóm chứng, nêu số trung bình của nhóm. Đối với nhóm điều trị, nêu tỷ lệ % khác biệt so với nhóm chứng. ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên tỷ lệ % khác biệt).

2.3.2.7 (1) Độc tính liều lặp lại

Liều hàng ngày (mg/kg)

Số lượng súc vật

Số nghiên cứu (tiếp)

O (chứng)

Đực CáiĐực CáiĐực CáiĐực Cái

Chỉ số huyết học

Chỉ số sinh hoá huyết thanh

Phân tích nước tiểu

Trọng lượng các cơ quan^a (%)

Bệnh học đại thể

Mô bệnh học

Các kiểm tra bổ sung

Đánh giá sau khi dùng thuốc:

Số lượng được đánh giá

(8) (9)

- Các phát hiện đáng chú ý

(7) *-p<0,05 **-p<0,01

^a- Cả trọng lượng tuyệt đối và tương đối khác biệt so với nhóm chứng theo hướng dẫn. Số lượng cho thấy sự khác biệt % đối với trọng lượng tuyệt đối của cơ quan.

Chú thích cho Bảng 2.6.7.7.

- (1) Các bảng cần được đánh thứ tự liên tiếp nhau (ví dụ: 2.6.7.7A, 2.6.7.7.B, 2.6.7.7C).
- (2) Cần lập 1 bảng cho mỗi nghiên cứu độc tính liều lặp lại như hướng dẫn ICH: M3 Nghiên cứu An toàn tiền lâm sàng để thực hiện các nghiên cứu lâm sàng trên người đối với dược phẩm (11/1997), cũng như bất kỳ nghiên cứu độc tính nào khác có thể được xem là cơ bản.
- (3) Tên chung quốc tế (INN).
- (4) Các chỉ số AUC, C_{max}, C_{ss} ở trạng thái ổn định hoặc các thông tin về động học của độc chất khác hỗ trợ cho nghiên cứu. Nếu là các thông số từ một nghiên cứu riêng biệt, thì cần nêu số nghiên cứu ở phần chú thích.
- (5) **Chỉ trình này những phát hiện đáng chú ý.** Nếu những chỉ số bổ sung (ngoài các chỉ số nêu trong mẫu) cho thấy những thay đổi đáng chú ý, thì cần đưa thêm vào trong bảng. Nói chung, có thể nêu các số liệu thu được khi kết thúc liều dùng; tuy nhiên, nếu có những phát hiện đáng chú ý ở những thời điểm sớm hơn, thì cũng phải đưa vào. Khi cần nên sử dụng các chú thích để cung cấp những thông tin bổ sung về thử nghiệm hoặc kết quả.
- (6) Hoặc cách đánh giá khác nếu thích hợp.
- (7) Cần chỉ ra phương pháp phân tích thống kê.
- (8) Cần liệt kê tất cả các thông số cho thấy những thay đổi liên quan đến thuốc. Phần này nên xoá đi nếu nghiên cứu không bao gồm việc đánh giá sau khi dùng thuốc.
- (9) Nếu thích hợp, cần trình bày riêng biệt các thông tin về những súc vật được giải phẫu tử thi sớm.

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.3.2.8. (1) Độc tính trên gen: in vitro

Tên báo cáo:

Tên chất thử (2)

Thử nghiệm cảm ứng đối với:	Số các định lượng độc lập	Số nghiên cứu:
Chủng :	Số môi trường nuôi cấy tái tạo	Vị trí trong hồ sơ: Trang Tập
Hệ thống chuyển hoá:	Số tế bào được phân tích/môi trường	
Tá dược dẫn: Cho chất thử:	Cho chất đối chứng có hoạt tính:	Việc tuân thủ GLP:
Điều trị:		Ngày điều trị:
Tác dụng độc trên tế bào:		
Tác dụng độc trên gen:		

Kích hoạt chuyển hoá	Chất thử nghiệm	Nồng độ hoặc mức độ liều lượng (3)

Không kích hoạt		(4)
Kích hoạt		

Ghi chú: (1) Các bảng cần phải đánh số thứ tự liên tục (ví dụ như 2.6.7.8A, 2.6.7.8B). Kết quả định lượng tái tạo phải được trình bày ở các trang tiếp theo.

(2) Tên chung quốc tế (INN).

(3) Phải có đơn vị đo lường.

(4) Nếu quan sát thấy sự kết tủa, cần nêu trong phần chú thích.

(5) Nêu phương pháp phân tích thống kê.

(5)*- $p < 0,05$

** - $p < 0,01$

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.3.2.9. (1) Độc tính trên gen: in vivo

Thử nghiệm gây cảm ứng trên:

Loài/Chủng:

Tuổi:

Các tế bào được đánh giá:

Số lượng tế bào được phân tích/ súc vật:

Các điểm đặc biệt:

Độc tính hoặc tác dụng độc với tế bào:

Các tác dụng độc trên gen:

Các biểu hiện phơi nhiễm:

Tên báo cáo:

Quy trình điều trị:

Thời gian lấy mẫu:

Cách dùng:

Tá dược dẫn/công thức

Tên chất thử (2)

Số nghiên cứu

Vị trí trong hồ sơ: Trang Tập

Sự tuân thủ GLP:

Ngày sử dụng thuốc:

Chất thử nghiệm	Liều dùng (mg/kg)	Số các súc vật	_____	_____	_____	_____	_____
-----------------	-------------------	----------------	-------	-------	-------	-------	-------

Ghi chú: (1) Các bảng cần phải đánh số thứ tự liên tục (ví dụ như 2.6.7.9A, 2.6.7.9B).

(2) Tên chung quốc tế (INN).

(3) Nêu phương pháp phân tích thống kê.

(3)*- $p < 0,05$

** - $p < 0,01$

*Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng***2.3.2.10. (1) Khả năng gây ung thư**

Loài/Chủng:
 Tuổi bắt đầu dùng:
 Ngày dùng liều đầu tiên:

Tên báo cáo:

Thời gian dùng thuốc:
 Khoảng cách giữa các liều:
 Cách dùng:
 Tá dược dẫn/công thức:

Tên chất thử (2)

Số nghiên cứu
 Vị trí trong hồ sơ: Trang Tập
 Sự tuân thủ GLP:

Cơ sở để lựa chọn liều cao: (3)

Điểm đặc biệt:

Liều hàng ngày (mg/kg)

Giống súc vật

Động học của độc chất: AUC()(4)

Số lượng súc vật:

Khi bắt đầu

Chết/hấp hối

Số lượng chết khi kết thúc:

Tỷ lệ sống còn

Trọng lượng cơ thể (%^a)

Sự tiêu thụ thức ăn (%^a)

Sự tiêu thụ nước (%^a)

0 (chứng)

Đục

Cái

Đục

Cái

Đục

Cái

Đục

Cái

(5)

(5)

(5)

(6): * -p<0,05 ** -p<0,01

a- Tại thời điểm 6 tháng. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm điều trị, nêu tỷ lệ % khác biệt so với nhóm chứng. ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên tỷ lệ % khác biệt).

(còn tiếp)

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

Số nghiên cứu (tiếp)**2.3.2.10. (1) Khả năng gây ung thư**

	<u>(chứng)</u>		<u>0 (chứng)</u>		<u>Đục</u>		<u>Cái</u>		<u>Đục</u>		<u>Cái</u>	
Liều hàng ngày (mg/kg)	<u>Đục</u>	<u>Cái</u>	<u>Đục</u>	<u>Cái</u>	<u>Đục</u>	<u>Cái</u>	<u>Đục</u>	<u>Cái</u>	<u>Đục</u>	<u>Cái</u>	<u>Đục</u>	<u>Cái</u>
Số lượng súc vật được đánh giá:												
Số lượng súc vật có sang thương tân sinh:												
Những phát hiện đáng chú ý:												
Bệnh lý học đại thể												
Mô bệnh học – không phải sang thương tân sinh												

* -p<0,05

** -p<0,01

a- Tại thời điểm 6 tháng. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình. Đối với nhóm điều trị, nêu tỷ lệ % khác biệt so với nhóm chứng. ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên tỷ lệ % khác biệt).

Chú thích Bảng 2.6.7.10

- (1) *Bảng phải được đánh số thứ tự liên tục (ví dụ 2.6.7.10A, 2.6.7.10B). Lập một bảng cho mỗi nghiên cứu về khả năng gây ung thư.*
- (2) *Tên chung quốc tế (INN).*
- (3) *Lấy từ Hướng dẫn ICH: Lựa chọn Liều SIC cho các nghiên cứu về khả năng gây ung thư của dược phẩm (3/1995).*
- (4) *Các chỉ số AUC, C_{max}, C_{ss} ở trạng thái ổn định, hoặc các thông tin động học của độc chất khác hỗ trợ cho nghiên cứu. Nếu thông tin được lấy từ một nghiên cứu riêng biệt, thì cần nêu số báo cáo ở phần chú thích.*
- (5) *Nếu những chỉ số bổ sung cho thấy những thay đổi đáng chú ý liên quan đến thuốc, thì cần đưa thêm chúng vào trong bảng. Khi cần nên sử dụng các chú thích để cung cấp những thông tin bổ sung về thử nghiệm hoặc kết quả.*
- (6) *Cần chỉ ra phương pháp phân tích thống kê.*
- (7) *Cần liệt kê các tổn thương liên quan đến thuốc trước. Sau đó những thương tổn khác cần được liệt kê theo cơ quan/ mô xếp theo thứ tự bảng chữ cái.*

2.3.2.11. Độc tính trên sự sinh sản và phát triển**Các nghiên cứu không cơ bản (1)****Chất thử nghiệm (2)**

Loài/chủng	Cách dùng		Liều lượng (mg/kg)	Số lượng súc vật ở mỗi nhóm	Các phát hiện đáng chú ý	Số nghiên cứu
	Tá dược dẫn/ công thức	Thời gian dùng thuốc				

Ghi chú:

(1) Tóm tắt tất cả các nghiên cứu về độc tính trên sự sinh sản (bao gồm tất cả các nghiên cứu phát hiện khoảng liều lượng thích hợp) ngoại trừ các nghiên cứu thực hiện theo GLP theo M3 Các nghiên cứu an toàn tiền lâm sàng để tiến hành Thử nghiệm lâm sàng trên người đối với dược phẩm, 11/1997. Tuy nhiên, các nghiên cứu điều tra cần được tóm tắt dưới hình thức chi tiết hơn.

(2) Tên chung quốc tế (INN).

*Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng***2.3.2.12. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển-**

Khả năng sinh sản và phát triển phôi giai đoạn sớm

cho tới sự làm tổ (3)

Thiết kế nghiên cứu:

Loài/chủng: Ngày giao phối:(8)(giống cái)

Tuổi bắt đầu được nghiên cứu:

Ngày dùng liều đầu tiên:

Các đặc điểm đặc biệt:

Mức liều không ghi nhận các tác dụng có hại:

Số lượng con đực ở F0

Số lượng con cái ở F0

Lứa F1

Liều hàng ngày (mg/kg)

Con đực Động học của độc chất: AUC()(4)

Số lượng được đánh giá

Số lượng chết hoặc hấp hối

Các quan sát lâm sàng

Các quan sát qua giải phẫu tử thi

Trọng lượng cơ thể (%^a)

Sự tiêu thụ thức ăn (%^a)

Số ngày trung bình trước khi giao phối

Số con đực được giao phối

Số con đực có khả năng sinh sản

- Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ

(7)* -p<0,05 **-p<0,01

Tên báo cáo:

Thời gian dùng thuốc: Con đực

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Ngày vào phần C:

Cách dùng:

Tá dược dẫn/công thức:

Tên chất thử (2)

Số nghiên cứu:

Việc tuân thủ GLP:

0(nhóm chứng)

++Trung bình

+++ Đáng chú ý

(6)

- a- 4 tuần sau khi bắt đầu liệu dùng. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (chứ không trên % khác biệt). (còn tiếp)

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.3.2.13. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển

Nghiên cứu số: (tiếp theo)

Liều hàng ngày (mg/kg)

0 (nhóm chứng)

Con cái Độ học của độc chất: AUC() (4)

Số lượng được đánh giá
 Số lượng chết hoặc hấp hối
 Các quan sát lâm sàng
 Các quan sát qua giải phẫu tử thi
 Trọng lượng cơ thể trước khi giao phối (%^a)
 Trọng lượng cơ thể thời kỳ mang thai (%^a)
 Sự tiêu thụ thức ăn thời kỳ mang thai (%^a)
 Số chu kỳ động dục trung bình /14 ngày
 Số ngày trung bình trước khi giao phối
 Số lượng con cái có xét nghiệm tinh trùng dương tính
 Số lượng con cái mang thai
 Số lượng sảy thai hoặc sự tiêu thai toàn bộ lứa
 Số lượng thể vàng (hoàng thể) trung bình
 Số lượng phôi làm tổ trung bình
 Tỷ lệ % trung bình mất trước khi làm tổ
 Số lượng thai sống trung bình
 Số lượng tiêu thai trung bình
 Số lượng thai chết
 Tỷ lệ trung bình mất sau khi làm tổ

- Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ ++Trung bình +++Đáng chú ý (6)

(7) * -p<0,05 ** -p<0,01

- a- Vào cuối thời kỳ trước khi giao phối hoặc mang thai. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm được điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Đánh giá ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên % khác biệt).

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

Chú thích cho các bảng 2.6.7.12, 2.6.7.13, và 2.6.7.14

- (1) Nếu có nhiều nghiên cứu cùng loại này, các bảng phải được đánh số thứ tự liên tiếp (ví dụ: 2.6.7.12A, 2.6.7.12B, 2.6.7.13A, 2.6.7.13B).
- (2) Tên chung quốc tế (INN).
- (3) Nếu sử dụng thiết kế nghiên cứu có sửa đổi, thì bảng cũng phải sửa đổi theo.
- (4) Các chỉ số AUC, C_{max} ở trạng thái ổn định, hoặc các thông tin về động học của độc chất khác hỗ trợ cho nghiên cứu. Nếu thông tin đó được lấy từ một nghiên cứu riêng biệt, cần nêu số nghiên cứu ở phần chú thích
- (5) **MẪU NÀY NÊU NHỮNG CÁCH TRÌNH BÀY KẾT QUẢ CÓ THỂ CÓ. VIỆC TRÌNH BÀY CÁC DỮ LIỆU CẦN PHẢI LINH HOẠT VÀ PHÙ HỢP VỚI PHÉP PHÂN TÍCH THỐNG KÊ VÀ THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU TỐI ƯU.** Nếu còn có các chỉ số khác cho thấy những thay đổi liên quan đến thuốc, thì các chỉ số này phải được trình bày trong bảng. Nên sử dụng các chú thích khi cần để cung cấp thêm thông tin về các thử nghiệm hoặc kết quả.
- (6) Hoặc có thể dùng các phép đo lường khác.
- (7) Cần nêu phương pháp phân tích thống kê.
- (8) Cần nêu ngày giao phối (ví dụ Ngày 0 hoặc Ngày 1).

2.3.2.13. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển
Tác động trên sự phát triển bào thai (3)

Thiết kế nghiên cứu:

Loài/chủng:

Tuổi bắt đầu được nghiên cứu:

Ngày dùng liều đầu tiên:

Mức không ghi nhận tác dụng có hại (NOAEL):

Con cái F0

Lứa F1

Liều hàng ngày (mg/kg)

Động vật mẹ Động học của độc chất: AUC()(4)

Số lượng có thai

Số lượng chết hoặc hấp hối

Số lượng sảy thai hoặc tiêu thai cả lứa

Các quan sát lâm sàng

Các quan sát qua giải phẫu tử thi

Trọng lượng cơ thể (%^a)

Sự tiêu thụ thức ăn (%^a)

Số lượng hoàng thể trung bình

Số lượng làm tổ trung bình

Tỷ lệ % mất trước làm tổ

- Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ

(7) * -p<0,05

** -p<0,01

Tên báo cáo:

Thời gian dùng
thuốc:

Ngày giao phối: (8)

Ngày vào phần C

Cách dùng

Tá được dẫn/công
thức

Tên chất thử: (2)

Số nghiên cứu:

Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang

Sự tuân thủ GLP

0(nhóm chứng)

(5)

+++Đáng chú ý
day)= Thai kỳ

(6) G (Gestation

++Trung bình

a- Vào cuối thời kỳ dùng thuốc. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm được điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Đánh giá ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên % khác biệt). (còn tiếp)

2.3.2.13. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển**Liều hàng ngày (mg/kg)****Các lứa đẻ**

Số lứa đẻ được đánh giá

Số bào thai sống sót

Trung bình số lứa bị tiêu thai

Số lượng lứa đẻ có thai chết

Tỷ lệ % mất sau khi làm tổ

Trọng lượng bào thai trung bình (g)

Tỷ lệ giới tính của bào thai

Các bất thường của bào thai

Bất thường bên ngoài đại thể

Bất thường về nội tạng

Bất thường về xương

Tổng số bào thai (lứa đẻ) bị ảnh hưởng

Số nghiên cứu: (tiếp theo)**0 (nhóm chứng)**

- Không có phát hiện đáng chú ý

*-p<0,05

**-p<0,01

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.3.2.14. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển	Tên báo cáo:	Tên chất thử (2)
Các tác dụng trên sự phát triển trước và sau sinh, bao gồm cả chức năng làm mẹ (3)		
Thiết kế nghiên cứu:	Thời gian dùng thuốc:	Số nghiên cứu:
	Ngày giao phối: (8)	
Loài/ chủng:	Cách dùng:	Vị trí trong hồ sơ: Tập Trang
Tuổi lúc bắt đầu nghiên cứu:	Tá dược dẫn/công thức:	
Ngày dùng thuốc đầu tiên:	Số lứa đẻ bị loại/ không bị loại:	Việc tuân thủ GLP:
Mức liều không ghi nhận tác dụng có hại (NOAEL):		
Con cái thế hệ F0:		
Con đực thế hệ F1:		
Con cái thế hệ F1:		
<u>Liều hàng ngày (mg/kg)</u>		<u>0 (nhóm chứng)</u>
<u>Con cái thế hệ F₀</u> :	Động học của độc chất: AUC() (4)	
	Số lượng có thai	
	Số lượng chết hoặc hấp hối	
	Số lượng bị sảy thai hoặc tiêu thai toàn bộ	
	Các quan sát lâm sàng	
	Các quan sát qua giải phẫu tử thi	
	Trọng lượng cơ thể kỳ mang thai (% ^a)	
	Trọng lượng cơ thể kỳ cho con bú (% ^a)	
	Sự tiêu thụ thức ăn kỳ mang thai (% ^a)	
	Sự tiêu thụ thức ăn kỳ cho con bú (% ^a)	
	Thời gian mang thai trung bình (ngày)	
	Sự sinh đẻ bất thường	
- Không có phát hiện đáng chú ý	+ Nhẹ	++Trung bình
		+++Đáng kể
(7) * -p<0,05	** -p<0,01	(6)

a- Vào cuối thời kỳ mang thai hoặc cho con bú. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm được điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Đánh giá ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên % khác biệt). (còn tiếp)

*Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng***2.3.2.14. (1) Độ tính trên sự sinh sản và phát triển**

Liều hàng ngày (mg/kg)

Lứa đẻ thể hệ F1
(trước cai sữa)

Số lứa đẻ được đánh giá

Số làm tổ trung bình

Số lượng con trung bình/lứa đẻ

Số lượng trung bình con sống lúc sinh/lứa đẻ

Số lượng lứa đẻ có con chết

Số con sống sót sau sinh đến ngày thứ 4

Số con sống sót sau sinh đến khi cai sữa

Số lứa đẻ mất hoàn toàn

Sự thay đổi trọng lượng con ^a (g)

Tỷ lệ giới tính trong số các con

Các dấu hiệu lâm sàng của các con

Các quan sát qua giải phẫu tử thi các con

Con đẻ thể hệ F1
(sau cai sữa)

Số súc vật được đánh giá sau cai sữa ở mỗi lứa đẻ

Số súc vật chết hoặc hấp hối

Các quan sát lâm sàng

Các quan sát qua giải phẫu tử thi

Sự thay đổi trọng lượng cơ thể ^b (g)Sự tiêu thụ thức ăn (%^c)

Sự tách bao quy đầu

Chức năng cảm giác

Hoạt động vận động

Học hỏi và trí nhớ

Số ngày trung bình trước giao phối

Số con đẻ giao phối

Số con đẻ có khả năng sinh sản

Số nghiên cứu (tiếp theo)

0 (nhóm chứng)

- Không có phát hiện đáng chú ý

+ Nhẹ

++Trung bình

+++Đáng chú ý

(6)

(7) * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

a- Từ lúc sinh đến lúc cai sữa

b- Từ cai sữa đến khi giao phối

c- ở cuối thời kỳ cai sữa: Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm được điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Đánh giá ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên % khác biệt). (còn tiếp)

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.3.2.14. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển

Số nghiên cứu (tiếp theo)

Liều hàng ngày (mg/kg)

0 (nhóm chứng)

Con cái thế hệ F1

Số con cái được đánh giá sau cai sữa

(sau cai sữa)

Số lượng chết hoặc hấp hối

Các quan sát lâm sàng

Các quan sát qua giải phẫu tử thi

Sự thay đổi trọng lượng cơ thể trước khi giao phối^a (g)

Sự thay đổi trọng lượng cơ thể kỳ mang thai (g)

Sự tiêu thụ thức ăn trước khi giao phối (%^b)

Sự tiêu thụ thức ăn kỳ mang thai (%^b)

Tuổi trung bình có dấu hiệu mở âm đạo (ngày)

Chức năng cảm giác

Hoạt động vận động

Học hỏi và trí nhớ

Số ngày trung bình trước khi giao phối

Số con cái có xét nghiệm tinh trùng dương tính

Số lượng con cái có thai

Số lượng hoàng thể trung bình

Số lượng làm tổ trung bình

Tỷ lệ phân trăm trung bình mất trước khi làm tổ

Lúa đẻ thế hệ F2

Số lượng thai sống trung bình trên mỗi lúa đẻ

Số lứa đẻ bị tiêu thai trung bình

Số lứa đẻ có thai chết

Số thai chết

Tỷ lệ phần trăm trung bình mất sau khi làm tổ

Trọng lượng bào thai (g)

Tỷ lệ giới tính thai (% giống đực)

Bào thai bất thường

- Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ ++Trung bình +++Đáng chú ý (6)

(7) * -p<0,05 ** -p<0,01

a- Từ cai sữa đến khi giao phối

b- ở cuối thời kỳ giao phối hoặc mang thai. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm được điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Đánh giá ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên % khác biệt).

Hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN – Các dữ liệu tiền lâm sàng

2.3.2.14. (1) Độc tính trên sự sinh sản và phát triển

Số nghiên cứu (tiếp theo)

Liều hàng ngày (mg/kg)

0 (nhóm chứng)

Con cái thế hệ F1

Số con cái được đánh giá sau cai sữa

(sau cai sữa)

Số súc vật chết hoặc hấp hối

Các quan sát lâm sàng

Các quan sát qua giải phẫu tử thi

Sự thay đổi trọng lượng cơ thể trước khi giao phối (g)

Sự thay đổi trọng lượng cơ thể kỳ mang thai (g)

Sự tiêu thụ thức ăn trước khi giao phối (%^b)Sự tiêu thụ thức ăn kỳ mang thai (%^b)

Tuổi trung bình có dấu hiệu mở âm đạo (ngày)

Chức năng cảm giác

Hoạt động vận động

Học hỏi và trí nhớ

*Lưu ý: có mẫu riêng
cho trường hợp sinh
để tự nhiên*

Lứa đẻ thể hệ F2

Số ngày trung bình trước khi giao phối
 Số con cái có xét nghiệm tinh trùng dương tính
 Số con cái có thai
 Thời gian trung bình của thai kỳ
 Sự sinh đẻ bất thường
 Số lứa đẻ được đánh giá
 Số lượng làm tổ trung bình
 Số con trung bình/mỗi lứa đẻ
 Số con sống khi sinh trung bình mỗi lứa đẻ
 Số con chết khi sinh trung bình mỗi lứa đẻ
 Số con sống sót sau sinh đến ngày thứ 4
 Số con sống sót sau sinh đến khi cai sữa
 Sự thay đổi trọng lượng của con (g) (a)
 Tỷ lệ giới tính trong các con
 Các dấu hiệu lâm sàng của các con
 Các quan sát qua giải phẫu tử thi của các con

- Không có phát hiện đáng chú ý + Nhẹ ++Trung bình +++Đáng chú ý (6)

(7) * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

a- Từ cai sữa đến khi giao phối

b- ở cuối thời kỳ giao phối hoặc mang thai. Đối với nhóm chứng, nêu trị số trung bình của nhóm. Đối với nhóm được điều trị, nêu % khác biệt so với nhóm chứng. Đánh giá ý nghĩa thống kê dựa trên số liệu thực (không dựa trên % khác biệt).

2.3.2.16. Sự dung nạp tại chỗ (1)**Tên chất thử (2)**

<u>Loại/chủng</u>	<u>Cách dùng</u>	<u>Liều lượng (mg/kg)</u>	<u>Giới tính và Số lượng súc vật của mỗi nhóm</u>	<u>Các phát hiện đáng lưu ý</u>	<u>Số nghiên cứu</u>
-------------------	------------------	---------------------------	---	---------------------------------	----------------------

Ghi chú: (1) Tất cả các nghiên cứu về sự dung nạp tại chỗ cần phải được tóm tắt.
 (2) Tên chung quốc tế (INN).

2.3.2.17. Các nghiên cứu độc tính tại chỗ (1)**Tên chất thử (2)**

<u>Loại/chủng</u>	<u>Cách dùng</u>	<u>Thời gian dùng</u>	<u>Liều lượng (mg/kg)</u>	<u>Giới tính và Số lượng súc vật của mỗi nhóm</u>	<u>Các phát hiện đáng lưu ý</u>	<u>Số nghiên cứu</u>
-------------------	------------------	-----------------------	---------------------------	---	---------------------------------	----------------------

Ghi chú: (1) *Tất cả các nghiên cứu về độc tính tại chỗ cần phải được tóm tắt.*
 (2) *Tên chung quốc tế (INN).*