T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

CTD KILAVUZU

IRD-KLVZ-02

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	01/01/2006
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	18/01/2022
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	15/11/2022

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: ilac.ruhsat.@titck.gov.tr İnternet Adresi:
https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

A1:J22A3A1:J23A1:J24									
ÖRNEK									
2.6.3.1 Farmakoloji		**Genel Özet**	**Test Konusu:** Kuritol Sodyum						
					Yeri				
Araştırmanın Tipi	**Test Sistemi**	**Uygulama Yöntemi**	**Testin Yapıldığı Yer**	**Araştırma Numarası**	**Cilt**	Bölüm			
Primer Farmakodinami					1				
Antiviral Aktivite vs.VZV	Embriyonik İnsan Akciğer Fibroblastları	İn vitro	Sponsor	95401	1				
Anti viral aktivite vs.VZV	Klinik izolasyon	İn vitro	Sponsor	95402	1				
Antiviral Aktivite vs. HSV	Embriyonik İnsan Akciğer Fibroblastları	İn vitro	Sponsor	95406	1				
Antiviral Aktivite vs.CMV	Embriyonik İnsan Akciğer Fibroblastları	İn vitro	Sponsor	95408	1				
Antiviral Aktivite vs.VZV	ICR fare	(Gavaj)	Sponsor	95411	1				
Antiviral Aktivite vs.SVV	Afrikalı Yeşil Maymunlar	Nazogastrik Entübasyon	Sponsor	95420					
Sekonder Farmakodinami									
Antimikrobiyal Aktivite	Gram pozitif ve gram negatif bakteri; Mayalar	İn vitro	Sponsor	95602	1				
Farmakolojik Güvenilirlik									
Santral Sinir Sistemi üzerine etkisi [a]	Fareler, sıçanlar, tavşanlar ve kedilerle	Gavaj	Sponsor	95703	2				
Kardiyovasküler Sistem üzerine etkisi	Köpekler	Gavaj i.v.	Sponsor	95706	2				
Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri									
AZT 'nin anti-HIV aktivitesiyle etkileşimler	İnsan T Lenfositleri	İn vitro	Sponsor	95425	2				
a- Rapor GLP Uyum Bildirimini içerir.									

ÖRNEK								
2.6.3.4 Farmakolojik Güvenilirlik					**Test Konusu:** Kuritol Sodyum			
Değerlendirilen Organ sistemleri	**Türler / Soy**	**Uygulama Yöntemi**	**Dozlar [a] mg/kg**	**Cinsiyet ve Grup Başına Sayı**	**Dikkate Değer Bulgular**	**GLP Uyum**	**Araştırma Numarası**	
CNS	CD-1 Fare	Gavaj	0, 10, 50, 250	10E	Heksobarbital anestezinin hafifçe uzatılması (≥10 mg/kg). Aneljezik, antikonvulsif veya kataleptik özellikler gözlenmedi. Koordinasyona, traksiyona veya spontan hareket üzerine etkisi yok.	Evet	92201	
Renal, GI, CNS ve Hemostasi	CD-1 Fare	Gavaj	0, 10, 50, 250	6E	Sodyum ve potasyumun üriner sistemden atılımında hafif artış (≥ 5 mg/kg). GI transit zamanı (karbon tozu), pupiller çap, kan koagülasyon zamanı veya idrar hacmine etkisi yok.	Hayır	92205	
Kardiyovasküler	Melez Köpekler	İntravenöz	0, 3, 10, 30	3E	Dozla bağlantılı olarak kan basıncında geçici düşme, kalp hızı ve solunum hızında artma olur (tüm dozlarda). 30 mg/kg 'da minör ECG değişimleri. Kardiyak verim, atış hacmi veya total periferal direnç üzerine etkisi yoktur.	Evet	92210	
a- Aksi belirtilmedikçe tek doz								

ÖRNEK									
					Test Konusu: Kuritol Sodyum				
2.6.5.1 Farmakokinetik		**Genel Özet**							
					Yeri				
Araştırmanın Tipi	**Test Sistemi**	**Uygulama Yöntemi**	**Testin Yapıldığı Yer**	**Araştırma Numarası**	**Cilt**	**Bölüm**			
Emilim									
Emilim ve Atılım	Sıçanlar	Gavaj, i.v.	Sponsor	93302					
Emilim ve Atılım	Köpekler	Gavaj, i.v.	Sponsor	93304	1				
Emilim ve Atılım	Maymunlar	Gavaj, i.v.	Sponsor	93306	1				
Dağılım									
Tek-doz doku dağılımı	Sıçanlar	Gavaj	Sponsor	93307	1				
Tekrarlanan- doz doku dağılımı	Sıçanlar	Gavaj	Sponsor	93308	1				
Plazma proteinlerine bağlanma	Fareler, sıçanlar, köpekler, maymunlar	İn vitro	Sponsor	93311	1				
Plazma proteinlerine bağlanma	İnsanlar, sıçanlar, köpekler	Tabletler / gavaj / Kapsüller	Sponsor	93312	1				
Metobolizma									
Kan, idrar ve feçesdeki metabolitler	Sıçanlar	Gavaj	Sponsor	93402	1				
Kan, idrar ve feçesdeki metabolitler	Köpekler	Gavaj	Sponsor	93407	1				
Atılım									
Emilim ve Atılım	Sıçanlar	Gavaj, i.v.	Sponsor	93302	1				
Emilim ve Atılım	Köpekler	Gavaj, i.v.	Sponsor	93304	1				
Emilim ve Atılım	Maymunlar	Gavaj, i.v.	Sponsor	93306	1				
Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri									
AZT ile Etkileşim [a]	Sıçanlar	Gavaj	Sponsor	94051	1				
a- Rapor GLP Uyum Bildirimini içerir.									

ÖRNEK

2.6.5.3. Farmakokinetik : Tek Doz Sonrası Emilim

Test Konusu : Kuritol Sodyum

CTD 'deki Yeri : Cilt 1, Bölüm

Araştırma Numarası : 95104

Türler	**Fare**	**Sıçan**	**Köpek**	**Maymun**	**İnsan**
Cinsiyet (E/D) / Hayvan Sayısı	4E	3E	4D	2E	6E
Besleme Şartları	Tok	Aç	Aç	Tok	Aç
Taşıyıcı / Formülasyon	Süspansiyon	Süspansiyon	Kapsül	Süspansiyon	Tablet
	%10 akasya	%10 akasya		%10 akasya	
Uygulama Yöntemi	Gavaj	Gavaj	Kapsül	Gavaj	Oral
Doz (mg/kg)	15	8	5	5	4 mg
Numune (örn. Tam kan, plazma, serum)	Plazma	Plazma	Plazma	Plazma	Plazma
Analit	TRA[a]	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
Analiz Yöntemi	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
FK Parametreleri					
Tmax (saat)	4.0	1.0	3.3	1.0	6.8
Cmax (ng/ml veya ng-eq/ml)	2,26	609	172	72	38391,00
AUC (ng veya ng-eq x saat/ml)	15,201	2,579	1,923	582	135
(Zaman ölçümü -Saat)	(0-72)	(0-24)	(0.5-48)	(0-12)	(0-24)
T 1/2 (Saat)	10.6	3.3	9.2	3.2	30.9
(Zaman Ölçümü-Saat)	(7-48)	(1-24)	(24-96)	(1-12)	(24-120)

Ek Bilgi :

Oral tek doz farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda iyi emildi.

Sıçanlara tek doz verildikten 30 dakika sonra, portal ven veya inferiör vena cava'daki bileşiğin konsantrasyon tayini çalışmasında, bileşiğin konsantrasyonu portal sirkülasyonda, sistemik sirkülasyona kıyasla yaklaşık 15 kat daha yüksek bulundu.
Bu sonuç sıçanda bileşiğin yaygın şekilde metabolize olduğunu ve/veya safra salgısına büyük ölçüde karıştığını gösterdi.

a) Total Radyoaktivite, ^{14}C

ÖRNEK **FORMAT A**

Test Konusu : Kuritol Sodyum

2.6.5.5. Farmakokinetik : Organ Dağılımı

CTD 'deki Yeri : Cilt 21, Bölüm

Araştırma Numarası : 95207

Türler : Sıçan

Cinsiyet (E/D)/ Hayvan Sayısı : 3E/ her bir zaman noktası

Beslenme şartları : Aç

Taşıyıcı / Formülasyon : Solüsyon / Su

Uygulama Yöntemi : Oral Gavaj

Doz (mg/kg) : 10

Radyonüklit : ^{14}C

Spesifik Aktivite : 2 x 10^5 Bq /mg

Numune Alım Zamanı : 0.25, 0.5, 2, 6, 24, 96 ve 192 saat

	Konsantrasyon (mcg/ml)					
Dokular/Organlar	**0,25**	**0,5**	**2**	**6**	**24**	$t_{1/2}$
Kan	9.2	3.7	1.8	0.9	0.1	
Plasma	16.5	7.1	3.2	1.6	0.2	
Beyin	0.3	0.3	0.2	0.1	nd	
Akciğer	9.6	14.1	7.3	2.9	0.1	
Karaciğer	73	54.5	19.9	12.4	3.2	
Böbrek	9.6	13.2	4.9	3.8	0.6	
Testis	0.3	0.5	0.6	0.5	0.1	
Kas	1	1.2	0.8	0.3	nd	

Ek Bilgi :

Kalp, timus, adrenal, dalak, mide, bağırsak, ……incelendi, ancak gösterilmedi.

nd : Saptanmadı

ÖRNEK **Farklı Format B**

2.6.5.5. Farmakokinetik : Organ Dağılımı

Test Konusu : Kuritol Sodyum

CTD' deki Yeri : Cilt 21, Bölüm

Araştırma Numarası : 95207

Türler : Sıçan

Cinsiyet (E/D)/ Hayvan Sayısı : 3E / her bir zaman noktası

Beslenme şartları : Tok

Taşıyıcı / Formülasyon : Solüsyon / Tuz

Uygulama Yöntemi : İntravenöz

Doz (mg/kg) : 1

Radyonüklit : İşaretlenmemiş Bileşik

Spesifik Aktivite : -

Analit / Analiz Yöntemi : Değişikliğe uğramamış bileşik (mcg/ml)/ HPLC

Numune Alım Zamanı : 10 dak., 1, 4, 8, 24, 48, 96 ve 168 saat

	C_{1saat}		Son Zaman Noktası				
Dokular / Organlar	**Kons.**	**T/P[1)]**	**Kons.**	**T/P[1)]**	**Zaman**	**AUC**	$t_{1/2}$
Kalp	1.4	0.08	0.44	22	48	57.3	37.3
Karaciğer	4.5	6	1.85	92.5	48	290	51.7
Böbrek	2.8	0.2	1.07	53.5	48	126	36.3
Dalak	6.5	8.6	3.5	175	48	410	46.9

Ek Bilgi :

[1)] [Doku] / [Plazma]

ÖRNEK								
2.6.5.6. Farmakokinetik : Proteine Bağlanma					**Test Konusu :** Kuritol Sodyum			
Arştırma Sistemi : İn vitro								
Hedef , Test Sistemi ve method : Plazma, Ultrafiltrasyon								
				CTD' deki Yeri				
Türler	**Test Edilen Konsantrasyon**	**% Bağlanma**	**Araştırma No**	**Cilt**	**Bölüm**			
Sıçan	1-100 uM	82.1-85.4	95301	21				
Köpek	1-100 uM	83.5-88.2	95301	21				
İnsan	1-100 uM	75.2-79.4	96-103-03	45				
Ek Bilgi :								

ÖRNEK								
2.6.5.7. Farmakokinetik : Hamile veya Emziren Hayvanlardaki Araştırmalar						**Test Konusu :** Kuritol Sodyum		
						CTD' deki Yeri : Cilt 22, Bölüm		
						Araştırma Numarası : 95702		
Plasental Transfer								
Türler : Sıçan								
Gestasyon günü / Hayvanların sayısı : 14 ve 19 günlük gestasyon / Her bir zaman noktasında 3 hayvan								
Taşıyıcı / Formülasyon : Solüsyon / su								
Uygulama Yöntemi : Oral Gavaj								
Doz (mg/kg) : 5								
Analit : Total Radyoaktivite, ^{14}C								
Analiz Yöntemi : LSC								
Zaman (saat)		14 gün/30 dak.	14 gün/24 saat	19 gün/30 dak.	19 gün/24 saat			
Konsantrasyon / Miktar (% doz olarak)								
Maternal Plazma		12.4	0.32	13.9	0.32			
Plasenta		3.8	0.14	3.3	0.32			
Amniyotik Sıvı		0.07	0.04	0.04	0.13			
Tam Fetüs		0.54	0.03	0.39	0.1			
Ek Bilgi :								
Maternal kan, karaciğer, böbrek, yumurtalık, uterus da incelendi, ancak gösterilmedi.								

Süte Atılım					**CTD' deki Yeri :** Cilt 22 Bölüm			
Türler : Sıçan					**Araştırma Numarası :** 95703			
Emzirme günü / Hayvan sayısı : gün 7/3								
Besleme Koşulları : Tok								
Taşıyıcı/Formülasyon : Solüsyon /su								
Uygulama Yöntemi : Oral Gavaj								
Doz (mg/kg) : 5								
Analit : Total Radyoaktivite, ^{14}C								
Analiz Yöntemi : LSC								
Zaman (saat)	**1**	**2**	**4**	**6**	**8**	**24**		
Konsantrasyon								
Süt:	0.6	0.8	1	1.1	1.3	0.4		
Plazma:	1.5	1.4	1.2	0.8	0.6	0.1		
Süt/Plazma:	0.4	0.57	0.83	1.4	2.2	4		
Yeni Doğanlar:								
Ek Bilgi :								

ÖRNEK

2.6.5.9. Farmakokinetik : *İn Vivo* Metabolizma — **Test Konusu :** Kuritol Sodyum

Cinsiyet (E / D) / Hayvan Sayısı — **Sıçanlar: 4E** — **Köpekler: 3D** — **İnsanlar : 8E**

Besleme koşulları : Tok

Taşıyıcı / Formülasyon : — **Sıçanlar :** Solüsyon / Su — **Köpekler :** Kapsüller — **İnsanlar :** 75 mg'lık tabletler

Uygulama Yöntemi : — **Sıçanlar :** Gavaj* — **Köpekler :** Oral kapsül* — **İnsanlar :** Oral Tablet

Doz (mg/kg) : — **Sıçanlar :** 5 mg/kg — **Köpekler :** 5 mg/kg — **İnsanlar :** 75 mg

Radyonüklid : ^{14}C

Spesifik Aktivite : $2x10^5$ Bq/mg

				Örnekteki Bileşik Yüzdesi			OTD' deki Yeri	
Türler	**Numune**	**Numune Alım Zamanı veya Periyodu**	**Numunedeki Doz Yüzdesi**	**Ebeveyn**	**E1**	**E2**	**Araştırma No**	**Cilt**
Sıçanlar	Plazma	0.5 saat	_	87.2	6.1	3.4	95076	26
	İdrar	0-24 saat	2.1	0.6	n.d.	0.2		
	Safra	0-4 saat	28	15.5	7.2	5.1		
	Feçes	_	_	_	_	_		
Köpekler	Plazma	0.5 saat	_	92.8	n.d.	7.2	95082	26
	İdrar	0-24 saat	6.6	6.4	n.d.	n.d.		
	Safra	0-4 saat	32	28.5	2.8	n.d.		
	Feçes	_	_	_	_	_		
İnsanlar	Plazma	1 saat	_	87.5	eser	12.5	CD-102	42
	İdrar	0-24 saat	5.5	2.4	2.9	n.d.		
	Safra	_	_	_	_	_		
	Feçes	_	_	_	_	_		

Ek Bilgi :

* - Safranın toplanabilmesi için intraduodenal uygulama

n.d. - Saptanmadı

ÖRNEK

2.6.5.13 Farmakokinetik : Atılım — **Test Konusu :** Kuritol Sodyum

Türler	**Sıçan**			**Sıçan**			**Köpek**			**Köpek**		
Cinsiyet (E/D) / Hayvan Sayısı	4E			4E			3E			3E		
Besleme Koşulları	aç			aç			aç			aç		
Taşıyıcı / Formülasyon	Solüsyon			Solüsyon			Kapsül			Solüsyon		
	Su			Tuz						Tuz		
Uygulama Yöntemi	Oral			İntravenöz			Oral			İntravenöz		
Doz (mg/kg)	10			5			10			5		
Analit	TRA[a]			TRA[a]			TRA[a]			TRA[a]		
Analiz Yöntemi	LSC			LSC			LSC			LSC		
Atılım Yolu	**İdrar**	**Feces**	**Total**	**İdrar**	**Feces**	**Total**	**İdrar**	**Feces**	**Total**	**İdrar**	**Feces**	**Total**
Zaman												
0 - 24 saat	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0 - 48 saat	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0 - 72 saat	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0 - 96 saat	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102
Araştırma Numarası	95102						95156					
CTD' deki Yeri	Cilt 20, Bölüm						Cilt 20, Bölüm					

Ek Bilgi :

a- Total Radyoaktivite; iyileşme oranı, ^{14}C

ÖRNEK

2.6.5.14 Farmakokinetik : Safraya Atılım — **Test Konusu :** Kuritol Sodyum

Türler	**Sıçan**			**Sıçan**		
Cinsiyet (E/D) / Hayvan Sayısı	4E			4E		
Besleme Koşulları	aç			aç		
Taşıyıcı / Formülasyon	Solüsyon			Solüsyon		
	Su			Tuz		
Uygulama Yöntemi	Oral			İntravenöz		
Doz (mg/kg)	10			5		
Analit	TRA[a]			TRA[a]		
Analiz Yöntemi	LSC			LSC		
Atılım Yolu	**Safra**	**İdrar**	**Total**	**Safra**	**İdrar**	**Total**
Zaman						
0 - 2 saat	37	-	37	75	-	75
0 - 4 saat	50	-	50	82	-	82
0 - 8 saat	62	-	62	86	-	86
0 - 24 saat	79	9	86	87	11	98
0 - 48 saat	83	10	93	88	11	99

Araştırma Numarası :95106

CTD' deki Yeri : Cilt 20, Bölüm

a- Total Radyoaktivite; iyileşme oranı, ^{14}C

ÖRNEK

2. 6. 7.1 Toksikoloji

Genel Özet

Test Konusu : Kuritol Sodyum

Araştırmanın Tipi	Türler ve Soy	Uygulama Yöntemi	Doz Uygulama Süresi	Dozlar (mg/kg[a])	GLP Uyumu	Testin Yapıldığı Yer	Araştırma Numarası	Yer Cilt Bölüm
Tek - Doz Toksisitesi	CD -1 Fareler	Gavaj	_	0, 1000, 2000, 5000	Evet	Sponsor	96046	1
		İntravenöz	_	0, 100, 250, 500	Evet	SAK	96047	1
	Wistar Sıçanlar	Gavaj	_	0, 1000, 2000, 5000	Evet	Sponsor	96050	1
		İntravenöz	_	0, 100, 250, 500	Evet	SAK	96051	1
Tekrarlanan -Doz Toksisitesi	CD -1 Fareler	Diyet	3 ay	0, 62.5, 250, 1000, 4000, 7000	Evet	SAK	94018	2
	Wistar Sıçanlar	Diyet	2 hafta	0, 1000, 2000, 4000	Hayır	Sponsor	94019	3
		Gavaj	2 hafta	0, 500, 1000, 2000	Hayır	Sponsor	94007	3
		Gavaj	3 ay	0, 200, 600, 1800	Evet	Sponsor	94214	4
		Gavaj	6 ay	0, 100, 300, 900	Evet	Sponsor	95001	5
	Beagle Köpekler	Kapsüller	1 ay	0, 10, 40, 100	Evet	Sponsor	94020	6
		Kapsüller	9 ay	0, 5, 20, 50	Evet	Sponsor	96041	7
	Cynomolgus Maymunları	Gavaj	5 gün	0, 500, 1000	Hayır	SAK	94008	8
Genotoksisite	S.typhimurium ve E.Coli	İn Vitro	_	0, 500, 1000, 2500, ve/veya 5000 mcg/plate	Evet	Sponsor	96718	9
	İnsan lenfositleri	İn Vitro	_	0, 2.5, 5, 10, 20 ve 40 mcg /ml	Evet	SAK	97634	9
	Wistar Sıçanlar	Gavaj	3 gün	0, 1000, 2000,	Evet	Sponsor	96037	9

a- Aksi belirtilmedikçe. Tek Doz Toksisite ve Tekrar Doz Toksisite için, en yüksek NOAEL (Advers etki gözlenmeme düzeyi) vurgulandı.

SAK: Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu

(Devam Ediyor)

ÖRNEK

2. 6.7.1 Toksikoloji — **Genel Özet (Devam)** — **Test Konusu :** Kuritol Sodyum

Araştırmanın Tipi	Türler ve Soy	Uygulama Yöntemi	Doz Uygulama Süresi	Dozlar (mg/kg)	GLP Uyumu	Testin Yapıldığı Yer	Araştırma Numarası	Yer Cilt Bölüm
Karsinojenisite	CD - 1 Fareler	Diyet	21 ay	0, 0, 25, 100, 400	Evet	SAK	95012	10
	Wistar Sıçanlar	Gavaj	24 ay	0, 0, 25, 100,400	Evet	Sponsor	95013	12
Üreme Toksisitesi	Wistar Sıçanlar	Gavaj	a	0, 5, 30, 180	Evet	SAK	96208	14
	Wistar Sıçanlar	Gavaj	D: G6-G15[b]	0, 10, 100, 1000	Evet	Sponsor	94211	15
	NZW Tavşanları	Gavaj	D: G6-G18[b]	0, 1, 5, 25	Evet	SAK	97028	16
	Wistar Sıçanlar	Gavaj	D: G6-L21[b]	0, 7.5, 75, 750	Evet	Sponsor	95201	17
							95015	
Lokal Tolerans	NZW Tavşanları	Dermal	1 saat	0, 15 mg	hayır	Sponsor		18
Diğer Toksisite Araştırmaları								
Antijenisite	Guinea Domuzları	Subkutan	3 hafta için haftalık	0, 5 mg	Hayır	SAK	97012	18
İmpuriteler	Wistar Sıçanlar	Gavaj	2 hafta	0, 1000, 2000	Evet	Sponsor	97025	18

a) - Erkekler: Çiftleşmeden 4 hafta önce. Dişiler - Gestasyonun 7. günündeki çiftleşmeden 2 hafta önce

b) - G: Gestasyon günü L: Laktasyon günü

ÖRNEK

2.6.7.2 Toksikokinetik

Toksikokinetik Araştırmaların Genel Özeti **Test Konusu:** Kuritol Sodyum

Araştırma Tipi	Test Sistemi	Uygulama Yöntemi	Dozlar (mg/kg)	GLP Uyumu	Araştırma Numarası	Yer: Cilt	Yer: Bölüm
Üç aylık bulgu aralığı araştırması	Fareler	Diyet	62.5, 250, 1000, 4000, 7000	Evet	94018	2	
İki haftalık toksisite araştırması	Sıçanlar	Gavaj	500, 1000, 2000	Hayır	94007	3	
6 aylık toksisite araştırması	Sıçanlar	Gavaj	100, 300, 900	Evet	95001	5	
1 aylık toksisite araştırması	Köpekler	Kapsüller	10, 40, 100	Evet	94020	6	
9 aylık toksisite araştırması	Köpekler	Kapsüller	5, 20, 50	Evet	96041	7	
Karsinojenisite araştırması	Fareler	Diyet	25, 100, 400	Evet	95012	10	
Karsinojenisite araştırması	Sıçanlar	Gavaj	25, 100, 400	Evet	95013	12	
Toksikokinetik araştırma	Tavşanlar	Gavaj	1, 5, 25	Hayır	97231	16	

ÖRNEK

2.6.7.3 Toksikokinetik

Toksikokinetik Verilerin Genel Özeti

Test Konusu : Kuritol Sodyum

Sabit Durum AUC (mcg - saat/ml)

					Dişi		
Günlük Doz	**Fareler[a]**		**Sıçanlar[b]**		**Köpekler[c]**	**Tavşanlar[b]**	**İnsanlar[f]**
(mg/kg)	**E**	**D**	**E**	**D**			
1						9	3
5					3	25	
10					4		
20					10		
25	10	12	6	8		273	
40					10		
50					12		
62.5	35	40					
100	40	48	25[d], 20[e]	27[d], 22[e]	40		
250	120	135					
300			68	72			
400	815	570	90	85			
500			125	120			
900			200	190			
1000	2,103	1,870	250	240			
2000			327	321			
4000	4,975	3,987					
7000	8,241	7,680					

a- Diyette

b- Gavaj yoluyla

c- Kapsüllerde. Erkekler ve dişiler karıştırıldı

d- Altı aylık toksisite araştırması

e-Karsinojenisite araştırması

f- Protokol 147 - 007

ÖRNEK

2.6.7.3 Toksikokinetik | **Toksikokinetik Verilerin Genel Özeti** | **Test Konusu : Kuritol Sodyum**

GRAFİK

İnsanlarda 1, 2.5 ve 5 mg tekrarlanan dozlarda oral uygulandığında, fareler üzerinde yapılan karsinojenisite çalışmaları, sıçanlar üzerinde yapılan 6 aylık toksisite çalışmaları ve köpekler üzerinde yapılan 9 aylık toksisite çalışmalarıyla kıyaslandığında, MM-180801' in sabit durum AUC_{24hr} değerleri bakımından değişiklik gözlenmemiştir.

ÖRNEK							
2.6.7.4 Toksikoloji		**Etkin Madde**				**Test Konusu : Kuritol Sodyum**	
		Spesifik Safsızlıklar[a]					
Seri No	**(%) Saflık**				**Araştırma Numarası**	**Araştırma Tipi**	
		A	**B**	**C**			
ÖNERİLEN SPESİFİKASYON:	≥ 95	≤ 0.1	≤ 0.2	≤ 0.3	-	-	
LN125	98.2	0.1	0.1	0.2	94007	Sıçanlarda iki haftalık oral bulgu aralığı araştırması	
					94008	Maymunlarda 5 günlük oral bulgu aralığı araştırması	
					96718	Ames Testi	
94NA103	99.1	0.2	0.1	0.2	96046	Farelerde tek doz oral araştırma	
					96050	Sıçanlarda tek doz oral araştırma	
					94214	Sıçanlarda üç aylık oral araştırma	
					94020	Köpeklerde bir aylık oral araştırma	
					97634	İn vitro insan lenfositleri deneyi	
95NA215	97.3	0.1	0.3	0.1	96047	Farelerde tek doz intravenöz araştırma	
					96051	Sıçanlarda tek doz intravenöz araştırma	
					96037	Sıçanlarda mikronükleus testi	
					94211	Sıçanlarda embriyofetal gelişim araştırması	
					97028	Tavşanlarda embriyofetal gelişim araştırması	
95NB003	94.6	0.2	0.3	0.4	94019	Sıçanlarda 2 haftalık Palatabilite araştırması	
					97012	Hemsıtrlarda antijenite araştırması	
96NB101	99.0	0.4	0.1	0.0	94018	Farelerde 3 aylık perhiz bulgu aralığı araştırması	
					95001	Sıçanlarda 6 aylık oral araştırma	
					95002	Köpeklerde bir yıllık oral araştırma	
					95012	Farelerde perhizli karsinojenisite araştırması	
					95013	Sıçanlarda oral karsinojenisite araştırması	
					96208	Sıçanlarda fertilite ve erken embriyonik gelişim araştırması	
					95015	Tavşanlarda dermal irritasyon araştırması	
a- Alan yüzdesi							

ÖRNEK							
2.6.7.5 Tek Doz Toksisite						**Test Konusu:** Kuritol Sodyum	
Türler/Soy	**Uygulama Metodu (Taşıyıcı/Formülasyon)**	**Dozlar (mg/kg)**	**Cinsiyet ve Grup Başına Sayı**	**Gözlenen Maksimum Öldürücü Olmayan Doz (mg/kg)**	**Yaklaşık Öldürücü Doz (mg/kg)**	**Dikkate Değer Bulgular**	**Araştırma No**
CD - 1	Gavaj	0,	10E	≥ 5000	> 5000	≥ 2000: Geçici kilo kayıpları	96046
Fareler	(Su)	1000,	10D	≥ 5000			
		2000,					
		5000				5000: Azalan aktivite, konvülsiyonlar, kollaps	
						≥ 250: Kilo kayıpları	
	İntravenöz	0,	10E	250	> 250	500 : 3E ve 2D öldü.	
	(Tuz)	100,	10D	250	< 500		96047
		250,					
		500					
Wistar Sıçanlar	Gavaj	0,	5E	2000	> 2000	≥ 2000: Geçici kilo kayıpları;	96050
	(CMC Süspansiyonu)	1000,	5D	≥ 5000	< 5000	İnaktivite;	
		2000,				Kromorinore	
		5000,				5000: 2 Erkek öldü	
	İntravenöz	0,	5E	250	> 250	≥ 250: Erkeklerde kilo kayıpları	96051
	(% 5 Dekstroz)	100,	5D	≥ 500	< 500	500: 3 Erkek öldü.	
		250,					
		500					

ÖRNEK

2.6.7.6 Tekrar Doz Toksisitesi — **Yönlendirici Olmayan Araştırmalar** — **Test Konusu:** Kuritol Sodyum

Türler/Soy	Uygulama Metodu (Taşıyıcı/Formülasyon)	Doz Uygulama Süresi	Dozlar (mg/kg)	Cinsiyet ve Grup Başına Sayı	NOAEL[a] (mg/kg)	Dikkate Değer Bulgular	Araştırma No
CD - 1 Fareler	Diyet	3 ay	0, 62.5, 250, 1000, 4000 ve 7000	10E, 10D	E: 4000 D: 1000	≥ 4000: Daha düşük vücut ağırlıkları; bazı farelerde gastrik erozyonlar/ülserler	94018
						7000: 4E ve 6D öldü/ölüm haliydeyken uyutuldu	
						Daha düşük vücut ağırlıkları; karaciğerde tek hücre nekrozu	
Wistar Sıçanlar	Diyet	2 hafta	0, 1000, 2000 ve 4000	5E, 5D	1000	≥ 2000 Daha düşük vücut ağırlıkları	94019
						4000: 2E ve 1D ölüm halindeyken uyutuldu.	
	Gavaj (su)	2 hafta	0, 500, 1000 ve 2000	5E, 5D	1000	2000 : Daha düşük vücut ağırlıkları; karaciğerde tek hücre nekrozu	94007
Beagle Köpekler	Gavaj (CMC Süspansiyonu)	5 gün	0, 500 ve 1000	1E, 1D	< 500	≥ 500: Kilo kayıpları, iştahsızlık	94008

a- Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi

ÖRNEK # 1

2.6.7.7. A Tekrarlanan Doz Toksisitesi | **Rapor Başlığı : MM-180801: Sıçanlarda 3 ay Oral Toksisite Araştırması** | **Test Konusu:** Kuritol Sodyum

Türler/Soy: Wistar Sıçanları | **Doz Uygulama Süresi:** 3 ay | **Araştırma No:** 94214

Başlama Yaşı : 5 hafta | **Doz Sonrası Süre:** 1 ay | **CTD'deki Yeri:** Cilt 4, Bölüm

İlk Doz Tarihi : 15.1.1994 | **Uygulama Yöntemi:** Gavaj

Taşıyıcı/Formülasyon: Sulu Solüsyon | **GLP Uyumu:** Evet

Özel Durumlar: Yok

Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi: 200 mg/kg

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		200		600		1800	
Hayvan Sayısı	E:30	D:30	E:20	D:20	E:20	D:20	E:30	D:30
Toksikokinetik: AUC (mcg - saat/ml):								
1. gün	_	_	30	28	130	125	328	302
28. gün	_	_	52	47	145	140	400	380
90. gün	_	_	50	51	160	148	511	475
Dikkate Değer Bulgular								
Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulan	0	0	0	0	0	0	0	0
Vücut Ağırlığı (%[a])	394 g	244 g	0	-1	-10*	-11*	-25**	-45**
Gıda Tüketimi (%[a])	20.4 g	17.2 g	0	-1	- 1	-8*	-30**	-50**
Klinik Gözlemler								
Hiperaktivite	_	_	_	_	_	+	_	++
Kromorinore, kırmızımsı-boyalı cilt , beyaz feçes	_	_	_	_	_	_	++	++
Aşırı zayıflama, tüylerde dikleşme, doğal olmayan yürüyüş	_	_	_	_	_	_	_	++
Oftalmoskopi	_	_	_	_	_	_	_	_

¯ Dikkate değer bulgu yok. | + Hafif | ++Orta Dereceli | +++ Belirgin

Dunnett Testi : * - p<0.05 ** - p<0.01

a ¯ Doz uygulama periyodunun sonunda**:** Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır. (yüzde farklılıklara değil)

Devam ediyor

ÖRNEK # 1

2.6.7.7. A Tekrarlanan Doz Toksisitesi — **Araştırma No: 94214 (Devam ediyor)**

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		200		600		1800	
Hayvan Sayısı	E:30	D:30	E:20	D:20	E:20	D:20	E:30	D:30
Hematoloji								
Hemoglobin (g/dl)	15.8	15	15.7	14.9	15.8	14.6	14.0*	13.1*
Eritrosit Sayısı ($x10^6$ / mm^3)	8.1	_	7.9	_	8.1	_	7.4*	_
MCH	_	22	_	21	_	22	_	19*
MCHC	_	34	_	34	_	34	_	30*
Trombosit Sayısı ($x10^3$ /mm^3)	846	799	825	814	914	856	931*	911*
Serum Kimyası								
Kreatinin (IU/L)	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.1*	1.1*
Proteinler (g/dl)	_	6.7	_	6.6	_	6.6	_	5.0**
Kolesterol (mg/dl)	96	_	86	_	90	_	105*	_
ALT (IU/L)	67	56	60*	52	55*	47*	53*	58
AST (IU/L)	88	92	96	90	87*	84*	85*	93
Bilirubin (mg/dl)	0.18	0.20	0.17	0.20	0.18	0.20	0.22**	0.26**
Kalsiyum (mEq/L)	_	10.7	_	10.8	_	10.8	_	9.8**
Fosfor (mEq/L)	9.3	_	9.3	_	9.3	_	8.2*	_
İdrar Analizi								
Protein Konsantrasyonu (mg/dl)	260	49	102	34	123	54	126*	22*
pH	7.5	_	7.5	_	7.2	_	6.3**	_
Glukoz (mg/dl)	_	0	_	0	_	20	_	98**
İdrar hacmi (ml)	_	18	_	18	_	16	_	12*

⁻ Dikkate değer bulgular yok

Dunnett Testi : * - p<0.05 ** - p<0.01

Devam Ediyor

ÖRNEK # 1			Devam Ediyor					
2.6.7.7. A Tekrarlanan Doz Toksisitesi			**Araştırma No : 94214**					
Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		200		600		1800	
Hayvan Sayısı	E:30	D:30	E:20	D:20	E:20	D:20	E:30	D:30
Organ Ağırlıkları [b] (%)								
Böbrek	3.01g	1.75g	0	+5*	+1	+8**	+12**	+20**
Karaciğer	15.9g	8.01g	0	+1	+10*	+12*	+12*	+20**
Makro Patoloji								
Deneye alınan sayı	20	20	20	20	20	20	20	20
Böbrekler: Pallor	0	0	0	0	0	5	1	2
Glandular Mide: Renk Bozulması	0	0	0	0	0	1	1	4
Histopatoloji								
Deneye alınan sayı	20	20	20	20	20	20	20	20
Böbrekler : Tubuler Dilatasyon	0	0	0	0	0	6	3	4
Hafif	0	0	0	0	0	6	1	0
Orta dereceli	0	0	0	0	0	0	2	4
Glandular Mide : Erozyonlar	0	0	0	0	0	2	2	9
İlave Deneyler	–	–	–	–	–	–	–	–
Doz Sonrası Değerlendirme								
Değerlendirilen Sayı	10	10	0	0	0	0	10	10
Vücut Ağırlığı [a] (%)	422 g	265 g	-1	-2	-3	-4	-10*	-20**
Böbrek Ağırlığı [b] (%)	3.24 g	1.81 g	0	-1	-1	0	+8*	+10

– Dikkate Değer Bulgu Yok

Dunnett Testi : * - p<0.05 ** - p<0.01

a) Doz sonrası iyileşme periyodu sonunda. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam;

b) Mutlak ve göreceli ağırlıkların her ikisi de belirtilen yöndeki kontrollerden farklıdır. Sayı, mutlak organ ağırlıkları için farklılık yüzdesini göstermektedir.

ÖRNEK # 2

2.6.7.7. B Tekrarlanan Doz Toksisitesi

Rapor Başlığı: MM 180801 : Köpeklerde Bir Aylık Oral Toksisite Araştırması

Test Konusu: Kuritol Sodyum

Türler/Soy : Beagle Köpekleri

Dozlama Süresi : 1 ay

Araştırma No : 94020

Başlangıç Yaşı: 5-6 Aylık

Doz Sonrası Süre : Yok

OTD'deki Yeri : Cilt 6, Bölüm

İlk Doz Tarihi: 2 Şubat 1994

Uygulama Yöntemi : Oral

Taşıyıcı/Formülasyon : Jelatin Kapsüller

GLP Uyumu : Evet

Özel Durumlar: Sonuçta hepatik enzim indüksiyonu değerlendirildi.

Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi: 10 mg/kg

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		10		40		100	
Hayvan Sayısı	E: 3	D: 3	E: 3	D: 3	E: 3	D: 3	E: 3	D: 3
Toksikokinetik: AUC (mcg - saat/ml):								
1. gün	_	_	5	6	10	12	40	48
28. gün	_	_	4	5	8	11	35	45
Dikkate Değer Bulgular								
Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulan	0	0	0	0	0	0	0	0
Vücut Ağırlığı (%[a])	9.8 kg	9.2 kg	0	0	- 1	-19**	0	-18**
Klinik Gözlemler:								
Hipoaktivite (doz uygulama sonrası)	_	_	_	_	_	_	+	++
Oftalmoskopi	_	_	_	_	_	_	_	_
Elektrokardiyografi	_	_	_	_	_	_	_	_
Hematoloji	_	_	_	_	_	_	_	_
Serum Kimyası								
ALT (IU/L) : 2. hafta	22	25	24	27	21	24	48*	69**
4. hafta	25	27	26	25	23	25	54*	84**

_ Dikkate değer bulgu yok. + Hafif ++Orta Dereceli +++ Belirgin

Dunnett Testi : * - p<0.05 ** - p<0.01

a) Doz uygulama periyodunun sonunda: Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır. (yüzde farklılıklara değil).

(Devam Ediyor)

ÖRNEK # 2

2.6.7.7. B Tekrarlanan Doz Toksisitesi — **Araştırma No: 94020 ((Devam Ediyor)**

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		10		40		100	
Hayvan Sayısı	E:3	D:3	E:3	D:3	E:3	D:3	E:3	D:3
Organ Ağırlıkları [a] (%)								
Karaciğer	339 g	337 g	+1	-1	+17**	+16**	+23**	+21**
Makro Patoloji	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopatoloji								
Deney Sayısı	3	3	3	3	3	3	3	3
Karaciğer: Sentrilobuler hipertrofi	0	0	0	0	0	0	2	3
İlave Testler								
Hepatik Enzim İndüksiyonu	–	–	–	–	–	–	–	–

– Dikkate Değer Bulgu Yok

Dunnett Testi: * - p<0.05 ** - p<0.01

a- Mutlak ve relatif ağırlıkların her ikisi de belirtilen yöndeki kontrollerden farklıdır. Sayılar mutlak organ ağırlıkları için farklılık yüzdelerini göstermektedir.

ÖRNEK # 1

2.6.7.8 A Genotoksisite: In Vitro

Rapor Başlığı : MM 180801: Salmonella ve E. Coli'de Ames Reverse Mutasyon Araştırması

Test Konusu: Kuritol Sodyum

İndüksiyon Testi : Bakteri Hücrelerinde Reverse Mutasyon

Bağımsız Miktar Tayin Sayısı: 2

Araştırma Numarası: 96669

Türler: S. typhimurium ve E. Coli

Çoğalan Kültür Sayısı: 3

CTD'deki yeri: Cilt 10, Bölüm

Metabolizma Sistemi: Aroclor-sebepli sıçan karaciğeri S9, 7.1%

Analiz Edilen Hücre/Kültür Sayısı: -

Taşıyıcılar : **Test Konusu:** DMSO

Pozitif kontroller: DMSO

GLP Uyumu: Evet

Tedavi: 48 saatlik Plate içeriği

Tedavi Tarihi: Şubat 96

Sitotoksik Etkiler: Yok

Genotoksik Etkiler : Yok

			Miktar Tayini # 1				
Metobolik Aktivasyon	Test Konusu	Doz seviyesi (mcg / plate)	Revertant Koloni Sayısı (Ortalama ± SD)				
			TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 uvrA
Aktivasyonsuz	DMSO	100 mcl/plate	24 ± 9	129 ± 4	15 ± 4	4 ± 2	17 ± 3
	MM-180801	312.5	24 ± 6	128 ± 11	12 ± 4	4 ± 2	14 ± 2
		625	32 ± 9	153 ± 9	9 ± 2	8 ± 2	17 ± 5
		1250	30 ± 4	152 ± 12	9 ± 3	9 ± 2	18 ± 4
		2500	27 ± 5	140 ± 6	9 ± 3	5 ± 1	19 ± 1
		5000[a]	30 ± 3	137 ± 21	15 ± 1	7 ± 2	13 ± 4
	2-Nitrofluorene	2	696				
	Sodyum Azid	1		542	468		
	9-Aminoakridin	100				515	
	MMS	2.5 mcl/plate					573
Aktivasyonlu	DMSO	100 mcl/plate	27 ± 6	161 ± 12	12 ± 5	5 ± 1	21 ± 8
	MM-180801	312.5	31 ± 4	142 ± 8	12 ± 5	4 ± 2	17 ± 3
		625	30 ± 1	156 ± 15	17 ± 2	9 ± 5	23 ± 3
		1250	33 ± 2	153 ± 13	13 ± 3	8 ± 2	18 ± 3
		2500	35 ± 8	160 ± 4	10 ± 2	8 ± 2	19 ± 5
		5000[a]	31 ± 4	153 ± 5	9 ± 4	7 ± 1	17 ± 4
	2-Aminoantrasen	2.5	1552	1487	214	61	
		10					366

a- Çökme

ÖRNEK # 1

2.6.7.9 A Genotoksisite : In Vivo

Rapor Başlığı: MM-180801: Sıçanlarda Oral Mikronükleus Araştırması

Test Konusu: Kuritol Sodyum

İndüksiyon Testi: Kemik iliği mikronüklei

Tedavi Programı: Üç günlük dozlar

Araştırma No: 96683

Türler/Soy: Wistar Sıçanlar

Örnek Alma Zamanı: Son dozdan 24 saat sonra

CTD'deki Yeri: Cilt 10, Bölüm

Yaş: 5 Hafta

Uygulama Metodu: Gavaj

Değerlendirilen Hücreler: Polikromatik eritrositler

Taşıyıcı/Formülasyon: Sulu Solüsyon

GLP Uyumu: Evet

Analiz Edilen Hücre / Hayvan Sayısı: 2000

Doz Uygulama Tarihi: Temmuz 96

Özel Durumlar: Yok

Toksik/Sitotoksik Etkiler: 2000 mg/kg' da, klinik işaretler, 2 ölüm ve kemik iliği PCE' lerinde azalma

Genotoksik Etkiler: Yok

Etkilenimin Kanıtı: 2000mg/kg' da açıkça görülen toksisite

Test Konusu	Doz (mg/kg)	Hayvan Sayısı	Ortalama PCE ler % si (±SD)	(±SD)
Taşıyıcı	0	5E	52 ± 1.9	0.20 ± 0.12
MM-180801	2	5E	54 ± 3.7	0.25 ± 0.16
	20	5E	49 ± 3.1	0.20 ± 0.07
	200	5E	50 ± 2.1	0.26 ± 0.08
	2000	3E	31 ± 2.5	0.12 ± 0.03
Siklofosfamid	7	5E	51 ± 2.3	2.49 ± 0.30**

Dunnett Testi : * - p<0.05 ** - p<0.01

ÖRNEK # 2

2.6.7.9 B Genotoksisite: In Vivo

Rapor Başlığı: MM-180801 Sıçanlarda Oral DNA Onarım Araştırması

Test Konusu: Kuritol Sodyum

İndüksiyon Testi : Programlanmamış DNA Sentezi

Tedavi Programı: Tek Doz

Araştırma No : 51970

Türler/Soy : Wistar Sıçanlar

Örnek Alma Zamanı: 2 ve 16 saat

CTD'deki Yeri : Cilt 11, Bölüm

Yaş : 5 Hafta

Uygulama Yöntemi: Gavaj

Değerlendirilen Hücreler: Hepatositler

Taşıyıcı/Formülasyon: Sulu Solüsyon

GLP Uyumu : Evet

Analiz Edilen Hücre/Hayvan Sayısı: 100

Doz Uygulama Tarihi : Ocak 1997

Özel Durumlar: Yok

Toksik/Sitotoksik Etkiler: Yok

Genotoksik Etkiler: Yok

Etkilenimin Kanıtı: Toksikokinetik-Araştırma No: 94007'ye bakınız, Sıçanlarda 2 haftalık Oral Toksisite Çalışması

Test Konusu	Doz (mg/kg)	Hayvan Sayısı	Zaman Saat	Nuclear Ortalama ± SD	Sitoplazma Ortalama ± SD	NG Ortalama ±	%IR Ortalama ±SD	NGIR Ortalama ±SD
Taşıyıcı	0	3E	16	3.5 ± 0.2	7.3 ± 0.3	⁻3.8 ± 0.4	0 ± 0	_
MM-180801	2	3E	2	3.0 ± 1.1	5.5 ± 1.4	⁻2.6 ± 0.4	0 ± 0	_
	2	3E	16	4.1 ± 0.5	6.5 ± 0.8	⁻2.4 ± 0.2	0 ± 0	_
	20	3E	2	3.9± 0.2	6.9 ± 0.3	⁻3.0 ± 0.1	1± 0	5.7 ± 0.4
	20	3E	16	3.6 ± 0.3	6.3 ± 0.4	⁻2.7 ± 0.2	0 ± 0	_
	200	3E	2	4.2 ± 0.2	7.5 ± 0.3	⁻3.4 ± 0.2	0± 0	_
	200	3E	16	3.1 ± 0.3	5.3 ± 0.3	⁻2.2 ± 0.1	0± 0	_
	2000	3E	2	4.8 ± 0.4	8.2 ± 0.7	⁻3.4 ± 0.4	0± 0	_
	2000	3E	16	2.7 ± 0.1	4.8 ± 0.3	⁻2.1 ± 0.3	0 ± 0	_
DMN	10	3E	2	10.7 ± 3.0	5.8 ± 1.0	4.9 ± 2.1	41 ± 15	11.4 ± 0.4

Nuclear: Nükleer tane sayımı; çekirdek üzerindeki tane sayısı

Sitoplazma: Sitoplazmik tane sayımı; Çekirdeğe komşu 2 nükleer hacimli alandan en yüksek tane sayımı

NG: Net taneler / çekirdek; nükleer sayım eksi sitoplazmik sayım

% IR: En az 5 NG'li yüzde hücre oranı

NGIR: Onarılan net hücre tane/çekirdek ortalaması.

ÖRNEK

2.6.7.10. Karsinogenisite — **Rapor Başlığı: MM 180801:** Farelerde Diyetli Karsinogenisite Araştırması

Türler/Soy: CD-1 Fareler — **Doz Verme Süresi:** 21 ay — **Araştırma Numarası:** 95012

Başlangıç Yaşı: 6 Hafta — **Uygulama Metodu:** Diyet — **CTD' deki Yeri:** Cilt 4, Bölüm

İlk Doz Tarihi: 20 Eylül 1995 — **Taşıyıcı / Formülasyon:** Diyette

Kontrollerin Tedavisi: İlaçsız Diyet — **GLP Uyumu:** Evet

Yüksek Doz Seleksiyonunun Temeli: Toksisite temelli sonlanım noktası

Özel Durumlar: 12 erkek 12 dişi ilave edilen her tedavi grubunun altı aylık toksikokinetik izlenmesinde kanama saptandı ve bunlar daha sonra çalışmadan çıkarıldı.

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		25		100		400	
Cinsiyet:	E	D	E	D	E	D	E	D
Toksikokinetik								
28. günde AUC (mcg-saat/ml[a])	_	_	10	12	40	48	815	570
180. günde Css (mcg/ml)	_	_	0.4	0.5	1.7	0.3	34	24
Hayvan Sayısı :								
Başlangıçta	60	60	60[c]	60	60	60	60	60
Ölen/Ölüm halindeyken uyutulan	16	16	15	13	18	20	27	25
Terminal Uyutulan	44	44	44[c]	47	42	40	33	35
Hayatta kalan: (%)	67	73	75	80	71	68	56	59
Vücut Ağırlığı: (%[b])	33g	31g	0	0	- 7*	0	-13**	-19**
Gıda Tüketimi :	6g/gün	5g/gün	0	0	- 9*	- 8*	-17**	-15**

Dunnet Testi: * - p<0.05 ** - p<0.01

a- 95013 no.lu araştırmadan

b- 6 Ayda. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

c) Kaybedilen bir fare değerlendirilemedi.

ÖRNEK

2.6.7.10. Karsinojenisite — **Araştırma Numarası: 95012 (devam)**

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		25		100		400	
Değerlendirilen Sayı	E: 60	D: 60	E :59	D: 60	E: 60	D: 60	E: 60	D: 60
Neoplastik Lezyonlu Hayvan Sayısı:								
Cilt : Hemanjiyom	0	1	1	0	6[b]	1	13[b]	0
Hemanjiyosarkom	1	3	2	2	9	11	18[a]	24[a]
Adrenal : Adrenakortikal adenom	4	1	2	0	4	3	3	1
Adrenakortikal adenokarsinom	0	0	0	0	0	1	0	0
Adenom + Adenokarsinom	4	1	2	0	4	3	3	1
Feokromositom	0	0	0	0	1	1	0	1
Kemik : Osteokondrosarkom	0	1	0	1	0	0	0	0
Osteom	0	1	0	0	0	0	0	0
Epididimis: Sarkom, farklılaşmamış	0	0	1	0	0	0	1	0
Safra Kesesi: Adenom	0	0	1	0	0	0	0	0
Harderivan Bezi: Adenom	4	2	3	1	3	4	3	1
Böbrek: Renal Hücre Adenomu	1	2	0	0	2	0	0	0
Karaciğer: Hepatosellüler adenom	3	1	4	2	3	1	4	1
Hepatosellüler karsinom	2	1	1	2	3	1	0	1
Hepatosellüler Adenom + Karsinom	3	2	4	3	5	2	4	1
Akciğer : Alveolar/Bronşiyal adenom	13	10	11	11	14	7	13	4
Alveolar/Bronşiyal karsinom	4	0	1	1	2	2	1	1
Adenom + Karsinom	15	10	11	12	15	9	13	5

a- Trend Analizi $p<0.005$

b- Trend Analizi $p<0.025$

(Devam ediyor)

ÖRNEK

2.6.7.10. Karsinogenisite — **Araştırma No: 95012 (Devam)**

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		25		100		400	
Değerlendirilen Sayı	E :60	D:60	E :59	D:60	E: 60	D: 60	E: 60	D: 60
Mediastinum: Sarkom, farklılaşmamış	0	1	0	0	0	1	0	0
Fallop Tüpü: Adenom		1		1		0		0
Pankreas: Adacık Hücre Adenomu	1	0	0	0	0	0	0	0
Periton: Osteosarkom	1	0	0	0	1	0	0	1
Seminal Vezikül: Adenom	0		1		0		0	
Mide: Osteokondrosarkom	0	0	0	1	0	0	0	0
Timus: Timom	0	1	0	0	0	0	0	0
Troid: Foliküler Hücre Adenomu	0	1	0	0	0	1	0	0
Uterus: Papiller Kistadenom		1		0		2		0
Tam Hayvan: Lenfosarkom	6	13	4	11	3	12	5	11
Tam Hayvan: Histiyositik sarkom	1	0	0	0	0	1	0	0
Dikkate Değer Bulgular:								
Makropatoloji	_	_	_	_	_	_	_	_
Histopatoloji - Neoplastik olmayan lezyonlar								
Karaciğer: Hepatosellüler hipertrofi	4	2	3	2	4	1	40**	45**
Testisler: Hipospermatogenez	1		2		15*		30**	

- Dikkate Değer Bulgular Yok

Fisher Tam Test: * - p<0.05 ** - p<0.01

ÖRNEK :

2.6.7.11 Üreme ve Gelişimsel Toksisite **Yönlendirici Olmayan Çalışmalar** **Test Konusu:** Kuritol Sodyum

Türler/Soy	Uygulama Mteodu (Taşıyıcı/Formülasyon)	Doz Uygulama Periyodu	Dozlar (mg/kg)	Grup Başına Sayı	Dikkate Değer Bulgular	Araştırma Numarası
Wistar Sıçanları	Gavaj (Su)	G6' dan G15' e	0, 500, 1000, 2000	8 Hamile Dişi	≥ 1000: Ölümler, kilo kayıpları, azalan gıda tüketimi, klinik belirtiler, kayıplar	94201
NZW Tavşanlar	Gavaj (CMC Süspansiyonu)	13 Gün	0, 5, 15, 45	6 Hamile Olmayan Dişi	≥15: Kilo alımında ve gıda tüketiminde azalma	97020
					45: Dört yetişkin dişi tavşan öldü.	

G-Gestasyon Günü

ÖRNEK

2.6.7.12. Üreme ve Gelişimsel Toksisite	**Rapor Başlığı:** MM-180801 : Sıçanlarda Fertilite ve Erken Embriyonik Gelişim Üzerine Etkilerinin Araştırılması (Oral)		**Test Konusu:** Kuritol Sodyum
İmplantasyon için Fertilite ve Erken Embriyonik gelişim			
ICH 4.1.1'e benzer dizayn? Evet	**Doz Uygulama Süresi:** E: Çiftleşmeden önceki 4 hafta		**Araştırma No :** 97072
Türler/Soy : Wistar Sıçanları	D: Çiftleşmeden önceki 2 hafta,		**CTD'deki Yeri :** Cilt 6, Bölüm
Başlangıç Yaşı: 10 hafta	gestasyonun 7. günü		
	Çiftleşme Günü: 0. gün		
İlk Doz Tarihi: 3 Mart 1997	**Sezaryen Günü :** Gestasyonun 16. günü		**GLP Uyumu:** Evet
Özel Durumlar: Yok	**Uygulama Metodu:** Gavaj		
Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi:	**Taşıyıcı/Formülasyon:** Sulu Solüsyon		
F_0 **Erkekler**: 100 mg/kg			
F_0 **Dişiler**: 100 mg/kg			
F_1 **Yavrular**: 1000 mg/kg			

Günlük Doz (mg/kg)	**0 (Kontrol)**	**10**	**100**	**1000**
Erkekler Toksikokinetik: AUC[b] (mcg-saat/ml)	_	1.8	25	320
Değerlendirilen Sayı	22	22	22	22
Ölen veya Ölüm halindeyken uyutulan	0	0	0	0
Klinik Gözlemler:				
Tükürük	_	_	+	++
Nekropsi Gözlemleri	_	_	_	_
Vücut Ağırlığı (%[a])	452 g	0	0	-12*
Çiftleşme öncesi ortalama gün sayısı	2.7	2.5	2.3	2.8
Çifleşen erkek sayısı	22	21	22	22
Dölleyen erkek sayısı	21	21	21	21

- Dikkate değer bulgu yok.	+ Hafif	++ Orta Dereceli	+++ Belirgin
Dunnet Testi: * - p<0.05	** - p<0.01		

a- Doz uygulamadan 4 hafta sonra. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

b- 94220 numaralı araştırmadan

(Devam Ediyor)

ÖRNEK

2.6.7.12. Üreme ve Gelişimsel Toksisite **Araştırma No: 97072 (Devam)**

Günlük Doz (mg/kg)	**0 (Kontrol)**	**10**	**100**	**1000**
Dişiler Toksikokinetik: AUC[b] (mcg-saat/ml)	_	2.1	27	310
Değerlendirilen Sayısı	22	22	22	22
Ölen veya Ölüm Halinde Uyutulan Sayısı	0	1	0	0
Klinik Gözlemler				
Tükürük	_	_	_	+
Nekropsi Gözlemleri	_	_	_	_
Çiftleşme Öncesi Vücut Ağırlığı (%[a])	175g	0	0	-5*
Gestasyon Vücut Ağırlığı (%[a])	225g	0	0	-12**
Çiftleşme Öncesi Gıda tüketimi (%[a])	14g	0	0	-6*
Gestasyon Gıda tüketimi (%[a])	15g	0	0	-15**
Ortalama Estrus Siklus Devre Sayısı / 14 gün	3.9	3.8	3.8	3.9
Ortalama Çiftleşme Öncesi Gün Sayısı	2.1	2.3	2.5	2.2
Sperm Pozitif Dişi Sayısı	21	22	22	21
Hamile Dişi sayısı	21	21	22	20
Ortalama Corpora Lutea Sayısı	15.9	15.8	16.8	15.3
Ortalama İmplantasyon Sayısı	14.5	14	15.3	13.8
Ortalama Preimplantasyon Kayıp % si	8.8	11.4	8.9	9.8
Ortalama Canlı Fetüs Sayısı	13.3	13.3	14.3	12.8
Ortalama Resorbsiyon Sayısı	1.2	0.7	1	1
Ölü Fetüs Sayısı	0	0	0	0
Ortalama İmplantasyon Sonrası Kayıp % si	8.3	5	6.5	7.2

- Dikkate değer bulgu yok. + Hafif ++ Orta Dereceli +++ Belirgin

Dunnet Testi : * - p<0.05 ** - p<0.01

a- Çiftleşme öncesi veya gestasyon periyodunun sonunda. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir.
İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

b- 94220 numaralı araştırmadan

ÖRNEK

2.6.7.13. Üreme ve Gelişimsel Toksisite - Embriyo Fetal Gelişim Üzerine Etkileri

Rapor Başlığı: MM-180801: Tavşanlarda Embriyofetal

Test Konusu: Kuritol Sodyum

ICH 4.1.3' e benzer dizayn ? Evet

Doz Uygulama Süresi: G6 - G18

Araştırma No : 97028

Çiftleşme Günü: 0. Gün

Türler/Soy: NZW Tavşanları

Sezeryan Günü: G29

CTD' deki Yeri : Cilt 6, Bölüm

Başlangıç Yaşı: 5 ay

Uygulama Yöntemi: Gavaj

İlk Doz Tarihi: 7 Ağustos 1997

Taşıyıcı/Formulasyon: Sulu Solüsyon

GLP Uyumu: Evet

Özel Durumlar: Yok

Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi:

Fo Dişiler: 1mg/kg

F_1 Yavrular: 5 mg/kg

Günlük Doz (mg/kg)	**0 (Kontrol)**	**1**	**5**	**25**
Dişiler/Dişi tavşanlar: Toksikokinetik: AUC[b] (mcg-saat/ml)	_	2.6	31	345
Hamile Sayısı	20	19	20	20
Ölen veya Ölüm halindeyken uyutulan	0	1	1	0
Düşük Sayısı veya Toplam Kayıp Yavru Sayısı	0	0	0	3
Klinik Gözlemler	_	_	_	++
Nekropsi Gözlemleri	_	_	_	_
Vücut Ağırlığı (%[a])	3.2 kg	0	-15*	-20**
Gıda Tüketimi (%[a])	60 g/gün	0	-9*	-16**
Ortalama Corpora Lutea Sayısı	9.4	9.3	9.4	10.4
Ortalama İmplantasyon Sayısı	7.9	8.1	9.1	9.4
Ortalama Preimplantasyon Kayıp % si	15.8	13.1	4	8.9

_ Dikkate değer bulgu yok. + Hafif' ++ Orta Dereceli +++ Belirgin G: Gestasyon Günü

Dunnet Testi : * - p<0.05 ** - p<0.01

a- Doz uygulama periyodunun sonunda. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

b- 97231 numaralı araştırmadan

(Devam Ediyor)

ÖRNEK

2.6.7.13 Üreme ve Gelişimsel Toksisite **Araştırma No : 97028**

(Devam)

Günlük Doz (mg/kg)	**0 (Kontrol)**	**1**	**5**	**25**
Yavrular: Değerlendirilen Yavru Sayısı	18	16	17	18
Canlı Fetüs Sayısı	140	126	148	86*
Ortalama Kayıp Sayısı	0.2	0.3	0.4	4.7**
Ölü Fetüs Sayısı	1	0	0	0
Ortalama İmplantasyon Sonrası Kayıp % si	4.3	2.8	5.4	49.0**
Ortalama Fetal Vücut Ağırlığı (g)	44.82	42.44	42.14	42.39
Fetal Cinsiyet Oranları (erkek % si)	46.3	57.7	57.4	52.8
Fetal Anomalileri :				
Gözle Görülen Harici				
Düşük Çene: Kısa				
Fetüs Sayısı (%)	0	0	0	7 (8.0)*
Yavru Sayısı (%)	0	0	0	5 (27.8)**
İç Organ Anomalileri				
Dil: Yok				
Fetüs Sayısı (%)	0	0	0	6 (6.9)*
Yavru Sayısı (%)	0	0	0	6 (33.3)**
İskelet Anomalileri				
Alt Çene Kemiği: Çatlak				
Fetüs Sayısı (%)	0	0	0	10 (11.5)**
Yavru Sayısı (%)	0	0	0	8 (44.4)**
Kostalar: Servikal				
Fetüs Sayısı (%)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0
Yavru Sayısı (%)	1 (5.6)	0	1 (5.9)	0
Sternum Segmenti: Biçimsiz				
Fetüs Sayısı (%)	2 (1.4)	1(0.8)	0	1(1.2)
Yavru Sayısı (%)	2 (11.1)	1 (6.3)	0	1(5.6)
Toplam Etkilenen Fetüsler (Yavrular)	2(2)	1 (1)	0	15(10)

- Dikkate değer bulgu yok.

Fisher Tam Testi: * - p<0.05 ** - p<0.01

ÖRNEK

2.6.7.14. Üreme ve Gelişimsel Toksisite **Rapor Başlığı :** MM-180801 : Sıçanlarda Prenatal ve Postnatal **Test Konusu:** Kuritol Sodyum

Maternal Fonksiyon Dahil Prenatal ve Postnatal Gelişim Üzerine

ICH 4.1.2'ye benzer dizayn? Evet **Doz Uygulama Süresi:** G6 - L21 **Araştırma No:** 95201

Çiftleşme Günü: 0. gün

Türler/Soy: Wistar Sıçanları **Uygulama Yöntemi:** Gavaj **CTD'deki Yeri:** Cilt 10, Bölüm

Başlangıç Yaşı: 9-10 hafta **Taşıyıcı/Formülasyon:** Su

İlk Doz Tarihi: 8 Ekim 1995 **Ayıklanan Yavrular/Ayıklanmayan Yavrular:** yavru/seks/4' e ayıklandı **GLP Uyumu:** Evet

Özel Durumlar: Yok

Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi:

F_0 Dişiler: 7.5 mg/kg

F_1 Erkekler: 75 mg/kg

F_1 Dişiler: 75 mg/kg

Günlük Doz (mg/kg)	**0 (Kontrol)**	**7.5**	**75**	**750**
F_0 Dişiler: Toksikokinetik: AUC[b] (mcg-saat/ml)	–	2.4	21	150
Hamile Sayısı	23	21	22	23
Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulanların Sayısı	0	0	0	8
Klinik Gözlemler	–	–	++	+++
Nekropsi Gözlemleri	–	–	–	–
Gestasyon Vücut Ağırlığı (%[a])	225g	0	0	-25**
Laktasyon Vücut Ağırlığı (%[a])	210g	0	0	0
Gestasyon Gıda Tüketimi (%[a])	15g	0	0	-12*
Laktasyon Gıda Tüketimi (%[a])	16g	0	0	0
Ortalama Gestasyon Süresi (gün olarak)	22.1	22.2	22.1	23.5[+]
Abnormal Doğum	–	–	–	–

– Dikkate değer bulgu yok. + Hafif' ++ Orta Derecede +++ Belirgin G: Gestasyon Günü

Dunnet Testi : * - p<0.05 ** - p<0.01 L: Laktasyon Günü

Dunn Prosedürlü Kruskal - Wallis + -p<0.05

a- Gestasyon ve Laktasyon Sonunda. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

b- 97227 numaralı araştırmadan

Devam Ediyor

ÖRNEK **Araştırma No :** 95201

2.6.7.14 Üreme ve Gelişimsel Toksisite

(Devam)

Günlük Doz (mg/kg)		**0 (Kontrol)**	**7.5**	**75**	**750**
F_1 Yavrular	Değerlendirilen Yavru Sayısı	23	21	22	15
(Memeden kesilmeden önce)	Ortalama Yavru Sayısı	13.6	13.8	14.9	11.2++
	Ortalama Canlı Doğan Yavru Sayısı	13.5	13.8	14.6	9.4++
	Ortalama Ölü DoğanYavru Sayısı	0.1	0.0	0.3	1.8+
	4. güne Kadar Postnatal Canlı Sayısı	–	–	–	–
	Memeden Kesmeye Kadar Postnatal Canlı Sayısı	–	–	–	–
	Yavru Vücut Ağırlıklarında[a] Değişim (g)	60	58	62	53*
	Yavru Cinsiyet Oranları (% Erkekler)	51	53	49	51
	Yavru Klinik Belirtileri	–	–	–	–
	Yavru Nekropsi Gözlemleri	–	–	–	–
F1 Erkekler	Değerlendirilen memeden kesilenlerin sayısı	23	21	22	15
(Memeden Kesildikten Sonra)	Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulanların Sayısı	–	–	–	–
	Klinik Gözlemler	–	–	–	–
	Nekropsi Gözlemleri	–	–	–	–
	Vücut Ağırlğı Değişimi[b] (g)	200	195	195	186*
	Gıda Tüketimi (%[b])	15g	0	0	-11*
	Preputial Seperasyon	–	–	–	–
	Duyu Fonksiyonu	–	–	–	–
	Motor Aktivite	–	–	–	–
	Öğrenme ve Hafıza	–	–	–	–
	Çiftleşmeden Önceki Ortalama Gün Sayısı	2.4	3.3	2.9	3.5
	Çiftleşen Erkek Sayısı	23	21	21	23
	Döllenen Dişi Sayısı	23	21	19	20

– Dikkate değer bulgu yok. + Hafif ++ Orta Derecede +++ Belirgin

Dunnet Testi: * - p<0.05 ** - p<0.01

Dunn Prosedürlü Kruskal Wallis + - p<0.05 ++ - p<0.01

a- Doğumdan süt kesilmesine kadar

b- Süt kesilmesinden çiftleşmeye kadar. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek

ÖRNEK **Araştırma No: 95201** **(Devam)**

2.6.7.14. Üreme ve Gelişimsel Toksisite

Günlük Doz (mg/kg)			**0 (Kontrol)**	**7.5**	**75**	**750**
F_1 Erkekler	Değerlendirilen Memeden Kesilen Sayısı	21	23	21	22	23
(Memeden Kesildikten Sonra) Ölen veya Ölüm halindeyken Uyutulanların Sayısı			0	1	0	0
	Klinik Gözlemler		–	–	–	–
	Nekropsi Gözlemleri		–	–	–	–
	Çiftleşmeden Önce Vücut Ağırlığı Değişimi[a] (g)		226	230	235	196*
	Gestasyon Vücut Ağırlığı Değişimi (g)		153	160	144	158
	Çiftleşmeden Önce Gıda Tüketimi (%[b])		15g	0	0	-13*
	Gestasyon Gıda Tüketimi (%[b])		16g	0	0	0
	Ortalama Vajinal Gelişim Yaşı (gün olarak)		–	–	–	–
	Duyu Fonksiyonları		–	–	–	–
	Motor Aktivite		–	–	–	–
	Öğrenme ve Hafıza		–	–	–	–
	Çiftleşme Öncesi Ortalama Gün Sayısı		2.4	3.3	3.1	3.5
	Sperm Pozitif Dişi Sayısı		23	21	21	23
	Hamile Dişi Sayısı		23	21	20	21
	Ortalama Corpora Lutea Sayısı		16.4	16.2	15.8	15.5
	Ortalama İmplantasyon Sayısı		15.8	15.2	14.4	14.9
	Ortalama Preimplantasyon Kayıp %'si		3.8	6.3	12.3	3.7
F_2 Yavrular	Ortalama Canlı Fetüs/Yavru Sayısı		15.0	14.9	13.6	14.4
	Ortalama Resorbsiyon Sayısı		0.8	0.3	0.8	0.5
	Ölü Fetüs Sayısı		0	0	0	0
	Ortalama Postimplantasyon Kayıp %'si		5.1	2.2	5.2	3.4
	Fetal Vücut Ağırlıkları (g)		3.69	3.65	3.75	3.81
	Fetal Cinsiyet oranları (% Erkekler))		53	49	54	54
	Fetal Anomaliler		–	–	–	–

– Dikkate değer bulgu yok. + Hafif' ++ Orta Derecede +++ Belirgin

Dunnett Testi: * - p<0.05 ** - p<0.01

a- Süt kesilmesinden çiftleşmeye kadar

b- Süt kesimi sonrası periyodu esnasında. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek

ÖRNEK

2. 6. 7.17. Diğer Toksisite Araştırmaları **Test Konusu : Kuritol Sodyum**

Türler /Soy	Uygulama Yöntemi	Doz Uygulama Süresi	Dozlar (mg/kg)	Cinsiyet ve Grup Başına Sayı	Dikkate	Araştırma No
Antijenisite						
Guinea Domuzları	Subkutan	3 hafta süreyle haftalık; 1 hafta sonra tekrarlanabilir	0, 5 mg	5E, 5D	Hafifçe pozitif gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu. Pasif deri anaflaksisi veya sistemik anaflaksiye dair kanıt yok.	97012
Safsızlıklar						
Wistar Sıçanlar	Gavaj	2 hafta	0, 1000, 2000	10E, 10D	% 2' lik Z - İzomer safsızlıkla takviye edilmiş MM-180801; safsızlık olmaksızın MM-180801 ile karşılaştırılabilir toksikolojik etkiler.	97025

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
01	18.01.2022	
02	18.11.2022	Kılavuz formatında güncelleme gerçekleştirilmiştir