

**Проект руководства
по исследованию фармакологической безопасности
лекарственных препаратов для медицинского применения**

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВСТУПЛЕНИЕ	4
1.1 Цели Руководства	4
1.2 Предпосылка	4
1.3 Сфера применения руководства	4
1.4 Общие принципы	4
1.5 Определение фармакологической безопасности	5
2. РУКОВОДСТВО.....	6
2.1 Цели исследований	6
2.2 Общие принципы планирования исследований по фармакологической безопасности	6
2.3 Тест-системы	7
2.3.1 Общие положения по выбору тест-систем	7
2.3.2 Исследования <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	7
2.3.3 Дизайн исследования	7
2.3.3.1 Размер выборки и использование контролей	7
2.3.3.2 Путь введения	8
2.4 Величина доз или концентраций исследуемого действующего вещества	8
2.4.1 Исследования <i>in vivo</i>	8
2.4.2 Исследования <i>in vitro</i>	8
2.5 Продолжительность исследований	9
2.6 Изучение метаболитов, изомеров и готовых лекарственных препаратов	9
2.7 Основные тесты для исследования фармакологической безопасности	9
2.7.1 Центральная нервная система	10
2.7.2 Сердечно-сосудистая система	10
2.7.3 Дыхательная система	10
2.8 Последующие и дополнительные исследования фармакологической безопасности	10
2.8.1 Последующие исследования влияния фармакологической безопасности на жизненно важные системы организма	11
2.8.1.1 Центральная нервная система	11
2.8.1.2 Сердечно-сосудистая система	11
2.8.1.3 Дыхательная система	11
2.8.2 Дополнительные исследования фармакологической безопасности	11
2.8.2.1 Мочевыделительная система	11
2.8.2.2 Вегетативная нервная система	12
2.8.2.3 Желудочно-кишечный тракт	12
2.8.2.4 Другие системы органов	12
2.9 Условия, при которых исследования не требуются	12
2.10 Сроки проведения исследований фармакологической безопасности по отношению к клинической разработке	13

2.10.1	Исследования, необходимые до первого применения лекарственного препарата у человека	13
2.10.2	Исследования в ходе клинической разработки	13
2.10.3	Исследования перед одобрением	13
2.11	Соответствие Надлежащей лабораторной практике (Good Laboratory Practice - GLP).....	14
3	ССЫЛКИ	15

Исследования фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения

1. ВСТУПЛЕНИЕ

1.1 Цели Руководства

Данное руководство разработано для предупреждения потенциальных неблагоприятных воздействий лекарственных препаратов при употреблении их участниками клинических испытаний и пациентами при медицинском применении, избегая при этом ненужного использования животных и других ресурсов.

Это руководство дает определение, общие принципы и рекомендации для исследований фармакологической безопасности.

1.2 Предпосылка

Фармакологические исследования проводились во всем мире в течение многих лет как часть неклинической (доклинической) оценки лекарственных препаратов для использования человеком. Однако, не было международно признанных определений, целей или рекомендаций по разработке и проведению исследований фармакологии безопасности.

Примечание 1. Термин «исследования фармакологической безопасности» впервые появился в руководствах ИСН «Неклинические исследования безопасности для проведения клинических испытаний и регистрации лекарственных препаратов» (M3) и «Доклиническая оценка безопасности биотехнологических лекарственных препаратов» (S6), как исследования, которые должны проводиться для обоснованного медицинского применения лекарственных средств (1, 2). Детали исследования фармакологической безопасности, включая их определение и цели, была оставлена для обсуждения в будущем.

1.3 Сфера применения Руководства

Данное руководство обычно применяется к новым химическим структурам и лекарственным препаратам, полученным биотехнологическим путем. Настоящее руководство при необходимости может распространяться в отношении зарегистрированных препаратов, например, когда выявляются новые нежелательные реакции, новые показания или ранее не рассмотренные пути введения.

1.4 Общие принципы

Важно применять рациональный подход при выборе и проведении исследований фармакологической безопасности. Вид и дизайн исследования зависят от индивидуальных свойств и предполагаемых показаний к

применению лекарственных препаратов. Следует использовать научно обоснованные, предпочтительно, признанные в мире методы изучения лекарственных средств. Более того, рекомендуется использование новых технологий и методологий в соответствии с обоснованными научными принципами.

Некоторые конечные точки фармакологической безопасности могут быть включены в разработку токсикологических, фармакокинетических, клинических и других исследований, тогда как другие подлежат оценке в специальных исследованиях фармакологической безопасности. Необходимо учитывать, что исследования фармакологической безопасности, проведенные надлежащим образом, позволяют выявить нежелательные реакции, которые могут быть не обнаружены при исследовании токсичности на животных.

1.5 Определение фармакологической безопасности

Фармакологические исследования можно разделить на три категории: первичные фармакодинамические исследования, вторичные фармакодинамические исследования и исследования фармакологической безопасности.

В настоящем документе исследования фармакологической безопасности определяются как исследования, которые изучают потенциальные нежелательные фармакодинамические эффекты действующего вещества на физиологические функции в дозах в пределах терапевтического диапазона и выше. (см. Примечание 2 для определений первичных фармакодинамических и вторичных фармакодинамических исследований.)

Примечание 2. Исследования первичной фармакодинамики - изучение механизма действия и (или) эффектов действующего вещества в отношении его целевой терапевтической мишени. Вторичные фармакодинамические исследования (в некоторых случаях называемые частью исследований общей фармакологии) - изучение механизма действия и (или) эффектов вещества, не связанные с его целевой терапевтической мишенью.

В некоторых случаях сведения о первичных и вторичных фармакодинамических свойствах действующего вещества могут иметь значение при оценке безопасности потенциальных нежелательных реакций у человека и должны рассматриваться вместе с результатами исследований фармакологической безопасности.

2. РУКОВОДСТВО

2.1 Цели исследований

Целями исследований фармакологической безопасности являются:

- 1) выявление нежелательных фармакодинамических свойств действующего вещества, которые могут иметь отношение к его безопасности для человека;
- 2) оценка неблагоприятных фармакодинамических и/или патофизиологических эффектов действующего вещества, наблюдаемые при токсикологических и/или клинических исследованиях;
- 3) изучение механизма наблюдаемых и/или подозреваемых нежелательных фармакодинамических эффектов,. План исследования для достижения этих целей должен быть четко определен и описан.

2.2 Общие принципы планирования исследований по фармакологической безопасности

Поскольку фармакологические эффекты зависят от конкретных свойств каждого тестируемого вещества, исследования фармакологической безопасности должны быть запланированы соответствующим образом. Необходимо учитывать следующие факторы (список не является исчерпывающим):

- 1) Эффекты, связанные с терапевтическим классом тестируемого вещества, поскольку механизм действия может обуславливать определенные побочные эффекты (например, аритмогенное свойство является общей чертой антиаритмических средств);
- 2) Нежелательные эффекты, характерные для схожих представителей того же химического или терапевтического класса, но не зависящие от первичных фармакодинамических эффектов (например, свойство нейролептиков удлинять интервал QT);
- 3) Свойства связывания с лигандами или влияния на ферментную систему, предполагающие потенциальные нежелательные эффекты;
- 4) Результаты ранее проведенных исследований фармакологической безопасности, вторичной фармакодинамики, токсикологических исследований или клинического применения, которые требуют дальнейшего изучения, чтобы оценить значимость этих результатов для человека.

На ранних этапах планирования исследования могут отсутствовать необходимая информация (например, сравнительный метаболизм) для рационального подбора или разработки исследований в соответствии с вышеуказанными положениями; при таких обстоятельствах может применяться более общий к исследованию фармакологической безопасности.

В исследованиях фармакологической безопасности прежде всего, необходимо оценить влияние препарата на функцию жизненно важных органов и систем, таких как сердечно-сосудистая, дыхательная и центральная нервная системы. Другие органы и системы, такие как почки или желудочно-кишечная система и др., функции которых могут быть временно нарушены неблагоприятными фармакодинамическими эффектами без нанесения необратимого вреда, не требуют немедленного изучения. Оценка

фармакологической безопасности на эти другие системы зависит от планирования клинического исследования или популяция пациентов (например, желудочно-кишечный тракт при болезни Крона, почечная функция при первичной почечной гипертензии, иммунная система у пациентов с ослабленным иммунитетом).

2.3 Тест-системы

2.3.1 Общие положения по выбору тест-систем

Следует уделить внимание выбору соответствующих моделей животных или других тестовых систем, чтобы получить научно обоснованную информацию. Факторы отбора могут включать фармакодинамическую ответную реакцию модели, фармакокинетический профиль, вид, штамм, пол и возраст экспериментальных животных, восприимчивость, чувствительность и воспроизводимость тест-системы и доступность ранее имеющихся данных о действующем веществе. При наличии данных, полученных из исследований с участием человека, их необходимо учитывать при выборе тест-системы (например, метаболизм *in vitro*). Временные точки для измерений должны основываться на фармакодинамических и фармакокинетических свойствах препарата. Необходимо предусмотреть обоснование выбора конкретной модели животного или тест-системы.

2.3.2 Исследования *in vitro* и *in vivo*

В качестве тест-систем можно использовать модели животных, а также препараты *ex vivo* и *in vitro*: изолированные органы и ткани, клеточные культуры, клеточные фрагменты, субклеточные органеллы, рецепторы, ионные каналы, транспортеры и ферменты.. Системы *ex vivo* и *in vitro* могут быть включены, но не ограничиваются ими. Системы *in vitro* могут использоваться во вспомогательных исследованиях (например, для получения профиля активности действующего вещества или для исследования механизма эффектов, наблюдаемых *in vivo*).

При проведении исследований *in vivo*, предпочтительнее использовать животных, не подвергшихся анестезии. С этой целью используются методы телеметрии и другие методы исследования у животных с сохраненным сознанием. Такие данные предпочтительны данным, полученным от обездвиженных или неприспособленных животных. Одним из главных условий при использовании животных, не подвергшихся анестезии, является избежание дискомфорта и боли.

2.3.3 Дизайн исследования

2.3.3.1 Размер выборки и использование контролей

Размер групп должен быть достаточным, чтобы позволить полноценную научную интерпретацию полученных данных. Таким образом, количество животных или отдельных препаратов должно быть адекватным,

чтобы продемонстрировать или исключить наличие биологического эффекта испытуемого вещества. При этом необходимо учитывать величину клинически значимого биологического эффекта. В экспериментах необходимо использовать как позитивный, так и негативный контроль. Для хорошо описанных *in vivo* тест-систем положительный контроль может не понадобиться. Исключение контролей из исследований должно быть обосновано.

2.3.3.2 Путь введения

При проведении исследований целесообразно использовать предполагаемый клинический путь введения. Независимо от пути введения, экспозиция исходного вещества и его основных метаболитов должна быть сопоставима или превышать значения, достигаемые у людей (при наличии таких данных). Если исследуемое вещество предназначено для введения несколькими путями (например, внутрь и парентерально) или если отмечаются или ожидаются значительные качественные и количественные различия между системной и местной экспозицией, рекомендуется проводить оценку эффектов для более чем одного пути введения.

2.4 Величина доз или концентраций исследуемого действующего вещества

2.4.1 Исследования in vivo

Исследования фармакологической безопасности должны быть запланированы таким образом, чтобы зависимость доза-эффект в отношении наблюдаемого неблагоприятного эффекта. По возможности необходимо изучить зависимость нежелательных явлений от времени (например, начало и длительность эффекта). Как правило, дозы, вызывающие нежелательный эффект, следует сравнивать с дозами, вызывающими первичный фармакодинамический эффект у животных или предлагаемый терапевтический эффект у человека. Ввиду наличия межвидовых различий по фармакодинамической чувствительности, изученные дозы должны соответствовать и превышать первичный фармакодинамический и терапевтический диапазоны. В отсутствие нежелательных явлений в исследовании фармакологической безопасности, наивысшей исследуемой дозой должна быть доза, которая вызывает умеренные нежелательные эффекты в этом или в других исследованиях с аналогичным путем введения и эквивалентной продолжительностью. Эти нежелательные эффекты могут включать дозолимитирующие фармакодинамические или токсические эффекты. На практике некоторые эффекты, возникающие в токсическом диапазоне (например, тремор или фасцикуляция во время записи ЭКГ) могут исказить интерпретацию результатов и могут также ограничивать уровни дозы. Тестирование одной группы в предельной дозе, как описано выше, может быть достаточным в отсутствие нежелательного воздействия на конечные точки фармакологической безопасности у экспериментальных животных.

2.4.2 Исследования in vitro

Исследования *in vitro* должны быть разработаны таким образом, чтобы установить взаимосвязь концентрация-эффекта. Диапазон используемых концентраций следует выбрать так, чтобы повысить вероятность обнаружения эффекта на используемой тест-системе. Верхний предел этого диапазона может зависеть от физико-химических свойств испытуемого вещества и других специфических факторов анализа. При отсутствии эффекта, диапазон выбранных концентраций должен быть обоснован.

2.5 Продолжительность исследований

Исследования фармакологической безопасности обычно выполняются при однократном введении. Если фармакодинамические эффекты проявляются после определенной длительности лечения или когда результаты неклинических исследований многократных доз или результаты испытания фармакологических безопасности у человека предполагают наличие неблагоприятных эффектов, необходимо правильно запланировать длительность исследований фармакологической безопасности для устранения этих эффектов.

2.6 Изучение метаболитов, изомеров и готовых лекарственных препаратов

Как правило, в исследованиях фармакологической безопасности необходимо изучить любое исходное вещество и его основные метаболиты, которые достигают или могут достичь системной экспозиции у человека. Оценка основных метаболитов часто осуществляется при изучении исходного действующего вещества у животных. Если основные метаболиты, образующиеся в организме человека, отсутствуют или обнаруживаются в относительно низких концентрациях у животных, следует оценить эффекты таких метаболитов на конечные точки фармакологической безопасности. Кроме того, важно изучить активные метаболиты, которые оказывают значительное влияние на фармакологическое действие активного вещества у человека. Если в исследованиях *in vivo* метаболиты исходного вещества не оценивались адекватным образом, как обсуждалось выше, целесообразно изучить метаболиты в методах с использованием *in vitro* систем.

В случае, если лекарственный препарат содержит изомерную смесь, необходимо изучить каждый отдельный изомер *in vitro* или *in vivo* тестированием.

Исследования фармакологической безопасности готовых лекарственных препаратов необходимо изучить только в тех случаях, когда составные вещества существенно изменяют фармакокинетику и/или фармакодинамику активного вещества по сравнению с ранее изученными препаратами (то есть через активные эксципиенты, такие как усилители проникновения, липосомы и другие такие изменения, как полиморфизм).

2.7 Основные тесты для исследования фармакологической безопасности

Набор основных тестов обеспечивает изучение эффектов исследуемого действующего вещества на жизненно важные функции организма. В связи с этим, прежде всего, оценивают его влияние на функцию сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной системы. В некоторых случаях, исходя из научного обоснования, объем тестов должен быть дополнен (см. раздел 2.8) или не требуется проведение исследований (см. также раздел 2.9).

Необходимо научно обосновать исключение определенных тестов или исследований определенных органов, систем или функций.

2.7.1 Центральная нервная система

Эффекты испытуемого вещества на центральную нервную систему следует изучать соответствующим образом. Необходимо оценивать двигательную активность, изменения поведения, координацию движений, сенсорные/моторные рефлексы и температуру тела. Можно использовать стандартные тесты оценки функционального состояния ЦНС (3), например, модифицированный тест Ирвина (Irwin) (4) или другой соответствующий тест (5).

2.7.2 Сердечно-сосудистая система

Эффекты испытуемого вещества на сердечно-сосудистую систему следует изучать соответствующим образом. Необходимо оценить артериальное давление, частоту сердечного ритма и электрокардиограмму. Необходимо также учитывать данные *in vivo*, *in vitro* и/или *ex vivo* тестирований, включая методы оценки нарушения реполяризации и проводимости. (примечание 3).

2.7.3 Дыхательная система

Эффекты испытуемого вещества на респираторную систему следует оценивать соответствующим образом. Следует оценить частоту дыхания и другие параметры дыхательной функции (например, дыхательный объем (6) или насыщение гемоглобина кислородом). Клиническое наблюдение за животными обычно считается недостаточным для оценки функции дыхания, следовательно, изучаемые параметры необходимо количественно измерить с использованием соответствующих методологий.

2.8 Последующие и дополнительные исследования фармакологической безопасности

Возможность развития нежелательных эффектов можно прогнозировать на основе фармакологических свойств и/или химического класса испытуемого вещества. Кроме того, необходимость проведения дальнейших исследований может возникнуть по результатам проведения основных тестов фармакологической безопасности, клинических

исследований, фармаконадзора, экспериментальных исследований *in vitro* или *in vivo* или данных литературных источников. Когда такие потенциальные нежелательные последствия вызывают риски по отношению безопасности человека, их следует изучить должным образом в последующих или дополнительных исследованиях фармакологической безопасности, если это необходимо.

2.8.1 Последующие исследования влияния фармакологической безопасности на жизненно важные системы организма

Последующие исследования предназначены для обеспечения более глубокого понимания результатов исследований жизненно важных функций с использованием основных тестов или получения дополнительных данных. В следующих подразделах приводится перечень исследований для дальнейшего изучения потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов со стороны этих систем и органов. Указанный перечень не является всеобъемлющим или обязательным, прилагаемые исследования следует подбирать в каждом конкретном случае после учета таких факторов, как ранее полученные неклинические и/или клинические данные. В некоторых случаях может быть более уместным рассмотреть эти эффекты во время проведения других неклинических и/или клинических исследований.

2.8.1.1 Центральная нервная система

Поведенческая фармакология, обучение и память, лиганд-специфическое связывание, нейрохимия, зрительные, слуховые и/или электрофизиологические исследования и т. д.

2.8.1.2 Сердечно-сосудистая система

Сердечный выброс, сократимость желудочков, сосудистое сопротивление, эффекты эндогенных и/или экзогенных веществ на сердечно-сосудистые реакции и т. д.

2.8.1.3 Дыхательная система

Сопротивление дыхательных путей, эластичность легочной ткани, легочное артериальное давление, газы крови, pH крови и т. д.

2.8.2 Дополнительные исследования фармакологической безопасности

Дополнительные исследования направлены на оценку потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов исследуемого вещества на функции органов и систем, которые не изучались при основных исследованиях безопасности или токсичности многократных доз, когда есть основания для такой оценки.

2.8.2.1 Мочевыделительная система

Следует оценивать влияние испытуемого вещества на функциональные параметры почек. Например, можно изучить объем выделяемой мочи, удельный вес, осмоляльность, рН, водно-электролитный баланс, белки, цитология и биохимические показатели, такие как азот мочевины крови, креатинин и белки плазмы.

2.8.2.2 Вегетативная нервная система

Следует оценивать влияние испытуемого вещества на вегетативную нервную систему. Например, можно использовать связывание с рецепторами, относящимися к вегетативной нервной системе, функциональные реакции на агонисты или антагонисты *in vivo* или *in vitro*, прямое стимулирование вегетативных нервов и измерение сердечно-сосудистых реакций, барорефлексное тестирование и вариабельность сердечного ритма.

2.8.2.3 Желудочно-кишечный тракт

Следует оценивать влияние испытуемого вещества на пищеварительную систему. Например, можно изучить желудочную секрецию, потенциал поражения желудочно-кишечного тракта, секрецию желчи, время прохождения *in vivo*, сокращение подвздошной кишки *in vitro*, измерение рН в желудке и пул.

2.8.2.4 Другие системы органов

При наличии оснований необходимо оценить влияние исследуемого действующего вещества на системы органов, не изученные ранее. Например, могут исследоваться потенциал развития лекарственной зависимости, мышечная, иммунная и эндокринная функции.

2.9 Условия, при которых исследования не требуются

Исследования фармакологической безопасности могут не потребоваться для местно применяемых препаратов (например, для наружного или глазного применения), где фармакологические свойства испытуемого вещества хорошо охарактеризованы и где показано, что системное воздействие или распределение на другие органы или ткани - низкое.

Исследования фармакологической безопасности до первого введения у человека могут не потребоваться для цитотоксических лекарственных препаратов, предназначенных для лечения пациентов с терминальной стадией рака. Однако, для цитотоксических лекарств с новыми механизмами действия исследование фармакологической безопасности может представлять ценность.

Для лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, с высокой специфичностью к рецепторам-мишеням, как правило

достаточно оценить конечные точки фармакологической безопасности как часть токсикологических и/или фармакодинамических исследований, и поэтому исследования фармакологической безопасности для таких лекарственных препаратов могут быть сокращены или не проводиться.

Для лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, представляющих собой новый терапевтический класс и (или) лекарственных препаратов, не обладающих высокой специфичностью в отношении рецептора-мишени, необходимо предусмотреть более объемные исследования фармакологической безопасности.

Встречаются и другие исключения, когда проведение исследований фармакологической безопасности не требуется, например, для новой соли, обладающей теми же фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами.

2.10 Сроки проведения исследований фармакологической безопасности по отношению к клинической разработке

При планировании программы изучения фармакологической безопасности, следует обратиться к разделу 2.9, чтобы определить, необходимость проведения определенных исследований.

2.10.1 Исследования, необходимые до первого применения лекарственного препарата у человека

До первого применения лекарственного препарата у человека необходимо изучить влияние действующего вещества с использованием вышеуказанных основных тестов для оценки фармакологической безопасности. Также должны быть проведены все дополнительные исследования, в отношении которых выявлена необходимость их проведения. Данные из хорошо спланированных и проведенных токсикологических исследований, в которых изучались конечные точки фармакологической безопасности, могут сократить объем или исключить необходимость проведения исследований фармакологической безопасности.

2.10.2 Исследования в ходе клинической разработки

Дополнительные исследования могут быть оправданы для выяснения наблюдаемых или предполагаемых побочных эффектов у животных и людей во время клинического развития.

2.10.3 Исследования перед одобрением

Эффекты безопасности фармакологии на системы, перечисленные в разделе 2.8, должны быть оценены до регистрации препарата, отсутствие необходимости проведения таких исследований требует должного обоснования. Данные, полученные из хорошо спланированных и проведенных токсикологических исследований, в которых изучались конечные точки фармакологической безопасности, и данные клинических исследований могут способствовать такой оценке и заменить собой

исследования фармакологической безопасности.

2.11 Соответствие Надлежащей лабораторной практике (Good Laboratory Practice - GLP)

Необходимо гарантировать качество и достоверность доклинических исследований безопасности. Как правило, это достигается путем проведения исследований в соответствии с GLP. Благодаря уникальному дизайну и практическим соображениям для некоторых исследований фармакологической безопасности, не всегда приемлемо проводить исследования в соответствии с правилами GLP. Если исследования проводятся не в условиях GLP, необходимо обеспечить возможность реконструкции хода исследования путем надлежащего ведения документации исследования и архивирования данных. Любое исследование (или его часть), проведенное не в условиях GLP, необходимо должным образом обосновать и описать потенциальное влияние на оценку конечных точек фармакологической безопасности.

Базовые исследования фармакологической безопасности необходимо проводить в условиях GLP. Последующие и дополнительные исследования должны максимально возможно соответствовать требованиям GLP. Исследования фармакологической безопасности могут быть частью токсикологических исследований; в таких случаях эти исследования будут проводиться в соответствии с GLP.

Условия проведения исследований первичной фармакодинамики могут не соответствовать GLP. Как правило, и исследования вторичной фармакодинамики могут проводиться не в полном соответствии с требованиями GLP. Результаты исследований вторичной фармакодинамики, проведенные в ходе процесса выбора активного соединения, могут быть использованы для оценки фармакологической безопасности. В случаях отсутствия причин для негативного прогноза (например, нет негативных данных по конечным точкам фармакологической безопасности ни для химического, ни для терапевтического класса исследуемого соединения), повтор исследований в условиях GLP не требуется. В некоторых случаях результаты исследований вторичной фармакодинамики могут вносить основной вклад в оценку безопасности потенциальных нежелательных явлений у людей, такие исследования, как правило, проводят в соответствии с GLP.

3. ССЫЛКИ

- 1) ICH Harmonized Tripartite Guideline (M3) “Timing of Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals” (1997)
- 2) ICH Harmonized Tripartite Guideline (S6) “Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals” (1997)
- 3) Mattsson, J. L., Spencer, P. J. and Albee, R. R.: A performance standard for clinical and Functional Observational Battery examinations of rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 15, 239 (1996).
- 4) Irwin, S.: Comprehensive observational assessment: 1a. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioural and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia (Berl.)* 13, 222-257(1968).
- 5) Haggerty, G.C.: Strategies for and experience with neurotoxicity testing of new pharmaceuticals. *J. Am. Coll. Toxicol.* 10:677-687 (1991).
- 6) Murphy, D.J.: Safety Pharmacology of the Respiratory System: Techniques and Study Design. *Drug Dev. Res.* 32: 237-246 (1994).