

31 MAART 2015



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	☒ Ja > Vul uw deelnemernummer in 21000 ☐ Nee > U kunt geen aanvraag doen															
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table><tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td>Farma Research Animal Health B.V.</td></tr><tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td>[Redacted]</td></tr><tr><td>KvK-nummer</td><td>9 1 5 3 8 4 5</td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	Farma Research Animal Health B.V.	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]	KvK-nummer	9 1 5 3 8 4 5									
Naam instelling of organisatie	Farma Research Animal Health B.V.																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]																
KvK-nummer	9 1 5 3 8 4 5																
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>Toernooiveld 300H</td></tr><tr><td>Postbus</td><td></td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td><td>6525EC Nijmegen</td></tr><tr><td>IBAN</td><td>NL08RAB00113698461</td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td>Farma Research Animal Health B.V.</td></tr></table>	Straat en huisnummer	Toernooiveld 300H	Postbus		Postcode en plaats	6525EC Nijmegen	IBAN	NL08RAB00113698461	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Farma Research Animal Health B.V.					
Straat en huisnummer	Toernooiveld 300H																
Postbus																	
Postcode en plaats	6525EC Nijmegen																
IBAN	NL08RAB00113698461																
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Farma Research Animal Health B.V.																
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[Redacted]</td><td>☐ Dhr. ☒ Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[Redacted]@frah.nl</td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☐ Dhr. ☒ Mw.	Functie	[Redacted]		Afdeling	[Redacted]		Telefoonnummer	[Redacted]		E-mailadres	[Redacted]@frah.nl	
(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☐ Dhr. ☒ Mw.															
Functie	[Redacted]																
Afdeling	[Redacted]																
Telefoonnummer	[Redacted]																
E-mailadres	[Redacted]@frah.nl																
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td></td><td>☒ Dhr. ☐ Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td></td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td></td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters		☒ Dhr. ☐ Mw.	Functie			Afdeling			Telefoonnummer			E-mailadres		
(Titel) Naam en voorletters		☒ Dhr. ☐ Mw.															
Functie																	
Afdeling																	
Telefoonnummer																	
E-mailadres																	

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- (Titel) Naam en voorletters ☐ Dhr. ☐ Mw.
- Functie
- Afdeling
- Telefoonnummer
- E-mailadres
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- ☐ Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging* mee met deze aanvraag
- ☒ Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- ☒ Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
- ☐ Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2
- ☐ Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- ☐ Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- ☐ Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- ☐ Nee > Ga verder met vraag 3
- ☐ Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 0 1 . 0 5 . 2 0 1 5
- Einddatum 3 1 . 0 3 . 2 0 2 0
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Weefselresidu -en melkresidu studies tbv diergeneesmiddelen en voederadditieven
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Weefselresidu -en melkresidu studies tbv diergeneesmiddelen en voederadditieven
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC DEC Radboud Universiteit
- Postadres Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
- E-mailadres

4 Betaalgegevens

4.1 Om welk type aanvraag gaat het?

☒ Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741,00

Lege

☐ Wijziging €

Lege

4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.

☒ Via een eenmalige incasso

☐ Na ontvangst van de factuur

Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.

5 Checklist bijlagen

5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

☐ Projectvoorstel

☐ Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

☐ Melding Machtiging

☐

6 Ondertekening

6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.6). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

Functie

Plaats

Nijmegen

Datum

30-03-2015

Handtekening



Centrale Commissie Dierproeven



Centrale Commissie Dierproeven i.o.

2

Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	21000	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Farma Research Animal Health	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		2	Melkresidu studie

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Ten behoeve van het registratiedossier van een diergeneesmiddel of voederadditief voor landbouwhuisdieren dient de veiligheid voor de mens te worden aangetoond. Dit oa met betrekking tot consumptie van melk. De residu-studies dienen te worden uitgevoerd met het kant-en-klare product, zoals men het op de markt wil brengen, toegediend op de manier en in de dosering zoals men dat in de praktijk ook zal doen.

Na de toediening(en) worden gedurende een bepaalde periode melkmonsters genomen. Dit gebeurt bij het reguliere melken. In de monsters wordt de concentratie van de actieve stof bepaald (of de marker daarvoor, zoals voorgeschreven in de regelgeving). Op basis van deze concentraties wordt met statistiek bepaald, wanneer de melk veilig is voor menselijke consumptie. De periode tussen de laatste toediening en het moment waarop de melk veilig is, noemt men de wachttijd.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Wegen 1x

Toediening Van het te testen product; dosering: "worst case":

- In de hoogste dosering, zoals zal worden voorgeschreven na markttoelating
- Maximaal aantal keren, zoals zal worden voorgeschreven na markttoelating

Toediening in de vorm en op de wijze zoals dat in het dossier beschreven wordt voor in de praktijk.
Mogelijke toedieningsvormen: tablet, pasta, orale suspensie, uierinjector, zalf, injectievloeistof, spray, enz.
Toedieningswijzen: alle toedieningen zoals in praktijk: bv oraal, injectie (IM, SC, IV), lokaal op huid, intramammair, intra-uterine, via drinkwater

Monstername Dit gebeurt bijna altijd vanuit de melkmachine. Heel soms direct vanuit het uier. Alleen dan is het een handeling aan het dier.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

De geldende EMA, EFSA en VICH Richtlijnen zijn bepalend. EMA Richtlijn schrijft voor: minstens 20 dieren. Als men veel variatie verwacht, dan worden extra dieren toegevoegd (bv 2 tot 5). Er wordt geen statistische methode toegepast om het aantal dieren te bepalen. Er vindt geen vergelijking plaats van groepen. Voor de bepaling van de wachttijd wordt gebruik gemaakt van een speciaal statistiek programma van EMA.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Diersoort: Rund, schaap, geit. Deze dieren worden gebruikt voor melk tbv menselijke consumptie

Status: Dieren moeten gezond zijn.

Herkomst: Al aanwezig op de boerderij. Dieren zijn en blijven eigendom van boer, maar mogen gebruikt worden voor dit onderzoek.

Aantallen: Minimaal 20 per studie. Indien nodig iets meer, bv 25.
Het totaal aantal dieren en proeven is afhankelijk van de te testen middelen, de actieve component en het aantal opdrachten dat verkregen gaat worden. Maximaal aantal dieren in de komende 5 jaar: rund 140, schaap 40, geit 40.

Levensstadia: Volwassen, lactierend

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

☒ Nee, ga door met vraag D.

☐ Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

☐ Nee

☐ Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

De keuze van de dieren en de opzet worden bepaald door Internationale regelgeving op dit gebied.

Doel is om dusdanig de studie uit te voeren dat een wachttijd kan worden vastgesteld, die door de autoriteiten geaccepteerd wordt.

Vervanging is hierbij niet mogelijk. Vermindering wordt toegepast, doordat het opdrachtgevende bedrijf met zo min mogelijk investeringen de wachttijd (residu bepaling) wil kunnen bepalen volgens de wettelijke richtlijnen. Het uitvoeren van dergelijke studies is heel erg kostbaar, en een opdrachtgever is niet bereid meer te betalen dan noodzakelijk is om het bovengenoemde doel te bereiken. Men betaalt simpelweg niet voor een studie met 32 dieren als 20 voldoende is.

Wat betreft verfijning: Er is al sprake van weinig ongerief. De dieren zijn gezond en moeten dit blijven. Een belangrijke verfijning binnen de registratieprocedure is, dat in het geval van bioequivalentie met een al geregistreerd product, de melkresidustudie in veel gevallen niet meer vereist is. De dieren blijven na afloop in leven.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

De dieren blijven op hun eigen bedrijf, in de eigen omgeving, verzorgd door de bekende mensen. Er is geen stress door verandering van voer, huisvesting, enz.

De dieren worden heel rustig benaderd. Daarnaast zijn er geen handelingen die echt pijn of ongemak veroorzaken.

Er is geen effect op het milieu.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

De proeven worden uitgevoerd conform de geldende EMA, EFSA en VICH richtlijnen en onder het kwaliteitssysteem GLP (zie Projectvoorstel 3.1). Daardoor kunnen ze wereldwijd gebruikt worden in registratiedossiers. VICH Richtlijnen zijn juist om die reden opgesteld. Zoals gesteld in de inleiding van de meest recente VICH Richtlijn GL48:

"This guidance is one of a series developed to facilitate the mutual acceptance of residue chemistry data for veterinary drugs used in food-producing animals. This guidance was prepared after consideration of the current national/regional requirements and recommendations for evaluating veterinary drug residues in the VICH regions."

"The intent is that one residue depletion study (per species), conducted within any VICH region, would satisfy the data recommendations for establishment of appropriate withdrawal periods for a specific product in food-producing animals."

De proeven worden uitgevoerd in opdracht van bedrijf dat een diergeneesmiddel of voederadditief op de markt wil brengen.

Als men al beschikt over een kwalitatief goede proef, uitgevoerd conform de geldende richtlijnen, dan heeft een nieuwe studie geen zin.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

☒ Nee

☐ Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

•

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

☐ Nee > Ga verder met vraag H.

☒ Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Regulier veehouderijbedrijf

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Melkresidustudies dienen uitgevoerd te worden onder zoötechnisch normale omstandigheden. En met het kant-en-klare middel dat wordt toegediend op de manier zoals dat na markttoelating ook zal gebeuren. De normale praktijk dient van toepassing te zijn. Huisvesting van deze dieren op speciale proefdierfaciliteiten vereist transport, en verandering van huisvesting, verzorging, voeding en vooral melkprocedure. Dit zal extra stress veroorzaken, hetgeen we zoveel mogelijk willen vermijden. Het zal bv de melkproductie beïnvloeden.

Een ander voordeel is dat we nu per individueel dier de beschikking hebben over alle historische gegevens, inclusief ziekte/medicatie/vaccinaties.

Een adequate verzorging is gewaarborgd doordat de dieren merendeels verzorgd worden door de vaste verzorgers van de dieren (veehouder, verzorgers, enz) met ontheffing van nVWA. Bovendien zijn het mensen met ervaring met de desbetreffende diersoorten. Dit wordt gecontroleerd door vergunninghouder en (bij voorkeur tijdens elk experiment) geïnspecteerd door de IvD en Quality Assurance Officer. Van de dierverzorgers is een trainings -en opleidings dossier aanwezig. Per proef worden deze mensen getraind voor WOD en GLP. De verzorgers verrichten geen studiehandelingen. Zij voeren en verzorgen de dieren. Ze zijn alleen ook betrokken bij de dagelijkse observatie.

Studiehandelingen worden verricht door personeel van vergunninghouder en (indien nodig) door een praktizerend dierenarts. Deze dierenarts dient actuele ervaring te hebben met de diersoort en de uit te voeren handeling.

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

☐ Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Stress

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

- Wegen
- Fixatie van het dier tijdens toediening door vasthouden of aanbinden met een halster
- Injectie (bv IM, SC, IV): indien het te testen product een injectievlloeistof betreft

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Geen. Het is al minimaal. Er is per keer slechts sprake van kortdurende lichte stress.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

☒ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

licht

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

☒ Nee > Ga verder met de ondertekening.

☐ Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☐ Ja



Centrale Commissie Dierproeven



Centrale Commissie Dierproeven i.o.

3

Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	21000				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Farma Research Animal Health				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>1</td><td>Weefselresidu studie</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	1	Weefselresidu studie
Volgnummer	Type dierproef					
1	Weefselresidu studie					

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Ten behoeve van het registratiedossier van een diergeneesmiddel of voederadditief voor landbouwhuisdieren dient de veiligheid voor de mens te worden aangetoond volgens EMA, VICH en EFSA Richtlijnen. Dit oa met betrekking tot consumptie van vlees. De residu-studies dienen te worden uitgevoerd met het kant-en-klare product, zoals men het op de markt wil brengen, toegediend op de manier en in de dosering zoals men dat in de praktijk ook zal doen.

Na de toediening(en) worden op diverse momenten groepen dieren geslacht. Direct daarna worden monsters genomen van:

- rund, schaap, geit, paard: lever, nier, spier, vet
- pluimvee, varken: lever, nier, spier, huid+vet

In de monsters wordt de concentratie van de actieve stof bepaald (of de marker daarvoor, zoals voorgeschreven in de regelgeving). Per weefsel wordt op basis van deze concentraties bepaald, met statistiek welke is voorgeschreven door EMA, wanneer de weefsels veilig zijn voor menselijke consumptie. De periode tussen de laatste toediening en het moment waarop het vlees veilig is, noemt men de wachttijd .

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Wegen 1x, Tbv dosisbepaling.

Toediening Van het te testen product; dosering: "worst case":

- In de hoogste dosering, zoals zal worden voorgeschreven na markttoelating
- Maximaal aantal keren, zoals zal worden voorgeschreven na markttoelating

Toediening in de vorm en op de wijze zoals dat in het dossier beschreven wordt voor in de praktijk.

Mogelijke toedieningsvormen: tablet, pasta, orale suspensie, uierinjector, zalf, injectievloeistof, spray, enz.

Toedieningswijzen: alle toedieningen zoals in praktijk: bv oraal, injectie (IM, SC, IV), lokaal op huid, intramammair, intra-uterine, via drinkwater

Transport Van boerderij naar slachthuis. Euthanasie op de boerderij is niet mogelijk, omdat niet 100% zeker gesteld kan worden dat dit de concentraties in de weefsels niet beïnvloed. Slacht op het slachthuis is de procedure zoals die later in de praktijk ook zal worden toegepast. Er kan dan geen discussie ontstaan met registratie-autoriteiten over invloed op de concentraties.

Slacht Reguliere slacht voor die diersoort (schietmasker, electrocutie).

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

De geldende EMA, EFSA en VICH Richtlijnen zijn bepalend.

Er wordt geen statistische methode toegepast om het aantal dieren te bepalen. Er vindt geen vergelijking plaats van groepen.

Voor de bepaling van de wachttijd wordt gebruik gemaakt van een speciaal statistiek programma van EMA. Als uitgangspunt hanteert men minstens 16 dieren, waarbij op 4 momenten steeds 4 dieren geslacht worden. Voor pluimvee is 6 per groep het minimum. Indien men grote variatie verwacht, dan moet men meer dieren per groep includeren (bv 6 bij rund). Bij een lange wachttijd kan het nodig zijn meer slachtgroepen te nemen (bv 6 ipv 4).

Het exacte aantal dieren is afhankelijk van het gedrag van de actieve component van het product in het lichaam. Ten behoeve van de studie-opzet, kan informatie daarover verkregen worden van/uit bv:

- openbare gegevens van vergelijkbare producten, waarvoor al een wachttijd bepaald is
- interne gegevens van eerder door Farma Research Animal Health uitgevoerde proeven met vergelijkbare proeven
- uitgevoerde pilot-studie met hetzelfde product
- kinetiekstudies
- literatuur

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levenstadia. Onderbouw deze keuzes.

Diersoort: Rund, schaap, geit, varken, paard, pluimvee. Omdat deze diersoorten gebruikt worden voor menselijke consumptie.

Status: Dieren moeten gezond zijn.

Herkomst: Rund, schaap, geit, varken: Al aanwezig op de boerderij. Worden op de boerderij waar het onderzoek plaatsvindt, aangekocht van de eigenaar.
Paard: aangekocht via reguliere handelskanalen
Pluimvee: aangekocht van pluimveehouder

Aantallen: Kan verschillen per studie. In het verleden variërend van 12 tot 28. Voor pluimvee tot 42. Slachtgroepen van 4 dieren (bij kippen 6), minstens 4 groepen. Dit kan iets meer zijn (bv 6 groepen) en/of bv 6 dieren per groep. Afhankelijk van het te testen product.
Het totaal aantal dieren is afhankelijk van de te testen middelen, de actieve component en het aantal opdrachten dat verkregen gaat worden.
Maximaal aantal dieren in de komende 5 jaar: rund 80, schaap 32 geit 32, varken 100, paard 32, kippen 120.

Geslacht: Per slachtgroep M/V: 50/50%. Conform de geldende Richtlijn, behalve als dit niet mogelijk is. Bv bij mestkalveren, dit zijn vrijwel altijd mannetjes.

Levensstadia: Afhankelijk van diersoort.
Rund, paard: volwassen
Vleesvee: 250 - 400kg. Maar ook volwassen melkkoe is mogelijk.
Varken: regulier mestvarken, 40-60 kg
Schaap, geit: 40 - 60 kg
Kip: broiler (6 weken)

Bepalend hierbij is wat het doeldier voor het product is en wat registratietechnisch acceptabel is.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

☒ Nee, ga door met vraag D.

☐ Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

☐ Nee

☐ Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

De keuze van de dieren en de opzet worden bepaald door Internationale regelgeving op dit gebied.

Doel is om de studie zodanig uit te voeren dat een wachttijd kan worden vastgesteld, die door de autoriteiten geaccepteerd wordt.

Vervanging is hierbij niet mogelijk. Vermindering wordt toegepast, doordat het opdrachtgevende bedrijf met zo min mogelijk investeringen de wachttijd (residu bepaling) wil kunnen bepalen volgens de wettelijke richtlijnen. Het uitvoeren van dergelijke studies is heel erg kostbaar, en een opdrachtgever is niet bereid meer te betalen dan noodzakelijk om het bovengenoemde doel te bereiken. Men betaalt simpelweg niet voor een studie met 32 dieren als 16 voldoende is.

Wat betreft verfijning: Er is al sprake van weinig ongerief. De dieren zijn gezond en moeten dit blijven. Een belangrijke verfijning binnen de registratieprocedure is, dat in het geval van het op de markt willen brengen van een min of meer gelijk, en al geregistreerd product, alleen een bioequivalentie met een al geregistreerd product hoeft te worden uitgevoerd (is het nieuwe middel het zelfde als het al bekende middel?) en dus de weefselresidustudie in veel gevallen niet meer vereist is.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Bij proeven met runderen, schapen, geiten en varkens blijven de dieren op hun eigen bedrijf. De dieren blijven dus in de eigen omgeving, verzorgd door de bekende mensen. Er is geen stress door verandering van voer, huisvesting, enz.

Voor de dieren die aangekocht worden (paarden en pluimvee) wordt een acclimatisatieperiode in acht genomen.

De dieren worden heel rustig benaderd. Daarnaast zijn er geen handelingen die echt pijn of ongemak veroorzaken.

Er is geen effect op het milieu.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

De proeven worden uitgevoerd conform de geldende EMA, EFSA en VICH richtlijnen en onder het kwaliteitssysteem GLP (zie Projectvoorstel 3.1). Daardoor kunnen ze wereldwijd gebruikt worden in registratiedossiers. VICH Richtlijnen zijn juist om die reden opgesteld. Zoals gesteld in de inleiding van de meest recente VICH Richtlijn GL48:

"This guidance is one of a series developed to facilitate the mutual acceptance of residue chemistry data for veterinary drugs used in food-producing animals. This guidance was prepared after consideration of the current national/regional requirements and recommendations for evaluating veterinary drug residues in the VICH regions."

"The intent is that one residue depletion study (per species), conducted within any VICH region, would satisfy the data recommendations for establishment of appropriate withdrawal periods for a specific product in food-producing animals."

De proeven worden uitgevoerd in opdracht van bedrijf dat een diergeneesmiddel of voederadditief op de markt wil brengen.

Als men al beschikt over een kwalitatief goede proef, uitgevoerd conform de geldende richtlijnen, dan heeft een nieuwe studie geen zin.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

☒ Nee

☐ Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

•

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

☐ Nee > Ga verder met vraag H.

☒ Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Regulier veehouderijbedrijf of paardenstoeterij/manege

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Residu-studies moeten worden uitgevoerd met het kant-en-klare diergeneesmiddel dat wordt toegediend op de manier zoals dat na toelating ook zal gebeuren. In veel opzichten dient de praktijk zover mogelijk benaderd te worden. Huisvesting van deze dieren op speciale proefdierfaciliteiten vereist transport, en verandering van huisvesting, verzorging, voeding, enz. Dit zal extra stress veroorzaken, hetgeen we zoveel mogelijk willen vermijden.

Een ander voordeel is dat we nu in de meeste gevallen per individueel dier de beschikking hebben over alle historische gegevens, inclusief ziekte/medicatie/vaccinaties.

Een adequate verzorging is gewaarborgd doordat de dieren merendeels worden verzorgd door de vaste verzorgers van de dieren (veehouder, verzorgers, enz), waarvoor ontheffing is verleend door nVWA. Bovendien zijn het mensen met ervaring met de desbetreffende diersoorten. Dit wordt gecontroleerd door vergunninghouder en (bij voorkeur tijdens elke experiment) geïnspecteerd door de IvD en Quality Assurance Officer. Van de diervverzorgers is een trainings- en opleidings dossier aanwezig. Per proef worden deze mensen getraind voor WOD en GLP. De verzorgers verrichten geen studiehandelingen. Zij voeren en verzorgen de dieren. Ze zijn alleen ook betrokken bij de dagelijkse observatie.

Studiehandelingen worden verricht door personeel van vergunninghouder en (indien nodig) door een praktizerend dierenarts. Deze dierenarts dient actuele ervaring te hebben met de diersoort en de uit te voeren handeling.

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

☐ Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Stress

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

- Wegen
- Injectie (bv IM, SC, IV): indien het te testen product een injectievloeistof betreft
- Tijdelijke individuele huisvesting na toediening van een product (bv applicatie op de huid)
- Tijdelijk fixeren of vastzetten mbv halster tijdens toediening van het product
- Transport (naar slachthuis)
- Slachten

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Er is per keer slechts sprake van kortdurende stress. De mate waarin verschilt per diersoort. Bv het wegen van een paard is meestal vrijwel stressloos, omdat een paard gewend is in handen te komen. Een mestvarken is dat echter niet en zal dus onrustiger zijn.

Het transport naar slachthuis geschiedt in kleine groepen en in alle rust. Slachthuis is in de nabijheid van boerderij gelegen (max 30 minuten).

Het slachten van de dieren gebeurt één voor één. Dus niet in de grote groep.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

☒ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

licht

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

☒ Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Er dienen weefselmonsters genomen te worden.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Centrale Commissie Dierproeven



Centrale Commissie Dierproeven i.o.

4

Format Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 21000
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Farma Research Animal Health B.V.
- 1.3 Vul de titel van het project in. Weefselresidu -en melkresidu studies tbv diergeneesmiddelen en voederadditieven

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- ☐ Fundamenteel onderzoek
- ☐ Translationeel of toegepast onderzoek
- ☒ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- ☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- ☐ Hoger onderwijs of opleiding
- ☐ Forensisch onderzoek
- ☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
- Geef in geval van 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

De aanvrager van dit project is een Contract Research Bedrijf, dat projecten uitvoert in opdracht van farmaceutische bedrijven voor diergeneesmiddelen en voederadditiefbedrijven voor diervoeding of supplementen.

Het project wordt uitgevoerd in het kader van de wettelijk verplichte registratie van diergeneesmiddelen of voederadditieven. Een bedrijf dat een markttoelating voor een diergeneesmiddel of voederadditief wil verkrijgen, dient hiertoe een registratiedossier van het middel samen te stellen, waarin productsamenstelling, veiligheid voor het dier, veiligheid voor de mens en werkzaamheid beschreven zijn. Ten behoeve van dit dossier dienen zowel in-vitro als in-vivo studies te worden uitgevoerd. De in-vivo studies betreffen oa studies met het doeldier. Dit is de diersoort waarvoor men markttoelating wil verkrijgen. Voorbeelden van dit soort studies zijn: tolerantiestudies, residustudies (ter bepaling van residuen van het diergeneesmiddel in vlees, melk, eieren), kinetiekstudies, effectiviteitsstudies, bioequivalentiestudies.

De studies dienen volgens de wettelijke richtlijnen (zie hieronder) te worden uitgevoerd met het middel zoals men het op de markt wil brengen en toegediend zoals dat later in de praktijk zal gebeuren.

In het geval van een diergeneesmiddel, wordt het dossier beoordeeld door nationale Registratieautoriteiten (in Nederland: College ter beoordeling Geneesmiddelen: CBG) of Europese autoriteit (European Medicines Agency: EMA) in Londen. In het geval van een voederadditief, wordt het dossier beoordeeld door de Europese autoriteit: European Food Safety Authority: EFSA.

Dit projectvoorstel betreft weefsel -en melkresidu-studies. Deze studies worden uitgevoerd volgens EMA Richtlijnen. Voor residu-studies zijn dat oa:

- VICH GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods; EMA/CVMP/VICH/463199/2009
- Guideline on Injection Site Residues; EMEA/CVMP/542/03
- Note for Guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods; EMEA/CVMP/036/95
- Note for Guidance for the Determination of Withdrawal Periods for Milk; EMEA/CVMP/473/98
- Scientific Opinion; Guidance for establishing the safety of additives for the consumer; EFSA Journal 2012;10(1):2537

Deze studies dienen (met uitzondering van pilot studies) uitgevoerd te worden onder de kwaliteitsrichtlijn:

- OECD Principles of Good Laboratory Practice (ENV/MC/CHEM(98)17)

Door de studie onder GLP uit te voeren, kunnen ze in de gehele wereld gebruikt worden ten behoeve van registratiedossiers. De toegepaste inhoudelijke richtlijnen zijn deels VICH Richtlijnen.

"VICH is a trilateral (EU-Japan-USA) programme aimed at harmonising technical requirements for veterinary product registration."

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

Vraagstelling: Als een diergeneesmiddel of een voederadditief is toegediend aan een dier, wanneer is dan de concentratie van de actieve stof in vlees of melk weer onder de, voor de mens, veilige grens, zodat vlees en melk geschikt zijn voor menselijke consumptie?

Doel is het verkrijgen van een markttoelating voor het te testen diergeneesmiddel of voederadditief.

Voor een diergeneesmiddel of voederadditief, bestemd voor gebruik bij landbouwhuisdieren, moet voor elke diersoort waarvoor het produkt bestemd is, de zogenaamde wachttijd voor slacht bepaald worden. Bij dieren waarvan de melk gebruikt wordt (rund, schaap, geit) moet dit ook voor melk gebeuren. Met wachttijd wordt bedoeld, de periode tussen laatste toediening van het product en het moment waarop de concentratie van het diergeneesmiddel in het vlees en melk zo laag is dat deze weer geschikt zijn voor consumptie door de mens.

De voor de mens veilige grens waaronder de concentraties moeten liggen zijn wettelijk, conform Europese richtlijnen vastgesteld. Een dergelijke MRL (Maximum Residue Limit) is per actieve stof, per diersoort bekend voor weefsels, melk en eieren.

Farma Research Animal Health voert dit onderzoek al jaren uit en beschikt over de benodigde kennis en ervaring wat betreft de opzet en uitvoering van deze proeven en wat betreft de wettelijke eisen en regelgeving op het gebied van de registratie van diergeneesmiddelen en voederadditieven.

3.3 Belang

Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelstelling(en).

Het beschreven project wordt uitgevoerd in het kader van het samenstellen van een dossier ten behoeve van een markttoelating als diergeneesmiddel of voederadditief.

Deze markttoelatingsprocedure vormt een waarborging voor de kwaliteit van diergeneesmiddelen en voederadditieven.

Residu studies worden uitgevoerd ten behoeve van de veiligheid van de mens.

3.4 Onderzoeksstrategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project (strategie).

Het project bestaat uit individuele residu-studies. Dit zijn verschillende, los van elkaar staande proeven met verschillende diersoorten, verschillende diergeneesmiddelen/voederadditieven, verschillende toedieningsvormen.

3.4.2 Geef een overzicht op hoofdlijnen van de verschillende onderdelen van het project en de daarbij gebruikte type(n) dierproef of dierproeven.

Te gebruiken diersoorten zijn: rund, paard, varken, schaap, geit, pluimvee.

Dit projectvoorstel betreft weefselresidu -en melkresidu-studies. In een residu studie dienen de dieren behandeld te worden met de maximale dosis, gedurende de maximale periode, zoals die geclaimd zullen gaan worden door de indiener van het registratiedossier.

Ten behoeve van weefsel (=vlees): De dieren worden in groepen geslacht en de residuen van het toegediende product worden bepaald in diverse weefsels.

In het geval van een injectiepreparaat dient ook de concentratie op de injectieplaats bepaald te worden.

Ten behoeve van melkresidu wordt een groep dieren behandeld en worden gedurende een bepaalde periode melkmonsters verzameld voor de bepaling van de concentratie van de actieve stof van het testproduct.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

Zoals onder 3.1 al beschreven, dienen er ten behoeve van het registratiedossier voor het product verschillende proeven te worden uitgevoerd bij het doeldier. Weefselresidu -en melkresidustudies worden pas uitgevoerd als de andere studies een goed resultaat hebben gegeven. De exacte samenstelling van het product dient namelijk vast te staan, omdat een residustudie absoluut dient te worden uitgevoerd met het uiteindelijke product. De eerste proeven met het doeldier zijn meestal beperkte farmacokinetiekstudies, waarbij bloedspiegels bepaald worden. Een andere reden waarom residustudies als laatste worden uitgevoerd, is het feit dat deze studies erg duur zijn, ten gevolge van de complexe bio-analyse.

Dit projectvoorstel betreft residu-proeven in het algemeen. Er is geen onderlinge samenhang. De proeven worden individueel uitgevoerd in opdracht van farmaceutische bedrijven en voederadditiefbedrijven. De enige samenhang die kan voorkomen is, dat een residu-studie voorafgegaan wordt door een pilotstudie om een juiste studieopzet (bv bepalen slachttijdstippen of lengte bemonsteren) te bepalen voor de definitieve studie.

3.4.4 Benoem de typen dierproeven. Vul per type dierproef een bijlage Beschrijving dierproeven in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Weefselresidu studie
2	Melkresidu studie
3	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

DEC-advies

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: 2015-0047
2. Titel van het project: Weefselresidu- en melkresidu studies tbv diergeneesmiddelen en voederadditieven.
3. Titel van de NTS: Weefselresidu- en melkresidu studies tbv diergeneesmiddelen en voederadditieven.
4. Type aanvraag:
 - ☐ nieuwe aanvraag projectvergunning.
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: RUDEC
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - mailadres contactpersoon: [REDACTED]@radboudumc.nl
6. Adviestraject:
 - ☐ ontvangen door DEC: 17-02-2015
 - ☐ aanvraag compleet
 - ☐ in vergadering besproken: 03-03-2015
 - ☐ anderszins behandeld
 - ☐ termijnonderbreking(en) van 12-03-2015 tot 16-03-2015
 - ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - ☐ aanpassing aanvraag: 16-03-2015
 - ☐ advies aan CCD: 30-03-2015
7. Eventueel horen van aanvrager
 - Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden
 - Aanwezige (namens) aanvrager
 - Strekking van de vraag / vragen
 - Strekking van het (de) antwoord(en)
 - Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag
8. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum: 12-03-2015
 - Strekking van de vragen: De aanvrager wordt verzocht een inschatting van het totaal aantal dieren (uitgesplitst per diersoort) toe te voegen aan het projectvoorstel en dit ook te vermelden in de niet-technische samenvatting. Verder wordt de aanvrager verzocht de haalbaarheid van deze studie toe te lichten en te verduidelijken waarom er geen sprake kan zijn van herhaling. De RUDEC wijst de aanvrager erop dat waarschijnlijk per diersoort een beschrijving van de dierproeven ingediend moet worden. Andere vragen betreffen kleine, soms slechts tekstuele, wijzigingen in de vergunningaanvraag.
 - Datum antwoord: 16-03-2015
 - Strekking van het antwoord: De inschatting van het totaal aantal dieren is toegevoegd in het projectvoorstel en de niet-technisch samenvatting. De gevraagde toelichting op de haalbaarheid van deze studie en het verduidelijken waarom herhaling niet optreedt zijn verwerkt in de aanvraag. Aangezien opsplitsing van de beschrijving dierproeven in 5 identieke formulieren geen extra informatie oplevert,

gaat de aanvrager er vanuit dat de CCD akkoord gaat met de gegeven beschrijvingen van de dierproeven die betrekking hebben op meerdere diersoorten. Bij nadere bestudering van de toelichting en de vragen in het formulier is de RUDEC bovendien van mening dat de beschrijving van een type dierproef betrekking kan hebben op meerdere diersoorten.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.
9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)
- Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek
 - Datum expert advies
 - Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig.
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren. Zij acht zich voldoende onafhankelijk en onpartijdig, en beschikt over voldoende expertise om een advies uit te brengen over deze vergunningaanvraag.
4. Vanwege betrokkenheid bij het betreffende project is één DEC-lid, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, niet betrokken bij de advisering. De overige DEC-leden beschikken over voldoende expertise voor een goede toetsing van de vergunningaanvraag.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:
 - wettelijk vereist
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling, te weten het bepalen van weefsel- en melkresidu na toediening van diergeneesmiddelen of voederadditieven. Deze proeven hebben tot doel de veiligheid van voedingsmiddelen afkomstig van de dieren die deze middelen toegediend hebben gekregen, te waarborgen. De DEC acht dit doel van substantieel belang.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De DEC acht de aanvrager competent op dit gebied. De gekozen aanpak leidt tot betrouwbare uitspraken op het gebied van residuen in weefsel of melk.
5. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren: de dieren zijn niet gefokt voor dierproeven en de locatie is niet een instelling van de vergunninghouder. De keuze hiervoor is voldoende onderbouwd.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief bij de dieren wordt hoofdzakelijk bepaald door de volgende handelingen: subcutane/intramusculaire/intraveneuze/orale/dermale/intramammaire/intra-uteriene toediening van een geneesmiddel, waarbij dieren soms korte tijd gefixeerd worden of

individueel gehuisvest worden na toediening van een product; transport naar slachthuis; slachten. In een enkel geval wordt een melkmonster direct uit de uier verkregen, meestal wordt een melkmachine gebruikt. De DEC schat het ongerief als gevolg van deze handelingen in als licht. Het cumulatief ongerief voor de beschreven vergunningaanvraag is dus juist ingeschat.

7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**. Deze dierproeven zijn wettelijk vereist voor registratie van een diergeneesmiddel of voederadditief. De doelstelling van het project kan niet gerealiseerd worden zonder proefdieren of door gebruik van minder complexe diersoorten, aangezien de aanwezigheid van toegediende geneesmiddelen of voederadditieven alleen in het weefsel van het betreffende landbouwhuisdier onderzocht kan worden.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. De gevolgde protocollen op basis van wereldwijd gehanteerde richtlijnen voorkomen duplicering.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven. Bij de opzet wordt rekening gehouden met dierenwelzijn door de dieren niet uit hun vertrouwde omgeving te halen, en niets te veranderen aan de gebruikelijke verzorging en verzorgers van de dieren. Er is geen stress door verandering van voer, of verandering van huisvesting. Dieren worden in kleine groepen naar het slachthuis getransporteerd, en één voor één geslacht op de gebruikelijke wijze. Melkmonsters worden op de gebruikelijke wijze verkregen. De DEC is er van overtuigd dat de dierproeven zo humaan mogelijk worden uitgevoerd.
Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.
2. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project, zelfstandig leesbaar, beknopt en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

Op basis van de onder C genoemde overwegingen komt de DEC tot de volgende ethische afweging. Bij de dierproeven en bij de verzorging, behandeling en huisvesting van de dieren wordt adequaat invulling gegeven aan de vereisten op het gebied van de vervanging, vermindering en/of verfijning van dierproeven. Het ongerief veroorzaakt door de dierproeven is licht.

Tegenover deze nadelige gevolgen voor de dieren staat het gegeven dat deze weefsel- en melk residu studies wettelijk vereist zijn voor de registratie van nieuwe diergeneesmiddelen en voederadditieven. Deze proeven hebben tot doel de veiligheid van voedingsmiddelen afkomstig van de dieren die de diergeneesmiddelen en voederadditieven toegediend hebben gekregen, te waarborgen. De DEC acht het belang van die doelstelling substantieel, de concrete doelstellingen zijn haalbaar en kunnen niet zonder dieren worden behaald. Naar het oordeel van de DEC weegt het belang van de doelstelling op tegen het lichte ongerief voor de dieren.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
 - ☐ De DEC adviseert de vergunning te verlenen
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Farma Research Animal Health

Toernooiveld 300H
6525 EC Nijmegen
Nederland

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl

T 0900-2800028 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD2100201584

Uw referentie

Bijlagen
1

Datum 19 mei 2015

Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte heer/mevrouw,

Op 31 maart 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Weefselresidu- en melkresidustudies tbv diergeneesmiddelen en voederadditieven", met aanvraagnummer AVD2100201584. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag gedeeltelijk goed op grond van artikel 10a van de Wet op de dierproeven (hierna de wet). U krijgt een vergunning voor één jaar. Hierbij gelden de voorwaarden zoals vermeld in de vergunning.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de dierexperimentencommissie Radboud Universiteit Nijmegen gevoegd. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit. Wij nemen dit advies van de commissie maar ten dele over. We verlenen een vergunning voor één jaar en niet voor vijf jaar om de volgende reden:

Wij onderschrijven de noodzaak van het wettelijk verplicht onderzoek voor de registratie van een diergeneesmiddel of voederadditief, maar in tegenstelling tot de commissie kunnen we op basis van de voorliggende aanvraag niet voor alle toekomstige opdrachten voor residustudies inschatten of het belang van de dierproef opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend (Art. 10, 1.c. van de wet). Het nut of de meerwaarde van de te testen diergeneesmiddelen of voederadditieven is niet voldoende omschreven, derhalve dient deze informatie te worden aangevuld. U vraagt een vergunning voor vijf jaar, die kunnen we op basis van bovenstaande overwegingen niet afgeven. Daarom geven we een vergunning af voor één jaar, onder voorwaarde dat u bij elke opdracht vooraf een melding doet aan de CCD met de soort te testen diergeneesmiddelen en voederadditieven en hun doel.

U kunt met uw project "Weefselresidu- en melkresidustudies tbv diergeneesmiddelen en voederadditieven" starten. De vergunning wordt afgegeven van 19 mei 2015 tot en met 18 mei 2016.

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze gegevens in het colofon.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Dit besluit is genomen met inachtneming van het Besluit mandaat, volmacht en machtiging van de Centrale Commissie Dierproeven CCD 2014 zoals de Centrale Commissie Dierproeven heeft vastgesteld op 19 december 2014, ref 2014-04 en is gepubliceerd in de Staatscourant van 2 januari 2015, Nr. 163

Bijlagen

- Vergunning

- Hiervan deel uitmakend:
- DEC-advies
 - Weergave wet- en regelgeving

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan
Naam: Farma Research Animal Health
Adres: Toernooiveld 300H
Postcode en woonplaats: 6525 EC Nijmegen
Deelnemersnummer: AVD 21000

deze projectvergunning voor het tijdvak 19 mei 2015 tot en met 18 mei 2016, voor het project "Weefselresidu- en melkresidustudies tbv diergeneesmiddelen en voederadditieven" met aanvraagnummer AVD21000201584 volgens advies van Dierexperimentencommissie Radboud Universiteit Nijmegen.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is study director.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 31 maart 2015
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij brief op 31 maart 2015;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij brief op 31 maart 2015.
 - c. Advies van dierexperimentencommissie d.d. 30 maart 2015 ontvangen op 31 maart 2015.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Voorwaarden
Weefselresidustudie	Rund	80	Licht	De aanvrager dient gedurende de periode van de projectvergunning voor de CCD schriftelijk per proef inzichtelijk te maken om welke stof het gaat. Tevens dient de aanvrager het doel en het maatschappelijk belang van de stof duidelijk te maken. Deze wijze van rapporteren heeft geen invloed op het starten en het verloop van de individuele proeven.
	Varken	100	Licht	
	Paard	32	Licht	
	Geit	32	Licht	
	Schaap	32	Licht	
	Kip	120	Licht	
Melkresidustudie	Rund	140	Licht	De aanvrager dient gedurende de periode van de projectvergunning voor de CCD schriftelijk per proef inzichtelijk te maken om welke stof het gaat. Tevens dient de aanvrager het doel en het maatschappelijk belang van de stof duidelijk te maken. Deze wijze van rapporteren heeft geen invloed op het starten en het verloop van de individuele proeven.
	Schaap	40	Licht	
	Geit	40	Licht	

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt.

Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch

gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijven schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13c volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13d is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

Locatie

De dierproeven worden (niet allemaal) verricht in een inrichting van een gebruiker volgens artikel 10g van de wet.