

JAARVERSLAG 2004

Dierexperimentencommissie NOTOX BV

Jaarverslag 2004 van de Dierexperimentele Commissie NOTOX B.V.

Inleiding

In dit jaarverslag wordt een overzicht gegeven van de werkzaamheden verricht door de DEC NOTOX B.V. die de Wet op de Dierproeven van haar vraagt in het jaar 2004.

Algemeen

Zoals in het reglement is beschreven, wordt met twee categorieën van protocollen gewerkt. Voor de ene categorie is door de DEC een lijst opgesteld met protocollen waarvoor gedurende maximaal 1 jaar goedkeuring is verleend, op voorwaarde dat de protocollen onderling slechts verschillen in aard van de teststof en doseringsniveaus. Dit betreft alle studies die uitgevoerd worden conform wettelijke bepalingen en ten behoeve van registratie van stoffen.

De andere categorie wordt gevormd door protocollen die niet op deze lijst staan. Deze protocollen moeten vooraf aangemeld worden aan de DEC. In geval van regelmatig uitgevoerde studies met maximaal matig ongerief kan een protocol eerst aan een petit comité uit de DEC - bestaande uit 2 externe leden (afwisselend) en 1 intern lid voorgelegd. Indien het niet regelmatig uitgevoerde studies zijn of met een te verwachten ongerief van meer dan matig, worden deze direct aan de voltallige DEC aangeboden. Er vindt dan een schriftelijke consultatieronde plaats.

Tussentijds beoordeelde protocollen worden op de eerstvolgende voltallige DEC - vergadering gemeld en besproken.

Protocollen worden door de studieleider opgesteld conform de voor het betreffende experiment geldende richtlijnen en de aanvullende informatie van de sponsor. Een door de studieleider getekend exemplaar wordt bij de secretaris ingeleverd die dan bepaalt of deze aan een petit comité dan wel aan de voltallige DEC wordt voorgelegd, waarna verspreiding plaatsvindt.

De inhoudelijke aspecten en gebezigde uitvoeringspraktijken van protocollen van de voornoemde lijst worden jaarlijks, in dit geval begin 2004, door de artikel 14 functionaris geëvalueerd.

Met name de ongeriefscore en eventuele voorstellen in verband met de ontwikkeling van alternatieven voor een gehele dierproef of onderdelen ervan in het kader van de "3 V's" benadering en uitvoering volgens de "state of the art". Technieken zijn een onderdeel van deze evaluatie. Daarnaast wordt het aangegeven ongerief geprojecteerd tegen het genoteerde ongerief van het afgelopen jaar per protocol (retrospectieve beoordeling).

De bevindingen worden in de eerstvolgende plenaire vergadering van de DEC besproken. Indien er geen essentiële verschillen tussen de verwachte en de waargenomen ongeriefscores naar voren komen uit de evaluatie wordt de onderhavige lijst voor maximaal 12 maanden geaccordeerd.

Aan het begin van het registratiejaar 2004 zijn er enkele protocollen aangepast naar aanleiding van opmerkingen van de DEC en enkele protocollen van de lijst afgehaald. De protocollen die van de lijst afgehaald zijn, werden niet meer regelmatig uitgevoerd en/of er is een diervriendelijker alternatief.

Van alle protocollen die door de DEC beoordeeld zijn, inclusief die op de standaardlijst, wordt achteraf bekeken wat het ongerief is geweest. Deze resultaten worden 1 keer per jaar bekeken. In de DEC-vergadering wordt hier een evaluatie van besproken en de protocollen die een ongerief hebben gescoord dat hoger ligt dan wat de studieleiders, de proefdierkundige en de DEC oorspronkelijk had ingeschat worden nader bekeken. Van deze laatste protocollen wordt besproken wat de reden voor het hogere ongerief was en hoe dat een volgende keer voorkomen kan worden of dat het te hoog was ingeschat.

Nadat op 9 maart 1999 de schriftelijke bevestiging ontvangen is dat het reglement goedgekeurd is, is tot op heden de beoordeling van de deskundigheid van de leden van de DEC niet officieel ontvangen. Een inspecteur van VWA heeft echter wel naar de diverse individuen en hun achtergrond gekeken en dit afgezet tegen de geclaimde deskundigheid. Hij zag hierbij geen problemen.

Samenstelling van de commissie

Zie bijlage 1 en 2.

Aantal vergaderingen

Er zijn vijf plenaire vergaderingen geweest; daarnaast is via telefoon, e-mail en fax meerdere malen de voltallige DEC geconsulteerd over protocollen. De artikel 14 functionaris was bij iedere vergadering van de DEC NOTOX B.V. aanwezig en ook altijd betrokken bij de tussentijdse consultatie van de DEC. Vanaf 1 maart is [REDACTED] artikel 14 functionaris in opleiding aanwezig geweest bij alle vergaderingen en is zij betrokken geweest bij de tussentijdse consultatie

Overzicht van de dierproeven waarover advies is uitgebracht

Zie bijlage 3 en 4.

Problemen/knelpunten

Als algemeen punt in de discussies over de maatschappelijke toelaatbaarheid van een dierproef komt regelmatig naar voren dat het moeilijk is om afwegingen te maken op basis van de beperkte door de opdrachtgevers beschikbaar gestelde gegevens. De vergunninghouder vraagt dan extra informatie aan de opdrachtgevers en meestal komt er dan bruikbare informatie beschikbaar die de toetsing vergemakkelijkt. In ieder geval wordt aan de opdrachtgever de vraag voorgelegd of er al eerder dierproeven uitgevoerd zijn en wat de resultaten daarvan waren. Steeds meer opdrachtgevers zien het belang in van het verstrekken van bruikbare informatie. Zij zijn zich steeds meer bewust van het feit dat meer informatie leidt tot een beter opzet van de studie.

Daardoor is er in 2004 een groot aantal protocollen behandeld waarbij de opdrachtgever meer informatie beschikbaar stelde. Dit gaf een duidelijke verdieping en verbreding van de discussies.

Bij de afweging binnen de DEC komt nog steeds naar voren, ook in 2004, dat er verschillende eisen zijn voor uitvoer van studies tussen de verschillende overheden wereldwijd. Hierdoor worden soms studies herhaald of uitgebreider dan noodzakelijk voor een andere overheid. De vergunninghouder probeert hier in te sturen door protocollen zo breed mogelijk op te zetten. Er wordt gestreefd naar gebruik van zo min mogelijk verschillende species, met name in de ecotoxicologie. Ook worden opdrachtgevers uit andere werelddelen attent gemaakt op alternatieven. In 2004 zijn bijvoorbeeld de Japanse opdrachtgevers door NOTOX benaderd om de Local Lymph Node Assay te gebruiken in plaats van de traditionele Guinea Pig Maximisation Test en Buehler test. Het resultaat hiervan is dat er nu door de Japanse opdrachtgevers meer voor het alternatief, de LLNA-test, wordt gekozen in plaats van de traditionele testen.

De DEC heeft het protocol: "primary skin irritation/corrosion study with SSSSSS in the rabbit (4-hour semi-occlusive application). (04-21)" afgewezen. De primaire vraag van de klant bij deze studie was een nuance aan te brengen van de mate van corrosiviteit bij stoffen waarvan bekend is dat ze corrosief zijn. Volgens de DEC is het niet mogelijk om met deze studie de mate van corrosiviteit aan te geven. De DEC is dus niet accoord gegaan met de uitvoer van deze studie.

Het protocol: "96-Hour acute toxicity study in carp with SSSSSS non-glp/screening-project information. (04-26)" is ook afgewezen. Vanuit de DEC rezen er vragen omtrent de bruikbaarheid van de teststofgegevens indien er niet meer gegevens over aquatische organismen beschikbaar zijn. Het voorstel van de sponsor was alleen een vistest uit te voeren. Ook was niet helemaal duidelijk wat de achtergrond van de op te zetten databank was. De sponsor kon hier verder geen extra informatie over geven en wilde geen testen in bijvoorbeeld Daphnia of Algen uitvoeren.

De DEC ging dus niet accoord met de uitvoer van deze studie.

De sponsor heeft de studieleider te kennen gegeven dat hij vond dat de DEC NOTOX te streng is en heeft de studie in het buitenland uit laten voeren.

De DEC betreurt het dat dit de reactie van de sponsor is en dat het voor de sponsor geen aanleiding heeft gegeven tot het heroverwegen en wellicht anders verkrijgen van de benodigde gegevens.

DEC-NOTOX heeft meegewerkt aan het onderzoek van in het kader van het project Ethische Afweging Dierexperimentencommissies.

Dit onderzoek komt voort uit een initiatief tot het opzetten van een website, waarop de DEC's in discussie zouden kunnen gaan over bepaalde casussen.

Voor dit onderzoek zijn twee casussen besproken tijdens een voor dit doel ingelaste vergadering van DEC-NOTOX.

Een van de casussen is besproken zoals DEC-NOTOX dat ook met de eigen protocollen zou doen en daarna is er een casus besproken volgens het model van Staffleu et. al.

Conclusie was dat beide beschreven casussen voor DEC-NOTOX zeer onduidelijk en onvolledig waren en dan met name betreffende wat nu eigenlijk gaat gebeuren met de dieren die in de studie gebruikt zullen worden.

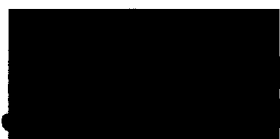
Als deze casussen bij de DEC-NOTOX ingediend zouden worden, zouden er nog heel veel vragen zijn.

De DEC-leden viel het op dat zij eigenlijk al impliciet volgens de inhoud van het model van Staffleu et. al. werkten. Wel vond de DEC-NOTOX het een moeilijk in te vullen formulier. En dan met name omdat er met getallen onder andere het belang van het onderzoek moet worden aangegeven en men een getal veel te subjectief vindt. Zeker als je het niet af kunt meten aan andere casussen.

Er werd ook opgemerkt dat als je de relevantie van het onderzoek goed vindt, je dan dus eigenlijk geen nullen mag scoren omdat dit resulteert in een uitslag die de uitvoer van een dierproef niet gerechtvaardigd acht en je dan dus in bepaalde gevallen een hoger cijfer moet geven dan je eigenlijk wilt.

Plaats: 's Heerengenbosch

Datum: 23 maart 2005



secretaris

Plaats: Amsterdam

Datum: 29 maart 2005



voorzitter

Bijlage 1

Leden DEC- Notox 2004

De samenstelling van de DEC NOTOX B.V. in het jaar 2004 was als volgt :

Voorzitter, extern lid: [REDACTED] (dierproeven, alternatieven, ethiek)
Vice-voorzitter, extern lid: [REDACTED] (dierproeven, alternatieven)
Secretaris, intern lid: [REDACTED] (dierproeven, bescherming)
Extern lid: [REDACTED] (dierproeven, ethiek).
Extern lid: [REDACTED] (dierproeven, alternatieven).
Intern lid: [REDACTED] (dierproeven, bescherming)
Intern lid: [REDACTED] (dierproeven, bescherming)
Adviseur: [REDACTED] (Artikel 14 functionaris)
Adviseur: [REDACTED] (Artikel 14 functionaris in opleiding)

Bijlage 2

Externe contacten

Door enkele DEC-leden zijn er op het vakinhoudelijke gebied activiteiten uitgeoefend ter bij- en nascholing.

[REDACTED] (dierproeven, alternatieven, ethiek) heeft onder meer op 10 en 11 juni 2004 het lustrumcongres van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie te Veldhoven en van 22 tot en met 25 maart 2004 de 43e jaarlijkse bijeenkomst van de Society of Toxicology te Baltimore in de Verenigde Staten bijgewoond.

[REDACTED] (dierproeven, alternatieven) heeft op 2, 3 en 4 juni 2004 het symposium "Genomics and Alternitives to Animal Use" te Maastricht, op 27 en 28 oktober 2004 de Biotechnische dagen te Veldhoven, op 23 november 2004 de werkbijeenkomst in het kader van de evaluatie Wet op de Dierproeven te Utrecht, op 25 november het NCA symposium "onderzoek zonder proefdieren: Leuze of keuze ?" te Utrecht, op 26 en 27 november 2004 de 5th Annual meeting ecopa: "SCALE after REACH and alike: "Consequences for the development of alternative methods resp. animal use" te Brussel en op 13 december 2004 de evaluatiebijeenkomst ethische aanvaardbaarheid biotechnologie bij dieren te Utrecht bijgewoond

_____ (dierproeven, alternatieven) heeft op 9 juni de nascholingsdag van de NVDEC te Bilthoven, op 10 en 11 juni 2004 het lustrumcongres van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie te Veldhoven en van 4 tot 8 september het EEMS congres te Maastricht bijgewoond.

██████████ (dierproeven, bescherming) heeft op 9 juni de nascholingsdag van de NVDEC te Bilthoven en op 27 oktober de Biotechnische dagen te Veldhoven bijgewoond.

Bijlage 3

Beoordeelde protocollen

In onderstaande lijst zijn alle protocollen vermeld die door de voltallige DEC inclusief de art. 14 functionaris en de artikel 14 functionaris in opleiding beoordeeld zijn. De duur van de proef staat in de titel dan wel in de categorie-indeling vermeld. Ook zijn de eventuele vragen, discussies en voorwaarden vermeld. De adviezen waren uiteindelijk op vier na allen positief.
De protocollen 04-61 en 04-67B zijn niet uitgevoerd.
De protocollen 04-21 en 04-26 hebben een negatief advies gekregen.
De redenen hiervoor staan in de onderstaande bijlage vermeld.

Chronic rat study followed by a fertility study WITH SSSSSS by intramuscular injections on days 1, 15 and 30 in the rat (03-61) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Geen commentaar Ongerief: Matig Positief advies naar de vergunninghouder.
90-day toxicity study combined with one-generation reproduction toxicity study with SSSSSS administered by oral gavage in Wistar rats. (03-72) Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 16 Industrie	Er worden dieren gespaard doordat deze studie gecombineerd uitgevoerd wordt. De dieren kunnen niet langer in groeps-huisvesting gehouden worden, omdat de dieren via natuurlijke dekking drachtig moeten worden. Na gedekt te hebben kunnen mannetjes niet in de groep gehouden worden. In de periode van dracht 2 verschillende vormen van huisvesting (eerst groep, daarna individueel) is niet uitvoerbaar, daar dan de voerconsumptie en de groei zullen veranderen. Ongerief: Matig Positief advies naar de vergunninghouder.
43-Day toxicity study with SSSSSS by intramuscular injections in Albino New Zealand white rabbits followed by a 3-week recovery period (04-01).	De te gebruiken dosering is gelijk aan de humane dosering. Daar er intramusculair gedoseerd wordt kan er niet een veel groter volume gegeven worden. Dan veroorzaakt je lokaal veel reacties. Om toch een soort "overdosering" te krijgen t.o.v. de humane situatie wordt er herhaaldelijk gedoseerd. Er worden heel veel verschillende groepen

Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	met elkaar vergeleken, daardoor krijg je in een proefopzet meerdere soorten van informatie, over zowel de werkzame stof als de verschillende adjuvantia. Deze studie zou eigenlijk in ratten uitgevoerd worden, maar het volume van de injectie is te groot, daarom is er voor het konijn gekozen. Ongerief: Gering/Matig Positief advies naar de vergunninghouder
Assessment Of Acute Inhalatory Toxicity With SSSSSS In The Rat (04-04) Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 15 agrarische sector	Klant moet stof classificeren binnen de richtlijnen en daarom wordt met de doseringsniveau's uitgegaan van deze richtlijn. Ongerief: Matig Positief advies naar de vergunninghouder
Pharmacokinetics of SSSSSS in the female Sprague-Dawley rat after a single intravenous dose (04-05) Pharmacokinetics of SSSSSS in the female Sprague-Dawley rat after a single oral or dermal dose (04-06) Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 16 Industrie	Vervolgstudie op een eerdere ADME studie, DEC nummer (03-53 en 03-55). Het is een bulkchemicalie en daarom moet er toch getest worden. De studie die hier is uitgevoerd is gedaan in Kyoto ratten. Voor de 90-dagen is er elders een studie gedaan met Sprague Dawley ratten. De sponsor wil hun dossier samenvoegen met die van een ander bedrijf. Dit bedrijf wil de gegevens van de Sprague Dawley ratten weten dus vandaar dat er nu een korte kinetiekstudie wordt uitgevoerd. Deze studies voorkomen studies met nog meer dieren. Het bijgevoegde stuk 06B komt voort uit de verdere discussie met de sponsor. Er wordt een extra dermale groep toegevoegd, zodat men een in vitro - in vivo correlatie kan bepalen. Deze correlatie kan dan als model gelden voor andere aromatische amines, zodat voortaan volstaan kan worden met in-vitro data. Ongerief: Ernstig. Positief advies naar de vergunninghouder

Amendement bij de studie 3-month oral toxicity study with SSSSSS by daily gavage in beagle dogs (04-12). Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Dit middel lijkt potent voor de bestrijding van het HIV-virus. Maar iedere keer als de stof werd getest kregen de honden rode uitslag rond de oren. De frequentie van deze uitslag is een beetje vreemd. Als er een langere tussenperiode wordt genomen tussen de verschillende toedieningen dan is er geen uitslag bij de oren. Daarom wordt er bij groep 4 als er weer uitslag gezien wordt een biops uit het oor genomen om te zien of men er achter kan komen waar deze uitslag vandaan komt. Ongerief: Matig. Positief advies naar de vergunninghouder
Assessment of acute inhalatory toxicity with SSSSSS and SSSSSS in the rat (04-13). Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 16 Industrie	Bij deze stoffen zijn problemen met luchtwegirritatie die leidt tot een verminderde longcapaciteit bij de consument. Het vermoeden bestaat dat er kleinere deeltjes van de stof in de longen terecht komen. Daarom wordt in deze studie gekeken of er met een vehiculum dat grotere druppels geeft de problemen opgelost kunnen worden. Dit vehiculum moet eerst getest worden en als het niet toxisch blijkt te zijn dan wordt de eindformulering getest. Omdat er wellicht mortaliteit kan optreden vindt de DEC matig ongerief niet voldoende. Dit wordt dus ernstig, tenzij. De studie kan niet trapsgewijs uitgevoerd worden. Het maken van precies dezelfde aerosol is moeilijk. Bij inhalatiestudies is niet de hoeveelheid teststof maar de tijd die de dieren de teststof inademen belangrijk Ongerief: Ernstig, tenzij. Positief advies naar de vergunninghouder.

Reproduction/Developmental Toxicity screening test with SSSSSS administered by oral gavage in Wistar rats. (04-07) Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 16 Industrie	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: matig
SSSSSS: 9-month oral gavage study in male and female Beagle dogs followed by a 1 and 2 month recovery period. (04-08) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: gering/matig
Absorption, distribution and excretion of SSSSSS in the Wistar rat following oral administration of 10 mg/kg and intravenous administration at 2 mg/kg. (04-18) Absorption, distribution and excretion of SSSSSS in the Wistar rat following oral administration of 10 mg/kg and intravenous administration at 2 mg/kg. (04-19) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: matig
Assessment Of Acute Inhalatory Toxicity With SSSSSS (Material Is A Mixture Of SSSSSS Species) In The Rat. (04-20) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	De resultaten van de pilot worden gebruikt in de hoofdstudie er wordt wel rekening gehouden met de classificatiegrenzen. De dieren worden na blootstelling eerst op een gaasbodem geplaatst. Ze zijn vaak nog versuft en het zou dan niet goed zijn als ze allerlei stofdeeltjes in de neus krijgen. Als de dieren weer volledig normaal bewegen worden ze terug geplaatst op zaagsel. Verder geen op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: matig

Primary skin irritation/corrosion study with SSSSSS in the rabbit (4-hour semi-occlusive application). (04-21) Niet uitgevoerd	De primaire vraag van de klant is om bij stoffen waarvan bekend is dat ze corrosief zijn om een nuance aan te brengen van de mate van corrosiviteit. Volgens de DEC is het niet mogelijk om met deze studie de mate van corrosiviteit aan te geven. De DEC gaat dus niet accoord met de uitvoer van deze studies. Negatief advies naar de vergunninghouder.
Single dose toxicity study with SSSSSS by daily oral gavage and intravenous dosing in the rat. (04-22) Single dose cardiovascular safety study with SSSSSS after intravenous administration in the dog. (04-24) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	De stof laat een vele malen hogere dosering toe dan de wet voorschrijft. Er wordt dus een hogere dosis gebruikt, dan kan er in de mens eventueel ook iets hoger gedoseerd worden. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: gering/matig
28-day oral toxicity study with SSSSSS by daily gavage in the wistar rat followed by a 2-week recovery period. (04-23) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: matig/emstig
43-day toxicity study with SSSSSS by 4 subcutaneous injections in albino New Zealand White rabbits followed by a 4-week recovery period. (04-25) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Groepshuisvesting is (nog) niet mogelijk bij NOTOX. In verschillende fases verschillende manieren van huisvesting is niet mogelijk in verband met het vergelijken met de voeropname en de gewichtstoename. Bloedafname uit de oorarterie gaat beter en deze arterie gaat sneller dicht. De richtlijnen vragen om urineanalyse, daarom wordt dit toch gedaan. De toe te dienen hoeveelheden van de formulering zijn te groot voor de rat, daarom wordt het konijn gebruikt. Duur van de studie is aangepast, dit heeft geen verdere implicaties voor de dieren. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: Gering

96-Hour acute toxicity study in carp with SSSSSS non-glp/screening-project information. (04-26) Niet uitgevoerd	Vanuit de DEC rezen er vragen omtrent de bruikbaarheid van de teststofgegevens indien er niet meer gegevens over aquatische organismen beschikbaar zijn. Het voorstel van de sponsor was alleen een vistest uit te voeren. Ook was niet helemaal duidelijk wat de achtergrond van de op te zetten databank was. De sponsor kon hier verder geen extra informatie over geven en wilde geen testen in bijvoorbeeld Daphnia of Algen uitvoeren. De DEC gaat dus niet accoord met de uitvoer van deze studie. De sponsor heeft de studieleider te kennen gegeven dat hij vond dat onze DEC NOTOX te streng is en heeft de studie in het buitenland uit laten voeren. De DEC betreurt het dat dit de reactie van de sponsor is en dat het voor de sponsor geen aanleiding heeft gegeven tot het heroverwegen en wellicht anders verkrijgen van de benodigde gegevens. Negatief advies naar de vergunninghouder.
De T-cell Dependent Antibody Response (TDAR) assay t.b.v. immunotoxicologie ontwikkeling. (04-27) Doel van de proef E. Wetensch. Vraag m.b.t.: 37 and. wetenschappelijke vraag	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: gering/matig
Preliminary repeated dose (2 week) dermal toxicity study in the rabbit with SSSSSS. (04-28) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: matig/emstig
Development of an animal model for pulmonary edema in rats. (04-29) Doel van de proef E. Wetensch. Vraag m.b.t.: 37 and. wetenschappelijke vraag	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: ernstig

Absorption, distribution and secretion of SSSSSS in the Fischer rat. (04-30) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: matig/emstig
Absorption, distribution, metabolism and excretion of 14c-SSSSSS in the sprague-dawley rat after a single oral or dermal dose – pilot study. (04-31) Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 16 Industrie	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: emstig
3-Month repeated dose dog toxicity study with SSSSSS by daily oral gavage in beagle dogs followed by a 5-week recovery period. (04-33) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: matig/emstig
28-day oral (gavage) toxicity study in the beagle dog with SSSSSS. (04-34) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	De studie is ingekort tot 14 dagen omdat er te weinig teststof beschikbaar was. Bedrijven maken hun teststof tegenwoordig vaak niet meer zelf, maar besteden dit uit en zijn dan afhankelijk van de producent. De DEC vindt dit geen goede ontwikkeling. Het advies wat door de DEC wordt gegeven wordt afgewogen aan de informatie die ze krijgt. Als de omstandigheden veranderen dan geldt dit advies niet meer. Om dit te voorkomen is het advies van de DEC dat de teststof voor studies die 6 weken of korter duren van te voren aanwezig moet zijn. Voor studies die langer lopen is dit niet mogelijk in verband met opslag- en productieproblemen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: matig

Assessment of acute inhalatory toxicity with SSSSSS in the rat (augmented study design). (04-35) Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 16 Industrie	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: ernstig
Immunisation of rats with SSSSSS for the T-cell dependent antibody response assay: investigation of dose response. (04-38) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. het dier: 13 prod./contr./ijking med. hulpm./toepassingen	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: gering/matig
Absorption, distribution, metabolism and excretion of 14c-SSSSSS in the wistar rat. pilot study. (04-39) Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 16 Industrie	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: ernstig
Absorption, distribution and excretion of [¹⁴C]-SSSSSS in male beagle dogs. (04-40) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Er is eerst een rattenstudie (Dec-nummer 04-39) gedaan met deze teststof om te bepalen of er C14 uitgescheiden zou worden via uitademingslucht. Dit was niet het geval en dus kon de honden studie normaal uitgevoerd worden. Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: gering/matig
Absorption, distribution, metabolism and excretion of 14c-SSSSSS in the Sprague Dawley rat after a single oral, intravenous or dermal dose. (04-41) Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 16 Industrie	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: ernstig

Assessment of acute inhalatory toxicity with SSSSSS and SSSSSS in the rat. (04-42) Doel van de proef: B Onderzoek m.b.t: 17 huishouden	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: ernstig
7-day oral toxicity study with SSSSSS by daily gavage in sprague dawley rats. (04-44) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: gering/matig
4-week tolerance dermal toxicity study in albino new zealand white rabbits followed by a 2-week recovery period. (04-45) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: matig/ernstig
Assessment of acute inhalatory toxicity with SSSSSS in the rat (04-32) Protocol voor de standaardlijst. Doel kan wisselen per studie.	Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: Ernstig, tenzij.
OECD phase 1B ring test for the validation of Medaka and Zebrafish screening assay for endocrine active substances (04-46) Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 22 stoffen schadelijk voor het milieu	Er is een amendement gekomen bij dit protocol waarmee de studie is aangescherpt. Er wordt nu een geringer aantal dieren gebruikt. Het studiedeel voor de promotie van de studieleider wordt niet uitgevoerd. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: Gering.

Absorption, distribution, metabolism and excretion of SSSSSS in the wistar rat (04-47) Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 16 Industrie	Van dit protocol zijn later de doseringen nog aangepast. Geen verdere op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: Ernstig.
Subcutaneous immunisation of rats with SSSSSS for the t-cell dependent antibody response assay: effects of immunosuppression with SSSSSS in a 21-day oral immunotoxicity study by daily gavage in the wistar rat. (04-36) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. het dier: 13 prod./contr./lijking med. hulpm./toepassingen	Aan de hand van de uitslagen van de Elisa wordt het effect binnen de proef bepaald. Men gaat de IGG respons meten, eerst bij onbehandelde dieren daarna behandelde. Als de IGG spiegel lager is in de behandelde dieren is aangetoond dat deze immunologische test functioneert bij NOTOX. Er waren ook een paar vragen over de condities voor IV-spuiten. In Standard Operating Procedures staat hoe hiermee gewerkt moet worden en daarom staat het niet in het protocol. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: Matig.
SSSSSS: 134-day toxicity study by 3 subcutaneous injections in albino new zealand white rabbits followed by a 4-week recovery period. (04-37) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 01 ontw. sera vaccins/biol. producten	Er was een discrepantie tussen wanneer er voor de laatste keer bloed wordt afgenomen en de laatste keer van doseren. Dit bleek verkeerd genoteerd in het protocol. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: Gering.

Single dose toxicity study with SSSSSS by subcutaneous dosing in sprague dawley rats (04-43) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	De concentratie van de teststof is constant, de hoeveelheid formulering per injectieplaats varieert. De DEC had graag gezien dat de studie gefaseerd gestart werd. Als er dan in de concentratie met de hoogste hoeveelheid niks te zien is dan hoeft de rest ook niet meer. Dit is praktisch heel lastig, omdat de resultaten pas na histologisch onderzoek bekend zijn. De studieleider zal toch getrapt gaan doseren en een dag later na de macroscopie wordt er beslist of de volgende groepen al dan niet gedoseerd worden. Hier gaat de DEC mee akkoord op voorwaarde dat er getrapt zal worden gedoseerd. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: Matig.
Single dose toxicity study with SSSSSS by oral gavage and intravenous dosing in the rat (04-54) Single dose cardiovascular safety study with SSSSSS by intravenous dosing in the dog (04-55) Single dose toxicity study with SSSSSS by oral gavage and intravenous dosing in the rat (04-57) Single dose cardiovascular safety study with SSSSSS after intravenous administration in the dog (04-58) Single dose toxicity study with SSSSSS by oral gavage and intravenous dosing in the rat (04-66) Single dose cardiovascular safety study with SSSSSS after intravenous administration in the dog (04-67)	De richtlijn vraagt om 1000x de humane dosering in de pre-klinische studies te gebruiken. In overleg met de MEC van [REDACTED] is bepaald dat een factor 100 ook voldoende is. Voor de low dose studies in de mens moet dan wel weer 1000x worden gedoseerd. Deze studies kunnen ze meten met de LCMS bij [REDACTED] zelf. Bij microdosing wordt met C14 gelabelde stof gewerkt en die metingen moeten met de deeltjesversneller gemeten worden. Er worden in deze studies de helft minder dieren gebruikt. De richtlijn vraagt om 2 x sectie, bij ons wordt er 1x bloed afgenomen en dan komt er een sectie. Ook dit is een specifieke afspraak met de MEC van [REDACTED]. Over 04-66 en 04-67 valt nog te vermelden dat het een slecht oplosbare stof betreft. De klant heeft het vehiculum labrasol geleverd, maar dit is een onbekend vehiculum. Op advies van de DEC is er gestart met 2 dieren. Deze waren beide na 20 minuten overleden. Hierop is besloten het vehiculum te verdunnen, de teststof lost dan ook goed op. Als dit wordt

Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	verdragen dan kan de studie uitgevoerd worden. Om dit verdunde vehiculum te testen heeft de studieleider een beknopt sepeeraat protocol opgezet. Hierin worden 3 dieren gedoseerd met 0,2 ml 10 % vehiculum IV en indien dit goed gaat daarna nog eens 3 met 0,5 ml. Gestreefd wordt naar een hoger dosis-volume om nauwkeuriger langzaam te kunnen injecteren. De DEC gaat akkoord met deze beperkte voortest. Als dit bij de ratten goed gaat, dan bij de honden ook eerst bij 1 hond het vehiculum toedienen. De artikel 14 functionaris geeft aan dat het ook mogelijk is om eerst bloed van het dier terug te nemen in de spuit. Als het bloed dan stolt moet er niet geïnjecteerd worden. Deze suggestie zal over worden genomen. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: Gering tot matig.
Assessment of contact hypersensitivity to SSSSSS in the albino guinea pig (buehler-test) zes studies. (04-56) Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 16 Industrie	Er kunnen niet minder dieren gebruikt worden omdat de richtlijn om dit aantal dieren vraagt. Er moet ook een reliability check worden gedaan omdat deze niet ouder mag zijn dan zes maanden. De reliability check wordt wel uitgevoerd met minder dieren. Door NOTOX is aan deze klant een LLNA-test ter vergelijking aangeboden, zodat de klant wellicht in de toekomst voor de LLNA zal kiezen. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: Ernstig, tenzij.

Collection of pooled serum from keyhole limpet hemocyanin-immunised rats for use in calibration curves in the T-cell dependent antibody response (TDAR) assay. (04-59) Doel van de proef E. Wetensch. Vraag m.b.t.: 37 and. wetenschappelijke vraag	Het doel van deze studie is controle- en testmateriaal te genereren voor komende immunotoxicologische studies. Het serum dat met deze studie verkregen wordt is voor zeker 60 studies voldoende en is zeker 2 jaar houdbaar bij -80 graden Celsius. In verband met de bloedafnames worden zwaardere (oudere) dieren gebruikt. Er wordt een vrij ruime marge genomen. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: Matig
52-week oral dietary study with SSSSSS in Wistar rats. (04-60) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. het dier: 10 ontw. geneesmiddelen	De sponsor kan niet beschikken over het dossier van de concurrent. De informatie die openbaar is, is al te oud. In het kader van me-too preparaten moet er dus opnieuw getest worden. Het gaat hier om een risicobeoordeling voor de mens. De huisvesting op gaasbodem is in overleg met de inspectie goedgekeurd. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: Matig
Single dose toxicity study with SSSSSS by rectal dosing in sprague dawley rats. (04-61) Niet uitgevoerd	Het was de bedoeling dat de dieren een rectale toediening zouden krijgen van een formulering met water. Het bleek niet mogelijk een waterige formulering rectaal toe te dienen bij ratten en daarom wordt er overgegaan op zetpillen. Hiervoor zou er een oefenstudie gedaan moeten worden. Maar omdat het klinisch programma gestopt is, hoeft deze studie ook niet meer uitgevoerd te worden. Dit protocol komt dus te vervallen.
Assessment of acute inhalatory toxicity with SSSSSS in the rat (04-62) Doel van de proef: B. Onderzoek m.b.t. 16 Industrie	De DEC vindt dat er extra klinische observaties gedaan dienen te worden met betrekking tot de adempatronen bij de vrij bewegende rat. Dus niet alleen registreren in de restrainer. Dit om mogelijke stress-effecten van het verblijf van de dieren in de restrainer te kunnen onderkennen. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: Ernstig.

Absorption, distribution and excretion of SSSSSS in the Wistar rat following oral administration of mg/kg and intravenous administration at mg/kg (04-65) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Het doel van deze test is om te bepalen welke stof de sponsor verder moet gaan ontwikkelen tot geneesmiddel. Men selecteert hierbij op kinetische parameters. Na de selectie van de beste kandidaat moet met die stof het gehele pre-klinische traject doorlopen worden. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: Matig
3-month repeated dose toxicity study with SSSSSS by daily oral gavage in the Gottingen mini-pig (04-68) Doel van de proef: B Onderzoek m.b.t. : 19 voed.midd.mens.cons.	Geen op- of aanmerkingen Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: gering, matig.
52-week oral dietary study with SSSSSS in Wistar rats (04-72) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. het dier: 10 ontw. geneesmiddelen	Geen op- of aanmerkingen Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: Matig
Absorption, distribution, metabolism and excretion of SSSSSS in the wistar rat after a single intravenous, oral or dermal dose. (04-84) Doel van de proef: B Onderzoek m.b.t. : 16 Industrie	Er staat een fout in het protocol. Op de ene plaats staat 0.9 mg/ml, op een andere plaats 9 mg/ml. Dit zal door de studieleider voor start studie worden aangepast. Door de benodigde bloedafnames worden in de ene groep meer dieren gebruikt dan in de andere groep. Vlak voor/tijdens de euthanasie bloed afnemen is met anaesthesie niet mogelijk. De DEC schat het ongerief hoger in dan de studieleider. Dit wordt gesteld op ernstig. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: ernstig.

Dermal absorption study with SSSSSS in the wistar rat. (04-63) Doel van de proef: B Onderzoek m.b.t. : 16 Industrie	De blootstellingsduur van 10 uur staat in de richtlijn en is gericht op een worst-case benadering van een gebruiker. De euthanasie wordt gedaan onder anaesthesie (euthesate wordt in het hart ingespoten). In de metabolismekooi is een hoge relatieve luchtvochtigheid en een flinke doorstroming. Gevolg is dat de dieren niet zweten en geen moeilijke ademhaling hebben, wat het ongerief vermindert. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: Matig/emstig
Absorption, distribution and excretion of SSSSSS in the Wistar rat following oral administration of mg/kg and intravenous administration at mg/kg. (04-64) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Totaal aantal dieren was in eerste instantie onduidelijk, het gaat om 12 dieren in totaal. 2 iv en 2 oraal per stof en het gaat om 3 stoffen. De sponsor wil afhankelijk van de resultaten van deze studie beslissen met welke stof hij verder gaat. Ongeriefscore wordt gesteld op ernstig. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: Ernstig
Absorption, distribution, metabolism and excretion of SSSSSS in the wistar rat after a single oral or dermal dose – pilot study. (04-73) Doel van de proef: B Onderzoek m.b.t. : 16 Industrie	Totaal aantal dieren is in dit geval 6. Er is al eerder een dermale studie met deze stof uitgevoerd, daarbij werd geen irritatie gevonden. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: Matig/emstig
Single dose toxicity with SSSSSS by intravenous dosing in the rat. (04-75) Single dose cardiovascular safety study with SSSSSS after intravenous administration in the dog. (04-76)	Het doel van de studie is te bepalen of het veilig is in de mens eenmalig een microdosis van 100 mcg toe te dienen. De wet vraagt dan om de uitvoer van dit type studies. Het protocol is enigszins aangepast in overleg met MEC van het klinisch lab. Er zijn ook gentox en in-vitro studies gedaan en metabolisme werk verricht. Er is in deze studie gekozen voor de veiligheidsfactor zoals in de richtlijn vermeld (1000). Het betreft hier 3 teststoffen waarmee 3

Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	exact dezelfde studies uitgevoerd zullen worden. Het zijn structuren die op elkaar lijken en naar verwachting ook vergelijkbaar zullen reageren in deze studies. Het vehiculum is reeds eerder bij NOTOX gebruikt in ratten en in honden. Bij beide diersoorten zijn geen problemen van welke aard dan ook gezien. Met de sponsor zal gekeken worden of er niet korter na doseren ook ECG opnames gemaakt kunnen worden. Bloeddruk meten zou toegevoegd kunnen worden, maar is voor het huidige doel niet van groot belang. Als er een verandering in bloeddruk optreedt die levensbedreigend is zal dit ook aan andere symptomen te merken zijn. Indien het geringe veranderingen zijn zal dit bij de mens met een lagere dosis ook niet tot levensbedreigende situaties leiden. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: Matig
Generation of samples for the metabolite profile of 3 test substances using dog, human, minipig, monkey and rat hepatocytes. (04-78) Determination of the metabolic stability of 3 test substances using dog, human, minipig, monkey and rat hepatocytes. (04-79) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	Het doel van deze studies is het vergelijken van verse en ingevroren hepatocyten in in-vitro experimenten. Er wordt geëuthanaseerd door verbloeding. Van de dieren die blijven leven wordt bekeken of ze kunnen worden hergebruikt. Het gebruik van de hepatocyten van 2 verschillende menselijke individuen is vereist in de richtlijn. De in het protocol vermelde manier van anesthesie is reeds langere tijd in gebruik bij DNA repair studies. Op basis van de waarnemingen van de reacties van het dier tijdens de uitvoer van de handelingen zijn er geen aanwijzingen dat er onvoldoende pijnstilling is. In overleg met de art. 14 functionaris zal deze methode opnieuw bekeken worden. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: Gering

Assessment of contact hypersensitivity to SSSSSS in the albino guinea pig (Buehler test). (04-80) Doel van de proef: B Onderzoek m.b.t. : 16 Industrie	NOTOX heeft geprobeerd de sponsor over te halen tot de uitvoer van een LLNA-test, maar deze wil geen problemen met de Japanse overheid. De Japanse overheid heeft liever een Buehlertest. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: Ernstig
Single dose cardiovascular safety study with SSSSSS after intravenous administration in the dog Extra begeleidend schrijven (04-67B) Doel van de proef: A Onderzoek m.b.t. de mens: 03 Ontwikkeling van geneesmiddelen	De uitbreiding van dit experiment wordt niet uitgevoerd. Het was niet duidelijk of de effecten aan het vehiculum of aan de teststof lagen, vandaar dat men volgens dit amendement wilde uitzoeken of het vehiculum of de teststof de toxische effecten gaf. Echter om heel andere redenen heeft de sponsor besloten de stof niet verder te ontwikkelen.

De overige protocollen van in 2004 gestarte studies stonden op de standaardlijst en zijn derhalve niet apart besproken binnen de DEC.

Bijlage 4

Aard van de protocollen

A Onderzoek m.b.t. de mens

- 01 ontw. sera vaccins/biol. produkten: 1 studie
1 studie sub-chronisch en chronische tox.
- 03 ontw. geneesmiddelen: 190 studies
54 studies acuut tox. met letaliteit
41 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
56 studies sub-acuut tox.
3 studies sub-chronisch en chronische tox.
3 studies Carcinogeniteitsonderzoek
13 studies mutageniteitsonderzoek
20 studies overige toxiciteitsonderzoek
- 06 prod./contr./ijking med. hulpmiddelen/toepassingen: 1 studie
1 studie sub-acuut tox.

B Onderzoek m.b.t.

- 15 agrarische sector: 42 studies
12 studies acuut tox. met letaliteit
16 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
12 studies sub-acuut tox.
1 studies sub-chronisch en chronische tox.
1 studies overige toxiciteitsonderzoek
- 16 industrie: 497 studies
1 studie geen toxicologisch onderzoek
143 studies acuut tox. met letaliteit
165 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
150 studies sub-acuut tox.
7 studies sub-chronisch en chronische tox.
11 studies mutageniteitsonderzoek
7 studies teratogeniteitsonderzoek (segment II)
1 studie Reproductie-onderzoek (segment I en III)
12 studies overige toxiciteitsonderzoek

- 19 voed. midd. mens. cons.: 13 studies
 2 studies acuut tox. met letaliteit
 4 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
 3 studies sub-acuut tox.
 1 studie sub-chronisch en chronische tox
 3 studies mutageniteitsonderzoek
- 22 stoffen schad. voor milieu: 111 studies
 51 studies acuut tox. met letaliteit
 27 studies acuut tox. LD50/LC50
 27 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
 3 studies sub-acuut tox.
 2 studies sub-chronisch en chronische tox
 1 studie teratogeniteitsonderzoek (segment II)
- 23 ander: 1 studie
 1 studie mutageniteitsonderzoek

D Onderwijs/Training

- 29 Onderwijs/Training: 5 studies
 4 studies geen toxicologisch onderzoek
 1 studie acuut tox. LD50/LC50

E Wetenschappelijke vraag m.b.t.

- 37 and. wetenschappelijke vraag: 9 studies
 2 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
 5 studies sub-acuut tox.
 2 studies overige toxiciteitsonderzoek