

JAARVERSLAG 2003

Dierexperimentencommissie NOTOX BV

Jaarverslag 2003 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 2003.

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 2003, 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 eerst volgende plenaire vergadering van de DEC besproken. Indien er geen essentiële verschillen tussen de verwachte en de waargenomen ongeriefcores naar voren komen uit de evaluatie wordt de onderhavige lijst voor maximaal 12 maanden geaccordeerd.

Aan het eind van het registratiejaar 2003 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 worden niet meer regelmatig uitgevoerd en/of er is een diervriendelijker alternatief. Deze protocollen horen derhalve niet meer op de standaardlijst.

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 getoond en de protocollen die een ongerief hebben gescoord dat hoger ligt dan wat 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 ontvangen.

Samenstelling van de commissie

Zie bijlage 1 en 2.

Aantal vergaderingen

Er zijn vier 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.

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 verstrekken veel 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 2003 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 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 2003 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 LLNA's worden aangevraagd in plaats van de traditionele testen.

- In het jaar 2003 is er een aanvraag geweest van een sponsor voor een acute orale studie in de hond ter vaststelling van de "acute reference dose" (ARD) van een bepaalde stof. De sponsor deed deze aanvraag op verzoek van de overheid. De studie diende uitgevoerd te worden volgens de "Guidance for testing and interpreting data relevant to the establishment of the acute reference dose (JMPR, 2000)". De noodzaak van dit experiment werd door de toxicologen van NOTOX betwijfeld en daardoor werd besloten om de aanvraag eerst aan de DEC voor te leggen voordat men een protocol uit ging werken. De DEC heeft de aanvraag bestudeerd en getoetst of het maatschappelijk belang van deze dierproef opwoog tegen het ongerief dat de dieren zou worden aangedaan. Ook werd bekeken of de benodigde informatie niet op een andere wijze dan door een dierproef verkregen kon worden. Uit de door de sponsor beschikbaar gestelde informatie bleek dat er van de stof al een volledig EU dossier voorhanden was. De discussie binnen de DEC heeft zich

derhalve gericht op de vraag of er reeds voldoende informatie aanwezig was om een adequate ARD af te leiden.

De DEC heeft unaniem vastgesteld dat die informatie er was en dat die voldoende was. Daarom achtte zij de uitvoer van een dierproef ter vaststelling van de ARD voor die bepaalde stof niet noodzakelijk gezien de beschikbare informatie en het verschil tussen het reeds vastgestelde niveau en het beoogde niveau. Daarbij was de DEC van mening dat de wet hier ook duidelijk in is, aangezien deze aangeeft dat een dierproef niet toegestaan is, indien de informatie ook op een andere wijze verkregen kan worden dan door een dierproef.

De DEC heeft dus een negatief advies aan de vergunninghouder gegeven ten aanzien van deze dierproef en de vergunninghouder heeft dit advies opgevolgd. De dierproef is niet uitgevoerd bij NOTOX.

De sponsor heeft helaas de aanvraag bij een ander testlaboratorium in Groot-Brittannië neergelegd om toch aan de eis van de overheid voor uitvoer van deze test te voldoen. Dit laboratorium heeft de proef wel uitgevoerd en de resultaten waren zoals de DEC van tevoren reeds had verwacht en voorspeld had. Het uitvoeren van deze studie was dus zoals de DEC al aangaf overbodig geweest en had voorkomen moeten worden.

Als DEC hebben wij hier geen invloed op daar er geen centrale registratie is van in behandeling zijnde en/of afgewezen protocollen.

Bijlage 1

Leden DEC- Notox 2003

De samenstelling van de DEC NOTOX B.V. in het jaar 2003 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)

Externe contacten

_____ (dierproeven, alternatieven, ethiek) heeft onder meer op 16 januari 2003 de Jaarvergadering Nederlandse Vereniging voor Toxicologie te Utrecht en van 9 tot en met 13 maart 2003 de 42e jaarlijkse bijeenkomst van de Society of Toxicology te Salt Lake City in de Verenigde Staten bijgewoond.

_____ (dierproeven, alternatieven) heeft in 2003 geen cursussen/bijeenkomsten bijgewoond die specifiek betrekking hadden op dierproeven/proefdieren..

(dierproeven, bescherming) heeft vergaderingen van de NVDEC, van 22 tot en met 24 januari 2003 de Charles River European Short Course on Laboratory Animals, van 9 tot en met 13 maart 2003 de 42e jaarlijkse bijeenkomst van de Society of Toxicology te Salt Lake City in de Verenigde Staten, op 20 maart 2003 de Data Sciences International: European ECG Telemetry User Group Meeting in Terlings Park te Engeland, op 29 oktober de Biotechnische dagen te Lunteren en op 9 en 10 december 2003 de TOX '03, Vision in Business te Londen, Engeland bijgewoond.

_____ (dierproeven, alternatieven) op 16 januari 2003 de jaarvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie te Utrecht, op 20 maart 2003 het symposium '3V onderzoek' te Utrecht en op 12 december 2003 de jaarvergadering van de Belgische Environmental Mutagen Society te Geel België bijgewoond.

_____ heeft in 2003 geen cursussen/bijeenkomsten bijgewoond die specifiek betrekking hadden op dierproeven/proefdieren.

██████████ (dierproeven, bescherming) heeft op 29 oktober de Biotechnische dagen te Lunteren en op 5 en 6 maart het Scanbur Seminar 'Crisis management & Welfare Improvements for Staff and Animals' bijgewoond.

_____ (dierproeven, bescherming) heeft op 20 maart 2003 de Data Sciences International: European ECG Telemetry User Group Meeting in Terlings Park te Engeland en op 29 oktober 2003 de Biotechnische dagen te Lunteren bijgewoond.

Bijlage 3

Beoordeelde protocollen

In onderstaande lijst zijn alle protocollen vermeld die door de voltallige DEC inclusief de art. 14 functionaris 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 een na allen positief. Het protocol dat een negatief advies kreeg was protocol 03-15.

Amendement bij protocol: 'A24-month oral gavage carcinogenicity study with SSSSSS in the Wistar rat. (02-51B)	Dosisniveau's zijn verhoogd omdat er geen effecten te zien waren. Aanpassing van de dosisniveaus komt bij langere studies vaker voor. Bij de Sprague Dawley ratten waren de effecten direct manifest. Er wordt mogelijk nog een acuut orale studie met Wistar ratten uitgevoerd met een hogere dosis om de kinetiek na enkelvoudige dosering te bepalen. Ongerief: matig (onveranderd) Positief advies naar de vergunninghouder omdat de studie nu beter zal voldoen aan de eisen van de FDA.
Amendement 6 to appendix to protocol (in-life phase) 12-month oral toxicity study with SSSSSS by daily gavage in the dog. (02-32B)	De studie was niet goed qua dosissetting. De vrouwtjes zijn afgevoerd. De mannetjes worden nog 6 weken met een hogere dosis behandeld en er wordt een sperma-analyse gedaan. De helft van de mannetjes wordt na 6 weken afgevoerd, de rest blijft zitten voor recovery. De sectie moest anders dan in het protocol vermeld toch bij de sponsor worden uitgevoerd. De DEC van de sponsor is hiermee akkoord gegaan. De DEC-NOTOX BV gaat hier ook mee akkoord gezien het feit dat het ongerief voor de dieren hierdoor niet vergroot wordt. Ongerief: Matig (onveranderd) Positief advies naar de vergunninghouder, omdat nu zinvolle informatie verkregen kan worden omtrent dosisselectie voor mannetjeshonden voor toekomstige studies.

Subacute toxicity study with SSSSSS after daily oral gavage for 14 days in the mouse followed by a 28-day recovery period (03-07).	Ongerief is te laag ingeschat, wordt verhoogd naar matig/ernstig. 2^e Orbita punctie wordt niet uitgevoerd, in plaats daarvan zal via de vena cava verbloeding plaatsvinden. Dit levert minder ongerief voor de dieren op omdat het vlak voor het afvoeren van de dieren kan gebeuren. In de mainstudie worden alleen vrouwtjes gebruikt omdat dit de meest gevoelige sexe is in dit geval en die moet je dan volgens de richtlijnen gebruiken. Ongerief: Matig/ernstig Positief advies naar de vergunninghouder
Mechanistic study with SSSSSS to gain insight in erythema in the dog (dermal/oral) (03-11)	Deze studie is om vast te stellen, welke rol histamine speelt bij het ontstaan van roodheid na toediening van teststof. De zin over het guidance document for humane endpoints moet nog toegevoegd worden. Ongerief: Matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Mechanistic study with SSSSSS to gain insight in erythema in the dog (dermal/dermal) (03-12)	Geen commentaar. Ongerief: Gering/matig Positief advies naar de vergunninghouder
Bioavailability study with an intravenous infusion of SSSSSS in the dog (comparison between oral and iv formulation) (03-13)	Geen commentaar. Ongerief: Matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Assessment of intravenous tolerance of SSSSSS in the rabbit after single administration. (03-14)	De dieren moeten in de restainer, vandaar dat het verwachte ongerief 3 wordt. Ongerief: Matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Aanvraag voor uitvoer acute studie ter bepaling van de "acute reference dose" naar aanleiding verzoek Nederlandse Overheid (03-15)	Deze studie wordt toch uitgevoerd, maar bij een ander laboratorium. De secretaris van de DEC heeft de sponsor gevraagd om de resultaten van deze test om te kunnen kijken in hoeverre de DEC gelijk had met het advies dat zij gegeven hebben. Negatief advies naar de vergunninghouder.

Absorption, metabolism and excretion of SSSSSS in the dog after single oral administration at 40 mg/kg bw (03-17)	Studie is verschoven naar juli. De hond wordt gebruikt, kan dan vergeleken worden met de rat en men heeft de mogelijkheid de resultaten uit de toxiciteitsstudies met honden beter te kunnen verklaren. Rattenstudie is al eerder besproken. Ongerief: Matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Fathead Minnow and Zebra Fish comparative non spawning fish assay with SSSSSS and SSSSSS (03-18)	Deze test wordt gedaan in het kader van het ontwikkelen van nieuwe testrichtlijnen voor de OECD en de promotie van een van de studieleiders. Het betreft een test om de hormonale werking van een stof te bepalen op een voor dieren, weinig belastende wijze. Ongerief: Gering Positief advies naar de vergunninghouder.
Screening 96-hour acute toxicity in Carp with SSSSSS (03-19)	Na overleg met de DEC en de studieleider is de volgende procedure vastgelegd. Eerst wordt een studie uitgevoerd met daphnia en algen. Op basis van deze resultaten en de gegevens van de sponsor wordt bepaald welke reeks ingezet wordt. Deze kan uit 2-5 groepen bestaan. Ongerief: ernstig, tenzij. Positief advies naar de vergunninghouder.
Pharmacokinetic absorption of SSSSSS after daily oral administration for 14 days in the albino new Zealand white rabbit (03-20)	Faeces wordt onderzocht omdat de vorige keer verkleuringen in de faeces te zien waren. Bloedafname wordt gedaan door herhaald prikken bij de konijnen, dit om de tijdscurve te volgen. De zin over het guidance document for humane endpoints is inmiddels toegevoegd. Ongerief: Matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Acute intravenous abnormal toxicity study with SSSSSS in the mouse. (03-22)	Dit protocol is net van de standaardlijst gehaald omdat er allang geen vraag meer naar was, en nu is er al weer de eerste aanvraag. Verder geen commentaar. Ongerief: Matig Positief advies naar de vergunninghouder.

Assessment of avoidance of beagle dogs from granules containing three different types of repellents.(03-26)	De repellents zijn onderzocht en bleken niet toxisch te zijn. Wellicht placebo granules geven om het effect van de granule zelf te bepalen. (Deze bleken niet beschikbaar.) Ongerief: Gering Positief advies naar de vergunninghouder.
Screening 96-hour acute toxicity in Carp (03-29)	Volgens de vastgestelde procedure wordt er eerst een studie uitgevoerd met daphnia en algen. Op basis van deze resultaten en de gegevens van de sponsor wordt bepaald welke reeks ingezet wordt. Deze kan uit 2-5 groepen bestaan. Ongerief: ernstig, tenzij. Positief advies naar de vergunninghouder.
Combinatiestudie (28-dagen/repro studie) met SSSSSS (03-30)	Sponsor heeft problemen met de toxiciteit van haar stoffen en is hard op zoek naar een vervanging. Zowel algemene toxiciteit als reproductie toxiciteit wordt bij deze studie onderzocht. Ongerief: matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Assessment of contact Hypersensitivity to SSSSSS in the albino guinea pig (maximisation-test) (03-32)	Gevraagd wordt of alle doelen van de studie haalbaar zijn met dit aantal dieren. Er is maar 1 doel, en dit wordt met meerdere stappen bereikt en dat met een minimum aantal dieren. Alle dieren eerst induceren met formaldehyde en daarna worden de gevoelige dieren met de vochtig gemaakte vezel gechallenged. Er worden dus eigenlijk 2 GPMT's achter elkaar gedaan. Er worden 25 dieren gebruikt, er wordt begonnen met de pilot en daarna wordt doorgegaan met de hoofdstudie. Ongerief: ernstig Positief advies naar de vergunninghouder.

Toxicity study with SSSSSS by oral gavage for four cycles followed by a 14-day recovery period in the rat.(03-33)	Bij antikanker medicijnen is het niet van belang hoe de dosis bij de dieren zich verhoudt ten opzichte tot de humane dosis, van belang is om het target orgaan vast te stellen. Bij de mens wordt gekozen voor de hoogste dosis die de mens kan weerstaan. Deze dosis kan dus hoger zijn dan bij de proefdieren. De dose range finding studie staat op de standaardlijst. Ongerief: matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Acute intraperitoneal abnormal toxicity study with SSSSSS in the mouse and guinea pig (03-35)	De toepassing van de stof in de praktijk was niet duidelijk, behalve dat het een peptide is en zou worden gebruikt om allergische reacties bij de mens te onderzoeken. Toen bekend werd dat de mens oraal blootgesteld wordt en niet intraveneus was er een voldoende grote veiligheidsmarge en is het rapport naar de klant gestuurd. Ongerief: matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Assessment of intravenous tolerance of SSSSSS in the rabbit after single administration (03-36)	Het aantal dieren is niet exact beschreven in de ICH richtlijnen. De sponsor doet deze studie al heel lang en beoordeelt ook de systemische toxiciteit, vandaar dat ze 2 sexen gebruiken in deze test. Ongerief: matig Positief advies naar de vergunninghouder.

Fathead Minnow (<i>pimephales promelas</i>), toxicity test on egg and sac-fry stages with SSSSSS (semi-static) (03-38)	De studieleider heeft advies gevraagd of deze test of dit nu wel of niet onder de WOD valt. De artikel 14-functionaris gaf aan ons te wapenen tegen grijs gebied, toch maar voorleggen aan de DEC. Zolang er nog een dooierzak aanwezig is nemen de vissen geen voedsel op en zijn ze in het larvale stadium. Zodra er geen dooierzak meer aanwezig is worden de vissen geëuthaniseerd. Het besluit van de DEC is dat het niet onder de dierproeven valt omdat de dieren geen ongerief kunnen waarnemen gedurende de periode dat ze in de test zitten en geëuthaniseerd worden. Op het moment dat de vissen pijn zouden kunnen voelen worden ze geëuthaniseerd. Ongerief: n.v.t. Positief advies naar de vergunninghouder
--	--

Combined 3 and 9-month oral gavage toxicity study with SSSSSS followed by a 4-week recovery period in beagle dogs. (03-39) en Combined 3 and 9-month oral gavage toxicity study with SSSSSS followed by a 4-week recovery period in Wistar rats.(03-40)	Dit is een nieuw middel tegen de ziekte van Alzheimer. Een minimaal gebruik van proefdieren heeft de sponsor hoog in het vaandel staan, daarom is er gekozen voor combinatiestudies. Het zijn lastige studies om uit te voeren, maar voor de hoeveelheid dieren is het wel positief. De DEC merkt op dat er veel minder honden zijn dan ratten. Dit klopt, maar door naar individuele dieren te kijken verhoogt men de statistische power van de studie. Is er overwogen om de recovery bij de midden en lage doseringen weg te laten? Echter als er onverwacht grote effecten gezien worden bij de hoogste groep en in de lagere groepen is geen recovery gedaan dan heb je onvoldoende informatie omtrent mate van recovery. Er moet aan de sponsor nagevraagd worden of er wel of niet een recovery moet in de lage en midden doseringen en hoe de dosering zich verhoudt tot de verwachte dosering in de mens. Uiteindelijk is er besloten om recovery dieren uit de lage en middengroep toe te voegen aan de controle en hoogste groep voor interim sectie na 6 maanden. De systemische blootstelling bij de hoogste groep zal 450x hoger zijn dan bij de mens. Ongerief: gering tot matig Positief advies naar de vergunninghouder
Subacute 28 day oral toxicity study with SSSSSS by daily gavage in the Gottingen minipig.(03-52)	Geen commentaar. Ongerief: Gering/Matig Positief advies naar de vergunninghouder

Absorption, distribution, metabolism and excretion of SSSSSS in the female Wistar Kyoto rat after a single oral or dermal administration – pilot study (03-54) Absorption, distribution, metabolism and excretion of SSSSSS in the female Wistar Kyoto rat after a single oral or dermal administration (03-55) Absorption, distribution, metabolism and excretion of SSSSSS in the female Wistar Kyoto rat after a single intravenous administration (03-57)	Er moet IV en oraal gedoseerd worden. De drie routes worden naast elkaar getest om te bepalen of en wanneer bepaalde absorptie/metabolisme routes verzadigd worden. Oraal is ook belangrijk in verband met accidentele inname. Ongerief: Matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Primary Skin Irritation/Corrosion Study With SSSSSS In The Rabbit (03-59)	De DEC vroeg zich af of de gebruikte methode wel tot abraded skin leid, immers je beschadigt niet tot bloedens toe. Echter het is voldoende om het stratum corneum te beschadigen, dan is de beschermende laag van de huid geopend. Een alternatieve screeningstest is niet zinvol. De teststof zal geen huidreactie veroorzaken op basis van de beschikbare gegevens. Een negatieve in-vitro test moet toch weer bevestigd worden in een in-vivo test. De DEC vraagt wat de procedure is indien er ernstige reacties optreden. Er is opgenomen in standaard procedures bij Notox dat de biotechnicus de studieleider, veterinaire en/of de Art 14 functionaris inschakelt, en deze bepalen samen wat er gedaan moet worden. Ongerief: Matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Buehler test met SSSSSS (03-60)	De alternatieve LLNA test is hier geen optie daar de FDA voor dermale farmaceutische producten nog steeds een Buehler test eist. Ongerief: Ernstig Positief advies naar de vergunninghouder.
Fathead minnow and zebrafish, comparative non-spawning fish assay with Surface Water and SSSSSS (03-62)	Geen commentaar. Ongerief: Gering Positief advies naar de vergunninghouder.

Absorption, excretion and metabolism of SSSSSS in the Beagle dog. (03-63)	Er is een wash out periode van 2 weken en niet 1 week, echter de eerste week is onderdeel van de studie en wordt niet als zodanig benoemd. De informatie van dit soort cross-over designs worden binnen 1 studie gebruikt en dus wordt het ondanks de twee doseerroutes gezien als 1 proef zonder hergebruik. Ongerief: Matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Avoidance of Japanese Quail from seed mixed with SSSSSS (03-64)	Omdat de dieren tijdens de studie geobserveerd moeten worden moet je choline-esterase remming aan het einde meten en dan is een mogelijk effect na een eenmalige opname alweer weg daarom kan er geen ander endpoint genomen worden. Het voer wordt op 2 m² uitgestrooid wordt. Er wordt meerdere malen een klinische observatie gedaan, het gevaar dat dieren heel veel teststof opnemen is hiermee weg, immers de biotechnicus kan tijdig ingrijpen. De klant wilde een hoge concentratie teststof per m² laten uitstrooien. Na overleg is een nieuwe, lagere, concentratie vastgesteld daarmee wordt nu getest, deze is nog steeds 100 maal hoger dan die gebruikt zal gaan worden in het veld. Ongerief: Ernstig, tenzij. Positief advies naar de vergunninghouder.
Zebrafish (Danio Rerio), Early-Life Stage Toxicity Test With SSSSSS including transgenic zebrafish and vitellogenic analyses (Flow-trough) (03-65).	Geen commentaar. Ongerief: Gering Positief advies naar de vergunninghouder.

Toxicity study with SSSSSS by oral gavage for four cycles followed by a 14-day recovery period in Beagle dogs (03-56)	Het gedrag van de honden bij de verschillende doses was heel vreemd, bij een dosis van 1 mg/kg zag men niets en bij een dosis van 3 mg/kg heel veel klinische symptomen. De dosis van 2 mg/kg is in deze studie daarom als topdosis genomen. De kinetiek van doses 1 en 3 mg/kg is bepaald. Van de dosis 2 mg/kg is dit niet gedaan omdat deze snel tussendoor is uitgevoerd. Er wordt een kinetiek schema opgesteld en dit wordt rondgestuurd naar de DEC leden. Verwacht ongerief: gering-matig. Positief advies naar de vergunninghouder.
Assessment of avoidance of beagle dogs from granules containing SSSSSS (03-66)	Geen commentaar Ongerief: Gering Positief advies naar de vergunninghouder.
Preparation of rat liver S9-fraction batches (03-67)	Op verzoek van de Art. 14 functionaris is bekeken of het mogelijk is de dieren voor de decapitatie onder anaesthesie te brengen met een CO₂/ O₂ mengsel zonder dat dit de bruikbaarheid van de S9 fractie schaadt. Uit een test bleek dat dit kan en daarom wordt deze procedure opgenomen in het standaard protocol. Ongerief: gering Positief advies naar de vergunninghouder.

De overige protocollen van in 2003 gestarte studies stonden op de standaardlijst en zijn derhalve niet apart besproken.

Bijlage 4

Aard van de protocollen

A Onderzoek m.b.t. de mens

02 prod./contr./ijking sera vaccins/biol. producten: 3 studies
3 studies Geen toxicologisch onderzoek

03 ontw. geneesmiddelen: 229 studies
4 studies geen toxicologisch onderzoek
45 studies acuut tox. met letaliteit
60 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
73 studies sub-acuut tox.
4 studies sub-chronisch en chronische tox.
8 studies mutageniteitsonderzoek
39 studies overige toxiciteitsonderzoek

04 prod./contr./ijking geneesmiddelen: 4 studies
1 studie overige acuut tox. (geen letaliteit)
3 studies overige toxiciteitsonderzoek

05 ontw. med. hulpmiddelen/toepassingen: 1 studie
1 studie Acuut tox. LD50/LC50

06 prod./contr./ijking med. hulpmiddelen/toepassingen: 1 studie
1 studie acuut tox. met letaliteit

B Onderzoek m.b.t.

15 agrarische sector: 72 studies
16 studies acuut tox. met letaliteit
10 studies acuut tox. LD50/LC50
25 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
13 studies sub-acuut tox.
6 studies sub-chronisch en chronische tox.
1 studies reproductieonderzoek (segment 1 en III)
1 studies overige toxiciteitsonderzoek

16 industrie: 505 studies

1 studie geen toxicologisch onderzoek
151 studies acuut tox. met letaliteit
183 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
154 studies sub-acuut tox.
9 studies mutageniteitsonderzoek
4 studies teratogeniteitsonderzoek (segment II)
3 studies overige toxiciteitsonderzoek

19 voed. midd. mens. cons.: 2 studies

1 studie acuut tox. met letaliteit
1 studie overige acuut tox. (geen letaliteit)

22 stoffen schad. voor milieu: 76 studies

71 studies acuut tox. LD50/LC50
5 studies sub-acuut tox.

D Onderwijs/Training

29 Onderwijs/Training: 2 studies

2 studies geen toxicologisch onderzoek

E Wetenschappelijke vraag m.b.t.

37 and. wetenschappelijke vraag: 5 studies

5 studies sub-acuut tox.

's Hertogenbosch, 09-04-2004

secretaris

voorzitter