



JAARVERSLAG 2002
DIEREXPERIMENTELE COMMISSIE
NOTOX BV

Jaarverslag 2002 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 2002.

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 wordt 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 resultaten van protocollen van de voornoemde lijst worden jaarlijks, in dit geval begin 2002 door de artikel 14 functionaris geëvalueerd. Met name de ongeriefscore en eventuele bevindingen maken deel uit van deze evaluatie. De bevindingen worden in de eerst volgende 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. Gedurende het registratiejaar 2002 zijn er enkele protocollen aan de lijst toegevoegd, ook zijn er enkele protocollen van de lijst afgehaald en zijn er 3 protocollen samengevoegd onder één registratienummer.

De protocollen die van de lijst afgehaald zijn voldeden niet meer aan de criteria van de lijst naar de mening van de DEC en horen derhalve niet meer op de standaardlijst.

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 een aantal keren de kleine DEC en 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 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 telkens naar voren dat het moeilijk is om afwegingen te maken op basis van de 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. Het kost vaak extra moeite om de vertrouwelijke informatie beschikbaar te krijgen.

In 2002 is er ook een aantal protocollen behandeld waarbij de opdrachtgever wel veel 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. Ook wordt gestreefd naar gebruik van zo min mogelijk verschillende species, met name in de ecotoxicologie. Nu wordt standaard met karpers gewerkt en alleen bij heel duidelijke redenen een andere vissoort. Het voordeel van de karper is dat deze makkelijk verkrijgbaar is in Nederland met een goede kwaliteit. Ook zijn er bij gebruik van minder vissoorten minder controle studies nodig en dus minder dieren.

Bijlage 1

Leden DEC- Notox 2002

De samenstelling van de DEC NOTOX B.V. in het jaar 2002 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) vanaf juni 2002.

Extern lid: [REDACTED] (dierproeven, alternatieven).

Intern lid: [REDACTED] (dierproeven, bescherming)

Intern lid: [REDACTED] (dierproeven, bescherming)

Adviseur: [REDACTED] (Artikel 14 functionaris)

Bijlage 2

Externe contacten

Door enkele DEC-leden zijn er op het vakinhoudelijke gebied activiteiten uitgeoefend door het bijwonen van cursussen en bijeenkomsten.

[redacted] (dierproeven, alternatieven, ethiek) heeft onder meer bijgewoond de Jaarvergadering Nederlandse Vereniging voor Toxicologie, "Toxicologie in het moleculaire tijdperk" te Utrecht op 17 januari 2002, het 41^{ste} congres van de Society of Toxicology te Nashville, USA van 17 tot 21 maart 2002, de Boerhaave cursus voor PAOG, 'Ontwikkelingen in de Forensische Geneeskunde' te Leiden op 02 mei 2002, het NFI Symposium "De Forensische Pathologie ontleed" te Nijkerk op 19 september 2002 en het Symposium State Cooperation and the International Criminal Court te Amsterdam (chairman) op 20 oktober 2002 bijgewoond.

[redacted] (dierproeven, alternatieven) heeft de nascholingsdag voor DEC leden (NV-DEC) te Bilthoven op 12 juni 2002 bijgewoond.

[redacted] (dierproeven, bescherming) heeft vergaderingen van de NVDEC, het congres van de Society of Toxicology te Nashville, USA van 17 tot 21 maart 2002 en de Biotechnische dagen te Ede, 07 november 2002 bijgewoond.

[redacted] (dierproeven, alternatieven) op 23 mei 2002 de nascholingsdag voor deskundigen voor alternatieven voor dierproeven door het NCA (Nederlands Centrum voor voor Alternatieven voor dierproeven) bijgewoond.

[redacted] heeft de nascholingsdag voor DEC leden (NV-DEC) te Bilthoven op 12 juni 2002 bijgewoond.

[redacted] (dierproeven, bescherming) heeft de Biotechnische dagen te Ede, 07 november 2002 en de Nascholingsdag DEC te Bilthoven, 12 juni 2002 bijgewoond.

[redacted] (dierproeven, bescherming) heeft de Biotechnische dagen op 07 november 2002 te Ede en de Nascholingsdag DEC te Bilthoven, 12 juni 2002 bijgewoond.

Bijlage 3

Beoordeelde protocollen

In onderstaande lijst zijn alle protocollen vermeld die door de DEC 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 allen positief.

Repeated skin irritation study with SSSSSS in the rabbit (6-hour semi-occlusive application. (01-53)	Er is veel discussie geweest over dit protocol. De stof wordt toegepast in een cosmetisch product, maar dat product zou, omdat het gebruikt wordt als bescherming tegen UV-straling, ook als een geneesmiddel aangemerkt kunnen worden. De DEC vindt dat er een wetenschappelijk argument moet zijn en dat er niet alleen getest moet worden omdat de regering van een bepaald land erom vraagt. De sponsor heeft uitgebreid met de overheid gediscussieerd, echter zij blijven bij de eis tot testen. Ongerief: matig. Positief advies naar de vergunninghouder.
Screening test for assessment of acute oral/dermal toxicity with SSSSSS in the rat (01-54).	Geen opmerkingen Ongerief: 5, tenzij. Positief advies naar de vergunninghouder
Combined repeated dose toxicity study with reproduction/developmental toxicity screening test SSSSSS administered by oral gavage in wistar rats (01-55)	Deze studie zal niet uitgevoerd worden. Met een andere stof wel en dit protocol zal apart door de DEC bekeken worden.
One-generation reproduction toxicity study with SSSSSS administered by oral gavage in wistar rats (02-06).	De DEC vindt de reden voor de uitvoer van dit protocol nogal tegenstrijdig. Aan de ene kant wil het WOD dat er op cosmetica niet getest wordt, aan de andere kant moet er wel op grondstoffen voor cosmetica getest worden. Deze worden getest als zijnde chemicaliën. Daarom is er toch een wettelijke eis tot testen aanwezig. Ongerief: matig Positief advies naar de vergunninghouder

Two-generation reproduction toxicity study with SSSSSS administered by oral gavage in wistar rats (02-10).	Door de discussie die er is gevoerd tussen de sponsor en de overheid is er een consensus bereikt voor een beperkte 2-generatiestudie (uitgevoerd volgens de oude OECD in plaats van de meest recente update). De DEC vindt dit positief. Ongerief: 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 dose pilot study (02-12). Absorption, distribution, metabolism and excretion of SSSSSS in the female wistar kyoto rat after a single oral, dermal or intravenous dose (02-13).	Er waren nog een aantal vragen over dit protocol: Waarom is er in de pilot geen sprake van intraveneuze toediening en in de hoofdstudie wel ? Waarom wordt de ph gesteld van deze oplossing ? Zal er hetzelfde vehiculum gebruikt worden voor de verschillende routes ? Dit is wel het uitgangspunt. Als deze vragen afdoende beantwoord worden gaat er een positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: Matig.
Non-glp protocol tolerability study with SSSSSS by oral gavage in albino NZW rabbits (02-14).	De DEC vindt het begeleidend schrijven bij dit protocol te algemeen. Ze hadden graag wat meer ervaring van de afgelopen periode gezien, ondersteund met gegevens.
90-day oral toxicity study with SSSSSS by dietary admixture in the rat (02-15)	Er is niet genoeg informatie omtrent de karakterisering van de gebruikte biomassa. Om te kunnen beoordelen of de test uitgevoerd kan worden moet je daar meer gegevens over hebben. De secretaris van de DEC heeft die extra informatie inmiddels verkregen. De biomassa is reeds lang in gebruik en volledig gekarakteriseerd met betrekking tot de mycotoxinen. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: Gering.
Protocol: Metabolism of ¹⁴C-SSSSSS in the Sprague-Dawley rat after a single dose. (02-19)	Slechts een tekstuele opmerking die niet van belang is voor het uiteindelijke besluit. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: gering/matig

One-generation toxicity study with SSSSSS administered by oral gavage in wistar rats. (02-20)	Er zijn extra (surplus) dieren besteld om een juiste allocatie te doen. Het totaal aantal dieren dat nodig is staat expliciet in de richtlijnen vermeld. De dieren worden in groepen gehuisvest tot de start van de mating uit welzijnsoverwegingen. Er wordt van 50 naar 40 mg/kg gegaan omdat het hoogste niveau gekozen wordt op niveau van lichte tox. en van daaruit kiest men via een vaste factor de lagere doses. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: matig
The absorption, distribution and excretion of single oral doses of 14C-SSSSSS in the male wistar rat. (02-21)	Er worden nieuwe klinische studies uitgevoerd omdat men de stof nu wereldwijd wil laten registreren. De informatie uit deze proef is van groot belang om de studies in mens goed op te kunnen zetten. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: matig
Depletion study in Cattle (02-23)	De gegevens die je nodig hebt zijn niet uit de kinetiekgegevens te halen, omdat het gaat om het residu op de spuitplek. Er is geen vergunning nodig voor het slachten, wel een ontheffing van de destructiewet. Onbehandelde dieren worden op de normale manier geslacht. De manier van euthanaseren kan niet veranderd worden. Een andere manier van euthanaseren (d.m.v. injectie) zou de gegevens kunnen beïnvloeden. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: gering/matig (ivm vervoer naar het slachthuis)

6-month oral toxicity study with SSSSSS and SSSSSS by daily gavage in the rat followed by a 1 month recovery period (02-25)

SSSSSS: 104-week carcinogeniteitstudie in male and female CD-1 mice by dietary administration. (02-27)

SSSSSS: 104-week carcinogeniteitstudie in male and female Wistar rats by dietary administration. (02-28)

02-25

Er zijn ook toxiciteitsgegevens van de combinatiebehandeling nodig, omdat deze stoffen ook als combinatie aangeboden zullen worden.

Er is nog niet genoeg bekend van de dosis in de mens, dus is er een extreme dosis nodig.

Er is in de 14-dagen studie kinetiek gedaan. Doordat de dosis van de ene stof in alle groepen hetzelfde blijft en alleen de dosis van de andere stof oploopt, hoeven er niet heel veel combinaties getest te worden.

Er is gekozen voor een recovery, zodat men meteen weet of de levereffecten blijvend zijn.

Deze studie vervangt de 3- en 12-maanden studie.

02-27 en 02-28

De health check dieren staan niet bij het totaal aantal dieren, omdat er geen onderzoek op wordt gedaan. Ze worden wel meegeteld voor de registratie.

De sattelietgroep bij de muis is groter in verband met de kinetiek.

Er wordt een studie in 2 species gedaan omdat dit moet voor de registratie.

De doses worden langzaam opgevoerd, omdat bij de 14-dagen studie bleek dat de dieren moeten wennen aan het eten.

Uiteindelijke besluit volgt na aanvullende informatie over deze studies.

Protocol voor standaardlijst, Tolerability study with SSSSSS by oral gavage in albino NZW rabbits. Hernieuwd begeleidend schrijven (02-14B)

Controle op dit protocol is lastig met betrekking tot de dosisniveaus die per stof bepaald moeten worden. Daar moet dus kritisch naar gekeken worden. Plaatsing op de standaardlijst.

Aanvulling op 98-01-02 (02-30)	Bloed afnemen op de eerste dag en sectie op de vierde dag wordt toch gedaan in plaats van bloed afnemen als de dieren worden geëuthanaseerd, omdat het anders geen resultaten meer zou kunnen opleveren. De dieren worden slechts eenmaal gedoseerd. De gegevens worden door de overheden slechts beperkt gebruikt, maar de gegevens moeten wel verplicht toegevoegd worden. Dus moet de studie toch gedaan worden aan het dossier. De extra aanvulling voor kinetiek wordt alleen gedaan als de klant erom vraagt. De aanvulling wordt voorwaardelijk goedgekeurd. Na 1 jaar wordt er bekeken hoe vaak er om de test gevraagd is en hoe het is gegaan. Is niet uitgevoerd dit jaar.
Protocol: 6-month oral toxicity study with SSSSSS by daily gavage in the rat followed by a 1 month recovery period (02-25)	De dosisniveaus zijn aangepast en de recoverygroep is omgeruild voor de controlegroep. De recovery is later eenvoudig alsnog te bepalen. De dosisniveaus van deze studie zitten lastig in elkaar. Er worden 2 stoffen gebruikt. De verhouding van deze stoffen kan in de dieren niet in dezelfde verhouding worden gegeven als in de mens het geval zou zijn. In het dier zijn we op zoek naar het toxisch niveau. Dezelfde verhouding van beide stoffen als in de mens dat verdragen de dieren niet. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: matig.

SSSSSS: 104-week carcinogeniteitstudie in male and female CD-1 mice by dietary administration.(02-27) SSSSSS: 104-week carcinogeniteitstudie in male and female Wistar rats by dietary administration. (02-28)	Er worden in de studie met muizen lagere dosisniveaus gebruikt. Dit is besproken en goedgekeurd door de FDA. Als er geen effect te zien is kan het niveau in de hoogste groep later nog opgevoerd worden. Er wordt veel kinetiek gedaan in deze studie. Dit is op verzoek van de sponsor en na overleg met de FDA besloten. De Dec is content over het feit dat men de FDA toch heeft kunnen overtuigen van het belang van groepshuisvesting bij de ratten. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: matig.
Absorption, distribution, metabolism and excretion of SSSSSS in the wistar rat (OECD 417) pilot study. (02-31)	Er is gekozen voor alleen mannen, omdat er geen verschillen tussen de seksen worden verwacht. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief matig.
12-month oral toxicity study with SSSSSS by daily oral gavage in the dog. (02-32)	Er is gekozen voor het minst mogelijke aantal dieren volgens de richtlijn. De hond wordt gebruikt, omdat volgens de richtlijn de stof in een tweede diersoort getest worden. Er is niet bekend hoe de dosis zich in deze studie verhoudt met wat er straks in de mens gegeven wordt, echter de sponsor heeft zeer veel ervaring op dit gebied, daarom wordt vertrouwd op de dosis die door de sponsor aangegeven wordt. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: matig
SSSSSS: 14-day toxicity study in the dog by daily intravenous administration. (02-33)	Ook hier is voor het minimum aantal dieren gekozen. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: matig/ernstig
Subacute toxicity study with SSSSSS after weekly intravenous administrations for 3 consecutive weeks in the rat. (02-34) Subacute toxicity study with SSSSSS after weekly intravenous administrations for 3 consecutive weeks in the mouse (02-36)	Deze studie wordt gedaan in muizen en ratten. In Europa hoeft de 2^e species voor anti-tumormedicijnen geen non-rodent te zijn. In Amerika wel. Voor de registratie daar gebruiken ze de gegevens die ze hier in de mens verkrijgen. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: matig

Absorption, distribution, metabolism and excretion of SSSSSS in the Wistar rat (OECD 417) (02-37)	Vervolg op de pilot (02-31). Er worden meer dieren gebruikt voor kinetiek en massabalans t.o.v. de pilot. Deze gegevens worden gebruikt voor de registratie. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: gering/matig
Range finding toxicity study with SSSSSS by daily intravenous administration in the rat (02-44) Range finding toxicity study with SSSSSS by daily intravenous administration in the dog (02-45) 7-day toxicity study with SSSSSS after intravenous administration in the dog (02-46) 7-day toxicity study with SSSSSS after intravenous administration in the rat (02-47)	Deze protocollen zijn voor studies die binnenkort waarschijnlijk vaker zullen worden uitgevoerd. De farmaceutische bedrijven zijn op zoek naar een manier om de tijd die het kost om hun product op de markt te brengen te verkorten. Deze protocollen vallen onder de standaardprotocollen (DEC-nummer 97-03-15 en 98-01-03), maar dan met minder dieren. Door al in een vroeg stadium vrijwilligers te doseren met zeer lage doseringen kan men al snel beslissingen nemen op basis van humane gegevens. Door de lage blootstelling van vrijwilligers kan het pre-klinisch pakket beperkt worden. Hiervoor zijn drafrichtlijnen uitgeschreven door de overheid. Een werkgroep binnen de CPMP beslist over de uiteindelijke richtlijn. De rat wordt zowel i.v. als oraal gedoseerd. Door een tweede species te kiezen krijgt men informatie over verschil in gevoeligheid wat eventueel ook voor de mens relevant kan zijn. Om dieren te sparen wordt de hond alleen i.v. gedoseerd. Er is gekozen voor 7 dagen doseren omdat dit een voldoende lange periode is om eventuele toxiciteit door herhaald doseren op te sporen. Minimale dosering is 100x de humane dosis voor i.v. en 1000x voor oraal. Notox heeft 100 mg/kg als maximum gesteld omdat testen op een nog hoger niveau geen waarde toevoegd om het risico voor vrijwilligers in te schatten. Notox gaat in overleg met de CPMP om de definitieve richtlijnen op te stellen. In september wordt dit afgerond.

Protocol: 24-month oral gavage carcinogenicity study with SSSSSS in the wistar rat. (02-51)	Er worden 2 controlegroepen gebruikt. Dit is nodig voor een betere statistiek. Positief advies naar de vergunninghouder. Ongerief: matig
Protocol: Absorption, distribution, metabolism and excretion of ¹⁴C-SSSSSS in the Wistar rat (02-52)	Geen op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: gering/matig
Protocol: Fathead Minnow Development (Extended Embryo-Larval) Test Evaluation Using SSSSSS (02-54) Protocol: Fathead Minnow Reproduction Test Protocol: Evaluation Using SSSSSS (02-55)	Men zoekt met deze studies naar een alternatieve testmethode ter vervanging van een standaard OECD test richtlijn. Er wordt gezocht naar de meest gevoelige periode in de ontwikkeling van de vis. Er kan daardoor mogelijk een test ontwikkeld worden die minder proefdieronvriendelijk en minder uitgebreid is. De DEC vindt dit een goede ontwikkeling. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: gering.
Protocol: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of ¹⁴C-SSSSSS in the female wistar kyoto rat after a single oral or dermal dose - pilot study (02-56)	Deze pilotstudie is bedoeld om te kunnen bepalen op welke tijdpunten men bloed en orgaanmonsters moet nemen in de hoofdstudie. Indien de stof alleen gebruikt wordt voor een kleurstof in haarverf zou dit een dierproef niet rechtvaardigen. Echter door de hoeveelheid waarin de stof geproduceerd wordt en het feit dat de stof ook voor andere doeleinden wordt gebruikt is dit wel het geval, immers de stof wordt als chemicalie geregistreerd Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: matig
Protocol: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of ¹⁴C-SSSSSS in the female Wistar Kyoto rat after a single oral, dermal or intravenous dose. (02-59)	Hoofdstudie van (02-56) Geen op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: gering/matig

Protocol: Comparative bioavailability study with SSSSSS by single oral or intravenous administration in the dog (02-58)	Het doel van deze test is informatie te verkrijgen van de biobeschikbaarheid van de ene doseringsvorm (oraal) ten opzichte van de andere doseringsvorm (intraveneus). Kinetiek is in deze studie van cruciaal belang, daarom is dit aantal dieren nodig. De DEC wil weten waarom er niet samples van de organen bewaard worden. Daar kan men in de vervolgstudie baat bij hebben en dan hoeft er wellicht geen nieuwe pilot gedaan te worden bij een vervolgstudie. Het document humane endpoints dat bij dit protocol genoemd en gebruikt zal worden, zal ook bij andere protocollen specifiek genoemd worden. Positief advies naar de vergunninghouder op voorwaarde dat maag en dunne darm bij sectie bekeken en bewaard worden (dit is inmiddels opgenomen in het protocol). Ongerief: Ernstig, tenzij.
Protocol: 5-day range-finding oral toxicity with SSSSSS by daily gavage in the rat (02-64)	De sponsor wil met deze studie mogelijke langere studies zien te voorkomen. De verwachte irriterende effecten op de maag/darm zijn gering, gezien het feit dat er geen irriterende reacties in een eerdere test in de ogen optraden. Er moet met meerdere doses getest worden. De sponsor wil vaststellen op welk niveau er nog irritatie van het maagdarmsstelsel optreedt. Indien dat optreedt meent men voldoende gegevens te hebben bij de overheid om verder testen in herhaald doseren studies te voorkomen. De studie duurt 5 dagen, na 24 uur is het resultaat nog te onduidelijk. De DEC stelt een studie in 2 fasen voor, dan kan na de eerste fase een beslissing worden genomen over de tweede fase. Positief advies naar de vergunninghouder, als de studie in twee fasen wordt uitgevoerd (dit is inmiddels overgenomen in het protocol). Ongerief: matig

Protocol: Demonstrating exposure of rainbow trout to SSSSSS during a 96-hour acute toxicity study in rainbow trout (limit test under static conditions) (02-60)	Eerdere studie toonde aan dat hoewel de stof snel hydrolyseert er toch sterfte optreed. Daarom wordt in deze studie gekozen voor een lagere dosis. De DEC vindt deze dosis nog te hoog. Zij willen graag meer gegevens om te kunnen beslissen of deze studie uitgevoerd mag worden met deze lagere dosis.
Protocol: Screening test for assessment of acute oral toxicity with SSSSSS in the rat. (02-66)	Geen op- of aanmerkingen. Positief advies naar de vergunninghouder Ongerief: Ernstig, tenzij
Protocol: Single dose toxicity study with SSSSSS by oral gavage and intravenous dosing in the rat (02-62) Protocol: Single dose cardiovascular safety study with SSSSSS after intravenous administration in the dog. (02-63)	Deze protocollen zijn gemaakt naar aanleiding van verdere discussie over microdosing. Hier waren al eerder protocollen over ingediend. (02-44 t/m 02-47). In deze studies is men niet op zoek naar het toxisch niveau, maar kijkt men naar de hoeveelheid die men bij de mens wil toedienen en gaat daar dan een factor honderd boven zitten. Dan wordt er gekeken of deze dosis toxisch is. Zoniet dan zit je met de dosis die aan de mens wordt gegeven altijd veilig. De honden kunnen hergebruikt worden, hier zijn voldoende studies voor. De DEC wil graag de reactie van de ethische commissie van PBR zien, dat na de uitvoer van deze pre-klinische studies een akkoord kan worden gegeven voor de start van microdosing studies in vrijwilligers. Zou een in-vitrotest/HERG niet naast de hondenstudie uitgevoerd kunnen worden ? Ongerief: Gering/matig

De overige protocollen van in 2002 gestartte studies stonden op de standaardlijst en zijn dus niet apart besproken.

Bijlage 4

Aard van de protocollen

A Onderzoek m.b.t. de mens

- 01 ontw. sera vaccins/biol. produkten: 1 studie
1 studie Sub-acuut tox.
- 02 prod./contr./lijking sera vaccins/biol. producten: 2 studies
1 studie Overige acuut tox. (geen letaliteit)
1 studie Overige toxiciteitsonderzoek
- 03 ontw. geneesmiddelen: 132 studies
14 studies geen toxicologisch onderzoek
21 studies acuut tox. met letaliteit
21 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
23 studies sub-acuut tox.
4 studies sub-chronisch en chronische tox.
2 studies carcinogeniteitsonderzoek
6 studies mutageniteitsonderzoek
3 studies teratogeniteitsonderzoek (segment II)
38 studies overige toxiciteitsonderzoek

Onderzoek m.b.t. het dier

- 10 ontw. geneesmiddelen: 2 studies
1 studie sub-acuut tox.
1 studie mutageniteitsonderzoek

B Onderzoek m.b.t.

- 15 agrarische sector: 71 studies
27 studies acuut tox. met letaliteit
3 studies acuut tox. LD50/LC50
16 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
17 studies sub-acuut tox.
3 studies sub-chronisch en chronische tox.
1 studies carcinogeniteitsonderzoek
2 studies reproductieonderzoek (segment 1 en III)
2 studies overige toxiciteitsonderzoek

16 industrie: 450 studies

1 studie geen toxicologisch onderzoek
121 studies acuut tox. met letaliteit
173 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
122 studies sub-acuut tox.
20 studies mutageniteitsonderzoek
3 studies teratogeniteitsonderzoek (segment II)
5 studies reproductie-onderzoek (segment 1 en III)
5 studies overige toxiciteitsonderzoek

17 huishouden: 10 studies

2 studies Acuut tox. met letaliteit
6 studies overige acuut tox. (geen letaliteit)
1 studie sub-acuut tox.
1 studie mutageniteitsonderzoek

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

2 studies sub-chronisch en chronische tox.

22 stoffen schad. voor milieu: 86 studies

84 studies acuut tox. LD50/LC50
2 studies sub-acuut tox.

23 ander: 1 studie

1 studie geen toxicologisch onderzoek

D Onderwijs/Training

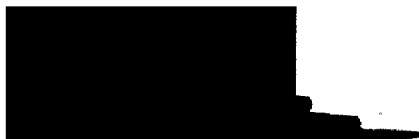
29 2 studies

2 studies geen toxicologisch onderzoek

E Wetenschappelijke vraag m.b.t.

37 and. wetenschappelijke vraag: 3 studies

2 studies sub-acuut tox.
1 studie mutageniteitsonderzoek


secretaris

s Hertogenbosch, 06-06-2003


voorzitter