

Datum ontvangst DEC: 19042006

DEC nr: 2115

DIEREXPERIMENTENCOMMISSIE TNO

AANMELDINGSFORMULIER VOOR EEN NIEUW ONDERZOEKSPAN

Dit formulier dient uiterlijk **7 werkdagen** voor de DEC vergadering (zie TNO Bulletin Dierproeven en Alternatieven of Intranet) volledig ingevuld in het bezit te zijn van:

Secretariaat DEC

[Redacted]

[Redacted]

E-mail: [Redacted]

telefoon: [Redacted] / fax: [Redacted]

Instituut:

ALGEMEEN

1. Titel van het onderzoeksplan: In vitro kinetisch en toxicologisch onderzoek

Titel van het onderzoeksproject, waarvan deze dierproef deel uitmaakt (indien van toepassing): -

2. Verantwoordelijk onderzoeker (ex art. 9 WOD): [Redacted]

E-mail adres onderzoeker: [Redacted]

Telefonisch bereikbaar tijdens DEC-vergadering onder nr: [Redacted]

Medewerkers (ex art. 9 WOD/ ex art. 12 WOD):

[Redacted]

Externe samenwerking (indien van toepassing): -

2. Geplande aanvangsdatum onderzoeksplan: mei 2006 – mei 2008

(Opmerking: definitieve aanvangsdatum z.s.m. doorgeven aan de proefdierdeskundige o.v.v. DEC nr., via e-mail:

[Redacted]

Geplande duur van de onderzoeksplan: 2 jaar

Locatie waar dieren worden gehouden: [Redacted]

4. Codenummers volgens KvW-registratie m.i.v. 1998:

groep	< kolommen >												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	1	02	2	80	37	1	1	11	02	1	1	1	1

1

RELEVANTIE

5. Welke concrete vraag/vragen wilt u met deze dierproef beantwoorden:

De dieren zullen worden gebruikt voor verschillende onderzoeksprojecten binnen de produktgroep In Vitro Kinetiek & Genetische toxicologie, met namen: 1) huidabsorptie en dermale toxiciteit, 2) biotransformatie en toxiciteit van chemicaliën, voedingsingrediënten en geneesmiddelen in diverse *in vitro* systemen zoals orgaanslices (lever-, long), en primaire cellen (bijv. hepatocyten) 3) darmabsorptie en –metabolisme (gebruik van primair weefsel in zgn., Ussing-chambers). Deze projecten zijn gericht op de toepassing en ontwikkeling van *in vitro* alternatieven voor dierproeven.

6. Omschrijf het maatschappelijk en wetenschappelijk belang van dit onderzoeksplan:

6.a Maatschappelijk belang (meer dan één onderdeel kan van toepassing zijn):

6.a.1 Gezondheid mens/dier

In vitro toxicologisch en farmacologisch onderzoek naar chemicaliën, voedingsmiddelen en geneesmiddelen (met namen gericht op dermale opname in vergelijking met humane huid in het kader van risicobeoordeling).

6.a.2 Economisch belang

In vitro testen worden steeds meer ingezet om negatieve en positieve effecten van stoffen te screenen in een vroeg stadium van ontwikkeling. Het doel hiervan is een efficiëntere (en dus goedkopere) ontwikkeling van producten.

6.a.3 Milieu belang

-

6.a.4 Maatschappelijk belang, anders dan 6.a.1-3

De ontwikkeling en verdere toepassing van *in vitro* alternatieven voor dierproeven.

6.b Wetenschappelijk belang:

Inzicht verkrijgen in de cellulaire en mechanistische aspecten die betrokken zijn bij absorptie processen (darm, huid), chemisch geïnduceerde toxiciteit en biotransformatie van xenobiotica (mn. darm, huid, long en lever).

7. Is of wordt de wetenschappelijke kwaliteit van dit onderzoeksplan of het totale onderzoeksproject beoordeeld?

Zo ja, door welk daartoe aangewezen college, in welke context en met welk resultaat?

Zo nee, waarom niet?

Het dierlijk weefsel wordt met namen gebruikt bij onderzoek volgens OECD/US-EPA richtlijnen (m.n. huidabsorptie) en FDA (m.n. darmtransport). Daarnaast zal het worden toegepast binnen specifiek vraaggericht onderzoek vanuit de markt als mede binnen lopende kennisinvesteringsprojecten en -programma's.

PROEFOPZET

8. Wat is de aard van deze dierproef (meer dan 1 rondje kan van toepassing zijn):

☐ nieuw nog niet eerder uitgevoerd onderzoeksplan

☒ herhaling van reeds eerder aan DEC voorgelegd en uitgevoerd onderzoeksplan, DEC-advies nr.: 332, 778, 1277, 1667

☒ Gedeeltelijk proef op grond van wettelijke eisen, hierna te specificeren:

wettelijke eis: huidabsorptie

testrichtlijn: OECD 428

☐ proef waarbij biotechnologische handelingen worden verricht zoals bedoeld in Art. 66 van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren

☐ anders, n.l.:

9. Aan welke behandelingen worden de dieren onderworpen?

Omschrijf zodanig dat dit op het niveau van het individuele dier duidelijk wordt, met inbegrip van het tijdschema en de frequentie waarmee behandelingen worden uitgevoerd. Beschrijf daarbij alle experimentele technieken waaraan de dieren worden onderworpen, met inbegrip van ingrepen, doseringstechnieken, euthanasietechnieken, enz.

Verwijs, voorzover van toepassing, naar standaardprotocol voor de nadere uitwerking.

De dieren die in deze experimenten zullen worden gebruikt worden gehouden op standaard voer en water en zullen niet in vivo worden behandeld. De dieren zullen worden gedood (m.b.v. een i.v. overdosis Nembutal, of door CO₂/O₂ verdovingen en vervolgens decapitatie) en de verschillende organen zullen worden uitgeprepareerd waarna in vitro blootstelling plaats zal vinden.

10. Beschrijf de proefopzet en geef het proefschema bij voorkeur volgens onderstaand voorbeeld:

GROEP	BEHANDELING	BIOTECHNISCHE HANDELING(EN)	AANTAL	SEXE
	Geen in vivo behandeling	Euthanasie door i.v. overdosis Nembutal of door CO ₂ /O ₂ verdovingen/decapitatie		

11. Hoeveel dieren zullen in totaal worden gebruikt? Onderbouw dit aantal op basis van statistische parameters, literatuurgegevens of verwijs, indien van toepassing, naar proefopzet/standaard protocol:

Indien reservedieren voor het onderzoeksplan worden bestemd, dient dit nader te worden gespecificeerd. Motiveer de noodzaak voor reservedieren en het aantal, en geef aan welke behandelingen deze dieren eventueel ondergaan.

Op jaarbasis zullen voor de verschillende projecten (maximaal) ongeveer 40 dieren worden gebruikt. Dit aantal is gebaseerd op het aantal dieren dat de afgelopen twee jaar is gebruikt voor dit type onderzoek. Getracht zal worden om de verschillende experimenten zodanig op elkaar af te stemmen dat de dieren zo 'efficiënt' mogelijk gebruikt zullen worden, d.w.z. dat van elk dier een aantal organen zullen worden gebruikt waardoor het aantal dieren wat moet worden gebruikt zo laag mogelijk zal worden gehouden.

PROEFDIEREN, HUISVESTING EN VERZORGING

**12. Welke diersoort, en welke ras/stam wordt gebruikt? Licht de gemaakte keuze toe:
Welke sexe wordt gebruikt? Licht de gemaakte keuze toe:**

N.B. indien sprake is van een transgene lijn, in Nederland gemaakt na 1 april 1997, dient hiervoor een vergunning door de Minister van LNV te zijn verleend. Specificeer bij vraag 8.

Er zal gebruik worden gemaakt van mannelijke ratten, verschillende stammen bijv. Wistar, Sprague Dawley, Fisher. Deze ratten worden ook veel in in vivo toxicologisch onderzoek gebruikt. Daarnaast kan een enkele keer een muis of een konijn gebruikt worden.

13. Wat is de herkomst van de dieren:

- ☒ aangekocht van proefdierfokker
- ☐ aangekocht elders, n.l.:
- ☒ overcomplete dieren; o.a. ook reserve dieren die overblijven uit lopende studies binnen de afdeling.
- ☐ eigen fok
- ☐ reeds eerder gebruikte proefdieren (geef aan in welk soort dierproef)
- ☐ anders, n.l.:

14. Wat is het eindpunt van de dierproef:

- ☒ euthanasie
- ☐ gebruik voor een volgende proef
- ☐ andere vergunninghouder
- ☐ anders, n.l.:

15. Hoe worden de dieren gehuisvest en verzorgd?

Vermeld groepssamenstelling, kooitype, voedsysteem en andere zaken die relevant zijn voor het welzijn van de dieren.

De ratten zullen worden gehuisvest in Macrolon kooien met bedding en volgens standaardcondities worden gevoerd. (voor muizen en konijnen zal de huisvesting conform worden aangepast).

ONGERIEF

16. Beschrijf de aard van het ongerief:

Geef hierbij, gespecificeerd per handeling of mogelijk gevolg van doseringen, het ongerief dat de dieren waarschijnlijk ondergaan.

De dieren zullen worden gedood zonder voorafgaande behandeling: gering ongerief

17. Kwalificeer vervolgens de kans op ongerief (mate van ongerief en de duur of de mate van herhaling):

Tabel: mate en duur van het van het maximaal te verwachten ongerief		Duur van het ongerief			
		< 1 dag	1-7 dagen	7-30 dagen	> 30 dagen
Mate van ongerief	A: gering	X			
	B: gering/matig				
	C: matig				
	D: matig/ernstig				
	E: ernstig				
	F: zeer ernstig				

Splits eventueel uit naar groepen of aantallen, indien relevant (dit kan door de betreffende aantallen dieren in de betreffende cel van de tabel weer te geven). Zeer ernstig ongerief is op wettelijke gronden niet toelaatbaar zijn indien geen sprake is van essentiële belangen van de mens.

18. Wat wordt gedaan om eventuele pijn, stress of ander ongerief te verminderen, respectievelijk te voorkomen?
Beschrijf hier anesthesie, pijnbestrijding, aangepaste huisvesting e.d.
Wordt niet verwacht omdat de dieren niet in vivo behandeld worden.
19. Op welke indicatie (criteria!) worden dieren uit de proef genomen, danwel voortijdig gedood?
Wordt niet verwacht omdat de dieren niet in vivo behandeld worden.
20. Zijn er bijkomende risico's te voorzien, en wat is de kans hierop?
Specificeer hier het risico op en de aard van mogelijke complicaties, in aanvulling op het antwoord op vraag 16 en in samenhang met de beantwoording van vraag 19.
Wordt niet verwacht omdat de dieren niet in vivo behandeld worden.

ALTERNATIEVEN

21. Welke alternatieve methoden (in termen van vervanging, vermindering, verfijning), *zowel in vivo als in vitro*, bestaan voor deze dierproef?
Geef aan, in relatie tot het antwoord op vraag 5, waarom alternatieven (in vivo én in vitro) in dit geval niet bruikbaar zijn: -
Geef ook aan in welke zin eventueel gebruik wordt gemaakt van alternatieve methoden:
De studies zijn gericht op de ontwikkeling en toepassing van alternatieven voor dierproeven.
22. Is info of advies gevraagd over alternatieve methoden aan:
X TNO-Netwerk voor Alternatieven, tel. [REDACTED]
O Art. 14 functionaris [REDACTED] tel. [REDACTED]
O Nationaal Centrum Alternatieven voor Dierproeven (tel. 030 - 253 21 63)
O elders, n.l.:
O zo nee; waarom niet:

ANDERE ASPEKTEN

23. Welke andere dan de hiervoor vermelde aspecten zijn naar uw mening voor de toetsing van deze dierproef door de DEC van belang?
Hier kan alle informatie aan de orde gesteld worden die u verder nog onder de aandacht van de Commissie wenst te brengen.
24. Geef hieronder, indien van toepassing, toelichting op de door u in dit aanmeldformulier gebruikte afkortingen:
OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development
FDA: Food and Drug Administration
US-EPA: United States Environmental Protection Agency

onderzoeker

hoofd afdeling

datum:

datum: