

DIEREXPERIMENTENCOMMISSIE TNO

AANMELDINGSFORMULIER VOOR EEN NIEUW ONDERZOEKSPLAN

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

Secretaresse DEC en proefdierdeskundige

[Redacted]

[Redacted]

E-mail: [Redacted]

telefoon: [Redacted] / fax: [Redacted]

Kerngebied en locatie:

ALGEMEEN

1. Onderzoeksplan

1.1. titel: Protocol for a fotosensitization study in guinea pigs

1.2. studienummer: nvt

1.3. 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 telnr: [Redacted]

Medewerkers (ex art. 9 WOD/ ex art. 12 WOD): [Redacted]

Externe samenwerking (indien van toepassing):

3. Geplande aanvangsdatum onderzoeksplan: periode juli 2008 – juli 2010

Geplande duur van de onderzoeksplan: 24 dagen (per kort formulier)

Locatie waar dieren worden gehouden: TNO [Redacted]

4. Codenummers volgens VWA-registratie:

Groep	< kolommen >												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
teststof	1	4	2	15 + 4 ¹⁾	²⁾	1	7	11	8	1	1	5	1
Pos. Controle ³⁾	1	4	2	8	²⁾	1	7	11	8	1	1	5	1

¹⁾ irritatie voorstudie; bij irriterende stoffen kunnen meer dieren nodig zijn; bij meerdere concentraties van de teststof kunnen meer test dieren (10 per concentratie) nodig zijn. Onderbouwing daarvan zal op het verkort formulier aangegeven worden.

²⁾ Voor meerdere categorieën (chemie, voeding, pharma etc.). Bijvoorbeeld codes 05, 07, 15-17, 19-23

³⁾ indien meerdere studies tegelijkertijd worden uitgevoerd, hoeft maar 1 pos. controle studie worden uitgevoerd; bij afzonderlijke studies met bij elke studie een pos. controle worden uitgevoerd.

RELEVANTIE

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

Vaststelling van mogelijke allergene werking (type IV) van de proefstof onder invloed van UV-licht. De te testen stoffen bestaan voor een groot deel uit pharma stoffen (maar ook industriële stoffen etc.) die gevoelig (instabiel) zijn voor UV-licht en die in het kader van wetgeving, zoals EMEA of FDA, onderzocht dienen te worden. Bij elke studie dient een positieve controle stof meegenomen om de gevoeligheid van het testsysteem vast te leggen. Voor pharma geldt dat de stof UVA en/of UVB moet absorberen. Bij voedingsmiddelen en industriële stoffen zal niet vaak een fotoallergie test gevraagd worden, maar gezien huid blootstelling op de werkplek en expositie van de huid aan zonlicht kan niet altijd worden uitgesloten worden dat van bepaalde producten (bijv plantenextracten kunnen zeer fototoxisch zijn of fotostabilizers in chemische productie processen) mogelijke photoallergene eigenschappen onderzocht moeten worden. Dit zal dan ook voldoende gemotiveerd worden in de verkorte aanvraag.

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 ja

Dit berust op wetgeving. Bescherming van de mens tegen blootstelling aan toxische stoffen, o.a. bij topicale geneesmiddelen of op de werkplek of welke plek dan ook waar een mens mogelijk een stof op de huid kan krijgen in combinatie met zon(UV)licht.

6.a.2 Economisch belang

6.a.3 Milieu belang

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

6.b Wetenschappelijk belang:

Deze test dient niet primair een wetenschappelijk belang.

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?

Gepubliceerde standaardtest voor het vaststellen van (foto) allergene eigenschappen van stoffen. Instanties zoals FDA, MHW, EMEA hebben algemene richtlijnen voor fototoxiciteit. Deze richtlijnen zijn opgesteld door experts uit verschillende landen en worden vereist door de instanties belast met de beoordeling van de toelaatbaarheid van geneesmiddelen, maar het kan ook van toepassing zijn op industriële producten die UV gevoelig zijn.

PROEFOPZET

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

- ☐ nieuw onderzoeksplan (ook bij gebruik van bestaande modellen met nieuwe behandeling/ teststof)
- ☒ herhaling van reeds eerder aan DEC voorgelegd en uitgevoerd onderzoeksplan, DECnr.: 2141
- ☒ proef op grond van wettelijke eisen, hierna te specificeren:
 - wettelijke eis: FDA, MHW, EMEA (CPMP/SWP/1042/99 en CPMP/SWP/398/01);
- ☐ 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?

Dag 0: Ontharen, daarna intradermale 0.1 ml injecties FCA/saline 1:1 in het nekgebied. FCA is essentieel voor een voldoende positieve response. Zonder FCA is de test niet gevoelig genoeg.

Dag 0, 2, 5, 7, 9: Open, topicale blootstelling in het nekgebied (0.2 ml) en UVA en UVB-bestraling net beneden de MED (minimal erythema dose); UVA 10 J/cm² en UVA 0.1 J/cm² (humaan MED = <MED cavia)

Dag 21: Ontharen flanken, daarna open, topicale blootstelling op beide flanken (0.03 ml per site) en UVA en UVB-bestraling net beneden de MED van één flank.

Tijdens bestraling onder UV TL lampen gedurende ongeveer 40-50 minuten; tijdens inductie in een kooi; tijdens challenge in een fixeerbakje.

De toe te dienen concentraties bij deze verschillende fases van de studie worden vooraf in een range finding studie met 4 dieren onderzocht. De concentraties dienen goed verdragen te worden door de dieren.

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

groep	BEHANDELING	BIOTECHNISCHE HANDELING(EN)	AANTAL	SEXE
1	Control	Haar verwijderen, i.d. injectie, vehicle + UV bestralingen + challenge teststof	5	vrouw
2	Test groep ¹	Haar verwijderen, i.d. injectie, teststof + UV bestralingen + challenge teststof	10	
3	Control	Haar verwijderen, i.d. injectie, vehicle + UV bestralingen + challenge [REDACTED]	3	
4	Positieve controle	Haar verwijderen, i.d. injectie, [REDACTED] + UV bestralingen + challenge [REDACTED]	5	
5	Irratie voorstudie	Haar verwijderen, eenmalig 2-3 concentraties teststof + UV bestralingen	4	

¹ bij meerdere concentraties van de teststof kunnen meer test dieren (10 per concentratie) nodig zijn

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 studieplan:

Standaard zie boven.

PROEFDIEREN, HUISVESTING EN VERZORGING

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

Cavia, standaard voor dermale fotosensibilisatie

13. Wat is de herkomst van de dieren:

- ☒ aangekocht van proefdierfokker
- ☐ aangekocht elders, n.l.:
- ☐ overcomplete dieren
- ☐ eigen fok
- ☐ reeds eerder gebruikte proefdieren (geef aan in welk soort dierproef)
- ☐ anders, n.l.:

14. Wat is het eindpunt van de dierproef:

- ☐ euthanasie ten behoeve van de proef
- ☒ euthanasie na afloop van de proef
- ☐ gebruik voor een volgende proef
- ☐ andere vergunninghouder
- ☐ anders, n.l.:

15. Hoe worden de dieren gehuisvest en verzorgd?

Groepshuisvesting in standaard cavia groepskooien (conform richtlijn) met caviakruis als kooiverrijking. Voer en water ad libitum.

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.

Groep(en) ¹	Aantal dieren ²	(be)handeling en effecten ³	Tijdsduur of frequentie ⁴	Verwachte mate van ongerief ⁵
1-4(5)	23+4(5)	Haar knippen; ontharen met VEET	2 keer; (5) 1 keer	2
1-4 (5)	23 +4 (5)	Dermale blootstellingsprocedure	6 keer, waarvan 5 x inductie en 1x challenge; (5) 1 keer	2
1-4	23	FCA effect	1 keer	5
1-4(5)	23+4(5)	UV bestraling	6 keer; (5) 1 keer	2
2 + 4 (5)	18+4(5)	Teststof effect	6 keer; (5) 1 keer	1-3
1 + 3	8	Vehicle effect	6 keer	1-2
1-5	27	Opoffering	nvt	1

17. Geef een inschatting van het totale verwachte ongerief voor het proefdier

Op basis van de tabel onder vraag 16 wordt per groep het totale ongerief geschat.

Groep(en) ¹	Aantal dieren ²	Totaal ongerief ⁶
1-4	23	5
5	4	3

18. Wat wordt gedaan om eventuele pijn, stress of ander ongerief te verminderen, respectievelijk te voorkomen?

Beschrijf hier anesthesie, pijnbestrijding, aangepaste huisvesting e.d.

De dieren worden minimaal 1x per dag bekeken waarbij dus goed op de klinische verschijnselen wordt gelet, zodat bij te groot ongerief de dieren voortijdig kunnen worden gedood (zie vraag 19).

19. Op welke indicatie (criteria!) worden dieren uit de proef genomen, dan wel voortijdig gedood?

Bij ernstige effecten (meer dan matig). Bij overige slechte conditie worden de criteria volgens welke de dieren uit de proef dienen te worden genomen gehanteerd SOP DTOX/WRN/001.

20. Zijn er bijkomende risico's te voorzien, en wat is de kans hierop?

Geen voorzien. Met alle afzonderlijke technieken is ruime ervaring aanwezig. Sinds toepassing (ca 1987) geen onvoorziene reacties gezien.

ALTERNATIEVEN

21. Welke alternatieve methoden (in termen van vervanging, vermindering, verfijning), zowel *in vivo* als *in vitro*, bestaan voor deze dierproef?

Voor fotosensibilisatie bestaat nog geen alternatief. De studie wordt met het minst mogelijk aantal dieren dat in de richtlijnen voor sensibilisatie met cavia's wordt genoemd (de positieve controle zelfs met een lager aantal).

Verfijning van de methode wordt niet verwacht. Mogelijke verfijning kan gehaald worden uit het gebruik van een minder schadelijk adjuvant dan FCA, maar (eigen) onderzoek heeft uitgewezen dat zonder FCA de gevoeligheid van het systeem onacceptabel is (bijna zero response). Voor vervanging FCA zal dieronderzoek nodig zijn.

Geef ook aan in welke zin eventueel gebruik wordt gemaakt van alternatieve methoden:

22. Is info of advies gevraagd over alternatieve methoden aan:

O TNO-Netwerk voor Alternatieven, tel. [REDACTED])

☐ Art. 14 functionaris (), tel ()

☐ Nationaal Centrum Alternatieven voor Dierproeven (tel. 030 - 253 21 63)

☒ elders, n.l.:

☐ zo nee; waarom niet:

Zelf ben ik ook in ruime mate betrokken bij alternatief onderzoek en op de hoogte van de ontwikkelingen op dit gebied.

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?

SVP weer toestemming voor een verkort formulier.

24. Geef hieronder, indien van toepassing, toelichting op de door u in dit aanmeldformulier gebruikte afkortingen:

onderzoeker

Management

datum:

datum: