

Datum ontvangst DEC: 1 februari 2010
26 februari 2010 final

DEC nr: 2903 koepel (2381 herzien)

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 voor acute toxiciteitsstudie in ratten, primair oraal of evt. via overige routes

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 januari 2010 – januari 2012

Geplande duur van de onderzoeksplan: 14 dagen (per kort formulier)

Locatie waar dieren worden gehouden: TNO

4. Codenummers volgens VWA-registratie:

groep	< kolommen >												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	1	2	2	6 ²⁾	1 ¹⁾	1	7	2	1	1	1	1-5	1

¹⁾ Voor meerdere categorieën (chemie, voeding, pharma etc.). Bijvoorbeeld codes 05, 07, 15-17, 19-23

²⁾ Limiet studie; bij sterfte wordt lagere limiet getest met opnieuw 3 dieren/sex. Maximaal 12

RELEVANTIE

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

De gevarenklasse van de proefstoffen vaststellen i.v.m. classificatie en labeling van stoffen. Daarvoor moet vastgesteld welke effecten de stof na eenmalige toediening veroorzaakt en of deze effecten zich herstellen.

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 de wetgeving. Bescherming van de mens tegen blootstelling aan toxische stoffen o.a. op de werkplek of welke plek dan ook op de wereld waar een mens mogelijk een stof oraal binnen kan krijgen.

6.a.2 Economisch belang

Gezonde mensen

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. Het is een richtlijn test.

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?

Opgesteld door EC, OECD, USA etc. Het is een standaardtest sinds 2002.

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.: 1954
- ☒ proef op grond van wettelijke eisen, hierna te specificeren:
 - wettelijke eis: vnl. REACH
 - testrichtlijn: OECD no. 423 en EC B:B.1.
- ☐ 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?

Eenmalige orale toediening met een sonde. Hoogste dosering is 2000 mg/kg bodyweight. Er wordt alleen met limietdoseringen, die bij de classificatie horen, gewerkt. Na doseren observatieperiode van 14 dagen.

Andere toedieningsroutes die soms bij hoge uitzondering gevraagd worden zijn intraveneus, intraperitoneaal, subcutaan of intratracheaal. Dit zijn ook standaard technieken voor doseren. De verder uitvoering blijft hetzelfde.

Toedieningsroute, volume en dosering, indien afwijkend van orale toediening, zal per kort formulier worden beschreven en onderbouwd. In deze gevallen wordt het vasten van de dieren voor toediening achterwege gelaten

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

groep	BEHANDELING	BIOTECHNISCHE HANDELING(EN)	AANTAL	SEXE
1	Vasten	nvt	6-12	vrouw
2	Proefstof doseren	doseren		
3				
4				

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 6 dieren voor een limietstudie (voorgeschreven aantal EU en OECD richtlijnen). Maximaal 12 dieren indien er sterfte optreedt. Alleen vrouwen zijn voorgeschreven, behalve als er een duidelijk sexe verschil wordt verwacht.

PROEFDIEREN, HUISVESTING EN VERZORGING

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

Rat, vrouw, Wistar. Alleen vrouwen zijn voorgeschreven, behalve als er een duidelijk sexe verschil wordt verwacht.

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 macrolon bakken met zaagsel en "Enviro dry" verrijking. Voer (behalve de nacht voor doseren tot 4 uur na doseren) 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
	6-12	Vasten	Ca 24 uur	2
	6-12	Doseren	1x	1
	6-12	Teststof effect	Tot 3 dagen (bij matig ongerief op basis van ervaring)	1-5; Bij (zeer) ernstig ongerief worden de dieren voortijdig afgemaakt
	6-12	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
	6-12	1-5

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 meerdere malen op de dag van doseren onderzocht en daarna minimaal 1x per dag bekeken .

Hierbij wordt goed op de klinische verschijnselen gelet, zodat bij te groot ongerief de dieren voortijdig kunnen worden gedood (zie vraag 19) , dmv O₂/CO₂ of decapitatie.

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?

Er worden geen bijkomende risico's verwacht. Uit ervaring over de laatste tien jaren weten we dat ca. 80-90% van de stoffen niet schadelijk zijn; d.w.z. geen sterfte veroorzaakt.

ALTERNATIEVEN

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

Indien tijdens de looptijd van deze koepelaanvraag de ontwikkeling en acceptatie van cytotoxiciteitstudies worden geïmplementeerd zal deze worden gebruikt voor het bepalen van de doseringen.

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

Deze test is al een alternatief voor de klassieke LD 50 test.

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

☐ TNO-Netwerk voor Alternatieven, tel. [REDACTED]

☐ Art. 14 functionaris ([REDACTED])

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

☐ elders, n.l.:

X zo nee; waarom niet: Deze test is al een alternatief voor de klassieke LD 50 test en 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
datum:

Management
datum: