



Jaarverslag 2001 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 2001.

Algemeen

De samenstelling van de DEC NOTOX B.V. in het jaar 2001 was als volgt :

- Voorzitter, extern lid: [redacted] (dierproeven, alternatieven, ethiek)
- Vice-voorzitter, extern lid: [redacted] (dierproeven, alternatieven)
- Secretaris: [redacted] (dierproeven, bescherming)
- Extern lid: [redacted] (dierproeven, ethiek) tot maart 2001.
- Intern lid: [redacted] (dierproeven, alternatieven), vanaf 1 sept. extern lid.
- Intern lid: [redacted] (dierproeven, bescherming)
- Intern lid: [redacted] (dierproeven, bescherming)
- Adviseur: [redacted] (Artikel 14 functionaris)

In 2001 hebben enige wijzigingen plaatsgevonden in de samenstelling van de DEC. [redacted] is helaas overleden. Voor hem was in 2001 nog geen opvolger beschikbaar. Inmiddels is die gevonden in persoon van [redacted]. Vanaf 1 april 2002 zal [redacted] beschikbaar zijn voor de DEC van NOTOX BV. [redacted] is in september voor een ander bedrijf gaan werken en blijft aan DEC-NOTOX BV verbonden als extern lid.

De artikel 14 functionaris was bij iedere vergadering van de DEC NOTOX B.V. aanwezig. 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 .

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. Wanneer de vergunninghouder extra informatie vraagt aan de opdrachtgevers kan er zeer bruikbare informatie beschikbaar komen die de toetsing vergemakkelijkt. Echter blijft het nog steeds moeilijk om de – doorgaans vertrouwelijke - informatie beschikbaar te krijgen. In ieder geval wordt aan de opdrachtgever de vraag voorgelegd of er al eerder dierproeven uitgevoerd zijn en wat de resultaten daarvan waren.

In 2001 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.

Werkwijze

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 2001 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 2001 zijn er enkele protocollen aan de lijst toegevoegd.

In 2001 is het reglement enigzins aangepast in verband met onduidelijkheid over de geldigheidsduur van een positief advies; in punt 7.9 is nu vastgelegd dat een positief advies 12 maanden geldig is. Het reglement in deze vorm dient nog te worden goedgekeurd door de keuringsdienst van waren.

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.

Ook binnen de DEC-NOTOX is in 2001 gesproken over de vrijwillige importtoets voor transgene dieren. Uit deze discussie is gebleken dat de DEC-NOTOX het standpunt van de NV-DEC in deze onderschrijft.

Externe contacten

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

■■■■■■■■■■ (dierproeven, alternatieven, ethiek) heeft onder meer het congres van de Society of Toxicology te San Francisco, maart 2001 en het congres van The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) te Praag, augustus 2001 bijgewoond

■■■■■■■■■■ (dierproeven, alternatieven) heeft diverse vergaderingen van de NVDEC 2001 bijgewoond en het Voorjaarssymposium Nederlandse Vereniging voor Proefdierkunde, 26 april, 2001.

■■■■■■■■■■ (dierproeven, bescherming) heeft vergaderingen van de NVDEC, het congres van de Society of Toxicology te San Francisco, de European Short Course van ■■■■■■■■■■ en de Biotechnische dagen te Veldhoven, oktober/november 2001 bijgewoond.

■■■■■■■■■■ (dierproeven, bescherming) heeft de Biotechnische dagen te Veldhoven, oktober/november 2001 en het seminar: Improving Welfare for Animals and Staff te Denemarken, maart 2001 bijgewoond.

■■■■■■■■■■ (dierproeven, bescherming) heeft het volgende bijgewoond: de Biotechnische dagen te Veldhoven, oktober/november 2001 en het seminar: Improving Welfare for Animals and Staff te Denemarken, maart 2001.

Beoordeelde protocollen

In onderstaande lijst zijn alle protocollen vermeld die door de DEC beoordeeld zijn. De adviezen waren uiteindelijk allen positief.

Protocol Absorption, distribution and excretion of ¹⁴C labelled SSSSSS in the male rat after a single oral dose at 20 or 600 mg/kg BW(01-18)	Geen op of aanmerkingen van de DEC. Ongerief: matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Screening test for assessment of acute oral toxicity with SSSSSS in the rat (01-19)	Geen op of aanmerkingen van de DEC. Ongerief: ernstig, tenzij. Positief advies naar de vergunninghouder.
Assesment of contact hypersensitivity to SSSSSS in the mouse (local lymph assay) (01-21)	Geen op of aanmerkingen van de DEC. Ongerief: matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Protocol repellency of japanese quail from seed scattered on sand mixed with granules containing SSSSSS (01-22)	Hoeveel uur na doseren worden de dieren geobserveerd in verband met sterfte. Dit is 1-2 uur. Verder geen op of aanmerkingen van de DEC. Ongerief: ernstig, tenzij. Positief advies naar de vergunninghouder.
Protocol SSSSSS: 90-day preliminary toxicity/toxicokinetic study in male and female CD-1 mice by dietary administration (01-23)	Geen op of aanmerkingen van de DEC. Ongerief: matig Positief advies naar de vergunninghouder.
Screening test for assessment of acute oral toxicity with SSSSSS in the rat (01-24)	Geen op of aanmerkingen van de DEC. Ongerief: ernstig, tenzij Positief advies naar de vergunninghouder.
Screening test for assessment of contact hypersensitivity to SSSSSS in the albino guinea pig (maximisation-test) (01-25), Screening test for acute skin and eye irritation/corrosion of SSSSSS in the rabbit (01-26), Screening test for assessment of acute oral toxicity with SSSSSS in the rat (01-27)	Er is overleg met de sponsor om dit soort testen in de toekomst in-vitro uit te laten voeren. De sponsor heeft hier zeker belangstelling voor. Verder geen op of aanmerkingen van de DEC. Ongerief: gering Positief advies naar de vergunninghouder.

<p>Protocol: Zebra fish (Danio Rerio), Early-Life stage toxicity test with SSSSSS (semi-static) (01-11)</p>	<p>Standaard studie in het testprogramma van de agro-chemicaliën. Ongerief is voor vissenjong pas waarneembaar als het neurologisch systeem is ontwikkeld. Ongerief: matig Positief advies naar vergunninghouder Wordt opgenomen in standaardlijst</p>
<p>Protocol: SSSSSS oral toxicity study in the dog to study reversibility of liver toxicity Notox 103707 (01-13)/ SSSSSS metabolite profile assessment in the dog in a 28-day oral gavage study Notox 103707 (01-12) / SSSSSS metabolite profile assessment in the rat in a 28-day oral gavage study Notox 103707(01-14)</p>	<p>Nader onderzoek naar aanleiding van levertoxiciteit bij de hond. Ook in-vitro metabolisme studies uitgevoerd. Met de resultaten moet meer inzicht komen in de verschillen/overeenkomsten in metabolisme tussen proefdieren en mens. Als er meer dieren gebruikt gaan worden, indien er geen levertoxiciteit waargenomen wordt, wordt dit eerst weer in de DEC besproken. Ongerief: matig Positief advies naar vergunninghouder</p>
<p>Protocol : Screening test for acute skin and eye irritation/corrosion of SSSSSS in the rabbit. Notox 108693/319343 (01-15) / Screening test for assessment of contact hypersensitivity to SSSSSS in the albino guinea pig (maximization test) Notox 108693/319409 (01-16) / Screening test for assessment of acute oral toxicity with SSSSSS in the rat Notox 108693/319286 (01-17)</p>	<p>Studies ten behoeve van risicoschatting voor de werknemer. DEC heeft eerst meer informatie nodig over het waarom van deze testen en welke stoffen er getest gaan worden. De sponsor heeft naar aanleiding daarvan het wettelijke kader aangegeven en de groepen van chemicaliën die getest gaan worden. Ongerief voor cavia's 5, voor de rest van de dieren 5 tenzij. Definitief positief advies naar vergunninghouder</p>

<p>Protocol: 14-day intravenous infusion toxicity study with SSSSSS in the unrestrained rat followed by 14-day treatment-free period (314742) (00-51)</p>	<p>Test voor een nieuw medicament ten behoeve van de behandeling van hersenbloedingen. De stof wordt per infuus aan een patiënt toegediend, studie moet informatie geven over mogelijke toxiciteit, kinetiek en weefselsanalyses. Gegevens worden gebruikt om klinische studies op te starten. Voorstudies zijn door de sponsor uitgevoerd. Ongerief matig Positief advies naar vergunninghouder</p>
<p>Protocol: Fertility study SSSSSS (00-52)</p>	<p>Studie om eventueel effect op fertiliteit van mannetjes of vrouwtjes te onderzoeken. Anti-aidsstof. Standaardtest in pre-klinisch pakket. Het aantal dieren kan niet minder in verband met de vereisten van de wettelijke richtlijnen. Ongerief: matig Positief advies naar vergunninghouder</p>
<p>Protocol Pre- Postnatal study SSSSSS (315653)(00-53)</p>	<p>Studie om eventueel effect op vruchtbaarheid/afwijkingen van nakomelingen te onderzoeken. Anti-aidsstof. Standaardtest in pre-klinisch pakket. Ongerief: gering Positief advies naar vergunninghouder Nog niet uitgevoerd in verband met de verandering van het testschema.</p>
<p>Protocol: Absorption, distribution, metabolism and excretion of single and repeated dose of SSSSSS in the wistar rat.(NOTOX Project 306089) (01-01) Protocol (pilot study) :Absorption, distribution, metabolism and excretion of SSSSSS in the wistar rat (NOTOX Project 317914) (01-02)</p>	<p>Betreft voorstudie om het juiste dosis-niveau te checken. De hoofdstudie is een standaardtest in het testprogramma van de agro-chemicaliën om absorptie, distributie, metabolisme en excretie vast te stellen. Zo hoog mogelijk doseren omdat de richtlijn aangeeft dat de test op toxische dosis uitgevoerd moet worden. Ongerief: ernstig Positief advies naar vergunninghouder.</p>

<p>SSSSSS : 14-day preliminary toxicity/toxicokinetic study in male and female CD-1 mice via dietary administration NOTOX 104202/315866 (01-03)</p>	<p>Studie ter bepaling van systemische blootstelling aan een nieuw pharmacom/anti-depressivum. na blootstelling via dieet. Voorheen werden deze studies uitgevoerd via gavage, nu wordt de dieetvorm gebruikt met het oog op de chronische tox die gaat starten. Frequentie bloed afnemen is nodig om de juiste kinetische evaluatie te maken. Sexeverschil is groot genoeg om gebruik van beide sexen te verantwoorden Ongerief: gering Positief advies naar vergunninghouder.</p>
<p>52-week oral dietary toxicity study with SSSSSS in male and female Beagle dogs NOTOX 107532/313482 (01-04)</p>	<p>Standaardtest in EC testprogramma van de agro-chemicaliën. Via dieet toegediend waardoor er minder stress voor de dieren is, een poederdieet in verband met hydrolyse tijdens het pelletteren. Er staan geen safety precautions in het protocol, deze zullen toegevoegd worden. Ongerief: gering/matig Positief advies naar vergunninghouder.</p>
<p>Protocol: The absorption, distribution and excretion of single doses of SSSSSS in the male wistar rat. (01-36)</p>	<p>Er wordt bij deze studie voor een lagere dosis gekozen dan bij de studie die een van de DEC-leden eerder heeft uitgevoerd. Uit andere eerdere studies blijkt dat die lagere dosering voldoende is. Er wordt bij deze studie toch ether gebruikt. Het schoonmaken van de apparatuur is erg lastig en het gaat om een gering aantal dieren. Ongerief: matig Positief advies naar de vergunninghouder.</p>

<p>Protocol: One-generation reproduction toxicity study with SSSSSS administered by oral gavage in wistar rats. (01-37)</p>	<p>Van de stof waar het hier om gaat wordt meer dan 1000 ton per jaar geproduceerd, dus hij moet uitgebreider getest worden. Er hoeft geen pilotstudie gedaan te worden, ondanks het feit dat er een andere stam gebruikt wordt. Uit eerdere studies is gebleken dat er geen groot verschil is tussen de stammen. Het aantal dieren is zo groot, omdat dat door de OECD is voorgeschreven. Ongerief: matig. Positief advies naar de vergunninghouder.</p>
<p>Protocol: Preliminary 28-day oral dietary toxicity study with SSSSSS in male and female beagle dogs (01-38)</p>	<p>Met deze stof moet een 1-jaar studie in honden gedaan worden. Uit eerdere studies bleek dat doseren m.b.v. capsules niet gaat i.v.m. toxiciteit en Marshall honden eten voer gemengd met teststof niet. Verwacht wordt dat █████ honden dit wel doen, vandaar deze voorstudie uitgevoerd met 2 honden. Ongerief: matig Positief advies naar de vergunninghouder.</p>
<p>Protocol: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of SSSSSS in the wistar rat after a single oral or dermal dose (pilot study) (01-42) Protocol Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of SSSSSS in the wistar rat after a single oral, dermal or intravenous dose (01-43)</p>	<p>Deze stof valt onder de chemische stoffen en moet dus getest worden. IV en oraal moeten ook gedaan worden ivm de kinetiek. De dieren zijn zwaar genoeg voor de hoeveelheid bloed die er afgenomen gaat worden. Groep 1 valt af afhankelijk van de uitkomst van de pilotstudie Ongerief: ernstig, tenzij. Positief advies naar de vergunninghouder.</p>

<p>Protocol: 12-month oral capsule toxicity study with SSSSSS in the dog followed by a 3-month recovery period (01-44)</p>	<p>Deze stof zal langdurig toegediend worden aan de mens, daarom een 12-maand studie, de FDA wil eventueel al na 9 maanden de eerste resultaten verkrijgen. Dan wordt de recovery groep na 9 maanden opgeofferd. In de recovery zijn 3 dieren per sex per groep nodig om een histopathologische evaluatie te maken. In groep 1 wordt er ook bloed afgenomen omdat hondern er toch verschillend op reageren.</p> <p>Op basis van de resultaten van eerdere studies wordt er toch een bloedmonster genomen na 48 uur.</p> <p>Ongerief: matig</p> <p>Positief advies naar de vergunninghouder.</p>
---	---

De overige protocollen van in 2001 gestartte studies stonden op de standaardlijst en zijn dus niet apart besproken.

Aard van de protocollen

A Onderzoek m.b.t. mens

01 ontw. sera vaccins/biol. producten: 2 studies

1 x 01	geen toxicologisch onderzoek
1 x 02	acuut tox. met letaliteit

03 ontw. geneesmiddelen: 88 studies

6 x 01	geen toxicologisch onderzoek
7 x 02	acuut tox. met letaliteit
9 x 04	overige acuut tox. (geen letaliteit)
28 x 05	sub-acuut tox.
3 x 06	sub-chronisch en chronische tox.
3 x 08	mutageniteitsonderzoek
5 x 09	teratogeniteitsonderzoek (segment II)
4 x 10	reproductie-onderzoek (segment 1 en III)
23 x 11	overige toxiciteitsonderzoek

04 prod./contr./ijking geneesmiddelen: 1 studie

1 x 04	overige acuut tox. (geen letaliteit)
--------	--------------------------------------

05 ontw. med. hulpmiddelen/toepassingen: 1 studie

1 x 01	geen toxicologisch onderzoek
--------	------------------------------

B Onderzoek m.b.t.

15 agrarische sector: 83 studies

15 x 02	acuut tox. met letaliteit
17 x 03	acuut tox. LD50/LC50
27 x 04	overige acuut tox. (geen letaliteit)
8 x 05	sub-acuut tox.
5 x 09	teratogeniteitsonderzoek (segment II)
7 x 10	reproductieonderzoek (segment 1 en III)
4 x 11	overige toxiciteitsonderzoek

16 industrie: 510 studies
3 x 01 geen toxicologisch onderzoek
187 x 02 acuut tox. met letaliteit
158 x 04 overige acuut tox. (geen letaliteit)
141 x 05 sub-acuut tox.
1 x 07 carcogeniteitsonderzoek
14 x 08 mutageniteitsonderzoek
3 x 10 reproductie-onderzoek (segment 1 en III)
3 x 11 overige toxiciteitsonderzoek

17 huishouden: 13 studies
13 x 04 overige acuut tox. (geen letaliteit)

19 voed. midd. mens. cons.: 5 studies
2 x 04 overige acuut tox. (geen letaliteit)
3 x 05 sub-acuut tox.

22 stoffen schad. voor milieu: 83 studies
78 x 03 acuut tox. LD50/LC50
5 x 05 sub-acuut tox.

23 ander: 1 studie
1 x 05 sub-acuut tox.

D Onderwijs/Training

29 6 studies
6 x 01 geen toxicologisch onderzoek

E Wetenschappelijke vraag m.b.t.

37 and. wetenschappelijke vraag: 5 studies
3 x 05 sub-acuut tox.
1 x 07 carcinogeniteitsonderzoek
1 x 11 overige toxiciteitsonderzoek

's Hertogenbosch, 30-03-2001

secretaris

voorzitter