

**JAARVERSLAG 2010**

**Dierexperimentencommissie NOTOX BV**

## **Jaarverslag 2010 van de Dierexperimentele Commissie NOTOX B.V.**

### **1. Inleiding**

In dit verslag over het jaar 2010 wordt een overzicht gegeven van de verrichte werkzaamheden door de Dierexperimentele Commissie (DEC) van NOTOX B.V. die de Wet op de Dierproeven van haar vraagt.

De DEC van NOTOX is een onafhankelijke commissie die in principe de vergunninghouder van NOTOX B.V. adviseert.

Over het algemeen wordt er alleen advies uitgebracht aan de vergunninghouder van NOTOX B.V. In een enkel geval kan er ook advies uitgebracht worden aan een andere vergunninghouder. In 2010 is dat niet gebeurt.

De DEC heeft tot taak het adviseren aan de vergunninghouder omtrent de ethische toelaatbaarheid van voorgenomen dierproeven. Dit betreft de onderwerpen genoemd in Artikelen 2 (tweede en derde lid), 9, 10, 10b, 11, 12, en 13 van de Wet, in het bijzonder het afwegen van het ongerief van de proefdieren in relatie tot het wetenschappelijke en maatschappelijke belang, dat met de voorgestelde proef wordt beoogd. Deze beoordeling wordt gedaan aan de hand van een onderzoeksplan, dat tevoren wetenschappelijk moet zijn goedgekeurd.

De DEC NOTOX B.V. is erkend door de Minister van VWS per 5 maart 1999.

### **2. Algemeen gedeelte**

Het werkgebied van NOTOX B.V. behelst het doen van dierproeven ten behoeve van de registratie van industriële en agrochemicaliën en farmaceutica. De meerderheid van deze dierproeven wordt uitgevoerd conform wettelijke richtlijnen.

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 standaardprotocollen waarvoor gedurende maximaal 1 jaar goedkeuring is verleend, onder de voorwaarde dat de protocollen onderling slechts verschillen in de aard van de teststof en de doseringsniveaus. Dit wordt de standaardlijst genoemd. Het betreft studies die uitgevoerd worden conform wettelijke bepalingen en ten behoeve van registratie van stoffen, en biotechnische handelingen volgens standaardprocedures. Indien er wijzigingen in het standaardprotocol zijn die betrekking hebben op het aantal dieren, ongerief, duur, speciale technieken en dergelijke, dan wordt het protocol wel voor beoordeling aan de DEC voorgelegd.

De inhoudelijke aspecten en gebezigde uitvoeringspraktijken van protocollen van de voornoemde lijst worden jaarlijks door de artikel 14 functionaris geëvalueerd en aan de DEC voorgelegd en besproken. Met name betreft dit de ongeriefscore en eventuele voorstellen in verband met de ontwikkeling van alternatieven voor een gehele dierproef

of onderdelen ervan in het kader van de "3 V's" benadering en uitvoering volgens de "state of the art". De gehanteerde technieken zijn onderwerp van deze evaluatie. Daarnaast wordt het tevoren verwachte ongerief vergeleken met het tijdens de uitvoering van de proeven waargenomen ongerief van het afgelopen jaar per protocol (retrospectieve beoordeling). De bevindingen worden in de eerstvolgende plenaire vergadering van de DEC besproken. Indien er uit de evaluatie geen essentiële verschillen tussen de verwachte en de waargenomen ongeriefscores naar voren komen, wordt de lijst van deze categorie protocollen voor maximaal 12 maanden geaccordeerd.

De andere categorie wordt gevormd door protocollen die niet op deze lijst staan. Deze protocollen moeten vooraf aangemeld worden aan de DEC en beoordeeld worden door de DEC voordat ze tot uitvoering komen.

Er vindt altijd een schriftelijke consultatieronde plaats via e-mail. Aan elk protocol wordt een rapporteur en een co-rapporteur toegewezen die toezicht houden op de consultatieronde en verantwoordelijk zijn voor een adequate beoordeling.

Tussentijds beoordeelde protocollen worden echter op de eerstvolgende voltallige DEC-vergadering nogmaals ingebracht en besproken.

Protocollen worden door de studieleider opgesteld conform de voor het betreffende experiment geldende richtlijnen en de aanvullende informatie van de sponsor. Tevens wordt er bij het protocol een begeleidend schrijven geschreven waarin aanvullende informatie met betrekking tot de studie wordt toegevoegd. Dit is informatie met betrekking tot onder andere de teststof, het doel van de proef, resultaten van eerdere studies, verwachte effecten, het verwachte ongerief en overweging van mogelijke alternatieven. Een door de studieleider getekend exemplaar wordt bij de secretaris ingeleverd die dan bepaalt of deze aan de kleine DEC, dan wel aan de voltallige DEC wordt voorgelegd, waarna verspreiding plaatsvindt. De voorzitter bewaakt samen met de secretaris het benodigde quorum voordat advies wordt gegeven aan de vergunninghouder.

Naast deze procedures kan de studieleider bij kleine aanpassingen aan het protocol als eerste de proefdierdeskundige benaderen die dan direct toestemming kan geven, of in samenspraak met de voorzitter, secretaris, een ander extern lid en/of een intern lid van de DEC een advies uitbrengen. Achteraf wordt deze aanpassing dan altijd tijdens de vergadering met de gehele DEC besproken.

Daarnaast zijn er nog standaardprocedures. Dit zijn procedures die elk jaar worden uitgevoerd wel ter ondersteuning van of maar niet in het kader van een studie. Bijvoorbeeld om technieken te oefenen, nieuwe maar ook oude technieken die moeten worden geoefende door nieuwe medewerkers.

Van deze standaardprocedures is de procedure van de trainingssessies van telemetrie honden aangepast van 8 naar maximaal 12 dieren.

Aan het begin van het registratiejaar 2010 is er één protocol, micro-dosing hond, van de lijst afgevoerd. Dit protocol werd het afgelopen jaar niet uitgevoerd en er worden geen aanvragen meer van verwacht.

Van alle protocollen die door de DEC beoordeeld zijn, inclusief die op de standaardlijst, wordt achteraf bekeken wat het ongerief tijdens de dierstudie is geweest. Deze resultaten worden standaard 1 keer per jaar bekeken. Tijdens de DEC-vergadering worden deze geëvalueerd; de protocollen die een ongerief hebben gescoord dat hoger of lager is geweest bij de eindbeoordeling dan wat de studieleiders, de proefdierdeskundige en de DEC oorspronkelijk hadden geschat, worden nader bekeken. Van deze laatste protocollen wordt besproken wat de reden voor vooral het hogere ongerief was en hoe dat een volgende keer voorkomen kan worden. Het kan ook zijn dat blijkt dat het ongerief van tevoren te hoog was geschat.

Indien nodig vindt de terugkoppeling van individuele studies ook plaats tijdens de DEC-vergadering, of als de artikel 14-functionaris dit nodig acht en/of als de DEC dit als voorwaarde heeft gesteld bij haar advies.

### **3. Samenstelling van de commissie.**

De samenstelling van de DEC NOTOX B.V. in het jaar 2010 was als volgt:

Voorzitter: deskundigheid - dierproeven, alternatieven, ethiek – arbeidsverhouding nee – betrokken bij dierproeven ja.

Lid 1 (plaatsvervangend voorzitter): deskundigheid - dierproeven, alternatieven – arbeidsverhouding nee – betrokken bij dierproeven nee.

Lid 2 (secretaris): deskundigheid – dierproeven, bescherming - arbeidsverhouding ja - betrokken bij dierproeven ja.

Lid 3: deskundigheid - dierproeven, ethiek – arbeidsverhouding nee – betrokken bij dierproeven nee.

Lid 4: deskundigheid - dierproeven, alternatieven – arbeidsverhouding nee – betrokken bij dierproeven nee.

Lid 5: deskundigheid - dierproeven, bescherming – arbeidsverhouding ja – betrokken bij dierproeven ja.

Lid 6: deskundigheid - dierproeven, bescherming – arbeidsverhouding ja – betrokken bij dierproeven ja.

Lid 7: deskundigheid - dierproeven, bescherming – arbeidsverhouding ja – betrokken bij dierproeven ja.

Adviseur: Artikel 14 functionaris.

De kleine commissie bestaat uit de voorzitter, lid 2, adviseur en lid 5, 6 of 7.

Daarnaast is in 2010 een (freelance) artikel 14 functionaris aangesteld, die tijdens afwezigheid van de vaste proefdierdeskundige kan waarnemen, en dus ook als adviseur van de commissie kan optreden.

#### **4. Aantal vergaderingen**

Er zijn zes plenaire vergaderingen geweest; daarnaast is via e-mail de voltallige DEC geconsulteerd. Indien nodig is er ook telefonisch contact geweest. De artikel 14 functionaris was bij iedere vergadering van de DEC NOTOX B.V. aanwezig en ook altijd betrokken bij de tussentijdse consultaties van de DEC.

Er zijn een aantal onderzoekers uitgenodigd om een toelichting te komen geven over het ingediende protocol of over verkregen gegevens van eerdere studies.

#### **5. Overzicht van onderzoeksplannen waarvoor advies is uitgebracht**

In onderstaande lijst zijn alle protocollen vermeld die door de voltallige DEC inclusief de art. 14 functionaris beoordeeld zijn en een positief advies hebben gekregen al dan niet na het aanbrengen van wijzigingen. De eventuele vragen, discussies en voorwaarden zijn schriftelijk vastgelegd. Tevens zijn in deze lijst ook de amendementen die door de art. 14 functionaris of de kleine DEC zijn goedgekeurd opgenomen.

De overige protocollen van in 2010 gestarte studies stonden op de standaardlijst, werden uitgevoerd conform het DEC advies voor het protocol en zijn daardoor niet apart besproken binnen de DEC. In het overzicht staat vermeld per doel hoeveel studies er zijn uitgevoerd.

Alle protocollen hebben een positief advies gekregen.

Er zijn een aantal protocollen van de standaardlijst aangepast naar nieuwe inzichten, 10-13, 10-81 en 10-93. Dit leverde verbeteringen op van de desbetreffende studies.

In vrijwel alle gevallen zijn er door de DEC-leden vragen gesteld of opmerkingen gemaakt, die telkens door de studieleider naar tevredenheid beantwoord zijn. Ook zijn er regelmatig suggesties tot protocol aanpassingen gegeven door de DEC-leden die door de studieleiders in het protocol zijn opgenomen en een verdere bijdrage hebben geleverd aan de uitvoering van de drie V's.

Overzicht niet-standaard protocollen

Nummer onderzoeksplan	Doel 1-37	Bespreking	Advies	Voorwaarden	Reden	Vragen	Looptijd advies
10-02	10	1	positief			14	1 jaar
10-03	03	1	positief			37	1 jaar
10-04 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-05	03	1	positief			14, 15, 38	1 jaar
10-05B <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-05C	03	1	positief			14	1 jaar
10-05D <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-06 <sup>1</sup>	01	1	positief				1 jaar
10-07	37	1	positief			14, 15, 16, 38	1 jaar
10-07B <sup>1</sup>	37	1	positief				1 jaar
10-07C <sup>1</sup>	37	1	positief				1 jaar
10-08	03	1	positief			14, 38	1 jaar
10-09	16	1	positief				1 jaar
10-10	16	1	negatief			9, 10, 26	
		2	positief				1 jaar
10-11	29	1	positief			15, 37	1 jaar
10-11B <sup>1</sup>	29	1	positief				1 jaar
10-11C <sup>1</sup>	29	1	positief				1 jaar
10-12 <sup>1</sup>	01	1	positief				1 jaar
10-13#	03	1	positief			14, 15, 24	1 jaar
10-14 <sup>1</sup>	01	1	positief				1 jaar
10-15 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-16	37	1	positief			14, 15, 16, 33	1 jaar
10-17	03	1	positief			7, 14, 15	1 jaar
10-18 <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-20	03	1	positief			8, 16	1 jaar
10-21	03	1	positief				1 jaar
10-21A <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-22	03	1	positief			7, 14, 15	1 jaar
10-23	03	1	positief			14, 15, 21, 38	1 jaar
10-26A <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-26B <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-27	22	1	positief			2, 14, 17	1 jaar
10-29 <sup>1</sup>	01	1	positief				1 jaar
10-30	03	1	positief				1 jaar
10-31	03	1	positief				1 jaar
10-32	03	1	positief			8, 14, 15, 16, 27	1 jaar
10-33	03	1	positief			8, 14, 15, 16, 27	1 jaar

Nummer onderzoeksplan	Doel 1-37	Bespreking	Advies	Voorwaarden	Reden	Vragen	Looptijd advies
10-34	29	1	positief			14, 27,	1 jaar
10-34B <sup>1</sup>	29	1	positief				1 jaar
10-34C <sup>1</sup>	29	1	positief				1 jaar
10-35 <sup>1</sup>	29	1	positief				1 jaar
10-36	10	1	positief			9, 14, 25	1 jaar
10-37	03	1	positief			14, 15, 17, 38	1 jaar
10-38 <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-39	29	1	positief			4, 14, 17	1 jaar
10-39A <sup>1</sup>	29	1	positief				1 jaar
10-39B <sup>1</sup>	29	1	positief				1 jaar
10-39C <sup>1</sup>	29	1	positief				1 jaar
10-39D	29	1	positief				1 jaar
10-40 <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-41 <sup>1</sup>	01	1	positief				1 jaar
10-44	03	1	positief			15, 16	1 jaar
10-45	16	1	positief			14, 33	1 jaar
10-45B <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-45C	16	1	positief			14	1 jaar
10-46 <sup>1</sup>	29	1	positief				1 jaar
10-47	03	1	positief			7, 27	1 jaar
10-48 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-49	03	1	positief			14, 21, 27	1 jaar
10-50 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-50B <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-51 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-53 <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-54 <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-55	03	1	positief			3, 14	1 jaar
10-55B <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-56	03	1	positief			14, 15, 30, 38	1 jaar
10-57 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-58	37	1	positief			14, 15, 38	1 jaar
10-60 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-61 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-62	16	1	positief				1 jaar
10-63	16	1	positief				1 jaar
10-64	03	1	positief			14	1 jaar
10-64B <sup>1</sup>	03	1	Positief				1 jaar
10-65	03	1	positief			27, 38	1 jaar
10-66 <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar



Nummer onderzoeksplan	Doel 1-37	Bespreking	Advies	Voorwaarden	Reden	Vragen	Looptijd advies
10-69 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-69B	16	1	positief				1 jaar
10-70	16	1	positief			24	1 jaar
10-71	16	1	positief				1 jaar
10-76	16	1	positief	37		14, 38	1 jaar
10-77	16	1	positief			14, 38	1 jaar
10-78 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-79	03	1	positief			14, 25	1 jaar
10-79B	03	1	positief				1 jaar
10-80	29	1	positief			8, 14, 15	1 jaar
10-81#	03, 15 & 16	1	positief			14, 25	1 jaar
10-82	03	1	positief			14, 15, 16, 25	1 jaar
10-82B <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-82C <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-83	29	1	positief			14	1 jaar
10-84	03	1	positief			10, 14, 15,	1 jaar
10-84B <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-84C <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-84D <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-84E	03	1	positief				1 jaar
10-85	16	1	positief				1 jaar
10-86 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-87 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-88 <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-89 <sup>2</sup>	16	1					1 jaar
10-92 <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-93#	16	1	positief			25	1 jaar
10-94	03	1	positief			10, 14, 15, 18, 27, 30	1 jaar
10-95 <sup>1</sup>	16	1	positief				1 jaar
10-96	16	1	positief			2, 14, 15, 25	1 jaar
10-97	10	1	positief			4, 14, 15, 38	1 jaar
10-98	03	1	positief			9, 33	1 jaar
10-99	15	1	positief			24	1 jaar
10-99B <sup>1</sup>	15	1	positief				1 jaar
10-100	15	1	positief			24	1 jaar
10-101	03	1	positief			14, 21, 30, 33, 38	1 jaar

Nummer onderzoeksplan	Doel 1-37	Bespreking	Advies	Voorwaarden	Reden	Vragen	Looptijd advies
10-102	03/16	1	positief	-		14, 15, 17, 27, 38	1 jaar
10-104	03	1	positief			14, 27	1 jaar
10-105 <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-106 <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-107	16	1	positief				1 jaar
10-107B	16	1	positief				1 jaar
10-108	03	1	positief	37		4, 15, 17,	1 jaar
10-108B <sup>1</sup>	03	1	positief			15	1 jaar
10-108C <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-108D <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-108E <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-109 <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-110	03	1	negatief		8	7, 8, 14, 15, 27	
		2	positief	37			1 jaar
10-111	03	1	negatief		8	7, 8, 14, 15, 27	
		2	positief				1 jaar
10-111B <sup>1</sup>	03	1	Positief				1 jaar
10-112 <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-113	16	1	positief			14, 15, 17, 38	1 jaar
10-114	03	1	positief			14	1 jaar
10-114B <sup>1</sup>	03	1	positief				1 jaar
10-114C	03	1	positief				1 jaar
10-115	22	1	positief			15, 16, 25	1 jaar
10-115B <sup>1</sup>	22	1	positief				1 jaar
10-115C <sup>1</sup>	22	1	positief				1 jaar
10-116	22	1	positief			15, 16, 25	1 jaar
10-116B <sup>1</sup>	22	1	positief				1 jaar
10-116C <sup>1</sup>	22	1	positief				1 jaar
10-117	15	1	positief			2, 14	1 jaar
10-118	29	1	positief				1 jaar
10-120	29	1	positief			14, 15, 24, 38,	1 jaar
10-122 <sup>1</sup>	03	1	positief			14, 15, 16, 25	1 jaar

# standaardprotocol doel kan per studie verschillend zijn

<sup>1</sup> amendement op bestaand (standaard)protocol, waarvoor de Artikel 14 Functionaris, gemandateerd door de DEC, een positief advies heeft afgegeven.

<sup>2</sup> Dit amendement betrof een na melding op het gebruik van drie extra dieren. Studie is al in 2009 uitgevoerd.

Overzicht standaardprotocollen

Nummer onderzoeksplan	Aantal Studies	Doel 1-37
97-0309	17	03
97-0309	22	16
97-0310	12	03
97-0310	39	16
97-0313	1	03
97-0313	36	16
97-0315	11	03
97-0315	10	16
97-0315	1	10
97-0316	1	16
97-0316	3	03
98-31	2	16
98-32	2	16
98-50	3	03
98-50	5	16
98-50	1	15
98-50	2	03
98-53	5	23
98-71	4	29
00-22	3	22
00-34	13	03
00-34	1	29
01-11	2	22
03-42	13	03
03-42	64	16
05-59	1	03
05-60	3	16
06-20	86	16
06-33	5	16
06-120	3	03
06-121	7	03
07-09	1	03
07-09	1	16
07-30	1	03
07-30	3	16
07-41	1	03
07-88	5	16
08-29	42	22
08-35	6	03

Nummer onderzoeksplan	Aantal Studies	Doel 1-37
08-35	3	16
98-41	1	22
08-48	1	03
08-59	1	29
09-18	1	03
09-18	18	16
09-70	7	16
10-13	1	01
10-13	2	03
10-76	1	16
10-77	1	37
10-81	2	03
10-81	1	15
10-81	28	16
10-93	1	03
10-93	15	16
10-93	5	37

## 6. Signalering, reflectie en evaluatie

Hieronder zijn twee protocollen uitgebreid besproken, die representatief zijn voor de werkwijze en afwegingsprocedures van de DEC NOTOX B.V. Tevens zijn er een aantal algemene problemen/knelpunten die al langer door de DEC opgemerkt worden en die hieronder ook worden besproken.

### 10-34:

#### Gebruik en doel:

De Amphibian Metamorphosis (Frog) Test is een screening assay bedoeld om stoffen te identificeren die mogelijk interfereren met de normale functie van de hypothalamus-hypofyse-schilpklier as (hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT axis). Het vertegenwoordigt een gegeneraliseerd vertebraat model in die zin dat het is gebaseerd op de geconserveerde structuren en functies van de HPT axis. Het is een belangrijk assay omdat de metamorfose van amfibieën een goed bestudeerd schildklierafhankelijk proces is dat reageert op stoffen die actief zijn in de HPT axis, en verder is het de enige bestaande assay die schildklieractiviteit detecteert in een dier dat morfologische ontwikkeling doormaakt. De assay is nodig voor de eerste 'tier' of the Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) in de VS en EU.

De data die verzameld worden met dit EDSP programma worden, tezamen met andere informatie, gebruikt om te bepalen of een pesticide, of andere stoffen, een risico vormen voor de gezondheid van de mens of het milieu als gevolg van verstoring van het endocriene systeem.

De test volgt de ontwikkeling van kikkers (*Xenopus laevis*) na blootstelling aan een teststof. Tot nu toe is er geen ander Europees laboratorium dat deze test uitvoert.

#### Werkwijze:

Deze aanvraag is ingediend bij de DEC, en er zijn vragen gesteld via de e-mail, de gebruikelijke NOTOX procedure. De beantwoording van deze vragen door de art 9 functionaris per e-mail werd voldoende geacht. Daarna is er een positief advies afgegeven per e-mail. Omdat het zich hier om een nieuwe test handelde met een nieuwe diersoort is de studieleider uitgenodigd om de test toe te lichten in de DEC vergadering en heeft er een rondleiding over het lab plaatsgevonden om de proefopstelling 'live' te zien.

#### Kaders/knelpunten:

Het uiteindelijke wettelijke kader is het registreren van een chemische stof. Deze studie behandelde het implementeren van de Amphibian Metamorphosis Frog test bij NOTOX. Er zijn verder geen knelpunten gesignaleerd in dit project, maar de DEC tezamen met de art. 14 functionaris heeft zich wel vergewist van de nieuwe procedures en handelingen betreffende deze studie en van de opzet en design van deze studie.

Afweging/advies:

Er waren vragen gesteld over de biotechnische handelingen, acceptatiecriteria en aantallen dieren. Deze vragen zijn door de verantwoordelijke art. 9 functionaris naar tevredenheid beantwoord. Daarna is er per e-mail een positief advies afgegeven naar de vergunninghouder. Dit advies heeft een geldigheidsduur van 1 jaar.

**10-96 en 10-117:**

Doel:

Het doel van deze T-cell afhankelijke antilichaam respons (TDAR) assay was om de immunosuppressieve eigenschappen van de teststof te onderzoeken. Hiertoe werd een studie in ratten uitgevoerd, waarbij de ratten geïmmuniseerd werden met Sheep Red Blood Cells (SRBC).

Echter, het gebruik van een ander antigeen (KLH) is al een aantal jaren bestudeerd en gevalideerd. Dit antigeen heeft als voordelen dat de antilichaam respons tegen KLH minder variabel is en dat KLH als antigen langer stabiel is. De assay met KLH was dan ook bij NOTOX gevalideerd en in gebruik. Echter de Environmental Protection Agency (EPA) in de VS accepteert alleen studies met SRBC als antigeen. Daarom moest er eerst een validatie studie met SRBC als antigen worden uitgevoerd bij NOTOX.

Werkwijze:

Deze aanvraag is ingediend bij de DEC, en er zijn vragen gesteld via de e-mail, de gebruikelijke NOTOX procedure. De beantwoording van deze vragen door de art 9 functionaris per e-mail werd voldoende geacht. Daarna is er een positief advies afgegeven per e-mail.

Kaders/knelpunten:

Het uiteindelijke wettelijke kader is het registreren van een fungicide (in de VS). Knelpunt hierbij was dat de eisen die de EPA stelt, afwijken van wat elders in de wereld en bij andere autoriteiten (FDA, EMEA) is geaccepteerd en afwijken van huidige wetenschappelijke inzichten. De art 9 functionaris heeft aangegeven dat dit bij de EPA is aangekaart en nagevraagd. De EPA houdt echter vast aan haar richtlijn eis. De DEC heeft aangegeven de inspanning van de art 9 functionaris te waarderen en neemt hierbij de gelegenheid te baat opnieuw de discrepanties in richtlijn-onderzoek tussen verschillende autoriteiten onder de aandacht te brengen

Afweging/advies:

Er waren vragen gesteld over het validatietraject, de biotechnische handelingen en aantallen dieren. Deze vragen zijn door de verantwoordelijke art. 9 functionaris naar tevredenheid beantwoord. Daarna is er per e-mail een positief advies afgegeven naar de vergunninghouder. Dit advies heeft een geldigheidsduur van 1 jaar.

Hieronder wordt een aantal voorbeelden gegeven van algemene knelpunten die de DEC NOTOX ervaart in haar werkzaamheden en hoe ze daar mee om gaat.

### 1. **Opgelegde richtlijnen door autoriteiten**

Ook dit jaar is de DEC geconfronteerd met de beoordeling van dierexperimenteel onderzoek dat volgens strikte, door autoriteiten opgelegde, richtlijnen wordt uitgevoerd. De DEC constateert dat op basis van de wetenschappelijke ontwikkelingen en voortschrijdend proefdierkundig inzicht dergelijk onderzoek veelal voor verbeteringen in de zin van de 3 V's vatbaar is. De DEC ziet zich in deze voor het ethisch dilemma geplaatst dat ten aanzien van de uitvoering van het dierexperiment het doorvoeren van de mogelijke verbeteringen gewenst is, echter vanwege het wettelijk kader van het onderzoek dit door de onderzoekers niet of slechts gedeeltelijk kan worden doorgevoerd.. De DEC realiseert zich echter ook dat het bevorderen van verbeteringen in dit type onderzoek buiten haar invloedssfeer, en die van NOTOX ligt. Daar waar mogelijk wordt dit door de DEC bij verantwoordelijke beleidsdirecties kenbaar gemaakt en wordt een dringend beroep gedaan zich zichtbaar in te zetten voor het realiseren van verbeteringen in het kader van de 3 V's ten aanzien van wettelijk voorgeschreven dierexperimenteel onderzoek.

### 2. **"Data sharing"**

Een ander voorbeeld is dat soms blijkt dat er al testresultaten zijn en zelfs uit vergelijkbare studies, maar dat de aanvrager niet beschikt over deze gegevens en een beroep doet op de 91/414/EEC richtlijn. Deze richtlijn wijst er op dat notifiers (diegenen die een stof willen registreren) niet gedwongen kunnen worden tot datasharing.

Dit probleem doet zich met name voor bij agrochemicaliën. Als een andere (nieuwe) notifier een stof "opnieuw" wil registreren, dient een aantal gegevens verstrekt worden aan autoriteiten. Dan moet er dus voor de DEC een uitdrukkelijke eis van een overheid bekend zijn. Deze eisen zijn voor de DEC soms ondoorzichtig en dus lastig mee te nemen in de ethische afwegingen. Door dit type aanvragen wordt de DEC voor een dilemma gesteld. Enerzijds zegt de Nederlands wet in art. 10, lid 1 Wod dat dierproeven verboden zijn, tenzij geen alternatieven beschikbaar zijn (bijvoorbeeld door datasharing). Anderzijds begrijpt de DEC ook dat het (economisch) interessant is voor fabrikanten een bepaalde stof te willen produceren, waardoor registratie noodzakelijk is. Daarnaast realiseert de DEC zich ook, dat door het laten uitvoeren van het "noodzakelijke" onderzoek bij NOTOX (in Nederland) dit onderzoek volgens de hoogste eisen op het gebied van dierenwelzijn kan worden uitgevoerd. De DEC zal voor een dergelijk onderzoek dus uiteindelijk om die reden geen negatief advies afgeven. De DEC heeft dit schriftelijk aan de vergunninghouder kenbaar gemaakt, en de vergunninghouder nadrukkelijk gevraagd zijn invloed aan te wenden om dit probleem bespreekbaar te maken in diverse gremia.

### 3. Groepshuisvesting

Een ander dilemma betreft de groepshuisvesting van konijnen. In het kader van het verbeteren van het welzijn van konijnen tijdens het dierexperimenteel onderzoek heeft de DEC een uitgesproken voorkeur om de proefdieren in groepsverband te huisvesten. Op dit moment is dat niet realistisch vinden onderzoekers door o.a. het design van de toxiciteitsstudies en benodigde controlestappen en de gezondheidscontrole.

### 4. Combineren controle groepen

Tevens zou de DEC graag zien dat controlegroepen zoveel mogelijk gecombineerd worden, zodat er maar 1 keer een controlegroep gebruikt hoeft te worden voor meerdere studies die tegelijk uitgevoerd worden. Dit stuit helaas op meerdere problemen. Het toewijzen van de controlegroep aan één studie is niet mogelijk, omdat in andere studies dan steeds naar die studie verwezen moet worden. Dit levert problemen op in het geval dat die specifieke studie niet ingediend wordt met het registratiedossier bij de overheid. (bijvoorbeeld in het geval dat de klant besluit met die stof niet verder te gaan). De controlegroep als aparte studie behandelen stuit op GLP technische bezwaren. Bovendien leert de ervaring van NOTOX dat bij bepaalde studies (bijvoorbeeld bij Local Lymph Node Assay studies) de overheden problemen hebben met het gecombineerd gebruiken van controlegroepen.

Een positieve ontwikkeling wordt echter ook waargenomen.

Zo is het soms lastig om afwegingen te maken op basis van de door de opdrachtgevers beschikbaar gestelde beperkte gegevens. Wanneer de vergunninghouder in opdracht van de DEC extra informatie aan de opdrachtgevers vraagt dan komt er meestal bruikbare informatie beschikbaar die de toetsing vergemakkelijkt. Zo merkt de DEC ook op dat, gebaseerd op ingediende protocollen, steeds meer opdrachtgevers het belang inzien van het verstrekken van bruikbare informatie. Zij realiseren zich in toenemende mate dat meer informatie leidt tot een betere opzet van de studie en een adequater verloop van het beoordelingsproces.

De DEC van NOTOX neemt dit jaarverslag net als vorig jaar te baat om een en ander onder de aandacht van een hoger echelon te brengen.

Plaats:

Datum: