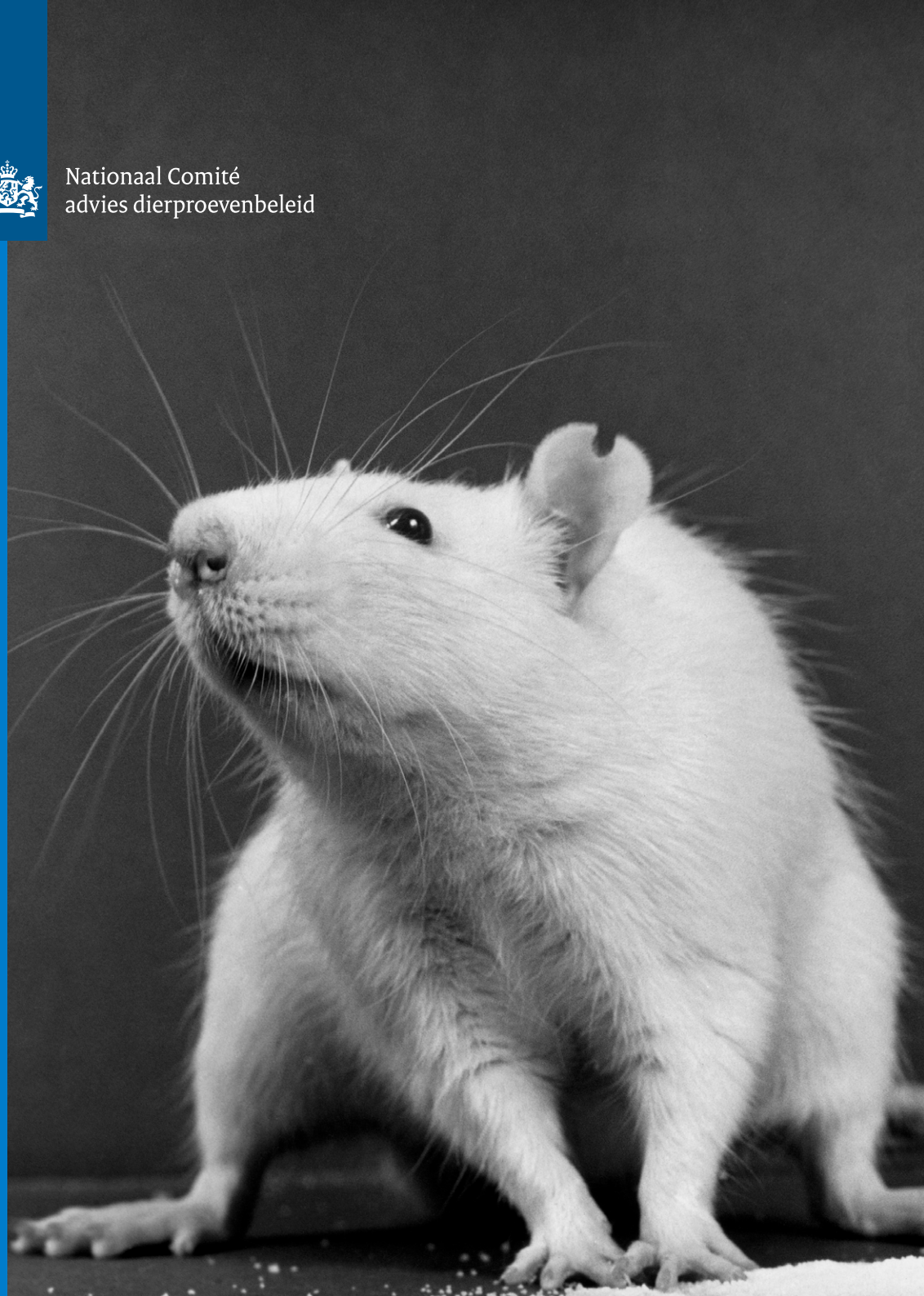
Nationaal Comité
advies dierproevenbeleid

Ernstig ongerief bij dieren in het wettelijk vereist veiligheidsonderzoek

Signaaladvies van het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad)



Voor proefdieren van nu en innovaties van morgen

Nationaal Comité advies dierproevenbeleid

Het NCad en haar werkwijze

Het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) is een onafhankelijk adviesorgaan dat het welzijn van proefdieren beschermt. Tot de wettelijke taken van het NCad, ingesteld in 2014 als uitvloeisel van Council Directive 2010/63/EU, behoort het gevraagd en ongevraagd adviseren van de Minister van Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur (LVVN), de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) en het IvD-Platform (Platform van de Instanties voor Dierenwelzijn) over de aanschaf, fok, huisvesting, verzorging en het gebruik van dieren in proeven en over alternatieven voor dierproeven. Het NCad stelt naast adviezen ook zienswijzen en Codes of Practices op. Verder organiseert het NCad bijeenkomsten, workshops, geef presentaties en gaat in overleg met haar stakeholders. Hiermee realiseert het NCad zichtbare verbeteringen voor het Vervangen, Verminderen en Verfijnen (3V's) van dierproeven en proefdiervrije innovatie.

Leden NCad
Van links naar rechts: Roger Adan, Coenraad Hendriksen, Wim de Leeuw, Henk Smid (voorzitter), Jan-Bas Prins, Reineke Hameleers, Katja ten Cate

Omslagfoto
Alamy Ltd.

Inhoud

Inleiding 4

Probleemstelling 4
- Achtergrond in het kort 4
- Schaden-baten analyse 5

Werkwijze 5

Afweging en aanbevelingen 5
- Afweging 5
- Aanbevelingen 6

Toelichting Signaaladvies 8
- Achtergrond 8
  - *Wettelijk vereist veiligheidsonderzoek aan chemische stoffen 8*
  - *De keuze van doseringen in het wettelijk voorgeschreven veiligheidsonderzoek 8*
- Bevindingen 9
  - *Onderdosering en overdosering 9*
  - *De ECHA-adviezen met betrekking tot de selectie van doseringen 10*
  - *De ECHA-adviezen en effecten op dierenwelzijn 10*
  - *Aanvullend vooronderzoek 11*
  - *Met betrekking tot de wet- en regelgeving 12*

Geraadpleegde bronnen 13
- Officiële publicaties 13
- Literatuur 14
- Geraadpleegde websites 15

Bijlage 1 Geraadpleegde experts 16

Bijlage 2 Wettelijke kaders en richtlijnen 17

Bijlage 3 Standaardinformatie-eisen over toxiciteit 18

Inleiding

Het NCad maakt zich zorgen over signalen uit het veld die ons bereikt hebben over een toename van het ongerief in het wettelijk vereist veiligheidsonderzoek van chemische stoffen. Deze toename is gerelateerd aan een wetenschappelijke discussie over het bepalen van de hoogte van doseringen, wat er uiteindelijk toe heeft geleid dat het Europees Agentschap voor chemische stoffen (ECHA) zich middels twee adviezen aan het veld uitgesproken heeft over de noodzaak om een zo hoog mogelijke dosering te selecteren. Het signaal van een toegenomen aantasting van het dierenwelzijn bij proefdieren heeft het NCad doen besluiten op eigen initiatief een advies op te stellen aan de Minister van LVVN. Op basis van de analyse die is gedaan, middels relevante literatuur en interviews met verschillende stakeholders (zie bijlage 1), concludeert het NCad dat er sprake is van een toename van de ernst van het ongerief in de categorie matig en acht het NCad het voldoende aannemelijk dat er tevens sprake is van een toename van ernstig ongerief.

Deze ontwikkelingen staan haaks op het 3V beleid van de Rijksoverheid ten aanzien van dierproeven waarbij, als er nog geen proefdiervrije methode beschikbaar is, die methode wordt gekozen die tot het minste ongerief leidt. Met dit signaaladvies vragen wij, conform de voortrekkersrol die het kabinet zich gesteld heeft met betrekking tot de bescherming van dieren in het onderzoek, om een adequate reactie van de minister van LVVN, gericht op het voorkomen van het ernstig ongerief. Met dit signaaladvies attendeert het NCad de minister van LVVN op de genoemde consequenties van de ECHA-adviezen en doen we aanbevelingen om het toegenomen ongerief in het wettelijk voorgeschreven veiligheidsonderzoek zoveel als mogelijk te beperken. Enkele aanbevelingen hebben betrekking op het intensiever gebruik van aanvullend vooronderzoek. Verwacht mag worden dat dit leidt tot een verbetering van de wetenschappelijke kwaliteit en validiteit van het onderzoek naar de bescherming van de mens tegen schadelijke stoffen.

Omdat wij van mening zijn dat onze aanbevelingen alleen optimale invulling kunnen krijgen met betrokkenheid van alle relevante departementen verzoeken wij de minister van LVVN om haar reactie hierop onderdeel te laten zijn van overheidsbreed beleid, inclusief de beleidsterreinen Infrastructuur en Waterstaat, Volksgezondheid, Welzijn en Sport en Sociale Zaken en Werkgelegenheid.

In dit signaaladvies beschrijven we allereerst de probleemstelling met een korte beschrijving van de achtergrond, gevolgd door de werkwijze, de afweging en aanbevelingen van het NCad. In de toelichting bij dit signaaladvies tenslotte volgt een uitgebreidere beschrijving van de achtergrond en een analyse van de bevindingen die hebben geleid tot de afweging en de aanbevelingen.

Probleemstelling

Achtergrond in het kort

Eén van de toepassingsgebieden van het proefdieronderzoek is het wettelijk vereiste veiligheidsonderzoek van chemische stoffen. Dit onderzoek dient uitgevoerd te worden conform specifieke testrichtlijnen, dit in het kader van de REACH-verordening voor het vaststellen van intrinsieke gevaarseigenschappen[1] van chemische stoffen (zij bijlage 2 voor een beschrijving van de betreffende wettelijke kaders en richtlijnen). In 2022 zijn twee adviezen gepubliceerd door het Europees Agentschap voor chemische stoffen (ECHA) die betrekking hebben op de uitvoering van de vereiste studies. Deze adviezen, getiteld 'Advice on dose-level selection for the conduct of reproductive toxicity studies (OECD TGs 414, 421/422 and 443) under REACH' en 'Advice on dose-level selection for the conduct of sub-acute and sub-chronic assays under REACH', hebben als doel de keuze van de doseringen in het toxicologisch onderzoek volgens bestaande testrichtlijnen te verduidelijken zodat de uitkomsten van het onderzoek beter bruikbaar zijn voor de veiligheidsevaluatie van een stof. In deze adviezen wordt over de hoogste dosering in het onderzoek gesteld dat deze 'gekozen moet worden met het doel *de hoogst mogelijke dosering* te selecteren *zonder dat er ernstig ongerief optreedt of het dier sterft*', tenzij er volstaan kan worden met alleen de limiet dosis van 1000 mg/kg lichaamsgewicht per dag als er bij deze dosering geen toxische effecten van de stof waargenomen worden. Echter, nu deze adviezen worden geïmplementeerd in het onderzoek, leidt dit tot signalen vanuit instellingen waar dit onderzoek wordt uitgevoerd over een toegenomen aantasting van het dierenwelzijn. Deze signalen worden ook herkend en gedeeld door vertegen-

[1] Intrinsieke gevaarseigenschappen, ook wel 'hazard' genoemd, geven aan welke schadelijke effecten een stof in potentie kan veroorzaken. Het uiteindelijke risico van een stof wordt bepaald door de combinatie van intrinsieke gevaarseigenschappen en de mate en aard van blootstelling.

woordigers uit de academische wereld en door organisaties zoals het NC3R[2], ECETOX[3] en CEFIC[4], onder andere door publicaties in peer-reviewed tijdschriften (zie bijgevoegde lijst van geraadpleegde bronnen) en door vertegenwoordigers van geraadpleegde instellingen.

Schaden-baten analyse

Vooropgesteld dient te worden dat voor het NCad proefdiervrij onderzoek het uitgangspunt zou moeten zijn; om ethische argumenten (intrinsieke waarde dieren) en om wetenschappelijke argumenten (translationele waarde van diermodellen, zie bijvoorbeeld Schmeisser et al., 2023). De realiteit is echter dat een volledige vervanging om wettelijke en wetenschappelijke redenen nog niet mogelijk is. Daarom staat voor het NCad een schaden-baten analyse centraal, evenals aandacht voor de aspecten vermindering en verfijning. In de ethische afweging gaat het om de volgende vraag:

> *Leidt de aanpassing van de hoogste dosering tot het grensvlak van ernstig ongerief, zoals voorgesteld door ECHA, tot een verbetering van de veiligheidsevaluatie? En zo ja, weegt dat op tegen de toename van de ernst van het ongerief van de dieren, zoals gerapporteerd door diverse stakeholders?*

Om deze vraag te beantwoorden is een inventarisatie gemaakt van de redenen en consequenties van de ECHA-adviezen in termen van proefdiergebruik en ongerief als ook in termen van optimalisatie van het toxiciteitsonderzoek. Deze analyse wordt beschreven in de toelichting.

[2] Het NC3Rs is een wetenschappelijke organisatie, gevestigd in Engeland, die nationaal en internationaal samenwerkt met de onderzoeksgemeenschap om het gebruik van dieren in onderzoek en testen te vervangen, verfijnen en verminderen.

[3] ECETOC is een centrum voor ecologie en toxicologie van de Europese chemische industrie. ECETOC werkt samen met vooraanstaande wetenschappers uit de academie, overheid en industrie om betrouwbare en praktische wetenschappelijke oplossingen te ontwikkelen en te promoten voor een veilige, duurzame en gezonde wereld.

[4] CEFIC is de Europese vereniging van de chemische industrie: het forum van grote, middelgrote en kleine chemische industrieën die samen ongeveer 14% van de mondiale productie van chemicaliën voor hun rekening nemen.

Werkwijze

Voor het opstellen van dit signaaladvies heeft het NCad relevante publicaties en openbare bronnen geraadpleegd. Een lijst van geraadpleegde bronnen is bijgesloten. Benadrukt dient te worden dat de ECHA-adviezen, uitgegeven in 2022, betrekking hebben op langdurige studies die op dit moment en in de toekomst worden uitgevoerd en waarvan de studierapporten nog niet beschikbaar zijn. Dit maakt dat harde cijfers over de effecten van de ECHA-adviezen nog niet gegeven kunnen worden, maar ervaringen en bevindingen uit de praktijk zijn consistent voor wat betreft de observaties. Het onderzoek van het NCad heeft zich daarom gericht op deze ervaringen en bevindingen. Daarvoor zijn verdiepende interviews gehouden met belanghebbenden en onafhankelijke experts vanuit de academie, industrie, contract research organisaties (CRO's) en beoordelende instanties (zie bijlage 1 voor een overzicht van geïnterviewden).

Afweging en aanbevelingen

Zoals aangegeven onder de paragraaf 'Probleemstelling' ligt het accent voor dit signaaladvies op een schaden-baten analyse. Om deze vraag te beantwoorden heeft het NCad een inventarisatie gemaakt van de redenen en consequenties van de ECHA-adviezen. Onderstaand de afweging van het NCad en daaropvolgend uitspraak over de schaden-baten afweging. Het NCad doet een aantal aanbevelingen die erop gericht zijn het aspect dierenwelzijn naar voren te halen zonder dat dit ten koste gaat van de kwaliteit van het veiligheidsonderzoek.

Afweging

Het NCad constateert dat de subtiele wijziging die de ECHA-adviezen introduceren in de beschrijving van de hoogste dosis ten opzichte van de bestaande OESO-testrichtlijnen voor toxicologische studies, namelijk als 'de hoogst mogelijke dosering voordat ernstig ongerief of sterfte optreedt', geleid heeft tot meerdere studies waarin juist een overdosering plaats vindt. Dit wordt bevestigd door de uitvoerende instituten die een toename zien van ernstig ongerief.

Het testen van stoffen op veiligheid voor mens, dier en milieu kent een breed politiek en maatschappelijk draagvlak zoals bijvoorbeeld blijkt uit de resultaten van de recente EU barometer 'Attitudes of Europeans towards the Environment' die is

gepubliceerd in mei 2024[5], en is na goedkeuring van het Europees Parlement in 2006 wettelijk vastgelegd in de REACH-verordening. Ook de bescherming van proefdieren krijgt brede maatschappelijke en politieke steun, zoals bijvoorbeeld blijkt uit een recent Europees burgerinitiatief gericht op het uitfaseren van dierproeven[6] en de reactie hierop van de Europese Commissie waarin wordt gecommitteerd aan een stappenplan om chemische veiligheidsbeoordelingen proefdiervrij te maken[7].
De Europese Commissie hanteert een beleid dat gericht is op de bescherming van proefdieren (Council Directive 2010/63/EU). Vereiste is dat proefdiervrije methoden gebruikt moeten worden als deze beschikbaar zijn. Voor de meer complexe onderzoeksvragen, waar de ECHA-adviezen betrekking op hebben, zijn proefdiervrije methoden nog niet beschikbaar en dienen in het kader van de REACH-verordening dierproeven te worden uitgevoerd (zie bijlage 3 voor een overzicht van dierproeven die zijn vastgelegd in de REACH-verordening). Echter, de aantasting van het welzijn van het dier dient te worden afgewogen tegen het belang van het onderzoek en de studie dient zo te worden opgezet dat de dieren het minste ongerief ondervinden en het minste aantal dieren nodig is.

De achterliggende reden voor ECHA om haar adviezen uit te brengen was de constatering door ECHA, op basis van een dossieranalyse, dat een deel van de studies naar reproductietoxiciteit zijn uitgevoerd met een te lage hoogste dosering ('onderdosering'), hetgeen volgens ECHA geresulteerd heeft in studies waarin geen uitspraak over de veiligheid van een stof kon worden gedaan.

Zowel een 'onderdosering' als een 'overdosering' zijn in de ethische afweging factoren die de acceptatie van een dierstudie problematisch maken. Ongerief voor het individuele dier telt hierbij zwaar en het NCad stelt zich op het standpunt, indachtig de OESO-testrichtlijnen waar de ECHA-adviezen betrekking op hebben, dat ernstig ongerief in dierproeven voor het wettelijk voorgeschreven veiligheidsonderzoek niet toelaatbaar zou moeten zijn.

[5] Attitudes of Europeans towards the Environment – Eurobarometer Report https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/3173

[6] Burgerinitiatief 'Voor cosmetica zonder dierenleed – Maak een einde aan dierproeven in Europa ' https://citizens-initiative.europa.eu/save-cruelty-free-cosmetics-commit-europe-without-animal-testing_nl

[7] Persbericht 25 juli 2023: Commissie neemt maatregelen om dierproeven sneller af te schaffen naar aanleiding van Europees burgerinitiatief. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/nl/IP_23_3993

Advisering over de hoogste dosering in het wettelijk voorgeschreven veiligheidsonderzoek is de verantwoordelijkheid van de Europese Commissie. Uit de interviews en de wetenschappelijke literatuur komt naar voren dat vanuit Nederland bureau REACH[8] een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan de invulling van de ECHA-adviezen. De waarden van risicominimalisatie en veiligheidsperceptie zijn hierbij leidend geweest. Dat blijkt bijvoorbeeld uit de wetenschappelijke publicaties die vanuit bureau REACH ter ondersteuning van de ECHA-adviezen zijn gepubliceerd en de jaarverslagen van Bureau REACH waar de activiteiten op dit onderwerp worden benoemd. Het NCad constateert dat er zowel nationaal als internationaal slechts minimale ruimte is gecreëerd om vanuit dierenwelzijnsperspectief en innovatieve methoden naar oplossingen te zoeken om onderdosering in studies te voorkomen. Dit is niet in lijn met het 3V beleid vanuit de Rijksoverheid en de Europese Commissie.

Aanbevelingen

Ten aanzien van bovenstaande afweging geeft het NCad de volgende aanbevelingen mee aan de minister van LVVN:

Aanbeveling 1. Benut direct mogelijkheden om ernstig ongerief in het wettelijk voorgeschreven veiligheidsonderzoek te voorkomen.
Met de impliciete 'acceptatie' van ernstig ongerief zijn het Nederlandse 3V-beleid en de Europese Council Directive 2010/63/EU ter bescherming van proefdieren onvoldoende vertaald in de ECHA-adviezen. Het NCad adviseert de minister om er zorg voor te dragen dat het wettelijk voorgeschreven onderzoek conform de REACH-verordening wordt uitgevoerd overeenkomstig het beleid ter bescherming van proefdieren. Concreet betekent dit:

- Pleit ervoor dat in de ECHA-adviezen over doseringseisen expliciet wordt gemaakt dat doseringen geen aanleiding geven tot ernstig ongerief of sterfte. Daartoe dient de zinsnede van een '*hoogst mogelijk dosering zonder ernstig ongerief en sterfte*' in de adviezen aangepast te worden naar een omschrijving die meer conform de OESO-testrichtlijnen is van een '*hoogste dosering met waarneembare toxische effecten maar geen ernstig ongerief of sterfte*'.

[8] Bureau REACH is de uitvoerende instantie voor de Europese wetten en regels voor chemische stoffen.

- Pleit ervoor dat er duidelijke en gedetailleerde richtlijnen worden opgesteld voor het uitvoeren en rapporteren van dosisbereikstudies met als doel zowel onder- als overdosering in het wettelijk voorgeschreven veiligheidsonderzoek te voorkomen. Daarbij dient nadrukkelijk aandacht te zijn voor zowel het verbeteren van de wetenschappelijke bruikbaarheid en kwaliteit van het onderzoek als voor het streven naar minimaal ongerief en het verminderen van het aantal dieren.
- Vraag onafhankelijke experts een advies op te stellen over intensivering en optimalisering van aanvullend vooronderzoek, naast dosisbereikstudies. Aanvullend vooronderzoek biedt mogelijkheden om de onzekerheid in de selectie van doseringen te adresseren, zoals middels toxicokinetisch onderzoek, read accross, kwalitatieve structuur activiteit relaties (QSAR) en artificiële intelligentie (AI).
- Bevorder de communicatie tussen regelgevers en uitvoerders door een werkgroep te initiëren tussen betrokkenen partijen, zo mogelijk in samenwerking met het Europese platform EPAA (European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing). Het belang van communicatie kwam onder de aandacht omdat in de zijlijn van de interviews het beeld naar voren kwam van een fundamenteel verschil in visie tussen regelgevers en uitvoerders (industrie, CRO's, academie): de regelgevers formalistisch en ingekaderd door mandaten en de uitvoerders pragmatisch en met een belangrijke rol voor beoordeling door experts. Hoewel verschil in visie geen onderdeel is van de probleemstelling, raakt het wel aan de gevolgen voor dierenwelzijn. Een opvallende bevinding in dit onderzoek was dan ook dat de effecten op dierenwelzijn niet bekend bleken bij de regulatoire instanties. In de context hiervan adviseert het NCad om als beleid een neutrale positie in te nementen opzichte van de stakeholders en vanuit die positie de ontwikkelingen onafhankelijk te duiden.

Aanbeveling 2. Anticipeer op toekomstige gevolgen van de ECHA-adviezen.
De ECHA-adviezen worden op dit moment geïmplementeerd en de gevolgen, zoals studies waarin wordt overgedoseerd, zijn daarom relevant om op te anticiperen. Daarbij komt dat er momenteel gewerkt wordt aan de herziening van de REACH-verordening. Er zijn aanwijzingen dat deze herziening zal leiden tot een toename van de dierproeven waar de ECHA-adviezen betrekking op hebben. Het NCad adviseert de minister om er zorg voor te dragen dat een vergroting van het gesignaleerde probleem van ernstig ongerief wordt voorkomen. Concreet betekent dit:

- Vraag onafhankelijke experts om een advies over gevolgen van overdosering voor de validiteit van studieresultaten. Een duiding van de validiteit van studies waarin is overgedoseerd is niet de scope van dit NCad signaaladvies. Echter, er komt uit de interviews met experts een breed gesteund beeld naar voren dat overdosering kan leiden tot indirecte effecten die niet relevant zijn voor de gevaarsbeoordeling.
- Blijf in gesprek met de industrie om de ontwikkelingen rondom en de gevolgen van de ECHA-adviezen te volgen. Overdosering kan als gevolg hebben dat studies als invalide worden beschouwd voor markttoelating door instanties anders dan ECHA, zoals buiten Europa. Voorkomen dient te worden dat deze studies daarom opnieuw moeten worden uitgevoerd.
- Zet bij de herziening van de REACH-verordening in op opname van innovatieve methoden, zoals toxicokinetiek, read-across, QSARs en AI, zodat het 3V-beleid maximaal wordt geïmplementeerd. Het NCad is van mening dat het een *gemeenschappelijke* verantwoordelijkheid van de ministeries is om er zorg voor te dragen dat nadrukkelijk de bijdrage van experts op deze innovatieve methoden wordt meegenomen in de Nederlandse inbreng ten behoeve van de herziening van de REACH-verordening.

Toelichting Signaaladvies

In deze toelichting wordt de analyse van de literatuur en interviews beschreven. Dit is als volgt opgebouwd: eerst wordt een schets gegeven van de achtergrond van het wettelijk voorgeschreven veiligheidsonderzoek en de problematiek die in de keuze van de doseringen is ontstaan. Vervolgens worden de bevindingen van het NCad beschreven op basis van de literatuur en interviews, inclusief gevolgen van de ECHA-adviezen op het proefdieronderzoek. Deze bevindingen hebben de basis gevormd voor de aanbevelingen die het NCad in dit signaaladvies geeft.

Achtergrond

Wettelijk vereist veiligheidsonderzoek aan chemische stoffen

De bestaande wetgeving voor chemische stoffen in de Europese Unie is opgesteld om te voorkomen dat stoffen schade toebrengen aan mens, dier en milieu. De basis voor de Europese wetten en regels voor chemische stoffen wordt gevormd door de REACH-verordening (Verordening (EG) Nr. 1272/2008) en de CLP-verordening (Verordening (EG) nr. 1272/2008) (zie bijlage 2 voor een nadere toelichting). REACH-registratie is verplicht voor alle chemische stoffen waarvan minimaal 1 ton per jaar wordt geproduceerd of geïmporteerd. Registranten (fabrikanten of importeurs) leveren informatie over intrinsieke gevaarseigenschappen aan bij ECHA middels een verplichte 'uitgebreide onderzoeksamenvatting' van iedere toxicologische studie, omvattend een gedetailleerde samenvatting van de methoden, resultaten en conclusies. Een belangrijk deel van deze studies behelst proefdieronderzoek (zie bijlage 3 voor een overzicht van de standaardinformatie-eisen). De rode draad in deze studies is het vaststellen of een stof schade aanricht, wat de bijbehorende effecten zijn en bij welke dosering er schade optreedt. Als het gaat over schade aan de mens, oftewel toxiciteit, is het doel van deze beoordeling de bescherming van zowel de werker als de consument.

De keuze van doseringen in het wettelijk voorgeschreven veiligheidsonderzoek

Voor de beoordeling van mogelijke schadelijke effecten van een stof vereist de REACH-verordening dat, als er niet aan de standaardinformatie-eisen kan worden voldaan met bestaande informatie en niet-testmethoden, er (dier)studies moeten worden uitgevoerd conform gestandaardiseerde testrichtlijnen die door de OESO en de EU zijn goedgekeurd. De testrichtlijnen beschrijven de opzet en uitvoering van het onderzoek met een zekere flexibiliteit, bijvoorbeeld bij het bepalen van de dosis-niveaus van de stof. Alleen als uit vooronderzoek, in vorm van dosisbereikstudies[9] of bestaande gegevens, blijkt dat er geen waarneembare toxiciteit is na toediening van minstens de limiet dosis van 1000 mg/kg lichaamsgewicht/dag, kan er volstaan worden met toediening van een dosering gelijk aan de limiet dosis. In alle andere gevallen worden toxiciteitsstudies uitgevoerd met minimaal drie doseringen van de chemische stof. Een optimale dosisbereik wordt gebruikt voor karakterisering van het effect (de dosis-response relatie) en bestaat uit een laagste dosering die geen toxiciteit laat zien, een midden dosering waarbij geringe toxiciteit optreedt en een hoge dosering met duidelijke toxische effecten. De registrant stelt vast hoe schadelijk de stof is en of een indeling en etikettering van de betreffende stof overeenkomstig de CLP-verordening van toepassing is. Met indeling en etikettering wordt de eventuele gevarenindeling kenbaar gemaakt aan gebruikers zodat risico-beheersen-de maatregelen kunnen worden genomen. Ook bepaalt de registrant het maximale blootstellingsniveau waaraan mensen blootgesteld mogen worden zonder dat schadelijke effecten worden verwacht.

De adviezen van ECHA hebben betrekking op specifieke eindpunten van toxiciteit, namelijk toxiciteit na herhaalde toediening (subacute- en subchronische toxiciteit) en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Voor wat de hoogste dosering, oftewel de maximale dosering, betreft geven de OESO-testrichtlijnen voor deze eindpunten (zie lijst van geraadpleegde bronnen) aan dat deze '*gekozen moet worden met het doel toxiciteit te induceren, echter zonder dat er sprake is van ernstig ongerief of sterfte*'. Daarbij dient een vorm van minimale toxiciteit als onderbegrenzer voor de hoogste dosis om onderdosering en daarmee onderschatting van toxiciteit te voorkomen. De indivi-duele OESO-testrichtlijnen geven verschillende invulling aan de minimale toxiciteit, zoals ontwikkelings- of maternale toxiciteit in de vorm van klinische observaties en lichaamsgewicht (OECD testrichtlijn 414) of systemische toxiciteit (OECD testrichtlijn 441). Tegelijk noemen de OESO-testrichtlijnen specifiek dat induceren van toxiciteit niet gelijk staat aan induceren van ernstig ongerief of sterfte.

[9] Dosisbereikstudies worden gedaan ter voorbereiding op de hoofdstudie, in dit geval het subacuut-, subchronisch-, reproductie- of ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek. Dosisbereikstudies hebben een vergelijkbare opzet als de hoofdstudie maar met een kortere duur en met minder dieren. De uitkomsten van deze studies helpen voor een onderbouwde keuze van de doseringen in de hoofdstudie. Dosisbereikstudies zijn niet verplicht maar worden bij een goede studieopzet wel altijd gedaan.

Bureau REACH (ondergebracht bij het RIVM) heeft in de afgelopen jaren internationaal geagendeerd dat er een tendens lijkt te zijn van onderdosering in het wettelijk vereist veiligheidsonderzoek (jaarverslagen bureau REACH 2019-2022). ECHA kwam in navolging hiervan op een vergelijkbare conclusie uit in een evaluatie van 55 beschikbare studiesamenvattingen van reproductietoxiciteitsstudies[10] (ECHA, 2023). Daarbij werd door ECHA opgemerkt dat deze constatering tevens relevant is voor ander toxiciteitsonderzoek. Daarnaast zijn vanuit bureau REACH aanvullende publicaties opgesteld (Van Berlo et al., 2022; Heringa et al., 2020; Woutersen et al., 2020) waarin aspecten die in de praktijk worden gewogen voor het bepalen van de hoogste dosering, zoals effecten op lichaamsgewichtstoename en toxicokinetische data, kritisch worden beschouwd. Mede op basis van deze bevindingen heeft ECHA in 2022 voor het subacuut-, subchronisch-, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek adviezen doen uitgaan om de eisen die gesteld worden aan de hoogste dosering te verduidelijken (ECHA 2022a, b). De adviezen van ECHA stellen dat 'er moet worden aangetoond dat de hoogste dosering is gekozen met het doel de **hoogst mogelijke dosering** te selecteren zonder dat er ernstig ongerief optreedt of het dier sterft' (for the highest dose level, it should be demonstrated that the aim is that it is **the highest possible dose level** without severe suffering or death, or the limit dose concept shall be used).

Bevindingen

Om een wetenschappelijk verantwoorde inschatting te maken van mogelijke toxiciteit van een stof is de keuze van de juiste doseringen voor gebruik in dierstudies van groot belang. Onjuiste keuzes kunnen leiden tot hetzij onderdosering, hetzij tot overdosering. Uit het onderzoek van het NCad komt naar voren dat de problematiek die leidt tot de toename van ernstig ongerief complex is en verschillende facetten kent die direct of indirect aan de uitvoering van het vooronderzoek ten grondslag liggen. Deze factoren worden in het onderstaande besproken in relatie tot bevindingen uit de literatuur en gevoerde interviews. Daarbij zijn de bevindingen ingedeeld in thematische blokken.

[10] specifiek: de sinds 2015 geïmplementeerde Extended One Generation Reproductive Toxicity Study. Deze reproductietoxiciteitstest is in 2015 als bindend opgenomen in de testrichtlijnen en vervangt de twee-generatiestudie. De Extended One Generation Reproductive Toxicity Study heeft een duidelijke meerwaarde: er zijn veel minder dieren nodig en er worden meer parameters gemeten.

Onderdosering en overdosering

- Om een wetenschappelijk verantwoorde inschatting te maken van de juiste doseringen is vooronderzoek in de vorm van dosisbereikstudies in dieren van groot belang. Onjuiste keuzes kunnen leiden tot hetzij onderdosering, hetzij tot overdosering. Beide leiden tot invalide testen en derhalve tot problematisch proefdiergebruik. ECHA vraagt in haar recente adviezen om de dosisbereikstudies uitgebreid te rapporteren in het registratiedossier. Dit blijkt niet altijd te worden gedaan. Eén van de redenen die daarvoor wordt genoemd is dat het geen standaardinformatie-eis is en dat het registratiesysteem van ECHA niet ingericht is op de invoer van deze informatie. Het aanleveren van deze informatie vraagt daardoor een additionele investering van tijd en geld.
- Er kunnen meerdere redenen ten grondslag liggen aan onderdosering. Uit de literatuur en de interviews blijkt dat voorwerk in de vorm van dosisbereikstudies, hoewel niet gedetailleerd gerapporteerd, over het algemeen wel wordt gedaan (Knight et al., 2023). Uit de interviews blijkt dat er een gangbare praktijk is ontstaan waarbij de studieleider op het uitvoerende lab, al dan niet in overleg met de registrant, op basis van de resultaten uit een dosisbereikstudie zoekt naar een maximale dosis waarbij duidelijke toxische effecten zichtbaar zijn met zo laag mogelijk ongerief voor het dier. Het kiezen van de juiste doseringen is echter maatwerk en het kan zijn dat de stof zich anders gedraagt dan van tevoren ingeschat. In uitzonderlijke gevallen is –te denken valt aan kleine fabrikanten/importeurs – onvoldoende expertise in huis om een goede dosisbereikstudie uit te voeren, wordt de noodzaak ervan niet gezien of wordt er gestreefd naar een zo laag mogelijke inschatting van toxiciteit wat kan resulteren in onderdosering.
- Overdosering, bijvoorbeeld als gevolg van implementatie van de ECHA-adviezen, kan leiden tot ernstig ongerief bij dieren in de midden- en/of hoge doseringsgroep. Een deel van de daarbij optredende toxiciteit kan niet specifiek gerelateerd zijn aan de te onderzoeken stof, maar het gevolg zijn van een algehele verstoring van de fysiologische homeostase van het dier (zie bijvoorbeeld OECD richtsnoer NO.35; Yu-Mei Tan et al., 2021; Lewis et al.,2024). Dit versterkt het ongerief voor het dier zonder een toegevoegde waarde te hebben in de gevaarsbeoordeling van de stof.

De ECHA-adviezen met betrekking tot de selectie van doseringen

- In de OESO-testrichtlijnen wordt de hoogste dosering omschreven als die dosering waarbij toxiciteit optreedt zonder dat dit leidt tot ernstig ongerief of tot sterfte, zo nodig via het toepassen van humane eindpunten[11]. In de ECHA-adviezen wordt een nadere precisering van 'hoog' gegeven als zijnde de hoogst mogelijke dosering *voordat* ernstig ongerief of sterfte optreedt: 'er moet worden aangetoond dat de hoogste dosering is gekozen met het doel de **hoogst mogelijke dosering** te selecteren zonder dat er ernstig ongerief optreedt of het dier sterft'. Het verschil tussen de OESO en de ECHA-omschrijvingen is subtiel maar betekent in de praktijk dat gering of matig ongerief volstaat volgens de OESO-testrichtlijnen terwijl het ongerief volgens de ECHA-adviezen op het grensvlak van matig tot ernstig moet liggen.
- Voor ECHA is het indelen van stoffen in gevarenklassen als onderdeel van de CLP-verordening een belangrijke reden om onderdosering te voorkomen. De reden hiervan is tweeledig. Ten eerste borgt indeling in CLP de communicatie van gevaren met relevante etikettering over risicobeheersingsmaatregelen, wat noodzakelijk is voor een veilige werkomgeving en als communicatiemiddel richting de consument. Daarnaast kan indeling van een stof aanleiding zijn voor een generieke risicobeheersingsbenadering wat kan resulteren in restricties in het gebruik van een stof. Zo is de toepassing van stoffen die zijn ingedeeld als reprotoxisch niet toegestaan in cosmetica of speelgoed. Aangegeven wordt dat er sprake is van onzekerheid omdat de vorm en hoogte van blootstelling van een stof niet van tevoren in kaart kunnen worden gebracht. Voor een generieke risicobeheersingsbenadering wordt er daarom naar gestreefd dat álle mogelijke blootstellingsscenario's, variërend van langdurige blootstelling aan lage hoeveelheden tot onvoorziene incidentele hoge blootstelling, zijn gedekt. Het gebruik van langdurige en zo hoog mogelijke doseringen in het veiligheidsonderzoek wordt beschouwd als een manier om deze onzekerheid te ondervangen. Door experts worden echter vraagtekens geplaatst bij de relevantie van zeer hoge doseringen die tot overdosering (kunnen) leiden, dit in relatie tot realistische blootstellingsscenario's voor de mens. Het mogelijke 'worst-case scenario' waar deze blootstellingen relevant voor kunnen zijn, aldus experts, is langdurige en orale blootstelling van de mens aan zeer hoge hoeveelheden van een stof. Daarover wordt gesteld dat dit een zeer ongewenst scenario is waar niet op geanticipeerd moet worden worden in het proefdieronderzoek maar juist ten alle tijden voorkomen moet worden met preventieve maatregelen en adequaat risicobeheersingsbeleid.
- ECHA wil met haar adviezen over de selectie van doseringen voorkomen dat er nodeloos invalide studies worden uitgevoerd vanwege onderdosering. Opgemerkt dient te worden dat ook studies waar wordt overgedoseerd als invalide kunnen worden beoordeeld.

De ECHA-adviezen en effecten op dierenwelzijn

- In de problematiek rondom het gebruik van maximale dosis blijkt het aspect verfijning in de vorm van zo laag mogelijk ongerief ondergeschikt aan de wens om genoemde onzekerheden rondom de blootstelling van de mens te ondervangen met zo hoog mogelijke doseringen waarbij overdosering niet uitgesloten kan worden. Door bureau REACH wordt bijvoorbeeld gesteld dat 'hoewel verfijning, vermindering en vervanging van proefdiertesten belangrijke doelen zijn om naar te streven, een goede beoordeling van intrinsieke gevaarseigenschappen onmisbaar is voor een betrouwbare veiligheidsbeoordeling voor de gezondheid van werknemers en de volksgezondheid' (Heringa et al., 2020).
- Het feit dat de dieren aan de hoogst mogelijke dosering moeten worden blootgesteld in een dosisbereikstudie voordat ernstig ongerief ontstaat, impliceert in de praktijk dat tenminste een deel van de dieren ernstig ongerief zullen ondervinden. Vanuit het veld wordt aangegeven dat dit inderdaad het geval is omdat er naar de maximale dosis gewerkt wordt. Omdat in de keuze voor de doseringen voor de hoofdstudie het grensvlak met ernstig ongerief wordt gezocht is er bovendien een groter risico dat de gekozen dosering te hoog blijkt, waardoor er ook in de hoofdstudie die langer duurt en waar meer dieren worden gebruikt sprake is van ernstig ongerief. Deze ontwikkeling staat op gespannen voet met de ambitie van ECHA om het proefdiergebruik te verminderen en het ongerief voor de dieren zoveel als mogelijk te beperken (ECHA 2016)[12].

[11] Een humaan eindpunt wordt toegepast als een dier ongerief ondervindt en het wetenschappelijk eindpunt is bereikt of er ethische of welzijn gerelateerde redenen zijn om het experiment te stoppen voor dat dier, en leidt tot het doden of het behandelen van het dier.

[12] ECHA omschrijft dit in haar Wegwijzer over het gebruik van alternatieven voor dierproeven als: 'Er moet worden gekozen voor de minst zware test, waarvoor zo min mogelijk dieren nodig zijn, en deze moet worden uitgevoerd op een manier die zo weinig mogelijk pijn, lijden, angst en blijvende schade tot gevolg heeft.'

- Een specifiek aspect van de zorgen om dierwelzijn heeft betrekking op de parameter 'lichaamsgewicht'. In de praktijk en conform de OECD testrichtlijnen wordt het criterium '10% afname in de toename van het lichaamsgewicht' gebruikt samen met andere factoren om de klinische conditie en het fysieke welzijn vast te stellen bij dieren. In een recente publicatie (van Berlo et al., 2022) wordt voorgesteld dit criterium te verwijderen uit OECD testrichtlijnen, behalve in het onderzoek naar carcinogene effecten waar dit vervangen zou moeten worden door het criterium '10% afname in het lichaamsgewicht'. Bij drachtige dieren, die juist in gewicht dienen aan te komen, kan een afname van 10% van het lichaamsgewicht als een significante welzijnsaantasting worden beschouwd (Lewis, R.W. at all. 2024; Arts et al., 2023)
- Het ECHA-advies over studies naar reproductietoxiciteit beschouwt alleen sterfte of ernstig ongerief in de ouderdieren als relevant aspect voor de selectie van doseringen: 'de hoogste dosering moet zo hoog mogelijk zijn zonder dood of ernstig ongerief te veroorzaken in de ouderlijke P0-generatie' (*The highest dose should be as high as possible without causing death or severe suffering inparental Po generation*) (ECHA 2022a). Het advies noemt expliciet dat deze effecten bij de foetussen of het nageslacht *niet* meewegen in het selecteren van de hoogste dosis. De reden hiervoor is dat de dosis zo hoog mogelijk gekozen moet worden om eventuele effecten op fertiliteit in de eerste generatie dieren te kunnen identificeren, effecten in het nageslacht mogen daarbij niet limiterend zijn. De welzijnsgevolgen van deze eis kunnen groot zijn. Geïnterviewde betrokkenen bij het proefdieronderzoek bevestigen dat er een toename is van het aantal dieren in het nageslacht dat een humaan eindpunt bereikt. Ook is er een toename van ernstig ongerief in het nageslacht. Casussen die als voorbeeld werden genoemd zijn scoliose in het nageslacht en hoge neonatale sterfte. Opvallende notie is dat foetale vormen van dieren alleen onderdeel zijn van de jaarlijkse Europese rapportage van aantallen dieren indien deze levend worden geboren, hoewel EU Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt wel van toepassing is op foetale vormen in het laatste derde deel van hun normale ontwikkeling (EC 2023).

Aanvullend vooronderzoek

- Ter ondersteuning van dosisbereikstudies in dieren zijn er innovatieve methoden in het vooronderzoek om een meer weloverwogen keuze van de doseringen te maken en onnodig ongerief te voorkomen. Resultaten van deze methoden kunnen soms zelfs gebruikt worden ter vervanging voor de dierproef. Een veel toegepaste benadering is read-across waarbij effecten van een stof voorspeld worden op basis van beschikbare informatie van stoffen met een verwante structuur. QSARs (Quantitative Structure Activity Relationship) zijn wiskundige modellen waarbij een kwantitatief verband gelegd wordt tussen de structuur van een stof en de toxiciteit. Bij geïnterviewden bestaat de indruk dat deze innovatieve methoden makkelijker worden geaccepteerd door ECHA als dit leidt tot identificatie van een gevaarlijke stof en in veel mindere mate als de conclusie is dat een stof niet gevaarlijk is. Wetenschappelijke publicaties vanuit bureau REACH zijn in lijn met deze gedachtegang (Heringa et al., 2020).
- Toxicokinetisch onderzoek geeft inzicht in hoe stoffen zich in het lichaam gedragen, bijvoorbeeld concentraties van de stof of zijn afbraakproducten in verschillende organen of weefsels van het lichaam, en geeft richting aan de selectie van doseringen in dosisbereikstudies. Dit onderzoek wordt in de regel gedaan voor geneesmiddelen om te komen tot de 'minimal toxic dose'. Daarbij is het uitgangspunt niet *zo hoog mogelijk* maar *zo min mogelijk* ongerief. In het onderzoek naar chemische stoffen is ECHA in principe ontvankelijk voor de toepassing van toxicokinetiek. In het richtsnoer over informatie-eisen en de beoordeling chemische veiligheid, gepubliceerd door ECHA, staat bijvoorbeeld: 'Informatie over de toxicokinetiek van een stof kan gebruikt worden voor het identificeren en optimaliseren van het onderzoekstype en -ontwerp, zoals de dosisinstellingen, of verdere testen zelfs overbodig maken' (ECHA 2011). ECHA constateert nu echter dat informatie over toxicokinetiek doorgaans niet wordt gegenereerd omdat het niet verplicht is onder de REACH verordening of van onvoldoende kwaliteit is.
  De ECHA-adviezen en ook bureau REACH sluiten de toepassing van toxicokinetisch onderzoek in de selectie van doseringen uit, ECHA met de notie dat '*de beschikbare toxicokinetische gegevens doorgaans onvoldoende zijn om conclusies te trekken over toxische dosisniveaus en daarom als leidraad onvoldoende zijn voor de selectie van dosisniveaus*'.
  De aanvullende argumentatie daarbij is, dat blootstellingscenario's geen rol mogen spelen in de dosisselectie omdat deze onvoorspelbaar zijn en niet op biologische parameters gebaseerd zijn (Heringa et al., 2020).

Met betrekking tot de wet- en regelgeving

Het onderzoek van het NCad heeft onder andere geresulteerd in het identificeren van een aantal tegenstrijdigheden tussen de ECHA-adviezen en bestaande richtlijnen. Ook zijn er ontwikkelingen in de wet- en regelgeving die de geïdentificeerde problemen rondom de aantasting van het dierenwelzijn kunnen verergeren.

- De ECHA-adviezen stellen dat de hoogst mogelijke dosering moet worden gekozen zonder dat er ernstig ongerief optreedt of het dier sterft. Implicatie is dat deze dosering zich bevindt op het grensvlak van ernstig ongerief of sterfte en dat dit grensvlak in de praktijk makkelijk zal worden overschreden. Daarmee is dit advies niet in lijn met OESO richtsnoer No.19 die klinische verschijnselen en humane eindpunten beschrijft en stelt: '*Er is sterk wetenschappelijk bewijs dat pijn en angst bij dieren voorkomen in situaties die vergelijkbaar zijn met die bij mensen*' en '*het onderzoek moet zodanig zijn opgezet dat de pijn, het ongemak of het lijden dat de dieren ervaren tot een minimum worden beperkt, in overeenstemming met de wetenschappelijke doelstelling van het onderzoek*'.
- De discussies over de hoogte van doseringen wordt nu met name gevoerd voor de gebieden reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit en sub-acuut en sub-chronische toxiciteit. Het onderwerp van 'onderdosering' is echter door ECHA geagendeerd als niet-specifiek voor deze eindpunten. Het is daarom denkbaar dat dit onderwerp ook actueel zal worden voor andere disciplines binnen de toxicologie. Het onderzoek waar de ECHA-adviezen betrekking op hebben vereist het grootste aandeel van het totaal aantal proefdieren dat voor de REACH-verordening wordt gebruikt. Een recent onderzoek (Knight J. et al. 2023) schat het aantal proefdieren dat tot nu toe is gebruikt op 2,9 miljoen dieren en verwacht op basis van tot dan toe ingediende testvoorstellen dat er in de nabije toekomst in ieder geval nog 1,9 miljoen dieren worden gebruikt. Naar verwachting zal het aantal proefdieronderzoeken voor het bepalen van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bovendien substantieel toenemen als gevolg van recente[13] en aankomende[14] wijzigingen van de REACH-verordening. Dit betekent dat er tevens een toename te verwachten is in het aantal proefdieren dat wordt gebruikt in dosisbereikstudies, en van het aantal dieren waarbij sprake is van een toename van het ongerief door de wijziging die de ECHA-adviezen geven in de criteria voor selectie van doseringen.

[13] In een recente wijziging van REACH-verordening (Verordening (EU) 2022/477 van de Commissie van maart 2022 tot wijziging van de bijlagen VI tot en met X bij Verordening (EG) nr. 1907/2006) worden de mogelijkheden om studies naar reproductietoxiciteit af te zien beperkt en de verplichting om deze studies uit te voeren verder uitgebreid.

[14] In de aankomende herziening van de REACH-verordening wordt de verplichting naar verwachting nog meer uitgebreid door de opname van hormoonverstoring als verplicht eindpunt om informatie over aan te leveren en een mogelijke uitbreiding van standaardinformatie-eisen voor stoffen die in een volume van 1-10 ton per jaar worden geproduceerd of geïmporteerd.

Geraadpleegde bronnen

Officiële publicaties

ECHA (2023). Evaluating results from 55 Extended one-generation Reproductive toxicity studies under REACH. Final Report of the EORGTS Review Project. March 2023. DOI: 10.2823/92503; ISBN: 978-92-9468-262-8. https://echa.europa.eu/mt/-/echa-reviews-extended-one-generation-reproductive-toxicity-studies-recommends-good-practices-1

ECHA, 2022a. Advice on dose-level selection for the conduct of reproductive toxicity studies (OECD TGs 414, 421/422 and 443) under REACH. https://echa.europa.eu/mt/-/new-advice-for-determining-dose-levels-in-toxicity-testing

ECHA, 2022b. Advice on dose-level selection for the conduct of sub-acute and sub-chronic assays under REACH. https://echa.europa.eu/mt/-/new-advice-for-determining-dose-levels-in-toxicity-testing

ECHA, 2016 Wegwijzer Het gebruik van alternatieven voor dierproeven om aan de informatie-eisen voor REACH registratie te voldoen. Versie 2.0 – juli 2016. https://echa.europa.eu/practical-guides

European Parliament, 2023. Classification, labelling and packaging of substances and mixtures, Briefing. EU Legislation in Process. 2023. https://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document/EPRS_BRI(2023)751425

European Commission, 2023. COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT, Summary Report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the Member States of the European Union and Norway in 2020. https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-8083-2023-INIT/en/pdf

ECHA, 2011. Richtsnoer voor informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid Deel B: Gevarenbeoordeling. https://echa.europa.eu/nl/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment

OESO Richtsnoer No. 19, 2000. 'Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation'. https://one.oecd.org/document/env/jm/mono(2000)7/en/pdf

OESO Richtsnoer No. 35, 2002. 'Guidance Notes for Analysis and Evaluation of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies. https://one.oecd.org/document/env/jm/mono(2002)19/en/pdf

OESO Richtsnoer No. 151, 2013. 'Guidance document supporting oecd test guideline 443 on the extended one-generation reproductive toxicity test'. https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO(2013)10/en/pdf

OECD Testrichtlijn No. 407, 2008. 'Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents'. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-407-repeated-dose-28-day-oral-toxicity-study-in-rodents_9789264070684-en

OECD Testrichtlijn No. 408, 2018. 'Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents'. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-408-repeated-dose-90-day-oral-toxicity-study-in-rodents_9789264070707-en

OECD Testrichtlijn No. 414, 2018. 'Prenatal Developmental Toxicity Study'. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-414-prenatal-development-toxicity-study_9789264070820-en

OECD Testrichtlijn No. 421, 2016. 'Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test'. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-421-reproduction-developmental-toxicity-screening-test_9789264264380-en

OECD Testrichtlijn No. 422, 2015. 'Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test'. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-422-combined-repeated-dose-toxicity-study-with-the-reproduction-developmental-toxicity-screening-test_9789264242715-en

OECD Testrichtlijn No. 443, 2018. 'Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study'. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en

Antea Group, 2023. Standpunten over de REACH-revisie Werkdocument met overzicht van overwegingen, argumenten en standpunten van diverse Nederlandse partijen. In opdracht van het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat. https://bureauklb.nl/stoffen-en-risicobeleid/56-reach

Literatuur

Arts et al., 2023. "Letter to the Editors regarding "10% body weight (gain) change as criterion for the maximum tolerated dose: A critical analysis"." Regulatory Toxicology and Pharmacology. Vol. 143:105440. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105440

Beekhuijzen et al., 2024 "Review of dose setting for the extended one-generation reproductive toxicity studies (OECD TG 443): Considerations on ECHA's dose level selection recommendations." Regulatory toxicology and pharmacology. vol. 151 105665. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105665

Berry et al., 2023. "Letter to the Editors regarding "10% body weight (gain) change as criterion for the maximum tolerated dose: A critical analysis"." Regulatory toxicology and pharmacology. Vol. 139:105362. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105362

Borgert, C J et al., 2021 "Principles of dose-setting in toxicology studies: the importance of kinetics for ensuring human safety." Archives of toxicology vol. 95,12: 3651-3664. https://doi.org/10.1007/s00204-021-03155-4

Cronin et al., 2023. "Exposure considerations in human safety assessment: Report from an EPAA Partners' Forum." Regulatory toxicology and pharmacology. vol. 144: 105483. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105483

Doe et al., 2021 "The codification of hazard and its impact on the hazard versus risk controversy." Archives of toxicology vol. 95,11: 3611-3621. https://doi.org/10.1007/s00204-021-03145-6

Hellsten K et al., 2023. "The importance of study design in investigating intrinsic developmental toxic properties of substances in new studies under the REACH and CLP Regulations in the European Union." Current Opinion in Toxicology, 34: 100402. https://doi.org/10.1016/j.cotox.2023.100402

Heringa et al., 2020 "Use of the kinetically-derived maximum dose concept in selection of top doses for toxicity studies hampers proper hazard assessment and risk management." Regulatory toxicology and pharmacology. vol. 114: 104659. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104659

Heringa et al., 2020. "Rebuttal to the letter to the editors regarding Heringa et al. (2020)." Regulatory toxicology and pharmacology. vol. 116:104730. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104730

Heringa et al., 2020 "Rebuttal to the letters to the editors by Terry et al. and Sewell et al. regarding." Regulatory toxicology and pharmacology. vol. 11: 104803. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104803

Karamertzanis et al., 2019. "The impact on classifications for carcinogenicity, mutagenicity, reproductive and specific target organ toxicity after repeated exposure in the first ten years of the REACH regulation." Regulatory toxicology and pharmacology. vol. 106:303-315. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.003

Knight et al., 2023 "4.2 million and counting... The animal toll for REACH systemic toxicity studies." ALTEX vol. 40,3: 389-407. https://doi.org/10.14573/altex.2303201

Lewis et al., 2024. "Considerations for the development of guidance on dose level selection for developmental and reproductive toxicity studies." Regulatory toxicology and pharmacology. vol. 148: 105585. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105585

Salverda and Arts, 2023 "'It is the dose that makes the poison' – a critical view on dose level setting in extended one generation reproductive toxicity (EOGRT) studies". TCDD Toxicologie, nummer 37 oktober 2023.

Schmeisser et al., 2023. New approach methodologies in human regulatory toxicology - Not if, but how and when! Environ Int. Aug;178:108082. https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108082

Sewell et al., 2020 "Use of the kinetically-derived maximum dose: Opportunities for delivering 3Rs benefits." Regulatory toxicology and pharmacology. vol. 116: 104734. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104734

Sewell F. et al., 2022. 'Recommendations on dose level selection for repeat dose toxicity studies.' Archives of Toxicology. 96; 1921-1934. https://doi.org/10.1007/s00204-022-03293-3

Smith and Perfetti, 2020 "Letter to the editors regarding Heringa et al. (2020)." Regulatory toxicology and pharmacology. vol. 116: 104722. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104722

Tan et al., 2021 "Opportunities and challenges related to saturation of toxicokinetic processes: Implications for risk assessment." Regulatory toxicology and pharmacology. vol. 127: 105070. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.105070

Terry et al., 2020. "Letter to the editor regarding Heringa et al. (2020) paper entitled "Use of the Kinetically-derived Maximum Dose concept in selection of top doses for toxicity studies hampers proper hazard assessment and risk management"." Regulatory toxicology and pharmacology. vol. 117: 104765. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104765

Van Berlo et al., 2022. '10% Body weight (gain) change as criterion for the maximum tolerated dose: A critical analysis.' Regulatory Toxicology and Pharmacology, 139: 105366. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105235

Van Berlo et al., 2023 "Rebuttal to the letter to the editors regarding Van Berlo et al. (2022) paper titled "10% Body weight (gain) change as criterion for the maximum tolerated dose: A critical analysis"." Regulatory toxicology and pharmacology, 143: 105448. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105448

Van Berlo et al., 2023 "Rebuttal to the letter to the editors regarding Van Berlo et al. (2022) paper titled "10% body weight (gain) change as criterion for the maximum tolerated dose: A critical analysis"." Regulatory toxicology and pharmacology, 139: 105366. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105366

Woutersen M et al. (2020). Regulating human safety: How dose selection in toxicity studies impacts human health hazard assessment and subsequent risk management options. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 114: 104660. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104660

Geraadpleegde websites

De volgende websites zijn geraadpleegd in de periode van januari 2024 tot en met april 2024.

https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/chemicals/registering-chemicals-reach/index_en.htm

https://echa.europa.eu/nl/legislation

https://chemischestoffengoedgeregeld.nl/

https://ecer.minbuza.nl/ecer/dossiers/klimaat-en-milieu/chemische-stoffen

Bijlage 1 Geraadpleegde experts

Het NCad maakt bij het opstellen van haar adviezen dankbaar gebruik van experts uit binnen- en buitenland. Ook worden belanghebbenden en ketenpartners geconsulteerd. De geraadpleegde experts zijn geen co-auteurs van dit NCad-advies en kunnen op bepaalde punten een mening hebben die afwijkt van hetgeen het NCad in dit advies presenteert. Dit advies is tot stand gekomen met een consultatie van de volgende experts en organisaties:

Prof. dr. Aldert Piersma (voormalig RIVM, Universiteit Utrecht)
Dr. Manon Beekhuijzen (Charles River)
Drs. Steffi Vermeulen-Bressers (Charles River)
Dr. Jan-Willem van der Laan (voormalig CBG)
Dr. ing. Peter van Meer (CBG)
Dr. Peter Theunissen (CBG)
Em. Prof. Ruud Woutersen (voormalig TNO, EFSA)
Dr. Ine Waalkens-Berendsen (voormalig TNO, EFSA)
Dr. Ingo Bichlmaier (ECHA)
Dr. Hugues Kenigswald (ECHA)
Em. Prof. dr. Peter Boogaard (Wageningen University & Research)
Dr. Betty Hakkert (bureau REACH)

Bijlage 2 Wettelijke kaders en richtlijnen

REACH Verordening (EG) nr. 1907/2006. REACH staat voor Registratie, Evaluatie, Autorisatie en restrictie van Chemische stoffen en heeft als doel om mens en milieu te beschermen tegen onbedoelde effecten van chemicaliën. REACH stelt standaard-informatie-eisen die afhankelijk zijn van het productie- of importvolume. Dit is de informatie die minimaal vereist is om aan de registratieverplichting te voldoen en omvat een breed pakket aan studies gerelateerd aan het productie- of importvolume van de stof, de route van de verwachte blootstelling en aan vormen van intrinsieke gevaareigenschappen als genotoxiciteit of schade aan de ongeboren vrucht. REACH schrijft voor dat registranten (fabrikanten of importeurs) verantwoordelijk zijn voor het genereren en beoordelen van informatie over intrinsieke gevaareigenschappen van stoffen. Een groot deel van deze informatie wordt verkregen met behulp van proefdieronderzoek. ECHA heeft een coördinerende en uitvoerende taak binnen de REACH-verordening. Onderzoek dat wordt uitgevoerd conform de REACH-verordeningis een belangrijke bron van informatie voor CLP.

CLP-Verordening (EG) nr. 1272/2008. CLP staat voor Classification, Labelling and Packaging (Classificatie, Etikettering en Verpakking) en heeft als doel een hoog niveau van bescherming van de gezondheid en het milieu te waarborgen door duidelijke communicatie van potentiële gevaren van chemische stoffen door middel van gestandaardiseerde etikettering en verpakking. Daarmee wordt de gevareninde-ling kenbaar gemaakt aan gebruikers zodat risico-beheersende maatregelen kunnen worden genomen. Als de relevante informatie over gevaareigenschappen van een stof voldoet aan de indelingscriteria in CLP worden de betreffende gevarenklasse (soort gevaar) en gevarencategorie (ernst van het gevaar) toegekend.

OESO testrichtlijnen. Nieuwe proefdierstudies moeten worden uitgevoerd conform de principes van goede laboratoriumpraktijken (GLP) en volgens voor regelgeving aanvaardbare testrichtlijnen zoals de OESO (Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling) richtlijnen. De voorschriften van de OESO zijn leidend in een groot deel van de wereld, inclusief de Europese Unie (EU).

Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad. Al het wetenschap-pelijk proefdieronderzoek moet worden uitgevoerd in overeenstemming met Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappe-lijke doeleinden worden gebruikt. De richtlijn schrijft voor dat testprocedures ontworpen moeten worden om elke vorm van pijn, lijden, angst en blijvende schade die dieren kunnen ondervinden, te voorkomen of tot een minimum te beperken. Als dit niet voorkomen kan worden dient een schade-batenanalyse te worden gedaan.

Bijlage 3 Standaardinformatie-eisen over toxiciteit

Informatievereisten 1 tot 10 ton per jaar

Eindpunten – *in vitro* onderzoek	Eindpunten – gewervelde dieren
In vitro huidirritatie/-corrosie	Acute toxiciteit: oraal
In vitro oogirritatie	
Huidsensibilisering	
In vitro genmutatie bij bacteriën	

Additionele informatievereisten 10 tot 100 ton per jaar

Eindpunten – *in vitro* onderzoek	Eindpunten – gewervelde dieren
	In vivo huidirritatie (indien u uw stof niet kunt indelen op basis van de *in vitro* resultaten.)
	In vivo oogirritatie (indien u uw stof niet kunt indelen op basis van de *in vitro* resultaten.)
	Testvoorstel voor *in vivo* genotoxiciteit (indien een van de *in vitro* tests positief is)
	Acute toxiciteit: inademing
	Toxiciteit bij herhaalde toediening op korte termijn (28 dagen)
	Screening op giftigheid voor de voortplanting/ ontwikkelingstoxiciteit*

** test waar de ECHA-adviezen betrekking op hebben*

Additionele informatievereisten 100 tot 1000 ton per jaar

Eindpunten – *in vitro* onderzoek	Eindpunten – gewervelde dieren
	Subchronische toxiciteit (90 dagen) *
	Prenatale ontwikkelingstoxiciteit bij een van de soorten*
	Uitgebreid onderzoek naar de giftigheid voor de voortplanting met één generatie (indien getriggerd) *

** test waar de ECHA-adviezen betrekking op hebben*

Additionele informatievereisten 10 tot 100 ton per jaar

Eindpunten – *in vitro* onderzoek	Eindpunten – gewervelde dieren
	Toxiciteit herhaalde dosis op lange termijn (≥ 12 maanden) indien getriggerd*
	Ontwikkelingstoxiciteit bij een tweede soort*
	Uitgebreid onderzoek naar de giftigheid voor de voortplanting met één generatie*
	Carcinogeniciteit indien getriggerd

** test waar de ECHA-adviezen betrekking op hebben*

Contactgegevens
Nationaal Comité advies dierproevenbeleid
Postbus 93118 | 2595 AL Den Haag
Mail: ncad@rvo.nl | website: ncadierproevenbeleid.nl

Juli 2024