

Inventaris Wob-verzoek W21-03									
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	Aanvraagdossier xxxx	reeds openb aar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	AVDxxxx aanvraagformulier 4 aug 2017				x		x	x	
2	Projectvoorstel				x	x		x	
4	Bijlage 1				x			x	
5	Bijlage 2				x			x	
6	Bijlage 3				x			x	
7	Bijlage 4				x	x		x	
8	Bijlage tabel diersoort en ongerief				x			x	
9	NTS	x							
10	8 sep 2017 CCD- verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x	
11	Reactie verzoek aanvulling aanvraag				x			x	
12	25 maart 2016 aanvraag onthefing Bijlage reactie 2A				x		x	x	
13	25 april 2016 verklaring van geen bezwaar Bijlage reactie 2B				x			x	
14	3 aug 2017 DEC-advies				x			x	
15	Vragen van DEC aan aanvrager				x		x	x	
16	29 sep 2017 Aanvullend DEC-advies				x			x	
17	29 sep 2017 E- mailwisseling vragen aan DEC				x		x	x	
18	2 okt 2017 E- mailwisseling kennismaking aanvrager				x		x	x	
19	3 okt 2017 E- mailwisseling vragen van en aan DEC				x		x	x	
20	5 okt 2017 E- mailwisseling kennismaking aanvrager				x		x	x	
21	30 okt 2017 Verzoek aanvullende informatie en reactie aanvrager				x		x	x	
22	30 okt 2017 Verzoek aanvullende informatie en reactie				x		x	x	
23	15 okt 2017 E- mailwisseling kennismaking aanvrager				x		x	x	

24	19 okt 2017 E-mailwisseling samenvatting besproken bij kennismaking				x		x	x	
25	30 okt 2017 E-mailwisseling NTS				x		x	x	
26	30 okt 2017 E-mailwisseling NTS en reactie				x		x	x	
27	Beslissing aanvraag 1 nov 2017				x		x	x	
28	1 nov 2017 bevestiging ontvangst beschikking				x		x	x	
29	2 nov 2017 E-mailwisseling communicatielijn				x		x	x	
30	8 nov 2017 Vraag overjaaroorgang lopende studie				x		x	x	
31	15 nov 2017 Reactie vraag overjaaroorgang lopende studie				x		x	x	
32	16 nov 2017 Terugkoppeling aan DEC				x		x	x	
33	24 nov 2017 E-mailwisseling communicatielijn na publicatie NTS				x		x	x	
34	9 mei 2019 Herinnering terugkoppeling				x		x	x	
35	16 mei 2019 Terugkoppeling jaar 2018				x		x	x	
36	Bijlage terugkoppeling jaar 2019				x	x		x	
37	9 april 2020 Terugkoppeling jaar 2019				x		x	x	
38	Bijlage terugkoppeling jaar 2020				x			x	
39	15 april 2021 Terugkoppeling jaar 2020				x		x	x	
40	3 juni 2021 reactie CCD nav Terugkoppeling jaar 2020				x		x	x	



08 AUG. 2017

### Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl) of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

#### 1 Gegevens aanvrager

1.1 Heeft u een deelnemernummer van de NVWA?  
*Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.*

Ja > Vul uw deelnemernummer in 102g  
 Nees > U kunt geen aanvraag doen

---

1.2 Vul de gegevens in van de Instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam Instelling of organisatie 102g

Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde 102g

KvK-nummer 102g 102g

1.3 Vul de gegevens van het postadres in.  
*Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.*

Straat en huisnummer 102g

Postbus 102g

Postcode en plaats 102g

IBAN 102g

Tenaamstelling van het rekeningnummer 102g

1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters 102g  Dhr.  Mw.

Functie 102g

Afdeling 102g

Telefoonnummer 102g

E-mailadres 102g

1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters  Dhr.  Mw.

Functie

Afdeling

Telefoonnummer

E-mailadres

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- (Titel) Naam en voorletters  Dhr.  Mw.
- Functie
- Afdeling
- Telefoonnummer
- E-mailadres
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging* mee met deze aanvraag
- Nee

## 2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
- Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

## 3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 1 - 10 - 2017
- Einddatum 30 - 9 - 2022
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods.
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- 10.2.g
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC 10.2.g
- Postadres 10.2.g
- E-mailadres 10.2.g

## 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?  Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1684,-- Lege  
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.  
*Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*  
 Via een eenmalige incasso  
 Na ontvangst van de factuur

## 5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
- 

## 6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie  
 Dierproeven  
 Postbus 20401  
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegeven de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam 10.2.e

Functie 10.2.e

Plaats 10.2.g

Datum 4 - 8 - 2017

Handtekening

10.2.e

**10.2.g**

Aan: Centrale Commissie Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK  
Den Haag

Datum: 7 augustus 2017

Geachte heer/mevrouw,

Bijgesloten vindt u de "Aanvraag Projectvergunning Dierproeven" voorzien van originele handtekening en behorende bij de op 4 augustus 2017 digitaal bij de CCD ingeleverde documenten t.b.v. de Projectvergunningsaanvraag **10.2.g**

Wij zien gaarne uw ontvangstbevestiging tegemoet en zien uit naar het oordeel van de CCD.

Met vriendelijke groet,

**10.2.e**

10.2.e			10.2.g
10.2.e			
10.2.e	10.2.g		
10.2.g			
10.2.e	10.2.g	10.2.e	10.2.g
	10.2.g		



## Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal for animal procedures.
- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed.
- For more information on the project proposal, see our website ([www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

### 1 General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.

██████████

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

██████████

1.3 Provide the title of the project.

In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods.

### 2 Categories

2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.

Basic research

Translational or applied research

Regulatory use or routine production

Research into environmental protection in the interest of human or

Research aimed at preserving the species subjected to procedures

Higher education or training

Forensic enquiries

Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

### 3 General description of the project

#### 3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

**Introduction:**

To ensure the safety of humans, animals and the environment after exposure to industrial chemicals, pharmaceuticals, plant protection products, biocides, implantable medical devices, vaccines and food/feed (further referred to as 'substances'), national and international legislation requires (inter-)national authorities to assess information on safe manufacture and use of substances. National and international legal and scientific bodies / committees determine which information is needed to declare a product as being 'safe' or with a known acceptable risk. Most of this information is obtained via mandatory in-vivo safety assessment studies (further in this project referred to as 'toxicological studies') when no authority-approved in-vitro or ex-vivo alternative testing methods are available.

For pharmacological substances and vaccines, prior to the registration of product, data from pharmacokinetics and in-vivo ADME (absorption, distribution, metabolism and excretion) studies will be required for further development of the compound.

The in-vivo studies in this project comply to the following requirements:

- Legal requirements for animal toxicological research as described in (inter-)national Laws and Regulations;
- Technical Guidelines to define a framework in which the technical, scientific and quality standards are guaranteed and secured for in vivo testing.

**Background:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] staff members) specializes in safety research for new and existing drugs, chemical substances and agrochemical products. Clients are pharmaceutical, chemical and agro-chemical companies worldwide. [REDACTED] is both GLP (Good Laboratory Practice) and AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) certified.

[REDACTED] scientists have a broad experience in different aspects of the pharmaceutical and chemical development processes and are therefore able to provide clients with expert advice on the studies required and the design, execution and interpretation of such studies. They are also able to provide expert advice at key decision points of drug discovery and development, and chemical registration processes.

Clients require toxicological studies in order to ensure safety, and in case of pharmaceuticals / vaccines, to ensure efficacy as well. The information derived from these experiments are used to [REDACTED] candidates from further development, to remove [REDACTED] from the market (e.g. substances currently in use by patients or public), or from the environment where based on toxicological data, these substances have to be considered to pose an unacceptable risk by the relevant authorities.

The in-vivo studies in this project are part of human, animal and/or environmental safety research programs. This research is required by several national and international authorities such as the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration, for substances and products intended for medical, veterinary or other use as consumption. These studies facilitate regulatory decisions, since the data generated are used to support risk assessment and the development programs of substances.

National and international guidelines are permanently subject to changes and [REDACTED] assures to make use of the most recently updated guidelines. An extensive list of applicable guidelines for toxicological studies with laboratory animals, covering studies being performed at [REDACTED] are available on the following websites:

- **ICH** (International Conference of Harmonisation);
- **OECD** (Organisation for Economic Co-operation and Development);
- **EC** (European Commission);
- **EMA** (European Medicines Agency);
- **FDA** (Food and Drug Administration);



- **EPA** (United States Environmental Protection Agency);
- **WHO** (World Health Organisation);
- Technical Guidelines as referred to in Appendices 1-4;
- and others.

The relevant (technical) guideline is dependent on the expected route of exposure of the substance to humans / animals / environment, the intended use of the substance (e.g. human pharmaceuticals, veterinary pharmaceuticals, (agro)chemicals, biocides, food ingredients, etc.) and on the above listed legislation. For an in depth understanding, it should be noted that not all guidelines are fixed, in particular, pharmaceutical guidelines provide the possibility to design the study to a specific information request, to specific substance-related properties and to the development phase of the substance. The results of the studies will be included in the dossier which will be evaluated for market registration by the regulatory authorities, for instance for pharmaceuticals in the Common Technical Document (CTD) for FDA authorization, or in the IUCLID (International Uniform Chemical Information Database) dossier for notification of chemicals under the European Chemical Agency (ECHA).

### 3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
- If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?

The objective of this project is to authorize rodent and non-rodent (excluding non-human primates) studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of substances, and to assess information on substances during manufacture and use.

When studies are requested in order to meet regulatory requirements, they will be performed in compliance with relevant national and international legislation. The guidance given in the various guidelines is followed in the design of safety evaluation programs and in the design of studies. The technical implementation of these studies are described in the test guidelines. The applicable test guideline depends on the exposure, the intended use of the substance and applicable legislation. The respective test guideline(s) will be listed in the study plan (protocol) of each study.

The program of work defined under this project proposal may take place early in the discovery stage (i.e. pre-clinical candidate selection and refinement), in later stages of development of substances (i.e. pharmacokinetic profiling for dose selection in advance of pivotal safety studies, clinical trials, or kinetic analysis to refine environmental residue models and acceptable intake levels), or for dose level selection purposes, and may therefore start at any point in the development process. Studies are performed to either directly meet the requirements of various regulatory authorities worldwide or as part of a robust supporting strategy used to evaluate research strategies.

In summary, studies under this project proposal will contribute to safe exposure of humans, animals and the environment to a wide range of substances (e.g. chemicals, biocides, plant production products, pharmaceuticals, vaccines, medical products, foods/feeds).

### 3.3 Relevance

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

The principal benefit of the project is the provision of data to facilitate development and/or regulatory decisions on, for example, clinical trial approval or marketing authorization for substances to which humans, animals and or the environment are/will be exposed. The in vivo studies requested in this project application are 'relevant contributions to safe products' and will support, based on observed toxicity levels, any regulatory and corporate decisions related to market approval and the safe use of the product in society.

The data generated are used to support risk assessment and to continue to facilitate the development of substances, thereby contributing to their safe use. The information derived from these studies may be used to preclude unsuitable candidates from development, to remove unsuitable existing compounds from the market or to prevent unsuitable substances from entering the market once they have been shown to pose an unacceptable risk. The information may also be used to replace existing hazardous substances on the market by less hazardous ones. For these purposes, the use of toxicological information from animal testing is considered socially relevant.

For pharmaceuticals, this ultimately contributes to safe products and innovations, which improve the health and quality of the life of humans and/or animals. For industrial and household chemicals and food/feed (ingredients, additives, etc.), it may inform on their safe handling, transport, use and consumption. For crop protection products, this translates to better targeted products that can safeguard and improve the yields of our food supply or reduce any potential negative impact upon ecosystems and the environment (i.e. including humans and animals). Further, (historical) data may be used as a reference in setting-up alternatives for animal testing.

### **3.4 Research strategy**

#### **3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).**

General strategy to design the study plan:

Before a study is initiated, the 'legal/regulatory need' of the in vivo animal study is evaluated. This will be done at an early stage, preferably during initial contact with the client. The applicability of guidelines, alternative(s) for animal testing and status of the substance (e.g. development or registration phase) and other specific information will be provided by the client. In Section 3.4.2, an overview of the (fifteen) items to be reviewed will be presented in order to assess the 'legal/regulatory need' of the in vivo animal study.

For each individual study, the design and experimental work plan is documented in a study plan. This is authorized by the Study Director (SD) with respect to the scientific objectives, project compliance and the 3Rs before scientific procedures commence, and is reviewed by the Animal Welfare Body (AWB). All known test substance characteristics (shared by the sponsor) and available background information (from sponsor and public available literature) will be taken into account in the design of the study. Based on the available information and applicable guideline, the most appropriate study design and end-points will be determined.

Studies are designed to obtain a maximum amount of data from the smallest number of animals. In general, the number of animals used for each study is considered to be the minimum needed to meet the aim of the study. In general, only one test substance will be tested under one study plan. However, certain study designs or test substances require a multiple number/combination of test substances, vehicles or routes of administration. If possible, identical studies with different test substances are combined to reduce the number of control groups, thus reducing the number of animals used. Certain study designs or test substances require (guideline driven) inclusion of a positive control group, and/or negative control group and/or reference test substance group.

The AWB will be involved in the review of the study plan before the start of the study. The research strategy to be followed will depend on the purpose for use of the substance, and the applicable guidelines.

The selection of the animal species will be determined (inter alia) by:

- Applicable directive(s) / guidelines;
- Intended use of the substance;
- Animal species used in (other) toxicity/safety studies;
- Pharmacodynamic characteristics of the substance;
- In vitro metabolism data of the substance;
- Characteristics of vaccine/medical device.

Need for the study -according the guideline as mentioned in the appendices- will guide to species, number and sex:

Choice of species: In case of the use of genetically modified animals, this requirement should be justified. If multiple rodent/non-rodent species are considered appropriate for the aim of the study, the choice of species will be discussed with the AWB.

Number of animals: In general, the total number of animals used per study is based on the recommendations made in the applicable guidelines, and amongst authorities where commonly accepted group sizes are listed as the "default" number of animals required (for more detailed information, see Appendices 1-4 (Type of Animal Procedures)). Based on the numbers of animals used at [REDACTED] over the last couple of years, and the anticipated study requests for the coming 5 years, the estimated total number of animals to be used at [REDACTED] (over the 5-year projected period) is given in the table on the next page.

Further, test substance characteristics and available toxicological information will guide to route and dosing. This information will be described in the study plan.

Estimated maximum number of animals over the 5-year projected period	
Mouse	22500
Rat	190000
Hamster	200
Guinea pig	1600
Rabbit	22250
Dog	2600
Cat	750
Minipig	1200
Clawed frog	2750
Fish	22000

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

Prior to the start of the in vivo study the following (15) items will be evaluated:

- 1) **Substance identity:** a unique identifier (e.g. [REDACTED] structural formula) for the chemical or biological identity of the test substance is determined at this stage. Physico- and chemical properties may be collected.
- 2) **Intended use of the substance:** co-determines the applicable legislation.
- 3) **Most relevant route of exposure:** of human exposure is generally also used in animal testing. If justified, another less relevant route of exposure may be chosen, e.g. based on technical feasibility / practicality of the testing. In such case, it will be ensured that the study remains valid for its intended use. Sometimes multiple routes of exposure are relevant.
- 4) **Applicable jurisdiction(s):** in most cases the jurisdiction of the European Union, USA and / or Japan will apply. However, other jurisdictions are not considered exempt. Moreover, multiple jurisdictions may apply for the same information requirements. At this stage, the applicable jurisdiction will be determined, most often in consultation with the customer who is requesting the research.
- 5) **Applicable legislation(s):** in most cases the legislation of the European Union, USA and / or Japan will apply. However, no legislation of other countries are considered exempt. At this stage, a general distinction between chemical, pharmaceutical and food/feed legislation is made. The applicable legislation will be determined, most often in consultation with the client who is requesting the research. Updates/changes of these legislations will be regularly checked and implemented.
- 6) **Yearly production or import tonnage:** for chemicals, in the framework of REACH, the yearly production or import tonnage of a substance determines the legal information requirements, including those of toxicology.
- 7) **Stage of product development:** different stages of product development may require different legal information requirements.

- 8) **Legally required study type(s):** different legislation may require different study types or study durations for the same legal information requirement. The type of study or study package is selected from one or more of non-animal (not in this project) and 'animal testing procedures' as described in the Appendices 1-4.
- 9) **Availability of other toxicological or pharmacological information:** additional information can be used to help drafting an optimal study design and may preclude - exact- duplication of studies.
- 10) **Availability of alternatives to animal testing:** for those parts of the regulatory-driven toxicity studies, where authority approved alternatives are available and accepted by the appropriate jurisdiction (e.g., in vitro skin absorption test), these will be used. However, for the vast majority of the regulatory-driven toxicity studies, no authority approved alternatives are available as alternatives for animal testing.
- 11) **Applicable Technical Guideline(s):** by following the applicable Testing Guidelines (TG; e.g., OECD, OPPTS), the required tests are detailed into the standard study design. Each ultimate study design will be an interpretation of the TG and may vary with respect to animal number and use, also depending on the applicability of points 12-15 raised below. Updates in the TG will be checked regularly, implemented and referred to in the study plan.
- 12) **Applicability [REDACTED]:** Sometimes study designs are limited to only a part of the Technical Guideline, for example, when specific research into [REDACTED] toxicity or mechanisms of toxicity is required. Usually these studies are supplementary to existing toxicity information, but are critical for the registration dossier.
- 13) **Laboratory animal species/strain:** The most relevant or most informative animal species are to be selected. Rodents (including genetically modified rodents) or non-rodents may be required. For example, for general toxicity studies, rodents (rat or mice) may be selected. The choice may depend, e.g. on the preference for the species used in previous testing (comparability of the studies), species-specific properties (e.g. [REDACTED] in one [REDACTED], warranting the toxicity testing in the same species). The species -sometimes multiple- is guideline driven for industrial chemicals and pharmaceuticals.
- 14) **Possibility of [REDACTED] studies:** whether (parts of) studies can be [REDACTED] without compromising the scientific validity (e.g. combining in vivo genotoxicity testing with general toxicity testing).
- 15) **Necessity of [REDACTED] /additional studies/groups:** The necessity of [REDACTED] studies (e.g. [REDACTED] studies), additional studies (e.g. [REDACTED] studies) or additional groups (e.g. in case of [REDACTED]ve studies using [REDACTED] substances, [REDACTED] control groups or in case of [REDACTED] p dose-effect relationships) is being established.

This project consists of four components as summarized below. A more detailed description is given in Appendices 1-4.

- Appendix 1: General Toxicology
- Appendix 2: Developmental and Reproductive Toxicology
- Appendix 3: ADME (Absorption Distribution Metabolism Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)
- Appendix 4: Ecotoxicology

Appendix 1 - General Toxicology: The study procedures are performed to determine toxicity of a test substance in a specific animal species, which provide part of a rational basis for toxicological risk assessment in man and animals. Results of studies are used to develop safety guidelines to reduce exposure risks for different populations. A wide spectrum of toxicology studies can be differentiated ranging from [REDACTED] studies in e.g. rats, mice, rabbits, dogs, using various routes of administration (e.g. oral gavage, (intra)dermal, inhalation).

Appendix 2 - Developmental and Reproductive Toxicology (DART): The study procedures are performed to determine developmental and/or reproductive toxicity of a test substance in a specific

animal species, which provide part of a rational basis for toxicological risk assessment in man. Results of DART studies are used to develop safety guidelines to reduce exposure risks for different populations, including pregnant women, infants and young children. Generally, DART studies can be divided into two types, which can sometimes be combined: 1) Developmental toxicity focuses on pre-natal development of the embryo or fetus. Toxicity may manifest as death of the embryo or fetus, abnormal development or birth defects or retardation of normal growth patterns and 2) Reproductive toxicity looks at all aspects of fertility. This includes the reproductive cycle, sexual behavior, gamete (sperm or egg) production and transport, fertility (including sperm quality and quantity), pregnancy outcomes, gestation, birth, lactation and maternal behavior. These studies also examine postnatal survival, growth and development of offspring. Some studies look at multiple generations to detect heritable effects.

Appendix 3 - ADME (Absorption Distribution Metabolism Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics): ADME / DMPK studies are conducted to obtain adequate information on absorption, distribution, biotransformation (i.e. metabolism) and excretion of test substances, to relate concentration (or dose) and time course to the observed toxicity and to aid in understanding mechanism of toxicity. [REDACTED]

[REDACTED] Basic kinetic parameters determined in these studies will also provide information on the potential for accumulation of the test substance in tissues and/or organs and the potential of biotransformation following exposure to the test substance. Together with data from toxicity studies, these kinetic data provide a rational basis for risk assessment in man and animals. In addition, pharmacokinetic studies will provide data to evaluate the research program by supporting: candidate selection (whether or not a candidate should be developed); selection of formulations; treatment regimens, dose levels and/or routes of administration.

Appendix 4 - Ecotoxicology: The study procedures are performed to determine the toxicity of a test substance in a specific animal species (fish or frog), which provide part of a rational basis for environmental risk assessment. Ecotoxicology testing focusses on the three trophic levels in the food chain, being algae, daphnia and fish. Effects of test substances on either of these species will affect the environment. It is of high importance to know the toxicity of a test substance before and during production, transportation and use, to prevent, where possible, any unwanted effects on the environment.

### 3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points.

Laws, regulations and guidelines are the main driver of the steps/milestones in a study or package of studies. In general, the first step consists of a small study of short duration and a limited number of animals. This will provide essential information on doses for subsequent studies, potential adverse effects and/or intrinsic hazards with the test item. Based on the outcome, further studies of longer duration [REDACTED] are initiated. With each step, more test substance-related knowledge is obtained and applied (e.g. for dose level selection) in the next guideline driven study. For example, for pharmaceutical substances, following the selection of a clinical drug candidate, a number of preclinical Investigational New Drug (IND)-enabling studies are conducted.

#### Process and content of a study:

Each study is managed by a Study Director, an experienced and competent (according the Law on Animal Experimentation (WoD)) scientist responsible for the overall design and conduct of the study, who works closely together with the client, contributing scientists and (bio)technicians. In the case of in-vivo studies, the AWB and the Designated Veterinarian (further referred as 'Veterinarian') are consulted on questions regarding animal welfare and health. For the more complex studies (often pharma related) a 'pre-study briefing' is performed with the involved staff by the SD to ensure awareness/understanding of the study objectives and design by the animal staff. Specific attention will be paid to possible adverse effects of the substance, minimizing the severity, and being in-line with achieving study objectives.

In general, each in-vivo study is divided in different phases (details per type of study are included in the Appendices):

- An acclimation phase: animals will be habituated to their environment, which promotes both animal welfare and reproducible experimental results.
- A pretest phase: (most commonly included in non-rodent studies) administration of the substance and comparison of data with baseline details to refine the experimental set-up of the treatment phase.
- Treatment phase: substances and, if needed, [REDACTED] substances (or [REDACTED]) are administered by scientifically relevant routes, followed by measurements, and/or collection of body fluids, excreta and/or organs/tissues for subsequent analysis.
- Recovery phase: to assess the reversibility of observed effects.

Further, for all phases, substances can be administered by varying routes, with frequency and duration varying from a single dose to repeated dosing for several weeks depending on study objectives. The most commonly used frequency is once daily, but it may range from once every selected period (e.g. once every two weeks) to multiple times per day. Duration of treatment ranges from one day up to 2 years. The route and frequency will be detailed in the study plan. Treatment in fasted or fed animals is possible depending on substance characteristics. During the pretest, treatment and/or recovery phase, besides the above mentioned administration of substances, sampling of fluids, surgical procedures such as the implantation of a catheter and measurements including ECG may be conducted. All treatment specifications and justifications will be documented in the study plan and will be subject to review of the Animal Welfare Body according to Wod art 10.1.3.

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	General Toxicology
2	Developmental and Reproductive Toxicology
3	ADME (Absorption Distribution Metabolism Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)
4	Ecotoxicology
5	
6	
7	
8	
9	
10	



## Appendix

### Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website ([www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

#### 1 General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.

[REDACTED]

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

0020

1.3 List the serial number and type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	General Toxicology

*Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.*

#### 2 Description of animal procedures

##### A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

The study procedures are performed to determine the toxicity ('primary outcome parameter') of a test substance in a specific animal species, being part of a rational basis for toxicological risk assessment in man and occasionally in animals. Each general toxicology study consists of an acclimation phase and treatment phase. During acclimation phase, animals will be habituated to their environment which promotes both animal welfare and reproducible experimental results.

The treatment phase might be preceded by a pretest phase and followed by a recovery phase. A pretest period can be used to refine the experimental set-up if needed and allows treatment data being compared with baseline data. In the treatment phase test substances are administered by relevant routes, followed by specific observation of the animals and collection of body fluids, excreta and/or organs/tissues for subsequent analysis. Reversibility of effects can be assessed during a recovery phase. The study design depends on the applicable guideline used as specified in the project proposal.

**Table 1: Study types included in this appendix are:**

Study type	Goal
Condition finding	Optimizing study
Dose range finding and maximum tolerated dose	Determine the maximum tolerated dose and dose levels for repeated dose studies
(extended) Single dose	Determine toxicity after a single dose
Repeated dose (up to approx. 2 years)	Determine toxicity after multiple dosing

Prior to the start of a study the need for in vivo testing will be evaluated. As described in the project proposal, the 15-items checklist will be used to make this assessment.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Guidelines and Technical Documents e.g. from the ICH (International Conference of Harmonisation) and OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) provide guidance on animal species selection, dose level selection, frequency of dosing, and duration of treatment. During pretest, treatment and/or recovery phase the following type of animal procedures may be conducted:

- *Administration:* to achieve the study objectives animals may be sham dosed or receive vehicle, placebo or other appropriate substances in the pretest period. In the treatment period, co-administration of test-substances (e.g. to study anticipated combination treatments) or adjunctive administration of 'challenge substances' (adjuvants or positive control compounds for e.g. assessment of organ function or immunology) are possible as well.

Substances will be administered by several routes, including but not limited to: oral (gavage, capsule, dietary) / by inhalation (nose only) / dermal (topical) / intra-intestinal via implanted cannula / buccal (oromucosal) / ocular / intranasal / intratracheal / rectal / vaginal / (amongst others), and by injection (intramuscular, intravenous, intra-arterial, perivenous, subcutaneous, intraperitoneal, intradermal) / infusion (intravenous, intra-arterial).

The most relevant route of exposure, in humans or in animals, is in most cases also the route of administration in the animal study. If justified, another administration route may be chosen; in that case it will be ensured that the project data remain valid for its intended use. In some cases, multiple administration routes are relevant (for instance, to compare with the intended parenteral human route of exposure). Unless otherwise specified, the administration of substances and the sampling procedures will be applied such that the severity will no more be than transient mild and that no lasting harm occurs.

Frequency of administration may vary from a single to repeated dose depending on study objectives. The most commonly used frequency is once daily, but it may range from once every selected period (e.g. once every two weeks) to multiple times per day. The frequency is based upon available literature, expected dosing regime in humans, experience, animal welfare considerations and advice of the AWB.

The duration of treatment is driven by applicable guidance documents. For pharmaceuticals, the duration of repeated dose toxicity studies depends on the duration of the proposed therapeutic use in humans or animals; for industrial chemicals, -amongst others- it depends upon the tonnage of production and/or import.

- *Clinical observation:* clinical signs will be determined at least once daily to assess the health condition of the animal. A functional observational battery like ECG, ophthalmoscopy or (modified) Irwin might be performed. These methods are being applied according to guidelines. Frequency of observations may be increased in case severity is increasing from mild to moderate.

- *Blood sampling:* blood may be sampled on one or more occasions (under anesthesia if applicable) using peripheral / superficial vessels, major blood vessels / an implanted cannula / cardiac puncture (procedure under terminal anesthesia). The purpose for blood collection is mostly to assess clinical pathology and to derive toxicokinetic parameters. The amount of blood collected will remain within the internationally accepted limits, according to animal ethical standard procedures and approved by the AWB.

- *Body fluids or excreta sampling:* may be performed at any time, as follows: excreta (faeces), urine by catheter, or voluntary using metabolism cages, gut lumen contents, expired air using a face mask, cerebrospinal fluid, tear fluid, vaginal smears or swabs, bronchoalveolar lavage fluid.



- *Confinement and restraint*: one or more of the following methods may be used: manual restraint, anti-interference collar or bag, application (followed by removal) of an occlusive/semi-occlusive dressing, fitting and removal of a jacket, purpose-made cradle or sling, short term separation (e.g., for observation purposes), single housing in case of males fighting or with scientific justification and permission of the AWB. For restraint regimes (e.g. in a restraining tube for dosing purposes i.e. in inhalation or infusions), this may be up to a total of 8 hours in a 24-hour period. For less confinement (e.g. single housing/metabolism cage) this may be up to 7 days, but on very rare occasions may be a maximum of 4 weeks i.e. dermal studies. If the route of administration requires a long duration of restraint, the animals will be trained for this restraint. Confinement will only be applied after consultation with the AWB. In any case, species/sex behavioural requirements will be taken into account.
- *Food and/or water deprivation*: may be withheld, and will be clearly documented in the study plan. Treatment under fasted or fed conditions might be referred depending on compound characteristics. The duration of fasting depends on the species and aim of the study and will be according to best practice procedures. If the maximum withholding period for water (8 hours) and of food (24 hours) is applied, this would usually be no more than once in a 1-day for water and 7-day period for food (exceptionally twice but not on successive days - unless food and water is being provided in the interim period).
- *Scarification/dermal abrasion* (e.g. tape stripping): may be performed but not exceeding 10% of the body surface area.
- *Patch, clamp or cuff application*: may be performed for a short duration for e.g. ECG or blood pressure recordings.
- *Exposure to artificial sun light*: may be performed for phototoxicity studies.
- *Removal of hair*: may be performed by chemical or mechanical procedures, in order to facilitate test substance administration (e.g. dermal dosing), to facilitate local observations and better exposure to light/air, as preparation for surgery and to improve recovery of underlying surface.
- *Temperature*: body temperature (e.g. rectal) may be measured using suitable devices.
- *Surgical preparation*: animals may undergo surgical cannulation of blood vessels, ducts, tracts (airway or esophagus) or hollow organs, with or without exteriorization. An adequate recovery time will be implemented.
- *Radio-active treatment*: rarely applied in general toxicity studies, except for the local lymph node assay (LLNA) where 3H-methyl thymidine is required, according to guideline.

All the above-mentioned procedures are described in Standard Operation Procedures (SOPs) which contain best practice procedures and are at least reviewed by Animal Welfare Body and study director. Compliance to these present SOPs will be monitored by Quality Assurance Officers, management, the study director and the Animal Welfare Body.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The total number of animals per group is based on recommendations in applicable guidelines and experience with toxicological studies; these group sizes are commonly accepted by regulatory bodies / market registration authorities across the world. Additional information which can influence the animal numbers used are: information from previous (pilot) studies by the manufacturer or by other companies, and product information and literature data about similar compounds. In addition, animal numbers may also be chosen on the basis of previous studies with a similar design. Where appropriate, study designs are further refined, in consultation with statisticians, to identify the minimum animal number to achieve

study objectives whilst avoiding the risk of needing to repeat a study through using too few animals and not meeting the study objectives. As a guidance, a "standard" number of animals per study is presented in Table 2. The precise number of animals per study will be justified in the study plan.

## B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

### Species and origin:

*Rodents:* Mice, rats, guinea pigs and hamsters.

*Non-rodents:* rabbits, cats, dogs, (mini) pigs.

Animals will be obtained from certified international breeders/suppliers and will be transported by a registered and approved animal courier. In case of PK or bioequivalence studies (Appendix 3) with a non-terminal endpoint and no or mild adverse effects, [redacted] from [redacted] are used and are returned to this facility after study termination without (lasting) effects. This facility is located in The Netherlands and is known and registered by NVWA. [redacted] from a closed colony and undergo regular health monitoring. The use of these [redacted] has advantages over the use of [redacted] from [redacted] no [redacted] need to be bred, no international transport is necessary and no [redacted] need to be unnecessarily euthanized (since it concerns non-terminal studies) or adopted. The AWB will monitor the animal welfare, wash-out and return of these [redacted] to the colony facility. External surgery models may be used and might be done internal or external (e.g. with implanted jugular vein catheter), which will be decided by AWB. If the study design, animals and severity allows, animals will be re-used or re-used animals will be included in accordance with legislation. The policy on the re-use of animals is documented in SOPs. Animals that had severe discomfort will not be re-used. The selected animal species depends on the applicable guidelines. The following considerations on the type of species to be used can be taken into account:

- In general, repeated dose toxicity studies shall be carried out in [redacted] species of non-human vertebrate mammals;
- Toxicopharmacokinetic profile (including metabolites). E.g. for pharmaceuticals, the species with a [redacted] most comparable with human kinetics, will be selected;
- Species used in previous in vivo studies;
- Species-specific properties [redacted]

### Age and sex:

Age and sex of the selected animal species depends on the applicable guidelines. In general, the age should be representative for the human situation. Usually, young adult animals will be used, but if necessary, the age of the animals may be adapted to the required study design (e.g. for juvenile studies).

### Number of animals:

To optimize the study design and/or to refine the use of animals it might be necessary to perform an orienting experiment (condition finding test) prior to start of the main study. Examples of a condition finding test are: verifying the suitability of the animals concerned [redacted] and/or the appropriateness of used compounds [redacted] or procedures [redacted]. When a condition finding test is a reduced version of the main study regarding total number of animals, treatments, test items, and the severity does not exceed the maximum level in the main study, a condition finding test may be performed only after approval of the Animal Welfare Body (AWB).

As a guidance, a "default" number of animals per study is mentioned in the table (2) below (with dog and rat as examples) but comparable animal numbers apply for other non-rodent or rodent species:

**Table 2: examples of species, number of animals per type of study**

Study type:	Non-rodent (dog, cat, minipig, rabbit)	Rodent (rat, mouse, guinea pig, hamster)
Condition finding study	1-3 animals/group.	1-5 animals/group.
Dose Range Finding (DRF)	1 Male and 1 female dog	Up to 5 groups of 3 (fe)males per group

		In total max 15 rodents/ study.
Maximum Tolerated Dose study (MTD)	Groups of 1 male and 1 female dog (e.g. 2 naïve dogs at high dose, 2 range finding dogs at low dose)	2 Groups of 3 male and 3 female rats In total max. 12 rats/study.
Primary skin irritation and corrosion study <sup>3</sup>	1-3 rabbits/group Max. 18 rabbits/study.	1-3 animals/group Max. 18 animals/study.
Acute eye irritation and corrosion study <sup>3</sup>	1-3 animals/group Max. 18 animals (rabbit).	1-3 animals/group Max. 18 animals.
Acute systemic toxicity study <sup>3</sup>	1-5 animals/group Max. 50 animals (rabbit)	1-5 animals/group Max. 50 animals
Acute inhalation toxicity study <sup>3</sup>	1-5 animals/group. Max. 40 animals (rat)	1-5 animals/group. Max. 40 animals.
Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay) <sup>3</sup>	NA (Not Applicable)	1-6 animals/group Max. 40 animals.
Assessment of contact hypersensitivity (GPMT and Buehler Assay) <sup>3</sup>	NA	1-20 animals/group Max. 40 animals.
Assessment of photoallergy (Buehler design) <sup>3</sup>	NA	1-20 animals/group Max. 50 animals.
Photoallergy study (Local Lymph Node Assay) <sup>3</sup>	NA	1-6 animals/group Max. 70 animals.
Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin <sup>3</sup>	3-5 animals/group. Max. 50 animals (rabbit)	3-5 animals/group. Max. 50 animals.
Intravaginal or penile local tolerance study <sup>3</sup>	3 animals/sex/group Max. 12 (rabbit)	3 animals/sex/group Max. 12.
Oral mucosa irritation test <sup>3</sup>	NA	3 animals/group Max. 18 animals.
Assessment of local effects after implantation study <sup>3</sup>	3 animals/group Max. 18 animals (rabbit).	3 animals/group Max. 18 animals.
(Extended) Single Dose	1-3 Main animals/sex/group. 1-2 Recovery animals/sex in Groups 1 and 4 In total max. 32 animals.	1-10 Main animals/sex/group. 1-5 Recovery animals/sex in Groups 1 and 4. 5-6 Toxicokinetic animals/sex in Groups 2, 3 and 4 <sup>2</sup> . 3 Toxicokinetic animals/sex in control group <sup>2</sup> . In total max. 142 animals.
Repeated dose study >1-28 days	3-4 Main animals/sex/group. 2 Recovery animals/sex in Groups 1 and 4 In total max. 40 animals.	5-10 Main animals/sex/group. 5 Recovery animals/sex in Groups 1 and 4. 5-6 Toxicokinetic animals/sex in Groups 2, 3 and 4 <sup>2</sup> . 3 Toxicokinetic animals/sex in control group <sup>2</sup> . In total max. 142 animals.
Repeated dose study 90 days	3-4 Main animals/sex/group. 2 Recovery animals/sex in Groups 1 and 4 In total max. 40 animals.	10-20 Main animals/sex/group. 5 Recovery animals/sex in Groups 1 and 4. 5-6 Toxicokinetic animals/sex in Groups 2, 3 and 4 <sup>2</sup> .

Repeated dose 6-12 months	4 Main animals/sex/group. 2 Recovery animals/sex in Groups 1 and 4 In total max. 40 animals.	15-20 Main animals/sex/group. 5 Recovery animals/sex in Groups 1 and 4. 5-6 Toxicokinetic animals/sex in Groups 2, and 4 <sup>2</sup> . 3 Toxicokinetic animals/sex in control group <sup>2</sup> . In total max. 222 animals.
Repeated dose 18-24 months	NA	Main groups: 50 males, 50 females. Satellite groups: additional 6 males, 6 females per group for TK <sup>2</sup> . An extra 30-34 males and 30-34 females will be used as health check animals. In total max. 648 animals (in case of 5 groups).
Irwin study	NA	8 animals/group Max. 40 animals.
Respiratory safety study	NA	10 animals/group Max. 50 animals.
Vaccine study	4-6 Main /sex/group 3-5 Recovery /sex/group In total max. 66 animals <sup>1</sup> .	8-10 Main /sex/group 8-10 Recovery /sex/group In total max. 160 animals.
Collection of biological materials for in vitro tox studies	NA	A: Preparation of prostate / uterus cytosol from castrated / ovariectomized rats for in vitro testosterone / estrogen receptor binding studies. 100-150 rats*. B: Collection of tissues for genetic and in vitro toxicity studies like rat liver S9 fraction. 150-200 rats*. *Yearly, based on historic data.

*Note: above-mentioned number of animals is based on guidelines (minimum amount of animals required) and good practice. In general, studies of longer duration have large group sizes, as indicated by guidelines.*

- 1: *slightly more animals are required for rabbit vaccine studies to improve the detection sensitivity of e.g. immunogenicity measurements included in these studies.*
- 2: *in case the rodent species is smaller than a rat, e.g. mouse, more animals for 'toxicokinetic evaluation' will be included as only a limited amount of blood can be collected from these small animals. As a guidance a "standard" number of mice for toxicokinetic blood sampling is 9 satellite mice/sex/group/occasion. Sample volumes will be kept as small as possible (depending on the compound and the sensitivity of available bioanalytical method) to keep the number of additional animals as low as possible. When higher sample volumes are required, the number of satellite animals needs to be increased accordingly.*
- 3: *In case the results are not conclusive or classification is not possible, the study may be repeated once with the same number of animals.*

In general, common practice is to use the lowest number of animals to achieve the study goal (determine toxicity). More animals may be required than specified above either as addition or as replacement due to inclusion of spare animals, additional reference/recovery groups/positive or negative control groups, due to interim sacrifices, unexpected toxicity or health issues. Furthermore, depending on the detection sensitivity of the required biomarkers/measurements at issue, more animals may be necessary for a proper scientific evaluation. In case one or more of the above-mentioned criteria are applicable, the rationale/reason will be amended after consultation (and approval) of the AWB.

In case of a killed animal, which is not related to the study or treatment (with euthanasia of a planned study animal based upon a human endpoint), this animal may be replaced by a spare animal. Instead of inclusion of a positive control group, a positive control study (reliability check) might be performed. This will only be the case if this leads to a reduction in the total number of animals needed. A reliability check will also be performed in case essential modifications of the test system are necessary. The maximum number of animals included in a reliability check is 30. The estimated number of animals for this appendix 1 is about 50-60% of the total (excluding fish and frog) given in the Project Proposal.

### C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

If the study design allows, animals (mostly cats, dogs and minipigs and rabbits) will be re-used or re-used animals will be included. The policy on the re-use of animals is documented in SOPs. Animals used in severe procedures will not be re-used. The evaluation for re-use of animals will be made by the responsible veterinarian and AWB. The veterinarian will be notified in case any unexpected (clinical) signs have been observed in the previous study, or the severity score was more than moderate. Re-use can be performed within the same type of study or between different types of studies. A sufficient washout period will be taken into account based on the characteristics of the test substance. Unused spare animals may be used in other studies or for training of technicians (separate Project Proposal). Adoptions might be considered as well.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

### D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

[REDACTED] is actively involved within the Dutch Three Rs centre, and regularly interacts with global regulatory agencies and European Lab Animal Science (FELASA) network, and thus is well positioned to encourage adoption and improvement of animal welfare best practice within regulatory testing and [REDACTED]

In the light of the NCad guideline 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek', study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client) to incorporate available refinements, to minimise animal numbers or to reduce the severity level. The company is actively involved in cross-industry initiatives, aimed at sharing best practice and application of the 3Rs.

#### Replacement

Most studies are obligatory for registration of a test substance according to official guidelines or in support of clinical trials. If the guidelines allows the use of alternatives not involving animals, then these alternatives will –and have to– be used for registration purposes. Some in vivo study types have already been replaced by in vitro studies. In the most recent guidelines, however, no authority-approved alternatives are available for the studies described in this Project Proposal.

Several international legal and scientific bodies/committees determine which information is needed to evaluate the safety of a substance or product. Often no validated and authority approved alternatives are available and animal testing remains the only way to obtain the required information. The requested animal studies in this project application are all designed to support legally mandatory requirements for which alternative testing is not available. Where authority-approved alternatives are available and

accepted by the appropriate jurisdiction (e.g., in vitro skin absorption test), these will be used. As the development of alternatives is ongoing and regulatory authorities have different and changing policies in the acceptance of alternatives, updates/changes of these legislations will be regularly checked and implemented.

For meaningful and reliable evaluation of overall compound toxicity, target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. Thus far, in vitro and ex-vivo test systems remain insufficient for comprehensive determination of toxicity.

#### Reduction

The minimal number of animals used in a study is described in international guidelines. Studies are designed to obtain maximal information from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in a full study is considered to be the minimum needed to satisfy evaluation criteria.

Study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client, statisticians) and updated to incorporate available refinements, to minimise animal numbers or to reduce discomfort.

When a study design has no terminal requirement, animals may be suitable for re-use, thereby saving the use of naïve animals. Animals used previously under this or other project licenses at this facility may be re-used provided the legal conditions for re-use are met. Re-use will be discussed and needs to be approved by the AWB.

#### Refinement

The main non-rodent species under this project are dogs and minipigs. The dog and minipig are the most commonly used non-rodent species for non-clinical safety and supplementary ADME programs, and are chosen because they have physiological, morphological, metabolic or pharmacokinetic/dynamic similarities with target species, when rodent species are scientifically or physiologically inappropriate. The main rodent species under this project is the rat. The rat is the commonly used rodent species for non-clinical safety and supplementary ADME programs (see also Appendix 3). Extensive historical use of this species has accumulated substantial experience and background data, which may facilitate the interpretation of experimental results; furthermore, its size permits repeated collection of analytical samples with minimal physiological impact, which in turn reduces the group size required to fulfil the scientific/regulatory objectives of the study.

Data on [REDACTED]

Furthermore, predictive studies' such as tolerability and/or pharmacokinetic studies allow streamlining of the evaluation program and are often used to inform about candidate selection (whether or not a candidate should be developed). For substances in progress, these studies may be included in regulatory submissions as supporting studies.

Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. Care is taken to provide species specific environmental enrichment (e.g. play items and shelters for rodents, and chew blocks and human interaction for dogs). Further, attention is given to evaluate environmental enrichment items and communicate on practices between sites.

Animals are checked multiple times per day to timely detect humane end points. In case an animal shows clear adverse effects or is in pain, the animal will be observed more intensively and a veterinarian will check the animal regularly. Small treatment such as cooling, supportive feeding, cleaning of wounds might be acceptable within the scope of the study.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

The majority of animals are not expected to show signs of severe adverse effects of the test substances that impact on their general well-being. Selection of a suitable dose level will take into account any available data from other dose routes but assumptions have to be made in such extrapolation and occasionally unwanted adverse effects may arise from the selected dose level.

Studies involving therapeutic agents (pharmaceuticals, human and veterinary) with effects putatively

caused by the compound, are likely to produce pharmacodynamic effects but without clinical signs and these would not be expected to persist for longer than 24 hours. Studies involving non-therapeutic substances (agrochemicals, food additives and industrial chemicals) may, as a side effect not directly related to their proposed biological or chemical action, also produce pharmacodynamic effects with severity levels from mild to severe, that will not be expected to persist for longer than 24 hours. Interventions, if needed, can be performed within this timeframe.

Analgesia or veterinary treatment will be performed if this is compliant with the study. The veterinarian and study director will be involved in the decision making for performing a treatment.

In the event of an animal showing severe clinical signs, study director, designated veterinarian and AWB can/will be involved deciding on either modification of study design, withdrawal from treatment, provision of preventative or therapeutic treatments, or humane killing (HEP) of affected animals.

## Repetition and duplication

### E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Repetition of studies will be avoided as much as possible, which is also supported by legislation. The study history of the test substance will be queried (with the 15-item checklist) from the sponsor to avoid repetition. In case of (agro)chemicals the sponsor need to register a test substance at the authorities prior to study execution.

Repetition of a certain study could occur on incidental basis, for example when a previous study failed because of a contamination or poor execution by another [REDACTED]. In case of a significant alteration of the test substance or vehicle, which requires additional testing and consultation of the responsible regulatory authorities, this is not considered to be 'repetition'.

If a regulatory accepted study is already available, repetition of the study will not be beneficial for the client/customer/sponsor and therefore no repetition will be performed. For industrial chemicals, agrochemicals and biocides to be authorized in the European Union, there are specific Articles in Regulations and Directives to avoid duplicate testing. However, performance of studies in accordance with the latest test guidelines or on request of authorities or another jurisdiction cannot be completely excluded.

## Accommodation and care

### F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Male mice, rabbits, surgically-instrumented animals and animals with dermal/topical applications will be housed single in order to prevent fighting and/or damage to the instrumentation or dermal application. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible.

### G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

## Classification of discomfort/humane endpoints

### H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

X Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

X Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Anesthesia and analgesia will be used perioperative during surgery, anesthesia prior to euthanasia of animals and/or during blood/tissue collection (rodents). In general, no anesthesia or analgesia will be used as a relief for pain putatively caused by test substance as this is not compliant with the study objectives. Exception to this are acute ocular rabbit studies. If needed analgesia is used in eye or skin irritation studies when pain is expected or observed. Superficial/non-invasive methods can be used to reduce pain sensation, such as cooling of wounds.

### I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Adverse effects caused by the test substance are commonly observed.

Explain why these effects may emerge.

The aim of the studies is to determine toxicity of a test substance. An adverse effect might occur with higher than expected severity during studies after test substance administration, but this is part of the assessment of toxicity.

In Maximum Tolerated Dose studies the aim is to achieve a dose level that is maximally tolerated by the animals (not reaching humane study endpoints).

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

The animals will be closely monitored in order to make sure that animals will be timely sacrificed according to humane endpoints, or treatment can be terminated or temporarily stopped for recovery purposes. A veterinarian will be involved during this process.

In response to developing unexpected discomfort, involvement of the Animal Welfare Body will be sought at the earliest possible stage when potential issues of concern arise or when unusual events (within the context of the study) first occur.

If scientifically and practically possible, animals will always be group housed (with exception of male mice and rabbits and during post-coitum for rats in DART studies (Appendix 2)) and a maximum level of cage enrichment will be applied according to animal needs, best practice and standards.

### J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

X Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Animals that are showing stress or pain which is not expected to be temporary in nature or to become more transient, will be killed based on OECD guidance documents on humane end points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7).

Indicate the likely incidence.

The incidence is estimated as very minimal (<1%), it depends strongly on the type of study and the test substance.



**K. Classification of severity of procedures**

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

The allowed cumulative severity classification for these studies will be moderate, at the most, depending on the study content and the animal procedures involved. For the large majority of studies the severity level is not expected to increase after administration of the test substance. For incidental early types of studies, such as acute toxicity testing, rising dose, or maximum tolerated dose studies, the severity level could occasionally increase to severe. Based on historical data at [REDACTED] the overall expected distribution (%) of severity levels for this appendix is expected to be: 40-45% mild; 50-55% moderate; <5% severe.

**End of experiment**

**L. Method of killing**

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

X Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Animals will be killed at the end of the treatment period or after a recovery period. During necropsy, organs and tissues may be collected for histopathological examination. Additional tissue samples may be collected for future investigations/new research purposes (separate Project Proposal).

If mortality is not a study end point, an evaluation will be made to determine if an animal is suitable for re-use or training purposes.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

X Yes



## Appendix

### Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website ([www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

#### 1 General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

1.3 List the serial number and type of animal procedure.

Serial number

Type of animal procedure

2

Developmental and Reproductive Toxicology

*Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.*

#### 2 Description of animal procedures

##### A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

The study procedures are performed to determine developmental and/or reproductive toxicity of a test substance in a specific animal species, which provide part of a rational basis for toxicological risk assessment in man.

Each Developmental and Reproductive Toxicology (DART) study consists of an acclimation phase and treatment phase. The treatment phase might be preceded by a pretest phase and followed by a recovery phase. During acclimation phase animals will be habituated to their environment which promotes both animal welfare and reproducible experimental results. A subsequent possible pretest period allows treatment data comparison with baseline data. In the treatment phase test substances (and on occasion positive and/or negative controls substances or challenge materials like adjuvants are administered by scientifically relevant routes, followed by specific observation of the animals, collection of body fluids, excreta organs/tissues and/or fetuses/pups for subsequent analysis. Reversibility of effects can be assessed during a possible recovery phase. The study design and selected parameters depend on the applicable guideline used.

Studies conducted under this project may occur at different stages of the development/registration process. For test substances that are at an early stage, there will be little or no animal data available. Therefore, study design decisions may have to be made based on data from in vitro tests or from any available in vivo studies performed using the test substance. A cautious approach will therefore be adopted to minimize the severity of any responses and use of animals. For studies that are being performed at a later stage of development, where animal studies may have already been performed, decisions on study design can usually be made with a higher degree of confidence. Scientists will review the available data and advise clients on the selection of appropriate dose levels and develop the optimal

study design, to ensure that the procedures performed are of the minimum severity to achieve the objectives of the study. This will ensure that the studies will have a high probability of producing data that will enable decisions to be made about the suitability of the test substance for further development/registration and/or production.

The following study types are included in this appendix (according relevant guidelines):

- tolerability study in non-pregnant animals;
- prenatal developmental toxicity study including dose range finder (OECD 414), and embryo-fetal developmental toxicity study, including dose range finder and preliminary embryo-fetal developmental toxicity studies (ICH);
- dose range finding study;
- reproduction/developmental toxicity screening test (OECD 421);
- combined repeated dose toxicity study 28-day with reproduction/developmental toxicity screening test (OECD 422);
- two-generation reproduction study (OECD 416);
- extended one-generation reproductive toxicity study (EOGRTS; OECD 443);
- fertility study (ICH);
- pre-and postnatal development study (ICH);
- developmental neurotoxicity (DNT) study (OECD 426).

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Several applicable guidelines provide guidance on dose level selection, frequency of dosing, duration of treatment, animal species selection, like OECD 414, 416, 422 and 443 for industrial chemicals, and ICH (S5) guideline for pharmaceutical products. During pretest, treatment and/or recovery phase the following type of animal procedures may be conducted:

- *Administration (of test substance)*: to achieve the study objectives animals may be sham dosed or receive vehicle, placebo or other appropriate substances in the pretest period. In the treatment period, co-administration of test-substances (e.g. to study anticipated combination treatments) or adjunctive administration (e.g. positive control compounds for assessment of organ function or immunology) are possible as well.

Substances will be administered by several routes, including but not limited to: oral (gavage, capsule, dietary) / by inhalation (nose only) / dermal (topical) / intra- intestinal via implanted cannula / buccal (oromucosal) / ocular / intranasal / intratracheal / rectal / vaginal, and by injection (intramuscular, intravenous, intra-arterial, perivenous, subcutaneous, intraperitoneal, intradermal) / infusion (intravenous, intra-arterial).

The most relevant route of exposure, in humans or in animals, is in most cases also the route of administration in the animal study. If justified, another administration route may be chosen; in that case it will be ensured that the project data remain valid for its intended use. In some cases, multiple administration routes are relevant (for instance, to compare with the intended parenteral human route of exposure). Unless otherwise specified, the administration of substances and the sampling procedures will be applied such that the severity will no more be than transient mild and that no lasting harm occurs.

Frequency of administration may vary from a single to repeated dose depending on study objectives. The most commonly used frequency is once daily, but it may range from once every selected period (e.g. once every two weeks) to multiple times per day. The frequency is based upon available literature, expected dosing regime in humans, experience, animal welfare considerations and advice of the AWB.

The duration of treatment is driven by applicable guidance documents. For pharmaceuticals, the duration of repeated dose toxicity studies depends on the duration of the proposed therapeutic use in humans or animals; for industrial chemicals, -amongst others- it depends upon the tonnage of

production and/or import.

- *Clinical observation*: clinical signs will be determined at least once daily to assess the health condition of the animal. In order to determine the effects of a test substance more thoroughly a functional observational battery, (modified) Irwin, automated acoustic startle test and/or learning & memory test (e.g. water-filled Biel Maze) might be performed. These methods are set up according to guidelines. Frequency of observations may be increased in case severity is increasing from mild to moderate.
- *Blood sampling*: blood may be sampled on one or more occasions (under anesthesia if applicable) using peripheral / superficial vessels, major blood vessels / an implanted cannula / cardiac puncture (procedure under terminal anesthesia) / decapitation (for fetuses and young pups). The purpose for blood collection is mostly to assess clinical pathology and to derive toxicokinetic parameters. The amount of blood collected will remain within the internationally accepted limits, according to animal ethical standard procedures and approved by the AWB.
- *Body fluids or excreta sampling*: may be performed at any time, as follows: excreta (faeces), urine by catheter, or voluntary using metabolism cages, gut lumen contents, cerebrospinal fluid, tear fluid, vaginal smears or swabs, bronchoalveolar lavage fluid.
- *Milk sampling*: samples may be obtained on one or more occasions from lactating rats (usually on postnatal day 10). The dam will be separated from their litter, they will be dosed with the test substance and milk will be sampled at a specific time point after dosing (based on toxicokinetic properties of the test substance). In general, this will be done following stimulation of milk ejection by massage of one or more nipples.
- *Collection of fetuses*: for assessment of developmental toxicity, fetuses will be collected at the end of the post-coitum period by caesarian section and might be subjected to detailed fetal examinations.
- *Confinement and restraint*: one or more of the following methods may be used: manual restraint, anti-interference collar or bag, application (followed by removal) of an occlusive/semi-occlusive dressing, fitting and removal of a jacket, purpose-made cradle or sling, short term separation (e.g., for observation purposes), single housing in case of males fighting or with scientific justification and permission of the AWB. For restraint regimes (e.g. in a restraining tube for dosing purposes i.e. in inhalation or infusions), this may be up to a total of 8 hours in a 24-hour period. If the route of administration requires a long duration of restraint, the animals will be trained for this restraint. For rats, confinement such as metabolism cages will normally be limited to a maximum of 24 hours. Single housing may be up to 7 days, but on very rare occasion may be a maximum of 4 weeks. With the exception of single housing during a dermal exposure study, in which the confinement may be up to 10 weeks for females. As explained under F, rabbits will be single housed. In any case, species/sex behavioural requirements will be taken into account.
- *Culling*: to reduce variability among the litters, culling might be performed. Usually this is done on postnatal day 4 at which eight (or ten) pups from each litter of equal sex distribution (if possible) will be randomly selected to continue on the study. Of two surplus pups blood samples will be taken. The remaining surplus pups will be euthanized immediately, internal sex will be determined and a macroscopic evaluation performed. These surplus pups may be used for training purposes of terminal procedures like tissue/body fluid collection (separate Project Proposal).
- *Food and/or water deprivation*: may be withheld, but will be clearly documented and justified in the study plan. Treatment under fasted or fed conditions might be referred depending on compound characteristics. The duration of fasting depends on the species and aim of the study and will be according to best global practice procedures. If the maximum withholding period for water and of food is applied, this would usually be no more than once in 24 hours for water and 7-day period for food (exceptionally twice but not on successive days - unless food and water is being provided in the interim period). In case overnight fasting is applied during lactation, the pups can be euthanized one day before the fasting period.

- *Body temperature* (e.g. rectal) may be measured.
- *Vaginal lavage*: may be performed to determine the stage of estrous (once or daily for determination of cycle), day of first estrus or outcome of mating.
- *Endocrine disruptor parameters*: anogenital distance may be measured (usually for rat pups on postnatal day 1), the number of areola/nipples may be examined (usually for male rat pups on postnatal day 13), age at vaginal opening may be assessed (usually for female rats beginning on postnatal day 25), and age at balanopreputial separation may be assessed (usually for male rats beginning on postnatal day 35).
- *Patch/clamp or cuff application*: may be applied for a short duration for e.g. ECG or blood pressure recordings.
- *Removal of hair*; may be performed by chemical or mechanical removal in order to facilitate surgical interventions, local observations, better exposure to light/air, facility test substance administration, e.g. dermal dosing, and/or support recovery of underlying surface.
- *Surgical interventions*: animals may undergo surgical cannulation interventions under anesthesia and analgesia of blood vessels, (airway or gastrointestinal) ducts, tracks or hollow organs, with or without exteriorization. A sufficient recovery time will be implemented.

All the above-mentioned procedures are described in Standard Operation Procedures (SOPs) which contain best practice procedures and are at least reviewed by Animal Welfare Body and study director. Compliance to these present SOPs will be monitored by Quality Assurance Officers, management, the study director and the Animal Welfare Body.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The total number of animals per group is based on recommendations in applicable guidelines and experience with toxicological studies; these group sizes are commonly accepted by regulatory bodies / market registration authorities across the world. Additional information which can influence the animal numbers used are: information from previous (pilot) studies by the manufacturer or by other companies, and product information and literature data about similar compounds. In addition, animal numbers may also be chosen on the basis of previous studies with a similar design. Where appropriate, study designs are further refined, in consultation with statisticians, to identify the minimum animal number to achieve study objectives whilst avoiding the risk of needing to repeat a study through using too few animals and not meeting the study objectives. As a guidance, a "standard" number of animals per study is presented in Table 1. The precise number of animals per study will be justified in the study plan.

## **B. The animals**

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

### **Species and origin:**

Under this project/appendix 2, the non-rodent species will be the rabbit and the rodent species will be the rat. These species are the most commonly used species for developmental and/or reproductive toxicology testing. The chosen animal species depends on guidelines and laws set by authorities. If multiple species are suitable, the animal species will be selected from which is known that this species will experience the lowest severity level from the study procedures. Rats and rabbits will be obtained from certified breeders/suppliers and will be transported with a registered and approved animal courier.

### **Age and sex:**

Age and sex of the selected animal species depends on the applicable guidelines. In general, the age should be representative for the human situation. Usually, young adult animals will be used, but if

necessary, the age of the animals may be adapted to the required study design. In general, following applicable guidelines, species from same age and sex used in previous (toxicity), will be selected. All species and maximum number of animals per type of study are specified in Table 1.

**Table 1: examples of species, number of animals per type of study**

Type of study, species and guideline(s)	Number of animals/study/group	Primary outcome measures
Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) according OECD 414 and ICH and preliminary study according to ICH	<b>Dose Range Finder: (DRF)</b> <u>F0-generation:</u> 6 females 3 Toxicokinetic animals in control group. 5-6 Toxicokinetic animals in treatment groups. <u>F1-generation:</u> approximately 504-540 fetuses (42-45 litters x 12 fetuses). <b>In total max. 585 rats/study</b>	Clinical signs; Body weights; Food consumption (CS, BW, FC) Macroscopy Pre- and post-implantation loss Fetal weights External examination fetuses (including sex determination)
	<b>Preliminary study :</b> <u>F0-generation:</u> 9 Main females/group 5-6 Toxicokinetic animals in treatment groups 3 Toxicokinetic animals in control group. <u>F1-generation:</u> approximately 648-684 fetuses (54-57 litters x 12 fetuses). <b>In total max. 741 rats/study.</b>	CS, BW, FC Macroscopy Pre- and post-implantation loss Fetal weights External, visceral (and skeletal) examination fetuses (including sex determination)
	<b>Main study:</b> <u>F0-generation:</u> 22-24 Main females/group 5-6 Toxicokinetic animals in Groups 2, 3 and 4. 3 Toxicokinetic animals in control group. <u>F1-generation:</u> approximately 1272-1404 fetuses (106-117 litters x 12 fetuses). <b>In total max. 1521 rats/study</b>	CS, BW, FC Macroscopy Pre- and post-implantation loss Fetal weights External, visceral and skeletal examination fetuses (including sex determination)
Tolerability study in the rabbit	Max.4 groups of 3 – 4 animals/group <b>In total max. 16 rabbits/study</b>	CS, BW, FC Macroscopy
Prenatal developmental study in rabbits including dose range finder (DRF) in rabbits according OECD 414 and ICH and preliminary study according to ICH	<b>Dose Range Finding:</b> <u>F0-generation:</u> 6 females rabbits/group. <u>F1-generation:</u> approximately 216 fetuses (24 litters x 9 fetuses). <b>In total max. 240 rabbits/study.</b>	CS, BW, FC Macroscopy Pre- and post-implantation loss Fetal weights External examination fetuses
	<b>Preliminary study :</b> <u>F0-generation:</u> 9 females/group. <u>F1-generation:</u> approximately 324 fetuses (36 litters x 9 fetuses). <b>In total max. 360 rabbits/study</b>	CS, BW, FC Macroscopy Pre- and post-implantation loss Fetal weights External, visceral (and skeletal) examination fetuses (including sex determination)
	<b>Main study:</b> <u>F0-generation:</u> 22-24 female rabbits/group. <u>F1-generation:</u> approximately 792-864 fetuses (88-96 litters x 9 fetuses). <b>In total max. 960 rabbits/study</b>	CS, BW, FC Macroscopy Pre- and post-implantation loss Fetal weights External, visceral and skeletal examination fetuses (including sex determination)
Dose Range Finding study in the rat	To determine dose levels: Max 4 groups of 3 – 5 rats /sex/group <b>In total max. 40 rats / study</b>	CS, BW, FC Macroscopy

<p>Reproduction/ developmental screening study in the rat<sup>2</sup> according to OECD 421</p>	<p><b>F0-generation:</b> 10-12 rats/sex/group + 8 reserve animals for determination of estrous cycle. <b>F1-generation:</b> approximately 480-576 pups (40-48 litters x 12 pups). <b>In total max. 624 rats/study</b></p>	<p>CS, BW, FC Macroscopy Histopathology + weight selected reproductive organs Endocrine disruptor endpoints Reproduction parameters Early post-natal development</p>
<p>Combined 28-day<sup>3</sup> with reproduction/ developmental screening study in the rat<sup>2</sup> according to OECD 422</p>	<p><b>F0-generation:</b> 10-12 Main rats/sex/group + 8 reserve animals for determination of estrous cycle. 5 Recovery rats/sex in Groups 1 and 4. <b>F1-generation:</b> approximately 480-576 pups (40-48 litters x 12 pups). <b>In total max. 644 rats/study</b></p>	<p>CS, BW, FC Functional observations Macroscopy Histopathology + weight selected organs Clinical pathology Endocrine disruptor endpoints Reproduction parameters Early post-natal development</p>
<p>Two-generation study in the rat according to OECD 416</p>	<p><b>F0-generation:</b> 24-25 rats/sex/group. <b>F1-generation:</b> approximately 1152-1200 pups (96-100 litters x 12 pups). <b>F2-generation:</b> approximately 1152-1200 pups (96-100 litters x 12 pups). <b>In total max. 2600 rats/study.</b></p>	<p>CS, BW, FC Functional observations Macroscopy Histopathology + weight selected organs Clinical pathology Endocrine disruptor endpoints Reproduction parameters Early post-natal development</p>
<p>Extended one- generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat according to OECD 443<sup>5</sup></p>	<p><b>F0-generation:</b> 24-25 rats/sex/group. <b>F1-generation:</b> approximately 1152-1200 pups (96-100 litters x 12 pups). <b>F2-generation<sup>4</sup>:</b> approximately 960 pups (80 litters x 12 pups). 10/sex positive control animals for TDAR. <b>In total max. 2370 rats/study.</b></p>	<p>F0 generation: CS, BW, FC Macroscopy Histopathology + weight selected reproductive organs</p> <p>F1: generation: - Cohort 1: Reproduction - Cohort 2: Neurotoxicity - Cohort 3: Immunotoxicity - Cohort 4: Surplus, addition endpoints</p>
<p>Fertility study in the rat according to ICH</p>	<p><b>F0-generation:</b> 20-24 Main rats/sex/group 5-6 Toxicokinetic rats/sex in Groups 2, 3 and 4. 3 Toxicokinetic rats/sex in control group. <b>F1-generation:</b> approximately 1176-1404 fetuses (98-117 litters x 12 fetuses). <b>In total max. 1600 rats/study.</b></p>	<p>CS, BW, FC Macroscopy Histopath + weight selected reproductive organs Reproduction parameters</p>
<p>Pre-and postnatal development study in the rat according to ICH</p>	<p><b>F0-generation:</b> 24-25 females/group. <b>F1-generation:</b> approximately 1152-1200 pups (96-100 litters x 12 pups). <b>F2-generation:</b> approximately 1152-1200 pups (96-100 litters x 12 pups). <b>In total max. 2500 rats/study</b></p>	<p>F0 generation: CS, BW, FC Macroscopy F1 generation: CS, BW and FC Early and late post-natal development, including behavioral tests Reproduction parameters</p>

Developmental neurotoxicity (DNT) study in the rat according to OECD 426 <sup>5</sup>	<u>F0-generation</u> : 24-25 females/group. <u>F1-generation</u> : approximately 1152-1200 pups (96-100 litters x 12 pups). <b>In total max. 1300 rats/study.</b>	F0 generation: CS, BW, FC Macroscopy F1 generation: CS, BW and FC Early and late post-natal development, including behavioral tests Reproduction parameters
---	---	---

- 1: *Generally, where appropriate preliminary reproduction toxicity data (from preliminary embryo-fetal developmental toxicity studies) are available from two species (most rodents and rabbits), and where precautions to prevent pregnancy in clinical trials are used, inclusion of women of childbearing potential (up to 150) receiving investigational treatment for a relatively short duration (up to 3 months) can occur before conduct of definitive reproduction toxicity testing.*
- 2: *These studies can serve as dose range finding studies for generation studies (preventing additional testing/animals).*
- 3: *Sometimes this will be extended to 90 days (so a combination of an OECD 422 and 90-day repeated dose toxicity study); the maximum number of animals used for this type of study is not increased.*
- 4: *The second generation is sometimes included in the study design when requested by the authorities and/or based on test substance information, or it can be triggered during the in-life phase (e.g. in case of equivocal reproduction and/or developmental findings during the first generation).*
- 5: *A positive control study for developmental neurotoxicity might be performed to confirm the validity of neurobehavioral tests and neurohistopathology and brain measurements in the test system and regulatory acceptance of the studies evaluating parameters.*

Common practice is to use the least amount of animals to achieve the study goal (determine toxicity). More animals may be required than specified above either as addition or replacement due to inclusion of spare animals, additional reference/recovery groups/positive or negative control groups, due to interim sacrifices, unexpected toxicity or health issues. Furthermore, depending on the detection sensitivity of the required biomarkers/measurements at issue, more animals may be necessary for a proper scientific evaluation. In case one or more of the above-mentioned criteria are applicable, the rationale/reason will be amended and after consultation (and approval) of the AWB.

In case of a killed animal, which is not related to the study or treatment (with euthanasia of a planned study animal based upon a humane endpoint), this animal may be replaced by a spare animal. The estimated number of animals for this appendix 2 is about 30-40% of the total (excluding fish and frog) given in the Project Proposal.

### C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

If the study design allows, animals (parental/pups) will be re-used or re-used animals will be included. The policy on the re-use of animals is documented in SOPs. Animals that had severe discomfort will not be re-used. The evaluation for re-use of animals will be made by the responsible veterinarian and AWB. The veterinarian will be notified in case any unexpected (clinical) signs had been observed in the previous study, or the severity score was more than moderate.

Re-use can be performed within the same type of study or between different types of studies. A sufficient washout period will be taken into account based on the characteristics of the test substance. Unused spare animals may be used in other studies or for training of technicians (separate Project Proposal).

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.



#### **D. Replacement, reduction, refinement**

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

██████████ is actively involved within the Dutch Three Rs centre, and regularly interacts with global regulatory agencies and European Lab Animal Science (FELASA) network, and thus is well positioned to encourage adoption and improvement of animal welfare best practice within regulatory testing and ██████████

Within the light of the NCad guideline 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek', study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client) to incorporate available refinements, to minimise animal numbers or to reduce the severity level. The company is actively involved in cross-industry initiatives, aimed at sharing best practice and application of the 3Rs.

##### Replacement

The studies are obligatory for registration of a test substance according to official guidelines or in support of clinical trials. If the guidelines allows the use of alternatives not involving animals, then these alternatives will –and have to- be used for registration purposes. Some in vivo study types have already been replaced by in vitro studies. In the most recent guidelines, however, no authority-approved alternatives are available for the studies described in this Project Proposal.

Several international legal and scientific bodies / committees determine which information is needed to evaluate the safety of a substance or product. Often no validated and authority approved alternatives are available and animal testing remains the only way to obtain the required information. The requested animal studies in this project application are all designed to support legally mandatory requirements for which alternative testing is not available. Where authority approved alternatives are available and accepted by the appropriate jurisdiction (e.g., in vitro skin absorption test), these will be used. As the development of alternatives is ongoing and regulatory authorities have different and changing policies in the acceptance of alternatives, updates / changes of these legislations will be regularly checked and implemented.

For meaningful and reliable evaluation of overall compound toxicity, target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. Thus far, in vitro and ex-vivo test systems remain insufficient for comprehensive determination of reproductive and developmental toxicity.

##### Reduction

The minimal number of animals used in a study is described in international guidelines. Studies are designed to obtain maximal information from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in a full study is considered to be the minimum needed to satisfy evaluation criteria.

Study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client, statisticians) and updated to incorporate available refinements, to minimize animal numbers or to reduce severity levels.

##### Refinement

The main species under this project are rats and rabbits, the most commonly used species for non-clinical safety testing programs. Extensive historical use of this species has accumulated substantial experience and background data, which may facilitate the interpretation of experimental results; furthermore, its size permits repeated collection of analytical samples with minimal physiological impact, which in turn reduces the group size required to fulfil the scientific/regulatory objectives of the study.

Data on exposure, tolerability and dose-response-relationships enable dose selection, sample size and experimental conditions for subsequent studies, allowing optimization of their design and end-points. Furthermore, predictive studies' such as tolerability and/or pharmacokinetic studies allow streamlining of the evaluation program and are often used to inform about candidate selection (whether or not a candidate should be developed). For substances in progress, these studies may be included in regulatory submissions as supporting studies.

Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal

undergoing surgical procedures. Care is taken to provide species specific environmental enrichment (e.g. play items and shelters for rodents, and chew blocks and human interaction for dogs). Further, attention is given evaluate environmental enrichment items and communicate on practices between sites.

Animals are checked multiple times per day to timely detect humane end points. In case an animal shows clear adverse effects or is in pain, the animal will be observed more intensive and a veterinarian might check the animal regularly. Small treatment such as cooling, supportive feeding, cleaning of wounds might be acceptable within the scope of the study.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

The majority of animals are not expected to show signs of severe adverse effects of the test substances that impact on their general well-being. Selection of a suitable dose level will take into account any available data from other dose routes but assumptions have to be made in such extrapolation and occasionally unwanted adverse effects may arise from the selected dose level.

Studies involving therapeutic agents (pharmaceuticals, human and veterinary) with effects putatively caused by the compound, are likely to produce pharmacodynamic effects but without clinical signs and these would not be expected to persist for longer than 24 hours. Studies involving non-therapeutic substances (agrochemicals, food additives and industrial chemicals) may, as a side effect not directly related to their proposed biological or chemical action, also produce pharmacodynamic effects with severity levels from mild to severe that will not be expected to persist for longer than 24 hours. Interventions, if needed, can be performed within this timeframe.

Analgesia or veterinary treatment will be performed if this is compliant with the study. The veterinarian and study director will be involved in the decision making for performing a treatment.

In the event of an animal showing severe clinical signs, study director, designated veterinarian and AWB can/will be involved deciding on either modification of study design, withdrawal from treatment, provision of preventative or therapeutic treatments, or humane killing (HEP) of affected animals.

## Repetition and duplication

### E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Repetition of studies will be avoided as much as possible, which is also supported by legislation. The study history of the test substance will be queried (with the 15-item checklist) from the sponsor to avoid repetition. In case of (agro)chemicals the sponsor need to register a test substance at the authorities prior to study execution. Repetition of a certain study could occur on incidental basis, for example when a previous study failed because of a contamination or poor execution by another XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX. In case of a significant alteration of the test substance or vehicle, which requires additional testing and consultation of the responsible regulatory authorities, this is not considered to be 'repetition'.

If a regulatory accepted study is already available, repetition of the study will not be beneficial for the client/customer/sponsor and therefore no repetition will be performed. For industrial chemicals, agrochemicals and biocides to be authorized in the European Union, there are specific Articles in Regulations and Directives to avoid duplicate testing. However, performance of studies in accordance with the latest test guidelines or on request of authorities or another jurisdiction cannot be completely excluded.

## Accommodation and care

### F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Rabbits and animals with dermal/topical applications will be housed single in order to prevent fighting and/or damage to dermal application. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible.

#### **G. Location where the animals procedures are performed**

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

### **Classification of discomfort/humane endpoints**

#### **H. Pain and pain relief**

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Anesthesia and analgesia will be used perioperative during surgery, anesthesia prior to euthanasia of animals and/or during blood/tissue collection (rodents). In general, no anesthesia or analgesia will be used as a relief for pain putatively caused by test substance as this is not compliant with the study objectives. Superficial/non-invasive methods can be used to reduce pain sensation.

#### **I. Other aspects compromising the welfare of the animals**

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Adverse effects caused by the test substance (most of the times with mild but in case of dose range finding or tolerability to severe discomfort) are the most common adverse effects observed. In addition, inherent adverse effects caused by the type of dosing, sampling of body fluids, single housing and restraining could occur.

Explain why these effects may emerge.

The aim of the studies is to determine toxicity of a test substance. An adverse effect might occur with higher than expected severity during studies after test substance administration, but this is part of the assessment of toxicity.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

The animals will be closely monitored in order to make sure that animals will be timely sacrificed according to humane endpoints, or treatment can be terminated or temporarily stopped for recovery purposes. A veterinarian will be involved during this process.

In response to developing unexpected discomfort, involvement of the Animal Welfare Body will be sought at the earliest possible stage when potential issues of concern arise or when unusual events (within the context of the study) first occur.

If scientifically and practically possible, animals will always be group housed (with exception of rabbits and during post-coitum for female rats) and a maximum level of cage enrichment will be applied according animal needs, best practice and standards.

#### **J. Humane endpoints**

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Animals that are showing stress or pain which is not expected to be temporary in nature or can become more transient, will be sacrificed based on OECD guidance document on humane end points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7).

Indicate the likely incidence.

The incidence is estimated as very minimal (<1%), it depends strongly on the type of study and the test substance.

#### **K. Classification of severity of procedures**

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

The allowed cumulative severity classification for these studies will be moderate, at the most, depending on the study content and the animal procedures involved. For the large majority of studies the severity level is not expected to increase after administration of the test substance. For early types of studies, such as tolerability and dose range finding studies, the severity level could occasionally increase to severe. Based on historical data at [REDACTED] the overall expected distribution (%) of severity levels for this appendix is expected to be: 40-45% mild; 50-55% moderate; <5% severe.

### **End of experiment**

#### **L. Method of killing**

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Animals will be killed at the end of the treatment period or after a recovery period. During necropsy, organs and tissues might be collected for histopathology, organs might be weighed and fetuses might be collected for fetal pathology. Additional tissue samples might be collected for future investigations/new research purposes (separate Project Proposal).

If mortality is not a study endpoint, an evaluation will be made to determine if an animal is suitable for re-use.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes



## Appendix Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website ([www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

### 1 General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.

00250

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

[REDACTED]

1.3 List the serial number and type of animal procedure.

*Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.*

Serial number	Type of animal procedure
3	ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)

### 2 Description of animal procedures

#### A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

ADME / DMPK studies are conducted to obtain adequate information on absorption, distribution, biotransformation (i.e. metabolism) and excretion of test substances, to relate concentration (or dose) and time course to the observed toxicity and to aid in understanding mechanism of toxicity. Kinetics may help to understand the toxicology studies by demonstrating that the test animals are systemically exposed to the test substance and by revealing which are the circulating entities (parent substance/metabolites). Basic kinetic parameters determined in these studies will also provide information on the potential for accumulation of the test substance in tissues and/or organs and the potential of biotransformation following exposure to the test substance. Together with data from toxicity studies, these kinetic data provide a rational basis for risk assessment in man and animals.

In addition, pharmacokinetic studies will provide data to evaluate the research program to support:

- candidate selection (whether or not a candidate should be developed)
- selection of formulations;
- selection of treatment regimens;
- selection of dose levels or routes of administration.

These studies can be run in parallel with toxicity studies during development, or in an earlier phase prior to the first-in-human and animal programs, to serve as candidate selection tools.

For compounds in development, these studies may be in part of regulatory submissions as supporting studies. The following study types are included in this appendix: (DM)PK studies, ADME studies (Mass-balance studies, PK studies, tissue-distribution studies), Bioequivalence studies.

**Primary outcome parameters:**

In order to study the kinetics of a test substance, it is administered to animals by a relevant route, followed by observation of the animals, blood sampling at specific timepoints, sampling of excreta and/or organs/tissues at specific timepoints, and possible collection of other body fluids for subsequent analysis. The study design depends upon which kinetic parameters need to be studied (Absorption, Distribution, Metabolism and/or Excretion) and can also depend on the applicable guideline used. The specifications will be defined in the study plan and discussed with the AWB.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Guidelines and Technical Documents e.g. from the ICH (International Conference of Harmonisation) and OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) provide guidance on animal species selection, dose level selection, frequency of dosing, and duration of treatment.

During the study the following animal procedures may be conducted:

- *Administration:* to achieve the study objectives animals may be sham dosed or receive vehicle, placebo or other appropriate substances in the pretest period. In the treatment period, co-administration of test-substances (e.g. to study anticipated combination treatments) or adjunctive administration of 'challenge substances' (adjuvants or positive control compounds for e.g. assessment of organ function or immunology) are possible as well.

Substances will be administered by several routes, including but not limited to: oral (gavage, capsule, dietary) / by inhalation (nose only) / dermal (topical) / intra-intestinal via implanted cannula / buccal (oromucosal) / ocular / intranasal / intratracheal / rectal / vaginal / (amongst others), and by injection (intramuscular, intravenous, intra-arterial, perivenous, subcutaneous, intraperitoneal, intradermal) / infusion (intravenous, intra-arterial).

The most relevant route of exposure, in humans or in animals, is in most cases also the route of administration in the animal study. If justified, another administration route may be chosen; in that case it will be ensured that the project data remain valid for its intended use. In some cases, multiple administration routes are relevant (for instance, to compare with the intended parenteral human route of exposure), in order to determine absolute bioavailability/absorption. Unless otherwise specified, the administration of substances and the sampling procedures will be applied such that the severity will no more be than transient mild and that no lasting harm occurs.

Frequency of administration may vary from a single to repeated dose depending on study objectives. The most commonly used frequency is once daily, but it may range from once every selected period (e.g. once every two weeks) to multiple times per day. The frequency is based upon available literature, expected dosing regime in humans, experience, animal welfare considerations and advice of the AWB.

The duration of treatment is driven by applicable guidance documents. For pharmaceuticals, the duration of repeated dose toxicity studies depends on the duration of the proposed therapeutic use in humans or animals; for industrial chemicals, -amongst others- it depends upon the tonnage of production and/or import.

- *Radio-active treatment:* applied in the case of ADME studies, where a 100 ± 10% recovery of the administered test substance is required per guideline. Usual isotopes are <sup>14</sup>C and <sup>3</sup>H.
- *Clinical observation:* clinical signs will be determined at least once daily to assess the health condition of the animal. A functional observational battery like ECG, ophthalmoscopy or (modified) Irwin might be performed. These methods are being applied according to guidelines. Frequency of observations may be increased in case severity is increasing from mild to moderate.
- *Blood sampling:* blood may be sampled on one or more occasions (under anesthesia if applicable) using peripheral / superficial vessels, major blood vessels / an implanted cannula / cardiac puncture (procedure under terminal anesthesia). The purpose for blood collection is mostly to assess clinical pathology and to derive toxicokinetic parameters. The amount of blood collected will

remain within the internationally accepted limits, according to animal ethical standard procedures and approved by the AWB.

- *Body fluids or excreta sampling*: may be performed at any time, as follows: excreta (faeces), urine by catheter, or voluntary using metabolism cages, gut lumen contents, expired air using a face mask, cerebrospinal fluid, tear fluid, vaginal smears or swabs, bronchoalveolar lavage fluid.
- *Confinement and restraint*: one or more of the following methods may be used: manual restraint, anti-interference collar or bag, application (followed by removal) of an occlusive/semi-occlusive dressing, fitting and removal of a jacket, purpose-made cradle or sling, short term separation (e.g., for observation purposes), single housing in case of males fighting or with scientific justification and permission of the AWB. For restraint regimes (e.g. in a restraining tube for dosing purposes i.e. in inhalation or infusions), this may be up to a total of 8 hours in a 24-hour period. For less confinement (e.g. single housing/metabolism cage) this may be up to 7 days, but on very rare occasions may be a maximum of 4 weeks i.e. dermal studies. If the route of administration requires a long duration of restraint, the animals will be trained for this restraint. Confinement will only be applied after consultation with the AWB. In any case, species/sex behavioural requirements will be taken into account.
- *Food and/or water deprivation*: may be withheld, and will be clearly documented in the study plan. Treatment under fasted or fed conditions might be referred depending on compound characteristics. The duration of fasting depends on the species and aim of the study and will be according to best practice procedures. If the maximum withholding period for water (8 hours) and of food (24 hours) is applied, this would usually be no more than once in a 1-day for water and 7-day period for food (exceptionally twice but not on successive days - unless food and water is being provided in the interim period).
- *Scarification/dermal abrasion* (e.g. tape stripping): may be performed but not exceeding 10% of the body surface area.
- *Patch, clamp or cuff application*: may be performed for a short duration for e.g. ECG or blood pressure recordings.
- *Removal of hair*: may be performed by chemical or mechanical procedures, in order to facilitate test substance administration (e.g. dermal dosing), to facilitate local observations and better exposure to light/air, as preparation for surgery and to improve recovery of underlying surface.
- *Temperature*: body temperature (e.g. rectal) may be measured using suitable devices.
- *Surgical preparation*: animals may undergo surgical cannulation of blood vessels, ducts, tracts (airway or esophagus) or hollow organs, with or without exteriorization. An adequate recovery time will be implemented.

All the above-mentioned procedures are described in Standard Operation Procedures (SOPs) which contain best practice procedures and are at least reviewed by Animal Welfare Body and study director. Compliance to these present SOPs will be monitored by Quality Assurance Officers, management, the study director and the Animal Welfare Body.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The total number of animals per group is mostly based on recommendations in applicable guidelines (when available), experience (i.e. species, experimental set-up) with ADME and DMPK studies, and are commonly accepted group sizes by regulatory bodies across the world.

As a guidance, a commonly used number of animals is mentioned in the table below (based on guidelines and/or good practice). Since the design of any ADME and/or DMPK study is flexible, there is no standard number of animals per study. In addition, in certain cases spare animals, reference, positive or negative control groups may be added to the study. Pilot ADME studies can be performed in order to check e.g. the formation of volatiles, the optimal blood sampling times and duration of excreta/bile collection. The precise number of animals per study will be justified in the study plan.

Studies conducted under this Project are often part of an early stage of the product development, but may occur at further stages of the development/registration process. For test substances that are at an early stage, little or no animal data will be available. In that case, study design decisions have to be

based on data from in vitro studies or from any available in vivo studies performed with the test substance. A prudent approach will therefore be adopted to minimise the number of animals and the severity of any discomfort and use of animals. For studies that are being performed at a later stage of development, when studies in the rodent (and other) species may have been performed already, decisions on study design can usually be made with confidence. Scientists review the available data and – if relevant - advise clients on the number of animals, the selection of appropriate dose levels, and develop the optimal study design, to ensure that number of animals and animal severity, related to the procedures, is as minimal as possible. Additional information which can influence the number of animals used are: information from previous (pilot) studies by the manufacturer or other companies, product information and literature data about similar compounds. In addition, animal numbers can also be chosen on the basis of previous studies with a similar format and/or by power analysis.

To optimize the study design and/or to refine the methods used in animals it might be necessary to perform an orientating experiment (condition finding test) prior to the start of the main study to find the correct conditions for the main study. Examples of a condition finding test are: verifying the suitability of the animals concerned (condition of the animal, new strain, other provider of animals or instrumentation) and/or the appropriateness of used compounds (e.g. anesthesia, vehicle) or procedures. When a condition finding test is a reduced version of the main study regarding total number of animals, treatments, test items and the discomfort does not exceed the maximum discomfort in the main study. A condition finding test may only be performed after approval by the Animal Welfare Body.

## B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

### Species and origin:

*Rodents:* Mice, rats, guinea pigs and hamsters.

*Non-rodents:* rabbits, cats, dogs, (mini) pigs.

Animals will be obtained from certified international breeders/suppliers and will be transported by a registered and approved animal courier. External surgery models may be used and might be done internal or external (e.g. with implanted jugular vein catheter), which will be decided by AWB. If the study design, animals and severity allows, animals will be re-used or re-used animals will be included in accordance with legislation. The policy on the re-use of animals is documented in SOPs. Animals that had severe discomfort will not be re-used.

In case of bioequivalence studies or PK studies with a non-terminal endpoint and no or mild adverse effects, cats from [redacted] are used and are returned to this facility after study termination without (lasting) effects. This facility is located in The Netherlands and is known and registered by NVWA. Cats are from a closed colony and undergo regular health monitoring. The use of these cats has advantages over the use of cats from [redacted]: no naive cats need to be bred, no international transport is necessary and no cats need to be unnecessarily euthanized (since it concerns non-terminal studies) or adopted. The AWB will monitor the animal welfare, wash-out and return of these cats to the colony facility.

In some cases, it might be necessary to generate pharmacokinetic data in genetically-modified animals, e.g. if toxicity or pharmacology studies have been performed in genetically-modified animals and supporting pharmacokinetic data are necessary for data interpretation. Genetically altered rodent strains used under this protocol are not expected to exhibit any harmful phenotype.

The selection of the species necessary for the study depends on the following:

- Applicable guideline;
- Species used in previous (toxicity) studies;
- In-vitro metabolism data;
- Intended use of the compound;
- Pharmacodynamic or other properties of the compound;
- Species-specific properties [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] warranting the same species).

### Age and sex:

Age and sex of the selected animal species depends on the applicable guidelines like OECD. In general the age of the animals should be representative for the human situation. Usually, young adult animals



used, but if necessary the age of the animals may be adapted to the required study design. Pregnant rats and /or rats with litters can be used, in order to determine placental transfer and/or milk secretion of a compound.

**Number of animals:**

As a guidance, a "default" number of animals per study (type) is mentioned in the table (1) below.

**Table 1: examples of species, number of animals per type of study**

Type test	Number of animals/ group	
	Non-rodent (dogs, cats, minipigs, rabbits)	Rodent (mice, rats, guinea pigs, hamster)
(DM)PK study (ICH/OECD) <sup>a, 3</sup>	3 – 6/sex/groep	3 – 6/sex/group or timepoint <sup>1, 2</sup>
Examples of PK studies: PK bioavailability	3 dogs/sex, 6 in total/study	3 rats/sex/group; 8 timepoints; Max 12 animals (serial sampling) /study 24 animals (composite sampling) /study
Examples of PK studies: PK dose proportion study	4 dose levels, 4 rabbits/sex/dose levels 32 animals/study	
Examples of PK studies: PK tissue distribution study		4 mice (one sex)/group/timepoint 4 groups (3 dose levels human route and one dose level i.v.) 9 timepoints 144 animals /study
Pilot ADME study		2-4 animals/sex/group
ADME study <sup>b, 3</sup> (OECD417/OECD427/ ICH)	4 animals/sex/group	2-6 animals/sex/group or timepoint
Examples of ADME studies	ADME study example 1: Mass-balance/kinetics: 4 animals/sex/route 2 routes (wash-out period) In total 8 animals/study	ADME study example 1: 4 animals/sex/group 5 groups: 3 mass-balance (low and high dose and repeated administration), 2 kinetic (low and high dose) groups In total 20 animals/sex  ADME study example 2: Mass-balance: 4 animals/sex/route Kinetic/tissue: 2 animals/sex/timepoint/route 2 routes (p.o. and i.v.); 12 timepoints. In total 112 animals
Bioequivalence studies (VICH, EMA/CVMP) <sup>c</sup>	A power analysis is performed in order to determine the number of animals needed. A commonly used group size is 24 animals (can be of either sex or a combination)	

<sup>1</sup> In case the rodent species is smaller than a rat, e.g. mice, more animals will be included, as only a limited amount of blood can be collected from these small animals. As a guidance 3 animals per timepoint will be taken.

<sup>2</sup> Sample volumes will be kept as small as possible (depending on the compound and the sensitivity of available

bioanalytical method) to keep the number of animals as low as possible. When higher sample volumes are required, the number of animals needs to be increased accordingly.

3 The number of groups/animals within a study depends upon the number of compounds, formulations, routes, dose levels or treatment regimens that will be tested in the study.

<sup>a</sup> ICH S3A: The number of animals to be used should be the minimum consistent with generating adequate toxicokinetic data. Where both male and female animals are utilised in the main study it is normal to estimate exposure in animals of both sexes unless some justification can be made for not so doing.

<sup>b</sup> OECD417: A minimum of four animals of one sex should be used for each dose tested. Justification should be provided for the sex of the animals used. The use of both sexes (four males and four females) should be considered if there is evidence to support significant sex-related differences in toxicity.

OECD427: A group of at least four animals of one sex should be used for each test preparation and each scheduled termination time. If there are data available that demonstrate substantial differences in dermal toxicity between males and females, the more sensitive sex should be chosen. If there are no such data, then either gender can be used.

<sup>c</sup> VICH GL52: It should be noted that for a study to be internationally acceptable, a minimum of n=6 is necessary (i.e., the total number of study animals in a two-period, two-sequence crossover study, N, should be equal to or greater than 12)

In case of unexpected toxicity or health issues, more animals may be required, either as addition or replacement. This will be verified by the Animal Welfare Body and may imply an amendment to this project. In case of euthanasia of an animal(s), which is not related to the study or treatment, this animal(s) can be replaced by a spare animal.

### C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

In general, non-rodents like dogs, cats and minipigs will be re-used for DMPK studies, when these studies have no terminal endpoint and the severity levels are mild. A commonly used washout period between studies is two weeks. The policy on the re-use of animals is documented in facility SOPs. In these SOP's, e.g. minimal wash-out period, maximal times for re-use, maximal overall number of blood samples has been described in close collaboration with the veterinarian and the AWB.

Animals that had severe discomfort in retrospect will not be re-used. The evaluation of re-use of animals will be made by the responsible technician, veterinarian and the Animal Welfare Body. The veterinarian will be notified in case any alterations had been observed in the previous study or the discomfort score was severe.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

### D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

1029 is actively involved within the Dutch Three Rs centre, and regularly interacts with global regulatory agencies and European Lab Animal Science (FELASA) network, and thus is well positioned to encourage adoption and improvement of animal welfare best practice within regulatory testing and 1029

In the light of the NCad guideline 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek', study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc

basis (in conjunction with the client) to incorporate available refinements, to minimise animal numbers or to reduce severity of discomfort. The company is actively involved in cross-industry initiatives, aimed at sharing best practice and application of the 3Rs.

#### Replacement

These studies are obligatory for registration of a test substance according to guidelines or in support of clinical trials. If the guidelines describe to use alternatives, which do not involve animals, then these type of tests will be used for registration purposes. Some in vivo study types are already replaced by in vitro studies. However, in the most recent guidelines no authority-approved alternatives are available for the described ADME and DMPK studies.

For meaningful and reliable evaluation of compound kinetics, the target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. In vitro and ex-vivo test systems in isolation are inadequate for comprehensive determination of kinetics.

#### Reduction

The minimal amount of animals used in a study is mentioned in international guidelines or based upon common practice. Studies are designed to obtain maximum data from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in each study is considered to be the minimum needed to satisfy statistical design; however they are also based upon international guidelines, where existent, which mandate the number of groups and animals therein, to guarantee correct determination of kinetic processes. As mentioned above, study designs are further refined, in consultation with our statisticians, to identify the optimum animal number to achieve study objectives.

When a study design has no terminal requirement, animals may be suitable for re-use thereby saving the use of a naïve animal. Animals used previously under this or other project licenses at this establishment may only be re-used subject to meeting the legal conditions for re-use. The evaluation of re-use of animals will be made by the responsible technician, designated veterinarian and the Animal Welfare Body.

#### Refinement

The selected animal species depends on guidelines and laws, previous work done with the same compound, in-vitro metabolism data, intended compound use and compound properties.

Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. In addition, care is taken to provide as much environmental enrichment as possible (e.g. play items and shelters for rodents and human interaction for dogs or chew blocks) and the company has working parties that regularly test and evaluate environmental enrichment items or practices.

Measures are in place to minimise animal suffering, the results of each study influencing the design and dose-selection in subsequent related studies. This allows progressive characterization of adverse effects so that unnecessary testing or use of inappropriate dosages will be avoided.

The involvement of experienced and qualified (art. 13f2a and b) animal care staff, and statisticians occurs at an early stage, so that advice can be given on implementation of the 3Rs and any appropriate refinements are being implemented.

---

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

The majority of animals are not expected to show signs of (severe) effects that have impact on their general well-being. In the event of an animal showing severe signs of an adverse reaction, immediate veterinary advice will be sought (e.g. modification of study design/ withdrawal from treatment, provision of palliative or therapeutic treatments) or humane end-points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7) applied where appropriate. In response to developing problems/unusual events, involvement of Veterinary Services and Animal Welfare Body will be sought at the earliest possible stage when potential issues of concern arise or when unusual events (within the context of the study) first occur.

Studies involving potential therapeutic agents (pharmaceuticals and animal health products) may produce pharmacological or pharmacodynamic effects with certain discomfort (max moderate), but

these would not be expected to persist for longer than 24 hours. Studies involving non-therapeutic substances (agrochemicals, food additives and industrial chemicals) may, as a side effect not directly related to their proposed biological or chemical action, also produce pharmacological or pharmacodynamic effects which would not be expected to persist for more than 24 hours either.

Unless otherwise specified, the administration of substances and the sampling procedures will be undertaken using a combination of volumes, routes and frequencies that of themselves will result in no or at most transient mild or moderate discomfort and no lasting harm.

## Repetition and duplication

### E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Repetition of studies will be avoided as much as possible, which is also supported by legislation. The study history of the test substance will be queried (with the 15-item checklist) from the sponsor to avoid repetition. In case of (agro)chemicals the sponsor need to register a test substance at the authorities prior to study execution.

Repetition of a certain study could occur on incidental basis, for example when a previous study failed because of a contamination or poor execution by [REDACTED]. In case of a significant alteration of the test substance or vehicle, which requires additional testing and consultation of the responsible regulatory authorities, this is not considered to be 'repetition'.

If a regulatory accepted study is already available, repetition of the study will not be beneficial for the client/customer/sponsor and therefore no repetition will be performed. For industrial chemicals, agrochemicals and biocides to be authorized in the European Union, there are specific Articles in Regulations and Directives to avoid duplicate testing. However, performance of studies in accordance with the latest test guidelines or on request of authorities or another jurisdiction cannot be completely excluded.

## Accommodation and care

### F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Male mice, rabbits, surgically-instrumented animals and animals with dermal/topical applications will be housed single in order to prevent fighting and/or damage to the instrumentation or dermal application. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible. In addition, animals in the mass-balance phase of an ADME study will be single-housed in metabolism cages for a maximum of 7 days and animals in the kinetic phase of an ADME study will be single-housed on a bottom grid for maximally 7 days in order to prevent coprophagy. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU.

### G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

## Classification of discomfort/humane endpoints

### H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

X Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

X Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Anesthesia will be used during surgery, prior to euthanizing animals and/or during blood collection (if applicable for the species). Analgesia might be used prior to and after surgery, this will depend on the type of surgery.

In general, no anesthesia or analgesia will be used as a relief for pain caused by test substance, as this is not compliant with the study objectives.

### I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Adverse effects caused by the test substance are commonly observed. In addition, some adverse effects caused by the method of dosing, sampling of body fluids, single housing/metabolism cage, surgical instrumentation and restraining could occur.

Explain why these effects may emerge.

For test substances that are at an early stage of development, there will be little or no animal data available. Hence, occasionally unexpected toxic effects might occur. In addition, when kinetic data are necessary to support toxicological studies, it might be necessary to administer high dose levels.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

A cautious approach will be adopted to minimize the severity of any discomfort, animals are being monitored, and humane end-points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7) will be applied where appropriate.

In response to developing unexpected discomfort, involvement of the Animal Welfare Body will be sought at the earliest possible stage when potential issues of concern arise or when unusual events (within the context of the study) first occur.

### J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

X Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Animals showing pain, distress or discomfort which is considered not transient in nature or is likely to become more severe, will be killed for humane reasons, based on OECD guidance document on humane endpoints (ENV/JM/MONO/ 2000/7).

Indicate the likely incidence.

The incidence is estimated as minimal and is expected < 1%.

### K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

The expected cumulative discomfort for these studies will be mild or moderate, or in limited number of animals 'severe' based on the animal procedures. For the large majority of studies it is not expected that the severity will increase by test substance related effects.

**Table 2:** Percentage of animals & expected levels of discomfort

Species	% mild	% moderate	% severe
Used in DM(PK) studies	45-50	40-50	<1

## End of experiment

### L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

X Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Large animals (dogs, cats and minipigs) will mostly be re-used after a (DM)PK study. In case of rodent studies or in case of collection of organs/tissues, animals will be killed at the end of the treatment period.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

X Yes



## Appendix

### Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website ([www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

#### 1 General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.

██████████

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

1020

1.3 List the serial number and type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
4	Ecotoxicology

*Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.*

#### 2 Description of animal procedures

##### A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

The study procedures are performed to determine the toxicity of a test substance in a specific animal species (fish or frog), which provide part of a rational basis for environmental risk assessment. Ecotox testing focusses on the three trophic levels in the food chain, being algae, daphnia and fish. Effects of test substances on either of these species will affect the environment. It is of high importance to know the toxicity of a test substance before and during production, transportation and use to prevent, where possible, any unwanted effects on the environment.

Testing can include a range-finding test, a full test, a limit test or a combination of these.

The study design and selected parameters depend on the applicable guideline used. In aquatic toxicity studies substances are tested up to 100 or 1000 mg/L or, if applicable, the maximum soluble concentration in test medium if this is lower. Static, semi-static and flow-through designs can be applied depending on the test substance properties and/or the guideline specifications and as explained in the project proposal.

**Animal procedures:** Fish & frogs are habituated in tanks with test substance. Interventions: blood samples and post mortem tissue collection for histopathology. Formulation of the substance, concentration selection, frequency of renewal, duration of the test, fish species, etc. are based on applicable guidelines (e.g. OECD, EC, OPPTS, JMAFF, ENV / JM / MONO / (2000)7). Acute toxicity tests with fish are performed to determine the concentration that results in 50% effect (e.g. mortality; LC50), while chronic studies focus more on the No Observed Effect Concentration (NOEC).

**Outcome parameters:**

Fish and frogs are daily observed for survival, appearance (e.g. weight and length at study end) and any other behavioral effects (e.g. swimming behavior).

The following study types are included in this appendix: acute toxicity to fish, chronic toxicity to fish, endocrine disruptor testing with fish and frogs.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

The maximum concentration to be tested in acute toxicity tests are based on the guideline and guidance documents and included in Tables 1 – 7. Testing is performed up to the limit of solubility in test medium or 100 mg/L (occasionally depending on guideline up to 1000 mg/L), whichever is lower. Typically, a study starts with a range-finding testing with a spacing factor of 10 (e.g. 0.10 to 100 mg/L). In case data are available on expected toxicity and/or solubility, a different range might be tested. The study will continue with a final test with typically 5 concentrations and a control group. If no effects are observed in the range-finding a limit test can be performed at the regulatory limit concentration. Alternatively, a project can start with a range-finding in combination with a limit or directly with a limit test in case information is available indicative of the fact that no toxicity is expected. The studies can be performed without renewal of test solutions (static), with daily renewal (semi-static) or with continuous renewal (flow-through), which depends on the stability of the test substance in water. Fish will be observed on a daily basis for effects, which include but are not limited, to survival, appearance and behavioral effects. Fish showing forms of distress not considered transient in nature and likely to become more severe before the exposure is terminated, will be sacrificed for humane reasons based on the OECD guideline on humane endpoints

Concentrations per type of study and aim based on the required guidelines:

1. **Chronic studies** sub-lethal concentrations applied by renewal systems to assess possible long-term effects using three types of studies:
  - 1.1. a juvenile growth test (28 days);
  - 1.2. an early life stage test (28 day post-hatch);
  - 1.3. and a bioaccumulation test (up to a maximum of 90 days).

**Parameters per type of study:**

**1.1. In the juvenile growth test:** fish length and weight will be determined at the start and the end of the test to assess the growth effects relative to the control and to find a No Effect Concentration (NOEC) and if applicable effect parameters resulting in 10, 20 and/or 50% effect parameters.

**1.2. In the early life stage test:** exposure starts with eggs and effects are monitored until 28-days post-hatch. At the end, fish are weighed and length is determined. All observations are compared to the control to find NOEC and if applicable ECx parameters.

**1.3. In the bioaccumulation study:** fish are exposed to very low, non-toxic, concentrations to assess whether, and if so, how fast the test substance accumulates in fish tissues. Fish can be exposed either through water spiking (substances introduced to the test medium) or diet spiking (substances introduced via the food). The study duration is dependent on the accumulation in fish tissues. Fish are euthanized at regular intervals and the total test substance in the fish mass is analytically determined.

With water spiking the uptake phase (exposure phase) typically lasts for 28 days and with diet spiking for 14 days. If no or limited accumulation is observed the study can stop after 28 or 14 days, respectively. If accumulation occurs, the uptake phase is followed by a depuration phase in blank test medium using non spiked diet. The depuration phase for a water spiked study typically lasts 56 days and for a diet spiked study 28 days. The depuration phase is performed to check if, and if so, how fast test substance is removed by the fish.

To assess potential endocrine effects from substances, two chronic studies are performed. One study with fish (Table 6, Fish short term reproduction) and one study with tadpoles (Amphibian metamorphosis test) as mentioned in Table 7.

**The short term reproduction test** assesses the effects on survival, reproductive behavior, secondary sexual characteristics, fecundity and fertility of the fresh water fish species *Pimephales promelas* (fathead minnow) exposed to various concentrations for a period of 21 days under flow-through conditions. At the end of the test, post mortem measurements are made that are reflective of the status of the reproductive endocrine system, including male secondary sex characteristics, gonadal histopathology, gonado-somatic index and plasma concentrations of vitellogenin (VTG).

**The Amphibian Metamorphosis Assay** is a screening assay intended to empirically identify whether test substance may interfere with the normal function of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. The developmental stage will be recorded on day 0. On days 7 and 21 developmental stage, Hind Limb length, Snout-Vent length and Wet weight will be recorded. All measurements on days 7 and 21 will be performed directly after euthanizing the animals.



During the studies one or more of the following type of animal procedures may be conducted:

- **Food deprivation;** in cultured fish for 24 hours preceding start of a fish study as to prevent fish producing feces in the test tanks during the study, which might interact with the test item as per the guideline. This has no impact on the fish as they don't need daily food.
- **Blood sampling;** under anesthesia by caudal vein/artery or alternatively by cardiac puncture. Fish are euthanized after blood collection.
- **Clinical observations;** clinical signs will be determined on a daily basis (at least once daily) to determine the health condition of the animal. In case side effects are monitored, the frequency might be increased in consultation with the veterinarian and/or AWB. More specific study related effects are set up according to guidelines.
- **Euthanasia;** at the end of the study.
- **Tissue sampling;** post mortem tissue sampling.

As stated in the main part of the project proposal, each project will be evaluated according the 15-items checklist and managed by a study director. The study director works together with the client, collaborating scientists, technicians, veterinarians and the AWB. Before study start, the final study plan will be approved by the AWB. The AWB and designated veterinarians are consulted on issues of animal health and welfare. The study director will notify the involved personnel prior to start of a study (the first collection of raw data, e.g. weighing of test substance) to ensure understanding of the study objectives and design.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The total number of animals per group is based on recommendations in applicable guidelines and are routinely required group sizes by regulatory bodies across the world. The numbers used are the minimum required numbers according to the guidelines that are needed to evaluate results with sufficient statistical reliability. To reduce the use of fish, a control is only required in final/main studies, the numbers of fish are standardly minimized by excluding a control group when running a range-finding test. In addition, based on known toxicity or known (very) low solubility, the study director might decide to exclude some test groups in the range-finding or start directly with a limit test.

## **B. The animals**

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

**Species:** The species used for ecotoxicity studies is depending on the specific guideline requirements and the type of test substance and regulatory purpose (industrial, pharmaceutical or agrochemical). For acute fish studies a number of fresh-water fish can be used, amongst others Carp, Zebra-fish, Fathead minnow and Rainbow trout, which are the most commonly used species at [REDACTED]. For the chronic fish tests the same fish can be used but most commonly used species are Fathead minnow and Zebra-fish for the early life stage test and Carp or rainbow trout for the bioaccumulation test and Juvenile growth test.

**Origin:** Fish are obtained from approved commercial national and international suppliers. Fathead minnow are also bred and reared at [REDACTED] starting with newly obtained fish from an international supplier. Rearing is performed for a maximum period of 2 years before a new batch of fish is obtained to prevent in-breeding. One-day-old eggs Frogs (*Xenopus laevis*) are obtained from a University in the Netherlands.

**Age** of the selected animal species depends on the applicable guidelines and is often not prescribed. Generally for fish juveniles are used and the guideline prescribes length instead of age as a parameter for use. For the Fish short term reproduction test, fish should be 4.5-6 months old and in active spawning condition. For defined studies, early life stages the amphibian metamorphosis test as eggs are used to initiate these studies.

The number of animals and species are defined per study type with the relevant guideline in tables below.

**Table 1:** Acute toxicity to fish (OECD guideline 203):

<b>Expected toxicity</b>	<b>Type test</b>	<b>Number of groups</b>	<b>Number of fish per group</b>	<b>Total number of fish/study</b>
Unknown	Range-finding	4	3	12
Expected not toxic with uncertainty <sup>1</sup>	Combined limit / range finding	5	7 in control and highest concentration, 3 in remaining group(s)	23
Expected not toxic <sup>1</sup>	Limit	2	7	14
Toxic (base on range-finding)	Full	6	7	42

*1: In case the study was started with a range-finding test or effects were seen in the combined limit/range- finding test or limit test a full test is performed. Seven fish per group are exposed for 96 hours to, at least, five concentrations of substance and to a control group (total 42 fish). Therefore, the number of fish needed will vary between 14 (limit) and 65 (for a combined limit/range-finding test followed by a full test).*

**Species:** All types of fish species can be used. Selection of sub-species depends either on the regulatory purpose and authority or if not prescribed, carp will be selected.

**Table 2:** Acute toxicity to fish (OPPTS guideline 850.1075):

<b>Expected toxicity</b>	<b>Type test</b>	<b>Number of groups</b>	<b>Number of fish per group</b>	<b>Total number of fish/study</b>
Unknown	Range finding	(no control)	X	15
Expected not toxic with uncertainty <sup>1</sup>	Combined limit/range-finding	5	7 in control, 14 in the highest concentration, 3 in the remaining groups	30
Expected not toxic <sup>1</sup>	Limit	2	7 in control, 14 in the highest concentration	21
Toxic (based on range-finding)	Full	6	7 in control, 14 in the test concentrations	77

*1: In case the study was started with a range-finding test or effects were seen in the combined limit/range- finding test or limit test a full test is performed. Fourteen fish per group are exposed for 96 hours to, at least, five concentrations of test substance and seven fish are exposed to a control group (total 77 fish). Therefore, the number of fish needed per study will typically vary between 21 (limit test) and 107 (combined limit/range-finding- followed by a full test).*

**Species:** All types of fish species can be used. Selection of sub-species depends either on the

regulatory purpose and authority or if not prescribed, carp will be selected.

**Table 3:** Fish Juvenile growth test (OECD 215)

<b>Type test</b>	<b>Number of groups</b>	<b>Number of fish per group</b>	<b>Total number of fish/study</b>
Full protocol	Max 7	16	96 - 112

**Species:** Different fish species like Carp, Zebra-fish or Rainbow trout) depending the guidelines can be used for this type of study. One or two controls and 5 test groups are used.

**Table 4:** Fish early life stage test (OECD 210)

<b>Type test</b>	<b>Number of groups</b>	<b>Number of fish per group</b>	<b>Total number of fish/study</b>
Full protocol	Max 7	80	480 - 560
Limit protocol	max 3	80	160 - 240

**Species:** Fathead minnow or zebra fish eggs are exposed for 28-30 days post-hatch.

**Table 5:** Bioaccumulation test (OECD 305; water spiking):

<b>Type test</b>	<b>Number of groups</b>	<b>Number of fish per group</b>	<b>Total number of fish/study</b>
Pilot to set-up extraction of substance from fish	1		Max 30
Full protocol	3	Variable, depending on length and weight of the fish	Max 150

**Species:** Carp or Rainbow trout.

**Table 5:** Bioaccumulation test (OECD 305; diet spiking):

<b>Type test</b>	<b>Number of groups</b>	<b>Number of fish per group</b>	<b>Total number of fish /study</b>
Edibility test	1		Max 10
Pilot to set-up extraction of substance from fish and or edibility check	1		Max 30
Full protocol	2	Variable, depending on length and weight of the fish	Max 125

**Species:** Carp or Rainbow trout.

**Table 6:** Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)

<b>Type test</b>	<b>Number of groups</b>	<b>Number of fish per group</b>	<b>Total number of fish</b>
Full protocol	Max 5	24	96 - 120

**Species:** Fathead minnow.

**Table 7:** Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)

<b>Type test</b>	<b>Number of groups</b>	<b>Number of amphibia per group</b>	<b>Total number of amphibia</b>
Range-finding (optional)	4	5	20
Full protocol	max 5	80	320 - 400

**Species:** *Xenopus laevis*, 80 per test group (4 replica's each containing 20 tadpoles), exposure

via water with dissolved test substance.

Total estimated number of animals for this appendix over a 5-year period: 24750

### C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

### D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

029 is actively involved within the Dutch Three Rs centre, and regularly interacts with global regulatory agencies and European Lab Animal Science (FELASA) network, and thus is well positioned to encourage adoption and improvement of animal welfare best practice within regulatory testing and 029

Within the light of the NCad guideline 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek', study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client) to incorporate available refinements, to minimise animal numbers or to reduce severity of discomfort. The company is actively involved in cross-industry initiatives, aimed at sharing best practice and application of the 3Rs.

#### Replacement

Only for the fish acute toxicity test an alternative is presented in the guideline (OECD 236) that describes a fish egg toxicity test. This study is available at 029 and might be accepted by authorities (i.e. EMA) as an accepted alternative for the standard study. In the most recent guidelines of the other fish and frog studies, as presented earlier, no authority approved alternatives are available.

#### Reduction

The minimal number of animals used in a study is mentioned in international guidelines. Studies are designed to obtain maximum data from the fewest number of animals. In general, the number of animals used for each study is considered to be the minimum needed to satisfy statistical criteria, however they are also based upon international guidelines, where extant, which mandate the number of groups and animals therein, to guarantee clear demonstration of any test substance effects.

Additional information which can reduce the number of animals used are: information from other aquatic studies by the manufacturer or other companies, product information and literature about similar compounds, physico chemistry data, etc. and will then be applied. The number of test concentrations might be reduced or a study might be performed as a limit test in case no toxicity is expected, this will be discussed with the client.

For fish a sensitivity check to the substance should be performed. This test is based on the OECD 203 and the ISO international Standard 7346-1, but with a limited number of fish and groups. At 029 this is performed on a yearly basis with the standard species. Historical data have proven that sensitivity of these fish is similar over the past 30 years. Consequently, instead of running multiple sensitivity checks per batch, this is only performed once per year and with a limited number of fish (5 fish per group, 3 test groups, no control). Fish used in a control group of acute fish toxicity tests, can be maintained for development/validation of an analytical method for bioaccumulation studies.

#### Refinement

In the interest of animal welfare and to minimize any testing likely to produce severe responses in animals, a weight of evidence analysis will be performed prior to start of this study. All available information will be evaluated (e.g. existing environmental and aquatic toxicity data, literature, substance data supplied by the sponsor, analysis of structure activity relationships (SAR), physicochemical properties and reactivity with water to determine the need for *in vivo* testing and the concentrations to be tested. The data will also be used to decide whether a full or limit final test can be performed without a prior range-finding.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

In order to reduce any possible adverse effects to fish from the environment, no tap-water or water from natural sources are used. We use reversed osmosis water and add salts to it to have a constant stable quality without contaminants. In addition, the medium quality is controlled by taking samples and measure pH, nitrate, nitrite and ammonia concentration on a weekly basis. Further, temperature in holding tanks is monitored continuously. Fish that are kept in holding tanks are observed daily for any abnormalities. In case of any abnormalities on one or a few individual fish, these will be observed for clinical signs and if effects rise above the severity threshold level as outlined in the study plan, fish will be humanely euthanized. In case of higher number of fish showing abnormalities or specific abnormalities that seem not normal, the designated veterinarian and AWXB are consulted. During the actual fish experiments with test substance, fish are monitored at least twice daily. Dead fish are removed when observed. Fish that are convulsing or showing other severe forms of distress not considered transient in nature and likely to become more severe is terminated, will be killed for humane reasons.

## Repetition and duplication

### E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The study history of the test substance will be queried from the sponsor to avoid repetition. For (agro)chemicals the Sponsor need to register a test substance at the Authorities prior to study execution. Repetition of a certain study could occur on incidental basis, for example when a previous study was poorly executed by another company. Another possibility is significant alteration of the test substance or vehicle from previous batches, which required additional testing. This repetition will normally be performed after the sponsor consulted the responsible authorities. Repetition of studies is not allowed unless specified and justified by the study director and approved by the AWB.

## Accommodation and care

### F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Note: Fish and frogs are housed in glass tanks with a volume large enough to guarantee a sufficiently high oxygen level. In general a loading of maximal 1 gram test organism/litre medium is applied. If needed, aeration may be introduced to raise the oxygen level. Guidelines don't allow any additions (enrichment) in the tank. Temperature is controlled in the test room with a 16 hours light, 8 hours dark cycle. All housing conditions are without adverse effects on animal welfare.

### G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

## Classification of discomfort/humane endpoints

### H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

X Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

X Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

No anaesthesia or analgesia will be used as a relief for pain caused by test substance as this is not compliant with ecotox study objectives. Terminal anaesthesia is only applied to fish exposed in the endocrine disruption test (Fish short term reproduction test) immediately before blood sampling from the caudal vein/artery. Fish in the short term reproduction test are rapidly anesthetized by exposing them to Tricaine.

### I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

The most commonly observed adverse effects are caused by exposure to the test substance when testing fish or tadpoles at 10/2g. Occasionally, poor environmental conditions (indirectly due to test substance affecting water quality parameters) might cause discomfort, e.g. decreasing oxygen concentrations in fish tests. However, due to the daily monitoring and daily measurement of these environmental conditions (i.e. temp, pH and oxygen) this will normally only be for a short time and not likely to result in severe effects. If oxygen concentrations tend to decrease below 5 mg/L aeration is introduced to prevent discomfort. pH levels of test solutions will be adjusted before the study start (if outside 6-9) to prevent pH related discomfort.

Explain why these effects may emerge.

The aim of most of the ecotox studies is to determine toxicity of a test substance. Adverse effects after exposure of substance(s) can occur during studies. Depending the effects, actions will be implemented according the SOP which might include HEP and in consultation with the AWB.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

The animals will be closely monitored in order to make sure that animals will be timely euthanized according to humane endpoints. A SOP is in place that describes severity ratings ('ongerief') and actions to be taken depending the severity. A veterinarian and the AWB will be involved during this process in case the severity level exceeds the expected severity level according to the study plan.

### J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

X Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Animals that are showing stress or pain which is not expected to be temporary in nature or can become more transient, will be sacrificed based on OECD guidance document on humane end points (ENV / JM / MOMO / 2000/7). A SOP describing the procedures and when this should be applied is in place for both fish and frog testing.

Indicate the likely incidence.

The incidence depends highly on the type of study and the test substance examined. In acute toxicity studies incidence tends to be higher than in chronic studies when, in general, sub lethal low concentrations are tested. The Estimated percentage is <5% for acute studies and less than 1% for chronic studies.

**K. Classification of severity of procedures**

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

The expected severity depends on the type of study. For acute toxicity tests in fish the clinical observations indicating discomfort can range between 'absent' and 'severe' considering the nature of testing. For chronic and endocrine disruptor studies, the maximum expected level of discomfort is 'mild' to 'moderate'. Incidentally, the severity could increase to severe in case effects are observed for multiple days and as such the severity rating gradually increases, which is prescribed in the applicable SOP.

**Table 7:** Percentage of animals & expected levels of discomfort

Species	% mild	% moderate	% severe
Fish/Amphibia – Acute	40-50	40-50	<10
Fish/Amphibia - Chronic	55-65	35-45	<1

**End of experiment**

**L. Method of killing**

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

X Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Fish (used for the short term reproduction test; OECD 229) and tadpoles will be euthanized at the end of the exposure period to use biological materials for further analysis (e.g. histopathology). Surplus fish and tadpoles cannot be re-used in other studies and will be killed (or may be used for training/education purposes or as post-mortem biological material (in separate project proposal)).

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

X Yes

**Aantallen dieren en ongerief per bijlage dierproeven behorende bij vergunning****8**

## Bijlage dierproeven 3.4.4.1

Type dierstudies en aantallen Appendix 1	Rodent (rat, mouse, hamster, guinea pig)			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
Acute/short term studies	350	9,5	16625	Moderate / Severe
Range finding/pilot studies	26	15,0	1947	Moderate / Severe
Repeated dose studies up to 90 days	37	81,5	15078	Mild / Moderate
Repeated dose studies > 90 days	7	286	10010	Mild / Moderate

Type dierstudies en aantallen Appendix 1	Non-Rodent (dog, minipig, rabbit, cat)			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
Acute/short term studies	47	3	705	Moderate / Severe
Range finding/pilot studies	22	5,8	635	Moderate / Severe
Repeated dose studies up to 90 days	20	31,8	3180	Mild / Moderate
Repeated dose studies > 90 days	3,5	42	735	Mild / Moderate

## Bijlage dierproeven 3.4.4.2

Type dierstudies en aantallen Appendix 2	Rodent (rat)			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
Range finding for developmental studies	9	300	13500	Moderate / Severe
Developmental studies	9	1200	54000	Mild / Moderate
Range finding for reproduction studies	33	6	990	Moderate / Severe
Reproduction studies	33	560	92400	Mild / Moderate

Type dierstudies en aantallen Appendix 2	Non-Rodent (rabbit)			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
Range finding for developmental studies	3,5	240	4200	Moderate / Severe
Developmental studies	3,5	960	16800	Mild / Moderate

## Bijlage dierproeven 3.4.4.3

Type dierstudies en aantallen Appendix 3	Rodent (rat, mouse, hamster)			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
(DM)PK study (ICH/OECD)	30 (rat)	25	3750	Mild / Moderate
	10 (muis)	60	3000	
ADME study (OECD417/OECD427/ICH)	12 (rat)	40	2400	Moderate
	3 (muis/hamster)	40	600	

Type dierstudies en aantallen Appendix 3	Non-Rodent (dog, minipig, cat, rabbit)			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
(DM)PK study (ICH/OECD)	25 (hond; hergebruik)*	8	120	Mild / Moderate
	5 (mini-varken)	6	150	
	2 (koniijn)	8	80	
	2 (kat; hergebruik)**	8	20	
ADME study (OECD417/OECD427/ICH)	3 (hond hergebruik)*	8	16	Moderate
	2 (mini-varken)	8	80	
Bioequivalence studies (VICH, EMA/CVMP)	5 (hond; hergebruik)*	24	24	Mild
	5 (kat; hergebruik)**	24	55	

\*Pool van 32 honden, max 12x hergebruik. Ongeveer 340 dieren per jaar nodig. 10 studies, voor 5 jaar dus 5\*32 honden = 160 honden nodig. Verdeeld over PK, ADME en BE.

\*\*Pool van 30 katten, max 12x hergebruik. Ongeveer 14 studies per 2 jaar met 32 katten. Dus voor 5 jaar 2,5\*30 = 75 katten voor 5 jaar. Verdeeld over PK en BE.



## Bijlage dierproeven 3.4.4.4

Type dierstudies en aantallen Appendix 4	Fish - Clawed Frog			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
Acute Fist Tests	40	30	6000	Mild / Moderate / Severe
Fish Early Life Stage studies	7	400	14000	Mild / Moderate
Bioaccumulation studies	3,2	125	2000	Mild / Moderate
Amphibian Metamorphosis Assay (klauwpad)	1,2	450	2750	Mild / Moderate

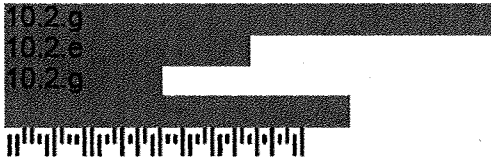
Overzicht aantallen en geschat ongerief per diersoort over Appendices 1,2,3 en 4.

Diersoort	In projectaanvraag (voor 5 jaar)	Ongerief: % Mild-Moderate-Severe
Muis	22500	50-45-5
Rat	190000	50-45-5
Hamster	200	50-49-1
Cavia	1600	50-49-1
Konijn	22250	45-50-5
Hond	2600	50-45-5
Kat	750	50-49-1
Minivarken	1200	50-45-5
Klauwpad	2750	50-45-5
Vis	22000	50-45-5

**doc 9 nts niet toegevoegd aan  
dossier en opgevuld met 3 lege  
pagina's zodat nummering excell  
sheet nog klopt**



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



Centrale Commissie  
Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag  
centralecommissiedierproeven.nl  
0900 28 000 28 (10 ct/min)  
info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie**

Aanvraagnummer

AV 10.2.g

Datum 8 september 2017  
Betreft Aanvulling aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e

Op 4 augustus 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods" met aanvraagnummer AVD 10.2.g. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

**Welke informatie nog nodig**

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

**Niet technische samenvatting**

De NTS is erg lang wat de leesbaarheid niet ten goede komt. Een NTS zou maximaal ongeveer 500 woorden mogen bevatten. Graag deze inkorten.

**Onduidelijkheden**

- 1) De onderbouwing van de dieraantallen is te summier. Graag ontvangen wij per bijlage een onderbouwing van de verwachte dieraantallen. Hierbij dient vermeld te worden op basis waarvan deze aantallen worden verwacht (aantal studies, gemiddelde grootte studies, aantal malen hergebruik etc.). Bij deze aantallen is ook een erdeling van de te verwachten ongeriefsclassificaties per diersoort gewenst.
- 2) Uw beschrijving in bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3 over water- en voerrestrictie begrijpen wij niet helemaal. Wat bedoelt u met "exceptionally twice but not on successive days - unless food and water is being provided in the Interim period" en wat bedoelt u met "In case overnight fasting is applied during lactation, the pups can be euthanized one day before the fasting

period". Graag deze anders verwoorden in uw bijlagen zodat helder is wat de voer- en waterrestrictie inhoudt. Naast het feit dat we nu niet

goed begrijpen wat er precies gebeurt, ontvangen we ook graag een onderbouwing van de noodzaak van deze voer- en waterrestrictie.

3) In de verschillende bijlagen beschrijft u dat een deel van de dieren zal worden hergebruikt. In enkele gevallen zal ook adoptie tot de mogelijkheden behoren. De frequentie van hergebruikt of adoptie is niet beschreven. Graag dit nog aanvullen.

4) 10.2 g

5) U geeft aan ook voor andere dan de Europese markt onderzoeken te willen uitvoeren. In principe is het niet toegestaan dierproeven te verrichten waarvoor alternatieven beschikbaar zijn. In hoeverre verschillen de richtlijnen van de markten waarvoor u onderzoek wilt uitvoeren van die van de Europese richtlijnen? Kunt u de toe te passen richtlijnen nader inkaderen?

6) U geeft aan dat de onderzoeken zullen plaatsvinden volgens verschillende richtlijnen. Graag ontvangen wij van u van de mogelijke toe te passen richtlijnen een bestand of een link naar de publieke webpagina's waarop deze richtlijnen beschikbaar zijn.

7) In bijlage 3.4.4.1 lijken niet alle mogelijke handelingen beschreven, zo zijn bijvoorbeeld de patches voor blootstelling bij een GPMT niet beschreven en is het gebruik van adjuvantia ook niet weergegeven.

8) Kunt u vermelden wat criteria zijn waarop u besluit een GPMT of Buehler assay uit te voeren i.p.v. de LLNA?

9) U geeft aan dat het gebruik van mannelijke dan wel vrouwelijke dieren afhankelijk is van wat de klant aanvraagt. Dit vinden wij onvoldoende onderbouwd, dus graag nader onderbouwen waarop deze keuze gebaseerd is en welke acties u hierbij onderneemt om het gebruik van beide geslachten te stimuleren, om hiermee het aantal dieren in voorraad gedood te beperken.

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

#### **Opsturen binnen veertien dagen**

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuur u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

#### **Wanneer een beslissing**

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

**Datum:**

8 september 2017

**Aanvraagnummer:**

AVD

**Meer informatie**

Heeft u vragen, kijk dan op [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Melding bijlagen

**Datum:**

8 september 2017

**Aanvraagnummer:**

AVD 

**Beantwoording vragen CCD (08sep2017) betreffende aanvraagnummer AVD1026**

(0) De NTS is erg lang wat de leesbaarheid niet ten goede komt. Een NTS zou maximaal ongeveer 500 woorden mogen bevatten. Graag deze inkorten.

De NTS is als bovenstaand aangegeven herzien. De aangepaste versie vindt u in Bijlage 1.

1) De onderbouwing van de dieraantallen is te summier. Graag ontvangen wij per bijlage een onderbouwing van de verwachte dieraantallen. Hierbij dient vermeld te worden op basis waarvan deze aantallen worden verwacht (aantal studies, gemiddelde grootte studies, aantal malen hergebruik etc.). Bij deze aantallen is ook een verdeling van de te verwachten ongeriefclassificatie per diersoort gewenst.

Zie onderstaande tabellen voor een nadere specificatie:

## Appendix 1

Type dierstudies en aantallen Appendix 1	Rodent (rat,mouse,hamster,guinea pig)			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
Acute/short term studies	350	9,5	16625	Moderate / Severe
Range finding/pilot studies	26	15,0	1947	Moderate / Severe
Repeated dose studies up to 90 days	37	81,5	15078	Mild / Moderate
Repeated dose studies > 90 days	7	286	10010	Mild / Moderate

Type dierstudies en aantallen Appendix 1	Non-Rodent (dog, minipig, rabbit, cat)			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
Acute/short term studies	47	3	705	Moderate / Severe
Range finding/pilot studies	22	5,8	635	Moderate / Severe
Repeated dose studies up to 90 days	20	31,8	3180	Mild / Moderate
Repeated dose studies > 90 days	3,5	42	735	Mild / Moderate

## Appendix 2

Type dierstudies en aantallen Appendix 2	Rodent (rat)			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
Range finding for developmental studies	9	300	13500	Moderate / Severe
Developmental studies	9	1200	54000	Mild / Moderate
Range finding for reproduction studies	33	6	990	Moderate / Severe
Reproduction studies	33	560	92400	Mild / Moderate

Type dierstudies en aantallen Appendix 2	Non-Rodent (rabbit)			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
Range finding for developmental studies	3,5	240	4200	Moderate / Severe
Developmental studies	3,5	960	16800	Mild / Moderate

## Appendix 3

Type dierstudies en aantallen Appendix 3	Rodent (rat, mouse, hamster)			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
(DM)PK study (ICH/OECD)	30 (rat)	25	3750	Mild / Moderate
	10 (muis)	60	3000	
ADME study (OECD417/OECD427/ICH)	12 (rat)	40	2400	Moderate
	3 (muis/hamster)	40	600	

Type dierstudies en aantallen Appendix 3	Non-Rodent (dog, minipig, cat, rabbit)			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
(DM)PK study (ICH/OECD)	25 (hond; hergebruik)*	8	120	Mild / Moderate
	5 (mini-varken)	6	150	
	2 (konijn)	8	80	
	2 (kat; hergebruik)**	8	20	
ADME study (OECD417/OECD427/ICH)	3 (hond hergebruik)*	8	16	Moderate
	2 (mini-varken)	8	80	
Bioequivalence studies (VICH, EMA/CVMP)	5 (hond; hergebruik)*	24	24	Mild
	5 (kat; hergebruik)**	24	55	

\*Pool van 32 honden, max 12x hergebruik. Ongeveer 340 dieren per jaar nodig, ~10 studies. Voor 5 jaar dus 5\*32 honden. 160 honden nodig. Verdeeld over PK, ADME en BE.

\*\*Pool van 30 katten, max 12x hergebruik. Ongeveer 14 studies per 2 jaar met 32 katten. Dus voor 5 jaar 2.5\*30 = 75 katten voor 5 jaar. Verdeeld over PK en BE.

#### Appendix 4

Type dierstudies en aantallen Appendix 4	Fish - Clawed Frog			Ongerief
	Gemiddeld aantal studies per jaar	Gemiddeld aantal dieren per studie	Gemiddeld aantal dieren per 5 jaar	
Acute Fist Tests	40	30	6000	Mild / Moderate / Severe
Fish Early Life Stage studies	7	400	14000	Mild / Moderate
Bioaccumulation studies	3,2	125	2000	Mild / Moderate
Amphibian Metamorphosis Assay (klauwpad)	1,2	450	2750	Mild / Moderate

Overzicht aantallen en geschat ongerief per diersoort over Appendices 1,2,3 en 4.

Diersoort	In projectaanvraag (voor 5 jaar)	Ongerief: % Mild-Moderate-Severe
Muis	22500	50-45-5
Rat	190000	50-45-5
Hamster	200	50-49-1
Cavia	1600	50-49-1
Konijn	22250	45-50-5
Hond	2600	50-45-5
Kat	750	50-49-1
Minivarken	1200	50-45-5
Klauwpad	2750	50-45-5
Vis	22000	50-45-5

2) Uw beschrijving in bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.3.3.4 over water- en voerrestrictie begrijpen wij niet helemaal. Wat bedoelt u met “exceptionally twice but not on successive days – unless food and water is being provided in the interim period” en wat bedoelt u met “In case overnight fasting is applied during lactation, the pups can be euthanized one day before the fasting period”. Graag deze anders verwoorden in uw bijlagen zodat helder is wat de voer- en waterrestrictie inhoudt. Naast het feit dat we nu niet goed begrijpen wat er precies gebeurt, ontvangen we ook graag een onderbouwing van de noodzaak van deze voer- en waterrestrictie.

Betreffende het eerste punt uit uw vraag (bedoeling “exceptionally twice but not on successive days – unless food and water is being provided in the interim period”) is de tekst als volgt geherformuleerd (in bold): **“Food and/or water deprivation: May be withheld, and will be clearly documented in the study plan. Treatment under fasted or fed conditions might be referred depending on compound characteristics, e.g. having an empty GI tract standardizes the start condition of all animals and the subsequent exposure. Furthermore it may be required for measurement of food and water sensitive biomarkers (e.g. glucose measurement). The duration of fasting depends on the species and aim of the study and will be according to best practice procedures. The maximum withholding period for water (8 hours) and of food (24 hours) would in general be applied no more than once per day for water and once per 7 days for food. On exceptional occasions the withholding period may be twice in a short period of time, but never on successive days unless food and water is provided in the period between withholding.**

Met betrekking tot punt twee (bedoeling “In case overnight fasting is applied during lactation, the pups can be euthanized one day before the fasting period”) luidt de toelichting dat, overnacht voerrestrictie bij lacterende vrouwen in de regel wordt toegepast indien de vrouwen vervolgens geëthanaseerd worden. Verschillende studierichtlijnen schrijven voor dat in dit geval de pups een dag eerder geëthanaseerd worden. De tekst is als volgt geherformuleerd (in bold): **“In case maternal animals are fasted overnight during lactation, this normally occurs directly prior to euthanasia. In this case, the pups may be euthanized one day prior to the maternal animals; at least when required by the applicable guidelines.”**

Aansluitende bij het laatste punt (onderbouwing noodzaak voer- en waterrestrictie) uit bovenstaande vraag: Voer- en waterrestrictie wordt toegepast voor de standaardisatie van parameter-bepalingen binnen en over studies. Dit betreft bijvoorbeeld klinische biochemie-parameters of orgaangewichten.

3) In de verschillende bijlagen beschrijft u dat een deel van de dieren zal worden hergebruikt. In enkele gevallen zal ook adoptie tot de mogelijkheden behoren. De frequentie van hergebruik of adoptie is niet omschreven. Graag dit nog aanvullen.

Hergebruik heeft betrekking op:

- Honden, die in een pool van ca. 32 (m/v) aanwezig zijn binnen de faciliteit van **10.2 a**. Deze honden kunnen, in het kader van studies (m.n. betreffende Appendix 3) worden hergebruikt tot een maximum van 12 studies. Als het aantal van 12 studies per individueel dier is bereikt, wordt er overleg gepleegd met bedrijfsdierenarts en IvD, of en hoe het dier nog gebruikt mag worden. Het ‘cumulatief ongerief’ wat een dier heeft ondergaan is hierbij de belangrijkste maatstaf is.
- Katten, **10.2 a** die ook tot een maximum van 12 studies (betreffende Appendix 3) kunnen worden hergebruikt. De pool bestaat uit ca. 30 katten. Als het aantal van 12 studies per individueel dier is bereikt, wordt er overleg gepleegd met bedrijfsdierenarts en IvD, of en hoe het dier nog gebruikt mag worden. Het ‘cumulatief ongerief’ wat een dier heeft ondergaan is hierbij de belangrijkste maatstaf is.

Adoptie vindt plaats waar mogelijk en heeft betrekking op katten uit een niet-terminaal experiment met mild ongerief. Naar verwachting betreft dit niet meer dan vijf maal over de gehele projectperiode



4) Kunt u de herkomst en het gebruik van katten die niet voor onderzoek zijn gefokt nader onderbouwen? Wij nemen aan dat deze informatie niet zal verschillen van eerdere onderbouwing die u aan de CCD heeft geleverd die heeft geleid tot de afgifte van een verklaring van geen bezwaar door de CCD, maar zouden deze voor de volledigheid graag van u ontvangen.

Voor de gevraagde informatie verwijzen wij u naar Bijlage 2A en 2B.

5) U geeft aan ook voor andere dan de Europese markt onderzoeken te willen uitvoeren. In principe is het niet toegestaan dierproeven te verrichten waarvoor alternatieven beschikbaar zijn. In hoeverre verschillen de richtlijnen van de markten waarvoor u onderzoek wilt uitvoeren van die van de Europese richtlijnen? Kunt u de toe te passen richtlijnen nader inkaderen?

Voor de diverse stoffen en producten dienen veiligheidsstudies te worden uitgevoerd voordat deze op de Europese markt worden gebracht. Hetzelfde geldt indien deze stoffen of producten op andere markten worden geïntroduceerd, zoals Noord en Zuid Amerika, Azië en Oceanië. Ook in deze werelddelen gelden specifieke data vereisten op basis van de daar geldende wet en regelgeving voor het specifieke gebruik. Voor een groot deel van de klanten van [REDACTED] geldt dat zij een internationale afzetmarkt hebben, en dat voor dit doel ook met een internationale visie gekeken dient te worden naar de (dier)studie vereisten. Voorkomen moet worden dat studies enkel voor Europa worden uitgevoerd, indien voor een andere werelddeel net iets andere eisen zijn vastgelegd, waardoor een deel van het (dier)onderzoek opnieuw moet worden uitgevoerd.

Voor een groot deel van de studies die buiten Europa worden gevraagd, wordt verwezen naar dezelfde technische uitvoeringsrichtlijnen welke ook binnen Europa worden voorgeschreven zoals ICH (voor geneesmiddelen) of OECD (voor chemicaliën, agro chemicaliën of biociden), of verschillende andere richtlijnen (OPPTS, JMAFF, etc.) die meestal alleen op detailniveau verschillen van de ICH en/of OECD richtlijnen. [REDACTED] probeert in de studie protocollen zoveel mogelijk rekening te houden met de globale acceptatie van studies, dit om duplicatie van studies te voorkomen. Echter, soms worden door bepaalde wettelijke kaders binnen of buiten Europa bestaande alternatieve test methoden nog niet erkend. Daarmee is er op dat moment voor dat eindpunt voor veiligheidstesten geen dierproefvrij alternatief beschikbaar en stelt de Wod de mogelijkheid open voor uitvoer van een dierproef. Dit geldt bijvoorbeeld voor de in vitro alternatieve methoden voor huid sensibilisatie die alleen nog binnen REACH worden voorgeschreven en nog niet voor andere wettelijke kaders (bijvoorbeeld voor geneesmiddelen) binnen Europa.

Daarnaast zijn soms alternatieven welke binnen Europa worden gevraagd nog niet wereldwijd geaccepteerd. Heel specifiek kan worden genoemd dat een in vitro dermale absorptie studie zoals deze in Europa voor diverse wettelijke kaders wordt uitgevoerd, niet geaccepteerd wordt door bijvoorbeeld de EPA in Nood Amerika, waardoor voor het eindpunt dermale absorptie soms dierstudies gevraagd worden. Hetzelfde geldt voor bijvoorbeeld huidirritatie: voor veel wettelijke kaders zullen in vitro alternatieven kunnen worden uitgevoerd in plaats van een dierstudie, terwijl voor andere wettelijke kaders buiten Europa deze studies nog niet geaccepteerd worden.

Voor een [REDACTED] is het van belang om voor bedrijven te kunnen werken die ook internationaal stoffen of producten op de markt brengen. Deze bedrijven kiezen er voor om bij een Nederlandse of Europese [REDACTED] de veiligheidstesten uit te voeren, vooral vanwege de zorgvuldige weging van de mogelijkheid tot uitvoering van alternatieven, en indien het niet anders kan, de kwaliteit van de proefdier studies en de zorg voor de proefdieren.

Inperking van een vergunning tot uitvoering van die studies waarvoor geen alternatieven beschikbaar zijn, ook indien autoriteiten buiten Nederland of Europa bepaalde alternatieven nog niet erkennen, zou de concurrentiekracht van het onderzoek en bedrijfsleven in de Europese Unie in de weg staan.

6) U geeft aan dat de onderzoeken zullen plaatsvinden volgens verschillende richtlijnen. Graag ontvangen wij van u van de mogelijke toe te passen richtlijnen een bestand of een link naar de publieke webpagina's waarop deze richtlijnen beschikbaar zijn.

De wettelijke vereisten voor proefdier onderzoek voor de diversen stoffen en producten is vastgelegd in internationale wet- en regelgeving. Zonder volledigheid na te streven, kan een aantal belangrijke verwijzingen worden gegeven:

- Regulation 283/2013, werkzame stoffen voor agrochemicaliën in Europa, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:093:0001:0084:EN:PDF> (uitgewerkt in <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:095:0001:0020:EN:PDF>)
- Regulation 284/2013, agrochemicaliën producten in Europa, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:093:0085:0152:EN:PDF>, uitgewerkt in <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:095:0021:0037:EN:PDF>
- Biociden:  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/bpr\\_guidance\\_ir\\_part\\_vol\\_iii\\_part\\_a\\_en.pdf/f7461dcd-c179-4882-85ff-71d7ee7388f5](https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/bpr_guidance_ir_part_vol_iii_part_a_en.pdf/f7461dcd-c179-4882-85ff-71d7ee7388f5) en  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/bpr\\_guidance\\_ir\\_part\\_vol\\_iv\\_part\\_a\\_en.pdf/e5ffe222-c4ae-40c7-8306-83645e52aca2](https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/bpr_guidance_ir_part_vol_iv_part_a_en.pdf/e5ffe222-c4ae-40c7-8306-83645e52aca2)
- 1907/2006 voor industriële chemicaliën in Europa (REACH): <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1907-20161011&from=EN>
- Pharma: EMA:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000432.jsp&mid=W0b01ac05800296c2](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000432.jsp&mid=W0b01ac05800296c2)

Voor buiten Europa, kan onder meer worden genoemd:

- TSCA voor industriële chemicaliën voor de US (EPA): (<https://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca>)
- Voor gewasbeschermingsmiddelen voor de US (EPA): (<https://www.epa.gov/pesticide-registration/data-requirements-pesticide-registration>)

De technische uitvoering wordt beschreven in door diverse overheden vastgestelde test richtlijnen. Binnen **10.2.6** wordt voornamelijk gebruikt gemaakt van de volgende test richtlijnen:

- OECD: [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects\\_20745788](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788) en  
[http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-2-effects-on-biotic-systems\\_20745761](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-2-effects-on-biotic-systems_20745761) en  
[http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-3-degradation-and-accumulation\\_2074577x](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-3-degradation-and-accumulation_2074577x)
- US EPA: <https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/series-870-health-effects-test-guidelines> en  
<https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/series-850-ecological-effects-test-guidelines> en  
<https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/series-885-microbial-pesticide-test-guidelines> en  
<https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/series-890-endocrine-disruptor-screening-program>
- ICH: <http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>
- JMAFF: <http://www.mhlw.go.jp/english/topics/foodsafety/residue/dl/01.pdf>

7) In bijlage 3.4.4.1 lijken niet alle mogelijke handelingen beschreven, zo zijn bijvoorbeeld de patches voor blootstelling bij een GPMT niet beschreven en is het gebruik van adjuvantia ook niet weergegeven.

In Appendix 1 (General Toxicology) staat het gebruik van patches en adjuvantia beschreven onder paragraaf 2A:

- **Administration:** to achieve the study objectives animals may be sham dosed or receive vehicle, placebo or other appropriate substances in the pretest period. In the treatment period, co-administration of test-substances (e.g. to study anticipated combination treatments) or adjunctive administration of 'challenge substances' (**adjuvants** or positive control compounds for e.g. assessment of organ function or immunology) are possible as well.
- **Patch, clamp or cuff application:** may be performed for a short duration for e.g. ECG or blood pressure recordings.

Deze beschrijving dekt daarmee ook het gebruik van patches en adjuvantia in een GPMT-studie. Vanwege de specifieke referentie naar de GPMT kan de volgende aanvulling nog worden gegeven:

- De gebruikte patches/dressings –conform richtlijnen- betreffen:
  - o Metalline patches or Curatest Patch test Plasters mounted on Medical tape, held in place with Micropore tape and subsequently Coban elastic bandage. Application for a maximum of 48 hours.
- De gebruikte adjuvantia –conform richtlijnen- betreffen:
  - o Freund's Complete Adjuvant 1:1 with water for injection.
  - o The test item emulsified in a 1:1 mixture of Freund's Complete Adjuvant.

8) Kunt u vermelden wat de criteria zijn waarop u besluit een GPMT of Buehler assay uit te voeren i.p.v. de LLNA?

Criteria van verschillende aard (Wet- en regelgeving, Wetenschappelijk, Technisch) zijn hierbij van toepassing.

- **Wet- en regelgeving:**
  - o Bepaalde autoriteiten accepteren de LLNA (nog) niet en bepaalde test richtlijnen beschrijven de LLNA (nog) niet.
- **Wetenschappelijk:**
  - o Bepaalde groepen van stoffen geven een niet betrouwbare voorspelling met de LLNA.
  - o Voor sommige stoffen blijkt dat deze niet getolereerd worden door muizen (systemisch toxisch) maar wel door cavia's.
  - o De in-vitro alternatieven en de LLNA test hebben een niet-betrouwbare uitslag gegeven. Een GPMT of Buehler assay kan de uitslag verduidelijken.
- **Technisch:**
  - o Bepaalde producten (bijvoorbeeld sheets en patches) dienen volgens de richtlijnen als dusdanig getest te worden. Dit kan niet met de LLNA.
  - o Bepaalde producten moeten occlusief getest worden. Dit kan niet met de LLNA (open applicatie).

*9) U geeft aan dat het gebruik van mannelijke dan wel vrouwelijke dieren afhankelijk is van wat de klant aanvraagt. Dit wij onvoldoende onderbouwd, dus graag nader onderbouwen waarop deze keuze gebaseerd is en welke acties u hierbij onderneemt om het gebruik van beide geslachten te stimuleren, om hiermee het aantal dieren in voorraad gedood te beperken.*

Binnen deze Project-aanvraag, zijn de (test)richtlijnen leidend voor het gebruik van mannelijke dan wel vrouwelijke dieren of beide sexen. In het algemeen wordt het gebruik van beide sexen gevraagd. Doch, conform richtlijnen, kan ook om het gebruik van 1 sexe worden gevraagd zoals voor acute en pilot studies (waarin indien bekend meestal voor de meest gevoelige sexe wordt gekozen). Maar ook in het geval van een specifieke klinische toepassing van een stof in 1 geslacht (bijvoorbeeld anticonceptiva voor man of vrouw), kan tot onderzoek in 1 sexe worden besloten.

In het contact met de klant zal de studie-opzet, inclusief de keuze voor diersoort en –sexe, ter sprake komen. In het geval van een eenzijdig/onvoldoende onderbouwd (klant)voorstel voor het gebruik van 1 sexe, zal waar mogelijk en passend binnen de richtlijn(en), een advies voor het gebruik van beide sexen worden afgegeven.

10.2.g

12

Centrale commissie Dierproeven

t.a.v. mw. 10.2.e

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

Datum: 25 maart 2016

Betreft: Wod 10.2.g aanvraag ontheffing 10.2.g

Geachte mw. 10.2.e

Na onze telefoongesprekken van 21 en 25 maart 2016 over de procedure via de CCD inzake een ontheffing voor het gebruik van

10.2.g

begreep ik van u dat de CCD een 'verklaring van geen bezwaar' hiervoor kan afgeven op basis van onze vraag om toestemming voor het gebruik voor een langere periode (10.2.g) o.b.v. lopend DEC advies) ondersteund door achtergrondinformatie. Immers, volgens art. 10.3 van deze EU Richtlijn mogen 'competent authorities' ontheffingen van art. 10 verlenen op basis van de wetenschappelijke argumenten.

#### Voorgeschiedenis

Op dit moment heeft de vergunninghouder van 10.2.g nog geen projectvergunningen door de CCD verleend. Onze projecten zijn voorzien van een eerder verleend positief DEC advies dat nog steeds van kracht is. Derhalve hebben wij de ontheffing (nog) niet in een projectvergunningsaanvraag verwerkt. Een zeer beperkt aantal projecten gebaseerd op een standaardprotocol voor niet-terminale studies met gering ongerief bevatten 10.2.g 10.2.g in de zin der Wod en EU RL 2010/63. Deze projecten zijn voorzien van een positief DEC advies onder nummer 10.2.g

In de periode 2011 t/m 2015 hebben wij via de NVWA per kalenderjaar ontheffing aangevraagd, beargumenteerd en onder voorwaarden verkregen. In dat kader is de betreffende 10.2.g ook regelmatig geïnspecteerd en positief beoordeeld door de NVWA CHD. Inmiddels is ons door de NVWA te kennen gegeven dat de ontheffing voor gebruik van 10.2.g via de CCD dient te verlopen.

#### Wetenschappelijke argumenten

1. Gezondheids-, welzijns- en trainingsstatus van 10.2.g
  - a. 10.2.g worden betrokken van eenzelfde 10.2.g voor de duur van de procedures inclusief acclimatisatie/recovery etc. en zijn derhalve enkele weken per jaar gehuisvest in onze dierversuim i.p.v. bij de eigenaar. De eigenaar is bekend bij de NVWA en geregistreerd in kader van 10.2.g 10.2.g Het betreft 10.2.g

10.2.g

10.2.g

# 10.2.g

- b. 10.2.g vormen een vrijwel gesloten kolonie met bekende gezondheidsstatus (alleen goedgekeurde en gescreende 10.2.g o.b.v. een selectief health monitoring panel worden toegelaten uit een gesloten fok of 10.2.g kolonie) en een sociaal stabiele groep voor langere tijd.
  - c. Intern toezicht op het welzijn van deze dieren alsmede externe audits van de dierfokker worden door onze IvD (voorheen proefdierdeskundige/veterinair) en Quality Assurance Officer gewaarborgd.
  - d. 10.2.g worden gesocialiseerd gedurende de juveniele en volwassen fases aan andere 10.2.g en de mens en uitgebreid getraind op studieprocedures gedurende de jong-volwassen en volwassen fase.
2. Gebruik 10.2.g
- a. 10.2.g zijn de meest geschikte diersoort voor deze procedures (bv. een diergeneesmiddel voor registratie bij 10.2.g worden door ons (her-) gebruikt in eenvoudige procedures zoals doseren en bloedafnames en alleen in non-terminale procedures.
  - b. 10.2.g worden blootgesteld aan meestal een enkelvoudige 10.2.g losis van een 10.2.g resulterend in geen/weinig effecten en ongeriefen zonder blijvend letsel.
  - c. Na afdoende wash-out kunnen deze 10.2.g worden hergebruikt voor procedures of teruggebracht naar de 10.2.g Dit onder toezicht en advies van de bedrijfsveterinair die de IvD adviseert en waar nodig contact opneemt met de eigenaar en diens dierenarts.
  - d. 10.2.g gefokt voor gebruik in procedures zijn niet gemakkelijk te verkrijgen, betreft vaak 10.2.g lang internationaal transport en preventieve vaccinatiemaatregelen bij introductie in een conventionele kolonie. 10.2.g status is niet vereist of gewenst voor onze procedures en huisvesting in onze conventionele dierverblijven.

Vanwege de genoemde argumenten biedt het systeem van gebruik van deze 10.2.g voor dit doel duidelijke voordelen voor het dierenwelzijn: er hoeven geen naïeve 10.2.g te worden gefokt, geen 10.2.g ter adoptie aan het publiek te worden geboden, onnodig tot volgend gebruik in een Wod instituut te worden aangehouden of onnodig geëuthanaseerd te worden.

Aangezien wij op korte termijn deze 10.2.g willen inzetten (week 14) hopen wij zo spoedig mogelijk van u te horen.

Met vriendelijke groet

10.2.g  
10.2.e

Bijlagen: standaard protocol met positief DEC advies 10.2.g  
Bijbehorend positief DEC advies

# 10.2.g



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

10.2.g  
10.2.e  
10.2.g

Centrale Commissie  
Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag  
www.centralecommissiedierproeven.nl  
T 0900-28 000 28 (10 ct /min)  
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie  
CCD-2016-089

Uw referentie  
Brief dd 25 maart.  
Wod 10.2.g aanvraag ontheffing

Kopie aan

Datum 25 april 2016  
Betreft Verklaring van geen bezwaar

Geachte 10.2.e

Op 25 maart 2016 hebben wij van u een verzoek tot ontheffing ontvangen vanwege het gebruik

10.2.g  
10.2.g

Een uitzondering hierop kan gemaakt worden wanneer op grond van een wetenschappelijke motivering wordt aangetoond dat is bewezen dat het doel van de dierproef niet kan worden bereikt, indien voor die dierproef een dier wordt gebruikt 10.2.g

Uw vraag gaat over het inzetten van deze dieren in een reeds goedgekeurd onderzoek, het advies van de DEC is geldig tot en met 31 december 2017. Voor dit onderzoek is positief DEC advies verkregen onder de oude Wod, en daarmee valt deze goedkeuring onder de overgangsregeling van december 2014. Het betreft derhalve een lopend onderzoek.

Wij verlenen u hierbij toestemming om de door u beoogde dieren voor dit onderzoek te betrekken.

Wij hebben kennis genomen van uw argumentatie en de onderliggende documentatie:

1. Gezondheids-, welzijns- en trainingsstatus van 10.2.g:
  - 10.2.g worden betrokken van eenzelfde eigenaar/fokker voor de duur van de procedures inclusief acclimatisatie/recovery etc. en zijn derhalve enkele weken per jaar gehuisvest in onze dierverblijven in plaats van bij de eigenaar. De eigenaar is bekend bij de NVWA en geregistreerd in kader van de 10.2.g. Het betreft geen 10.2.g.
  - 10.2.g vormen een vrijwel gesloten kolonie met bekende gezondheidsstatus (alleen goedgekeurde en gescreende 10.2.g o.b.v. een selectief health monitoring panel worden toegelaten uit een gesloten fok of 10.2.g kolonie) en een sociaal stabiele groep voor langere tijd.

- Intern toezicht op het welzijn van deze dieren alsmede externe audits van de dierfokker worden door onze IvD (voorheen proefdierdeskundige/veterinair) en Quality Assurance Officer gewaarborgd.
  - 10.2.g worden gesocialiseerd gedurende de juveniele en volwassen fases aan andere 10.2.g en de mens en uitgebreid getraind op studieprocedures gedurende de jong-volwassen en volwassen fase.
2. Gebruik 10.2.g:
- 10.2.g zijn de meest geschikte diersoort voor deze procedures (bv. een diergeneesmiddel voor registratie bij 10.2.g). 10.2.g worden door ons (her-) gebruikt in eenvoudige procedures zoals doseren en bloedafnames en alleen in nonterminale procedures.
  - 10.2.g worden blootgesteld aan meestal een enkelvoudige klinische dosis van een diergeneesmiddel in de 10.2.g fase (resulterend in geen/welnsig effecten en ongerief) en zonder blijvend letsel.
  - Na afdoende wash-out kunnen deze 10.2.g worden hergebruikt voor procedures of teruggebracht naar de eigenaar/fokker. Dit onder toezicht en advies van de bedrijfsveterinair die de IvD adviseert en waar nodig contact opneemt met de eigenaar en diens dierenarts.
  - 10.2.g gefokt voor gebruik in procedures zijn niet gemakkelijk te verkrijgen, betreft vaak 10.2.g, lang internationaal transport en preventieve vaccinatiemaatregelen bij introductie in een conventionele kolonie. 10.2.g status is niet vereist of gewenst voor onze procedures en huisvesting in onze conventionele dierverblijven.

Vanwege de genoemde argumenten biedt het systeem van gebruik van deze 10.2.g voor dit doel duidelijke voordelen voor het dierenwelzijn: er hoeven geen naïeve 10.2.g te worden gefokt, geen katten ter adoptie aan het publiek te worden geboden, onnodig tot volgend gebruik in een Wad Instituut te worden aangehouden of onnodig geëuthanaseerd te worden.

Bovenstaande motivering is voor de CCD voldoende om voor het lopende onderzoek een verklaring van geen bezwaar af te geven.

Deze verklaring van geen bezwaar heeft betrekking op het volgende:

- Het gebruik van 10.2.g t voor het project dat valt onder het positieve advies van uw DEC met nummer 10.2.g
- 10.2.g worden slechts betrokken van de door u benoemde eigenaar/fokker welke bekend is bij de NVWA en geregistreerd in het kader van de wet 10.2.g. In lijn met artikel 10h lid 1 Wod mogen dit geen 10.2.g zijn.
- Intern toezicht op het welzijn van deze dieren alsmede externe audits van de dierfokker worden door uw IvD en Quality Assurance Officer gewaarborgd.
- In lijn met het gestelde in artikel 13 van de Wod dienen de dieren geen blijvend letsel te hebben bij het beëindigen van deze experimenten; de IvD houdt hierop toezicht en houdt hiervan aantekening bij. Zonder deze aantekening mogen de dieren de faciliteit van de vergunninghouder niet verlaten

De eigenaar/fokker dient de gegevens omtrent aan- en afvoer en identificatie van de door hem geleverde dieren individueel vast te leggen en deze gegevens op verzoek van ambtenaren zoals bedoeld in artikel 20 lid 1 van de Wod ter beschikking te stellen.



Datum  
31 maart 2016  
Onze referentie  
CCD-2016-089

Deze verklaring van geen bezwaar is geldig tot en met 31 december 2017. Op 1 januari 2018 verloopt de overgangsregeling waarbij is gesteld dat een positief DEC advies voldoende is, vanaf dit moment kan een dierproef alleen worden uitgevoerd wanneer een projectvergunning van de CCD verkregen is.

#### **Bezwaar**

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze gegevens in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Heeft u vragen, kijk dan op [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

De Centrale Commissie Dierproeven  
namens deze:



plv Algemeen Secretaris

Dit besluit is genomen met inachtneming van het Besluit mandaat, volmacht en machtiging van de Centrale Commissie Dierproeven CCD 2014 zoals de Centrale Commissie Dierproeven heeft vastgesteld op 19 december 2014, ref 2014-04 en is gepubliceerd in de Staatscourant van 2 januari 2015, Nr. 163

## Format DEC-advies

---

### A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer
  2. Titel van het project: In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods.
  3. Titel van de NTS: 10-2-g  
 [REDACTED]  
 [REDACTED].
  4. Type aanvraag:
    - X nieuwe aanvraag projectvergunning
    - wijziging van vergunning met nummer
  5. Contactgegevens DEC:
    - naam [REDACTED]
    - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
    - e-mail adres contact persoon: [REDACTED]
  6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
    - ontvangen door DEC: 19-6-2017
    - aanvraag compleet: 20-6-2017
    - in vergadering besproken: 31-7-2017
    - anderszins behandeld (e-mail vragen ronde): vragen naar VGH d.d. 7-7-2016
    - termijnonderbreking(en) van / tot: van 7-7-2017 tot 21-7-2017
    - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
    - aanpassing aanvraag: 21-7-2017
    - advies aan CCD: 3-8-2017
  7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.  
 Op 14 juni 2017 heeft de IVD gemeld akkoord te zijn met de aanvraag.
- Bij de punten 8 t/m 10 kan worden volstaan met 'n.v.t.' wanneer de betreffende acties niet aan de orde zijn geweest.*
8. Eventueel horen van aanvrager
    - Datum: 10-7-2017
    - Plaats: 10-2-g [REDACTED]
    - Aantal aanwezige DEC-leden: 2
    - Aanwezige (namens) aanvrager: gemandateerd VGH en 3 schrijvers
    - Gestelde vraag / vragen: Schriftelijke vragen zijn mondeling toegelicht.
    - Verstrek(e) antwoord(en): -
    - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag
  9. Correspondentie met de aanvrager
    - Datum: 7-7-2017
    - Gestelde vraag/vragen: zie bijlage.

- Datum antwoord: 21-7-2017
- Verstrekt(e) antwoord(en): zie bijlage.
- De antwoorden hebben wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): **nvt**

- Aard expertise
- Deskundigheid expert
- Datum verzoek
- Strekking van het verzoek
- Datum expert advies
- Advies expert

## **B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)**

1. Is het project vergunning plichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunning plichtig is en of daar discussie over geweest is.  
*Indien niet vergunning plichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.*  
Het project is vergunning plichtig.
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag / een wijziging op een bestaande vergunning.  
De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. Is de DEC competent om hierover te adviseren?  
De DEC heeft voldoende expertise om hierover te adviseren.
4. Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies.  
Indien van toepassing, licht toe waarom.  
Er zijn geen DEC-leden uitgesloten van de behandeling van de aanvraag. Alle leden hebben onpartijdig en onafhankelijk deel kunnen nemen aan de advisering. 1 lid is uitgesloten van deelname aan de beoordeling van appendix 3, in verband met de betrokkenheid bij het opstellen van deze appendix.

## **C. Beoordeling (inhoud)**

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft (*Zie handreiking 'Invulling definitie project'; zie bijlage I voor toelichting en voorbeeld*).  
De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang.

De aanvraag betreft richtlijn-gedreven onderzoek aan (dier)geneesmiddelen, (agro)chemicaliën, biociden, medische hulpmiddelen en voedingsingrediënten gericht op veiligheidsrisico's voor mens dier en milieu. Het onderzoek wordt uitgevoerd om te voldoen aan de registratie eisen van overheden en autoriteiten wereldwijd die zijn vastgelegd in wet en regelgeving. Verschillende aspecten van de schadelijke werking worden onderzocht in diverse dierproeven. Welke dierproeven daartoe nodig zijn en hoe zij moeten worden uitgevoerd wordt bepaald door de aard van de stof en is beschreven in internationale wet en regelgeving. Voor de overzichtelijkheid zijn de dierproeven in deze aanvraag gegroepeerd in vier appendices. De DEC [REDACTED] is van mening dat deze terecht zijn ondergebracht in één project omdat zij voortvloeien uit wettelijke verplichtingen, en hetzelfde einddoel dienen. Verder ook omdat voor elke stof geldt dat resultaten van studies uit verschillende appendices nodig kunnen zijn voor de beoordeling van de veiligheid van stoffen/producten voor

mens, dier en milieu en opgenomen worden in een registratiedossier van de betreffende stof/product en in die zin dan in samenhang worden uitgevoerd.

De aanvraag betreft een paraplu aanvraag van een [REDACTED]. Dit betekent dat de DEC niet op stof/product niveau kan toetsen, aangezien stof/product informatie op voorhand niet beschikbaar is. Niettemin is de aanvraag toetsbaar, op basis van de samenhang van de diverse studies en het feit dat de studies richtlijn gedreven zijn.

2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Flora- en faunawet). Voor zover bij de DEC bekend is er geen tegenstrijdige wetgeving.
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.

De project aanvraag geeft helder aan dat het aanvraag betreft voor "wettelijk vereist onderzoek" en daarnaast voor "onderzoek ter bescherming van het milieu ter bescherming van de gezondheid van mens of dier". In het projectvoorstel is helder beschreven welke typen dierproeven met welke doelen worden aangevraagd.

#### *Belangen en waarden*

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C4; zie bijlage I voor voorbeeld*).

Het directe doel is het verzamelen van gegevens over de schadelijke werking van stoffen/producten. Verschillende aspecten van die schadelijke werking worden onderzocht in verschillende (typen) dierproeven die zijn beschreven in 4 appendices. Voor elke stof of product wordt vastgesteld welke gegevens exact nodig zijn (en dus welke dierproeven moeten worden uitgevoerd). Welke dat zijn, wordt bepaald door overheden en is vastgelegd in wettelijke kaders. Deze gegevens zijn nodig voor de (registratie) dossiers en zijn cruciaal voor de inschatting van de risico's voor mens dier en milieu (uiteindelijk doel). De wettelijke kaders in diverse landen geven aan welke aspecten beoordeeld moeten worden om de veiligheid van stoffen en producten vast te kunnen stellen. De relatie tussen het directe doel en het uiteindelijke doel voor alle dierstudies in dit project beschreven is dus vastgelegd in wet en regelgeving.

5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 2.B en tabel 1; zie bijlage I voor voorbeeld*)

<b>Belanghebbenden</b>	<b>Morele waarden</b>
Maatschappij	Nieuwe stoffen en producten die op de markt komen moeten veilig zijn voor mens, dier en milieu. Nieuwe stoffen en producten zijn van belang voor bijvoorbeeld de gezondheid en/of voeding van mens en dier. Hierdoor kan de kwaliteit van leven verbeterd worden.

<b>Belanghebbenden</b>	<b>Morele waarden</b>
Proefdieren	Waarden die voor proefdieren in het geding zijn: De integriteit van de dieren zal worden aangetast, de dieren zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en gedurende de proeven zullen de dieren stress ondervinden en pijn ondergaan.
Overheden	Verantwoordelijk voor de veiligheid van burgers Eist resultaten van dierproeven voor risico inschatting.
Industrie	Commerciële belangen. Belang om veilige producten op de markt te brengen.
Vergunninghouder (onderzoekers)	Commerciële belangen. Belang om kwalitatief goede dierproeven uit te voeren (borging onderzoekskwaliteit) in relatie tot dierenwelzijn.

6. Geef aan of er sprake kan zijn van substantiële milieueffecten. Zo ja, benoem deze, leg uit waarom daar sprake van kan zijn en geef aan of deze effecten afgedekt worden door specifieke wet- en regelgeving op het gebied van het omgaan met voor het milieu risicovolle stoffen of organismen.

De DEC [REDACTED] gaat ervan uit dat de vergunninghouder voldoet aan alle voor de uitvoering van dit project relevante wettelijke milieu eisen.

*Proefopzet en haalbaarheid*

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. (Zie *Praktische handreiking ETK: Stap 1.C5*).

De studies worden uitgevoerd volgens internationaal voorgeschreven test richtlijnen. De aanvrager heeft langdurende ervaring met richtlijn gedreven onderzoek. De DEC is ervan overtuigd dat voldoende ervaring en deskundigheid in het bedrijf aanwezig is om dit onderzoek uit te voeren. Ook is de DEC overtuigd van voldoende kennis en deskundigheid om 3V-beginselen te waarborgen mede gezien de vermelde activiteiten van de vergunninghouder in het 3V-centrum en het Europese Lab Animal Science netwerk.

8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. Zie *Praktische handreiking ETK: Stap 1.C6*).

- Bij elk verzoek vanuit de industrie voor een dierproef wordt eerst specifieke informatie verzameld over de betreffende stof of product aan de hand van de 15 punten vragen lijst (zie project aanvraag paragraaf 3.4.2). Op grond van de verkregen informatie wordt vastgesteld of aanvraag richtlijn gedreven onderzoek betreft en welke dierproeven (beschreven in 1 of meer appendices) hiervoor noodzakelijk zijn. De DEC is ervan overtuigd, dat deze strategie en de afstemming van het studieplan met de IvD goede waarborgen geeft voor een optimale uitvoering van dierproeven voor het verkrijgen van de gegevens die door de registratieautoriteiten worden gevraagd en waarbij 3V aspecten optimaal worden geborgd (zie ook de beantwoording van vraag 3 in de bijlage).
- De uitkomstparameters van de dierproeven zijn helder en logisch beschreven in (inter)nationale uitvoeringsrichtlijnen en worden door de autoriteiten

benoemd.

- Omdat richtlijn gedreven dierproeven (in het algemeen) robuust zijn en de betrokken medewerkers deskundig en de infrastructuur adequaat, beoordeelt de DEC de uitvoerbaarheid van het project als zeer goed.

#### *Welzijn dieren*

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod), voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1; zie bijlage I voor toelichting en voorbeelden*).
- Bedreigde diersoort(en) (10e, lid 4)
  - Niet-menselijke primaten (10e)
  - Dieren in/uit het wild (10f)
  - Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn), zie E1.
  - Zwerfdieren (10h)
  - Hergebruik (1e, lid 2): Bij sommige dieren kan na een wachtperiode sprake zijn van hergebruik, mits het ongerief beperkt is gebleven tot maximaal matig.
  - Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
  - Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
  - Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c, lid 3)
10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. De dieren worden gehuisvest conform bijlage III van Richtlijn 2010/63/EU. In specifieke gevallen kan hiervan worden afgeweken om wetenschappelijke en/of dierenwelzijnsredenen. Deze worden in de aanvraag goed onderbouwd (tijdelijk verblijf in metabolisme kooien, of individuele huisvesting om vechtedrag te voorkomen, of om beschadiging van instrumentatie of beïnvloeding van dermale blootstelling te voorkomen).
11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*).
- Het ongerief is door de onderzoekers per appendix ingeschat, op basis waarvan een algemene inschatting voor de gehele project aanvraag is gemaakt. Het ongerief dat veroorzaakt wordt door de uitvoering van de dierproeven (procedures) is goed te voorspellen en zal zelden de classificatie matig overschrijden. Ongerief veroorzaakt door toxiciteit van de stof is niet altijd goed te voorspellen. De DEC is van oordeel dat de procedures zo worden ingericht en humane eindpunten zodanig worden toegepast dat ernstig ongerief door de stof/product tot een minimum wordt beperkt. De DEC is van oordeel dat het ongerief realistisch is ingeschat op basis van ervaring en historische data. De DEC 029 kan zich vinden in de weergegeven cumulatieve inschattingen van ongerief zoals weergegeven in de NTS en appendices van de project aanvraag.
12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*). (*zie bijlage I voor voorbeeld*).

De integriteit van de dieren kan fysiek worden aangetast, door bijvoorbeeld toedieningswijze van een stof, door onthouding van voedsel of door een operatieve ingreep. Maar ook kan de gedragsmatige integriteit worden aangetast bijvoorbeeld door beperking van natuurlijk gedrag, of bewegingsvrijheid of individuele huisvesting. Daarnaast kunnen stoffen/producten of procedures stress en pijn veroorzaken.

13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De DEC [REDACTED] beoordeelt de criteria zoals gegeven voor humane eindpunten in de project aanvraag en appendices als adequaat, aangezien de dieren die pijn, stress of ongemak van 'niet tijdelijke aard' vertonen met kans op verergering, zullen worden geëuthanaseerd om langer of erger lijden te voorkomen. Hierin wordt gehandeld conform de Europese richtlijn als omschreven in het OECD Guidance document on humane end points (ENV/JM/MOMO/2000/7).

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

In deze projectaanvraag wordt wettelijk vereist proefdier onderzoek beschreven, waarvoor (inter)nationale regelgevende instanties bepalen welke dierstudies benodigd zijn of waar alternatieven mogelijk zijn. Op basis van vraag 10 in paragraaf 3.4.2 van de project aanvraag, wordt door de studieleider onderzocht of er alternatieven beschikbaar zijn die worden geaccepteerd door de betreffende autoriteit(en). De resultaten hiervan worden vastgelegd.

15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

Het 'minimale' aantal dieren dat in de studies gebruikt moet worden, is voorgeschreven in de test richtlijnen. In deze projectaanvraag wordt dit minimale aantal geïnterpreteerd als maximale aantal mits er wetenschappelijke redenen zijn om daarvan af te wijken. Afwijkingen (meer of minder) worden mede bepaald door de informatie uit eerder onderzoek en beschikbare informatie over de betreffende stof of product. Deze gegevens worden door de studieleider verzameld (zie bovenstaande vraag 8) en verwerkt in een studieplan. Het studieplan wordt zo opgesteld dat betrouwbare informatie wordt verkregen met minimale aantallen dieren. De DEC is van mening dat de benodigde aantallen proefdieren per studie goed worden onderbouwd in de appendices. Echter de totale aantallen dieren die in het kader van dit project worden aangevraagd worden voornamelijk bepaald door schattingen van de aantallen studies die in de komende 5 jaar worden verwacht. De aanvragers baseren deze verwachting vooral op navolgbare argumenten zoals historische data en marktontwikkelingen.

16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De mogelijkheden voor verfijning zijn beperkt vanwege voorgeschreven uitvoeringsrichtlijnen. Daar waar verfijning mogelijk is zonder de waarde van de bevindingen voor de betreffende autoriteiten aan te tasten zal hierop worden gestuurd tijdens het opstellen van het studieplan.

De DEC [REDACTED] is van mening dat de studies zoals opgenomen binnen de

projectaanvraag voldoen aan de vereisten voor verfijning van dierproeven, onder andere door de toepassing van de criteria voor humane eindpunten, de training van biotechnici en de frequentie van monitoring.

17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe.

Binnen de diverse wettelijke kaders zijn wetsartikelen opgesteld om het dupliceren van onderzoek te voorkomen, zoals bijvoorbeeld voor industriële chemicaliën (artikel 25 van Verordening 1907/2006), biociden (artikel 62 van Verordening 528/2012) en gewasbeschermingsmiddelen (artikel 8, 33, 61 en 62 van Verordening 1107/2009). Daarnaast zullen voor nieuwe stoffen of producten (bijvoorbeeld geneesmiddelen) geen gelijke studies beschikbaar kunnen zijn. Voorafgaande aan de ontwikkeling van een studieplan zal de studieleider zich hiervan vergewissen (zie punt 9 genoemd onder paragraaf 3.4.2. van de projectaanvraag). De DEC is van mening dat studieleiders hiertoe zijn gekwalificeerd.

*Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef*

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd. (Zie *Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*; zie *bijlage I* voor voorbeeld).

Het geslacht van de dieren wordt over het algemeen voorgeschreven in de test richtlijnen. Sommige richtlijnen schrijven gebruik van beide geslachten voor, andere richtlijnen laten de geslachtskeuze open, soms zijn er wetenschappelijke redenen voor gebruik van mannelijke of slechts vrouwelijke dieren. Soms kan de keuze voor één geslacht worden gebaseerd op resultaten van eerder onderzoek (uit een of meerdere studies uit een van de appendices of reeds beschikbare gegevens). De informatie verzameld in de vragenlijst uit de project aanvraag zal mede bepalen of het onderzoek met beide geslachten of met het meest gevoelige geslacht voor de betreffende stof of eindpunt wordt uitgevoerd. De DEC **10.2.g** is van mening dat dit afdoende is beschreven in de project aanvraag en appendices.

19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeldt staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geef ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (Zie *Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

In verreweg de meeste studies worden de dieren in het kader van de proef gedood voor de bepaling van uitkomstparameters in bloed, organen en weefsels (bijvoorbeeld teststof concentraties, (histo)pathologie of biomarkers). De DEC is van oordeel dat dit voldoende wordt onderbouwd in de appendices. De dieren worden gedood conform de methoden vermeld in bijlage IV van Richtlijn 2010/63/EU.

20. Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is.

Wanneer honden, katten of varkens niet worden gedood in het kader van de studie, zoals hierboven beschreven, kan hergebruik of herplaatsing worden overwogen. Bij



pharmaco/toxicokinetisch onderzoek (beschreven in appendix 3) kunnen dieren na een wachtperiode worden hergebruikt indien het voorafgaande ongerief beperkt is gebleven tot maximaal matig. Bij een zeer gering percentage dieren (bijvoorbeeld katten) kan adoptie tot de mogelijkheden behoren.

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd?

De DEC [REDACTED] is van mening dat de NTS een goede weergave is van de project aanvraag.

## D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).

De centrale morele vraag is of de nadelige gevolgen voor de meer dan 260000 dieren uit de projectaanvraag met ongerief scores van mild tot ernstig opweegt tegen de informatie die wordt verkregen uit de dierstudies die nodig zijn om een veiligheidsbeoordeling voor mens, dier en/of milieu uit te voeren voor stoffen en producten die op de markt worden gebracht.

2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoet gekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.B; zie bijlage I voor voorbeelden*).

Voor de samenleving is het van groot belang dat de stoffen en producten die op de markt komen veilig zijn voor mens, dier en milieu. Veiligheidseisen gelden niet alleen voor de toepassing van de stof of product, maar ook voor productie, vervoer en opslag. Veiligheidseisen zijn vastgelegd in (inter)nationale wet- en regelgeving en voor dat doel wordt er door autoriteiten onder meer om gegevens gevraagd die alleen uit proefdieronderzoek kunnen worden verkregen. Voor overheden is het van groot belang om de juiste informatie te verkrijgen op basis waarvan veiligheidsrisico's kunnen worden ingeschat.

Hier tegenover staat dat het doen van dierproeven maatschappelijk als problematisch wordt beschouwd en de voorkeur gegeven zou worden aan niet-dierproef afhankelijke technieken. Voor de in deze aanvraag beschreven dierproeven zijn nog geen - door alle autoriteiten (wereldwijd) geaccepteerde - alternatieven beschikbaar.

Voor de proefdieren worden geen belangen gediend maar wel geschaad (ongerief, aantasting welzijn en integriteit).

De industrie die de stoffen/producten op de markt brengt heeft een commercieel belang, maar heeft evenzeer belangen met betrekking tot de veiligheid van die stoffen/producten. Gezien de tijd en kosten die gepaard gaan met de uitvoering van dierproeven zal de industrie deze studies zoveel mogelijk willen beperken het geen het risico op niet-noodzakelijke dierproeven verder minimaliseert.

Voor de vergunninghouder is er financieel belang, immers een [REDACTED] die zich richt op wettelijk verplicht onderzoek dankt hieraan haar bestaansrecht. Echter, de vergunninghouder is ook betrokken bij de ontwikkeling en uitvoering van diverse *in vitro* of *in silico* alternatieven voor dierproeven en zal daar waar beschikbaar en mogelijk deze

3 augustus 2017

alternatieven ook aanbieden of resultaten hieruit aanwenden voor verfijning van richtlijn gedreven studies. Tevens is er een belang voor de vergunninghouder om kwalitatief goede dierproeven uit te voeren in relatie tot dierenwelzijn en maatschappelijk draagvlak.

3. Beantwoord de centrale morele vraag. Maak voor het beantwoorden van deze vraag gebruik van bovenstaande afweging van morele waarden. Maak daarnaast gebruik van de volgende moreel relevante feiten: belang onderzoek (C4), kennis en kunde van betrokkenen (C7), haalbaarheid doelstellingen (C8), categorieën en herkomst dieren (C9), 3V's (C14-C18), ongerief (C10-13 en C19) en relevante wet en regelgeving (C2). Onderbouw hoe al deze elementen zijn meegewogen bij de beantwoording van de centrale morele vraag, zodanig dat het navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.C; zie bijlage I voor voorbeeld*).

Overheden stellen methodieken voor veiligheidsbeoordeling vast en verplichten producenten hiervoor relevante gegevens aan te leveren. Die gegevens komen uit allerlei domeinen inclusief fysisch-chemische eigenschappen, milieu/residu veld studies, informatica, en biologie. Van dat laatste betreft een klein deel onderzoek aan levende dieren die onder de Wod vallen. Deze proefdierstudies worden volgens internationale test richtlijnen uitgevoerd, welke door overheden zijn voorgeschreven. De resultaten van de proefdier studies zijn voorspellend voor de mogelijke schadelijke werking van de stof/product voor mens, dier en milieu.

Het project is in de ogen van de DEC dan ook van groot maatschappelijk belang. De vergunninghouder is gespecialiseerd in het uitvoeren van richtlijn gedreven onderzoek voor derden en is in staat om kwalitatief goede dierproeven uit te voeren met aandacht voor dierenwelzijn. Het grote aantal dieren wordt behalve door de aard van de dierproeven vooral bepaald door de verwachte werkportefeuille. Welke dierproeven moeten worden uitgevoerd alsook op welke wijze waarop dit dient te gebeuren wordt in belangrijke mate door overheden bepaald. Meewegende dat het onderzoek door overheden wordt voorgeschreven, de aanvrager optimaal invulling geeft aan 3V's, beschikt over voldoende gekwalificeerd personeel en adequate infrastructuur, een uitstekende record heeft met de uitvoering van dergelijk onderzoek en de haalbaarheid als zeer hoog wordt ingeschat is de DEC van mening dat het beschreven ongerief van de dieren opweegt tegen het belang van het in dit project beschreven dierproeven.

Op basis van bovenstaand kan de DEC [REDACTED] concluderen dat het gebruik van de dieren binnen dit project gerechtvaardigd is.

## E. Advies

### 1. Advies aan de CCD

- De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
  - Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
  - Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist
  - Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten: nadere onderbouwing van [REDACTED] en gebruik van [REDACTED] [REDACTED]. De argumentatie zoals eerder gedeeld met de CCD de visie hierop weergegeven in brief d.d. 25 april 2016 van de CCD aan de VGH geeft afdoende informatie voor de DEC om op voorhand een positief advies te kunnen geven.

- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
  - De vaststelling dat het project niet vergunning plichtig is om de volgende redenen:
  - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:
  - De volgende tekortkomingen in de aanvraag:

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.A; zie bijlage I voor voorbeeld*).

Het uitgebrachte advies is unaniem tot stand gekomen. 1 DEC lid was niet aanwezig tijdens de vergadering op 31 juli 2017, maar heeft schriftelijk aangegeven positief te adviseren over deze project aanvraag.

3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.B*).

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd bij wettelijk vereist onderzoek zoals beschreven in deze aanvraag:

Voor sommige proefdierstudies zijn *in vitro* alternatieven beschikbaar. Echter, deze worden nog niet door alle autoriteiten (wereldwijd) geaccepteerd. Daar waar autoriteiten deze alternatieven niet accepteren zullen nog steeds dierproeven vereist zijn voor de registratie of toelating van stoffen/producten.

Wereldwijd worden steeds nieuwe stoffen op de markt gebracht waaraan de samenleving hoge eisen worden gesteld met betrekking tot de veiligheid daarvan. De [REDACTED] kan niet waarden wat het belang is van elk van deze nieuwe stoffen/producten aangezien de diversiteit in stoffen/producten en gebruikers (maatschappij, dieren, patiënten, beroepsmatig, etc) groot is en omdat informatie over specifieke stoffen en producten in een [REDACTED] parapluaanvraag niet bekend zijn. Wel erkent de DEC op voorhand het grote belang van veiligheidseisen van alle in de productaanvraag genoemde categorieën van stoffen en producten.

## Bijlage: vragen van DEC [020] aan VGH

Vragen gesteld in zwart op 16 juni 2017  
 Antwoorden in blauw door VGH op 21 juli 2017

Projectvergunningaanvraag

1. Paragraaf 3.4 General strategy .....: In de eerste alinea wordt aangegeven dat de vijftien items zoals aangegeven in 3.4.2 vooraf moeten worden beoordeeld om de wettelijke noodzakelijkheid van de studie te beoordelen. In de tweede alinea wordt aangegeven dat alle informatie over de teststof karakteristieken en beschikbare achtergrond worden meegenomen om tot een ontwerp van een studie plan te komen. De DEC ziet graag uitleg wat er met "all known test substance characteristics" en "available background information" wordt bedoeld, en hoe dit in relatie staat tot the 15 items van paragraaf 3.4.2?

De tekst in de aanvraag is hier als volgt op aangescherpt: "*All known test substance characteristics (shared by the sponsor) and available background information (from sponsor and public available literature) will be taken into account in the design of the study.*" Deze informatie verkregen worden op verschillende manieren, onder meer in de eerste fase waarin de 15-items checklist wordt gebruikt in het contact met de klant. Zie verder ook punt 3.

2. Paragraaf 3.4 Research strategy: Er wordt melding gemaakt van "studies in farm animals". Echter, de DEC is van mening dat er bij CRL DB geen studies met landbouwhuisdieren uitgevoerd, en deze zijn ook niet opgenomen in de lijst met proefdieren in deze paragraaf. De DEC vraagt u hierover een toelichting te geven.

Dit is een terechte constatering, de verwijzing naar landbouwhuisdieren is verwijderd uit de aanvraag.

3. Paragraaf 3.4.2: Hoe gaat de '15 points questionnaire' gebruikt worden en hoe wordt dat geborgd? Hoe worden vooral de 3V aspecten optimaal betrokken in het studieplan en wie ziet daarop toe? De DEC vraagt op dit punt een overtuigende beschrijving van technisch uitvoerbare stappen. Deze vraag wordt onvoldoende beantwoord in de huidige aanvraag. Er wordt het volgende aangegeven in section 3.4.2: prior to the start of the in vivo study the following 15 items will be evaluated:" Het is onduidelijk bij wie deze verantwoordelijkheid ligt, wie toeziet op juistheid en volledigheid van de verstrekte informatie en op welke wijze dit deze informatie wordt meegenomen bij het opzetten van het studie plan. Kan de VGH hier iets over aangegeven? Bij onvoldoende duidelijkheid zal de DEC dit in haar advies naar voren laten komen.

Op hoofdlijn ziet dit proces, dat zo veel mogelijke op digitale wijze wordt vormgegeven, er als volgt uit: [020]

De Vergunninghouder faciliteert het geschetste proces. Reeds in [020]

[020] of dit binnen de kaders van de door de CCD goedgekeurde projectvergunningaanvraag (PVA) past.

4. Paragraaf 3.4.2: Kan de VGH aangegeven wat de samenhang is tussen de appendices? Duidelijk is dat de vier Appendices verschillende typen dierproeven beschrijven, waarvan de resultaten terecht kunnen komen in het veiligheidsdossier van de stof (gemeenschappelijk einddoel). Echter, binnen het veiligheidsdossier zullen de studies ook een samenhang hebben. Sommige studies zullen "tick-box" studies zijn, studies die altijd nodig zijn, andere studies volgen weer uit eerder onderzoek (higher-tier studies). De VGH wordt gevraagd om de onderlinge samenhang en/of afhankelijkheid te beschrijven. Het klopt dat de 4 Appendices verschillende type dierproeven beschrijven. Deze indeling is gemaakt

analoog aan een relatief gangbare indeling in type toxicologisch onderzoek en aan de afdelingen welke binnen ■ ook volgens deze systematiek zijn ingericht. De samenhang is dat elke Appendix onderzoek naar de veiligheid van een product beschrijft echter elk op een speciaal aspect daarvan. Vaak wordt het totale registratie dossier van een product samengesteld met studies uit de verschillende Appendices. Bijvoorbeeld de uitvoer van een farmacokinetiek studie in ratten (Appendix 3) gevolgd door een 'herhaald doseer-studie' in dezelfde diersoort (Appendix 1). Waarna, afhankelijk van de uitkomst, een reproductie toxicologische studie in ratten (Appendix 2) en een ecotoxicologische studie (Appendix 4) kunnen volgen.

5. Paragraaf 3.4.3. Er wordt het volgende aangegeven: "For most studies a pre-study briefing is performed". Kan de VGH nader specificeren wat er met "most studies" wordt bedoeld, b.v. geldt dit specifiek voor een bepaald type studies?

Onze excuses voor de onduidelijkheid. De tekst is aangepast naar: "for the more complex studies (often pharma related), a pre-study briefing is performed". Voor de kleinere/meer standaard type studies, wordt in ieder geval het (draft)protocol tijdig gedeeld met betrokkenen om kennis te laten nemen van relevante studie-informatie.

6. Verwijzend naar Wob art 10.1.3. lezen wij de tekst zo dat de IvD toetst of het studieplan past binnen de vergunning. Graag vernemen wij of dit in overeenstemming is met uw bedoeling. Aannemend dat er een typo staat bij 'Wob' en dat dit 'Wod' moet zijn, kunnen wij bevestigen dat de IvD elk studieplan toetst of dit past in de vergunning. Zie ook de beantwoording van bovenstaande punt 3.

#### Appendix 1

7. Hoofdstuk A/B, table 1/2: er wordt geen expliciete vermelding gemaakt van de test richtlijnen, zoals dat in de andere appendices wel is gedaan. Kan de VGH aangeven welke test richtlijnen in deze appendix zijn meegenomen?

Gezien het grote aantal testrichtlijnen dat van toepassing is op studies met proefdieren in de 'General Toxicology', is gekozen om deze –met het gevaar niet compleet te zijn- om op dit gebied de hoofdkaders aan te geven (o.a. ICH, OECD; zie ook Project Proposal pagina 2). Daar waar de scope van het proefdieronderzoek een kleiner/meer specifiek kader kent (Developmental and Reproductive Toxicology, ADME en Ecotoxicology) zijn de testrichtlijnen nader gespecificeerd.

8. We begrijpen dat in tabel I met 'primary outcomeparameters' wordt bedoeld: 'purpose of the study' Is dat een correcte aanname?

Dit is inderdaad een correcte aanname. Voor de duidelijkheid is dit in de tabel aangepast.

9. De DEC vraagt zich af of dierproeven ten behoeve van de uitvoering van wettelijk vereiste in vitro/ex vivo studies (b.v. verkrijging cytosol of S9 fractie tbv in vitro endocrine disruptor studies en in vitro genotoxiciteitsstudies of isolatie van cellen voor in vitro interspecies metabolisme studies) aan appendix I toegevoegd moeten worden.

Dank voor deze constatering. Inderdaad is voor wettelijk vereiste *in vitro ex-vivo* studies biologisch materiaal nodig, te verkrijgen uit dierproeven. Dit is toegevoegd aan de tabel.

#### Appendix 2:

10. Page 9 F Accomodation and care: In Appendix 1 en 3 staat dat de konijnen apart worden gehuisvest en dat dit afwijkt van de Directive 2010/63/EU. In Appendix 2 staat hier dat er geen afwijkingen van de Directive zijn, terwijl er verderop in het document (onder I) staat dat de konijnen alleen worden gehuisvest. We vragen de VGH hierop een toelichting te geven en waar nodig de teksten in de verschillende Appendices op dit punt gelijktrekken en aangeven in Appendix 2 onder punt F dat konijnen alleen worden gehuisvest.

Dit is correct opgemerkt door de Commissie en in alle Appendix gelijk getrokken door te benoemen dat de konijnen, en in bepaalde gevallen ook andere dieren, solitair gehuisvest zijn.

**Appendix 3:**

**11. De verwijzing naar SOPS maakt de 'policy for reuse' niet inzichtelijk.**

In de Appendix is toegevoegd: "In these SOP's, e.g. minimal wash-out period, maximal times for re-use, maximal overall number of blood samples has been described in close collaboration with the veterinarian and the AWB."

**12. Hergebruik van Honden en minivarkens na als ernstig-geclassificeerde procedures staat op gespannen voet met wetgeving en vraagt om zorgvuldige onderbouwing.**

De Commissie heeft gelijk dat hergebruik na als ernstig geclassificeerd gebruik zorgvuldig moet worden onderbouwd (Appendix 3, pagina's 4 en 6: Animals that had severe discomfort in retrospect will not be re-used).

Mogelijk verwarrende tekst over hergebruik van dieren na ernstig ongerief (onder C. Re-use, Yes Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.) is verwijderd.

**13. Hoofdstuk A, regel 9: Kan de VGH aangeven of dit enkel risk assessments voor de mens betreft of mogelijk ook voor mens en dier (b.v. in geval van veterinaire pharma)?**

Inderdaad, er vinden ook risk assessments plaats voor dieren. Dit is toegevoegd in regel 9 en 17.

**14. Hoofdstuk K: kan de VGH uitleggen wat in tabel 2, 2de kolom met % non-recovery <5% voor D(PK) studies voor bedoeld wordt?**

Hiermee wordt bedoeld het percentage dieren waarbij, tegen verwachting, geen herstel meer mogelijk is.

Notitie d.d 2-8-2017: De DEC heeft nog nadere correspondentie gevoerd met de VGH over dit punt. Non-recovery is een term die verschillend uitgelegd kan worden in de toxicologie en in het de dierproef registratie. In de toxicologie betreft het herstel van toxische effecten na de laatste dosering van de teststof. Echter, in de dierproefregistratie (op basis de richtlijn en uitvoeringsbesluit) is het een classificatie voor ongerief. De dierproef wordt uitgevoerd onder anesthesie en aansluitend gevolgd door euthanasie: het dier komt niet meer bij en zal dus geen ongerief als gevolg van deze dierproef ervaren. De VGH is gevraagd nog te kijken naar de tekst in appendix 3 hierover en waar nodig aan te passen.

**Appendix 4:**

**NTS:**

**15. Titel: De DEC signaleert dat er een verschil bestaat tussen de titels van de PVA en de NTS. Wettelijke vereiste studies lijkt wat strikter dan "in vivo studies to enable and support regulatory testing programs. Ook het milieu ontbreekt in de NTS titel.**

Om dit beter op elkaar te laten aansluiten is de titel als volgt aangepast: "Proefdieronderzoek ter bepaling van de veiligheid van (dier)geneesmiddelen, (agro)chemicaliën, biociden, medische hulpmiddelen, en voedingsingrediënten, voor mens, dier en milieu."

**16. Projectbeschrijving: De rol van ECHA wordt onjuist weergegeven. ECHA geeft geen goedkeuring voor industriële chemicaliën. Voor Agro chemicaliën is ECHA niet de competente autoriteit (EU Commissie).**

Dit is als volgt aangepast: Fabrikanten die de onder punt 1.1 genoemde producten op de markt willen brengen of houden, hebben hiervoor goedkeuring nodig van nationale en of internationale overheidsinstanties-zoals de EMA (European Medicines Agency) en FDA (Food and Drug Administration: USA) voor geneesmiddelen en de Europese Commissie voor chemische producten

**17. Door dieraantallen per jaar te vermelden legt de aanvrager zichzelf onnodig jaarquota op (paragraaf 3.3)**

Dit is inderdaad niet nodig. Tabel aangepast naar een totaal over een 5-jaars periode.

18. De Negatieve gevolgen (paragraaf 3.4) omvatten eveneens operaties, houderij, bemonstering, voedselbeperking ed.  
De volgende zin is toegevoegd: Daarnaast kunnen negatieve gevolgen worden ondervonden door de (tijdelijke) beperking van voedselinname, een noodzakelijke operationele ingreep en (tijdelijke) wijze van huisvesting.
19. Punt 3.5: Kan de VGH aangeven hoe tot de inschatting van ongerief in percentages is gekomen? In de NTS is opgenomen:  $\approx 55\%$  mild,  $\approx 45\%$  matig en  $\approx 5\%$  ernstig. Echter, appendix 1 zegt: 40-45% mild; 50-55% moderate;  $<5\%$  severe, appendix 2 zegt: 40-45% mild; 50-55% moderate;  $<5\%$  severe. Appendix 3 zegt: 40-50% mild; 40-50% moderate;  $<1\%$  severe en appendix 4 zegt: 40-65% mild, 35-50% moderate,  $<10\%$  severe. Op basis van 5% ernstig zoals opgegeven in de NTS, en de aantallen proefdieren, kan een aantal van  $> 13000$  dieren met ernstig ongerief worden berekend. Is dat correct en kan iets gedaan worden om dit aantal te verlagen?  
Hierbij is op basis van ervaringsfeiten over de afgelopen jaren een zo goed mogelijke schatting gemaakt, met inachtneming van de type onderzoeken als weergegeven in de verschillende Appendices. Zo kan bijvoorbeeld voor Appendix 4 gekeken worden naar de geschatte (5-jaars) aantallen van klauwpad (2750) en vis (22000). Bij een 'severe-percentage' van 10% levert dat een aantal op van 2475. Aangegeven is echter  $<10\%$ , dus ook 8% kan een reële schatting zijn. Dit levert dan 1980 gevallen op in de 'severe-categorie'. Over alle appendices heen brengt dit een getal wat 14530 (ofwel 2906 per jaar) indien de bovenkant van de severe-range wordt aangehouden. Naar verwachting ligt dit in de praktijk lager, waarbij onze schatting rond de 10000, ofwel 2000 per jaar, ligt. Binnen de wettelijke en 'animal welfare kaders' zal steeds maximaal worden ingezet en gehandeld om dit aantal zo laag mogelijk te laten zijn.
20. Punt 3.6: er wordt melding gemaakt van adoptie. In de PVA of appendices wordt hier geen melding van gemaakt. Kan de VGH aangeven of adoptie inderdaad binnen de PVA wordt meegenomen?  
Er is de afgelopen jaren eenmalig sprake geweest van adoptie. Dit staat nu misschien te expliciet (groot) geformuleerd in de NTS en is aangepast.
21. Paragraaf 4.1: Is het nodig om in de NTS te verwijzen naar FELASA, 3V centrum, etc. Mogelijk kan wat minder tekst opgenomen worden en waarin helder wordt gemaakt dat voor de studies die binnen de PVA vallen er geen geschikte alternatieven zijn die door de autoriteiten goedgekeurd zijn. Waar toegestaan (in specifieke wettelijke kaders) zullen alternatieven worden toegepast.  
Ja, wij achten de verwijzing(en) een relevant gegeven. Het geeft o.i. de uitvoer van het onderzoek (voor leken en niet-leken) een kader, dat door het bedrijf belangrijk en hoog wordt geacht.  
Wellicht verder goed te noemen, dat er voor sommige aspecten van de studies wel alternatieven bestaan maar deze (nog) niet door autoriteiten zijn geaccepteerd.
22. Paragraaf 4.2 en 4.3: er wordt hier veel tekst gebruikt. Mogelijk is dit te ingewikkeld voor een NTS. Verwijzing naar SOPs heeft geen zeggingskracht aangezien ze niet openbaar zijn. Verwijzing naar guidance documenten lijkt te uitgebreid voor een NTS. Graag simpeler en beknopter formuleren.  
Bij lezing door meerdere personen, wordt het grootste gedeelte van de huidige teksten toepasselijk/adequaats geacht. Zie de NTS voor enkele wijzigingen.
23. Door met name veel (overbodige of onjuist geplaatste) komma's niet altijd gemakkelijk te lezen met name in 3.1.  
Leesbaarheid is op enkele punten (komma's) aangepast.

Naast bovenstaande opmerkingen/vragen is door de DEC leden nog een aantal andere opmerkingen/tekst suggesties gegeven. Beantwoording van deze vragen/opmerkingen is niet noodzakelijk voor de ethische toetsing door de DEC, echter, we willen deze vragen/opmerkingen wel delen met de VGH.

#### Projectvergunning aanvraag

1. Pagina 4: Choice of species: suggestie om deze alinea te deleten. De choice of species staat al beschreven in het opsomlijstje op dezelfde pagina. Het is ook niet waar dat de rodent altijd als voorkeursdier staat, zeker niet voor farmaceutische stoffen. Het zinnetje omtrent protocollen die aangepast worden bij andere species lijkt evident en hoeft niet benoemt in het project proposal (mogelijk eerder verwarrend). De volgende zinnen zouden kunnen blijven staan: *In case of the use of genetically modified animals, this requirement should be justified. If multiple rodent/non-rodent species are considered appropriate for the aim of the study, the choice of species will be discussed with the AWB.*

Wij delen deze suggestie en hebben dit in de PVA aangepast.

2. Pagina 7 punt 4.3.4: Suggestie om deze zin aan te passen "Guidelines are the main driver of the steps/milestones in a study or package of studies". Hier zou minstens ook wetgeving genoemd moet worden, i.e. "Laws, regulations and guidelines are the main driver etc...".

Dank, we hebben deze aanbeveling overgenomen.

#### Appendix 1:

3. Hoofdstuk C, Re-use: Kan de VGH aangeven of re-use vaak voorkomt voor de studie welke worden uitgevoerd binnen appendix 1? In welke situaties komt dit voor?

Voor de studies in deze appendix is re-use eerder uitzondering dan regel. Nagenoeg alle studies kennen een –richtlijn gedreven- terminaal eindpunt. Condition- en dose range finding studies zonder terminaal eindpunt in non-rodents, komen in aanmerking voor hergebruik.

4. In Table 2 zijn bij de repeated dose 18-24 months studies health check animals meegenomen. Kan de VGH aangeven waarom deze health check animals binnen deze PVA vallen?

Het gebruik van 'health checks animals' in dergelijke chronisch/carcinogeniteits studies is nodig om mogelijke externe invloeden op de gezondheid van de studiedieren over langere tijd te monitoren. Dit is een internationaal geaccepteerde/gehanteerde aanpak en wordt in de Felasa richtlijn onderstreept.

#### Appendix 2:

5. Pagina 3 *Confinement and restraint*: De tekst over confinement voor 4 of 10 weken is onduidelijk. Heeft dit betrekking op ratten en konijnen en wat is het effect op ongerief? Het punt is dat niet meer helder is over welke diersoorten het hier gaat. Ratten of konijnen worden niet 4 of 10 weken in een metabolisme kooi gezet of wel? Consequentie is dat het ongerief van de dieren die ingezet worden niet goed is in te schatten. Als het om honden zou gaan waar dagelijks mee gespeeld wordt en die elkaar kunnen zien en horen, dan is het beeld duidelijk en kan het ongerief redelijk worden ingeschat. Dit zou wel op te lossen zijn door er iets over toe te voegen, over verschillen tussen species. Graag duidelijk aangeven wanneer de 4 weken geldt en wanneer de 10 weken, voor welke species, en waar de duur op gebaseerd is.

De tekst is op dit punt aangepast, met verduidelijking naar diersoort. NB. Dieren die solitair worden gehuisvest staan wel altijd op andere wijze in contact met elkaar (zien, horen, ruiken) zoals aangegeven onder F: huisvesting.

6. Pagina 4, B The animals – age and sex: Hier worden juvenile studies genoemd, maar die lijken onderdeel van Appendix 1?

Dit is een terechte constatering. Het voorbeeld 'juvenile studies' is uit deze Appendix (2) verwijderd.

7. Pagina 7, Onder de tabel, punt 5: Er staat: *In case in-house mating is used instead of time-mated animals, for some study types additional animals are needed to ensure sufficient number of successfully mated females at study start.* Voor de ethische afweging maakt het niet uit waar die matings



plaatsvinden en daarom kan punt 5 weggelaten worden.

Dit advies is opgevolgd: tekst is weggehaald.

8. **Page 7 C Re-use: Het lijkt de DEC dat ratten en konijnen zelden hergebruikt worden, zeker pups. Kan de VGH hier een toelichting op geven?**

In de praktijk is er wel enige regelmaat sprake van hergebruik bij ratten. Dit betreft specifiek de 8 extra vrouwtjes uit de OECD 421 en 422 studies. In dit type studie worden van 48 dieren gedurende 2 weken vaginale spoelingen gemaakt om de estrus cyclus te bepalen. Op basis van de resultaten worden 40 vrouwen geselecteerd met een regelmatige cyclus. De overige 8 vrouwen kunnen hergebruikt worden voor bijvoorbeeld dose range finding studies.

9. **Page 7 tweede alinea: Hier wordt de reliability check genoemd. Mogelijk horen deze bij de acute studies die vallen onder Appendix I. Wat is het doel van de reliability check binnen een reproductie? Zou dit niet weggehaald moeten worden?**

Binnen 'Appendix 2' wordt hiermee bedoeld op een checks voor gedragsontwikkelingsstudies om de validiteit van bepaalde metingen/testen te kunnen garanderen (d.i. gedragstesten, histopathologie en morfologie van de hersenen). Dit is een vereiste voor het accepteren van de studies door de autoriteiten. Dit is verduidelijkt in de aanvraag door (nieuw) punt 5 op pagina 7 en deels verwijderd van tekst in laatste alinea.

**Van:** Info-zbo  
**Aan:** 10.2.g  
**Onderwerp:** Vervolg aanvraag [REDACTED]  
**Datum:** vrijdag 8 september 2017 17:00:21  
**Bijlagen:** AVD 10.2.g [REDACTED] AanhoudenBeoordelenBrief.pdf

---

Geachte DEC,

Bijgevoegde vragen zijn vandaag gesteld aan de aanvrager betreffende aanvraag AVD 10.2.g waarover uw DEC een advies heeft uitgebracht.

Daarnaast is de behandeltermijn wegens complexiteit verlengd naar 55 werkdagen.

Indien uw DEC aanvullend zou willen adviseren over de gestelde vragen is dit uiteraard mogelijk. Wij verzoeken u dan om dit uiterlijk 16 september te doen, zodat de verdere behandeling van de aanvraag geen vertraging zal oplopen.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Medewerker behandelen en ontwikkelen  
Centrale Commissie Dierproeven, [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

T: 0900 2800028  
E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

Aanvullend DEC advies aanvraag AVD [redacted]

**Verzonden:** vrijdag 29 september 2017 12:21

**Aan:** Info-zbo

**Onderwerp:** FW: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningsaanvraag AVD [redacted]

Geachte CCD,

In aanvulling op ons eerder bericht, willen wij graag nog enige opheldering vragen over het tweede onderdeel (onderstreept) van de volgende zin:

Kunt u zich in deze onderbouwing vinden, wat zou inhouden dat deze voorwaarde niet aan een eventuele vergunning zal worden toegevoegd?

De VGH en DEC zijn er vanuit gegaan dat genoemde herkomst en gebruik van katten danwel in de vergunning danwel in een verklaring van geen bezwaar worden opgenomen.

Graag horen wij hierop uw reactie.

Met vriendelijke groet,

Secretaris [redacted]

**Verzonden:** vrijdag 29 september 2017 9:26

**Aan:** Info-zbo

**Subject:** RE: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningsaanvraag AVD [redacted]

Geachte CCD,

De [redacted] kan zich vinden in de informatie die door de vergunninghouder is verstrekt over de onderbouwing van [redacted] en het gebruik van [redacted]

Op pagina 9, punt E.1 van het oorspronkelijke DEC advies is reeds de visie van de DEC over dit onderwerp kort verwoord.

Hopende de CCD hiermee afdoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

Secretaris [redacted]

**From:** Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]

**Sent:** woensdag 27 september 2017 14:20

**Subject:** RE: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningsaanvraag AVD [redacted]

Geachte DEC,

Dank u voor het beantwoorden van de gestelde vragen. Wij hebben de aanvrager de vraag voorgelegd over de onderbouwing voor het gebruik van de bedoelde katten. De aanvrager heeft, zoals verwacht, dezelfde onderbouwing gegeven welke eerder heeft geleid tot de afgifte van een verklaring van geen bezwaar (ik neem aan dat u deze ook heeft ontvangen, maar voor de volledigheid nog bijgevoegd bij deze e-mail).

Kunt u zich in deze onderbouwing vinden, wat zou inhouden dat deze voorwaarde niet aan een eventuele vergunning zal worden toegevoegd?

Deze aanvraag zal op 6 oktober door de CCD worden besproken. Ik wil u daarom verzoeken om uiterlijk 5 oktober op deze vraag te antwoorden.

**Verzonden:** maandag 14 augustus 2017 13:48

**Aan:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**Onderwerp:** RE: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningsaanvraag AVD [REDACTED]

Geachte CCD,

Dank voor uw mail waarin u twee vragen stelt.

Uw eerste vraag betreft de gestelde voorwaarde. Zoals aangegeven in het advies, mist in de projectaanvraag de onderbouwing voor het gebruik van de bedoelde [REDACTED]. De DEC [REDACTED] neemt in haar advies aan, dat die niet zal verschillen van de onderbouwing welke geleid heeft tot de afgifte van een verklaring van geen bezwaar door de CCD en die als bijlage is bijgevoegd. Deze verklaring van de CCD heeft echter geen betrekking op de looptijd van het aanvraagde project.

Uw tweede vraag betreft de onafhankelijkheid van het advies. Deze paraplu aanvraag heeft betrekking op een groot deel van het werk dat binnen [REDACTED] wordt uitgevoerd. Dit vraagt voor het uitbrengen van een gedegen advies de inzet van DEC-brede kennis en expertise van haar leden. De DEC heeft voor het tot stand komen van haar advies over deze bijzondere projectaanvraag een afweging moeten maken tussen twee belangen. Enerzijds de wens zoveel mogelijk expertise te betrekken bij de beoordeling van deze brede aanvraag, anderzijds het bewaken van de onafhankelijkheid van het advies. Door het lid dat betrokken was bij het opstellen één van de vier bijlagen (een klein deel van de aanvraag), niet te betrekken bij de beoordeling van de betreffende bijlage (bijlagen werden door verschillende teams voorbereid), werden in onze ogen beide belangen op de best mogelijke wijze gediend. In de verwachting u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Mocht u verdere informatie wensen kunt u mij telefonisch bereiken op een van onderstaande nummers.

Voorzitter [REDACTED]

**From:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**Sent:** Friday, August 11, 2017 2:26 PM

**Subject:** Verzoek aanvullende informatie projectvergunningsaanvraag AVD [REDACTED]

Geachte DEC [REDACTED]

Op 04-08-2017 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'n vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods.' met aanvraagnummer AVD [REDACTED]

U adviseert deze aanvraag te vergunnen op voorwaarde van een nadere onderbouwing van de [REDACTED] en het gebruik van [REDACTED]. U verwijst hierbij naar een eerder door de CCD afgegeven verklaring van geen bezwaar (d.d. 25 april 2016). Kunt u verhelderen welke informatie u in de aanvraag nog mist die de aanvrager nader dient te onderbouwen? U geeft aan dat 1 van de leden is uitgesloten van deelname aan de beoordeling van appendix 3, omdat dit lid betrokken is geweest bij het opstellen van deze appendix. Omdat u aangeeft dat de verschillende appendices met elkaar samenhangen, lijkt

het tegenstrijdig dat een bepaald DEC lid wel voor 1 appendix wordt uitgesloten maar niet voor het volledige project. Kunt u nader onderbouwen dat de onafhankelijkheid bij de behandeling van deze aanvraag voldoende geborgd is? Wij willen u vragen uiterlijk 15 augustus te reageren op bovenstaande vragen, zodat wij daarna de aanvrager nog vragen kunnen stellen.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

**Van:** 10.2.g  
**Aan:** Info-zbo  
**Onderwerp:** FW: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g  
**Datum:** vrijdag 29 september 2017 12:20:54

Geachte CCD,

In aanvulling op ons eerder bericht, willen wij graag nog enige opheldering vragen over het tweede onderdeel (onderstreept) van de volgende zin:

Kunt u zich in deze onderbouwing vinden, wat zou inhouden dat deze voorwaarde niet aan een eventuele vergunning zal worden toegevoegd?

De VGH en DEC zijn er vanuit gegaan dat genoemde 10.2.g en gebruik van 10.2.g danwel in de vergunning danwel in een verklaring van geen bezwaar worden opgenomen.

Graag horen wij hierop uw reactie.

Met vriendelijke groet,

Secretaris 10.2.g

**From:** 10.2.g

**Sent:** vrijdag 29 september 2017 9:26

**To:** Info-zbo

**Cc:** 10.2.g

**Subject:** RE: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g

Geachte CCD,

De 10.2.g kan zich vinden in de informatie die door de vergunninghouder is verstrekt over de onderbouwing van de 10.2.g en het gebruik van 10.2.g

Op pagina 9, punt E.1 van het oorspronkelijke DEC advies is reeds de visie van de DEC over dit onderwerp kort verwoord.

Hopende de CCD hiermee afdoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

Secretaris 10.2.g

**From:** Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]

**Sent:** woensdag 27 september 2017 14:20

**To:** 10.2.g

**Cc:** 10.2.e

**Subject:** RE: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g

Geachte DEC,

Dank u voor het beantwoorden van de gestelde vragen. Wij hebben de aanvrager de vraag voorgelegd over de onderbouwing voor het gebruik van de bedoelde 10.2.g. De aanvrager heeft, zoals verwacht, dezelfde onderbouwing gegeven welke eerder heeft geleid tot de afgifte van een verklaring van geen bezwaar (ik neem aan dat u deze ook heeft ontvangen, maar voor de volledigheid nog bijgevoegd bij deze e-mail).

Kunt u zich in deze onderbouwing vinden, wat zou inhouden dat deze voorwaarde niet aan een eventuele vergunning zal worden toegevoegd?

Deze aanvraag zal op 6 oktober door de CCD worden besproken. Ik wil u daarom verzoeken om uiterlijk 5 oktober op deze vraag te antwoorden.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

**Van:** 10.2.g

**Verzonden:** maandag 14 augustus 2017 13:48

**Aan:** info@zbo-ccd.nl

**CC:** 10.2.e

**Onderwerp:** RE: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g

Geachte CCD,

Dank voor uw mail waarin u twee vragen stelt.

Uw eerste vraag betreft de gestelde voorwaarde. Zoals aangegeven in het advies, mist in de projectaanvraag de onderbouwing voor het gebruik van de bedoelde 10.2.g. De DEC 10.2.g neemt in haar advies aan, dat die niet zal verschillen van de onderbouwing welke heeft geleid tot de afgifte van een verklaring van geen bezwaar door de CCD en die als

bijlage is bijgevoegd. Deze verklaring van de CCD heeft echter geen betrekking op de looptijd van het aanvraagde project.

Uw tweede vraag betreft de onafhankelijkheid van het advies. Deze paraplu aanvraag heeft betrekking op een groot deel van het werk dat binnen [REDACTED] wordt uitgevoerd. Dit vraagt voor het uitbrengen van een gedegen advies de inzet van DEC-brede kennis en expertise van haar leden. De DEC heeft voor het tot stand komen van haar advies over deze bijzondere projectaanvraag een afweging moeten maken tussen twee belangen. Enerzijds de wens zoveel mogelijk expertise te betrekken bij de beoordeling van deze brede aanvraag, anderzijds het bewaken van de onafhankelijkheid van het advies. Door het lid dat betrokken was bij het opstellen één van de vier bijlagen (een klein deel van de aanvraag), niet te betrekken bij de beoordeling van de betreffende bijlage (bijlagen werden door verschillende teams voorbereid), werden in onze ogen beide belangen op de best mogelijke wijze gediend.

In de verwachting u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Mocht u verdere informatie wensen kunt u mij telefonisch bereiken op een van onderstaande nummers.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Voorzitter [REDACTED]

[REDACTED]

**From:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl) [mailto:[info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)]

**Sent:** Friday, August 11, 2017 2:26 PM

**To:** [REDACTED]

**Subject:** Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag

AVD [REDACTED]

Geachte [REDACTED]

Op 04-08-2017 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'n vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods.' met aanvraagnummer AVD [REDACTED]

U adviseert deze aanvraag te vergunnen op voorwaarde van een nadere onderbouwing van [REDACTED] en het gebruik van [REDACTED]. U verwijst hierbij naar een eerder door de CCD afgegeven verklaring van geen bezwaar (d.d. 25 april 2016). Kunt u verhelderen welke informatie u in de aanvraag nog mist die de aanvrager nader dient te onderbouwen? U geeft aan dat 1 van de leden is uitgesloten van deelname aan de beoordeling van appendix 3, omdat dit lid betrokken is geweest bij het opstellen van deze appendix. Omdat u aangeeft dat de verschillende appendices met elkaar samenhangen, lijkt het tegenstrijdig dat een bepaald DEC lid wel voor 1 appendix wordt uitgesloten maar niet voor het volledige project. Kunt u nader onderbouwen dat de onafhankelijkheid bij de behandeling van deze aanvraag voldoende geborgd is? Wij willen u vragen uiterlijk 15 augustus te reageren op bovenstaande vragen, zodat wij daarna de aanvrager nog vragen kunnen stellen.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,

102e

Centrale Commissie Dierproeven  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)



**Van:** Info-zbo  
**Aan:** [REDACTED]  
**Cc:** [REDACTED]  
**Onderwerp:** Aanvraag AV [REDACTED]  
**Datum:** maandag 2 oktober 2017 16:46:01

---

Geachte heer [REDACTED]

Wij hebben een aanvraag in behandeling "In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods" met aanvraagnummer AVD [REDACTED].

Deze aanvraag zal aankomende vrijdag, 6 oktober, in de CCD vergadering worden besproken. Vooruitlopend op het besluit van de CCD zouden wij (Ger de Peuter en ondergetekende) graag een afspraak met u maken om uw aanvraag te bespreken, en nader kennis te maken met uw bedrijf. Kunt u voor de week van 16 oktober aangeven wat voor u de mogelijkheden hiervoor zijn?

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Medewerker behandelen en ontwikkelen

Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

**T: 0900 2800028**

**E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)**

Van: [REDACTED]  
 Aan: info-zbo  
 Onderwerp: Re: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD [REDACTED]  
 Datum: dinsdag 3 oktober 2017 22:32:43

Beste [REDACTED]  
 Excuses

[REDACTED]

Op 3 okt. 2017 om 15:41 heeft Info-zbo <[info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)> het volgende geschreven:

Beste [REDACTED]  
 Bedankt voor het toezenden van de link naar de NTS van aanvraag AVD [REDACTED]. Dit betreft een andere aanvraag over toxicologie dan aanvraag AVD [REDACTED]. De NTS van aanvraag AVD [REDACTED] is dus nog niet gepubliceerd. Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Van: [REDACTED]  
 Verzonden: maandag 2 oktober 2017 17:27  
 Aan: 'Info-zbo'  
 Onderwerp: SV: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD [REDACTED]  
 In antwoord op je vraag

[REDACTED]

Från: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]  
 Skickat: maandag 2 oktober 2017 16:35

Till [REDACTED]  
 Ämne: RE: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD [REDACTED]  
 Beste [REDACTED],  
 Voor zover ik weet is deze NTS niet geplaatst. Ik kan deze ook niet vinden op de website van de CCD. Kun je mij de link sturen waarop jij deze NTS gevonden hebt?

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Van: [REDACTED]  
 Verzonden: vrijdag 29 september 2017 8:13  
 Aan: Info-zbo  
 Onderwerp: Re: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD [REDACTED]

Beste [REDACTED]  
 Ik zie dat de NTS van dit project al is gepubliceerd terwijl behandeling door de CCD nog moet plaatsvinden. Hoe kan dat?

[REDACTED]

Op 27 sep. 2017 om 14:20 heeft Info-zbo <[info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)> het volgende geschreven:

Geachte DEC,  
 Dank u voor het beantwoorden van de gestelde vragen. Wij hebben de aanvrager de vraag voorgelegd over de onderbouwing voor het gebruik van de bedoelde [REDACTED]. De aanvrager heeft, zoals verwacht, dezelfde onderbouwing gegeven welke eerder heeft geleid tot de afgifte van een verklaring van geen bezwaar (ik neem aan dat u deze ook heeft ontvangen, maar voor de volledigheid nog bijgevoegd bij deze e-mail).  
 Kunt u zich in deze onderbouwing vinden, wat zou inhouden dat deze voorwaarde niet aan een eventuele vergunning zal worden toegevoegd?  
 Deze aanvraag zal op 6 oktober door de CCD worden besproken. Ik wil u daarom verzoeken om uiterlijk 5 oktober op deze vraag te antwoorden.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Van: [REDACTED]  
 Verzonden: maandag 14 augustus 2017 13:48

Aan: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

CC: [REDACTED]

Onderwerp: RE: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag

AVD [REDACTED]

Geachte CCD,

Dank voor uw mail waarin u twee vragen stelt.

Uw eerste vraag betreft de gestelde voorwaarde. Zoals aangegeven in het advies, mist in de projectaanvraag de onderbouwing voor het gebruik van de bedoelde [REDACTED]. De [REDACTED] neemt in haar advies aan, dat die niet zal verschillen van de onderbouwing welke geleid heeft tot de afgifte van een verklaring van geen bezwaar door de CCD en die als bijlage is bijgevoegd. Deze verklaring van de CCD heeft echter geen betrekking op de looptijd van het aanvraagde project.

Uw tweede vraag betreft de onafhankelijkheid van het advies. Deze parapluaanvraag heeft betrekking op een groot deel van het werk dat binnen [REDACTED] wordt uitgevoerd. Dit vraagt voor het uitbrengen van een gedegen advies de inzet van DEC-brede kennis en expertise van haar leden. De DEC heeft voor het tot stand komen van haar advies over deze bijzondere projectaanvraag een afweging moeten maken tussen twee belangen.

Enerzijds de wens zoveel mogelijk expertise te betrekken bij de beoordeling van deze brede aanvraag, anderzijds het bewaken van de onafhankelijkheid van het advies. Door het lid dat betrokken was bij het opstellen één van de vier bijlagen (een klein deel van de aanvraag), niet te betrekken bij de beoordeling van de betreffende bijlage (bijlagen werden door verschillende teams voorbereid), werden in onze ogen beide belangen op de best mogelijke wijze gediend.

In de verwachting u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Mocht u verdere informatie wensen kunt u mij telefonisch bereiken op een van onderstaande nummers.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Mail [REDACTED]

From: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl) [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]

Sent: Friday, August 11, 2017 2:26 PM

To: [REDACTED]

Subject: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag

AVD [REDACTED]

Geachte [REDACTED]

Op 04-08-2017 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'in vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods.' met aanvraagnummer AVD [REDACTED].

U adviseert deze aanvraag te vergunnen op voorwaarde van een nadere onderbouwing van de [REDACTED]

U verwijst hierbij naar een eerder door de CCD afgegeven verklaring van geen bezwaar (d.d. 25 april 2016). Kunt u verhelderen welke informatie u in de aanvraag nog mist die de aanvrager nader dient te onderbouwen? U geeft aan dat 1 van de leden is uitgesloten van deelname aan de beoordeling van appendix 3, omdat dit lid betrokken

is geweest bij het opstellen van deze appendix. Omdat u aangeeft dat de verschillende appendices met elkaar samenhangen, lijkt het tegenstrijdig dat een bepaald DEC lid wel voor 1 appendix wordt uitgesloten maar niet voor het volledige project. Kunt u nader onderbouwen dat de onafhankelijkheid bij de behandeling van deze aanvraag voldoende geborgd is? Wij willen u vragen uiterlijk 15 augustus te reageren op bovenstaande vragen, zodat wij daarna de aanvrager nog vragen kunnen stellen.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,

10.2 e  
Centrale Commissie Dierproeven  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

T: 0900 2800028  
E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)



Virusvrij. [www.avast.com](http://www.avast.com)

**Van:** [REDACTED]  
**Aan:** [REDACTED]  
**Onderwerp:** RE: Aanvraag AVD [REDACTED]  
**Datum:** donderdag 5 oktober 2017 12:02:35  
**Bijlagen:** [image001.jpg](#)  
[image002.jpg](#)  
[image003.jpg](#)  
[image004.jpg](#)

Beste mevrouw [REDACTED]  
 Dank voor de terugkoppeling. Mevrouw [REDACTED] en de heer de Peuter zijn van harte welkom op maandag 16 oktober (15:00 uur). Mag ik vragen welke eindtijd u in gedachten heeft? Onze inschatting is dat de bespreking en nadere kennismaking wellicht zo'n 2 uur in beslag zal nemen.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]  
 [REDACTED] [REDACTED]  
 [REDACTED] [REDACTED]  
 [REDACTED] [REDACTED]

**From:** [REDACTED] [REDACTED]  
**Sent:** donderdag 5 oktober 2017 11:13  
**To:** [REDACTED]  
**Cc:** Peuter, ir. G. de (Ger); [REDACTED]  
**Subject:** RE: Aanvraag AVD [REDACTED]

Beste heer [REDACTED]  
 Hierbij bevestig ik de afspraak op maandag 16 oktober om 15.00 uur bij u in [REDACTED]  
 Ik stuur een vergaderverzoek.

Mvgr.

[REDACTED]  
 Secretariaat OBDA

**Van:** [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
**Verzonden:** dinsdag 3 oktober 2017 18:04

**Aan:** Info-zbo

**CC:** Peuter, ir. G. de (Ger); [REDACTED]  
**Onderwerp:** RE: Aanvraag AVD [REDACTED]

Beste mevrouw Van [REDACTED]

Graag ontvangen wij u en de heer De Peuter op ons bedrijf in [REDACTED]  
 [REDACTED] Een snelle inventarisatie leert mij dat maandag 16 oktober (13:30-16:30 uur) en donderdag 19 oktober (13:00-16:00 uur) voor ons de meest geschikte tijdstippen zijn. Graag verneem ik of een van deze opties u schikt.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]  
 [REDACTED] [REDACTED]  
 [REDACTED] [REDACTED]

**From:** Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]  
**Sent:** dinsdag 3 oktober 2017 17:37

**To:** [REDACTED]

**Cc:** Peuter, ir. G. de (Ger) [REDACTED]

**Subject:** RE: Aanvraag AVD [REDACTED]

Geachte heer [REDACTED],  
 Graag zouden we (Ger de Peuter en ondergetekende) in het kader van uw

projectvergunningaanvraag bij u langskomen om de aanvraag nader te bespreken en kennis te maken met uw bedrijf.

Kunt u aangeven welke mogelijkheden u in uw agenda heeft voor de week van 16 oktober?

Met vriendelijke groet,

10.2 e

Medewerker behandelen en ontwikkelen

Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

Van: 10.2 e

Verzonden: dinsdag 3 oktober 2017 8:08

Aan: Info-zbo

CC: 10.2 e Peuter, ir. G. de (Ger)

Onderwerp: RE: Aanvraag AVD 10.2 g

Geachte 10.2 e

Dank voor Uw aanvraag. Heel goed te weten dat onze aanvraag op 6 oktober in de CCD vergadering besproken wordt.

Uw verzoek voor een nadere bespreking van de aanvraag en kennismaking met ons bedrijf is prima wat ons betreft. Wij staan open om U alle informatie en achtergrond bij de aanvraag en waar nodig los daarvan over ons bedrijf met de CCD te delen. U bent dus van harte welkom.

Helaas ben ik de komende weken erg veel aan het reizen en in de week van 16 oktober en die van 23 oktober niet in 10.2 g. Wel is 10.2 e de gemandateerde vergunninghouder en meest nauw betrokken bij de aanvraag, aanwezig. Hij ontvangt Uw beiden graag in die week. Indien U met 10.2 e het bezoek wilt doen dan kunt U rechtstreeks met hem de afspraak maken. We horen graag van U.

Kind regards

10.2 e

10.2 g

10.2 e

10.2 e

10.2 g

10.2 g

10.2 g

Confidentiality Notice: The information contained in this email and any attachments are confidential and may contain privileged and/or proprietary information. This email is intended for the use of the addressee only. If you are not the intended recipient, you are strictly prohibited from copying, distributing or using this email or the information contained in it. If you received this email in error, please notify the sender immediately by email or telephone, and destroy any copies, electronic, paper or otherwise.



From: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]

Sent: Monday, October 2, 2017 16:46

To: 10.2 e

Cc: 10.2 e

Peuter, ir. G. de (Ger)

10.2 e

Subject: Aanvraag AVD 10.2 g

Geachte heer 10.2 e

Wij hebben een aanvraag in behandeling "In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods" met aanvraagnummer

AVD 10.2 g

Deze aanvraag zal aankomende vrijdag, 6 oktober, in de CCD vergadering worden besproken. Vooruitlopend op het besluit van de CCD zouden wij (Ger de Peuter en ondergetekende) graag een afspraak met u maken om uw aanvraag te bespreken, en nader kennis te maken met uw bedrijf. Kunt u voor de week van 16 oktober aangeven wat voor u de mogelijkheden hiervoor zijn?

10.2.e

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** maandag 30 oktober 2017 17:21  
**Aan:** Info-zbo  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** RE: [External]: RE: Vervolg aanvraag AVD 10.2.g - Respons 10.2.g  
**Bijlagen:** Bijlage 1 - 10.2.g  
**Categorieën:** Dossier: 10.2.e

Beste mevrouw 10.2.e,

Dank voor het signaleren van deze abusievelijke fout onzerzijds.

De tekst in paragraaf 3.5 dient te luiden: *Op grond van jarenlange ervaring met een veelheid van dierstudies wordt het ongerief voor 50% als mild, 45% als matig en 5% als ernstig ingeschat.*

In de bijgesloten NTS-file is deze herziening aangebracht.

Vertrouwende hiermee een complete/correcte aanvraag te hebben aangeleverd, zien wij u finale beschikking gaarne tegemoet.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Gemandateerd Vergunninghouder

10.2.e

10.2.g

10.2.g

10.2.e

10.2.e

10.2.g

-----Original Message-----

From: Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]

Sent: maandag 30 oktober 2017 13:27

To: 10.2.e

Cc: 10.2.e

Subject: [External]: RE: Vervolg aanvraag AVD 10.2.g

Geachte Heer 10.2.e,

Bij een laatste controle viel mij op dat in de door u toegezonden, aangepaste NTS bij vraag 3.5 de indeling naar verwachte ernst op een totaal percentage van 105% uitkomt. Kunt u dit nog aanpassen, zodat dit niet boven de 100% uit komt?

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Medewerker behandelen en ontwikkelen

Centrale Commissie Dierproeven

10.2.g



.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

.....  
T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)



10.2 e

**Van:** 10.2 e  
**Verzonden:** maandag 30 oktober 2017 14:34  
**Aan:** Info-zbo  
**CC:** 10.2 e  
**Onderwerp:** Re: [External]: RE: Vervolg aanvraag AVD 10.2 g  
**Categorieën:** Dossier: 10.2 e

Heel mooi. Komt wel nauw. Succes.

Kind regards,

10.2 e

Sent from a mobile device. Excuse me for typo's

Op 30 okt. 2017 om 13:27 heeft Info-zbo <[info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)> het volgende geschreven:

Geachte Heer 10.2 e

Bij een laatste controle viel mij op dat in de door u toegezonden, aangepaste NTS bij vraag 3.5 de indeling naar verwachte ernst op een totaal percentage van 105% uitkomt. Kunt u dit nog aanpassen, zodat dit niet boven de 100% uit komt?

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen.

Met vriendelijke groet,

10.2 e

Medewerker behandelen en ontwikkelen  
Centrale Commissie Dierproeven

10.2 g

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

T: 0900 2800028  
E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

Met vriendelijke groet,

**02e**

**Medewerker behandelen en ontwikkelen**

**Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)**

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

**T: 0900 2800028**

**E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)**

De Rijksdienst voor Ondernemend Nederland (RVO.nl) stimuleert  
Duurzaam, Agrarisch, Innovatief en Internationaal ondernemen.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u  
niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is  
gezonden,  
wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te  
verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke  
aard  
ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch  
verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If  
you  
are not the addressee or if this message was sent to you by mistake,  
you  
are requested to inform the sender and delete the message.  
The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the  
risks inherent in the electronic transmission of messages.

Van: [REDACTED]  
Aan: Peuter, ir. G. de (Ger)  
Cc: [REDACTED]  
Onderwerp: Re: [External]: Bespreken Aanvraag AVD [REDACTED] + kennismaking  
Datum: zondag 15 oktober 2017 19:54:52

---

Geachte heer de Peuter,  
Dank voor de terugkoppeling en graag tot morgen -inderdaad- om 14:30 uur.  
Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

[REDACTED]

Op 15 okt. 2017 om 18:57 heeft Peuter, ir. G. de (Ger) [REDACTED]  
volgende geschreven:

Geachte heer [REDACTED]  
Ik was ook uitgegaan van 14.30 uur. Wij zorgen ervoor dat we er dan zijn.  
Mvg  
Ger de Peuter

Verstuurd vanaf mijn iPhone

Op 15 okt. 2017 om 16:49 heeft [REDACTED]  
[REDACTED] >> het volgende  
geschreven:

Beste heer de Peuter,

In overleg met uw secretariaat en middels een Outlook-afspraak bevestigd,  
hebben wij 14:30 uur als aanvangstijdstip in onze agenda's staan. Is dit een  
vergissing van onze kant of heeft u andere informatie ter beschikking? Ik  
verneem graag van u.  
Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

[REDACTED]

Op 15 okt. 2017 om 16:11 heeft Peuter, ir. G. de (Ger)  
[REDACTED] het volgende  
geschreven:

Beste heer [REDACTED]

Hierbij bevestig ik de afspraak op maandag 16 oktober om 15.00 uur bij u in  
[REDACTED]. Gaarne vergaderverzoek accepteren.

Mvgr.

Secretariaat OBDA

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

**Van:** 10.2.e  
**Aan:** info-zbo  
**Cc:** 10.2.e  
**Onderwerp:** RE: [External]: RE: Vervolg aanvraag AVD 10.2.g - Feedback 10.2.g  
**Datum:** donderdag 19 oktober 2017 17:28:09

Beste mevrouw 10.2.e  
 Dank voor de terugkoppeling en wij zien de 'beschikking' gaarne tegemoet.  
 Met vriendelijke groet,

10.2.e

10.2.g 10.2.g

10.2.g

10.2.e

10.2.e

10.2.g

10.2.g

**From:** Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]

**Sent:** donderdag 19 oktober 2017 17:19

**To:** 10.2.e

**Cc:** 10.2.e

**Subject:** [External]: RE: Vervolg aanvraag AVD 10.2.g - Feedback

10.2.g

Beste Heer 10.2.e,

Bedankt voor uw reactie. Wij zullen de beschikking in orde gaan maken. U kunt deze begin volgende week van ons verwachten.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Medewerker behandelen en ontwikkelen

Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**Van:** 10.2.e

**Verzonden:** woensdag 18 oktober 2017 14:10

**Aan:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**CC:** 10.2.e

**Onderwerp:** RE: Vervolg aanvraag AVD2 10.2.g

Geachte mevrouw 10.2.e en heer de Peuter,  
 Hartelijk dank voor uw bezoek aan 10.2.g waarin wij u nader hebben kunnen laten kennismaken met ons bedrijf en een goede bespreking hebben kunnen houden van -onderstaande- punten die de CCD naar voren bracht t.a.v. aanvraag AVD2 10.2.g

Wij kunnen ons vinden in onderstaande beschrijving en hebben (in blauw) onze reactie ingevoegd.

Vertrouwende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd zien wij uit naar een definitief (en hopelijk positief) besluit.

Met vriendelijke groet,

10.2.e (vergunninghouder)

10.2.e gemandateerd vergunninghouder)

10.2.e

10.2.g

10.2.e

10.2.e

10.2.g

10.2.g

10.2.g

NB: Mogen wij u vragen ons een ontvangstbevestiging van dit bericht te sturen?

**From:** Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]

**Sent:** dinsdag 17 oktober 2017 17:35

**To:** 10.2.e

**Cc:** 10.2.e

**Subject:** [External]: vervolg aanvraag AV 10.2.g

Geachte Hr. 10.2.e

Nogmaals bedankt voor het gesprek van gisteren, waarin wij uw aanvraag hebben besproken en een nadere kennismaking met uw bedrijf hebben gekregen.

Voor de volledigheid zet ik nog even de punten op een rij die we gisteren besproken hebben.

**Reactie 10.2.g in blauw ingevoegd:**

1) In de Wod is opgenomen dat:

**Artikel 10**

1. Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel

a. dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is;

b. dat kan worden bereikt met behulp van een andere methode of beproevingsstrategie

waarbij

geen levende dieren worden gebruikt en die in de wetgeving van de Europese Unie is erkend;

Dit wil dus zeggen dat wanneer u dierproeven wilt uitvoeren voor een andere markt dan de Europese, waarvoor een in de EU-geaccepteerd alternatief beschikbaar is, niet zou mogen uitvoeren. Hierover is ook op Europees niveau een discussie gaande hoe hiermee om te gaan.

Tot op heden is de CCD hier pragmatisch mee omgegaan, maar kan betreffende dierproeven niet bij voorbaat vergunnen. Wel is het mogelijk een vergunning af te geven, met daarbij de voorwaarde dat voor onderzoeken die afwijken van de EU-richtlijnen, u een wijziging indient, waarover de CCD case-by-case een besluit kan nemen. Hierbij moet u rekening houden met de noodzaak tot het aanvragen van een DEC advies, en een behandeltijd van maximaal 40 werkdagen.

We hebben erover gesproken dat u mogelijk informatie zou willen aandragen waarin u deze typen onderzoeken nader specificeert. U heeft aangegeven dit te zullen aanleveren als wijziging nadat de aanvraag is afgehandeld. Wij zullen de looptijd van uw vergunning laten ingaan op 1 januari 2018, en een looptijd van 5 jaar aanhouden (Dit graag bevestigen).

10.2.g Hierbij bevestigen wij dat wij op het punt van "de uitvoering van dierproeven voor een andere markt dan de Europese, waarvoor een in de EU-geaccepteerd dierproefvrij alternatief beschikbaar is", een wijzigingsvoorstel zullen indienen nadat de aanvraag is afgehandeld en uitgaande dat de vergunning op 1 januari 2018 voor een periode van vijf (5) jaar van kracht zal zijn.

2) In de huidige EU-richtlijn is het niet toegestaan 10.2.g

(zie artikel 10 en bijlage I van de EU richtlijn).

Het is dus (helaas) niet toegestaan de bestaande 10.2.g die u nu gebruikt, te blijven gebruiken. We begrijpen dat dit niet van de ene op de andere dag is ingeregeld. Wij hebben besproken dat u met een voorstel komt hoe u gebruik van deze 10.2.g kunt afbouwen, en wijzigingen zou kunnen aanbrengen, zodat de toekomstig te gebruiken

10.2.g

Dit voorstel is nodig voor de CCD om een besluit te kunnen nemen op uw aanvraag. De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen.

10.2.g : Met u delen wij dat het helaas niet is toegestaan om de bestaande 10.2.g te blijven gebruiken. Op deze plaats past echter niet een discussie over een geldende EU richtlijn. De weg voorwaarts die wij zien, is dat wij -vanaf 1 januari 2018- uitsluitend nog 10.2.g zullen inzetten die voor 10.2.g en in aanmerking komen voor hergebruik.

3) Vanwege de grote aantallen dieren op uw aanvraag, zouden er vragen kunnen komen uit de maatschappij, wanneer de NTS gepubliceerd wordt. Wij zullen onze woordvoerderslijnen hierover op elkaar afstemmen. Deze of volgende week zal onze communicatie-adviseur 10.2.e u een voorzet voor onze woordvoerderslijnen

sturen.

10.2.g Wij vinden dit een goede gedachte en zien gaarne de  
'voorzet' van mevrouw 10.2.e tegemoet. U kunt u hierover contact  
opnemen met de heer 10.2.e

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Medewerker behandelen en ontwikkelen

Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

**T: 0900 2800028**

**E: [info@zho-ccd.nl](mailto:info@zho-ccd.nl)**

Van: Info-zbo  
Aan: 10.2.e  
Cc: 10.2.e  
Onderwerp: RE: Vervolg aanvraag AVD 10.2.g  
Datum: maandag 30 oktober 2017 13:27:02

---

Geachte Heer 10.2.e,

Bij een laatste controle viel mij op dat in de door u toegezonden, aangepaste NTS bij vraag 3.5 de indeling naar verwachte ernst op een totaal percentage van 105% uitkomt. Kunt u dit nog aanpassen, zodat dit niet boven de 100% uit komt?

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Medewerker behandelen en ontwikkelen  
Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

T: 0900 2800028  
E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)



10.2.e

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** maandag 30 oktober 2017 17:21  
**Aan:** Info-zbo  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** RE: [External]: RE: Vervolg aanvraag AVD 10.2.g - Respons 10.2.e  
**Bijlagen:** Bijlage 1 - AVD 10.2.g

**Categorieën:** Dossier 10.2.e

Beste mevrouw 10.2.e

Dank voor het signaleren van deze abusievelijke fout onzerzijds.

De tekst in paragraaf 3.5 dient te luiden: *Op grond van jarenlange ervaring met een veelheid van dierstudies wordt het ongerief voor 50% als mild, 45% als matig en 5% als ernstig ingeschat.*

In de bijgesloten NTS-file is deze herziening aangebracht.

Vertrouwende hiermee een complete/correcte aanvraag te hebben aangeleverd, zien wij u finale beschikking gaarne tegemoet.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Gemandateerd Vergunninghouder

10.2.g

10.2.g | 10.2.g

10.2.g

10.2.e | 10.2.g

10.2.e | 10.2.g

10.2.g

-----Original Message-----

From: Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]

Sent: maandag 30 oktober 2017 13:27

To: 10.2.e

Cc: 10.2.e

Subject: [External]: RE: Vervolg aanvraag AVD 10.2.g

Geachte Heer 10.2.e

Bij een laatste controle viel mij op dat in de door u toegezonden, aangepaste NTS bij vraag 3.5 de indeling naar verwachte ernst op een totaal percentage van 105% uitkomt. Kunt u dit nog aanpassen, zodat dit niet boven de 100% uit komt?

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Medewerker behandelen en ontwikkelen  
Centrale Commissie Dierproeven

10/20

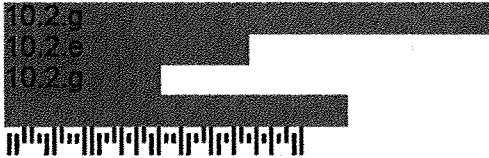
.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

.....  
T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



Centrale Commissie  
Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag  
centralecommissiedierproeven.nl  
0900 28 000 28 (10 ct/min)  
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie  
Aanvraagnummer  
AVD [redacted]  
Bijlagen  
1

Datum 1 november 2017  
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e [redacted]

Op 4 augustus 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods" met aanvraagnummer AVD 10.2.g [redacted]. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

**Beslissing**

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a lid 1 van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet).

U kunt met uw project starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

**Voorwaarden**

Aan de vergunning hebben wij voorwaarde(n) verbonden op grond van artikel 10a1 lid 2 van de wet. Deze voorwaarde(n) vindt u in het deel 'Projectvergunning' van dit besluit. Onder 'Overwegingen' lichten wij toe waarom wij deze voorwaarde(n) aan de vergunning verbinden.

#### *Aanvullende opmerkingen*

Onderzoeken waarvoor een in de EU geaccepteerd dierproefvrij alternatief beschikbaar is, er meer dieren, meer ongerief of op andere wijze uitgebreider getest moeten worden dan de Europese richtlijnen voorschrijven, vallen buiten deze vergunning. Voor experimenten die dit betreft kunt u een wijzigingsverzoek indienen.

**Datum:**  
31 oktober 2017  
**Aanvraagnummer:**  
AVD [REDACTED]

#### **Procedure**

##### *Advies dierexperimentencommissie*

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie [REDACTED]. Dit advies is ontvangen op 4 augustus 2017. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Wij hebben de DEC om aanvullend advies gevraagd over de door de DEC gestelde voorwaarde en de onafhankelijkheid van het DEC advies. Op 14 augustus 2017 en 29 september 2017 hebben wij het aanvullend advies van de DEC ontvangen. Het advies van de DEC en het aanvullend advies is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

##### *Nadere vragen aanvrager*

Op 8 september 2017, 17 oktober 2017 en 30 oktober 2017 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. De aanvullingen hadden betrekking op nadere uitleg van het aantal dieren en bijbehorend ongerief per bijlage, nadere uitleg van de water- en voerrestrictie en de noodzaak hiervan, mogelijkheden van adoptie/hergebruik, nadere beschrijving van experimenten voor landen buiten de EU, verwijzingen naar de te volgen richtlijnen voor de experimenten, nadere beschrijving van het gebruik van patches en adjuvantia, keuzestrategie huidsensibilisatie en gebruik van beide geslachten. Op ons verzoek is de NTS ingekort. Uw antwoord is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

#### **Overwegingen**

Alle hierboven genoemde stukken liggen ten grondslag aan ons besluit.

Wij kunnen ons niet geheel vinden in de inhoud van het advies van de DEC. Wij hebben met u gesproken over dat in de aanvraag enkele dierproeven zijn opgenomen waarvoor in de Europese regelgeving een andere methode of beproevingsstrategie (zonder levende dieren) wordt geaccepteerd, maar die door derde landen niet worden geaccepteerd. Dit is wettelijk niet toegestaan. Op 16 oktober 2017 hebben wij dit met u besproken en u heeft naar aanleiding van dit gesprek aangegeven dat u op dit moment geen informatie zult aandragen waarin deze onderzoeken nader worden gespecificeerd. U

heeft aangegeven dat het om een relatief klein aantal experimenten per jaar gaat. Aangezien de gespecificeerde informatie ontbreekt, kan de CCD de aanvraag op dit onderdeel niet beoordelen.

**Datum:**  
31 oktober 2017  
**Aanvraagnummer:**  
AVD [REDACTED]

Daarnaast beschreef u in uw oorspronkelijke aanvraag in bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3 het gebruik van [REDACTED] zijn. Op 16 oktober 2017 hebben wij met u besproken dat dit wettelijk niet is toegestaan. In de aanvraag ontbreekt een wetenschappelijke motivering dat het doel van de dierproef niet kan worden bereikt met een [REDACTED] zodat het gebruik van deze dieren wettelijk niet is toegestaan. In uw antwoord van 18 oktober 2017 heeft u aangegeven alleen [REDACTED] te gaan gebruiken [REDACTED].

#### *Beoordeling achteraf*

Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1 sub d van de wet. Beoordeling achteraf dient plaats te vinden wegens ernstig ongerief bij een deel van de dieren. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2023 plaatsvinden. Meer informatie over de eisen die gesteld worden bij de beoordeling achteraf vindt u in de bijlage 'Weergave wet- en regelgeving'.

#### *Terugkoppeling*

Omdat uit uw aanvraag niet blijkt welke stoffen u zal gaan onderzoeken, maar de uit te voeren handelingen wel omschreven zijn, is een voorwaarde opgenomen dat u de CCD moet terugkoppelen naar welke soort stoffen in welke typen onderzoeken plaats heeft gevonden. Deze voorwaarde is gesteld omdat de CCD graag een beeld wil krijgen van wat voor soort stoffen/experimenten worden uitgevoerd onder deze vergunning. Op deze wijze houdt de CCD zicht op het soort experimenten dat gedaan wordt en het soort stoffen dat getest wordt.

#### **Bezwaar**

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen. Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens

bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

**Datum:**  
31 oktober 2017  
**Aanvraagnummer:**  
AVD [REDACTED]

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

**Meer informatie**

Heeft u vragen, kijk dan op [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Centrale Commissie Dierproeven  
namens deze:

10.2.e

ir. G. de Peuter  
Algemeen Secretaris

**Bijlagen:**

- Vergunning
- Hiervan deel uitmakend:
  - DEC-advies
  - Weergave wet- en regelgeving
  - Tabellen dieraantallen en ongerief



# Projectvergunning

## gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: [REDACTED]

Adres: [REDACTED]

Postcode en plaats: [REDACTED]

Deelnemersnummer: [REDACTED]

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022, voor het project "In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods" met aanvraagnummer AVD [REDACTED], volgens advies van Dierexperimentencommissie [REDACTED]

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Afdelingshoofd.

Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 4 augustus 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
  - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 4 augustus 2017;
  - b Bijlagen dierproeven
    - 3.4.4.1 General Toxicology, zoals ontvangen op 4 augustus 2017;
    - 3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology, zoals ontvangen op 4 augustus 2017;
    - 3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics), zoals ontvangen op 4 augustus 2017;
    - 3.4.4.4 Ecotoxicology, zoals ontvangen op 4 augustus 2017;
  - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 30 oktober 2017;
  - d Advies van Dierexperimentencommissie zoals ontvangen op 4 augustus 2017;  
Aanvullend advies, zoals ontvangen op 14 augustus 2017 en 29 september 2017
  - e De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 18 oktober 2017, 30 oktober 2017.

**Aanvraagnummer:**

AVD 10.2.9

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Overige opmerkingen
<b>3.4.4.1 General Toxicology</b>				De dieren van bijlagen 3.4.4.1 t/m 3.4.4.3 zijn in de vergunning opgenomen onder bijlage 3.4.4.1. Verdeling van de dieren over de verschillende bijlagen is weergegeven in de tabellen in de bijlage bij deze vergunning.
	Muizen ( <i>Mus musculus</i> )	22.500	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
	Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> )	190.000	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
	Syrische goudhamsters ( <i>Mesocricetus auratus</i> )	200	1,0% Ernstig 49,0% Matig 50,0% Licht	
	Cavia's ( <i>Cavia porcellus</i> )	1.600	1,0% Ernstig 49,0% Matig 50,0% Licht	
	Konijnen ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> )	22.250	5,0% Ernstig 50,0% Matig 45,0% Licht	
	Honden ( <i>Canis familiaris</i> )	2.600	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
	Katten ( <i>Felis catus</i> )	750	1,0% Ernstig 49,0% Matig 50,0% Licht	



Aanvraagnummer:

AVD 020

	Varkens ( <i>Sus scrofa domesticus</i> )	1.200	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
<b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology</b>				
<b>3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)</b>				
<b>3.4.4.4 Ecotoxicology</b>				
	Klauwkikkers ( <i>Xenopus laevis</i> en <i>Xenopus tropicalis</i> )	2.750	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
	Andere vissen (andere Pisces) / meerdere soorten	22.000	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	

#### Voorwaarden

##### *Beoordeling achteraf*

Dit project wordt voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2023 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

##### *Bijzondere voorwaarden*

Gedurende de looptijd van de vergunning, koppelt de aanvrager aan de CCD terug welk type/soort teststof in welk type dierproef is getest en welke wijze van uitvoering, gebruikte diersoort en bijbehorend ongerief is uitgevoerd onder deze vergunning. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 15 maart van elk jaar door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken. Wanneer u overtuigend en onbetwistbaar kunt aantonen dat er geen gegevens over de geteste stof kunnen worden vrijgegeven omdat de opdrachtgever deze als vertrouwelijke informatie heeft geclassificeerd kunt u deze informatie buiten de rapportage houden.

**Aanvraagnummer:**

AVD 029

*Ter informatie*

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IVD.
- Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



Aanvraagnummer:

AVD [REDACTED]

## Weergave wet- en regelgeving

### **Dit project en wijzigingen**

Volgens artikel 10c van de Wet op de Dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister een ontheffing is verleend.

### **Verzorging**

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

### **Pijnbestrijding en verdoving**

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn

**Aanvraagnummer:**

AV 10.2.g

kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

**Einde van een dierproef**

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijvende schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13d volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13c is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

**Beoordeling achteraf**

Volgens artikel 10a1, lid 1d en lid 3 van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld worden.

10.2 e

**Van:** 10.2 e  
**Verzonden:** woensdag 1 november 2017 18:37  
**Aan:** Info-zbo  
**CC:** 10.2 e  
**Onderwerp:** RE: [External]: Beschikking 10.2 g DEC Advies

Hierbij willen we graag de ontvangst bevestigen van de beschikking omtrent onze projectvergunningaanvraag AVD 10.2 g. Wij danken U voor het verlenen van deze vergunning en zullen ons rekenschap geven van de gestelde voorwaarden.

Naar aanleiding van Uw verzoek dd. 17 oktober 2017 aangaande afstemming van de woordvoerderslijnen van 10.2 g en de CCD hebben wij aangegeven daartoe gaarne bereid te zijn. Wij zien het voorstel van Mevr. 10.2 g gaarne tegemoet.

Kind regards

10.2 e

10.2 e

10.2 g

10.2 e

10.2 g

10.2 e

10.2 g

**Confidentiality Notice:** The information contained in this email and any attachments are confidential and may contain privileged and/or proprietary information. This email is intended for the use of the addressee only. If you are not the intended recipient, you are strictly prohibited from copying, distributing or using this email or the information contained in it. If you received this email in error, please notify the sender immediately by email or telephone, and destroy any copies, electronic, paper or otherwise.

-----Original Message-----

**From:** Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]  
**Sent:** Wednesday, November 1, 2017 15:00  
**To:** 10.2 e  
**Cc:** 10.2 e  
**Subject:** [External]: Beschikking 10.2 g DEC Advies

Geachte heer 10.2 e

In de bijlage treft u het besluit op uw digitaal ontvangen aanvraag voor een projectvergunning. Gedurende de behandeling van uw aanvraag hebben wij hierover met u per e-mail gecorrespondeerd. Met deze email sturen wij u hierbij het besluit. Op uw verzoek hebben de verantwoordelijk onderzoeker uit uw organisatie in de CC gezet.

Graag maken wij u erop attent dat vergunningen en andere besluiten van de Centrale Commissie Dierproeven met ingang van 1 september 2017 uitsluitend nog per e-mail zullen worden toegezonden.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

10.2 g

10.2.g

Bezuidenhoutseweg 73 | 2594 AC | Den Haag Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

.....  
T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**Van:** Info-zbo  
**Aan:** 0,2 g  
**Cc:** 0,2 g  
**Onderwerp:** Communicatielijn aanvraag AVD 0,2 g  
**Datum:** donderdag 2 november 2017 09:44:20

---

Geachte heer 0,2 g  
U heeft gisteren de vergunning ontvangen voor aanvraag AVD 0,2 g. Zoals besproken met Dhr. 0,2 g op 16 oktober jl., stuur ik u bij deze de communicatielijn die wij, CCD, aan zullen houden wanneer er na publicatie van uw NTS vragen uit de maatschappij worden gesteld. Indien u hier nog opmerkingen, aanvullingen of vragen over heeft horen wij dit graag. Wij zullen de NTS niet eerder dan begin volgende week publiceren.

**Communicatielijn:**

We gaan niet proactief communiceren maar volgen de normale procedure bij het publiceren van een NTS. De boodschap die vanuit de CCD zal worden gegeven bij vragen na publicatie van de NTS:

De aanvraag behelst ruim 250 duizend proefdieren voor de komende 5 jaren. Dit aantal is een maximum aantal en is afgeleid van het totaal aantal gebruikte dieren in dierproeven per jaar. Dit aantal is nodig om te voldoen aan wettelijke voorschriften voor de toelating van geneesmiddelen, chemische stoffen, gewasbeschermingsproducten, biocides, medische hulpmiddelen, diervoeders en voedsel. Als daarvoor nieuwe dierproefvrije methoden beschikbaar komen en mogen worden ingezet, zal dat leiden tot lagere getallen. De feitelijk gebruikte aantallen zullen jaarlijks aan de NVWA worden gerapporteerd en door de NVWA worden gepubliceerd. Dat het hier gaat om grote aantallen, is het gevolg van het gegeven dat de aanvrager er voor heeft gekozen om alle relevante werkzaamheden en protocollen onder te brengen in één aanvraag, waarin deze goed en in detail zijn beschrijven. Dit in plaats van per activiteit of protocol een vergunning aan te vragen. 0,2 g

Met vriendelijke groet,

0,2 g

Medewerker behandelen en ontwikkelen

Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

**T: 0900 2800028**

**E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)**

**Van:** [REDACTED]  
**Aan:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)  
**Cc:** [REDACTED]  
**Onderwerp:** Jaar overgang  
**Datum:** woensdag 8 november 2017 09:54:09

---

Beste mevrouw [REDACTED]  
Onlangs hebben wij een positieve beschikking [REDACTED] mogen ontvangen op projectvergunningaanvraag (AVD [REDACTED]). Wij zijn hier heel content mee. De verleende vergunning zal ingaan op 1 januari 2018 en wij gaan er vanuit dat de studies die nog in 2017 lopen doch de jaargrens passeren en qua opzet binnen de nieuwe beschikking vallen, als zodanig gecontinueerd kunnen worden. Wij zullen de IvD van de betreffende studies op de hoogte stellen en om confirmatie vragen. Graag vernemen wij of de CCD zich in deze aanpak kan vinden.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Gemandateerd Vergunninghouder

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]



**Van:** [REDACTED]  
**Aan:** info-zbo  
**Cc:** [REDACTED]  
**Onderwerp:** RE: [External]: RE: Jaar overgang  
**Datum:** woensdag 15 november 2017 08:20:43

---

Beste mevrouw [REDACTED]  
 Dank voor de reactie/bevestiging op ons bericht van 8 november j.l. ('jaar overgang').  
 Ik zal u vraag betreffende de 'communicatielijn' met de heer [REDACTED] checken.  
 Met vriendelijke groet,

[REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED] | [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED] | [REDACTED]  
 [REDACTED] | [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

---

**From:** Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]  
**Sent:** woensdag 15 november 2017 7:38  
**To:** [REDACTED]  
**Subject:** [External]: RE: Jaar overgang

Beste Hee [REDACTED]  
 Per 1 januari 2018 moet er een vergunning zijn voor lopend onderzoek. U gaf aan dat uw huidige "DEC-protocol" tot 1 januari 2018 loopt. U heeft dus al die tijd een vergunning voor lopend onderzoek. U hoeft dus geen studies te gaan afbreken.  
 Wij hadden u in het kader van deze aanvraag nog onze communicatielijn gestuurd. Kunt u hier nog op reageren, zodat wij de NTS deze week kunnen publiceren?

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

---

**Van:** [REDACTED]  
**Verzonden:** woensdag 8 november 2017 9:54  
**Aan:** info@zbo-ccd.nl  
**Cc:** [REDACTED]  
**Onderwerp:** Jaar overgang

Beste [REDACTED]  
 Onlangs hebben wij een positieve beschikking ([REDACTED]) mogen ontvangen op projectvergunningsaanvraag (AVD [REDACTED]). Wij zijn hier heel content mee. De verleende vergunning zal ingaan op 1 januari 2018 en wij gaan er vanuit dat de studies die nog in 2017 lopen doch de jaargrens passeren en qua opzet binnen de nieuwe beschikking vallen, als zodanig gecontinueerd kunnen worden. Wij zullen de lvd van de betreffende studies op de hoogte stellen en om confirmatie vragen. Graag vernemen wij of de CCD zich in deze aanpak kan vinden.  
 Met vriendelijke groet,

[REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED] | [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED] | [REDACTED]  
 [REDACTED] | [REDACTED]  
 [REDACTED]

Van: info@zbo-ccd.nl  
Aan: 10.2.g  
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g  
Datum: donderdag 16 november 2017 10:26:46

---

Geachte 10.2.g

Op 04-08-2017 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods' met aanvraagnummer AVD 10.2.g.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. Nadere uitleg van het aantal dieren en bijbehorend ongerief per bijlage, nadere uitleg van de water- en voerrestrictie en de noodzaak hiervan, mogelijkheden van adoptie/hergebruik, nadere beschrijving van experimenten voor landen buiten de EU, verwijzingen naar de te volgen richtlijnen voor de experimenten, nadere beschrijving van het gebruik van patches en adjuvantia, keuzestrategie huidsensibilisatie en gebruik van beide geslachten. Op ons verzoek is de NTS ingekort.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

De vergunning wordt verleend onder de volgende voorwaarden:

Gedurende de looptijd van de vergunning, koppelt de aanvrager aan de CCD terug welk type/soort teststof in welk type dierproef is getest en welke wijze van uitvoering, gebruikte diersoort en bijbehorend ongerief is uitgevoerd onder deze vergunning. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 15 maart van elk jaar door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken. Wanneer u overtuigend en onbetwistbaar kunt aantonen dat er geen gegevens over de geteste stof kunnen worden vrijgegeven omdat de opdrachtgever deze als vertrouwelijke informatie heeft geclassificeerd kunt u deze informatie buiten de rapportage houden.

Beoordeling achteraf dient plaats te vinden wegens ernstig ongerief bij een deel van de dieren.

Aanvullende opmerkingen in de brief bij de vergunning: Onderzoeken waarvoor een in de EU geaccepteerd dierproefvrij alternatief beschikbaar is, er meer dieren, meer ongerief of op andere wijze uitgebreider getest moeten worden dan de Europese richtlijnen voorschrijven, vallen buiten deze vergunning. Voor experimenten die dit betreft kunt u een wijzigingsverzoek indienen.

Deze opmerking is geplaatst omdat het wettelijk niet is toegestaan dierproeven uit te voeren waarvoor in de Europese regelgeving een andere methode of beproevingsstrategie (zonder levende dieren) wordt geaccepteerd, maar die door derde landen niet worden geaccepteerd. De aanvrager heeft aangegeven dat dit een relatief klein aantal experimenten per jaar betreft.

Daarnaast heeft de aanvrager na overleg aangegeven alleen katten te gaan gebruiken

Mocht u vragen hebben over onze beslissing, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

.....  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**Van:** [redacted]  
**Aan:** info-zbo  
**Cc:** [redacted]  
**Onderwerp:** RE: [External]: Communicatielijn aanvraag AVD [redacted]  
**Datum:** vrijdag 24 november 2017 18:02:50  
**Bijlagen:** image001.jpg  
 image002.jpg  
 image003.jpg  
 image004.jpg

Dank voor de update. We gaan zien wat er als reactie op komt.  
 Een mooi weekend.  
 Kind regards

[redacted] | [redacted]  
 [redacted] | [redacted]  
 [redacted] | [redacted]  
 [redacted] | [redacted]

Confidentiality Notice: The information contained in this email and any attachments are confidential and may contain privileged and/or proprietary information. This email is intended for the use of the addressee only. If you are not the intended recipient, you are strictly prohibited from copying, distributing or using this email or the information contained in it. If you received this email in error, please notify the sender immediately by email or telephone, and destroy any copies, electronic, paper or otherwise.



**From:** Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]  
**Sent:** Friday, November 24, 2017 09:53  
**To:** [redacted]  
**Cc:** [redacted]  
**Subject:** RE: [External]: Communicatielijn aanvraag AVD [redacted]

Beste [redacted]  
 De NTS is gisteren geplaatst zie ik.  
 Met vriendelijke groet,  
 [redacted]

**Van:** [redacted]  
**Verzonden:** donderdag 16 november 2017 13:07  
**Aan:** Info-zbo  
**CC:** [redacted]  
**Onderwerp:** RE: [External]: Communicatielijn aanvraag AVD [redacted]  
 Hartelijk dank daarvoor. Komt de NTS deze week nog op de website?  
 Kind regards

[redacted] | [redacted]  
 [redacted] | [redacted]  
 [redacted] | [redacted]

Confidentiality Notice: The information contained in this email and any attachments are confidential and may contain privileged and/or proprietary information. This email is intended for the use of the addressee only. If you are not the intended recipient, you are strictly prohibited from copying, distributing or using this email or the information contained in it. If you received this email in error, please notify the sender immediately by email or telephone, and destroy any copies, electronic, paper or otherwise.



**From:** Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]  
**Sent:** Thursday, November 16, 2017 10:13  
**To:** [redacted]  
**Cc:** [redacted]  
**Subject:** RE: [External]: Communicatielijn aanvraag AVD [redacted]  
 Geachte Heer [redacted]

Bedankt voor uw reactie. Wij zullen de communicatielijnen hierop aanpassen.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** woensdag 15 november 2017 9:39  
**Aan:** Info-zbo  
**CC:** 10.2.e

**Onderwerp:** RE: [External]: Communicatielijnen aanvraag AVD 10.2.g

Geachte Mevr. 10.2.e

Excuses dat onze reactie op onderstaande even op zich heeft laten wachten. De boodschap en lijn van het stuk is wat ons betreft prima. We hebben in onderstaand bericht een paar kleine suggesties voor aanpassing gemaakt. Hoewel wij trots zijn op de positie die we in onze markt hebben lijkt het ons niet nodig dit in deze context te benoemen.

We horen graag wat U van onze suggesties vindt.

Kind regards

10.2.e

10.2.g

10.2.e

10.2.e

10.2.g

10.2.g

10.2.g

contained in this email and any attachments are confidential and may contain privileged and/or proprietary information. This email is intended for the use of the addressee only. If you are not the intended recipient, you are strictly prohibited from copying, distributing or using this email or the information contained in it. If you received this email in error, please notify the sender immediately by email or telephone, and destroy any copies, electronic, paper or otherwise.



**From:** Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]

**Sent:** Thursday, November 2, 2017 09:44

**To:** 10.2.e

**Cc:** 10.2.e

**Subject:** [External]: Communicatielijnen aanvraag AVD 10.2.g

Geachte heer 10.2.e

U heeft gisteren de vergunning ontvangen voor aanvraag AVD 10.2.g. Zoals besproken met Dhr. 10.2.e op 16 oktober jl., stuur ik u bij deze de communicatielijnen die wij, CCD, aan zullen houden wanneer er na publicatie van uw NTS vragen uit de maatschappij worden gesteld. Indien u hier nog opmerkingen, aanvullingen of vragen over heeft horen wij dit graag. Wij zullen de NTS niet eerder dan begin volgende week publiceren.

Communicatielijnen:

We gaan niet proactief communiceren maar volgen de normale procedure bij het publiceren van een NTS. De boodschap die vanuit de CCD zal worden gegeven bij vragen na publicatie van de NTS:

De aanvraag behelst ruim 250 duizend proefdieren voor de komende 5 jaren. Dit aantal is een maximum aantal en is afgeleid van het totaal aantal gebruikte dieren in dierproeven per jaar. Dit aantal is nodig om te voldoen aan wettelijke voorschriften voor de toelating van geneesmiddelen, chemische stoffen, gewasbeschermingsproducten, biocides, medische hulpmiddelen, diervoeders en voedsel. Als daarvoor nieuwe dierproefvrije methoden beschikbaar komen en mogen worden ingezet, zal dat leiden tot lagere getallen. De feitelijk gebruikte aantallen zullen jaarlijks aan de NVWA worden gerapporteerd en door de NVWA worden gepubliceerd. Dat het hier gaat om grote aantallen, is het gevolg van het gegeven dat de aanvrager er voor heeft gekozen om alle relevante werkzaamheden en protocollen onder te brengen in één aanvraag, waarin deze goed, in samenhang en in detail zijn beschreven. Dit in plaats van per activiteit of protocol een vergunning aan te vragen. 10.2.g

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Medewerker behandelen en ontwikkelen  
Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

.....  
**T: 0900 2800028**  
**E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)**



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

10.2.g  
10.2.e  
10.2.g

Centrale Commissie Dierproeven  
Postbus 93118  
2509 AC Den Haag  
www.centralecommissiedierproeven.nl  
T 0900-28 000 28 (10 ct/min)  
Info@zbo-ccd.nl

Onze referentie  
Aanvraagnummer  
AVD 10.2.g

Datum 9 mei 2019

Betreft Herinnering jaarlijkse terugkoppeling projectvergunning

Geachte heer 10.2.e

Op 1 november 2017 heeft u een vergunning ontvangen voor uw project "In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods." met aanvraagnummer AVD 10.2.g

Aan deze vergunning is een voorwaarde verbonden. U dient jaarlijks aan de CCD een terugkoppeling te geven over de uitgevoerde proeven. De terugkoppeling dient elk jaar, uiterlijk 1 april, bij ons te zijn ingediend.

Op het moment van versturen van deze brief hebben wij echter nog geen terugkoppeling ontvangen over 2018. Hierdoor heeft u niet voldaan aan de in de vergunning opgenomen voorwaarde.

De in het besluit van 1 november 2017 genoemde voorwaarde is aan uw vergunning verbonden vanwege de onzekerheden in uw aanvraag over de opzet van de uit te voeren dierproeven. Deze voorwaarde geeft ons de mogelijkheid om zicht te houden op het soort dierproeven dat wordt uitgevoerd onder uw vergunning en, indien nodig, de vergunning aan te passen. Zonder deze voorwaarde hadden wij uw aanvraag niet vergund.

Wij verzoeken u om de in de voorwaarde genoemde informatie waarover een terugkoppeling is vereist uiterlijk binnen 14 dagen aan te leveren. Het niet (tijdig) aanleveren van de gevraagde informatie kan er toe leiden dat wij uw vergunning intrekken.

Bijgesloten is het voor de terugkoppeling te gebruiken format en bijbehorende toelichting.

#### Meer informatie

Heeft u vragen? U kunt ons bereiken via e-mail ([info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)) en telefoon (0900 28 000 28 (10 ct/minuut)).

De Centrale Commissie Dierproeven  
namens deze:

10.2.g  
10.2.g  
drs. F. Braunst  
Algemeen Secretaris



**Terugkoppeling jaar 2018**

**Dit document is bijgevoegd als laatste document. Scroll naar beneden om dit te zien.**



Naam instelling:

02g

Deelnemersnummer:

Terugkoppeling betreft:

AVD 10.2.g

In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology		1	10	2	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)	
General Toxicology		1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)	
General Toxicology		1	2	2	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)	
General Toxicology		1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology		1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology		1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology		1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology		1	2	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology		1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology		1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology		1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology		1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology		1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology		1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology		1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology		1	30	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	35	2	10.1.c	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	10.2.g
General Toxicology	1	10	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	10	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	5	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	5	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	25	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	2	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	2	4	10.1.c	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	10.2.g
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	10	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	4	2	10.1.c	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	10.2.g
General Toxicology	1	40	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	10	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	2	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	12	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	20	2	10.1.c	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	10.2.g
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	2	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	2	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	10	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	5	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	20	2	10.1.c	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	10.2.g
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	30	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	10	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	34	2	10.1.c	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	10.2.g
General Toxicology	1	24	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	6	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	5	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	30	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	34	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	30	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	25	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	20	2	10.1.c	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	10.1.c
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	34	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	30	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	15	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	



Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	20	2	10.1.c	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	10.2.g
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	4	2	10.1.c	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	10	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	10	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	90	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	37	3	10.1 c	76	Micronucleus test in bone marrow cells	10.2 g
General Toxicology	1	31	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	1	26	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	1	5	3		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	1	45	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	1	15	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	1	19	3		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	1	46	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	1	27	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	1	34	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	1	18	3		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	1	24	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	1	64	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	1	4	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	1	5	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	1	10	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	1	4	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	5	4	10.1.6	74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	0.2.3
General Toxicology	1	10	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	4	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	5	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	8	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	4	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	10	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	72	Acute systemic toxicity study	10.2.g
General Toxicology	2	9	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	1	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	2	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	9	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	9	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	2	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	7	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	1	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	2	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	2	9	2	10.1.G	72	Acute systemic toxicity study	0.23
General Toxicology	2	9	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	1	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	2	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	5	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	1	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	72	Acute systemic toxicity study	10.2.g
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	5	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	1	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	2	6	2	10.1.0	72	Acute systemic toxicity study	10.2.0
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	5	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	7	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	9	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	42	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	5	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	10	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	1	3		72	Acute systemic toxicity study	



Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	72	Acute systemic toxicity study	10.2.g
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	5	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	5	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	5	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	5	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	5	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	23	2		72	In vivo rat hepatocyte dna-repair assay with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	5	3		72	In vivo rat hepatocyte dna-repair assay with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	60	2		72	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	2	15	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	2	45	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	2	20	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	11	3		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	40	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	26	3		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	40	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	2	31	2	10.1.c	76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	10.2.c
General Toxicology	2	40	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	24	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	8	3		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	28	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	19	3		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	42	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	6	3		76	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	20	2		76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	
General Toxicology	2	8	3		76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	
General Toxicology	2	44	2		76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	
General Toxicology	2	37	2		76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	
General Toxicology	2	31	2		76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	
General Toxicology	2	22	2		76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	
General Toxicology	2	16	2		76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	
General Toxicology	2	20	2		76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	
General Toxicology	2	20	3		76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	2	23	2	10.1.c	76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	10.2.g
General Toxicology	2	20	2	10.1.c	76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	10.2.g
General Toxicology	2	21	3	10.1.c	76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	10.2.g
General Toxicology	2	8	3	10.1.c	76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	10.2.g
General Toxicology	2	43	2	10.1.c	76	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow	10.2.g
General Toxicology	2	18	2	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g
General Toxicology	2	27	3	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g
General Toxicology	2	4	4	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g
General Toxicology	2	18	2	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g
General Toxicology	2	24	3	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g
General Toxicology	2	30	2	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g
General Toxicology	2	42	2	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g
General Toxicology	2	33	3	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g
General Toxicology	2	6	3	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g
General Toxicology	2	2	4	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g
General Toxicology	2	40	2	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	2	17	3	10.1.c	76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	10.2.g
General Toxicology	2	57	2		72	Bone marrow chromosome aberration test with additional blood sampling for tk analysis	
General Toxicology	2	100	3		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	9	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	80	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	23	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	1	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	200	3		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	36	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	200	3		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	80	3		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	80	2		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	180	3		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	80	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	80	3		77	Repeated dose study 90 days	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	2	40	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	12	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	84	3	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	18	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	6	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	24	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	88	3	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	17	4	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	142	3	10.1.c	78	Repeated dose 6-12 months	10.2.g
General Toxicology	2	156	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	80	2	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	9	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	65	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	6	4	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	15	4	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	24	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	2	70	3	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	10	4	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	20	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	76	2	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	4	3	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	80	3	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	100	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	20	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	9	2	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	154	3	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	60	2	10.1.c	72	Single Dose	10.2.g
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	3	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	80	2	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	3	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	168	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	10	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	2	18	4	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	3	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	40	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	50	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	39	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	1	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	130	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	15	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	2	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	3	4	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	1	4	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	16	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g





Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology		2	10	2	72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology		2	10	3	72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology		2	10	4	72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology		2	6	2	72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology		2	10	2	72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology		4	5	2	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)	
General Toxicology		4	15	2	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)	
General Toxicology		4	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)	
General Toxicology		4	10	2	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)	
General Toxicology		4	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)	
General Toxicology		4	5	2	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)	
General Toxicology		4	10	2	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)	
General Toxicology		4	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology		4	5	4	74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology		4	10	4	74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology		4	15	4	74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology		4	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	

10.1.c

10.2.g

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	4	15	4	10.1 g	74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	02 g
General Toxicology	4	4	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	4	4	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	4	5	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	4	10	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	1	3		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	11	1	3	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	3	2	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	3	2	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	3	2	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	1	3	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	3	2	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	3	2	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	1	3	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	3	2	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	3	2	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	2	2	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	1	3	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	3	2	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	3	2	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	1	3	10.1.c	73	Primary skin irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	6	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	11	3	2	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.c
General Toxicology	11	60	3	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.c
General Toxicology	11	1	4	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.c
General Toxicology	11	7	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.c
General Toxicology	11	6	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.c
General Toxicology	11	6	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.c
General Toxicology	21	2	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.c
General Toxicology	21	2	2	10.1.c	78	Repeated dose 6-12 months	10.2.c
General Toxicology	21	37	3	10.1.c	78	Repeated dose 6-12 months	10.2.c
General Toxicology	21	1	4	10.1.c	78	Repeated dose 6-12 months	10.2.c
General Toxicology	21	1	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.c
General Toxicology	21	1	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.c
General Toxicology	21	29	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.c
General Toxicology	21	11	4	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.c
General Toxicology	21	1	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.c
General Toxicology	21	1	4	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.c
General Toxicology	21	3	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.c

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	21	1	3	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	2	4	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	30	2	10.1.g	78	Repeated dose 6-12 months	10.2.g
General Toxicology	21	2	3	10.1.g	78	Repeated dose 6-12 months	10.2.g
General Toxicology	21	12	2	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	3	3	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	1	4	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	3	3	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	1	4	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	4	3	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	22	2	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	10	3	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	4	3	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	22	32	2	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	22	4	2	10.1.g	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	2	10.1.g	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	15	3	10.1.g	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	11	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	862	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	75	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	914	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	79	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	3		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	18	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	200	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	958	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	3		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	944	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	87	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	906	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	904	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	857	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	24	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	254	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	888	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	455	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	44	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	24	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	249	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	85	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	864	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	2	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	24	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	250	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	969	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	933	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	991	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	53	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	597	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	887	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	3	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	942	2	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	15	3	10.1 c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2 g



Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	916	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	18	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	371	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	4	3		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	404	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	3		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	358	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	240	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	48	3		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	394	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	39	2		77	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	37	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	4		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	451	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	12	2		76	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	469	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	480	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	200	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	478	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	443	2	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	10.1.c	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	11	2	10.1.c	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	349	2	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	3	10.1.c	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	10.1.c	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2	10.1.c	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	3	10.1.c	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2	10.1.c	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	350	2	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	476	2	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	10.1.c	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2	10.1.c	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	327	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	39	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	38	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	2	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	394	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	414	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning			
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	3	2	10.1.c	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology		2	427	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	48	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	298	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	10	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	39	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	1	4		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	12	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	40	2		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	40	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	414	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	12	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	441	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology		2	50	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	50	3	1010	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	1020
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	424	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	96	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	4	4		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	398	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	401	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	457	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	370	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	10.1.g	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	10.1.g	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	15	2	10.1.g	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2	10.1.g	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	340	2	10.1.g	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	39	3	10.1.g	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	46	3	10.1.g	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	5	4	10.1.g	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2	10.1.g	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	423	2	10.1.g	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	3	10.1.g	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	50	3	10.1.g	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	50	3	10.1.g	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2	10.1.g	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2	10.1.g	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	3	10.1.g	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2	10.1.g	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	3	10.1.c	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	9	4		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	904	2		81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1060	2		81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	189	3		81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	189	3		81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	5	4		81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	13	4		81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	601	2		81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	96	2		81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	72	2		81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	639	2		81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	72	2		81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	71	2		81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	



Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	24	4	10.1.c	81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4	10.1.c	81	Two-generation study in the rat (OECD 416)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	160	2	10.1.c	81	Fertility study in the rat (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	120	2	10.1.c	77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	79	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	158	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	150	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	396	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	306	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3	10.1.c	77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	81	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	2	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	137	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1079	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	224	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	540	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	324	2	10.1.0	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	138	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	579	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	2		77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	160	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	160	2		83	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	461	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	387	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	5	4		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	20	2		83	Developmental neurotoxicity (DNT) study in the rat (OECD 426)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	234	2	10.1.c	83	Developmental neurotoxicity (DNT) study in the rat (OECD 426)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4	10.1.c	83	Developmental neurotoxicity (DNT) study in the rat (OECD 426)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	3	10.1.c	76	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	183	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	169	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	738	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	88	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	175	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	654	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	88	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	734	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b
Developmental and Reproductive Toxicology	11	86	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.b

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	2	4	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	139	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	755	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	88	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	206	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	723	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	88	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	199	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	88	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	769	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	3	3	10.1.c	76	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	3	4	10.1.c	76	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	206	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c
Developmental and Reproductive Toxicology	11	691	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.c

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	86	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	2	4	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	755	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	226	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	2	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	86	4	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	714	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	87	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	136	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	22	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	2	4	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	772	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	88	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	3		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	3	3		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	12	3		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	3		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	3		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	5	3		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	3	2		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	9	3		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	5	3		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4		76	Tolerability study in the rabbit	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	1	48	3		84	ADME/DMPK rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	1	30	2		84	ADME/DMPK rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	2	33	2		84	ADME/DMPK rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	2	8	3		84	ADME/DMPK rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	2	27	4		84	ADME/DMPK rodents	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		2	12	4	84	ADME/DMPK rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		2	16	3	84	ADME/DMPK rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		2	4	3	84	ADME/DMPK rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		2	18	3	84	ADME/DMPK rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		2	30	3	84	ADME/DMPK rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		2	36	2	84	ADME/DMPK rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		2	40	3	84	ADME/DMPK rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		21	30	3	84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		21	16	3	84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		21	6	2	84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		21	24	3	84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		21	24	3	84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		21	6	3	84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		21	4	2	84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		21	12	2	84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		22	36	3	84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics		22	30	3	84	ADME/DMPK non-rodents	

10.1.c

10.2.g

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	22	30	3	10.1.c	84	ADME/DMPK non-rodents	10.2.g
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	22	6	2		84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	22	6	2		84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	42	9	3		84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	42	3	3		84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	42	1	2		84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	42	2	3		84	ADME/DMPK non-rodents	
Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics	42	2	3		84	ADME/DMPK non-rodents	
Ecotoxicology	89	27	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	15	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	9	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	40	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	2	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	8	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	34	3	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)		
Ecotoxicology	89	9	2	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)		



Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Ecotoxicology	89	14	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	33	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	3	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	9	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	6	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	9	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	35	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	7	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	12	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	12	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	111	2		91	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	20	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	25	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	17	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Ecotoxicology	89	20	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	14	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	6	4		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	6	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	35	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	3	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	7	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	9	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	3	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	111	2		91	Bioaccumulation test (OECD 305; water spiking)	
Ecotoxicology	89	445	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	108	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	491	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	43	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	488	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	65	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	342	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
Ecotoxicology	89	115	3	10.1.c	88	Fish early life stage test (OECD 210)	10.2.g
Ecotoxicology	89	448	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	23	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	411	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	34	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	463	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	7	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	378	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	87	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	419	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	30	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	448	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	21	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	

KOLOM 1	
Bijzonderheid dier	Code
Dier anders dan B, C en D (gewo)	1
Genetisch gemodificeerd dier (zc	2
Genetisch gemodificeerd met onç	3
Dier afkomstig uit de wilde fauna.	4
Dierproef in vrije veld behalve aaf	5
NHP FO	6
NHP F1	7
NHP F2 of groter	8
NHP zichzelf in stand houdende l	9

KOLOM 2	
Diersoort	Code
Muizen	1
Ratten	2
Cavia's	4
Mongoolse gerbils	5
Syrische goudhamsters	6
Chinese dwerghamsters	7
Andere knaagdieren*	9
Konijnen	11
Honden	21
Katten	22
Fretten	23
Andere roofdieren*	29
Halfapen	31
Klauwaapjes	32
Rhesusapen	33
Java-apen	34
Meerkatten	35
Bavianen	36
Doodshoofdaapjes	37
Mensapen	38
Andere niet-menselijke primaten*	39
Paarden, ezels en kruisingen	41
Varkens	42
Geiten	43
Schape	44
Runderen	45
Andere zoogdieren*	49
Huishoender	51
Andere vogels*	59
Reptielen*	69
Kikkers	71
Klauwkikkers	72
Andere amfibieën*	79
Zebra's	81

KOLOM 3	
Herkomst dieren (geboorteplaats)	Code
Hergebruikt... (inclusief NHP)	1
Geregistreerd fok- of afleveringsst	2
Niet geregistreerd fok- of afleverin	3
In de rest van Europa (geen aper	4
Elders ter wereld geboren (geen a	5
In de EU (inclusief Nederland) bij	6
In rest van Europa geboren apen	7
In Azië geboren apen	8
In Amerika geboren apen	9
In Afrika geboren apen	10
Elders* ter wereld geboren apen	11

KOLOM 4	
Het aantal bij proeven betrokken dieren	code
	1
	2
	3
	4
	5
	6
	7
	8
	9
	10
	11

KOLOM 5	
Doel van de proef	code
Fundamenteel wetenschappelijk onderzo	1
FW Kankeronderzoek	1
FW Circulatie en lymfoïde organe	2
FW Zenuwstelsel	3
FW Ademhalingsstelsel	4
FW Maagdarmkanaal incl lever	5
FW Musculoskelet	6
FW Afweersysteem	7
FW Urogenitaal systeem	8
FW Zintuigen	9
FW Endocrinologie en stofwisseli	10
FW Multisysteemonderzoek	11
FW Ethologie, diergedrag, dierbic	12
FW Anders*	13

KOLOM 6	
Doel van de proef	code
Kwaliteitscontrole	14
WV/QC Batch Safety Testing	15
WV/QC Pyrogeniteitstesten	16
WV/QC Batch Potency Testing	17
WV/QC Andere QC*	18
Krachten wetgeving vereiste tox	19
WV/Tox Acuut subacuut LD50 LC50	20
WV/Tox Acuut en subacuut, lethale methoden	21
WV/Tox Acuut en subacuut, niet-lethaal	22
WV/Tox Huidirmitatie	23
WV/Tox Huidsensitisatie	24
WV/Tox Oogirmitatie/corrosie	25
WV/Tox Repeated dose tot 28 dagen	26
WV/Tox Repeated dose 29 tot 90 dagen	27
WV/Tox Repeated dose >90 dagen	28
WV/Tox Carcinogeniciteit	29
WV/Tox Genotoxiciteit	30
WV/Tox Reproductie-toxiciteit	31
WV/Tox Ontwikkelingstoxiciteit	32
WV/Tox Neurotoxiciteit	33
WV/Tox Kinetiek	34
WV/Tox Farmacodynamiek	35
WV/Tox Fototoxiciteit	36
WV/Tox/Eco Acute toxiciteit	37
WV/Tox/Eco Chronische toxiciteit	38
WV/Tox/Eco Reproductietoxiciteit	39
WV/Tox/Eco Endocriene activiteit	40
WV/Tox/Eco Bioaccumulatie	41
WV/Tox/Eco Anders*	42
WV/Tox Safety test voeding en diervoeding	43
WV/Tox Doeldier veiligheid	44
WV/Tox Overig*	45
WV/overig werkzaamheid en tolerantie	46

KOLOM 7	
Wettelijke bepalingen	Code
Geen wettelijke bepaling	1
Wetgeving ter handhaving van EI	2
Wetgeving alleen nationale voors	3
Wetgeving alleen ter handhaving	4
	44
KOLOM 8	
Toxiciteitonderzoek en ander wet code	47
Geen Tox/WV onderzoek	1
Tox/WV Geneesmiddelen voor dr	2
Tox/WV Diergeneesmiddelen en	3
Tox/WV Medische hulpmiddelen	4
Tox/WV Industriële chemicaliën	5
Tox/WV Plantenbeschermende p	6
Tox/WV Biociden	7
Tox/WV Voeding incl. Contactma	8
Tox/WV Diervoeding	9
Tox/WV Cosmetics	10
Tox/WV Anders*	11

KOLOM 9	
Bijzondere technieken	Code
Géén van onderstaande techniek	1
Het doden van het dier zonder vo	2
Technieken voor vervaardigen ge	3

KOLOM 10	
Anesthesie	Code
Is niet toegepast/geen aanleiding	1
Is niet toegepast/onverenigbaar p	2
Is wel toegepast	3

KOLOM 11	
Pijnbestrijding	Code
Is niet toegepast/geen aanleiding	1
Is niet toegepast/onverenigbaar p	2
Is wel toegepast	3

KOLOM 12	
Mate van ongerief	Code
Terminaal onder volledige anesth	1
Licht	2
Matig	3
Ernstig	4
Ernstig overstijgend	5

KOLOM 14	
Onderzoeksplan/Protocol	Code
	1
KOLOM 15	2
Specificatie andere diersoort	3

KOLOM 16	
Specificatie andere geboorteplaats apen	Code
	1

KOLOM 17	
Specificatie ander Tox-onderzoek	Code
	1

Andere vissen\*  
Koppotigen

89	TO Dierenwelzijn	33	KOLOM 6
91	TO Diagnostiek	34	Specificatie ander doel
	TO Plantenziekten	35	Geen ander doel
	TO Niet-voorgescreven (eco)tox	36	Ander doel +BIJLAGE!

	KOLOM 13
	Toestand van het dier na beëindig Code
1	Het dier is gestorven/gedood tijde 1
99	Het dier is na beëindiging van de 2

10.2.g

Aan: Centrale Commissie Dierproeven  
Postbus 93118  
2509 AC Den Haag

Van: 10.2.e  
Vergunninghouder 10.2.g

10.2.g

Betreft: Terugkoppeling bijzonder voorwaarde Projectvergunning AVD 10.2.g

Datum: 09 april 2020

Geachte CCD,

Gelieve hierbij te ontvangen de terugkoppeling van de bijzondere voorwaarde verbonden aan onze vergunning voor het project "In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods" met aanvraagnummer AVD 10.2.g

In de bijlage treft u een overzicht van de gevraagde gegevens betreffende de dierproeven uitgevoerd in de afgelopen kalenderperiode, 1 januari 2019 tot en met 31 december 2019, onder deze vergunning. In het overzicht hebben wij per studie aangegeven welke bijlage dit betreft, de diersoort, het aantal en bijbehorend ongerief, type wettelijk vereist onderzoek (NVWA registratie kolom 5) en wijze van uitvoering (type toxiciteits- of veiligheidsonderzoek) is getest met welk type/soort teststof (NVWA registratie kolom 8).

Met betrekking tot de bijzondere voorwaarde over het vrijgeven van informatie over type/soort geteste stoffen onder de projectvergunning hebben wij de codering (NVWA registratie kolom 8) van de dierproefregistratie 2019 gebruikt. Alle projecten onder deze projectvergunning worden uitgevoerd onder contracten die afgesloten zijn tussen 10.2.g en onze opdrachtgevers. Geheimhouding en/of vertrouwelijkheid wordt altijd opgenomen in een Master Services Agreement, Algemene Voorwaarden of Geheimhoudingsverklaringen door onze opdrachtgevers. Wij moeten hier als opdrachtnemer aan voldoen en onze opdrachtgevers hechten veel waarde aan deze geheimhouding. Deze geheimhoudingsclausules bepalen dat wij geen vertrouwelijke informatie kunnen of mogen delen met derden zonder toestemming van een opdrachtgever. De gegevens betreffende geteste stoffen vallen onder de vertrouwelijke informatie.

Vertrouwende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd, verblijf ik met vriendelijke groet,

10.2.e

10.2.e

10.2.g

10.2.e

10.2.e

10.2.g

10.2.g

Terugkoppeling [redacted] voorwaarde  
 Periode waar terugkoppeling  
 betrekking op heeft 2020

Naam instelling [redacted]

Deelnemersnummer [redacted]

Terugkoppeling betreft [redacted]

In vivo studies to enable and  
 Titel project support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products,

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	4	2	10.1.c	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	10.2.g
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		

10.1 c

General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)



10.1.c

10.2.g

General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	8	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)

10.1.c

10.2.c

General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	8	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	8	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	5	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	15	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)

10.1.c

General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	4	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	25	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)

General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	30	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	30	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	30	2
General Toxicology	1	8	2
General Toxicology	1	30	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	30	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	30	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	30	2
General Toxicology	1	4	3
General Toxicology	1	20	3
General Toxicology	1	8	2
General Toxicology	1	20	2
General Toxicology	1	4	2

10.1.c

74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)

10.2.g

10.1.c

10.2.g

General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	25	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	25	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)

10.1.c

10.2.g

General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	8	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	40	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)

General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	16	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	16	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)

10.1.c

10.2.b

General Toxicology	1	20	2
General Toxicology	1	20	2
General Toxicology	1	8	2
General Toxicology	1	20	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	24	2
General Toxicology	1	6	3
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	30	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	30	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	30	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	24	2
General Toxicology	1	6	3
General Toxicology	1	4	2

10.1.c

74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	

10.2.g



10.1.c

10.2.g

General Toxicology	1	30	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	24	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	6	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	5	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	5	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	10	3	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)

General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	12	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	50	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	15	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	10	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	5	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	15	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	5	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)

10.1.0

0.2.9

10.1.c

General Toxicology	1	20	2
General Toxicology	1	1	2
General Toxicology	1	10	2
General Toxicology	1	5	2
General Toxicology	1	25	2
General Toxicology	1	10	2
General Toxicology	1	20	2
General Toxicology	1	22	2
General Toxicology	1	50	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	20	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	20	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	20	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	20	2
General Toxicology	1	4	2
General Toxicology	1	20	2

74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
76	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
76	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)

10.2.g



General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	10	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	5	2	74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	16	2	73	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin
General Toxicology	1	8	2	73	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin
General Toxicology	1	40	2	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with SSSSSS
General Toxicology	1	8	3	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with SSSSSS
General Toxicology	1	39	2	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with SSSSSS

10.1.c

10.2.g

10.1.c

10.2.g

General Toxicology	1	10	2	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with SSSSSS
General Toxicology	1	43	2	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with SSSSSS
General Toxicology	1	21	2	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with SSSSSS
General Toxicology	1	6	2	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with SSSSSS
General Toxicology	1	55	2	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with SSSSSS
General Toxicology	1	28	2	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with SSSSSS
General Toxicology	1	5	2	76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	1	51	3	76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	1	16	4	76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	4	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study

General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	1	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	5	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	1	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	5	2	72	Acute systemic toxicity study

10.1.c

10.2.5

10.1.c

10.2.c

General Toxicology	2	4	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	7	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	2	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	2	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	7	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	2	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study

10.1.c

0.2.0

General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	4	2	72	Acute systemic toxicity study



10.1.c

10.2.c

General Toxicology	2	8	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	1	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	8	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	4	2	72	Acute systemic toxicity study

10.1.c

10.2.g

General Toxicology	2	10	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	10	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	5	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	7	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	2	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	8	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	1	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study

10.1.c

10.2.g

General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	10	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	3	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	5	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study

10.1.c

10.2.b

General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	3	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	1	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	2	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	9	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	1	2	72	Acute systemic toxicity study

10.1.c

10.2.g

General Toxicology	2	4	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	1	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	4	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	1	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	4	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	2	10	2	73	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin
General Toxicology	2	62	3	76	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin
General Toxicology	2	3	4	76	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin
General Toxicology	2	10	2	73	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin
General Toxicology	2	5	2	80	In vivo rat hepatocyte dna-repair assay
General Toxicology	2	30	2	80	In vivo rat hepatocyte dna-repair assay
General Toxicology	2	9	3	80	In vivo rat hepatocyte dna-repair assay
General Toxicology	2	25	2	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
General Toxicology	2	15	2	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
General Toxicology	2	37	2	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
General Toxicology	2	25	2	80	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS

General Toxicology	2	17	3
General Toxicology	2	12	2
General Toxicology	2	6	2
General Toxicology	2	74	2
General Toxicology	2	5	2
General Toxicology	2	38	3
General Toxicology	2	43	2
General Toxicology	2	2	2
General Toxicology	2	52	2
General Toxicology	2	8	3
General Toxicology	2	20	2
General Toxicology	2	11	3
General Toxicology	2	31	2
General Toxicology	2	31	2
General Toxicology	2	22	2
General Toxicology	2	16	3
General Toxicology	2	42	2

10.1.c

80	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
80	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
72	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
72	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
80	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
80	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
80	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
80	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
80	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
80	Micronucleus test in bone marrow cells of the rat with SSSSSS
80	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow
80	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow
80	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow
80	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow
80	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow
80	The alkaline in vivo comet assay in liver/blood/kidney/stomach/duodenum/lung /bone marrow
80	A combined micronucleus and alkaline Comet test in the rat with SSSSSS

10.2.g

General Toxicology	2	6	3	10.1.c	80	A combined micronucleus and alkaline Comet test in the rat with SSSSSS	10.2.g
General Toxicology	2	39	2		80	A combined micronucleus and alkaline Comet test in the rat with SSSSSS	
General Toxicology	2	8	3		80	A combined micronucleus and alkaline Comet test in the rat with SSSSSS	
General Toxicology	2	44	2		80	A combined micronucleus and alkaline Comet test in the rat with SSSSSS	
General Toxicology	2	42	2		80	A combined micronucleus and alkaline Comet test in the rat with SSSSSS	
General Toxicology	2	41	2		80	A combined micronucleus and alkaline Comet test in the rat with SSSSSS	
General Toxicology	2	12	3		80	A combined micronucleus and alkaline Comet test in the rat with SSSSSS	
General Toxicology	2	18	2		80	A combined micronucleus and alkaline Comet test in the rat with SSSSSS	
General Toxicology	2	2	3		80	A combined micronucleus and alkaline Comet test in the rat with SSSSSS	
General Toxicology	2	45	2		80	A combined micronucleus and alkaline Comet test in the rat with SSSSSS	
General Toxicology	2	30	2		80	A combined micronucleus and alkaline Comet test in the rat with SSSSSS	
General Toxicology	2	224	3		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	100	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	100	3		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	130	3		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	40	2		76	Repeated dose study >1-28 days	

General Toxicology	2	222	3	10.1.c	78	Repeated dose 6-12 months	10.2.g
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	21	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	40	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	40	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	20	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	3	4	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	80	3	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	80	2	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	80	3	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	12	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	80	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	6	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	60	2	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	6	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	80	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	5	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g



General Toxicology	2	90	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	42	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	5	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	80	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	20	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	100	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	100	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	27	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	80	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	20	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	42	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	80	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	46	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	142	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	42	4		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	90	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	16	2		76	Repeated dose study >1-28 days	

General Toxicology	2	24	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	2	66	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	24	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	96	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	24	4		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	45	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	5	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	142	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	80	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	80	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	182	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	19	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	4	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	80	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	20	3		77	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	38	3		77	Repeated dose study 90 days	

General Toxicology	2	40	3		77	Repeated dose study 90 days
General Toxicology	2	2	4		77	Repeated dose study 90 days
General Toxicology	2	80	3		77	Repeated dose study 90 days
General Toxicology	2	20	3		77	Repeated dose study 90 days
General Toxicology	2	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	2	78	3		76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	2	18	2		76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	2	6	3		76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	2	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	2	40	3		76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	2	15	2		76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	2	79	3		77	Repeated dose study 90 days
General Toxicology	2	1	3		77	Repeated dose study 90 days
General Toxicology	2	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	2	5	2		76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	2	1	4		76	Repeated dose study >1-28 days
General Toxicology	2	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days

10.1.c

10.2.g

General Toxicology	2	40	3	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	2	40	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	20	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	80	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	15	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	12	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	10	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	28	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	28	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	10	2		72	Single dose study	
General Toxicology	2	20	3		72	Single dose study	
General Toxicology	2	20	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	17	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	3	4		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	25	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	5	2		72	Acute inhalation toxicity study	

10.1.c

10.2.g

General Toxicology	2	5	3	72	Acute inhalation toxicity study
General Toxicology	2	5	4	72	Acute inhalation toxicity study
General Toxicology	2	30	3	72	Acute inhalation toxicity study
General Toxicology	2	30	3	72	Acute inhalation toxicity study
General Toxicology	2	10	3	72	Acute inhalation toxicity study
General Toxicology	2	10	3	72	Acute inhalation toxicity study
General Toxicology	2	10	3	72	Acute inhalation toxicity study
General Toxicology	2	10	3	72	Acute inhalation toxicity study
General Toxicology	2	10	3	72	Acute inhalation toxicity study
General Toxicology	2	10	4	72	Acute inhalation toxicity study
General Toxicology	2	10	3	72	Acute inhalation toxicity study
General Toxicology	2	6	2	72	Acute inhalation toxicity study
General Toxicology	4	2	2	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)
General Toxicology	4	30	2	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)
General Toxicology	4	3	3	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)
General Toxicology	4	5	3	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)
General Toxicology	4	3	4	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)
General Toxicology	4	10	4	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)

General Toxicology	4	30	2	10.1.c	74	Assessment of contact hypersensitivity or photoallergy (Buehler assay)	10.2.g
General Toxicology	4	5	2		74	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin	
General Toxicology	4	5	2		74	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin	
General Toxicology	4	4	3		74	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin	
General Toxicology	4	15	3		74	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin	
General Toxicology	4	5	4		74	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin	
General Toxicology	4	20	4		74	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin	
General Toxicology	4	4	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	4	30	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	4	4	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	4	5	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	4	10	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	4	6	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	4	5	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	4	10	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	4	6	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)	
General Toxicology	4	15	4	74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMT Assay)		

General Toxicology	11	3	3	10.1.c	75	Acute eye irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	1	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	2	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	3		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	2	3		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	3		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	1	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	2	3		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	2	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	1	3		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study	

General Toxicology	11	1	2	10.1.c	75	Acute eye irritation and corrosion study	10.2.g
General Toxicology	11	2	3		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	1	3		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	1	3		75	Acute eye irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	3		73	Primary skin irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	9	3		73	Primary skin irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study	
General Toxicology	11	4	2		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	11	40	3		77	Repeated dose study 90 days	



General Toxicology	11	12	2	10.1.c	75	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	11	2	3	10.1.c	75	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	40	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	8	2	10.1.c	78	Repeated dose 6-12 months	10.2.g
General Toxicology	21	2	2	10.1.c	78	Repeated dose 6-12 months	10.2.g
General Toxicology	21	23	3	10.1.c	78	Repeated dose 6-12 months	10.2.g
General Toxicology	21	1	4	10.1.c	78	Repeated dose 6-12 months	10.2.g
General Toxicology	21	2	2	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	21	32	3	10.1.c	77	Repeated dose study 90 days	10.2.g
General Toxicology	21	5	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	1	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	2	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	32	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	2	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	2	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	22	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	10	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g

General Toxicology	21	16	2	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	16	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	4	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	34	2		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	21	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	2	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	2	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	8	3		84	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	42	8	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	330	3		77	Juvenile toxicity study	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	43	3		77	Juvenile toxicity study	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	24	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	250	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	909	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	88	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	947	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	







Developmental and Reproductive Toxicology	2	24	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	3		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	324	2		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	25	3		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	3		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4		82	Prenatal developmental study in rats including dose range finder (DRF) (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	420	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	478	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	70	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	396	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	10	3		81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)	

Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2	81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	414	2	81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	36	3	81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	4	3	81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	12	2	81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	269	2	81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	68	3	81	Reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 421)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	3	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	395	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	5	2	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)

10.1.c

10.2.g

Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	408	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	370	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	371	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	353	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	50	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	50	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	



Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	467	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	308	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	418	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	406	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)

10.1.c

10.2.g

Developmental and Reproductive Toxicology	2	362	2	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	425	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	412	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	405	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)		

Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	391	3	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	428	2	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	79	3	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	9	2	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	382	2	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	359	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	305	2	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)

10.1.c

10.2.g

Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	47	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	380	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	362	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	377	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	50	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	50	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	24	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	

Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2	10.1.c	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	283	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	20	2		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	20	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	373	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	20	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	20	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	359	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	

Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	2		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	403	2		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	432	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	174	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	24	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	432	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)

10.1.c

10.2.g

Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	10.1.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	417	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	60	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	20	4		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	407	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	38	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	38	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	2	4		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	2	4		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	39	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	349	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	

Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2	10.1.c	76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	500	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	360	2		77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1043	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	224	3		77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	340	3		77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	228	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	227	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	460	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	580	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	200	3		77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	



Developmental and Reproductive Toxicology	2	479	3	10.1.c	77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4	10.1.c	77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	246	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	233	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	400	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	533	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	460	2	10.1.c	77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	120	3	10.1.c	77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	572	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	480	3	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	20	2	10.1.c	77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g

Developmental and Reproductive Toxicology	2	20	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	238	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	160	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	791	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	160	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		78	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	18	2		77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	20	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	211	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	5	3		77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	5	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	2	4		77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	12	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	5	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	

Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2	10.1.c	81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	2	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	12	2		76	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	24	2		76	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	92	2		76	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 443)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	933	2		83	Developmental neurotoxicity (DNT) study in the rat (OECD 426)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		83	Developmental neurotoxicity (DNT) study in the rat (OECD 426)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	640	2		83	Developmental neurotoxicity (DNT) study in the rat (OECD 426)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		83	Developmental neurotoxicity (DNT) study in the rat (OECD 426)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	347	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	5	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	

Developmental and Reproductive Toxicology	2	72	2	10.1.c	81	Lactational transfer study
Developmental and Reproductive Toxicology	2	7	3	10.1.c	77	Lactational transfer study
Developmental and Reproductive Toxicology	11	87	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	701	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	85	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	3	4	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	169	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	712	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	23	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	86	3	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	2	4	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	226	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	212	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	87	2	10.1.c	82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)

10.2.g







Developmental and Reproductive Toxicology	11	24			82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	207	2		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	230	2		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	27	3		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	40	3		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	718	2		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	94	2		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	87	3		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	15	3		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	14	3		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	3	4		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	696	2		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	84	3		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	4	4		82	Prenatal developmental study including dose range finder (DRF) in rabbits (OECD 414 and ICH) and preliminary study (ICH)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	3		76	Tolerability study in the rabbit

10.1.0

10.2.9



Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	2	10.1.c	76	Tolerability study in the rabbit	10.2.g
Developmental and Reproductive Toxicology	11	8	3		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	5	2		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	3		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	3		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	12	2		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	12	2		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	11	2		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	2		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	2		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	3		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	4	3		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	3	4		76	Tolerability study in the rabbit	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	3	3		76	Tolerability study in the rabbit	

Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	3	10.1.c	76	Tolerability study in the rabbit	10.2.g
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	1	128	3		23	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	1	1	4		23	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	1	21	2		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	1	3		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	17	4		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	8	2		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	4	3		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	8	3		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	2	2		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	8	4		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	4	3		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	4	3		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	4	4		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	3	2		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	30	3		84	ADME/DMPK rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	12	3		84	ADME/DMPK rodents	

ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	3	3	84	ADME/DMPK rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	3	4	84	ADME/DMPK rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	8	3	84	ADME/DMPK rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	42	3	84	ADME/DMPK rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	30	2	84	ADME/DMPK rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	24	2	84	ADME/DMPK rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	2	24	2	84	ADME/DMPK rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	11	24	2	84	ADME/DMPK non-rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	11	4	2	84	ADME/DMPK non-rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	11	8	3	84	ADME/DMPK non-rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	11	4	4	84	ADME/DMPK non-rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	11	20	2	84	ADME/DMPK non-rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	11	24	2	84	ADME/DMPK non-rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	21	24	2	84	ADME/DMPK non-rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	21	12	3	84	ADME/DMPK non-rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	21	3	2	84	ADME/DMPK non-rodents
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	21	9	2	84	ADME/DMPK non-rodents

10.1.c

10.2.g

ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	21	4	3	10.1.c	84	ADME/DMPK non-rodents	10.2.g
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	21	12	2		84	ADME/DMPK non-rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	21	2	2		84	ADME/DMPK non-rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	21	4	3		84	ADME/DMPK non-rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	21	36	3		84	ADME/DMPK non-rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	21	2	3		84	ADME/DMPK non-rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	22	16	3		84	ADME/DMPK non-rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	22	6	3		84	ADME/DMPK non-rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	42	9	3		84	ADME/DMPK non-rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	42	3	2		84	ADME/DMPK non-rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	42	24	3		84	ADME/DMPK non-rodents	
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	42	6	3		84	ADME/DMPK non-rodents	
Ecotoxicology	72	308	2		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)	
Ecotoxicology	72	11	3		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)	
Ecotoxicology	72	1	4		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)	
Ecotoxicology	72	317	2		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)	
Ecotoxicology	72	3	3		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)	

Ecotoxicology	72	39	2	10.1.c	90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	21	3		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	393	2		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	7	3		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	50	2		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	50	2		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	39	2		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	1	3		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	398	2		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	2	3		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	399	2		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	1	3		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	158	2		42	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	2	2		42	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	20	2		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	15	2		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)
Ecotoxicology	72	5	3		90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)

10.2.g

Ecotoxicology	72	5	3	10.1.c	90	Amphibian metamorphosis test (OECD 231, OPPTS 890.1100)	10.2.g
Ecotoxicology	89	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	9	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	20	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	9	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	9	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	3	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	19	4		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	32	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	8	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	2	4		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	42	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	9	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	1	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	2	4		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	9	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	

10.1.c

10.2.g

Ecotoxicology	89	14	2	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)
Ecotoxicology	89	15	2	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)
Ecotoxicology	89	3	3	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)
Ecotoxicology	89	12	2	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)
Ecotoxicology	89	14	2	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)
Ecotoxicology	89	12	2	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)
Ecotoxicology	89	14	2	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)
Ecotoxicology	89	7	2	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)
Ecotoxicology	89	7	3	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)
Ecotoxicology	89	9	2	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)
Ecotoxicology	89	3	3	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)
Ecotoxicology	89	67	2	91	Bioaccumulation test (OECD 305; water spiking)
Ecotoxicology	89	356	2	88	Fish early life stage test (OECD 210)
Ecotoxicology	89	86	3	88	Fish early life stage test (OECD 210)
Ecotoxicology	89	1	4	88	Fish early life stage test (OECD 210)
Ecotoxicology	89	536	2	88	Fish early life stage test (OECD 210)
Ecotoxicology	89	17	3	88	Fish early life stage test (OECD 210)

Ecotoxicology	89	450	2	10.1.c	88	Fish early life stage test (OECD 210)	10.2.g
Ecotoxicology	89	10	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	369	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	20	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	469	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	56	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	89	96	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	94	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	2	3		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	114	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	4	3		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	2	4		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	31	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	96	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	65	3		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	9	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	113	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	



Ecotoxicology	89	7	3	10.1.c	89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	10.2.g
Ecotoxicology	89	116	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	92	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	4	3		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	6	3		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	118	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	2	3		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	93	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	3	3		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	12	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	

10.2.g

Aan: Centrale Commissie Dierproeven  
Postbus 93118  
2509 AC Den Haag

Van:

10.2.e

Vergunninghouder 10.2.g

10.2.g

Betreft: Terugkoppeling bijzondere voorwaarde Projectvergunning AVD 10.2.g

Datum: 15 april 2021

Geachte CCD,

Gelieve hierbij te ontvangen de terugkoppeling van de bijzondere voorwaarde verbonden aan onze vergunning voor het project "In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods" met aanvraagnummer AVD 10.2.g

In de bijlage treft u een overzicht van de gevraagde gegevens betreffende de dierproeven uitgevoerd in de afgelopen kalenderperiode, 1 januari 2020 tot en met 31 december 2020, onder deze vergunning. In het overzicht hebben wij per studie aangegeven welke bijlage dit betreft, de diersoort, het aantal en bijbehorend ongerief, type wettelijk vereist onderzoek (NVWA registratie kolom 5) en wijze van uitvoering (type toxiciteits- of veiligheidsonderzoek) is getest met welk type/soort teststof (NVWA registratie kolom 8).

Met betrekking tot de bijzondere voorwaarde over het vrijgeven van informatie over type/soort geteste stoffen onder de projectvergunning hebben wij de codering (NVWA registratie kolom 8) van de dierproefregistratie 2020 gebruikt. Alle projecten onder deze projectvergunning worden uitgevoerd onder contracten die afgesloten zijn tussen 10.2.g en onze opdrachtgevers. Geheimhouding en/of vertrouwelijkheid wordt altijd opgenomen in een Master Services Agreement, Algemene Voorwaarden of Geheimhoudingsverklaringen door onze opdrachtgevers. Wij moeten hier als opdrachtnemer aan voldoen en onze opdrachtgevers hechten veel waarde aan deze geheimhouding. Deze geheimhoudingsclausules bepalen dat wij geen vertrouwelijke informatie kunnen of mogen delen met derden zonder toestemming van een opdrachtgever. De gegevens betreffende geteste stoffen vallen onder de vertrouwelijke informatie.

Vertrouwende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd, verblijf ik met vriendelijke groet,

10.2.e

10.2.e

10.2.e

10.2.g

10.2.g



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

[REDACTED]  
t.a.v. Drs [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 93118  
2509 AC Den Haag  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

T 0800 - 7890 789

[info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**Onze referentie**

Terugkoppeling [REDACTED]  
[REDACTED]

Datum 3 juni 2021

Betreft Terugkoppeling [REDACTED] voorwaarde 2020

Geachte heer [REDACTED],

Op 15 april 2021 hebben wij de terugkoppeling betreffende uw projectvergunning dierproeven ontvangen voor de periode 2020. Het gaat om uw project "In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods" en aanvraagnummer AVD [REDACTED]. Uw terugkoppeling zal binnenkort door de CCD worden besproken. Uw terugkoppeling is voldoende. De vergunning wordt niet gewijzigd.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

10.2.g

35

Centrale Commissie Dierproeven  
Postbus 93118  
2509 AC Den Haag

Datum: 16 mei 2019  
Betreft: terugkoppeling bijzondere voorwaarde  
Projectvergunning: AVD 10.2.g

Geachte mevrouw, heer,

Gelieve hierbij te ontvangen de terugkoppeling van de bijzondere voorwaarde verbonden aan onze vergunning voor het project "In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods" met aanvraagnummer AVD 10.2.g

In de bijlage treft u een overzicht van de gevraagde gegevens betreffende de dierproeven uitgevoerd in de afgelopen kalenderperiode, 1 januari 2018 tot en met 31 december 2018, onder deze vergunning. In het overzicht hebben wij per studie aangegeven welke bijlage dit betreft, de diersoort, het aantal en bijbehorend ongerief, type wettelijk vereist onderzoek (NVWA registratie kolom 5) en wijze van uitvoering (type toxiciteits- of veiligheidsonderzoek) en met welk type/soort teststof (NVWA registratie kolom 8) is getest. Voor deze laatste informatie hebben wij de codering van de dierproefregistratie 2018 gebruikt.

Helaas kunnen wij niet voldoen aan de bijzondere voorwaarden met betrekking tot het vrijgeven van informatie over geteste stoffen onder de Projectvergunning. Alle projecten onder deze Projectvergunning worden uitgevoerd onder contracten die afgesloten zijn tussen 10.2.g en onze opdrachtgevers. Geheimhouding en/of vertrouwelijkheid wordt altijd opgenomen in een Master Services Agreement, Algemene Voorwaarden of Geheimhoudingsverklaringen door onze opdrachtgevers. Wij moeten hier als opdrachtnemer aan voldoen en onze opdrachtgevers hechten veel waarde aan deze geheimhouding. Deze geheimhoudingsclausules bepalen dat wij geen vertrouwelijke informatie kunnen of mogen delen met derden zonder toestemming van een opdrachtgever. De gegevens betreffende geteste stoffen vallen onder de vertrouwelijke informatie.

Mochten er nog vragen/opmerkingen zijn, dan horen wij deze graag. Wij wachten uw reactie af.

Met vriendelijke groet, namens de Wod-verouninghouder

10.2.e

Naam Instelling

Charles River Laboratoris

Periode waar terugkoppeling  
betreft

2018

Detectienummer

Z9690

Terugkoppeling betreft

ATD20002017266

This project

In vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, vaccines, medical devices, food and foods

Titel Bijlage	Diersoort	Aantal	Organen	Projectnummer studie	Terugkoppeling 1: wet wereld voor onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type test of veiligheidsaanzet (kolom 6)	Terugkoppeling 3: type-test stof (kolom 8)
General Toxicology	1	8	3			Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	1	3	4			Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	1	4	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	12	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	10	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	2	3			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2			Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	



Titel Bijlage	Dispersie	Aantal	Oriëntatie	Projectnummer studie	Tentopstelling volgens de voorwaarde in de vergunning	
					Tentopstelling 1: wet verdiel ten onderezoek (kolom 5)	Tentopstelling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	10	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	18	2		70	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	3		70	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	6	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	26	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	2	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	25	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	26	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	30	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	1	12	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)

10.10

10.20

				Templeringstadij 1: wet versie (colonne 5)			Templeringstadij 2: type box of veiligheidsdocument (colonne 6)			Templeringstadij 3: typebox sticl (colonne 9)		
Titel Bridge Document	Diersom	Aantal	Organisatie	Projectnummer studie								
General Toxicology	1	25	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	12	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	36	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	12	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	27	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)						



Titel Bijlage	Duurzaam	Aantal	Ongesteld	Projectnummer studie	Ten opzettel 1: wet verwet lot onderzoek (kolom 5)	Ten opzettel 2: type lot of veiligheidsonderzoek	Ten opzettel 3: type/voort lot (kolom 8)
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	10	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	6	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	5	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	10	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	15	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	15	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	8	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	

10.1.6

10.2.9

Tentamenprogramma					Tentamenprogramma 1: week 1-6		Tentamenprogramma 2: type test of verloopdiagnostiek		Tentamenprogramma 3: type test 1-6	
Thema	Bilham	Dierman	Amal	Dierman	Projectnummer	stake	1016	1016	1029	1029
General Toxicology	1		10	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		25	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		2	4			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		8	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		20	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		4	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		28	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		4	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		20	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		8	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		20	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		4	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		20	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		4	3			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		4	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		20	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		8	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		20	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		10	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		5	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		5	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		8	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		20	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		8	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		20	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		4	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		20	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		4	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		
General Toxicology	1		20	2			74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)		

Titel Bijlage	Diersoort	Aantal	Ourgineel	Projectnummer studie	Ten opzettelijke 1: wet verricht voor onderzoek (kolom 5)	Ten opzettelijke 2: type test of veiligheidsaantaltest (kolom 8)	Ten opzettelijke 3: type-toets en (kolom 9)
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	6	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	4	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	20	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	
General Toxicology	1	26	3		70	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	1	10	2		70	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	1	23	3		70	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	1	33	2		70	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	1	6	2		70	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for its analysis	
General Toxicology	1	61	2		70	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for its analysis	
General Toxicology	1	110	2		70	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for its analysis	
General Toxicology	1	10	2		70	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for its analysis	
General Toxicology	1	34	3		70	Micronucleus test in bone marrow cells with additional blood sampling for its analysis	
General Toxicology	1	84	2		72	bone marrow chromosome aberration test with additional blood sampling for its analysis	
General Toxicology	1	40	2		70	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	1	102	2		77	Repeated dose study 60 days	
General Toxicology	2	0	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	0	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	12	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	0	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	1	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	0	3		72	Acute systemic toxicity study	

Titel Bijlage	Diersoort	Aantal	Organen	Projectnummer studie	Tenuegruppings 1: wet vervald toe onderzocht (kolom 5)	Tenuegruppings 2: type test of veiligheidsaanpak (kolom 6)	Tenuegruppings 3: type/soort stof (kolom 9)
General Toxicology	2	10	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	13	4		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	4		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	10	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	12	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	12	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	9	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	7	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	2	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	1	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	1	3		72	Acute systemic toxicity study	



Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerie	Projectnummer studie	Terngkoppeling 1: wet vervat tox onderzoek (kolom 5)	Terngkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning	Terngkoppeling 3: type/soort stof (kolom 6)
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	1	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	12	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	9	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	4		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	34	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	36	3		72	Acute systemic toxicity study	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongelof	Projectnummer studie	Trouwspiegeling 1: wet verantw. voor onderzoek (coloma 5)	Trouwspiegeling volgens de voorschriften in de vergoeding 2: typefout voor (coloma 6)	Trouwspiegeling 3: typefout voor (coloma 6)
General Toxicology	2	10	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	2	4		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	9	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	4		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	1	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	3	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	8	2		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	1	3		72	Acute systemic toxicity study	
General Toxicology	2	12	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	3	2		76	Repeated dose study >1-28 days	

TNAI Bridge Disposition	Division	Aerial	Congruite	Project/number status	Tengrappling volgens de voorschriften in de voorschriften		
					Tengrappling 1: wet niet of onvoldoende (toetsen op)	Tengrappling 3-type test stud (toetsen op)	
General Toxicology	2	3	3		76	Repeated dose study 2 x 28 days	
General Toxicology	2	80	3		76	Repeated dose study 2 x 28 days	
General Toxicology	2	12	2		86	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin	
General Toxicology	2	88	3		86	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin	
General Toxicology	2	62	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	2	23	3		76	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	2	33	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	2	13	2		76	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	2	30	3		76	Micronucleus test in bone marrow cells	
General Toxicology	2	78	2		76	The alkaline in vivo comet assay in <i>Herbivord/Idieryst/stomach/buondenun/hung/bone marrow</i>	
General Toxicology	2	19	3		76	The alkaline in vivo comet assay in <i>Herbivord/Idieryst/stomach/buondenun/hung/bone marrow</i>	
General Toxicology	2	25	2		76	The alkaline in vivo comet assay in <i>Herbivord/Idieryst/stomach/buondenun/hung/bone marrow</i>	
General Toxicology	2	8	3		76	The alkaline in vivo comet assay in <i>Herbivord/Idieryst/stomach/buondenun/hung/bone marrow</i>	
General Toxicology	2	40	2		76	The alkaline in vivo comet assay in <i>Herbivord/Idieryst/stomach/buondenun/hung/bone marrow</i>	
General Toxicology	2	31	2		76	The alkaline in vivo comet assay in <i>Herbivord/Idieryst/stomach/buondenun/hung/bone marrow</i>	
General Toxicology	2	63	2		76	The alkaline in vivo comet assay in <i>Herbivord/Idieryst/stomach/buondenun/hung/bone marrow</i>	
General Toxicology	2	25	2		76	The alkaline in vivo comet assay in <i>Herbivord/Idieryst/stomach/buondenun/hung/bone marrow</i>	
General Toxicology	2	25	2		76	The alkaline in vivo comet assay in <i>Herbivord/Idieryst/stomach/buondenun/hung/bone marrow</i>	
General Toxicology	2	37	2		76	The alkaline in vivo comet assay in <i>Herbivord/Idieryst/stomach/buondenun/hung/bone marrow</i>	
General Toxicology	2	98	2		76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	
General Toxicology	2	81	2		76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	
General Toxicology	2	58	2		76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	
General Toxicology	2	36	2		76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	
General Toxicology	2	63	2		76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	
General Toxicology	2	15	3		76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	
General Toxicology	2	6	2		76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	
General Toxicology	2	30	2		76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	
General Toxicology	2	33	2		76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	
General Toxicology	2	7	3		76	A combined micronucleus and alkaline Comet test	
General Toxicology	2	41	3		76	Preparation of prostatic cytosol	
General Toxicology	2	440	3		76	Carcinogenicity study 18 months	



Titel Bijlage	Diersoort	Aantal	Ourgel	Projectnummer studie	Ternguppeling 1, wet verist lex onderzoek (kolom 5)	Ternguppeling 2, type lex of veiligheidsaanzetwerk	Ternguppeling 3, type/koort stud (kolom 6)
General Toxicology	2	88	2		79	Carcinogenicity study 18 months	
General Toxicology	2	110	2		72	Subacute single dose study <28 days	
General Toxicology	2	177	3		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	3	4		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	6	2		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	40	3		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	130	3		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	120	2		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	44	3		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	7	4		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	132	2		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	10	3		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	12	2		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	100	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	21	2		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	3	3		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	136	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	142	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	40	3		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	18	3		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	100	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	80	2		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	82	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	100	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	24	2		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	12	2		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	6	3		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	6	4		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	80	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	64	3		78	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	64	2		78	Repeated dose study > 1-28 days	

1010

1020

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongertes	Projectnummer studie	Terngoppeling 1: wet veredit tox onderzoek (kolom 5)	Terngoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning Terngoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek (kolom 6)	Terngoppeling 3: type/soort stof (kolom 8)
General Toxicology	2	1	2		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	78	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	87	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	6	4		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	6	3		78	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	40	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	80	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	10	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	96	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	40	4		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	134	3		78	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	36	4		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	20	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	24	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	45	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	100	3		78	Repeated dose 6-12 months	
General Toxicology	2	40	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	12	3		72	Dose Range Finding and Maximum tolerated dose study (DRF+MTD)	
General Toxicology	2	6	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	40	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	142	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	80	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	100	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	31	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	80	2		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	2	1	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	40	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	3	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	2	24	2		76	Repeated dose study >1-28 days	

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongelof	Projectnummer studie	Toetsopstelling 1: wet vereist toe onderzoek (tabel 5)	Toetsopstelling 2: type test of veiligheidsonderzoek (tabel 9)	Toetsopstelling 3: type test toe (tabel 9)
General Toxicology	2	3	2		76	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	18	2		76	Repeated dose study > 1-28 days	
General Toxicology	2	6	2		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	6	3		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	10	3		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	10	4		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	10	2		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	10	3		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	10	4		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	20	4		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	10	3		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	10	4		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	5	2		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	20	4		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	18	3		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	2	10	2		72	Acute inhalation toxicity study	
General Toxicology	4	6	2		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	10	2		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	20	3		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	2	2		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	15	2		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	16	3		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	4	2		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	30	2		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	4	2		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	30	2		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	4	2		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	30	2		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	4	2		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	30	2		74	Assessment of phototoxicity (Buehler design)	
General Toxicology	4	6	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)	

Titel Bijlage	Diagnostiek	Aantal	Onderdeel	Projectnummer studie	Ten opzichthouding 1: wet verzoek toe onderzocht (kolom 5)	Ten opzichthouding 2: type test of wetenschappelijke methode (kolom 9)
General Toxicology	4	15	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (Local Lymph Node Assay)
General Toxicology	4	3	4		86	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin
General Toxicology	4	3	4		86	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin
General Toxicology	4	32	4		86	Phototoxicity study to determine effects on eyes and skin
General Toxicology	4	8	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMIT)
General Toxicology	4	15	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMIT)
General Toxicology	4	4	3		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMIT)
General Toxicology	4	15	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMIT)
General Toxicology	4	3	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMIT)
General Toxicology	4	1	2		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMIT)
General Toxicology	4	15	4		74	Assessment of contact hypersensitivity (GPMIT)
General Toxicology	11	12	2		75	Acute systemic toxicity study
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	3		75	Acute eye irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	3		75	Acute eye irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	2		75	Acute eye irritation and corrosion study
General Toxicology	11	1	3		76	Acute eye irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study
General Toxicology	11	1	3		73	Primary skin irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study
General Toxicology	11	3	2		73	Primary skin irritation and corrosion study
General Toxicology	11	0	2		76	Repeated dose study > 1-28 days

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerie	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergoeding		
					Terugkoppeling 1: wet varetst tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 6)
General Toxicology	11	50	3	10.1.c	76	Repeated dose study >1-28 days	10.2.g
General Toxicology	21	36	2		78	Repeated dose 8-12 months	
General Toxicology	21	2	2		72	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	4	3		78	Repeated dose 8-12 months	
General Toxicology	21	40	2		78	Repeated dose 8-12 months	
General Toxicology	21	29	2		78	Repeated dose 8-12 months	
General Toxicology	21	3	4		78	Repeated dose 8-12 months	
General Toxicology	21	2	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	18	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	8	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	10	4		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	34	2		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	21	4	3		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	32	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	22	2		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	21	8	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	21	2	4		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	21	40	2		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	21	2	2		72	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	18	2		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	21	2	2		72	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	6	3		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	21	4	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	18	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	40	2		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	21	2	2		72	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	40	2		77	Repeated dose study 90 days	
General Toxicology	21	4	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	21	2	3		78	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	42	12	2		76	Repeated dose study >1-28 days	
General Toxicology	42	1	2		77	Repeated dose study 90 days	





Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal Diergen	Projectnummer studie	Toetsopstelling t-wet versie 1 tot eindeboek (kolom 5)	Toetsopstelling volgens de voorwaarden in de versieopstelling 2: type test of veiligheidsniveau (kolom 5)	Toetsopstelling 3: type/soort stof (kolom 5)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	381	2	81	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	72	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	70	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	10	2	70	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3	81	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4	70	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2	72	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	374	2	81	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	90	3	81	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	3	81	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	320	2	81	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	81	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	50	3	81	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	288	2	81	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	81	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	237	2	81	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3	81	Reproduction/developmental screening study in the rat according to OECD 421	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	404	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2	72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	3	70	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	4	70	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2	70	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	381	2	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2	72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	3	70	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	37	3	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	30	3	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	4	77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	



Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongeries	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergoeding		
					Terugkoppeling 1: wet reproductief onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type test of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 6)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4	10.1.0	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2.0
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	309	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	445	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	353	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	39	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	390	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	39	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	373	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	414	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	2		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	



Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongeries	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 6)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	41	3	10.1 c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	10.2 g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	452	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	367	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	20	2		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	223	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	473	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	20	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	50	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	50	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	418	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	360	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	412	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	



Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerie	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergoeding		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 6)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	372	2	101.c	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	102.g
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	39	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	37	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	4	4		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	388	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	449	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	42	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	4		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	352	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	30	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	10	4		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	4		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	436	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	39	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	30	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	2	4		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	

Thal Bilage Diapervez	Dierzon	Aantal	Organen	Projectnummer studie	Tengkoppling volgens de voorwaarde in de versamling		
					Tengkoppling 1: wet vervalst loz onderszak (kolom 5)	Tengkoppling 2: type loz of veiligheidsonderzoek	Tengkoppling 3: type/soort stof (kolom 5)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	477	2	1010	81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		72	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	30	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	0	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	0	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	407	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	3		78	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	8	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	377	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	3		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		77	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	40	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	3	2		70	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	9	3		78	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	7	2		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	4		76	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	6	2		70	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	73	2		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	7	3		81	Combined 28-day with reproduction/developmental screening study in the rat (OECD 422)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	70	3		76	Fertility study in the rat (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	70	3		81	Fertility study in the rat (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4		76	Fertility study in the rat (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	2	4		81	Fertility study in the rat (ICH)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	872	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		78	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	

Titel Bijlage Diaprezen	Persoon	Aantal	Organisatie	Projectnummer studie	Tenigkoopling 1: wet verzet (in onderzoek kolom 9)	Tenigkoopling 2: type test of veiligheidsonderzoek	Tenigkoopling 3: type/soort test (kolom 9)
Developmental and Reproductive Toxicology	2	180	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	110	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	180	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	180	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	482	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	838	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	89	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	80	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	832	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		78	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	100	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	405	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	315	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	30	3		77	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	30	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	128	2		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	15	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	2	36	3		81	Extended one-generation reproduction toxicity study (EOGRTS) in the rat (OECD 413)	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	5	3		76	Repeated dose study > 1,28 days	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4		76	Repeated dose study > 1,28 days	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	101	2		82	Prénatal developmental study in rabbits including dose range broder (DBR) in rabbits according to OECD 414 and KCH and preliminary study according to KCH	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	14	2		82	Prénatal developmental study in rabbits including dose range broder (DBR) in rabbits according to OECD 414 and KCH and preliminary study according to KCH	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	4	3		82	Prénatal developmental study in rabbits including dose range broder (DBR) in rabbits according to OECD 414 and KCH and preliminary study according to KCH	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	70	2		82	Prénatal developmental study in rabbits including dose range broder (DBR) in rabbits according to OECD 414 and KCH and preliminary study according to KCH	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	739	2		82	Prénatal developmental study in rabbits including dose range broder (DBR) in rabbits according to OECD 414 and KCH and preliminary study according to KCH	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	18	3		82	Prénatal developmental study in rabbits including dose range broder (DBR) in rabbits according to OECD 414 and KCH and preliminary study according to KCH	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	183	2		76	Prénatal developmental study in rabbits including dose range broder (DBR) in rabbits according to OECD 414 and KCH and preliminary study according to KCH	
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	3		76	Prénatal developmental study in rabbits including dose range broder (DBR) in rabbits according to OECD 414 and KCH and preliminary study according to KCH	





Thätigkeit	Dierzoen	Arzahl	Organis.	Projekctnummer	1. enggruppelung 1. wst verord. bes. ordnerzahl (kolom. 5)	2. enggruppelung 2. typverord. stud (kolom. 6)
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	187	2	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	24	3	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	200	2	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	32	3	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	182	2	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	18	3	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	108	2	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	15	3	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	771	2	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	3	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	1	4	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	3	3	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	3	2	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	3	3	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	3	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	7	3	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	2	4	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	6	2	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	9	3	7010	82	82
Developmental and Reproductive Toxicology	11	34	2	7010	84	84
Developmental and Reproductive Toxicology	11	30	3	7010	84	84
Developmental and Reproductive Toxicology	2	12	2	7010	84	84
Developmental and Reproductive Toxicology	2	12	2	7010	84	84
Developmental and Reproductive Toxicology	2	26	3	7010	84	84
Developmental and Reproductive Toxicology	2	36	3	7010	84	84
Developmental and Reproductive Toxicology	2	1	4	7010	84	84
Developmental and Reproductive Toxicology	2	9	3	7010	84	84
Developmental and Reproductive Toxicology	2	30	3	7010	84	84

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongepiekt	Projectnummer studie	Ten gunste van wetgever voor onderzoek (kolom 5)	Ten gunste van wetgever als voorschied in de wetgeving (kolom 6)	Ten gunste van wetgever voor onderzoek (kolom 7)
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	2	20	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	2	4	2				ADME study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	11	12	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	11	9	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	2	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	4	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	6	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	4	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	3	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	24	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	3	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	4	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	4	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	12	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	8	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	10	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	10	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	30	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	21	16	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	22	4	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	22	9	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	22	12	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	22	24	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	22	1	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	22	11	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	42	2	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	42	10	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	42	5	3				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	42	3	2				Pharmacokinetic study
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPPK (Drug)	42	3	3				Pharmacokinetic study
Ecotoxicology	81	14	2				Acute toxicity to fish (OECD 203)

Titel Bijlage	Dierproeven	Diersoort	Aantal	Organen	Projectnummer studie	Trouwopstelling 1, wet verstoort het onderzoek (kolom 5)	Trouwopstelling 2, type test of veiligheidsonderzoek (kolom 6)	Trouwopstelling 3, type test die (kolom 9)
	Ecotoxicology	81	11	2	10.1.0	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	1	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	7	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	0	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	27	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	0	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	0	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	3	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	32	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	0	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	10	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	3	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	0	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	81	0	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	28	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	14	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	12	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	0	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	21	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	3	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	21	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	0	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	34	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	3	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	8	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	12	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
	Ecotoxicology	80	42	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	

Tijel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerie	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 6)
Ecotoxicology	89	23	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	7	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	9	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	38	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	7	3	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	4	3	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	42	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	12	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	14	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	14	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	12	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	20	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	368	2	10.1.c	88	Fish early life stage test (OECD 210)	10.2.g
Ecotoxicology	89	173	3	10.1.c	88	Fish early life stage test (OECD 210)	10.2.g
Ecotoxicology	89	3	4	10.1.c	88	Fish early life stage test (OECD 210)	10.2.g
Ecotoxicology	89	111	2	10.1.c	91	Bioaccumulation test (OECD 305; water spiking)	10.2.g
Ecotoxicology	89	3	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	28	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	9	3	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	14	3	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	322	2	10.1.c	88	Fish early life stage test (OECD 210)	10.2.g
Ecotoxicology	89	56	3	10.1.c	88	Fish early life stage test (OECD 210)	10.2.g
Ecotoxicology	89	6	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	3	3	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	12	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	14	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	5	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	14	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	8	2	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	4	3	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g
Ecotoxicology	89	27	3	10.1.c	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10.2.g

Titel Bijlage	Diersoort	Aantal	Ourgel	Projectnummer studie	Terrugoppelling 1: wet verdit lex onderzoek (Kolom 5)	Terrugoppelling 2: type tax of veiligheidsniveau (Kolom 5)	Terrugoppelling 3: type/soort stof (Kolom 5)
Ecotoxicology	99	34	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	1	4		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	450	2		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	99	13	3		88	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	99	12	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	12	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	7	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	9	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	6	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	3	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	0	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	0	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	3	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	5	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	10	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	9	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	12	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	0	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	12	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	487	2		89	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	99	65	3		89	Fish early life stage test (OECD 210)	
Ecotoxicology	99	0	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	3	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	99	21	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	

10.1.0

1026

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerie	Projectnummer studie	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning		
					Terugkoppeling 1: wet vereist tox onderzoek (kolom 5)	Terugkoppeling 2: type tox of veiligheidsonderzoek	Terugkoppeling 3: type/soort stof (kolom 6)
Ecotoxicology	89	6	3	10-1-0	87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	10-2-0
Ecotoxicology	89	7	4		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	3	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	29	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	6	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	13	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	6	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	28	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	3	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	14	3		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	20	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	119	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	1	3		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	106	2		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	14	3		89	Fish short term reproduction (OECD 229; OPPTS 890.1350)	
Ecotoxicology	89	111	2		91	Bioaccumulation test (OECD 305; water spiking)	
Ecotoxicology	89	12	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	9	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	14	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	3	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	
Ecotoxicology	89	9	2		87	Acute toxicity to fish (OECD 203)	

KOLOM 1	
Bijzonderheid dier	Code
Dier anders dan B, C en D (gewo	1
Genetisch gemodificeerd dier (zo	2
Genetisch gemodificeerd met ong	3
Dier afkomstig uit de wilde fauna..	4
Dierproef in vrije veld behalve aap	5
NHP FO	6
NHP F1	7
NHP F2 of groter	8
NHP zichzelf in stand houdende k	9
KOLOM 2	
Diersoort	Code
Muizen	1
Ratten	2
Cavia's	4
Mongoolse gerbils	5
Syrische goudhamsters	6
Chinese dwerghamsters	7
Andere knaagdieren*	9
Konijnen	11
Honden	21
Katten	22
Fretten	23
Andere roofdieren*	29
Halfapen	31
Klauwaapjes	32
Rhesusapen	33
Java-apen	34
Meerkatten	35
Bavianen	36
Doodshoofdaapjes	37
Mensapen	38
Andere niet-menselijke primaten*	39
Paarden, ezels en kruisingen	41
Varkens	42
Geiten	43
Schapen	44
Runderen	45
Andere zoogdieren*	49
Huishoender	51
Andere vogels*	59
Reptielen*	69
Kikkers	71
Klauwkikkers	72
Andere amfibieën*	79
Andere vissen*	89
Koppotigen	91

KOLOM 3	
Herkomst dieren (geboorteplaats)	Code
Hergebruikt...(inclusief NHP)	1
Geregistreerd fok- of afleveringsb	2
Niet geregistreerd fok- of afleverin	3
In de rest van Europa (geen apen	4
Elders ter wereld geboren (geen a	5
In de EU (inclusief Nederland) bij	6
In rest van Europa geboren apen	7
In Azië geboren apen	8
In Amerika geboren apen	9
In Afrika geboren apen	10
Elders* ter wereld geboren apen	11
KOLOM 4	
Het aantal bij proeven betrokken dieren	Code
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
KOLOM 5	
Doel van de proef	code
Fundamenteel wetenschappelijk onderz	1
FW Kankeronderzoek	1
FW Circulatie en lymfoide organen	2
FW Zenuwstelsel	3
FW Ademhalingsstelsel	4
FW Maagdamkanaal incl lever	5
FW Musculoskelet	6
FW Afweersysteem	7
FW Urogenitaal systeem	8
FW Zintuigen	9
FW Endocrinologie en stofwisselr	10
FW Multisysteemonderzoek	11
FW Ethologie, diergedrag, dierbio	12
FW Anders*	13
Toegepast en omzettingsgericht onderz	
TO Kanker mens	20
TO Infectieziekten mens	21
TO Cardiovasculaire aand. mens	22
TO Aandoeningen van het CZS n	23
TO Ademhalingsziekten mens	24
TO Gastro-intes inale aand. mens	25
TO Spier- en skeletaand. mens	26
TO Afweerziekten mens	27
TO Urogenitale/reprod.-aand. me	28
TO Zintuigaandoeningen mens	29
TO Stofwisselingsstoornissen me	30
TO Andere aandoeningen mens	31
TO Dierziekten en -aandoeninge	32
TO Dierenwelzijn	33
TO Diagnostiek	34
TO Plantenziekten	35
TO Niet-voorgescreven (eco)tox	36

KOLOM 6	
Doel van de proef	code
Bescherming van het milieu	40
Bescherming van diersoorten	41
Onderwijs	42
Forensisch onderzoek	43
Fok met ongerief, niet gebruikt in d.p.	44
Gereguleerde productie	
WW/RP Bloedproducten	50
WW/RP Monoclonalen	51
WW/RP Overig*	59
Kwaliteitscontrole	
WW/QC Batch Safety Testing	60
WW/QC Pyrogeniteitstesten	61
WW/QC Batch Potency Testing	62
WW/QC Andere QC*	69
Krachtens wetgeving vereiste tox	
WW/Tox Acuut subacuut LD50 LC50	70
WW/Tox Acuut en subacuut, le hale methoden	71
WW/Tox Acuut en subacuut, niet-letthaal	72
WW/Tox Huidirritatie	73
WW/Tox Huidsensitatie	74
WW/Tox Oogirritatie/corrosie	75
WW/Tox Repeated dose tot 28 dagen	76
WW/Tox Repeated dose 29 tot 90 dagen	77
WW/Tox Repeated dose >90 dagen	78
WW/Tox Carcinogeniciteit	79
WW/Tox Genotoxiciteit	80
WW/Tox Reproductie-toxiciteit	81
WW/Tox Ontwikkelingstoxiciteit	82
WW/Tox Neurotoxiciteit	83
WW/Tox Kinetiek	84
WW/Tox Farmacodynamiek	85
WW/Tox Fototoxiciteit	86
WW/Tox/Eco Acute toxiciteit	87
WW/Tox/Eco Chronische toxiciteit	88
WW/Tox/Eco Reproduc ietoxiciteit	89
WW/Tox/Eco Endocriene activiteit	90
WW/Tox/Eco Bioaccumulatie	91
WW/Tox/Eco Anders*	92
WW/Tox Safety test voeding en diervoeding	93
WW/Tox Doeldier veiligheid	94
WW/Tox Overig*	95
WW/overig/werkzaamheid en tolerantie	99
KOLOM 7	
Wettelijke bepalingen	Code
Geen wettelijke bepaling	1
Wetgeving ter handhaving van EL	2
Wetgeving alleen nationale voors	3
Wetgeving alleen ter handhaving	4
KOLOM 8	
Toxiciteitonderzoek en ander wett code	code
Geen Tox/WW onderzoek	1
Tox/WW Geneesmiddelen voor de	2
Tox/WW Diergeneesmiddelen en r	3
Tox/WW Medische hulpmiddelen	4
Tox/WW Industriële chemicaliën	5
Tox/WW Plantenbeschermende pr	6
Tox/WW Biociden	7
Tox/WW Voeding incl. Contactmat	8
Tox/WW Diervoeding	9
Tox/WW Cosmetica	10
Tox/WW Anders*	11
KOLOM 9	
Bijzondere technieken	Code
Geen van onderstaande technieken	1
Het doden van het dier zonder voi	2
Technieken voor vervaardigen ge	3
KOLOM 10	
Anesthesie	Code
Is niet toegepast/geen aanleiding	1
Is niet toegepast/onverenigbaar p	2
Is wel toegepast	3
KOLOM 11	
Pijnbestrijding	Code
Is niet toegepast/geen aanleiding	1
Is niet toegepast/onverenigbaar p	2
Is wel toegepast	3
KOLOM 12	
Mate van ongerief	Code
Terminaal onder volledige anesth	1
Licht	2
Ma ig	3
Ernstig	4
Ernstig overstijgend	5
KOLOM 13	
Toestand van het dier na beëindig Code	Code
Het dier is gestorven/gedood tijde	1
Het dier is na beëindiging van de	2

KOLOM 14	
Onderzoeksplan/Protocol	Code
KOLOM 15	
Specificatie andere diersoort	
KOLOM 16	
Specificatie andere geboorteplaats apen	Code
KOLOM 17	
Specificatie ander Tox-onderzoek	