

tissus ou des organes, cette durée étant généralement de quatorze jours, mais non inférieure à sept jours, sans toutefois exposer les animaux à des souffrances prolongées. Les animaux qui meurent au cours de la période d'observation doivent être soumis à une autopsie, ainsi que tous les animaux survivants à la fin de la période d'observation. Un examen histopathologique doit être envisagé pour tous les organes révélant des modifications macroscopiques à l'autopsie. Un maximum d'informations doit être obtenu à partir des animaux utilisés dans l'étude. Les essais de toxicité par administration unique doivent être effectués de telle manière que les signes de toxicité aiguë soient mis en évidence et que les conditions de la mort soient déterminées dans une mesure aussi large que possible. Une évaluation quantitative de la dose létale approximative doit être effectuée chez les espèces appropriées et des informations sur le rapport dose - effet doivent être obtenues; toutefois, une grande précision n'est pas exigée.»

**Art. 2.** Le présent arrêté entre en vigueur le jour de sa publication au *Moniteur belge*.

**Art. 3.** Notre Ministre des Affaires sociales et Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique sont chargés de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 6 juillet 1987.

**BAUDOUIN**

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales,  
J.-L. DEHAENE

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique,  
W. DEMEESTER-DE MEYER

organen aan het licht komt; doorgaans zal dat een periode van veertien dagen zijn, maar zij mag niet minder dan zeven dagen bedragen, zonder de dieren evenwel aan een langdurig lijden bloot te stellen. Dieren die gedurende de observatieperiode sterven, dienen aan autopsie te worden onderworpen, evenals alle dieren die tot het eind van de observatieperiode in leven blijven. Wanneer een orgaan bij de autopsie macroscopische veranderingen vertoont moet het verrichten van histopathologisch onderzoek worden overwogen. Uit de bij het onderzoek betrokken dieren dient zoveel mogelijk informatie te worden verkregen. De proeven met betrekking tot de toxiciteit bij eenmalige toediening dienen zo te worden uitgevoerd dat verschijnselen van acute toxiciteit aan het licht komen en de wijze van sterven zoveel mogelijk wordt vastgesteld. Bij geschikte soorten moet een kwantitatieve evaluatie van de approximatieve letale dosis worden verricht en gegevens betreffende het verband tussen dosis en uitwerking worden verkregen, hoewel een hoog niveau van nauwkeurigheid niet is vereist.»

**Art. 2.** Dit besluit treedt in werking de dag waarop het in het *Belgisch Staatsblad* wordt bekendgemaakt.

**Art. 3.** Onze Minister van Sociale Zaken en Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid zijn belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 6 juli 1987.

**BOUDEWIJN**

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken,  
J.-L. DEHAENE

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid,  
W. DEMEESTER-DE MEYER

F. 87 — 1300

**6 JUILLET 1987.** — Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain

BAUDOUIN, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment l'article 6, modifié par la loi du 21 juin 1983;

Vu l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, notamment l'article 2, modifié par l'arrêté royal du 3 juillet 1984;

Vu l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain;

Vu la directive 75/318/CEE du 20 mars 1975 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques, modifiée par les directives 83/570/CEE du 26 octobre 1983 et 87/19/CEE du 22 décembre 1986;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1er, modifié par la loi du 9 août 1980;

Vu l'urgence;

Considérant que la directive 87/19/CEE du 22 décembre 1986 doit être transposée dans le droit national des Etats Membres avant le 1er juillet 1987;

Sur la proposition de Notre Ministre des Affaires sociales et de Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique,

Nous avons arrêté et arrêtons :

**Article 1er.** § 1. A l'annexe 1 de l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain « Essais physico-chimiques, biolo-

N. 87 — 1300

**6 JULI 1987.** — Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik

BOUDEWIJN, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groot.

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 6, gewijzigd bij de wet van 21 juni 1983;

Gelet op het koninklijk besluit van 3 juli 1969 betreffende de registratie van geneesmiddelen, inzonderheid op artikel 2, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 3 juli 1984;

Gelet op het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik;

Gelet op de richtlijn 75/318/EEG van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lid-staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten, gewijzigd bij de richtlijnen 83/570/EEG van 26 oktober 1983 en 87/19/EEG van 22 december 1986;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid artikel 3, § 1, gewijzigd bij de wet van 9 augustus 1980;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat de richtlijn 87/19/EEG van 22 december 1986 vóór 1 juli 1987 in het nationaal recht van de Lid-Staten dient te worden omgezet;

Op de voordracht van Onze Minister van Sociale Zaken en Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

**Artikel 1.** § 1. In de bijlage 1 van het koninklijk besluit van 16 september 1985 betreffende de normen en voorschriften van toepassing op proeven inzake geneesmiddelen voor menselijk

giques ou microbiologiques des médicaments » sont apportées les modifications suivantes :

1° le point A est complété par la disposition suivante :

« 4. Le choix de la composition, des constituants et du récipient doit être expliqué et justifié par des données scientifiques relatives au développement galénique.

Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués. »

2° le point B est complété par la disposition suivante :

« — des études expérimentales de validation du procédé de fabrication lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit. »

3° le point C, 2, b) est remplacé par la disposition suivante :

« b) la description de la substance, conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la Pharmacopée européenne, est accompagnée de toutes justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire s'il y a lieu; celle-ci doit être accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse. En ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser un produit constant quant à sa composition et à ses effets; »

§ 2. A l'annexe 2 « Essais toxicologiques et pharmacologiques » sont apportées les modifications suivantes :

1° l'alinéa suivant est inséré après le titre de l'annexe :

« Les essais de sécurité doivent être exécutés en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire spécifiés à l'annexe 2 de la décision du Conseil de l'Organisation de coopération et de développement économique du 12 mai 1981 relative à l'acceptation mutuelle des données à l'évaluation des produits chimiques. »

2° dans le chapitre 1er, le point B, 1 est remplacé par la disposition suivante :

« 1. Toxicité par administration unique.

Un essai de toxicité aiguë implique une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique de la substance ou des substances actives contenues dans le médicament dans les proportions et l'état physico-chimique dans lesquels elles sont présentes dans le produit lui-même.

L'essai de toxicité aiguë doit être effectué sur deux ou plusieurs espèces de mammifères de souche connue, sauf lorsque l'utilisation d'une seule espèce peut être justifiée. Normalement, au moins deux voies d'administration doivent être utilisées, l'une identique ou similaire à celle prévue pour l'usage chez l'homme et l'autre garantissant l'absorption systémique de la substance.

Cette étude doit porter sur les signes observés, notamment les phénomènes locaux. La durée d'observation des animaux expérimentaux est déterminée par l'expérimentateur comme étant suffisante pour mettre en évidence des détériorations ou la guérison des tissus ou des organes, cette durée étant généralement de quatorze jours, mais non inférieure à sept jours, sans toutefois exposer les animaux à des souffrances prolongées. Les animaux qui meurent au cours de la période d'observation doivent être soumis à une autopsie, ainsi que tous les animaux survivants à la fin de la période d'observation. Un examen histopathologique doit être envisagé pour tous les organes révélant des modifications macroscopiques à l'autopsie. Un maximum d'informations doit être obtenu à partir des animaux utilisés dans l'étude. Les essais de toxicité par administration unique doivent être effectués de telle manière que les signes de toxicité aiguë soient mis en évidence et que les conditions de la mort soient déterminées dans une mesure aussi large que possible. Une évaluation quantitative de la dose létale approximative doit être effectuée chez les espèces appropriées et des informations sur le rapport dose-effet doivent être obtenues; toutefois, une grande précision n'est pas exigée.

Ces études peuvent donner une indication des effets probables d'un surdosage aigu chez l'homme et peuvent être utiles pour la conception des études de toxicité par administration répétée chez les espèces animales appropriées.

Dans le cas d'une association de substances actives, l'étude doit être effectuée de manière à vérifier s'il y a ou non augmentation de la toxicité ou apparition d'effets toxiques nouveaux. »

Art. 2. Le présent arrêté entre en vigueur le jour de sa publication au *Moniteur belge*.

gebruik « Fysisch-chemische, biologische of microbiologische proeven op geneesmiddelen » worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1° het punt A wordt aangevuld met de volgende bepaling :

« 4. Op de keuze van samenstelling, bestanddelen en verpakking dient een toelichting te worden verstrekt, die steunt op gegevens uit farmaceutisch onderzoek.

Een overdosering bij de fabricage moet worden vermeld en gerechtvaardigd. »

2° het punt B wordt aangevuld met de volgende bepaling :

« — experimentele studies die, indien een niet-standaard fabricagemethode is toegepast of indien dit essentieel is voor het produkt, de juistheid van het fabricageproces aantonen. »

3° het punt C, 2, b) wordt vervangen door de volgende bepaling :

« b) de beschrijving van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als een monografie uit de Europese farmacopee, dient te zijn vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name, indien nodig, betreffende de moleculaire structuur; deze bewijsstukken dienen een passende beschrijving van de wijze van synthetische vervaardiging te bevatten. Bij produkten die slechts door hun bereidingswijze kunnen worden gedefinieerd moet deze voldoende nauwkeurig worden beschreven om een in samenstelling en werking constant produkt te kunnen karakteriseren; »

§ 2. In de bijlage 2 « Toxicologische en farmacologische proeven » worden de volgende wijzigingen aangebracht :

1° na de titel wordt de hiervolgende alinea ingelast :

« De proeven inzake veiligheid dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van goede laboratoriumpraktijken omschreven in bijlage 2 van het besluit van de Raad voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling van 12 mei 1981 inzake de wederzijdse erkenning van gegevens voor de evaluatie van chemische produkten. »

2° In het hoofdstuk 1, wordt het punt B, 1 vervangen door de volgende bepaling :

« 1. Toxiciteit bij eenmalige toediening.

Onder acute toxiciteitsproef wordt verstaan de kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van de werkzame stof(fen) van het geneesmiddel in de mengverhouding en de fysisch-chemische toestand waarin zij in het produkt aanwezig zijn.

De acute toxiciteitsproef moet op twee of meer soorten zoogdieren van een bepaalde stam worden uitgevoerd, behalve wanneer het gebruik van één enkele soort gerechtvaardigd is. Normaliter dient het produkt langs ten minste twee wegen te worden toegediend: de ene dient gelijk of gelijkwaardig te zijn aan die welke voor menselijk gebruik wordt aanbevolen, terwijl de andere zekerheid moet geven dat het produkt wordt geresorbeerd.

Deze studie moet betrekking hebben op waargenomen verschijnselen met name de lokale verschijnselen. De periode van observatie van de proefdieren moet door de deskundige zodanig worden bepaald, dat de schade aan of het herstel van weefsels of organen aan het licht komt, doorgaans zal dat een periode van veertien dagen zijn, maar zij mag niet minder dan zeven dagen bedragen, zonder de dieren evenwel aan een langdurig lijden bloot te stellen. Dieren die gedurende de observatieperiode sterven, dienen aan autopsie te worden onderworpen, evenals alle dieren die tot het eind van de observatieperiode in leven blijven. Wanneer een orgaan bij de autopsie macroscopische veranderingen vertoont moet het verrichten van histopathologisch onderzoek worden overwogen. Uit de bij het onderzoek betrokken dieren dient zoveel mogelijk informatie te worden verkregen. De proeven met betrekking tot de toxiciteit bij eenmalige toediening dienen zo te worden uitgevoerd dat verschijnselen van acute toxiciteit aan het licht komen en de wijze van sterven zoveel mogelijk wordt vastgesteld. Bij geschikte soorten moet een kwantitatieve evaluatie van de approximatieve letale dosis worden verricht en gegevens betreffende het verband tussen dosis en uitwerking worden verkregen, hoewel een hoog niveau van nauwkeurigheid niet is vereist.

Deze studies kunnen een aanwijzing geven omtrent de vermoedelijke effecten van acute overdosering bij de mens en kunnen nuttig zijn voor de opzet van dosis-toxiciteitsstudies waarbij herhaalde toediening is vereist bij de betrokken diersoorten.

In geval van combinatie van werkzame bestanddelen moet worden nagegaan of de toxiciteit al dan niet is toegenomen dan wel of er zich nieuwe toxische effecten voordoen. »

Art. 2. Dit besluit treedt in werking de dag waarop het in het *Belgisch Staatsblad* wordt bekendgemaakt.

**Art. 3.** Notre Ministre des Affaires sociales et Notre Secrétaire d'Etat à la Santé publique sont chargés de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 6 juillet 1987.

**BAUDOUIN**

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales,  
**J.-L. DEHAENE**

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique,  
**W. DEMEESTER-DE MEYER.**

**Art. 3.** Onze Minister van Sociale Zaken en Onze Staatssecretaris voor Volksgezondheid zijn belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 6 juli 1987.

**BOUDEWIJN**

Van Koningswege :

De Minister voor Sociale Zaken,  
**J.-L. DEHAENE**

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid,  
**W. DEMEESTER-DE MEYER**

F. 86 — 1301 (87 — 1185)

**11 JUIN 1987.** — Arrêté royal concernant certaines substances toxiques pouvant être utilisées pour la synthèse de substances stupéfiantes ou psychotropes. — Erratum

*Moniteur belge* n° 127 du 4 juillet 1987, p. 10423, dans le titre, il y a lieu de lire le dernier mot comme ci-dessus au lieu de « psychotrope ».

N. 86 — 1301 (87 — 1185)

**11 JUNI 1987.** — Koninklijk besluit betreffende bepaalde toxische stoffen die kunnen worden gebruikt voor de synthese van verdovende middelen of psychotrope stoffen. — Erratum

*Belgisch Staatsblad* nr. 127 van 4 juli 1987, bl. 10423, Franse tekst, in de titel dient het laatste woord gelezen te worden als volgt : « psychotropes », in plaats van « psychotrope ».

#### MINISTERE DE L'AGRICULTURE

F. 87 — 1302

**14 JUILLET 1987**

**Arrêté royal portant des mesures de gestion des quotas nationaux de cabillaud et de sole de 1987**

BAUDOUIN, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 12 avril 1957 autorisant le Roi à prescrire des mesures en vue de la conservation des ressources biologiques de la mer, modifiée par les lois des 23 février 1971 et 18 juillet 1973;

Vu la loi du 28 mars 1975 relative au commerce des produits de l'agriculture, de l'horticulture et de la pêche maritime;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1<sup>er</sup>, modifié par la loi du 9 août 1980;

Vu l'urgence;

Considérant qu'à la suite des quotas moins élevés de 1987, il y a lieu de prendre sans retard, des mesures de conservation afin de ne pas dépasser les quantités autorisées par la C.E.E.;

Sur la proposition de Notre Ministre des Relations extérieures et de Notre Secrétaire d'Etat à l'Agriculture,

Nous avons arrêté et arrêtons :

**Article 1<sup>er</sup>.** Pour l'application du présent arrêté, on entend par :

**1. zones c.i.e.m. :** les zones et secteurs déterminés dans la communication de la Commission C.E. dans le journal officiel des Communautés européennes des 24 décembre 1985 et 31 décembre 1985;

**2. rectangles statistiques c.i.e.m. :** les rectangles statistiques du c.i.e.m. qui sont indiqués sur les cartes en couverture du livre de bord comme indiqué au règlement (C.E.E.) n° 2807/83 de la Commission du 22 septembre 1983 définissant les modalités particulières de l'enregistrement des informations relatives aux captures de poisson par les Etats membres. Il s'agit de zones délimitées par des latitudes et des longitudes correspondant à des chiffres entiers de degrés ou chiffres entiers de degrés plus 30' pour les latitudes et des chiffres entiers de degrés pour les longitudes.

**3. bateaux de pêches pratiquant traditionnellement la pêche de la langoustine :** les bateaux qui sont repris dans la « Liste officielle des navires de pêche belges » sous les numéros B.181, Z.41, Z.123, Z.134, Z.141, Z.198, Z.243, Z.307, Z.510, Z.569, Z.573, Z.582 et O.306.

**Art. 2.** L'apport de cabillaud d'une longueur de moins de 45 cm est interdit.

#### MINISTERIE VAN LANDBOUW

N. 87 — 1302

**14 JULI 1987**

**Koninklijk besluit houdende maatregelen tot beheer van de nationale kabeljauw- en tongquota 1987**

BOUDEWIJN, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

Gelet op de wet van 12 april 1957 waarbij de Koning ertoe gemachtigd wordt maatregelen voor te schrijven ter bescherming van de biologische hulpbronnen van de zee, gewijzigd bij de wetten van 23 februari 1971 en 18 juli 1973;

Gelet op de wet van 28 maart 1975 betreffende de handel in landbouw-, tuinbouw- en zeevisserijproducten;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördoneerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, gewijzigd bij de wet van 9 augustus 1980;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat ingevolge de lagere quota 1987, zonder verwijf behoudsmaatregelen dienen te worden getroffen, ten einde de door de E.E.G. toegestane vangsten niet te overschrijden;

Op de voordracht van Onze Minister van Buitenlandse Betrekkingen en Onze Staatssecretaris voor Landbouw,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

**Artikel 1.** Voor de toepassing van dit besluit wordt verstaan onder :

**1. i.c.e.s.-gebieden :** de in de mededeling van de E.G.-Commissie in het Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen van 24 december 1985 en 31 december 1985 bepaalde gebieden en sectoren.

**2. i.c.e.s.-statistische vakken :** de i.c.e.s.-vakken op de kaarten die op de omslag van het logboek zijn afgedrukt zoals aangegeven in verordening (E.E.G.) nr. 2807/83 van de Commissie van 22 september 1983 houdende uitvoeringsbepalingen inzake de registratie van gegevens over de visvangst van de Lidstaten. De vakken hebben als grens een breedtecirkel op een geheel aantal graden of een geheel aantal graden plus 30' en een lengtecirkel op een geheel aantal graden.

**3. vissersvaartuigen die traditioneel de visserij op langoestine beoefenen :** de vaartuigen die in de « Officiële lijst der Belgische vissersvaartuigen » opgenomen zijn onder de nummers B.181, Z.41, Z.123, Z.134, Z.141, Z.198, Z.243, Z.307, Z.510, Z.569, Z.573, Z.582 en O.306.

**Art. 2.** De aanvoer van kabeljauw met een lengte van minder dan 45 cm is verboden.