

Älvsjö 2011-11-25

Kemikalieinspektionen
Att: Per Bergman
271 13 Sundbyberg

Yttrande om EU:s kemikalieregler

Tack för möjligheten att lämna synpunkter på remissen om på EU:s kemikalieregler.

Informationen i detta yttrande kompletterar den information vi lämnade i en skrivelse till Kemikalieinspektionens generaldirektör Nina Cromnier den 15 november i år. Skrivelsen bifogas.

Forska Utan Djurförsök är en fristående forskningsstiftelse som delar ut forskningsanslag till projekt som syftar till att ersätta djurförsök. Detta har vi gjort sedan 1970 och vi var därmed bland de första i världen att målmedvetet stödja forskning i syfte att se till att djurförsök ska kunna ersättas. Förutom forskningsfinansiering arbetar vi även med information om alternativ till djurförsök och politisk påverkan. Vi deltar i internationella konferenser och har ett stort internationellt nätverk av experter på alternativ till djurförsök.

Inledning

Forska Utan Djurförsök väljer att främst lämna övergripande, generella synpunkter, snarare än att kommentera enskilda regelverk var för sig.

Forska Utan Djurförsök anser att det är ett stort problem, inte bara ur etiskt perspektiv, att riskbedömningen av kemikalier i första hand baseras på djurförsök. Djurtester är dyra och några av testerna tar flera år att genomföra. Beräkningar har gjorts som visar att det skulle ta flera decennier att utföra de tester som krävs i REACH, för berörda kemikalier. Testkapacitet i hela världen räcker helt enkelt inte till för att få fram data för grundläggande riskvärdering ens av de kemikalier som omfattas av registreringskraven i REACH inom en rimlig tid.

Att utöka testkraven för lågvolymerkemikalier till en sådan nivå att det ger ett bra underlag för riskbedömning och för att få underlag till beräkningar av kombinationseffekter, bedöms av de flesta som omöjligt. Djurtesterna är dessutom inte designade för att ge underlag för beräkningar av samverkans effekter. För detta behövs, enligt flera experter, fler dosgupper och även tester i betydligt lägre volymer än idag för att få mer ändamålsenliga ”departure”-värden och dosresponskurvor än de som finns tillgängliga idag. Det är också viktigt att få fram ”mode-of-action” för de negativa effekterna och att kunna skilja på negativa (engelskans ”adverse”) effekter och andra effekter, t.ex. när kroppen anpassar sig (”adaptive effects”).

En annan aspekt är den växande insikten om att djurförsök inte är tillräckligt bra på att förutsäga de risker som kemikalierna kan medföra för människors hälsa. Små skillnader i t ex kinetik, metabolism, hormonsystem, receptorer, organfysiologi mm kan leda till stora skillnader i respons mellan olika arter efter exponering av kemikalier.

Det finns en uppenbar risk för övertro på djurtestresultaten, d.v.s. att man tror att man vet mer om riskerna med än kemikalie än man verkligen gör, baserat på djurförsöken.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att det är tveksamt om djurtester, särskilt i de fall det bara finns begränsad data, räcker för att göra rimliga bedömningar om vilka kemikalier som bör fasas ut och vilka kemikalier som i så fall skulle vara bättre att ersätta dem med. För att få tillräckligt kunskap om kemikalier och kombinationer av kemikalier, behövs snabbare, billigare och mer relevanta testmetoder än dagens djurtester.

Ytterligare ett problem med djurtester är de är så tidskrävande att de inte kan användas vid larm och katastrofsituationer för att få en snabb bild av risker och underlag för agerande. Ett exempel är den stora oljespillskatastrofen vid Gulfkusten utanför USA våren 2010. Mängden olja som hotade känsliga områden tvingade myndigheterna att snabbt fatta beslut bl.a. om vilka kemikalier som skulle användas vid oljebekämpningen. Det fanns flera kemikalier tillgängliga för att bryta ner oljan, men det fanns inte toxikologiska data för att bedöma vilken av kemikalierna som innebar minst hälsorisk. Amerikanska miljömyndigheten valde att använda testmetoderna i sitt ToxCast projekt (automatiserade, robotstyrda tester på en mängd in vitro-system) och fick fram data bl.a. om hormonstörande egenskaper på bara 2-3 veckor. Valet av kemikalier baserades helt på dessa tester. (Läs mer om testerna av kemikalier för oljesanering här:

www.epa.gov/ncct/download_files/factsheets/Technical%20Fact%20Sheet%20EST%20paper%20In%20Vitro%20Tests%208%20Oil%20Dispersants%207-6-2010.pdf)

Forska Utan Djurförsök anser att det behövs långsiktiga strategier och forskningsinsatser för att säkerställa testmetoder som kan bidra till en giftfri miljö.

Forska Utan Djurförsöks förslag till åtgärder för att förbättra alla EU:s regelverk på kemikalieområdet:

- 1) Ta fram långsiktiga strategier för bättre riskbedömning (snabbare, billigare och mer relevanta metoder) av ämnen och blandningar; strategiska satsningar behövs för att få fram och utvärdera nya testmetoder
- 2) Använd integrerade testmetoder
- 3) Tills djurförsöken kan ersättas: se till att de 3R:en tillämpas fullt ut. Ersätt djurförsök när det går, och minska antalet djur och lidandet i försöken.
- 4) Ta bort onödiga djurtestkrav
- 5) Involvera industrin ännu mer i arbetet att få fram djurfria testmetoder

För att uppnå målen behövs strategier, handlingsplaner, samordning för att effektivisera satsningarna, forskningsresurser och regelbundna utvärderingar av satsningarna. Arbetet bör ske internationellt, men med stark samordning både på EU-nivå och nationell nivå.

1. Ta fram långsiktiga strategier för bättre riskbedömning (snabbare, billigare och mer relevanta metoder) av ämnen och blandningar; strategiska satsningar behövs för att få fram och utvärdera nya testmetoder

Forska Utan Djurförsök anser att de svenska satsningar som gjorts för att utveckla alternativ till djurtester är för begränsade och långt ifrån tillräckliga. Vi efterlyser en samlad strategi för att utveckla, utvärdera och se till att nya testmetoder kommer i bruk. Denna strategi måste omfatta såväl svenska som internationella satsningar.

Det finns många duktiga forskare i Sverige och som i högre grad än idag skulle kunna bidra till att nya testmetoder. Sverige skulle kunna vara världsledande på området – med då måste forskarna få tillräckliga medel för att bedriva sin forskning och kunna delta i det internationella samarbetet.

Vid KemI:s konferens Giftfritt forum 2010 pratade professor Helen Håkansson, institutionen för miljömedicin, KI, om strukturer som saknas och behövs inom EU. Hon efterlyste t.ex. ett program motsvarande amerikanska National Toxicology Program (NTP) för att samordna arbetet, samt toxikologiska core-faciliteter, t.ex. databaser och biobanker. Vi stödjer dessa förslag.

Det behövs en strategi som är uppdaterad utifrån de framsteg som görs internationellt, nu när utvecklingen på området går så snabbt runt om i världen. Inte minst som ett resultat av EU:s förbud mot kosmetikatester på djur har forskningen för att utveckla nya, djurfria testmetoder formligen exploderat de senaste åren och gett mycket lovande resultat. I rapport efter rapport upprepas att de stora vetenskapliga landvinningarna som gjorts ger nya möjligheter både till bättre riskbedömning av kemikalier och för att förstå och behandla sjukdomar.

På uppdrag av miljömyndigheten EPA, publicerade amerikanska vetenskapsrådet 2007 en rapport med en vision och strategi för framtidens kemikalietester: "Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy". De föreslog ett paradigmskifte inom toxicitetstestning där de senaste vetenskapliga landvinningarna utnyttjas för att ersätta djurförsöksbaserade tester med en "predictive, mechanistic science".

Målet är en helt ny strategi där nya riskbedömningssystem ska utvecklas utifrån kunskap om biologiska "pathways" och mekanismerna bakom toxiska reaktioner. Basen är cellbaserade tester, kemiska analysmetoder, datorbaserade metoder och -omicsmetoder. Testerna sker storskaligt i automatiserade, robotiserade system. Förutom att de nya testerna förväntas bli mer prediktiva så ger det möjlighet att testa ämnena i betydligt fler dosintervaller, i mängder av olika in vitro-tester till en bråkdel av kostnaderna för djurtester.

Att identifiera biologiska "pathways" som är involverade i toxiska reaktioner bedöms av många forskare som lika banbrytande som kartläggningen av människans genom. Ett internationellt projekt uppbyggt som HUGO-projektet för att kartlägga "pathways" skulle kunna ge nya möjligheter att både förebygga skador från kemikalier och att förebygga och behandla sjukdomar. Eller som någon uttryckte det under 8th World Congress on Alternatives i Montreal i augusti år: "The Tox21 initiatives can also be referred to as the 21 Century Public Health Protection initiative"

Så här sammanfattar dr Bas J. Blaauboer (Doerenkamp-Zbinden Chair, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht University, Nederländerna) ”The new paradigm in toxicology”:

***Toxicity is determined by:
the critical concentration and time of exposure (dose metric)
to the critical compound (metabolite?)
at the critical site of action***

Centralt i detta nya sätt att tänka är alltså att känna till exponering, data från relevanta dosnivåer och mode-of-action/toxic pathways/mekanismerna bakom den toxiska reaktionen.

Exponering och fysiologiskt baserade farmakokinetiska modeller (PBPK) har stor betydelse för att beräkna exponeringsnivå och säkerhetsmarginaler utifrån beräknad exponering.

I sammanhanget vill vi också påpeka att problemet med otillräckliga resurser för validering av nya testmetoder fortfarande inte har lösts. EU-kommissionen har, som ett led i att implementera det nya djurförsöksdirektivet, bitt medlemsländerna om hjälp att identifiera fler laboratorier som kan medverka vid validering av nya testmetoder. Förhoppningsvis innebär det att det kan komma att finnas flera aktörer på marknaden inom några år. Men finansiering av valideringsstudier är fortfarande ett problem.

Som underlag i arbetet med att ta fram strategier för framtidens riskbedömning av kemikalier rekommenderar vi följande publikationer där det redan finns strategier, handlingsplaner och rapporter från pågående projekt för att forska kring och utveckla framtidens kemikalietestmetoder:

Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy
(<http://htpconsortium.wordpress.com>)

Mer information och länkar om **Tox21-projekten** finns här:

www.forskautandjurforsok.se/forskarrummet/hitta-alternativ/tox21--framtidens-testmetoder.php

SEURAT, Safety Evaluation Ultimately Replacing Animal Testing, kan anses vara EU:s småskaliga version av Tox21. SEURAT-1 är första steget, ett kluster av projekt som har som mål att få fram testmetoder för upprepad dosering. Första rapporten (hösten 2011) rapporterar om framstegen och framtida strategier för att uppnå målen: www.seurat-1.eu/pages/library/seurat-1-annual-report.php

EU-projektet **AXLR8** har till uppgift att rapportera om pågående och avslutade EU-projekt för att få fram djurfria testmetoder, och att ta fram färdplaner för att snabbare uppnå målen. Senaste rapporten kom i november 2011 och innehåller detaljerad information om flera forskningsprojekt. Rekommenderas både för de strategiska färdplanerna och de detaljrika rapporterna om framsteg inom områden som t.ex. allergitester, reproduktionstoxicitet, genotox, levertox, nanotox, QSAR och andra in silico-modeller, toxicodynamik och biokinetik och olika stamcellsmodeller. AXLR8-rapporten finns här: www.axlr8.eu/

En lägesrapport från EU-kommissionen angående testmetoder som används för att riskbedöma kosmetikaingredienser finns här:

http://ec.europa.eu/dgs/jrc/index.cfm?id=1410&obj_id=13830&dt_code=NWS&lang=en

2. Använd integrerade testmetoder – REACH behöver anpassas till de nya metoderna för riskbedömning

Redan idag används en kombination av in vitro-, in silico-, in chemico- och -omicsmetoder för att begränsa och ibland helt ersätta djurförsök. Det syntes t.ex. i utvärderingen efter första deadline för registrering i REACH, där det visade sig att många metoder som ännu inte är godkända och införda i EU:s förordning om testmetoder används som ”weight-of-evidence”-vid registrering.

Den ”toolbox”(verktyslåda) av nya, djurfria allergitester som tagits fram inom ramen för EU-projektet Sens-it-iv, är ett bra exempel. I årets rapport från AXLR8 (se ovan) finns information om framstegen och problemen som återstår att lösa. Dessutom berättas om spin-off-projekt som skulle kunna ge ytterligare värdefull kunskap om forskningsmedel finns. Läs t.ex. om GARD, en genomikbaserad testmetod som utvecklats vid Lunds universitet (med stöd bl.a. från Forska Utan Djurförsök och Vetenskapsrådet) som med rätt fortsatt finansiering skulle kunna ge god kunskap om mekanismer bakom allergier och bidra till information om varierande mode-of-action vid allergiska reaktioner.

Verktygen i Sens-it-iv:s verktyslåda har redan används av företag för att göra riskbedömningar och vid registrering av kemikalier i REACH. Men registranterna har upptäckt att det inte är helt lätt att använda data genererade från nya testmetoder och integrerade testsystem. Det är betydligt lättare att registrera djurtestdata.

EU-projektet OSIRIS har som mål att utveckla integrerade teststrategier (ITS) för att minimera behovet av djurtester inom REACH. Projektet har främst fokuserat på hudallergi, upprepad dosering, mutagenicitet och carcinogenicitet, biokoncentration och akvatisk toxicitet. Framstegen presenteras på OSIRIS hemsida www.osiris.ufz.de

Forska Utan Djurförsök anser att regelverken bör ses över för att försäkra sig om att nya metoder lättare kan användas vid registrering av kemikalier och därmed begränsa djurförsöken till ett minimum.

3. Tills djurförsöken kan ersättas: se till att tillämpa de 3R:en tillämpas fullt ut. Ersätt djurförsök när det går, minska antalet djur och lidandet i försöken

Mer forskning och utvärderingar av företagens data behövs för att fastställa om det skulle gå att minska antalet djur per test ytterligare och för att minska lidande. Just nu pågår projekt för att undersöka möjligheterna att använda smärtlindring vid ögonirritationstester på kaniner. Det handlar om djurtester som pågått sedan 1940-talet, och först nu är man alltså på väg att hitta möjligheter att använda smärtlindring som inte påverkar testresultaten. Enligt vår mening bör ögonirritationstester på djur kunna ersättas med djurfria testmetoder, men exemplet visar att man hittills inte gjort tillräckligt för att försöka minska lidandet hos försöksdjur i kemikalietester.

Under rubriken ”problem med nuvarande regelverk” nedan tar vi upp fler exempel på djurförsök som utförts trots att det finns djurfria alternativ.

Att använda djurförsök som sista ledet i en teststrategi som inleds med djurfria testmetoder kan också bidra till att färre djur används och att de djur som används utsätts för mindre lidande. Detta genom att tidigare tester kan ge ökad kunskap både om lämpliga koncentrationer och förväntade effekter på djuren. Dessa kunskaper bör användas till att välja tidigast möjliga endpoint för att avsluta testet.

Val av testmetod är viktigt för att minimera onödigt lidande. T.ex. bör allergitester på marsvin alltid ersättas med Reduced LLNA-test på möss, i den mån de nya allergitesterna ännu inte ger tillräcklig information för riskbedömning och klassificering.

När det gäller val av metod för akuta toxicitetstester finns tre olika tester godkända av OECD. OECD TG 420 ”Acute oral fixed dose” bör vara den metod som föreskrivs då djurtester krävs, såvida man inte kan visa att någon av de andra metoderna resulterar i färre djur (se t.ex. <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/116/2/382.full> för exempel). TG 420 har nämligen, till skillnad från OECD TG 423 och OECD TG 425 inte döden som endpoint. OECD TG 420 Acute oral fixed dose har beskrivits på följande sätt:

“The approach avoided using death of animals as an endpoint, and relied instead on the observation of clear signs of toxicity at one of a series of fixed dose levels. It is a principle of the method that in the main study only moderately toxic doses are used, and that administration of doses that are expected to be lethal should be avoided. Also, doses that are known to cause marked pain and distress, due to corrosive or severely irritant actions, need not be administered. Moribund animals, or animals obviously in pain or showing signs of severe and enduring distress shall be humanely killed, and are considered in the interpretation of the test results in the same way as animals that died on test.”

För att se till att djurförsök så långt som möjligt ersätts och/eller lidandet begränsas i djurförsök, är det viktigt att testkraven i regelverken inte är absoluta. De bör snarare beskrivas i allmänna råd, som snabbt kan uppdateras när ny kunskap och nya testmetoder finns tillgängliga. Det måste finnas flexibilitet i lagtexten så att inte djurtestkrav kvarstår efter att nya metoder för riskbedömning finns tillgängliga. Ett exempel är REACH där det för högvolykmkemikalier specifikt ställs krav på en två-generations reproduktionsstudie. Just nu ligger ett stort antal ansökningar om att få utföra två-generationsstudier hos ECHA för beslut. Det är osäkert hur man kan och får hantera situationen när det nu finns en OECD-godkänd utökad en-generationsstudie, EOGRTS, som kan bidra till en reduktion av djurförsöken från 2 400 till 1 600 djur per studie – och som enligt de flesta experter ger tillräckligt med underlag för registrering, riskbedömning och klassificering.

Det är också viktigt att det i lagtexten framgår att djurförsök ska ersättas när det finns validerade djurfria metoder. Sådan text finns i flera av regelverken om kemikalier men måste finnas i alla. Lagtexterna måste också vara flexibla när det gäller informationskraven så att de kan anpassas till de enskilda kemikaliernas egenskaper.

4. Ta bort onödiga djurtestkrav

På senare år har flera utvärderingsstudier påbörjats för att utvärdera om data från alla djurtester som utförts verkligen tillför nödvändig information. Studierna har främst riktat in sig på tester av läkemedel, men det finns lärdomar även för kemikalietester.

En studie samordnad av brittiska centret för 3R, NC3R's har visat att akuta toxicitetstester inte tillför nödvändig information om läkemedel (www.nc3rs.org.uk/downloaddoc.asp?id=559). En liknande genomgång har påbörjats för att identifiera varför LD50-tester görs och vilka metoder som väljs inom olika branscher. Se <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/116/2/382.full>

Två studier (Creton S et al. *Acute toxicity testing of chemicals: opportunities to avoid redundant testing and use alternative approaches. Crit. Rev. Toxicol.* 2010;40:50-83 och Seidle et al (2011): http://altweb.jhsph.edu/bin/a/x/altex_2011_2_095_102_Seidle1.pdf) har konstaterat att en andra administrationsväg vid akuta toxicitetstester endast i ett fåtal fall ger data som avviker från den riskbedömning/klassificering som kan ske efter orala studier, särskilt då den andra administrationsvägen är dermal. Forska Utan Djurförsök anser därför att man bör ta bort kraven på dermal administration som andra administrationsväg vid krav på akuta toxicitetsstudier och även se över behovet av inhalationsexponering som andra administrationsväg.

Forska Utan Djurförsök anser också att liknande utvärderingar även behöver göras av andra djurtester i syfte att identifiera djurtester som egentligen inte behövs.

5. Involvera industrin ännu mer i arbetet att få fram djurfria testmetoder

I de amerikanska Tox21-projekten samarbetar flera amerikanska myndigheter och industrin. Bl.a. har man via läkemedelsföretag fått tillgång till läkemedelskandidater som testats på människor med visat sig ha för stora biverkningar för att kunna bli läkemedel. Man har även fått tillgång till humandata från de tester som gjordes av dessa läkemedelskandidater. Detta är viktiga data för att kunna utvärdera och vidareutveckla in vitro- och in silico-testmetoder som ger kunskap om effekter på människor snarare än de djurarter som annars används i djurtester.

Erfarenheterna från Tox21-projekten har gjort flera företrädare för amerikanska myndigheter övertygade om att det inom industrin finns tillräckligt med data och erfarenheter om kemikalier för att fullt ut kunna utveckla och utvärdera nya testmetoder. Det gäller bara att få tillgång till kemikalierna och tillhörande data. Det gäller både kemikalier som finns på marknaden idag, kemikalier som dragits tillbaka p.g.a. negativa effekter och kemikalier som aldrig släppts på marknaden. Ett problem här är att den information man främst är intresserad av är sådan som visar på toxiska effekter på människa, vilket kan vara känslig information för företagen att lämna ut.

Det kan även finnas detaljerad kunskap om kemikalier som används som modellsubstanser och i forskning på universitet, som skulle kunna bidra till utveckling och utvärdering av nya testmetoder.

Det behövs strategier för att göra kemikalier och data om dessa kemikalier tillgängliga för arbetet med att utveckla nya testmetoder.

Både EU och Sverige har som mål att djurförsök ska ersättas!

I vår skrivelse till Nina Crommier den 15 november 2011 redogör vi för det stöd för att utveckla djurfria testmetoder som finns såväl i regeringen forskningsproposition från 2008 som i EU:s nya djurförsöksdirektiv från 2010.

Vi vill särskilt påpeka att den pågående utredningen om alternativ till djurförsök även har fått i uppdrag att se över hur olika myndigheter hanterar frågan. Ur **”Uppdrag, regeringsbeslut om alternativ till djurförsök”**:

En rad myndigheter såsom Kemikalieinspektionen, Läkemedelsverket, Livsmedelsverket, Fiskeriverket, Smittskyddsinstitutet, länsstyrelser, Naturvårdsverket och Statens veterinärmedicinska anstalt är genom sin verksamhet berörda av frågor om användning av försöksdjur och därmed även av frågor om alternativa metoder till djurförsök. Det är angeläget att även myndigheter som inte direkt ansvarar för försöksdjursfrågor i sin verksamhet beaktar regeringens målsättning att begränsa försöksdjursanvändningen och så långt möjligt främjar användning av alternativa metoder till djurförsök utan att skyddet för hälsa och miljö reduceras. Det är viktigt att den kunskap om djurförsök och alternativa metoder som finns på dessa myndigheter tas tillvara.

Det är angeläget att berörda myndigheter samarbetar, utbyter erfarenheter och då det är relevant samordnar sin verksamhet för att försöksdjursanvändningen ska begränsas så långt möjligt och alternativa metoder till djurförsök tas i bruk. Det bör säkerställas att myndigheternas resurser används effektivt.

Problem med nuvarande regelverk

Flera av regelverken om kemikalier innehåller formuleringar om att djurförsök endast bör användas som sista utväg och att djurförsök så långt som möjligt ska begränsas – vilket också krävs i EU:s djurförsöksdirektiv. Men generellt är kemikalielagstiftningen inte tillräckligt tydlig med hur det ska ske och kan vara motsägelsefull när de å ena sidan krävs djurförsök och å andra sidan anger att djurförsök ska undvikas. Både industrin och myndigheter behöver tydligare riktlinjer för vad som gäller.

Här är några råd om hur lagstiftningen bör formuleras:

- När djurtester krävs bör det endast vara som ett sista led i ett stegvis testförfarande (“tiered testing strategy”) för att försäkra sig om att alla möjligheter att använda djurfria metoder uttömts.
- Lagstiftningens djurtestkrav måste vara så flexibla att val av tester kan anpassas både till den verkliga exponeringen och de risker den kan medföra och till nya landvinningar när det gäller testmetoder och riskvärdering.
- All lagstiftning som kräver djurförsök ska uttryckligen kräva att djurförsöksdirektivets artikel 4 och 13 följs, d.v.s. att djurfria metoder används när möjligt och att antalet djur minimeras och lidandet minskas.

Det har rapporterats att vissa företag är tveksamma till att använda nya och djurfria metoder eftersom nu existerande metoder är bekväma och p.g.a. osäkerheten när det gäller acceptans av nya metoder. Det finns också rapporter om att företag av ekonomiska skäl valt tvågenerationsstudier istället för den av OECD nyligen godkända engenerationsstudien (EOGRTS) för reproduktionsstudier. Det måste anses strida mot EU:s regelverk om djurförsök och intentionerna i kemikalielagstiftningen och visar att industrin tydligare måste uppmärksammas på lagstiftningens 3R-krav.

Ett annat problem är kontrollen av efterlevandet av kraven i REACH och andra regelverk när det gäller kraven på att djurförsök endast ska användas som sista utväg. Idag saknas mekanismer för en sådan utvärdering och det saknas konsekvenser när brott mot denna regel upptäcks. Det bör finnas en kontroll av att 3R-intentionerna följts, en procedur att följa när regelbrott upptäcks och kännbara konsekvenser. Ett exempel på att detta behövs är att det i registreringsdossierna som hittills lämnats in finns 135 fall där man redogör för hudirritationstester på kaniner utförda under 2009 och 2010, trots att det finns OECD-godkända testguidelines för djurfria testmetoder. Dessa tester finns också med i EU:s förordning om testmetoder. ECHA har noterat att företagen inte har krävts på en motivering om varför dessa djurtester utförts och det finns inte heller någon mekanism i registreringsförfarandet för att motivera val av testmetoder. Det gör det svårt att i efterhand utvärdera om dessa djurtester av något skäl är motiverade. Att kräva att registranterna ska motivera vilka åtgärder som tagits för att undvika djurtester och varför man utfört djurtester, skulle underlätta både utvärdering av efterlevandet av lagen och ge underlag för att ta fram strategier för att lösa de problem som gör att företagen fortsätter att använda djurtester.

Det bör också påpekas att efterlevnaden av djurförsöksdirektivet och dess krav på att djurförsök så långt som möjligt ska ersättas, inte kan anses tillräcklig för att även uppfylla kraven i kemikalielagstiftningen på att djurförsök ska undvikas. Även om djurförsöksdirektivet efterlevdes till punkt och pricka så täcker inte direktivet alla djurförsök. Enligt djurförsöksdirektivet ska en ansökan om godkännande av djurförsök ange varför djurfria metoder inte kan användas, men för djurtester som utförs p.g.a. lagstadgade krav, finns möjlighet för länderna att tillämpa ett förenklat godkännandeförfarande. Det innebär att sådana ansökningar inte alltid utsätts för en full prövning. Dessutom utförs en del av djurförsöken utanför EU och berörs därför inte av djurförsöksdirektivet.

Öppenhet är viktigt för att utvärdera lagstiftningen, få överblick över de djurtester som görs och för att upptäcka och lösa problem. Inom REACH finns mekanismer för att göra information tillgänglig och liknande system bör införas även i andra regelverk. Information om vilka djurförsök som utförs och motiveringar för dessa djurförsök bör vara offentliga. Även protokoll, rapporter och annan information som tas fram inom olika myndigheter och arbetsgrupper bör vara offentliga och lättillgängliga.

Testkrav som görs enligt bilaga IX och X i REACH offentliggörs och det finns möjlighet att kommentera förslagen och lämna data som kan leda till att djurförsök kan undvikas. Ett liknande system skulle behövas för de kompletterande tester som kan krävas som ett resultat av utvärderingarna av dokumentationen som lämnas in vid registrering.

Här nedan ger vi exempel på hur EU:s regelverk på kemikalieområdet tar upp frågor som berör att begränsa och ersätta djurförsök.

I **REACH** föreskrivs att djurförsök endast ska utföras som en sista åtgärd, när inga andra möjligheter finns att bedöma säkerheten hos kemikalier. T.ex. står det i inledningen av REACH:

(38) Det bör också vara tillåtet att ta fram information på andra sätt som är likvärdiga med föreskrivna tester och testmetoder, till exempel när denna information kommer från erkända modeller för kvalitativa eller kvantitativa struktur-aktivitetssamband eller från strukturella ämnen. Kemikaliemyndigheten bör, i samarbete med medlemsstaterna och berörda parter, utarbeta lämplig vägledning för detta. Det bör också vara möjligt att underlåta att lämna viss information om lämplig motivering kan ges. Utifrån de erfarenheter som gjorts genom projekten för genomförande av Reach bör kriterier tas fram som definierar vad som utgör sådan motivering.

REACH Artikel 13 Allmänna krav beträffande generering av information om ämnens inneboende egenskaper

1. Information om ämnens inneboende egenskaper får genereras på annat sätt än genom test, under förutsättning att de villkor som anges i bilaga XI uppfylls. Särskilt i fråga om toxicitet för människan skall informationen då det är möjligt genereras på annat sätt än genom test på ryggradsdjur, genom användning av alternativa metoder, exempelvis *in vitro*-metoder eller modeller för kvalitativa eller kvantitativa struktur-aktivitetssamband eller information om ämnen med likartad struktur (gruppering eller jämförelse med strukturella ämnen). Testning i enlighet med avsnitt 8.6 och 8.7 i bilaga VIII samt bilagorna IX och X får underlåtas när detta kan motiveras genom information om exponering och vidtagna riskhanteringsåtgärder enligt specifikationen i avsnitt 3 i bilaga XI.
2. Dessa metoder skall regelbundet ses över och förbättras i syfte att minska antalet försök på ryggradsdjur och antalet djur som ingår i dem. Kommissionen skall, om det är lämpligt, så snart som möjligt och efter samråd med berörda intressenter lägga fram ett förslag till ändring av kommissionens förordning om testmetoder, antagen i enlighet med förfarandet i artikel 133.4, och eventuella bilagor till denna förordning, i syfte att ersätta, minska eller förbättra djurförsöken. Ändringar av den kommissionsförordningen skall antas i enlighet med förfarandet i punkt 3, och ändringar av bilagorna till denna förordning skall antas i enlighet med det förfarande som avses i artikel 131.
3. Om det krävs olika test för att få fram information om ämnens inneboende egenskaper skall de genomföras i enlighet med de testmetoder som anges i en kommissionsförordning eller i enlighet med andra internationella testmetoder som bedöms som lämpliga av kommissionen eller kemikaliemyndigheten. Kommissionen skall anta den förordningen, vilken skall vara utformad så att den ändrar de icke väsentliga delarna i denna förordning genom att komplettera den, i enlighet med det förfarande som avses i artikel 133.4.

Information om ämnens inneboende egenskaper får även genereras med hjälp av andra testmetoder, under förutsättning att de villkor som anges i bilaga XI uppfylls.

4. Ekotoxikologiska och toxikologiska test och analyser skall genomföras i enlighet med dels de principer om god laboratoriesed som fastställs i direktiv 2004/10/EG eller andra internationella standarder som erkänns som likvärdiga av kommissionen eller kemikaliemyndigheten, dels bestämmelserna i direktiv 86/609/EEG, om dessa är tillämpliga.

Kommissionens **förordning om testmetoder** för registrering i REACH (förordning 440/2008/EG) har följande text i sin inledning:

- (5) Principerna för att ersätta, minska och förbättra användningen av djur i provningsförfaranden bör till fullo beaktas när testmetoder utarbetas, särskilt när lämpliga validerade metoder för att ersätta, minska eller förbättra djurförsök blir tillgängliga.

Ur förordning 1272/08 om klassificering och märkning

(25) Det är av stor vikt att djurskyddet respekteras i enlighet med rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål. Om tillverkaren, importören eller nedströmsanvändaren väljer att ta fram information för tillämpningen av denna förordning bör han eller hon därför först överväga andra metoder än djurförsök som omfattas av direktiv 86/609/EEG. Försök på icke-mänskliga primater bör vara förbjudna vid tillämpningen av denna förordning.

(26) Testmetoderna i kommissionens förordning (EG) nr 440/2008 av den 30 maj 2008 om testmetoder enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach) (2) ses regelbundet över och förbättras i syfte att minska antalet försök på ryggradsdjur och antalet djur som används. Europeiska centret för bestämning av alternativa metoder (ECVAM) vid kommissionens gemensamma forskningscentrum spelar en viktig roll i den vetenskapliga bedömningen och valideringen av alternativa försöksmetoder.

(27) Klassificerings- och märkningskriterierna i denna förordning bör ta största möjliga hänsyn till främjandet av alternativa metoder för bedömning av ämnens och blandningars farliga egenskaper och till skyldigheten att ta fram information om inneboende egenskaper med andra metoder än djurförsök enligt direktiv 86/609/EEG, i enlighet med förordning (EG) nr 1907/2006. Framtida kriterier bör inte utgöra något hinder för detta mål och motsvarande skyldigheter enligt den förordningen, och bör under inga omständigheter leda till att djurförsök används när alternativa tester är tillräckliga för klassificering och märkning.

(28) Försök på människor med avsikt att ta fram klassificeringsdata bör inte göras. Tillgängliga tillförlitliga epidemiologiska data och erfarenheter rörande effekterna av ämnen och blandningar på människor (t.ex. arbetsmiljörelaterade data och data från olycksdatabaser) bör beaktas och kan prioriteras framför djurförsöksdata när de visar på faror som inte framgår av djurförsöken. Resultat från djurförsök bör vägas mot humandata och en expertbedömning bör användas vid utvärderingen av djur- och humandata så att bästa möjliga skydd för människors hälsa säkerställs.

(30) Tester som utförs endast för tillämpningen av denna förordning bör göras på ämnen eller blandningar i de former eller fysiska tillstånd i vilka ämnena eller blandningarna släpps ut på marknaden och i vilka de rimligen kan förväntas användas. Det bör dock vara möjligt att vid tillämpningen av denna förordning använda resultat från tester som görs för att uppfylla andra bestämmelser, däribland sådana som fastställts av tredjeländer, även om testerna inte gjorts på ämnen eller blandningar i de former eller fysiska tillstånd i vilka de släpps ut på marknaden och i vilka de rimligen kan förväntas användas.

I EU:s förordning om växtskyddsmedel (1107/2009/EG), står följande om djurtester:

(11) Utveckling av testmetoder utan djurförsök bör främjas för att erhålla säkerhetsdata av relevans för människor och ersätta sådana djurförsök som för närvarande används.

(40) Användningen av försöksmetoder utan djurförsök och andra riskbedömningsstrategier bör främjas. Så få djurförsök som möjligt bör genomföras med avseende på tillämpningen av denna förordning, och försök på ryggradsdjur bör endast genomföras som en sista utväg. Försök med ryggradsdjur måste ersättas, begränsas eller förbättras, i enlighet med rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål (2). Det bör därför fastställas bestämmelser som förhindrar att samma tester utförs flera gånger och upprepning av tester och studier på ryggradsdjur bör förbjudas. Det bör finnas en skyldighet att på rimliga villkor tillåta tillgång till studier på ryggradsdjur för utvecklingen av nya växtskyddsmedel, och resultaten av och kostnaderna för tester och studier på djur bör delas. För att olika verksamhetsutövare ska kunna få reda på vilka studier som andra utfört bör medlemsstaterna föra en

förteckning över sådana studier, även om de inte omfattas av det ovannämnda systemet för obligatorisk tillgång.

Förfarande för godkännande

Artikel 8

Dokumentation

1. Sammanfattningen ska innehålla följande:

d) För varje test eller studie på ryggradsdjur, en motivering av de åtgärder som vidtagits för att undvika djurförsök och förhindra att samma tester och studier utförs mer än en gång på ryggradsdjur.

Artikel 18

Arbetsprogram

Kommissionen kan fastställa ett arbetsprogram där likartade verksamma ämnen förs samman och där prioriteringar fastställs på grundval av säkerhetshänsyn till människors och djurs hälsa eller miljön och där man i så hög utsträckning som möjligt beaktar behovet av en effektiv kontroll och hantering av resistensutveckling hos skadegörare och ogräs. I programmet kan det krävas att de berörda parterna ska förse medlemsstaterna, kommissionen och myndigheten med alla nödvändiga uppgifter inom den tid som anges i programmet.

Programmet ska omfatta följande:

b) De uppgifter som måste lämnas, inbegripet om åtgärder för att minimera djurförsök, framför allt användande av testmetoder utan djurförsök och intelligenta teststrategier.

Artikel 26

Skyddsämnen och synergister som redan finns på marknaden

Senast den 14 december 2014 ska det antas en förordning i enlighet med det föreskrivande förfarande med kontroll som avses i artikel 79.4 om upprättande av ett arbetsprogram för den successiva översynen av synergister och skyddsämnen på marknaden när den förordningen träder i kraft. Förordningen ska innehålla bestämmelser om uppgiftskrav, inbegripet om åtgärder för att minimera djurförsök, och förfaranden för anmälan, utvärdering, bedömning och beslutsfattande. Den ska innehålla ett krav på att berörda parter inom en viss tid ska lämna alla nödvändiga uppgifter till medlemsstaterna, kommissionen och myndigheten.

Förfarande

Artikel 33

Ansökan om produktgodkännande eller ändring av ett produktgodkännande

1. Den som önskar släppa ut ett växtskyddsmedel på marknaden ska personligen eller via en representant ansöka om produktgodkännande eller ändring av ett produktgodkännande i varje medlemsstat där växtskyddsmedlet ska släppas ut på marknaden.

3. Ansökan ska åtföljas av följande:

c) För varje test eller studie som gäller ryggradsdjur, en motivering av de åtgärder som vidtagits för att undvika djurförsök och förhindra att samma försök utförs mer än en gång på ryggradsdjur.

Förslag från Forska Utan Djurförsök

I början av denna skrivelse redogör vi för våra förslag till åtgärder för att förbättra alla EU:s regelverk på kemikalieområdet. Här kommer förslag till vad som behöver göras i Sverige som en

del i arbetet med att ta fram strategier för hur Sverige ska påverka EU:s regelverk på kemikalieområdet.

1. KemI, andra ansvariga myndigheter och forskningsfinansiärer bör noga följa arbetet som pågår internationellt för att få fram djurfria ”pathways-baserade” och integrerade testmetoder.
2. Strategier för svenska forsknings- och utvecklingsinsatser inom riskbedömning av kemikalier bör tas fram, med hänsyn taget till information inhämtad enligt ovan. En sådan satsning bör ingå i kommande forskningsproposition.
3. Strategier bör tas fram för att se till att den kunskap om kemikalier och påverkan på människor som finns på svenska företag, myndigheter och universitet kan komma till användning i arbetet med att ta fram ”pathways-baserade” testmetoder.
4. Ansvariga myndigheter bör utarbeta förslag till hur de nya teststrategierna kan integreras i det regulatoriska systemet (t.ex. REACH, förordningen om klassificering och märkning samt i växtskydds- och biocidförordningarna och andra regelverk på EU-nivå).
5. Ansvariga myndigheter bör delta i arbetet med att utvärdera djurtester, i syfte att minimera antalet djur och lidande i försöken.
6. Forska Utan Djurförsök anser att Sverige behöver ett 3R-center, bl.a. för att se till att de krav som ställs på medlemsländerna i EUs nya djurförsöksdirektiv uppfylls och för att förstärka och effektivisera arbetet med alternativ till djurförsök. I uppdraget bör bl.a. ingå att ta fram prioriteringar och strategier och att se till att olika myndigheters behov tillgodoses och kunskap används.



Karin Gabrielson Morton
Sakkunnig
Forska Utan Djurförsök
karin@forskautandjurforsok.se
08-749 03 40
070-191 10 47



Dr Cecilia Clemedson
Ordförande
Forska Utan Djurförsök
cecilia@forskautandjurforsok.se
070-601 91 89