



Älvsjö 2011-11-15

Generaldirektör Nina Cromnier
Kemikalieinspektionen
271 13 Sundbyberg

Dags att satsa på framtidens kemikalietestmetoder

Tack för trevligt möte i september!

Här kommer den skrivelse vi lovade vid mötet, där vi vill ge lite mer detaljerad information och länkar till ytterligare information, i de frågor vi tog upp vid mötet.

Om Forska Utan Djurförsök

Först några ord om Forska Utan Djurförsök. Vi 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.

Kampanj kring kemikalietester

Under hösten startar vi en kampanj för att uppmärksamma att vi människor – och miljön – dagligen utsätts för en cocktail av kemikalier som det inte finns tillräckligt med information om för att göra en heltäckande riskbedömning. EU:s nya kemikalielagstiftning, REACH, ger inte ett tillräckligt skydd för vare sig människor eller miljön.

Flera problem med djurtester

Vi anser att det är ett stort problem, inte bara ur etiskt perspektiv, att riskbedömningen av kemikalier i första hand sker med hjälp av djurförsök. Djurtester är dyra och vissa tester tar flera år att genomföra. Det skulle ta flera decennier att få fram data om alla kemikalier och blandningar med nuvarande testmetodik och procedurer. Det finns inte testkapacitet i hela världen att utföra de tester som skulle behövas för att få data för grundläggande riskvärdering av ens de kemikalier som omfattas av registreringskraven i REACH.

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.

Sammantaget innebär detta att för att få tillräckligt kunskap om kemikalier och kombinationer av kemikalier, behövs snabbare, billigare och mer relevanta testmetoder än dagens djurtester.

Politiskt stöd för att ersätta djurförsök

Redan i vårt remissvar på betänkandet "*Varor utan faror*" 2000, efterlyste vi kraftigt ökade satsningar på nya testmetoder som kan ersätta djurförsöken. Det har sedan dess också gjorts sådana satsningar inom ramen för de statliga anslagen till 3R-forskning.

I regeringens proposition (2008/09:50 176): ***Ett lyft för forskning och innovation***, står följande: "Regeringen bedömer att det är angeläget att användningen av försöksdjur begränsas så långt möjligt och att alternativa metoder till djurförsök utvecklas. Dessutom medför kemikalielagstiftningen, Reach, och även beslut inom kosmetikaområdet, att det finns ett mycket stort behov av att utveckla alternativa metoder till djurförsök. Enligt gällande lagstiftning inom EU ska medlemsstaterna främja utvecklingen av alternativa metoder till djurförsök... Regeringens bedömning är att forskningsområdet behöver utvecklas och att Sverige har god kompetens och möjligheter att ha en ledande roll på området."

Även inom EU efterlyses ökade satsningar på nya, djurfria testmetoder. I REACH föreskrivs att djurförsök endast ska utföras som en sista åtgärd, när inga andra möjligheter finns att bedöma säkerheten hos kemikalier.

När EU:s miljökommissionär Stavros Dimas, i november 2008, presenterade förslaget till nytt EU-direktiv om djurförsök poängterad han ännu en gång att målet med EU:s politik är att djurförsök ska ersättas:

"It is absolutely important to steer away from testing on animals. Scientific research must focus on finding alternative methods to animal testing."

Det följs upp i den inledande texten i djurförsöksdirektivet (Direktiv 2010/63/EU):

(42) För att hantera riskerna för människors och djurs hälsa och miljön föreskriver unionens lagstiftning att ämnen och produkter inte får marknadsföras innan lämpliga uppgifter om säkerhet och effektivitet har lämnats in. Några av dessa krav kan endast uppfyllas genom att man använder djurförsök, nedan kallade lagstadgade tester. Det är nödvändigt att införa särskilda åtgärder för att öka användandet av alternativa strategier och eliminera onödiga dubbleringar av lagstadgade tester. I det syftet bör

medlemsstaterna erkänna giltigheten hos testresultat som framtagits med hjälp av de testmetoder som anges i unionslagstiftningen.

(46) Tillgången på alternativa metoder är starkt beroende av framsteg inom forskningen kring utveckling av alternativ. I gemenskapens ramprogram för forskning och teknisk utveckling föreskrivs ökad finansiering av projekt som syftar till att ersätta, begränsa och förfina användningen av djur i försök. För att öka konkurrenskraften för forskningen och näringslivet i unionen och för att ersätta, begränsa och förfina användningen av djur i försök bör kommissionen och medlemsstaterna genom forskning och på andra sätt bidra till utveckling och utvärdering av alternativa metoder.

Behövs strategier och mer resurser

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. 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.

Det behövs också en strategi som är uppdaterad utifrån de framsteg som görs internationellt, nu när utvecklingen på området går så snabbt runt om i världen.

Kosmetikatestförbudet har lett till stora vetenskapliga framsteg

Det är inte minst de satsningar som gjorts efter att EU förbjudit kosmetikatester på djur, med en deadline 2013 då företagen inte längre får använda råvaror som djurtestas, som skyndat på utvecklingen. I september i år, i samband med publiceringen av en rapport om framstegen i arbetet med att ta fram djurfria testmetoder för kosmetika, skriver EU-kommissionen:

“The report is based on the findings of scientific experts who have been assessing the availability of alternative methods and prospects for the future. While full replacement is not possible, there is potential for partial replacement strategies and developing a 'toolbox' of test methods to be improved until the goal can be reached.

Health and Consumer Commissioner, John Dalli said "Over the last 20 years more than 200 million euros has been dedicated to research in this area in the EU and the commitment to finding alternatives to animal testing continues both in Europe and worldwide. This research and development has not only reduced the number of animals used in testing, it is at the same time yielding important results in terms of

better science to the benefit of consumer safety."

Validated alternative methods are available for the identification of corrosive substances, skin irritants and severe eye irritants, skin phototoxicity and skin penetration as well as to assess genotoxicity. Significant advances have been made in reducing the number of animals used in tests, for example in relation to acute toxicity.

In relation to the complex endpoints of repeated-dose toxicity (including skin sensitisation and carcinogenicity), reproductive toxicity and toxicokinetics, the understanding of toxicological processes in the human body has improved significantly over the last decade and continues to do so at an accelerating rate. Advanced methods and approaches hold a lot of promise for the future development of more predictive risk assessment, based on improved understanding of how toxic substances reach the target cells/organs (toxicokinetics) and perturb critical biological pathways. Many alternative methods are under development and there is potential for partial replacement strategies."

Man konstaterar i rapporten att forskningen inte bara reducerat antalet djur, utan även bidragit till bättre vetenskap och främjat konsumentens säkerheten. Rapporten finns här: http://ec.europa.eu/dgs/jrc/index.cfm?id=1410&obj_id=13830&dt_code=NWS&lang=en

I en ny rapport från EU-projektet SEURAT-1, som fokuserar på att hitta nya testmetoder för effekter av långvarig exponering av kemikalier, kommenteras framstegen så här:

"Understanding of toxicological processes in the human body has improved significantly over the last decade, and continues to do so at an accelerating rate.

Advanced methods and approaches hold a lot of promise for the future development of more predictive risk assessment, based on improved understanding of how toxic substances reach the target cells/organs (toxicokinetics) and perturb critical biological pathways.

International cooperation and collaboration has never been as extensive in this field as now and shared access to an increasing amount of data and tools will allow a new generation of test methods and integrated test systems to emerge."

Rapporten från SEURAT 1 finns här: <http://www.seurat-1.eu/pages/library/seurat-1-annual-report.php>

Amerikanska Tox21 leder utvecklingen

I USA satsar man, inom ramen för flera projekt som går under den gemensamma beteckningen "Tox21" på att utveckla framtidens testmetoder. Projekten baseras på en

rapport "Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy" (<http://htpconsortium.wordpress.com>) från amerikanska vetenskapsrådet, The National Research Council (NRC), som 2007 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 man identifierar "pathways" och mekanismerna bakom toxiska reaktioner. Därefter utvecklas och används en kombination av moderna metoder såsom cellbaserade tester, kemiska analysmetoder, datorbaserade metoder och genomik vid utvärdering av kemikaliers risker. Testerna sker storskaligt i automatiserade system med robotar som utför testerna, vilket gör det möjligt att testa betydligt fler kemikalier och dessutom i stort sett vilka kombinationer av kemikalier som helst i betydligt fler testsystem till en bråkdel av tiden och kostnaderna för att utföra djurförsök. En robot kan genomföra lika mycket testarbete under en vecka som en människa hinner med på ett år för hand. En oerhört viktig aspekt är att huvudsakligen mänskliga celler och vävnadssystem används, vilket medför att det stora problemet med artskillnader undanröjs.

De automatiserade testsystemen gör det också möjligt att testa ämnena i betydligt fler dosintervaller och kombinationer av kemikalier, vilket är oerhört betydelsefullt. Kompletterande information kan fås genom olika beräkningsmodeller för att förutsäga den kombinerade effekten av en blandning av kemikalier.

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 liknande HUGO-projektet, för att kartlägga "pathways" skulle kunna ge nya möjligheter att både förebygga skador från kemikalier och att förebygga och behandla sjukdomar.

Amerikanska myndigheter som deltar i projektet: NIEHS/NTP, the National Institutes of Health Chemical Genomics Center (NCGC), The U.S. Environmental Protection Agency (EPA), The U.S. Food and Drug Administration (FDA). Mer info: <http://epa.gov/ncct/Tox21/>

Representanter för amerikanska myndigheter har i augusti 2011 uttalat att de tror att djurförsöken skulle kunna ersättas inom 15-20 år – kanske ännu snabbare. Och satsningarna har nyligen utökats ytterligare: I september 2011 fick amerikanska centret för alternativ till djurtester, CAAT, vid Johns Hopkins-universitetet, sex miljoner dollar för att kartlägga "pathways of toxicity", PoT. I projektet deltar även myndigheter och andra universitet. I ett första steg ska man kartlägga "pathways" för hormonstörande effekter.

Man kommer att börja med att kartlägga hormonstörande effekter av kemikalier. Ett pressmeddelande om detta finns här:

<http://altweb.jhsph.edu/news/current/caatnihgrant.html>

Mer information och länkar om Tox21-projekten finns här:

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

Tox21 i EU: SEURAT

Det tidigare nämnda EU-projektet SEURAT kan betecknas som EU:s mer småskaliga version av Tox21. Målet är att ta fram nya, pathways-baserade metoder för att utvärdera risker vid långvarig exponering av kemikalier.

Som ett första steg ska man inom projektet utveckla konceptet och en långsiktig forskningsstrategi samt en ny definition som för negativ påverkan (engelskans "adversity") inom toxikologin. Man ska också utveckla robusta testmetoder (Innovative Toxicity Testing (ITT) methods), som är mer prediktiva än dagens djurtester. Så här beskrivs utmaningen i den första rapporten från SEURAT: "This will require the establishment of a complex system consisting of stable human cell lines and organ-simulating devices in combination with computational chemistry, systems biology and sophisticated modelling and estimation techniques. "

Projektet förväntas ge utvecklingen en skjuts framåt även inom andra områden än kemikalietester: "The scientific knowledge which should be delivered by the SEURAT-1 is expected to be highly relevant in personalised medicine, systems medicine, in the development of innovative diagnostic tools, in regenerative medicine, and others".

Rapporten från SEURAT finns här:

<http://www.seurat-1.eu/pages/library/seurat-1-annual-report.php>

Integrerade testmetoder används redan för registrering i REACH – men REACH behöver anpassas till de nya metoderna för riskbedömning

Redan idag använder många företag 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 deadlinen 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.

T.ex. finns idag en "toolbox" ("verktyglåda") av nya, djurfria tester som kan användas för att bedöma risk för allergi. Den har tagits fram inom ramen för EU-projektet Sens-it-iv, och en av metoderna i verktyglådan är en genomikbaserad testmetod, GARD, som utvecklats vid Lunds universitet. Det kommer dock att ta ett par år att få metoderna godkända för användning inom t.ex. REACH. Men verktygen 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.

Forska Utan Djurförsök anser att regelverket 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.

Helt nya, "pathways-baserade" testmetoder om 15-20 år?

De stora framstegen inom utvecklingen av nya toxikologiska testmetoder uppmärksammades på årets Världskongress om alternativa metoder, som hölls i Montreal, Kanada, i augusti. Flera representanter för amerikanska myndigheter nämnde 15-20 år som en trolig tidsram för att få fram nya, pathways-baserade testmetoder som bör kunna ersätta de flesta av djurförsöken.

En av konferensens huvudarrangörer, Herman Koeters (tidigare chef för EU:s livsmedelsmyndighet EFSA och dessförinnan chef för OECD:s kemikaliestetprogram) framförde i sitt avslutningstal en förhoppning om att alla regulatoriska djurtestkrav kan komma att försvinna om 15 år.

Det kräver naturligtvis strategiska satsningar både på forskning, metodutveckling, validering och anpassning av det regulatoriska systemet till nya metoder för riskbedömning.

AXLR8 rapporterar om de senaste framstegen

Uppdaterad information om nya testmetoder finns i årliga rapporter från EU-projektet AXLR8, vars uppgift är att "monitor the progress of EU-funded FP6/7 research projects aimed at the development of alternative testing methods, to identify gaps in knowledge, to define priority research needs, and to prepare, publish and disseminate progress reports on an annual basis". "AXLR8 is particularly aimed at accelerating a transition in Europe toward a 'toxicity pathway'-based paradigm¹⁻⁵ for chemical safety assessment through internationally co-ordinated research and technology development with the common goals of improved health and environmental protection, positioning the EU on the leading-edge of a rapidly developing global research area, and working toward replacement of animal testing".

AXLR8:s senaste rapport, som publicerades i början av november 2011, finns här:

<http://axlr8.eu/>

I rapporten finns också beskrivet vad som ytterligare behöver göras för att utvecklingen av nya testmetoder ska påskyndas.

Förslag från Forska Utan Djurförsök

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. 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