

Kemikalieinspektionens strategi för
myndighetens arbete med 3R-frågor
Rapport från ett regeringsuppdrag

RAPPORT 1/17



Kemikalieinspektionen är en myndighet under regeringen. Vi arbetar i Sverige, inom EU och internationellt för att utveckla lagstiftning och andra styrmedel som främjar god hälsa och bättre miljö. Vi har tillsyn över reglerna för kemiska produkter, bekämpningsmedel och ämnen i varor och gör inspektioner. Vi ger också tillsynsvägledning till kommuner och länsstyrelser. Vi granskar och godkänner bekämpningsmedel innan de får användas. Vårt miljö kvalitetsmål är Giftfri miljö.

© Kemikalieinspektionen.

Artikelnummer: 361 233.

Förord

I Regleringsbrevet för 2016 ges Kemikalieinspektionen i uppdrag att upprätta en strategi för myndighetens arbete med 3R-frågor. Strategin ska tas fram i enlighet med regeringens proposition 2013/14:41 ”Ändringar i djurskyddslagen” och i samråd med Jordbruksverkets kompetenscentrum för 3R-frågor.

Läkemedelsverket, Havs- och vattenmyndigheten, Naturvårdsverket, Statens Veterinärmedicinska anstalt och Livsmedelsverket har fått samma uppdrag. Jordbruksverket arbetar med uppbyggnaden av ett kompetenscentrum för 3R-frågor som har till uppgift att främja och samordna arbetet med alternativa metoder till djurförsök med berörda aktörer. Jordbruksverket har det övergripande ansvaret för 3R-frågor.

Uppdraget har genomförts vid avdelningen *Utveckling av lagstiftning och andra styrmedel*. Enhetschefen Ing-Marie Olsson Rensner ansvarade för uppdraget. I projektgruppen deltog Henrik Appelgren, Johanna EL Andaloussi-Lilja, Lena Hellmér, Jörgen Henriksson, Ingrid Pontén och Inger Cederberg (projektledare).

Innehåll

Ordlista	5
Sammanfattning	6
Summary	7
1 Inledning	8
2 Vad är 3R?	9
2.1 Varför behövs en 3R-strategi?	9
2.2 Kemikalieinspektionens strategi för arbetet med 3R-frågor	10
3 Alternativ till djurtester	12
4 Pågående arbete med alternativa testmetoder	14
4.1 Internationellt.....	14
4.1.1 OECD	14
4.1.2 Övrigt internationellt samarbete	15
4.2 EU	15
4.3 Kemikalieinspektionens arbete med alternativa testmetoder (alla 3R).....	16
4.3.1 Internationellt.....	16
4.3.2 EU	16
4.3.3 Nationellt	16
5 EU-lagstiftning med koppling till 3R-frågor som berör Kemikalieinspektionen	17
5.1 Reach	17
5.2 Testmetodförordningen	18
5.3 CLP – Klassificering och märkning	19
5.4 Växtskyddsmedelsförordningen	19
5.5 Biocidförordningen	21
5.6 Försöksdjursdirektivet	22
6 EU-kommissionens aktiviteter	23
7 Forskning	24
7.1 EUToxRisk	24
7.2 Swetox.....	24
7.3 Kemikalieinspektionens forskningssamverkan	25
8 Referenser	26

Ordlista

AOP (Adverse Outcome Pathway)	En sekventiell kedja av händelser på olika nivåer (molekylär, cellulär, organ, m.m.) som resulterar i en negativ hälso- eller miljöeffekt
Dermal	Via huden
Endpoint	Effektområde
GLP (Good Laboratory Practice)	Ett kvalitetssystem som omfattar den organisatoriska processen och de förhållanden som råder när ickekliniska säkerhetsstudier planeras, utförs, övervakas, registreras, arkiveras och rapporteras
GHS	Globalt Harmoniserat System för klassificering och märkning av kemikalier (GHS)
High-throughput-screening	En metod för att automatisera och i stor skala utföra vetenskapliga experiment, främst använt inom utveckling av nya mediciner och angränsande fält inom biologi och kemi.
IATA (Integrated Approaches for Testing and Assessment)	Ett ramverk som är tänkt att väga samman all relevant tillgänglig information för att ge underlag vid regulatoriska faro- eller riskbaserade beslut
<i>In vitro</i>	Term inom biomedicinsk vetenskap som anger att experiment eller iakttagelser är gjorda i reaktionskärl, provrör, odlingskål eller dylikt, dvs. i en konstgjord miljö och inte i en levande kropp (<i>in vivo</i>)
<i>In vivo</i>	Experiment eller iakttagelser som gäller biologiska processer är gjorda i levande celler och vävnader när de befinner sig på sin naturliga plats i hela organismer
<i>In silico</i>	Simulering av biologiska processer via dator
Oral	Via munnen
QSAR (Quantitative Structure Analysis Relationship)	En matematisk modell med vars hjälp man kan beräkna olika fysikalisk-kemiska egenskaper, spridning i miljön och miljö- och hälsorelaterade "endpoints" (se förklaring ovan)

Sammanfattning

På uppdrag av regeringen har Kemikalieinspektionen tagit fram en strategi för arbetet med 3R-frågor.

Begreppet 3R står för de engelska orden Replace, Reduce och Refine som på svenska betyder ”ersätta, minska och förfinas”. Det innebär att djurförsök så långt möjligt ska ersättas (replace) med djurfria metoder, att antalet försöksdjur ska minska (reduce) och att metoderna ska förfinas (refine) för att minska djurens lidande t.ex. genom att använda smärtlindring och bättre djurhållning.

Kemikalieinspektionens ska ta hänsyn till 3R-principerna bland annat i arbetet med att pröva och godkänna växtskyddsmedel och biocidprodukter men även, när det är lämpligt, vid utvärderingar av ämnen inom den europeiska kemikalie-lagstiftningen Reach. Både Växtskyddsmedelsförordningen, Biocidförordningen och den europeiska kemikalielagstiftningen Reach ställer krav på att 3R ska beaktas. Till exempel ska de företag som ansöker om ett produktgodkännande försäkra sig om att samma tester på ryggradsdjur inte upprepas och att tester på ryggradsdjur endast genomförs som en sista utväg. I de fall försök på ryggradsdjur är nödvändiga ska försöken uppfylla kraven i EU:s Försöksdjursdirektiv.

I både EU-arbetet och det arbete som bedrivs inom OECD arbetar vi efter 3R-principen när det gäller utveckling och bedömning av testmetoder, samtidigt som vi värnar om skyddet för hälsa och miljö genom att verka för att kunskap om kemiska ämnens farlighet tas fram där den saknas.

Vår ambition har varit att ta fram en 3R-strategi där Kemikalieinspektionen aktivt deltar i aktiviteter på EU-nivå, internationell och nationell nivå samt inom forskning. En viktig del är bidra i arbetet att utveckla nya och uppdaterade testmetoder och vägledningsdokument samt att säkerställa att nya testmetoder är väl validerade innan de börjar användas för lagstiftningsändamål. En annan viktig del är att delta i arbetet med att ta fram internationellt harmoniserade klassificeringskriterier för hälsofaror som baseras på information från alternativa testmetoder.

Det finns flera skäl för Kemikalieinspektionen att aktivt arbeta med 3R-frågor. Utvecklingen av alternativa testmetoder har en stor framtida potential inte minst från ett effektivitetsperspektiv och som en del i arbetet för att uppnå en Giftfri miljö. Att aktivt arbeta med 3R-frågor bidrar också till vår egen förståelse av nya testmetoder och bedömningen av dessa. 3R-frågor är en viktig del i allt utvecklingsarbete och forskningssamverkan. Opinionsen mot användandet av försöksdjur talar även för behovet av att utveckla djurfria testmetoder och metoder som tar större hänsyn till försöksdjurens välbefinnande.

Det pågår aktiviteter inom flera fora för att snabba på utveckling, användning och acceptans av alternativa metoder enligt 3R inom forskning och testning. Att få en alternativ testmetod godkänd tar flera år vilket gör att arbetet behöver bedrivas långsiktigt. Strategin bör därför ses som ett levande dokument och uppdateras vid behov för att spegla utvecklingen.

Summary

Having been commissioned by the Swedish Government, the Swedish Chemicals Agency has drawn up a strategy for work involving the “three Rs”.

The term “three Rs” stand for replacement, reduction and refinement. This means that animal experiments are, as far as is possible, to be replaced with methods that do not use animals, that the number of animals in experiments is to be reduced and that the methods used are to be refined so as to minimise the suffering of the animals involved.

The Chemicals Agency must take into account the principles of the three Rs in matters including work involving the testing and authorisation of plant protection products and biocide products, as well as, when appropriate, during the evaluation of substances within the European chemicals regulation REACH. The Plant Protection Products Regulation, the Biocidal Products Regulation and the European chemicals regulation REACH all stipulate that the three Rs be taken into consideration. For example, companies that apply for authorisation of a product must ensure that the same experiments on vertebrates are not repeated and that experiments on vertebrates are only performed as a last resort. In cases where experiments on vertebrates are necessary, these experiments must comply with the requirements in DIRECTIVE 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes.

In both the work within the EU and that conducted within the OECD, we apply the principle of the three Rs to the development and assessment of testing methods, at the same time as we safeguard the protection of health and the environment by working to ensure that the potential hazards of chemical substances are discovered.

Our ambition has been to draw up a three Rs strategy that involves the Chemicals Agency actively participating in activities at the EU level, international and domestic level and within research. An important aspect of this is to contribute to the development of new and updated testing methods and guidance documents, as well as ensuring that new testing methods are well-validated before they are used for legislative purposes. Another important aspect is participating in drawing up internationally harmonised classification criteria for threats to health that are based on information from alternative testing methods.

There are several reasons why the Chemicals Agency is actively working with the three Rs. The development of alternative testing methods has major future potential, not least from the perspective of efficiency, and is part of our effort to achieve a Non Toxic Environment. Actively working on the three Rs also contributes to our own understanding of new testing methods and the assessment of these. The three Rs is an important aspect of all development efforts and research cooperation. Public opinion against the use of experimental animals also indicates the need to develop testing methods that do not use animals and methods that take more account of the well-being of the experimental animals.

Activities are taking place within several fora in order to speed up the development, use and acceptance of alternative, three R-compliant methods within research and testing. It takes several years to obtain approval for an alternative testing method, which means that this work needs to be conducted with a long-term perspective. The strategy should therefore be regarded as a living document and it should be updated when necessary in order to reflect developments in this field.

1 Inledning

Kemikalieinspektionens uppgift är att arbeta för att minska riskerna för att människor och miljö skadas av kemikalier. I detta arbete ser vi 3R-perspektivet vid utveckling och framtagande av testmetoder som en del i arbetet med att uppnå en Giftfri miljö.

I Kemikalieinspektionens arbete ingår att bedöma och granska studier som till stor del baseras på djurförsök. Vid många standardtestmetoder används försöksdjur som en modell för att förutspå kemikaliers effekter på människors hälsa eller miljö. Ett ämnes egenskaper kan dock till viss del utvärderas utan att använda djurstudier och på så sätt undvika djurförsök. För att få använda försöksdjur i vissa fall ska bland annat möjligheten att använda alternativa testmetoder ha beaktats. Med alternativa testmetoder avses metoder som ersätter, minskar och förfinar djurförsök. Principen att ersätta djurförsök med alternativa testmetoder går ofta under beteckningen 3R-principen efter engelskan **R**efine, **R**educe och **R**eplace.

Frågan om 3R-principen berör många aktörer både direkt och indirekt. För Kemikalieinspektionens del berörs vi av 3R-frågor ibland annat vid arbetet med att pröva och godkänna växtskyddsmedel¹ och biocidprodukter² men även vid utvärderingar inom Reach³.

3R-principen finns upptagen i såväl svensk som europeisk lagstiftning om försöksdjur och det finns krav på att använda alternativa testmetoder när det är möjligt. Genom ett beslut i europeiska rådet 1998⁴ blev dåvarande EG en part i den europeiska *konventionen om skydd av ryggradsdjur som används för försöks- och annat vetenskapligt ändamål* och erkände därmed på internationell nivå betydelsen av skydd och välbefinnande för djur som används för vetenskapliga ändamål. I EU:s försöksdjursdirektiv⁵ fastställs åtgärder för skydd av djur som används för vetenskapliga eller utbildningsändamål.

Djurskydd är således ett viktigt område för unionen, vilket framgår av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget)⁶. I artikel 13 anges att ”

”Vid utformning och genomförande av unionens politik i fråga om jordbruk, fiskeri, transport, inre marknad, forskning och teknisk utveckling samt rymden ska unionen och medlemsstaterna fullt ut ta hänsyn till välfärd för djuren som kännande varelser, samtidigt som unionen och medlemsstaterna ska respektera medlemsstaternas lagar och andra författningar samt sedvänjor särskilt i fråga om religiösa riter, kulturella traditioner och regionalt arv”.

¹ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1107/2009 om utsläppande av växtskyddsmedel på marknaden och om upphävande av rådets direktiv 79/117/EEG och 91/414/EEG

² [Europaparlamentets och rådets förordning \(EG\) nr 528/2012 om tillhandahållande på marknaden och användning av biocidprodukter.](#)

(senast konsoliderad 2014-04-25).

³ Europaparlaments och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier

⁴ Beslut 1999/575/EG av den 23 mars 1998.

⁵ Direktiv 2010/63/EU om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål

⁶ Fördraget om Europeiska Unionens Funktionssätt. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:12012E/TXT&from=SV>

2 Vad är 3R?

Begreppet 3R står för de engelska orden Replace, Reduce och Refine som på svenska betyder ”ersätta, minska och förfina”. Det innebär att djurförsök så långt möjligt ska ersättas (replace) med djurfria metoder, att antalet försöksdjur ska begränsas (reduce) och att metoderna ska förfinas (refine) för att minska djurens lidande t.ex. genom att använda smärtlindring och bättre djurhållning.

2.1 Varför behövs en 3R-strategi?

Det finns flera skäl för Kemikalieinspektionen att aktivt arbeta med 3R-frågor. Vi ser att utvecklingen av alternativa testmetoder har en stor framtida potential inte minst från ett effektivitetsperspektiv och som en del i arbetet för att uppnå Giftfri miljö. Att aktivt arbeta med 3R-frågor bidrar också till vår egen förståelse av nya testmetodiker och tilliten till bedömningen av dessa. Kunskap om djurs känsloliv och kognitiva förmågor talar även för behovet av att minska användning av djurförsök samt behovet av att utveckla djurfria testmetoder och metoder som tar större hänsyn till försöksdjurens välbefinnande.

Såväl EU-kommissionen som den europeiska kemikaliemyndigheten Echa arbetar aktivt med 3R-frågor genom vägledningar, dialoger med forskarvärlden och med att underlätta godkännandet av alternativa testmetoder. Echa kräver dessutom i vissa fall att djurfria testmetoder ska vara ett förstahandsval och ett första steg i en teststrategi.

Vår ambition har varit att ta fram ett förslag på 3R-strategi så att vi aktivt deltar i aktiviteter som rör 3R-frågor och att vi även säkerställer att nya testmetoder som tas fram är väl validerade och kan användas regulatoriskt.

2.2 Kemikalieinspektionens strategi för arbetet med 3R-frågor

Kemikalieinspektionen deltar aktivt i utvecklingen av alternativa testmetoder enligt 3R inom flera fora, som ett led i vårt uppdrag att på ett effektivt sätt värna om skyddet för hälsa och miljö. Detta gör vi genom att:

1. Internationellt

- Inom ramen för GHS (Globalt Harmoniserat System för klassificering och märkning av kemikalier) delta i ett arbete med översyn av befintliga klassificeringskriterier för hälsofaror för att identifiera behov av anpassning till information som genererats genom alternativa testmetoder
- Inom OECD:s Test Guidelines-program (TGP) delta och bidra i arbetet med att utveckla nya och uppdaterade tester för kemikalier med särskilt fokus på 3R.
- Inom OECD delta och bidra till utveckling av vägledningsdokument och säkerställa 3R aspekter i dessa.
- Delta och bidra i OECD:s arbete med utveckling av Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA).

2. EU

- Vid utveckling av nya kriterier för bedömning/klassificering, så långt möjligt verka för att bedömning av en egenskap kan göras med hjälp av data från validerade alternativa testmetoder.
- Aktivt delta i utveckling av datakrav och relevanta vägledningsdokument (Reach, biocidprodukter och växtskyddsmedel) och säkerställa 3R aspekter i dessa.
- Vara uppmärksamma på och där det är lämpligt påpeka om antalet använda försöksdjur är fler än det antal och om handhavandet av försöksdjuren inte följer vad som anges i OECD:s Test Guidelines vid prövning av växtskyddsmedel och biocidprodukter för att öka medvetenheten om 3R hos sökande företag och när det är lämpligt vid utvärderingar inom Reach.

3. Nationellt

- Aktivt medverka i Nationella kommittén för försöksdjursfrågor.
- Delta med en representant i 3R-centrets expertgrupp.
- Samverka med andra myndigheter för att utveckla medvetenheten om 3R och öka kunskapen för bedömning av alternativa testmetoder enligt 3R.
- Samarbeta och informationsutbyte med externa aktörer som t.ex. Swetox
- Vara uppmärksamma på och där det är lämpligt påpeka om antalet använda försöksdjur är fler än det antal och om handhavandet av försöksdjuren inte följer vad som anges i OECD:s Test Guidelines vid prövning av växtskyddsmedel och biocidprodukter för att öka medvetenheten om 3R hos sökande företag.
- Vi publicerar vår 3R-strategi på Kemikalieinspektionens webbplats och på 3R-centrets webbplats.

4. Forskning

- Inom ramen för Kemikalieinspektionens forskningsnätverk utveckla samarbetet med universitet, högskolor och forskningsfinansiärer för att integrera regulatorisk relevans och 3R aspekter på ett tidigt stadium i relevanta forskningsprojekt.
- Inom ramen för EU:s forskningsprogram Horisont 2020 och delprojektet EUToxRisk (och andra relevanta fora) delta i arbetet att utveckla alternativa tester för kemikalier.

Vi gör en uppdatering/översyn av strategin vid behov.

3 Alternativ till djurtester

Beroende på lagstiftning, endpoint⁷ m.m. så finns det ett antal metoder som var för sig eller i olika kombinationer redan används och nya metoder som framöver kan komma att användas istället för användning eller leda till minskad användning av försöksdjur för att uppfylla ett lagstadgat informationsbehov.

Dessa inkluderar huvudsakligen metoder som går ut på att använda:

- a) Redan tillgängliga försöksdjursresultat för strukturlika kemiska ämnen genom s.k. överläsning ("read-across") av information mellan enstaka ämnen (analoger) eller inom kemiska grupper (kemiska kategorier),
- b) Resultat från matematiska modeller, t.ex. Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) eller kunskap om egenskaper hos vissa kemiska fragment, Structure Activity Relationship (SAR), men också matematiska modeller som Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling (PBPK) som modellerar upptag, distribution, metabolism och utsöndring.
- c) *In vitro*⁸ metoder, från mer traditionella cellodlingsmetodiker till nyare "high-throughput-screening"⁹ metoder
- d) Metoder för kombinera ihop olika typer av information i s.k. Adverse Outcome Pathway (AOP) och Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA), där AOP kan, men inte nödvändigtvis måste ingå.

En del av ovanstående metoder har redan varit i bruk under många år (såsom överläsning av data från strukturlika ämnen, SAR/QSAR samt vissa *in-vitro* metoder), medan andra än så länge mer kan sägas vara under utveckling än i praktiskt bruk (såsom nyare DNA-baserade *in vitro* metoder samt AOP:er och IATA).

Så kallad "high-throughput screening" har använts av US EPA¹⁰ sedan 2007 genom forskningsprogrammen "Toxicity Forecaster" (ToxCast) och Toxicity for the 21st Century (Tox21) för att ta fram information om kemikalier. Hittills har nästan 2 000 respektive 10 000 kemikalier testats i de två programmen. Ett stort europeiskt projekt som också kommer att utveckla användning av denna typ av metodik, och annan alternativ testmetodik, är EU-projektet EUToxRisk inom EU:s program för forskning och innovation, Horizon 2020.

Utveckling av AOP och IATA görs på internationell nivå, där arbete med AOP och IATA i OECDs regi pågått sedan 2012 respektive 2015. En AOP består av en sekventiell kedja av händelser på olika nivåer (molekylär, cellulär, organ, m.m.) som resulterar i en negativ hälso-

⁷ Föreslagen svensk översättning är resultatmått, utvärderingsmått. Källa: Malmquist, J. & Eliasson, M. (2003). Det finns inga svenska endpoints, Läkartidningen, nr 42, volym 100, s. 3338.
http://ww2.lakartidningen.se/old/content_0342/pdf/3338.pdf (hämtad 2016-04-26)

⁸ *In vitro* (latin, egentligen: "i glas(kärl)), term inom biomedicinsk vetenskap som anger att experiment eller iakttagelser är gjorda i reaktionskärl, provrör, odlingskål eller dylikt, dvs. i en konstgjord miljö och inte i en levande kropp (*in vivo*). Källa: Nationalencyklopedin, *in vitro*. <http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/in-vitro> (hämtad 2016-04-26).

⁹ En metod för att snabbt och enkelt automatisera testning av ett stort antal ämnen. Metoden inkluderar automatiserade system med bland annat screening modeller (*in vitro*) med såväl insamling som analys av data. Källa: Liu, B., Li, S. & Hu, J. (2004) Technological advances in high-throughput screening. *American Journal of Pharmacogenomics*, 4(4), 263-276.

¹⁰ US Environment Protection Agency

eller miljöeffekt¹¹. Arbetet med att utveckla AOP sker i samordning med WHO/IPCS¹² arbete med "Mode of Action"(MOA), då de två begreppen är nära besläktade. Som ett led i att utveckla och ta fram nya AOP:er arbetar OECD också tillsammans med U.S. EPA och EU:s Joint Research Center (JRC), med internetplattformen AOP Knowledge Base (AOP KB)¹³. Syftet med AOP KB är att sammanföra all tillgänglig kunskap om hur kemikalier kan orsaka negativa effekter och tjäna som en källa för utveckling och spridning av AOP:er.

IATA är tänkt att fungera som ett ramverk som ska kunna väga samman all relevant tillgänglig information för att ge underlag vid regulatoriska faro- eller riskbaserade beslut¹⁴. En IATA kan, men behöver inte, inkludera de mekanismer med vilka kemiska ämnen utövar sin giftighet. Genom att inkludera en AOP eller "Mode of Action" (MOA) kan en mekanistiskt baserad IATA skapas (Tollefsen et al. 2014). IATA omfattas inte av Mutual Acceptance of Data (MAD)¹⁵. En IATA för hudirritation och -frätskador har tagits fram på OECD nivå (OECD 203)¹⁶ och en motsvarande IATA för hudsensibilisering¹⁷ är under utveckling.

När det gäller lagstadgade informationskrav för hälsa i kemikalielagstiftningen Reach så är de alternativa testmetoder som huvudsakligen används cellbaserade *in vitro* metoder, som t.ex. Ames test för mutagenicitet, samt överläsning av resultat från redan gjorda djurförsök från ett ämne (med information) till ett annat strukturellt ämne (som saknar information), dvs. read-across. På miljösidan så är det när det gäller alternativa testmetoder framförallt överläsning av information från ett ämne (med information) till ett strukturellt ämne (som saknar information) samt (Q)SAR-resultat för akut akvatisk giftighet som används. Ett av målen med Reach är att säkerställa en hög skyddsnivå för hälsa och miljö, vilket för vissa informationskrav innebär försöksdjursanvändning i enlighet med 3R-principerna. Ytterligare ett mål är att verka för användning av s.k. alternativa testmetoder där så är möjligt för att på så vis minska försöksdjursanvändningen.

¹¹ <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm>

¹² The International Programme on Chemical Safety (IPCS), är ett samarbete mellan WHO (Världshälsoorganisationen), ILO (Internationella arbetsorganisationen) och UNEP (United Nations Environment Programme) i frågor som rör kemikaliesäkerhet.

¹³ <http://aopkb.org/>

¹⁴ ENV/JM/HA(2015)7

¹⁵ <http://www.oecd.org/env/ehs/mutualacceptanceofdatamad.htm>

¹⁶ [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2014\)19&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2014)19&doclanguage=en)

¹⁷ ENV/JM/HA(2015)8

4 Pågående arbete med alternativa testmetoder

Alla testmetoder, inklusive alternativa testmetoder, ska vara både reproducerbara (reliability) och relevanta (relevance). Detta säkerställs genom en valideringsprocess. Reproducerbarheten ska gälla både inom och mellan laboratorier över tid. Relevansen avser testens förmåga att korrekt mäta den biologiska effekt man är intresserad av. Här ingår aspekter av testens användbarhet och dess begränsningar. Det regulatoriska behovet är också avgörande eftersom ett test ska fylla lagstadgade regulatoriska datakrav, enligt EUs kemikalielagstiftningar.

4.1 Internationellt

4.1.1 OECD

Internationellt accepterade testmetoder har stora fördelar jämfört med andra metoder. Användning av sådana metoder underlättar internationell handel genom att tekniska handelshinder i form av specifika nationella eller regionala testkrav för bl. a. kemikalier kan undvikas. Dessutom bidrar användning av internationellt accepterade testmetoder till att upprepning av enskilda tester undviks genom att en enskild test kan användas globalt. På detta sätt kan antalet ryggradsdjur som används för teständamål sänkas drastiskt på global nivå.

OECD Test Guidelines används internationellt för säkerhetstestning av kemikalier. Testerna har stort genomslag eftersom de omfattas av Mutual Acceptance of Data (MAD), dvs. har man testat enligt OECD Test Guidelines ska testresultaten godtas internationellt av samtliga OECD:s medlemsländer samt i de icke-medlemsländer som anslutit sig till MAD. OECD:s testmetoder införs i sak oförändrade in i EU:s testmetodförordning. OECD Test Guidelines omfattar tester av fysikaliska/kemiska egenskaper samt hälso- och miljöfarlighet.

Ett vägledningsdokument har tagits fram av OECD för validering av testmetoder för faroidentifiering av kemikalier (Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment, OECD Series on Testing and Assessment, No. 34)¹⁸.

Följande generella principer för validering av testmetoder återfinns i vägledningsdokumentet:

- 1) Tillvägagångssätt för metoden ska finnas tillgängligt. Detta ska inkludera en tydlig beskrivning av det vetenskapliga behovet och den regulatoriska användningen.
- 2) Relationen mellan de effektområden (endpoints) som kan studeras i testmetoden och effekter *in vivo*, samt även de specifika toxicitetseffekter som kan studeras i metoden ska beskrivas. Begränsningarna, t ex metabolisk kapacitet i en metod ska belysas.
- 3) Ett formellt detaljerat protokoll måste bifogas och finnas tillgängligt. Det ska vara tillräckligt detaljerat för en användare och även innehålla kriterier för dataanalys och slutsatser. Testmetoden och resultat bör företrädesvis finnas tillgänglig som en oberoende och granskad publikation. Testmetoden och resultaten bör dessutom ha genomgått oberoende vetenskaplig granskning.
- 4) Data gällande intra-test variabilitet, repeterbarhet och reproducerbarhet av en testmetod inom och mellan laboratorier ska finnas och hur dessa data varierar över tid.
- 5) Testmetodens användbarhet ska ha utvärderats med kodade referenskemikalier för en helt oberoende analys av data.

18

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2005\)14&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2005)14&doclanguage=en)

- 6) Testmetodens användbarhet ska ha utvärderats med hjälp av/jämförts med existerande toxicitetsdata (om tillgängligt) från relevant art.
- 7) Alla data som stöder utvärderingen av testets validitet, inklusive all data som har använts i valideringen ska finnas tillgänglig för granskning.
- 8) Data ska i normalfallet genereras i enlighet med OECDs principer för Good Laboratory Practice (GLP).

Utveckling av nya testmetoder (test guidelines, TG) och uppdatering av befintliga pågår kontinuerligt inom OECD Test Guidelines Programme¹⁹. 3R är en mycket central del i utvecklandet av testmetoder. Det är för närvarande framförallt inom akut toxicitet, hud- och ögonirritation, hudsensibilisering och gentoxicitet som långt utvecklande alternativa testmetoder och IATA finns. För testmetoder som mäter akut toxicitet har framför allt minskning (Reduce) och förfining (Refine) spelat en stor roll vid uppdatering av testmetoder inom detta område. Även inom mer komplexa områden, som t ex reproduktionstoxicitet och cancer pågår en utveckling mot alternativa teststrategier. Detta sker inom internationella forskningsprogram, t ex ReProTect, EUToxRisk och inom OECD.

4.1.2 Övrigt internationellt samarbete

ICATM (International Cooperation on Alternative Test Methods) är ett brett internationellt samarbete som inkluderar EURL-ECVAM (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing), och motsvarande organ i Japan, USA, Sydkorea, Kanada och Brasilien. Samarbetet omfattar valideringsprocessen, utveckling av internationella riktlinjer samt spridning och främjande av alternativa testmetoder (alla 3R) i hela världen.

4.2 EU

EU:s referenslaboratorium för alternativ till djurförsök (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing, EURL ECVAM) stöder utveckling och regulatorisk användning av alternativa testmetoder (alla 3R) inom EU. Forskargrupper kan också föreslå EURL ECVAM att validera tester som de tagit fram. För att en testmetod ska bli godkänd och införd i OECDs testmetodprogram krävs godkännande av ECVAM och godkännande i OECDs arbetsgrupp för nationella samordnare i test guideline-programmet och därefter i det högre organet Joint meeting Chemicals Committee. Denna process kan ta 10-15 år, men OECD har en ambition att snabba på denna process. I enlighet med EU:s försöksdjursdirektiv²⁰ har EURL ECVAM etablerat ett nätverk, EU-NETVAL, som ska bistå kommissionen i att validera alternativa tester. Nätverket har för närvarande 26 medlemmar varav en är svensk, SP, Sveriges Tekniska Forskningsinstitut.

Europeiska kemikaliemyndigheten, Echa har startat ett projekt om den regulatoriska användbarheten av alternativa metoder. Alla 3R inkluderas med en tonvikt på djurfria testmetoder.

¹⁹ <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforhetestingofchemicalsandrelateddocuments.htm>

²⁰ Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål.

4.3 Kemikalieinspektionens arbete med alternativa testmetoder (alla 3R)

I både EU-arbetet och det arbete som bedrivs inom OECD arbetar Kemikalieinspektionen efter 3R-principen när det gäller utveckling och bedömning av testmetoder, samtidigt som vi värnar om behovet av kunskap om farliga ämnen för att effektivt kunna verka för skyddet för hälsa och miljö.

4.3.1 Internationellt

Kemikalieinspektionen deltar aktivt i OECD:s testmetodprogram med utvecklingen av standardiserade testmetoder och i utvecklingen av vägledningsdokument sedan flera årtionden.

4.3.2 EU

Kemikalieinspektionen är aktiva inom PARERE-nätverket²¹ där vi lämnar synpunkter på den regulatoriska relevansen för alternativa testmetoder (alla 3R). PARERE är ett nätverk av nationella tillsynsmyndigheter vars uppgift är att ge vägledning vid valideringen av alternativa metoder med störst lagstiftningsmässig relevans. PARERE ska även underlätta informationsutbytet mellan EURL-ECVAM och regulatoriska myndigheter. Vidare ska PARERE identifiera och skapa nätverk av experter som kan delta i expert och projektgrupper för t.ex. design och uppbyggnad av IATA och Integrated Testing Strategies (ITS), validering, expert workshops m.m. PARERE ska också ge stöd till NETVAL-laboratorierna i medlemsländerna. EU:s referenslaboratorium (EURL-ECVAM) är värd för PARERE. Swedish Centre for Animal Welfare (SCAW) på Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU) är den nationella kontaktpunkten i Sverige.

Vi deltar även i utvecklingen av vägledningsdokument inom Reach, biocidförordningen och växtskyddsmedelsförordningen där en uppgift är att säkerställa 3R aspekter.

Kemikalieinspektionen är även representerat i vetenskapliga rådgivande panelen till EUToxRisk, se punkt 7, Forskning, för en beskrivning av EUToxRisk.

4.3.3 Nationellt

Kemikalieinspektionen deltar med en representant i nationella kommittén för försöksdjursfrågor²². Enligt artikel 49 i Försöksdjursdirektivet²³ ska den nationella kommittén arbeta för skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål samt vara ett aktivt råd som bl.a. fungerar som rådgivare till djurskyddsorganen och behöriga myndigheter.

Kemikalieinspektionen är också representerat i vetenskapliga kommittén till stiftelsen forska utan djurförsök.

²¹ (Preliminary Assessment of Regulatory Relevance) (enligt krav i artikel 47.5 i Direktiv 2010/63/EU)

²² Inrättades 2008 och stödjer Jordbruksverkets arbete med försöksdjursfrågor och är ett forum för informationsutbyte.

²³ Direktiv 2010/63/EU om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål

5 EU-lagstiftning med koppling till 3R-frågor som berör Kemikalieinspektionen

I Försöksdjursdirektivet (Direktiv 2010/63/EU om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål) fastställs åtgärder för skydd av djur som används för vetenskapliga eller utbildningsändamål.

De tre EU-förordningarna Reach, växtskyddsmedelsförordningen och biocidförordningen har införlivat 3R-aspekter i lagstiftningen. I Reach är informationskraven utformade så att 3R-perspektivet så långt möjligt främjas. I de fall det krävs mer omfattande djurförsök för att uppfylla datakraven, måste registranten först få tillstånd genom ett beslut av EU:s kemikaliemyndighet (Echa) innan försöken genomförs. Både växtskyddsmedelsförordningen, biocidförordningen och Reach ställer krav på samarbete kring djurstudier så att nya djurförsök inte görs i onödan. I dessa förordningar finns exempel på strategier för när information från en *in vitro*-testmetod kan utnyttjas och antalet djur kan minimeras genom stegvis testning (hudirritation eller ögonirritation).

5.1 Reach

Kemikalieinspektionen är ansvarig myndighet för bland annat den EU-gemensamma förordningen om kemikalier (Reach)²⁴. Reach innehåller bindande regler om säkerhetsbedömning av ämnen med krav på tillverkare och importörer att ta fram kunskap om bland annat hälso- och miljöfarliga egenskaper.

Ambitionen är att i största möjliga utsträckning minimera användningen av nya djurförsök för att uppfylla informationskraven i Reach. Enligt Reach-förordningens artiklar och bilagor skall möjligheterna att använda alternativa metoder, inklusive tester på odlade celler (s.k. *in vitro tester*) och datormodeller för kvalitativa eller kvantitativa struktur-aktivitetssamband (s.k. SAR respektive QSAR) alltid tas tillvara så långt det är möjligt. Djurförsök skall bara användas som en sista utväg och djurförsök ska inte upprepas. Redan i artikel 1 i Reach anges att syftet med förordningen bland annat är att garantera en hög skyddsnivå för människors hälsa och miljön och att främja metoder med 3R-perspektiv för att bedöma hur farliga ämnen är.

Echa har publicerat en praktisk vägledning för ”Hur man undviker onödiga djurförsök” i samband med registreringen av ämnen. I vägledningen beskrivs strategier för att undvika onödiga djurförsök. Echa lyfter särskilt fram registrantens skyldighet att dela testdata med varandra. Echa informerar regelbundet i sina Nyhetsbrev och erbjuder även utbildning för registranter om utvecklingen av alternativa testmetoder (alla 3R) och hur de kan användas vid bedömning av framförallt egenskaper som frätande och irriterande på hud och ögon, allergiframkallande på hud samt akut toxicitet. Utbildningen ges elektroniskt via webinarier.

Bilaga XI till Reach innehåller riktlinjer för när en registrant kan avvika från de krav som ställs upp i bilaga VII-X genom att använda information från alternativa källor. För många informationskrav anges även specifika möjligheter till anpassning och undantag i kolumn 2 i bilaga VII-X. I vissa fall medges att de potentiellt mest djurbelastande informationskraven i Reach inte behöver uppfyllas om detta kan motiveras genom att exponeringen av människor och miljön kan visas vara betryggande låg och att effektiva riskbegränsande åtgärder alltid vidtas.

²⁴ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier

Registranter som anser sig behöva genomföra mer omfattande djurförsök för att uppfylla informationskraven i Reach bilaga IX-X måste först få tillstånd genom ett beslut av EU:s kemikaliemyndighet (Echa) innan försöken genomförs. I dessa fall ska registranten lämna förslag på de tester som behöver utföras för att få fram den information som krävs.

Testförslagen granskas och utvärderas av Echa innan registranten meddelas ett beslut om testningen. Här har även EU:s medlemsländers behöriga myndigheter och Echas medlemstatskommitté möjlighet att påverka utformningen av besluten.

Testförslag som omfattar försök på ryggradsdjur ska offentliggöras på Echas webbplats. Från och med 21 juni 2016 ska den registrant som föreslår tester som omfattar ryggradsdjur visa att alternativa testmetoder har övervägts men inte kan ge den information som krävs.

Övervägandena ska dokumenteras i registreringsdossiern som skickas till Echa. Detta krav har tillkommit efter ett beslut²⁵ av EU:s ombudsman²⁶.

En annan Reach-process är Echas utvärdering av registreringsunderlag (s.k. compliance check) där syftet är att kontrollera om tillverkare och importörer har uppfyllt informationskraven. Även här har EU:s medlemsländer och Echas medlemsstatskommitté möjlighet att påverka utformningen av de beslut om ytterligare information som riktas till registranterna.

Den information om farliga egenskaper hos kemikalier som ändå tas fram efter beslut av Echa, för att uppfylla säkerhetskraven och leda till skydd för hälsa och miljö, måste dock vara pålitlig och användbar för det avsedda ändamålet, dvs. skyddet av hälsa och miljö. Mer specifikt uttryckt måste informationen (testresultat etc.) vara vetenskapligt relevant och regulatoriskt accepterad för såväl farobedömning (vilka skadliga egenskaper har ämnet), faroklassificering (varningsmärkning) som riskbedömning.

I Reach är dessa aspekter tillgodosedda genom att informationskraven utformats så att användning av alternativa metoder (alla 3R) så långt möjligt främjas. Ytterligare vägledning för industrin ifråga om val av metoder för att uppfylla informationskraven i Reach har tagits fram. Även här är ambitionen att välja djurfria testmetoder framför djurförsök i största möjliga utsträckning utan att åsidosätta kravet på att testresultaten måste vara pålitliga och kunna användas för faro- och riskbedömning.

I Reach-förordningens artikel 13 finns regler om vilka testmetoder som ska användas när information om ämnens inneboende egenskaper tas fram. Här ges EU-kommissionen uppgiften att ge ut en särskild kommissionsförordning med accepterade testmetoder inom EU. Denna testmetodförordning innehåller dels internationellt accepterade testmetoder, dels andra testmetoder för användning inom EU.

5.2 Testmetodförordningen

EU:s testmetodförordning²⁷ till Reach antogs i maj 2008. Sedan dess har testmetodförordningen ändrats sex gånger²⁸ bl.a. med syftet att förbättra metoderna, minska användningen av antalet försöksdjur och ersätta djurförsök med djurfria metoder där så är

²⁵ Decision in case 1606/2013/AN on how the European Chemicals Agency applies rules concerning animal testing.

²⁶ Europeiska ombudsmannen utreder **klagomål** om **missförhållanden** i EU:s institutioner och övriga organ. Alla **EU-medborgare** och **personer som är bosatta i EU**, samt [organisationer och företag](#) kan framföra klagomål.

²⁷ Kommissionens förordning (EG) nr 440/2008 om testmetoder enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach).

²⁸ senast genom Kommissionens förordning (EU) 2016/266 av den 7 december 2015

möjligt. European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing (EURL-ECVAM) är EUs gemensamma organ för bland annat utveckling, validering och främjande av användning av djurfria testmetoder. EURL-ECVAM har en viktig roll i samband med att testmetodförordningen successivt revideras i takt med uppnådda tekniska/vetenskapliga framsteg.

5.3 CLP – Klassificering och märkning

CLP²⁹ är en EU-förordning som innehåller regler om hur kemikalier ska klassificeras med avseende på farliga egenskaper, hur farliga kemikalier ska märkas med farosymboler (piktogram) och annan information till användare och hur förpackningar för farliga ämnen ska vara utformade. Förordningen baseras på ett Globalt Harmoniserat System för klassificering och märkning av kemikalier (GHS). För att kunna fastställa om ett ämne eller en blandning medför en hälso- eller miljöfara enligt bilaga I till denna förordning får nya tester göras, förutsatt att alla andra medel för att ta fram information har uttömts, bl.a. genom att tillämpa reglerna i avsnitt 1 i bilaga XI till Reach-förordningen (EG) nr 1907/2006. Om tester utförs ska de göras enligt artikel 8 och utföras enligt de testmetoder som är godkända enligt testmetodförordningen (EG nr 440/2008) till Reach eller välgrundade, internationellt erkända, vetenskapliga principer eller metoder som är validerade i enlighet med internationella förfaranden.

Generellt saknas kriterier för alternativa testmetoder i GHS med undantag för testmetoder för genotoxicitet (påverkan på arvsmassan). Ett arbete med översyn av kriterier för klassificering av ämnen för anpassning mot data från validerade alternativa testmetoder har påbörjats inom GHS.

5.4 Växtskyddsmedelsförordningen

Växtskyddsmedelslagstiftningen innehåller också bindande regler om säkerhetsbedömning av ämnen och produkter med krav på tillverkare att ta fram kunskap om bland annat hälso- och miljöfarliga egenskaper. I växtskyddsmedelsförordningen³⁰ som trädde ikraft 14 juni 2011 har det inrättats ett system för informationsutbyte. Syftet är att medlemsstaterna bör göra de uppgifter och den vetenskapliga dokumentation som bifogas ansökningarna om produktgodkännande av växtskyddsmedel tillgängliga för varandra, kommissionen och Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet.

Vidare omfattas studier som rör ryggradsdjur av obligatorisk uppgiftsdelning. Syftet är att användningen av försöksmetoder utan djurförsök och andra riskbedömningsstrategier bör främjas. Så få djurförsök som möjligt bör genomföras med avseende på tillämpningen av förordningen, och försök på ryggradsdjur bör endast genomföras som en sista utväg. Försök med ryggradsdjur måste ersättas, begränsas eller förbättras, i enlighet med rådets direktiv³¹ om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål. Det har därför fastställts bestämmelser som förhindrar att samma tester utförs flera gånger och upprepning av tester och studier på

²⁹ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008 om klassificering, märkning och förpackning av ämnen och blandningar om klassificering, märkning och förpackning av ämnen och blandningar.

³⁰ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1107/2009 om utsläppande av växtskyddsmedel på marknaden och om upphävande av rådets direktiv 79/117/EEG och 91/414/EEG.

³¹ Rådets direktiv (EEG) nr 86/609 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål.

ryggradsdjur är förbjudet. Det finns 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 ska delas. För att olika verksamhetsutövare ska kunna få reda på vilka studier som andra utfört ska medlemsstaterna föra en förteckning över sådana studier, även om de inte omfattas av systemet för obligatorisk tillgång.

Uppgiftskrav

Enligt uppgiftskraven för verksamma ämnen³² och för växtskyddsmedel³³ ska tester på ryggradsdjur endast utföras om det inte finns några andra validerade metoder. Alternativa metoder som ska övervägas är bland annat *in vitro*-metoder och *in silico*-metoder (datorsimuleringar). För att minimera antalet djur som används i försök ska dessutom begränsning och förfining av metoder för *in vivo*-testning främjas. Principerna om ersättning, begränsning och förfining av användningen av ryggradsdjur ska beaktas till fullo när testmetoder utarbetas, särskilt när lämpliga validerade metoder blir tillgängliga för att ersätta, begränsa eller förfina djurförsök.

Uppgiftskrav för verksamma ämnen

Lagstiftningen förordar att tester på ryggradsdjur endast ska utföras om det inte finns några andra validerade metoder. Enligt uppgiftskraven för verksamma ämnen information om det verksamma ämnets absorption, distribution, metabolism och utsöndring hos däggdjur tas fram i kort- och långtidsstudier på relevanta arter för att de framtagna toxikologiska data ska bli mer användbara för tolkning av toxicitetsstudierna.

De toxicitetsstudier, data och upplysningar som ska läggas fram och utvärderas ska vara tillräckligt omfattande för att följderna av en enda exponering för det verksamma ämnet ska kunna identifieras, och särskilt för att fastställa eller göra en bedömning av bl. a. det verksamma ämnets toxicitet, toxiskt verknings sätt, den relativa fara som är förknippad med de olika exponeringsvägarna, mm.

Även om tonvikten ska ligga på en uppskattning av toxicitetsintervall ska de framtagna upplysningarna också möjliggöra en klassificering av det verksamma ämnet i enlighet med förordningen för klassificering och märkning, CLP. Den information som erhålls genom testning av akut toxicitet är särskilt viktig för bedömningen av faror som kan uppstå vid olyckor.

I förordningen finns exempel på strategier för när information från en *in vitro*-testmetod kan utnyttjas och antalet djur kan minimeras genom stegvis testning (hudirritation eller ögonirritation). Ett *in vivo*-test kan ibland ersättas med information från ett annat test för att få tillräcklig information, exempelvis kan information från en dermal (via huden) toxicitetsstudie användas för att utesluta behovet av hudirritationsstudier.

Uppgiftskrav för växtskyddsmedel

Enligt uppgiftskraven för växtskyddsmedel ska upplysningar tillhandahållas om det verksamma ämnets akuta toxicitet och dess irriterande och sensibiliserande effekter. Även här finns strategier för stegvis testning för irriterande egenskaper.

De relevanta beräkningsmetoder som används för klassificering av blandningar enligt CLP ska i förekommande fall tillämpas vid farlighetsbedömningen av växtskyddsmedlet. Uppgifter

³² Kommissionens förordning (EU) nr 283/2013 om uppgiftskrav för verksamma ämnen, i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1107/2009 om utsläppande av växtskyddsmedel på marknaden.

³³ Kommissionens förordning (EU) nr 284/2013 om uppgiftskrav för växtskyddsmedel, i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1107/2009 om utsläppande av växtskyddsmedel på marknaden

om toxiskt verknings sätt, toxikologisk profil och alla andra kända toxikologiska aspekter av det verksamma ämnet och av potentiellt skadliga ämnen ska läggas fram, om sådana uppgifter finns tillgängliga.

Dock krävs att man ska uppfylla de uppgiftskrav som finns gällande toxicitet och ett test ska utföras om sökanden inte kan motivera ett alternativt tillvägagångssätt i enlighet med CLP. I det senare fallet ska alla beståndsdelars akuta orala/dermala/inhalationstoxicitet (via mun/hud/inandning) redovisas eller tillförlitligt förutsägas med en validerad metod. Hänsyn ska tas till de möjliga effekterna av beståndsdelar för hela blandningens potentiella toxicitet.

Krav på samarbete kring studier på djur

En sökande är således skyldig att undersöka om det finns ett godkännande för en produkt som innehåller samma verksamma ämne, skyddsämne eller synergist eller för ett hjälpämne innan några tester eller studier utförs, då man ska undvika att utföra samma tester mer än en gång.

Om studier på ryggradsdjur har lämnats in till myndigheten i medlemslandet, ska den sökande redovisa att man vidtagit nödvändiga åtgärder för att kontrollera att dessa studier inte redan har utförts eller påbörjats. Medlemsstaterna ska inte, som stöd för ansökningar om produktgodkännande, godta att tester och studier där ryggradsdjur ingår utförs mer än en gång eller att sådana tester och studier påbörjas när de metoder som beskrivs i bilaga II till direktiv 1999/45/EG kunde använts. Sökanden ska i sin ansökan motivera vilka åtgärder som vidtagits för att undvika djurförsök och förhindra att samma försök utförs mer än en gång på ryggradsdjur. I det fall parterna inte når en överenskommelse har myndigheten möjlighet att i samband med prövningen av ansökan använda studierapporter på ryggradsdjur som ägs av annan än sökanden.

5.5 Biocidförordningen

Biocider är nödvändiga för att bekämpa både organismer som är skadliga för människors eller djurs hälsa och organismer som orsakar skada på naturmaterial eller tillverkade material. Biociders inneboende egenskaper och deras användningsmönster kan emellertid medföra risker för människor, djur och miljö och måste därför godkännas i enlighet med biocidförordningen. I biocidförordningen står att det är viktigt att minimera antalet djurförsök och att försök på ryggradsdjur inte får upprepas för tillämpningen för förordningen och att datadelning om djurförsök är obligatorisk.

Informationskrav för verksamma ämnen i biocidprodukter

Uppgifter om den toxikologiska profilen för miljön samt för människor och djurs hälsa krävs för att ett verksamt ämne ska godkännas. Information om det verksamma ämnets absorption, distribution, metabolism och utsöndring i kort- och långtidsstudier hos däggdjur ska lämnas. Den information som lämnas ska i alla händelser utgöra tillräckligt underlag för en riskbedömning som visar att kriterierna för godkännande är uppfyllda. Datadelning ska tillämpas och sökanden är skyldig att inleda en rådfrågning före inlämnandet av uppgifter då försök på ryggradsdjur inte får upprepas för tillämpningen för denna förordning. Nya försök på ryggradsdjur ska utföras som sista tillgängliga alternativ för att uppfylla uppgiftskraven när alla andra uppgiftskällor har uttömts. *In vivo*-testning med frätande ämnen i koncentrations-/dosnivåer som förorsakar frätskador ska också undvikas. Detta gäller även i växtskyddsmedelsförordningen och Reach. I biocidförordningen ges särskild anvisning för anpassningen av vissa deluppgifter som kan kräva att försöken utförs på ryggradsdjur. Försöken ska uppfylla de tillämpliga krav om skydd av försöksdjur som anges i

Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU³⁴ om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål. För de endpoints där stegvisa testningsstrategier finns tillgängliga ska bedömningen utföras enligt dessa strategier för att minska antalet försöksdjur.

Informationskrav för biocidprodukter

Uppgifter där djurförsök kan komma i fråga för biocidprodukter är uppgifter om biocidproduktens akuta toxicitet, dess irriterande och sensibiliserande (allergiframkallande) egenskaper samt effektivitet. Stegvisa testningsstrategier finns tillgängliga och de relevanta beräkningsmetoder som används för klassificering av blandningar i enlighet med förordning (EG) nr 1272/2008 ska där så är lämpligt tillämpas vid farobedömningen av biocidprodukten i syfte att undvika försök på ryggradsdjur. I de fall där försök är nödvändiga ska försöken uppfylla de tillämpliga krav om skydd av försöksdjur som anges i Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål. Nya försök på ryggradsdjur ska utföras som sista tillgängliga alternativ för att uppfylla uppgiftskraven i denna bilaga när alla andra uppgiftskällor har uttömts. *In vivo*-testning med frätande ämnen i koncentrations-/dosnivåer som förorsakar frätskador ska också undvikas.

Krav på samarbete kring studier på djur

Den sökande är således skyldig att undersöka om studier redan har lämnats in till kemikaliemyndigheten Echa, eller till en behörig myndighet i ett medlemsland, i samband med en tidigare ansökan. Om sådana studier redan lämnats in är sökanden skyldig att försöka förhandla med ägarna av data om att få tillgång till dessa. Om ingen överenskommelse nås ska Echa ändå ge sökanden tillgång till dokumentationen, under förutsättning att ägarna av dokumentationen får ekonomisk kompensation för detta av den som får tillgång till studierna.

Rådgivning

Som en del av rådgivningen till dem som ansöker om godkännande för verksamma ämnen eller biocidprodukter ska information om möjligheten att anpassa uppgiftskraven ges. Sökande företag ska också kunna rådgöra med Kemikalieinspektionen angående uppgiftskravet med avseende på de försök på ryggradsdjur som sökanden föreslår.

5.6 Försöksdjursdirektivet

I Försöksdjursdirektivet (Direktiv 2010/63/EU om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål) fastställs åtgärder för skydd av djur som används för vetenskapliga eller utbildningsändamål. Direktivet ska tillämpas i de fall djur används i eller är avsedda att användas i försök eller föds upp särskilt för att deras organ eller vävnader ska användas för vetenskapliga ändamål.

I artikel 4 fastställs principerna för 3 R-frågor (ersättning, begränsning och förfining): Medlemsstaterna ska säkerställa att en vetenskapligt tillfredsställande metod eller teststrategi, som inte innebär användning av levande djur, ska användas i stället för ett försök när så är möjligt.

Medlemsstaterna ska säkerställa att antalet djur som används i projekt begränsas till ett minimum utan att projektets syfte äventyras.

Medlemsstaterna ska säkerställa förfining av uppfödning, hållande och skötsel, och av de metoder som används i försök samt eliminera eller begränsa till ett minimum allt som kan vålla djuren smärta, lidande, ångest eller bestående men.

³⁴ Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål.

När det gäller val av testmetoder anges följande i artikel 13 ” Utan att det påverkar tillämpningen av nationell lagstiftning om förbud mot vissa typer av metoder ska medlemsstaterna se till att försök inte utföras om en annan metod eller teststrategi för att uppnå de eftersträlvade resultaten, som inte innebär användning av ett levande djur, erkänns enligt unionslagstiftningen”.

Artikel 47 ställer krav på att kommissionen och medlemsstaterna ska bidra till utveckling och validering av alternativa testmetoder (alla 3R). Kommissionen ska ansvara för att de alternativa testmetoder som validerats inom EU ska få internationell acceptans. Medlemsstaterna har ansvar för att alternativa testmetoder främjas på nationell nivå och att sprida information om sådana metoder. Medlemsstaterna ska även utse en kontaktpunkt som ska ge råd om relevans och lämplighet av alternativa metoder i lagstiftningssammanhang.

Varje medlemsland ska inrätta en nationell kommitté för skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål. Kommittén ska ge råd åt behöriga myndigheter och djurskyddsorgan i frågor som rör hantering och användning av försöksdjur (artikel 49). De nationella kommittéerna ska samarbeta kring information och bästa praxis. Varje medlemsstat ska även utse en eller flera behöriga myndigheter för genomförandet av detta direktiv.

Medlemsstaterna ska senast den 10 november 2018 och därefter vart femte år underrätta kommissionen om införandet av detta direktiv. Kommissionen ska göra motsvarande rapportering till Europaparlamentet och rådet senast den 10 november 2019.

6 EU-kommissionens aktiviteter

EU-kommissionen har i ett meddelande³⁵ aviserat att de kommer att vidta ett antal åtgärder för att snabba på utvecklingen och användningen av djurfria metoder inom forskning och testning. Kommissionens åtgärder är ett svar på ”Stop Vivisection” (Avskaffa djurförsöken) som är det tredje europeiska medborgarinitiativet som lämnats in till kommissionen. Inlämnandet skedde den 3 mars 2015 och initiativet hade undertecknats av 1,17 miljoner människor. I initiativet uppmanas kommissionen:

”att upphäva direktiv 2010/63/EU om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål och att lägga fram ett nytt förslag grundat på avskaffandet av djurförsök som i stället gör det obligatoriskt att – i biomedicinsk och toxikologisk forskning – använda data av direkt relevans för den mänskliga arten”.

Initiativet presenterades även vid en offentlig utfrågning i Europaparlamentet. Kommissionen framhåller att djurens välbefinnande är en viktig fråga för EU, och man strävar efter att uppnå ett gott djurskydd. Samtidigt vill EU också skydda människors hälsa och miljön. EU delar medborgarinitiativets övertygelse att djurförsöken bör fasas ut vilket också är EU-lagstiftningens slutmål. Kommissionen delar dock inte åsikten att användningen av djurmodeller strider mot vetenskapliga principer. På biologiskt mycket komplexa områden där befintliga alternativ ännu inte har tillräcklig prediktionsförmåga (förmåga att förutse effekter) behövs djurmodeller fortfarande för att kartlägga de komplexa biologiska mekanismer som leder till en observerad effekt eller för att ge den information som behövs för att garantera att en produkt är säker.

Kommissionen har inte för avsikt att lägga fram ett förslag om att upphäva direktiv 2010/63/EU och kommer inte att föreslå en ny rättslig ram. Kommissionen planerar däremot att se över direktiv 2010/63/EU och kommer att betona att alternativa metoder finns

³⁵ Bryssel den 3.6.2015 C(2015) 3773 final

tillgängliga och aktivt övervaka efterlevnaden av direktivet särskilt principen om de tre R:en. I direktivet föreskrivs också att en genomföranderapport ska läggas fram 2019. Denna rapport kommer att innehålla de första bedömningarna av i vilken utsträckning direktivet når sina mål. Vidare kommer Kommissionen att fortsätta att främja utvecklingen och användningen av alternativa metoder, uppmuntra samarbete och kunskapsutbyte mellan olika sektorer, validera nya metoder och underlätta deras formella godkännande. Dessutom kommer kommissionen att fortsätta den nära dialogen med forskarvärlden på EU-nivå och internationell nivå för att identifiera alternativa testmetoder. Detta innefattar alla 3R med en strävan mot ersätta djurstudier.

7 Forskning

Många problem återstår att lösa för att ersätta djurförsök som görs idag. Ibland saknas tillräcklig kunskap om vad som händer i våra kroppar för att det ska gå att utveckla modeller som kan ersätta djurförsöken. Det är svårt att forska om helkroppseffekter i t.ex. cellmodeller. Det kan ta tid innan en ny metod, modell eller teknik utvärderats, publicerats, spridits och ibland modifierats för att kunna ersätta djurförsök. Vissa "alternativa metoder" används under en längre tid som komplement, innan de visat sitt värde och djurförsöken kan upphöra. Ibland räcker inte metoden till för att helt ersätta ett djurförsök, utan kan utgöra ett första delsteg i forskningen eller för att testa en produkt³⁶. Det pågår dock flera stora projekt i EU och på global nivå med en tydlig 3R-inriktning.

7.1 EUToxRisk

EUToxRisk³⁷ är ett 6-årsprojekt som startade 1 januari 2016 och är ett projekt under EUs program för forskning och innovation, Horizon 2020. Budgeten är 30 miljoner Euro. EUToxRisk är ett konsortium bestående av 39 deltagande partners i EU och globalt. Aktörerna innefattar universitet, forskningsinstitut, företag, myndigheter och andra regulatoriska aktörer, t.ex. OECD, ECHA och US EPA. EUToxRisk har som målsättning att utveckla en mer relevant, snabbare, billigare och i princip djurfri riskbedömningsmetodik. Detta innefattar moderna humanrelevanta cellulära modeller och högutvecklade *in silico* datormodeller som ska ge en förståelse på molekylär mekanistisk nivå om vad som orsakar toxicitet och därmed ett bättre (mer relevant) beslutsunderlag. Projektet strävar efter att utveckla och kombinera nya metoder i olika IATA baserade på biologisk förståelse av toxiska effekter åskådliggjort i AOP:er. Vidare strävar EUToxRisk efter att utveckla read across-metodiken där även biologisk read across ska användas, dvs. att data för kemikalier som har en liknande biologisk verkningsmekanism, t ex att de påverkar ett eller flera liknande steg i AOP:er ska kunna användas för att förutsäga toxiciteten av en viss substans. Målsättningen för EUToxRisk är att skapa en ny era i toxikologisk testning i EU och globalt. Målsättningen är att nya riskbedömningsstrategier för upprepad toxicitet och utvecklings och reproduktionstoxicitet ska kunna användas i olika regulatoriska sammanhang.

7.2 Swetox

Swetox är ett center för tvärvetenskaplig forskning och utbildning inom miljö- och hälsorelaterad toxikologi. Swetox ska bedriva både toxikologisk grundforskning och riktad forskning som uppdragsforskning. Bakom verksamheten står elva svenska universitet i

³⁶ <http://forskautandjurforsok.se/fakta/istallet-for-djurforsok>

³⁷ <http://www.eu-toxrisk.eu>

samverkan. Målsättningen är att genom samlad kompetens och metoder bidra med en nivåhöjning och bättre koordinering av forskning och utbildning inom toxikologiska vetenskaper i landet. Kemikalieinspektionen har haft flera möten och samarbeten med Swetox och denna samverkan bör fortsätta. Swetox har en tydlig inriktning mot 3R och även 3M (Mekanismer, Modeller, Markörer).

Swetox 3R-vision är att säkerhetsbedömningar inom toxikologiska vetenskaper i framtiden ska kunna utföras med hjälp av djurfria metoder. Målet är att djurförsök för toxikologiska säkerhetsbedömningar ska ersättas successivt, utan att kompromissa med den vetenskapliga kvaliteten, människors hälsa eller miljöns hållbarhet. Swetox stödjer och deltar i utvecklingen av nya metoder för markörer för toxicitet och stödjer och deltar i valideringar av nya metoder i samarbete med akademi, industri och myndigheter.

3R-principerna har en central funktion på Swetox, dels integrerat i den praktiska vardagliga processen för all forskning som bedrivs, dels som egen forskningsdisciplin. Det finns en stark vetenskaplig förankring inom alla 3R:en på Swetox. Strukturerat förbättringsarbete inom 3R leds av Swetox tvärvetenskapliga 3R-team. Teamet ansvarar för att ta fram årliga 3R-mål, utveckla nationella och internationella samarbeten inom 3R, och öka 3R-medvetenhet genom kommunikation och utbildning. Alla R:en är lika viktiga.

7.3 Kemikalieinspektionens forskningssamverkan

Enligt Kemikalieinspektionens instruktion ska myndigheten särskilt bidra med kunskap för att främja forsknings- och utvecklingsarbete som har särskild betydelse för att kunna nå miljökvalitetsmålet Giftfri miljö. Kemikalieinspektionen behöver sprida kunskap till forskarsamhället om vilka krav de regulatoriska regelverken ställer på forskningen för att forskningens resultat ska bli regulatoriskt tillämpbara. Det är viktigt inte minst för att få forskning som bidrar till att effektivisera processer under Reach och under växtskyddsmedels- och biocidförordningarna. Kunskapen behöver förbättras vad det gäller grundläggande toxikologisk och ekotoxikologisk kunskap om ämnens miljö- och hälsoegenskaper. Det gäller i synnerhet för de nyligen uppmärksammade och mindre kända risker som orsakas av hormonstörande ämnen, kombinationseffekter, nanomaterial och högfluorerade ämnen. Utvecklingen av nya testmetoder/teststrategier för bedömning av kemiska ämnens farlighet, utveckling av riskbedömningsmetodik, testning och validering av nuvarande metodik är viktiga delar. 3R-frågor är en viktig del i allt utvecklingsarbete och forskningssamverkan. Kemikalieinspektionen lyfter i de sammanhang där myndigheten verkar och träffar enskilda eller grupper av forskare fram och förklarar de regulatoriska förutsättningarna och behoven.

8 Referenser

ECHA 2010, Praktisk vägledning 10: *Hur man undviker onödiga djurförsök.*

(http://echa.europa.eu/documents/10162/13655/pg_avoid_animal_testing_sv.pdf)

Jordbruksverket, Rapport 2015:26. *Uppdrag att inleda bildandet av ett kompetenscentrum för 3R-frågor.*

(<https://www.jordbruksverket.se/download/18.2a498c59151a8682886df6af/1450365129902/Uppdrag+att+inleda+bildandet+av+ett+kompetenscentrum+f%C3%B6r+3R-fr%C3%A5gor.pdf>)

Liu, B., Li, S. & Hu, J. (2004) Technological advances in high-throughput screening. *American Journal of Pharmacogenomics*, 4(4), 263-276.

Malmquist, J. & Eliasson, M. (2003). Det finns inga svenska endpoints!, *Läkartidningen*, nr 42, volym 100, s. 3338. http://ww2.lakartidningen.se/old/content_0342/pdf/3338.pdf (hämtad 2016-04-26)

Nationalencyklopedin. *In vitro*. <http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/in-vitro> (hämtad 2016-04-26).

Regeringens proposition 2013/14:41. *Ändringar i djurskyddslagen.*

(<http://data.riksdagen.se/fil/F757ED47-87F0-44D7-A323-2FA3D18024F5>)

Tabeller med testmetoder och vägledningsdokument med 3R-relevans finns i dessa länkar:

<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/animal-welfare.htm>

<https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/validation-regulatory-acceptance>

<http://alttox.org/mapp/table-of-validated-and-accepted-alternative-methods/>

Tollefsen, KE, Scholz S, Cronin, MT, Edwards, SW, de Knecht J, Crofton K, Garcia-Reyero N, Hartung T, Worth A, Patlewicz G. (2014). Applying Adverse Outcome Pathways (AOPs) to support Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA). *Regul Toxicol Pharmacol*. 70(3):629-40.

KEMI

Kemikalieinspektionen

Box 2, 172 13 Sundbyberg
08-519 41 100

Besöks- och leveransadress
Esplanaden 3A, 172 67 Sundbyberg

kemi@kemi.se
www.kemikalieinspektionen.se