

Svar från Forska Utan Djurförsök angående ändringar i §§ 10-12 i L55, angående användning av toxicitetstester som syftar till att fastställa akut toxicitet.

Forska Utan Djurförsök ingår i referensgruppen som fått i uppdrag att kommentera förslag till ändringar i texterna om akuta toxicitetstester i 3 kap. föreskrifter och allmänna råd (DFS 2004:4) om djurförsök mm. Nedan finns våra synpunkter på nuvarande formuleringar samt svar på de frågor som ställts av jordbruksverket.

Forska Utan Djurförsök är en forskningsstiftelse med syfte är att bidra till att djurförsök ersätts med djurfria metoder. Vi har valt att lämna synpunkter på denna text eftersom det kan påverka valet av testmetoder och öka engagemanget för att så långt som möjligt ersätta denna typ av djurförsök.

Först vill vi kommentera de skäl för att förändra texterna som jordbruksverket hänvisar till. Vi håller med om att det finns tolkningsproblem. Enligt vår mening kan förtydliganden behöva göras i alla tre paragraferna och de allmänna råden. Vi kommer att kommentera detta närmare nedan.

Länderna får ju inte införa hårdare regler än EU-direktivet, efter att direktivet har börjat tillämpas. Däremot får länderna behålla hårdare regler än EU. Om det är så att det svenska regelverket direkt strider mot EU:s regelverk är vi övertygade om att det kommer att finnas möjlighet att ändra vid senare tillfällen. Det kanske till och med är lämpligt att låta EU bedöma om det svenska regelverket på något sätt strider mot EU:s regler och låta EU-kommissionen göra en sådan bedömning i samband med deras översyn av nationell lagstiftning.

I sammanhanget vill vi även nämna att utgångspunkten i EU:s regelverk numera är att djurförsök ska begränsas och på sikt helt ersättas. Detta måste också vara utgångspunkten för och tydligt framhävas i det svenska regelverket. Som exempel kan nämnas följande formulering i den inledande texten i 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 strukturlika 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.

Och följande text i informationen om datakrav för växtskyddsmedel, en förordning som kräver beräkningar av LD50/LC50-värden:

”Animal and human testing:

7.1 Where new tests are carried out for the purpose of Regulation (EC) No 1107/2009, tests on vertebrate animals described in this Regulation and within the meaning of Directive 2010/63/EU shall be undertaken only where no other validated and/or acceptable alternative is possible.

Alternatives include *in vitro* methods and *in silico* methods. Reduction and refinement methods for *in vivo* testing shall also be considered to keep the number of animals used in testing to a minimum.

7.2 The principles of replacement, reduction and refinement of the use of animals should be fully taken into account in the design of the test methods, in particular when appropriate validated methods become available to replace, reduce or refine animal testing.

Vi skulle därför vilja att det i de aktuella paragraferna skrivs in att djurförsök för att fastställa akut toxicitet genom djurförsök bara ska användas som en sista utväg när andra vägar såsom *in vitro*-metoder och *in silico*-metoder inte helt uppfyller specifika krav i den lagstiftning som sökande hänvisar till. Det bör noteras att *in vitro*-metoder och *in silico*-metoder också kan användas för att beräkna lämpliga doser för att därigenom kunna minimera antalet dosgrupper och totala antalet djur i akuta toxicitetstester.

Vi anser att det är oerhört viktigt att djuren inte utsätts för onödigt lidande. Att djuren ska avlivas vid det tidigaste tecknet på livshotande tillstånd eller betydande smärta, ångest eller liknande lidande är mycket viktigt att ha kvar. Men för att det ska få genomslag i verkligheten behövs också tydliga definitioner och riktlinjer. Vad menas med ”det tidigaste tecknet på livshotande tillstånd” och vad är ”betydande smärta och ångest”? Det behövs också krav på mycket tät tillsyn under kritiska tidpunkter för att djuren ska kunna avlivas när lidandet blir för svårt.

Det krävs också att de djurförsöksetiska nämnderna får information om hur djuren förväntas påverkas vid olika tidpunkter under testperioden, för att de ska kunna ställa krav på tillräcklig tillsyn.

När det gäller val av testmetod för akuta toxicitetstester utgår man i de flesta av EU:s regelverk från OECD-godkända metoder. Det lidande som djuren utsätts för vid de olika metoderna varierar. Därför bör svenska regelverket ställa krav på att den metod som utsätter djuren för minst lidande alltid används, om det inte finns mycket starka skäl för något annat val.

När det gäller OECD:s godkända testmetoder innebär det att OECD TG 420 "Acute oral fixed dose" bör vara den metod som föreskrivs då djurtester krävs. Denna metod 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.

Kommentarer paragraf för paragraf:

Användning av toxicitetstester som syftar till att fastställa akut toxicitet

10 § Djurförsök som syftar till att enbart fastställa ett LD50-värde och LC50-värde för ett ämne eller en blandning av ämnen får inte utföras.

Kommentar: Vi vet att det trots denna paragraf fortfarande förekommer djurförsök som syftar till att fastställa LD50- resp LC50-världen för kemikalier och produkter. Vi skulle gärna vilja se en sammanställning av information om sådana djurförsök som gjorts de senaste åren för att därefter ta ställning till lämplig ny formulering. Det är mycket svårt att ta ställning till hur en formulering bör utformas utan att veta vilka djurförsök det är som berörs av formuleringen.

11 § Vid akut toxicitetstest får avbrytningspunkten för det enskilda djuret inte förläggas senare än vid det tidigaste tecknet på livshotande tillstånd eller betydande smärta, ångest eller annat likvärdigt lidande.

Kommentar: Det måste klargöras vad som menas med "tidigaste tecknet på livshotande tillstånd" och "betydande smärta, ångest eller annat likvärdigt lidande". Det måste också klargöras hur tillsynsrutinerna ska se ut för att säkerställa att djuren verkligen avlivas när de når "tidigaste tecknet på livshotande tillstånd" och/eller lider av "betydande smärta, ångest eller annat likvärdigt lidande". Om avlivning verkligen ska ske vid "tidigaste" tecknet på livshotande tillstånd krävs konstant eller mycket tät tillsyn under de perioder under testets gång där denna typ av situationer kan uppstå.

12 § Vid testning av vissa snabbverkande substanser i en akut toxicitetstest ska tillsyn av djuren utföras med mycket täta intervaller. Erforderlig tillsyn ska i sådana fall även utföras nattetid.

Kommentar: Att ställa krav på tillsyn med mycket täta intervaller är bra, men det ska inte ske bara vid snabbverkande substanser. Det finns testsubstanser som utsätter djuren för ett långdraget lidande där döden inte kommer förrän efter några dagar. Det är extra viktigt i dessa situationer att det finns tydliga avbrytningspunkter och tät tillsyn. Det måste också tydliggöras vad som menas med "tät tillsyn". För vissa personer innebär det att tillsynen utökas från en till 2-3 gånger per dygn. Det är långt ifrån tillräckligt för att se till att djuren inte utsätts för onödigt lidande. För vissa typer av substanser kanske det krävs kontinuerlig tillsyn medan det i andra fall räcker med tillsyn varje timme. Det kan också variera under testets gång beroende på vilken effekt testsubstansen har på djuren.

Allmänna råd till 3 kap. 10-12 §§

Försöksledaren bör vid planeringen av ett djurförsök avseende akut toxicitet överväga, motivera och närmare beskriva bl.a.

- 1. aktuella dokumentationskrav och övriga skäl som föreligger för testets genomförande,*
- 2. om substansen eller produkten testats tidigare,*
- 3. antal djur i dosgrupper och antal sådana grupper,*
- 4. vilka doseringar som ska göras avseende dosnivåer, doseringsvägar och doseringsschema,*
- 5. vilka effekter som kan väntas drabba djuren av det ämne eller den blandning av ämnen som ska testas,*
- 6. rutiner för vård, förvaring och tillsyn av djuren som utarbetats i samråd med veterinär, godkänd föreståndare och djurvårdande personal, samt*
- 7. avbrytningspunkt.*

Kommentar: Vi undrar vad som menas med att försöksledaren bör ta överväga, motivera och närmare beskriva det som anges i råden vid "planeringen" av ett djurförsök. Vi anser att det är självklart att samtliga dessa punkter tas upp i ansökan till djurförsöksetiska nämnden.

Vi anser också att försöksledaren bör överväga, motivera och beskriva 3R-åtgärder i samband med försöket, t.ex. om in vitro- och in silico-metoder används för att beräkna lämpliga dosnivåer.

I punkt 5 bör tas med att försöksledaren även ska ange när under testets gång som de olika effekterna förväntas drabba djuren i de olika dosgrupperna. Uppgifterna i punkt 6 om rutiner för bl.a. tillsyn måste kopplas till tidpunkterna för förväntade effekter på ett tydligt sätt och det ska också finnas rutiner för att upptäcka och agera vid effekter som inte förväntades eller som inträffar vid en tidpunkt då de inte förväntades.

Kommentarer kring Jordbruksverkets frågor till samtliga i referensgruppen

4. Behövs det ett förtydligande att LD50-förbudet inte omfattar studier som har ett annat syfte än att ta fram ett LD50-värde, t.ex. infektionsförsök? Om ni anser att det krävs ett förtydligande, lämna gärna ett förslag på en formulering.

Svar: Det framgår tydligt av rubriken där dessa paragrafer återfinns, att det handlar om toxicitetstester som syftar till att fastställa akut toxicitet. Infektionsförsök är inte ett sådant försök och bör därför inte tas upp alls under denna rubrik.

Infektionsförsök och andra typer av dödsförsök med svårt lidande bör dock kanske få en egen punkt i L55 för att se till att nya djurförsöksdirektivets mål att begränsa djurs lidande i försök ska kunna uppfyllas på bästa sätt.

5. Kan man formulera förbudet om på ett sådant sätt att man i så fall nämner det som är tillåtet i fall det finns lagstadgade krav? T.ex.:

X § Djurförsök som syftar till att fastställa ett LD50-värde och LC50-värde för ett ämne eller en blandning av ämnen får endast utföras om det krävs enligt xxx (t.ex. 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).

Formulera gärna ett eget förslag eller kommenterar det lämnade förslaget.

Svar: Vi anser att detta är olämpligt. Det måste vara försöksledaren själv som tydligt hänvisar till krav i relevanta regelverk i sin motivering.

6. Behöver LD50/LC50 tester skiljas från andra toxicitetstester eller anser ni att bestämmelsen i nuvarande 3 kap 11 § är tillräckliga för att säkerställa att djuren inte får tillåtas att dö eller utsättas för mer lidande än vad som är absolut nödvändig i samband med akut toxicitetstestning?

Svar: Vi behöver ta del av en sammanställning av de djurförsök som görs idag i Sverige för att fastställa LD50/LC50-värden, för att kunna besvara denna fråga.

Med vänlig hälsning

Karin Gabrielson Morton
Forska Utan Djurförsök