

Factsheet

ECHA-12-FS-08-NL

De rol van dierproeven bij het waarborgen van een veilig gebruik van chemische stoffen

De REACH-verordening heeft tot doel een hoog niveau van bescherming van de menselijke gezondheid en het milieu te waarborgen tegen gevaarlijke effecten van chemische stoffen. Zij vormt het tijdens het wetgevingsproces vastgestelde evenwicht tussen enerzijds de noodzaak met behulp van dierproeven nieuwe informatie over gevaarlijke eigenschappen te genereren en anderzijds het doel onnodige dierproeven te voorkomen. Daarom wordt het principe gehanteerd dat alleen in laatste instantie proeven op gewervelde dieren mogen plaatsvinden.

Bedrijven die chemische stoffen produceren of invoeren, moeten erop toezien dat deze veilig kunnen worden gebruikt. Dit wordt bewerkstelligd door aan de hand van – indien nodig te genereren – informatie over de intrinsieke eigenschappen van stoffen de gevaren ervan te beoordelen voor zowel de indeling als de risicobeoordeling en aldus passende risicobeheersmaatregelen te ontwikkelen ter bescherming van de

menselijke gezondheid en het milieu.

Een van de voornaamste redenen voor de ontwikkeling van REACH was het vullen van lacunes in de informatie voor het grote aantal stoffen dat al in de EU in gebruik was. Voor veel van die stoffen was er namelijk onvoldoende informatie over de gevaarlijke eigenschappen ervan en de risico's die hun gebruik kan vormen.

Zonder volledige informatie over de essentiële gevaarlijke eigenschappen van chemische stoffen in grotere hoeveelheden kunnen registranten geen chemische veiligheidsbeoordeling uitvoeren om aanbevelingen te doen over passende risicobeheersmaatregelen ter voorkoming of beperking van blootstelling. In het bijzonder is voor dergelijke stoffen vaak geen informatie beschikbaar over eigenschappen zoals toxiciteit voor organen na langdurige blootstelling, het vermogen om kanker te veroorzaken, toxiciteit voor zich ontwikkelende foetussen, toxiciteit voor de voortplantingsfuncties of toxiciteit in aquatisch milieu op lange termijn.

Standaardinformatie-eisen

REACH-registranten dienen in hun registratiedossier alle relevante en beschikbare informatie over de intrinsieke eigenschappen van de stof te vermelden.

De informatie die in het registratiedossier van een bedrijf moet worden vermeld, hangt af van de hoeveelheid waarin een stof wordt ingevoerd of vervaardigd. Hogere hoeveelheden van een stof worden beschouwd als een indicator voor een hogere kans op schade aan de menselijke gezondheid en het milieu, en moeten grondiger worden onderzocht dan kleinere hoeveelheden.

In de bijlagen VII, VIII, IX en X van de verordening wordt bepaald welke informatie wordt verlangd voor hoeveelheden van respectievelijk 1, 10, 100 of 1 000 of meer ton per jaar per registrant. Dit worden de 'standaardinformatie-eisen' genoemd en zijn het omvangrijkst voor stoffen in een hoeveelheid van 1 000 ton of meer per jaar.

Indien bepaalde basisinformatie ('kerninformatie') met betrekking tot een aantal intrinsieke eigenschappen van een stof (zoals bepaald in de bijlagen VII en VIII) niet beschikbaar is, is het de verantwoording van registranten om deze gegevens te genereren en in het registratieformulier te vermelden. Afhankelijk van de betreffende eigenschap kunnen de standaardinformatie-eisen bepalen welke informatie uit standaardtests kan worden verkregen. Afhankelijk van de specifieke test worden normaal bacteriën, gekweekte cellen of dieren gebruikt.

Uit de kerninformatie moet bijvoorbeeld blijken of de mogelijk bestaat dat één enkele blootstelling of een blootstelling gedurende enkele uren of dagen ernstige schade aan de menselijke gezondheid of het milieu toebrengt. Informatie uit andere tests, bijvoorbeeld met bacteriecellen, kan mogelijk een indicatie geven over het vermogen van een stof om kanker te veroorzaken.

Voor hogere hoeveelhedsklassen bestaan er aanvullende informatie-eisen (zoals bepaald in de bijlagen IX en X). Voor deze klassen

wordt gedetailleerdere en uitgebreidere informatie verlangd, die kan worden verkregen uit zogenaamde 'higher-tier'-onderzoeken. Als er lacunes in gegevens zijn vastgesteld die niet anderszins kunnen worden opgevuld, zullen registranten higher-tier-onderzoeken moeten uitvoeren om te voldoen aan de eisen van de bijlagen IX en X. Voordat dergelijk onderzoek kan worden gestart, moeten zij daarvoor echter testvoorstellen indienen en vooraf goedkeuring krijgen van ECHA.

Sommige van de onderzoeken waarin de eigenschappen van stoffen worden beoordeeld, in het bijzonder voor registraties van grote hoeveelheden, worden uitgevoerd met proefdieren. Voor de meeste via dierproeven bestudeerde gevaarlijke eigenschappen worden ratten en muizen gebruikt, maar ook konijnen, cavia's, vissen en in zeldzame gevallen vogels kunnen worden gebruikt (speciaal gefokte stammen).

REACH vereist echter dat onderzoek waarbij levende dieren worden ingezet, moet worden uitgevoerd in overeenstemming met Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt. Die richtlijn bevat een aantal verplichtingen met betrekking tot de zorg voor laboratoriumdieren en stelt dat wetenschappelijk verantwoorde methoden of strategieën die gebruikmaken van levende dieren niet mogen worden uitgevoerd als de resultaten middels een andere wetenschappelijk verantwoorde methode kunnen worden verkregen. Op grond van de testmethodeverordening (EG nr. 440/2008) kan de Commissie testmethoden voor gebruik onder REACH vaststellen.

Voor het gebruik van informatie die afkomstig is van 'niet-standaard'-methoden of andere niet-testbenaderingen, bestaan een aantal mogelijkheden die in de volgende hoofdstukken worden beschreven.

Onnodige dierproeven voorkomen

REACH voorziet in diverse mechanismen om onnodige dierproeven te voorkomen, met

name gezamenlijk gebruik van gegevens en het gebruik van alternatieve testmethoden en andere benaderingen om de eigenschappen van stoffen te voorspellen. Het vullen van lacunes in gegevens houdt echter in dat een aantal nieuwe dierproeven noodzakelijk zullen zijn.

REACH verplicht registranten nieuwe onderzoeken met gewervelde dieren in het kader van REACH-registratie te beperken. Uitvoering van dergelijke onderzoeken is alleen in laatste instantie toegestaan. Registranten moeten eerst alle bestaande gegevens verzamelen en beoordelen. Vervolgens dienen zij vóór uitvoering van nieuwe dierproeven lacunes in gegevens vast te stellen en na te gaan of deze kunnen worden opgevuld door middel van *in-vitro/ex-vivo*-onderzoeken of andere alternatieve benaderingen zoals voorspellingsmethoden.

Dit houdt in dat alle beschikbare informatie wordt verzameld: informatie uit *in-vivo*- (met levende dieren), *ex-vivo*- (bijvoorbeeld met weefsels van dieren) en *in-vitro*-onderzoeken (bijvoorbeeld met bacteriën of gekweekte cellen), informatie uit blootstelling van de mens, voorspellingen op basis van informatie van structureel verwante stoffen (dat wil zeggen door 'read-across' en 'chemische categorieën') en voorspellingen uit valide computationele voorspellingsmethoden, bijvoorbeeld (kwantitatieve) structuur-activiteitrelaties ((Q)SAR's).

Om het gebruik van niet-standaardtests of andere benaderingen voor testmethoden zonder dierproeven te rechtvaardigen, mogen registranten de standaardinformatie-eisen 'aanpassen' door te voldoen aan een aantal randvoorwaarden (zoals bepaald in de bijlagen VII tot en met X, kolom 2, of bijlage XI van de verordening). Bijlage XI geeft de mogelijkheid alle informatie, zelfs indien niet afkomstig van erkende testmethoden, te gebruiken waarmee de noodzaak van dierproeven kan worden voorkomen of verminderd; die informatie moet ook geschikt zijn voor indeling, risicobeoordeling en gevarencommunicatie.

Daarnaast bestaan voor registranten van dezelfde stof verplichtingen met betrekking

tot gezamenlijk gebruik van gegevens om dubbel testen met proefdieren te voorkomen.

Registranten blijven verantwoordelijk voor de beoordeling van de intrinsieke eigenschappen van hun stoffen voor gevaren- en/of risicobeoordeling en indeling; zij zijn verantwoordelijk voor het opstellen van de respectieve technische en wetenschappelijke beoordelingen. Indien de motivering voor de aanpassing of de niet-standaardgegevens niet aan de volgens REACH benodigde informatie voldoen, kan ECHA evenwel als uitkomst van de dossierbeoordeling eisen dat ontbrekende informatie, onder meer uit dierproeven, wordt overgelegd.

De doelstelling bij het bepalen van de rol van ECHA bij de beoordeling onder REACH is de verantwoordelijkheid te houden voor de veiligheid van chemische stoffen die in de industrie in gebruik zijn, en tegelijk onnodig testen te voorkomen. ECHA voert nalevingscontroles van registratiedossiers uit om te controleren of wordt voldaan aan de informatie-eisen van de REACH-bijlagen. De rol van ECHA bij de beoordeling van testvoorstellen is bedoeld om ervoor te zorgen dat de resultaten van een uitgevoerde proef aanvaardbaar zijn voor de doeleinden van REACH. Van ECHA worden hierbij geen werkzaamheden verwacht die normaal de registrant moet verrichten. In beide gevallen kan dit resulteren in een ontwerpbesluit waarin wordt verzocht om nadere informatie zoals resultaten van dierproeven.

Op zijn website publiceert ECHA alle testvoorstellen met gewervelde dieren die door registranten worden ingediend met het oog op het voldoen aan de in bijlagen IX en X van REACH bepaalde standaardinformatie-eisen. Dit betreffen de higher-tier-onderzoeken voor complexe eindpunten die meestal dierproeven vereisen. Derden, zoals niet-gouvernementele organisaties en bedrijven, hebben daarna 45 dagen de tijd voor het indienen van wetenschappelijk valide informatie of onderzoeken die van toepassing zijn op de desbetreffende stof en het desbetreffende gevaarseindpunt zoals beschreven in het testvoorstel.

De bedrijven waarvoor de ontwerpbesluiten

van ECHA gelden, hebben het recht om tijdens het besluitvormingsproces opmerkingen te maken. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten beoordelen alle ontwerpbesluiten en kunnen wijzigingen voorstellen. Indien dit het geval is, wordt de zaak verwezen naar het Comité lidstaten, dat unaniem overeenstemming moet bereiken over het ontwerpbesluit. Wordt dit niet bereikt, dan verwijst ECHA de zaak naar de Commissie voor een besluit. Deze procedure werd ingesteld om te waarborgen dat zo goed mogelijk gebruik wordt gemaakt van bestaande informatie en dat alleen dierproeven worden verlangd wanneer de noodzakelijke informatie niet beschikbaar is.

De verordening inzake indeling, etikettering en verpakking (CLP-verordening) vereist niet dat nieuwe onderzoeken worden uitgevoerd, hoewel sommige leveranciers van stoffen hiervoor kunnen kiezen. De industrie moet alle beschikbare relevante informatie verkrijgen en deze beoordelen met behulp van de CLP-indelingscriteria om hun chemische stoffen en mengsels adequaat in te delen ten behoeve van gevarencommunicatie door middel van etikettering, verschaffing van veiligheidsinformatiebladen en gebruikmaking van geschikte verpakking. In de praktijk betekent dit dat vele stoffen (opnieuw) kunnen worden ingedeeld op grond van de registratiegegevens voor REACH.

Huidige status van alternatieve benaderingen

De afgelopen jaren zijn een aantal *in-vitro* testmethoden die voor de doeleinden van REACH geschikt zijn, goedgekeurd en opgenomen in de verordening inzake testmethoden. Er zijn echter op dit moment geen *in-vitro/ex-vivo* tests of -testbatterijen die voor REACH kunnen fungeren als gelijkwaardige vervanging van toxicologische higher-tier-onderzoeken, zoals die naar kankerverwekkendheid, mutageniteit of giftigheid voor de voortplanting (CMR). Ze kunnen echter wel bruikbaar zijn als onderdeel van een bewijskrachtbenadering (WoE-benadering) of als basis voor indeling volgens CLP, en kunnen dus, afhankelijk van

het geval, dierproeven onnodig maken.

Dierproeven kunnen worden voorkomen als de gevaarlijke eigenschappen van een stof kunnen worden voorspeld met computermodellen, soms aangeduid als *in-silico* methoden, d.w.z. met behulp van QSAR's of de SAR-benadering. Op dit moment mogen dergelijke *in-silico* voorspellingen niet op zichzelf worden gebruikt voor de voorspelling van een aantal van de toxicologische eigenschappen (toxiciteit op lange termijn, kankerverwekkendheid, mutageniteit en giftigheid voor de voortplanting) van stoffen voor REACH, hoewel ze bruikbaar kunnen zijn als onderdeel van een WoE-benadering of als basis voor indeling volgens CLP.

Eigenschappen van stoffen kunnen worden voorspeld met informatie uit tests op analoge stoffen door middel van de 'read-across'-benadering of, voor een groep stoffen, met de 'categorie'-benadering. De registrant is verantwoordelijk voor het wetenschappelijk beargumenteren waarom deze voorspelde eigenschappen toereikend zijn voor REACH, in de zin dat vergelijkbare informatie wordt verstrekt als met de dieronderzoeken naar de geregistreerde stof. Read-across en categorieën zijn de meest veelbelovende benaderingen voor het voorspellen van de toxicologische eigenschappen op lange termijn en CMR-eigenschappen van stoffen voor REACH (en CLP). Hierbij moet worden opgemerkt dat er voldoende informatie beschikbaar moet zijn die deze voorspellingen ondersteunt.

Registranten dienen voorzichtig te zijn met het gebruik van instrumenten ontwikkeld in onderzoek-en-ontwikkelingsprojecten en andere innovatieve technieken voor het voorspellen van eigenschappen en het weglaten van gegevens daar deze niet noodzakelijk geschikt zijn als regelgevingsinstrumenten voor REACH en CLP. Registranten worden aangeraden rekening te houden met de beperkingen van dergelijke voorspellingen, die afhangen van het gebruikte specifieke model en per geval kunnen verschillen. Desalniettemin kan het zijn dat niet-standaard- en innovatieve voorspellingen kunnen dienen om een

vollediger beeld te verkrijgen van de stofeigenschap als onderdeel van een WoE-benadering of een geïntegreerde teststrategie (ITS), zelfs als de eigenschap niet adequaat kan worden voorspeld voor REACH en CLP met alleen die techniek.

Bovendien doorlopen nieuw ontwikkelde alternatieve *in-vitro* testmethoden een validatie ter beoordeling van de relevantie en betrouwbaarheid ervan. Het Europees Centrum voor de validatie van alternatieve methoden (ECVAM) valideert alternatieve methoden die het gebruik van dieren in wetenschappelijke procedures vervangen, verminderen en verfijnen. De wettelijke aanvaarding van gevalideerde alternatieve methoden wordt vergemakkelijkt en gestroomlijnd door het nieuwe mechanisme van 'preliminaire analyse van de regelgevingsrelevantie' (PARERE). Dit gebeurt via consultatienetwerken van de Europese Commissie bestaande uit EU-lidstaatcontactpunten en relevante bureaus en comités, zoals ECHA.

Stimulatie van alternatieve methoden voor dierproeven

Naast nalevingscontrole en onderzoek van testvoorstellen bestaat de rol van ECHA ook in het helpen van registranten bij de tenuitvoerlegging van REACH en het vergemakkelijken van de plichten van de verscheidene actoren bij het voldoen aan de wettelijke eisen, waarbij een evenwicht wordt betracht tussen de noodzaak van beoordeling van de risico's van stoffen voor de menselijke gezondheid en het milieu en de voorkoming van onnodige dierproeven. ECHA stimuleert ook alternatieven voor dierproeven die voldoen aan de wettelijke behoeften door verstrekking van informatie over de mogelijkheden en beperkingen van alternatieve testmethoden en andere benaderingen.

De dagelijkse activiteiten van het agentschap omvatten onder meer het volgende:

- ECHA vergemakkelijkt en bevordert de vorming van informatie-uitwisselingsforums voor stoffen

(SIEF's), waarin bedrijven bestaande gegevens, bijvoorbeeld beschikbare gegevens uit dierproeven, gezamenlijk gebruiken.

- ECHA heeft de wegwijzer *Onnodige dierproeven voorkomen* en een reeks richtsnoeren ontwikkeld om registranten te ondersteunen bij het gezamenlijk gebruik van gegevens, chemische veiligheidsbeoordelingen en andere taken in verband met REACH die onnodige dierproeven kunnen helpen voorkomen.
- De jaarlijkse voortgangsrapporten inzake beoordeling van ECHA geven aanbevelingen ter verbetering van de kwaliteit van de registraties om te helpen waarborgen dat chemische stoffen veilig kunnen worden gebruikt en dat onnodige dierproeven worden voorkomen.
- ECHA publiceert om de drie jaar het speciale rapport *Gebruik van alternatieven voor dierproeven voor de REACH-verordening*.
- De tijdens de registratie verzamelde en op de ECHA-website gepubliceerde unieke verzameling van informatie kan toekomstige registranten helpen bij het achterhalen van bestaande gegevens, kan gezamenlijk gebruik van gegevens stimuleren en kan verdere ontwikkelingen van voorspellingsmethoden bevorderen.
- ECHA host de eChemPortal, die gratis openbare toegang biedt tot informatie over eigenschappen van chemische stoffen en directe links bevat naar informatiecollecties die zijn verzameld voor gouvernementele chemische beoordelingsprogramma's op nationaal, regionaal en internationaal niveau. ECHA gebruikt deze informatie om na te gaan of er al informatie over dierproeven beschikbaar is van andere instanties.
- De OECD QSAR Toolbox is een belangrijk instrument om groepering in

categorieën te ondersteunen en mogelijk te maken. ECHA draagt actief bij aan de verdere ontwikkeling van de Toolbox.

- De ECHA-helpdesk houdt zich bezig met vragen over de informatie-eisen, (Q)SAR-computermodellen, read-across, aanpassingsregels en testvoorstellen.
- ECHA houdt bij zijn werk rekening met de zorgen van dierenwelzijnsorganisaties en betrokken belanghebbenden. Het agentschap organiseert gerichte bewustmakingsacties en activiteiten ter ondersteuning van belanghebbenden, zoals workshops, stakeholderdagen, webinars en andere webgebaseerde informatie en instrumenten.
- De ontwikkeling van internationaal overeengekomen alternatieve testmethoden is in het bijzonder van belang ter voorkoming van onnodige dierproeven aangezien de onderzoeksprotocollen daardoor worden gestandaardiseerd. ECHA draagt bij aan dergelijke ontwikkelingen door zijn deelname aan EU- en OECD-werkgroepen en door contacten te onderhouden met andere belangrijke actoren, zoals de lidstaten, het Gemeenschappelijk Centrum voor Onderzoek van de Europese Commissie en andere EU-bureau's die bij de risicobeoordeling van chemische stoffen zijn betrokken.

Dierproeven onder REACH:

<http://echa.europa.eu/nl/chemicals-in-our-life/animal-testing-under-reach>