

Tekst opracowany w Punkcie Konsultacyjnym ds REACH Ministerstwa Gospodarki

## NATURE, Vol 460, 27 Sierpień 2009

Koszty badań związanych ze stosowaniem europejskiej legislacji chemicznej REACH, będą wiele wyższe niż wynikało to z pierwotnego oszacowania. Również liczba zwierząt wykorzystywanych do badań będzie wielokrotnie większa niż sądzono dotychczas. **Thomas Hartung** i **Costanza Rovida** przedstawiają argumenty przemawiające za rezygnacją z niektórych badań toksykologicznych.

W produktach będących w obrocie znajduje zastosowanie ponad 100 tys. chemikaliów. W 1981 r. zarówno Stany Zjednoczone jak i Unia Europejska wprowadziły wymóg przeprowadzania oceny bezpieczeństwa dla „nowych” chemikaliów wprowadzanych do obrotu po raz pierwszy. Jednak, chemikalia „istniejące”, stanowią ok. 97% obecnie stosowanych i ok. 99% całej produkcji. Obecnie, dla większości substancji „istniejących” przy rejestracji trzeba przedstawić szczegółowe dane zagrożenia, jakie stwarzają. Celem unijnego rozporządzenia z 2006 r. odnośnie Rejestracji, Oceny, Autoryzacji i Ograniczeń dot. Chemikaliów (REACH) jest ocena w okresie do 2018 r. wszystkich chemikaliów produkowanych i / lub importowanych w ilości 1 tona i powyżej.

My, jako toksykolodzy, wspieramy cele REACH – jest to największa inwestycja w bezpieczeństwo konsumentów. Jednak wszystko wskazuje na to, że prawodawcy błędnie oszacowali skalę tego wyzwania. Nasz raport, opublikowany dzisiaj przez Trans-Atlantic Think Tank for Toxicology at John Hopkins University, stanowi pierwszą analizę kosztów wdrożenia REACH od pięciu lat. Opiera się on m.in. dane z rejestracji wstępnej substancji, zakończonej 1 grudnia 2008 r. Spodziewano się, że 27 tys. firm przedłoży 180 tys. rejestracji wstępnych dla 30 tys. substancji. Tymczasem, 65 tys. firm dokonało ponad 2,7 mln rejestracji wstępnych dla ponad 140 tys. substancji. Jednym z celów REACH jest zebranie kompletu danych dla tych substancji do roku 2018. W ostatnich dekadach badano w Europie corocznie ok. 200-300 nowych chemikaliów, a więc konieczność przebadania wielokrotnie większej liczby substancji jest ogromnym wyzwaniem. Niestety, toksykolodzy mogą nie być w stanie spełnić tych oczekiwań, ponieważ nie dysponują odpowiednimi narzędziami, efektywnymi metodami lub akceptowalnymi metodami alternatywnymi do badań na zwierzętach.

### Oficjalne dane dotyczące badań i kosztów

W trakcie prac nad rozporządzeniem REACH, w latach 2001 - 2005, wielokrotnie próbowano oszacować koszty wdrożenia tego rozporządzenia, zarówno jeżeli chodzi o obciążenie finansowe firm jak też liczbę zwierząt potrzebnych do przeprowadzenia wymaganych badań toksykologicznych. Oficjalnie, w UE oparto się na oszacowaniu **kosztów na ok. 1,6 mld EUR ((w zależności od opracowania - 1,2 - 2,4 mld EUR) i 2,6 miliona zwierząt ( 2 -2,6 miliona)**. Prognozy te oparto na danych dotyczących produkcji chemicznej w latach 1991 - 1994.

Nasz raport uwzględnia różne nowe oficjalne źródła informacji, które pozwalają na ponowną analizę. Wśród czynników, które wpłyną na wzrost kosztów i liczby zwierząt, należy wymienić np. włączenie półproduktów oraz zmiany w wytycznych dla przemysłu, dotyczące sposobu wykonywania badań. Ponadto, UE składa się obecnie z 27 członków (oraz trzy kraje Europejskiego Obszaru Gospodarczego - Islandia, Liechtenstein oraz Norwegia, które przystąpiły do REACH), podczas gdy dane z 1994 r. dotyczą zaledwie 12 członków. Czynniki, które w zasadzie mogłyby zredukować koszty wdrożenia REACH to wykorzystanie metod alternatywnych zamiast badań na zwierzętach oraz udostępnienie danych będących w posiadaniu przemysłu.

Ostatnia lista substancji zawiera 143 835 substancji, które będą rejestrowane w pełni i dla których wymagany jest raport bezpieczeństwa chemicznego. Trudno powiedzieć czy dane z rejestracji wstępnej są prawdziwe (np. zawyżone ilości) i w związku z tym należy uznać, że ostateczna liczba będzie się zawierać między 143 835 a 29 342 substancji oszacowanie

oficjalne). W naszej pracy dokonaliśmy obliczeń dla pewnej liczby badań *in vivo* wymaganych przez rozporządzenie REACH. Wiarygodność naszych założeń i obliczeń została sprawdzona przez ośmiu ekspertów z przemysłu, uczelni i odpowiednich władz.

Nasze założenia oparliśmy na analizie wzrostu przemysłu chemicznego w Europie od r. 1994. Oszacowana na tej podstawie liczba substancji podlegających wymogom REACH wynosi 68 tys. substancji.

### **Założenia optymistyczne**

Te 68 tys. chemikaliów zostało następnie poddanych modelowaniu zgodnie z obecnymi wymogami dotyczącymi badań. Na potrzebę wykonania badań toksykologicznych wywiera wpływ legislacja REACH. Całkowita ilość chemikaliów produkowanych lub znajdujących się w obrocie w Europie warunkuje wymogi przeprowadzenia badań, które są następnie modyfikowane przez określoną toksyczność i profil zastosowania substancji. We wszystkich przypadkach nasze modelowanie wykorzystuje najbardziej optymistyczne założenia (minimalną liczbę zwierząt przypadającą na jedno badanie i zaniechanie wykonania dodatkowych badań). Nie uwzględniliśmy zarówno potrzeby wykonywania ponownego badania potwierdzającego, oraz badań, które nie zostały do końca zdefiniowane dla działania na gruczoły dokrewne, podrażnienia układu oddechowego, uczulenia drogą oddechową oraz neurotoksyczności rozwojowej. Rozważyliśmy również podejścia alternatywne, w tym toksykologię obliczeniową.

Nasze wyniki sugerują, że w następnym dziesięcioleciu, wygenerowanie danych zgodnie z REACH pochłonie 54 miliony kręgowców i będzie kosztować 9,5 mld EUR. To dwadzieścia razy więcej zwierząt i sześciokrotnie większe koszty, niż oficjalnie wcześniej przewidywano. Dla porównania, obecnie w Europie w celu przeprowadzania badań nowych chemikaliów jest używanych corocznie ok. 90 tys. zwierząt, co kosztuje przemysł ok. 600 milionów EUR rocznie. Bez poważnych inwestycji w metodologię o wysokiej wydajności, wykonalność tego programu stoi pod znakiem zapytania, biorąc pod uwagę szczególnie to, że nasze obliczenia opieramy na najbardziej optymistycznym scenariuszu. W okresie 12 miesięcy, przemysł musi rozpocząć przedkładanie istniejących danych dotyczących toksyczności i planów dotyczących przeprowadzenia badań na zwierzętach.

### **Środki, które mogą zapobiec katastrofie**

Nasze modelowanie pokazuje, że największe koszty i najwięcej badań z wykorzystaniem zwierząt dotyczą szkodliwego działania na rozrodczość (wpływ chemikaliów na funkcje rozrodcze). Generują one ok. 90% liczby zwierząt i 70% planowanych kosztów.

Ponieważ czasu jest niewiele, zalecamy, aby pilnie zrewidowano wymogi dotyczące badań szkodliwego działania na rozrodczość i ograniczono je do substancji wzbudzającym największe obawy. Zalecamy również przegląd strategii badań i wydłużenie czasu na realizację planów.

Większość z przewidywanego wzrostu liczby zwierząt do badań jest wynikiem badania dotyczącego szkodliwego działania na rozrodczość na dwóch pokoleniach, w którym toksyczne działanie jest badane na potomstwie narażonych szczurów, a potem na drugim pokoleniu. Oszacowanie UE dotyczące liczby zwierząt nie zawiera potomstwa (za wyjątkiem ujęcia ich w statystyce wykorzystania zwierząt w UE). Metoda ta wymaga użycia średnio 3200 szczurów na jedna substancję, w porównaniu z 784 zwierząt wymaganych do badania na jednym pokoleniu, natomiast koszty wzrastają pięciokrotnie. Ponadto, zmiany w REACH wprowadzające zbędny wymóg powtarzania badania na dwóch pokoleniach drugiego gatunku, powodują dalszy wzrost liczby zwierząt i wzrost kosztów.

Istnieje wiele przeciwwskazań do prowadzenia badań na dwóch pokoleniach z wykorzystaniem drugiego gatunku, w porównaniu z niewielkimi korzyściami wynikającymi z informacji na temat bezpieczeństwa. Wzrost liczby substancji, dla których zostaną otrzymane fałszywie dodatnie wyniki może prowadzić do wycofywania się ze stosowania chemikaliów i powodować niepotrzebne obawy konsumentów. W ostatnich 25 latach jedynie 2-3 substancje rocznie zostały przebadane w badaniach na dwóch pokoleniach, a wyzwaniem, jakim jest REACH będzie

wymagało przebadania 100-300 chemikaliów rocznie. Pilnie potrzebujemy metod alternatywnych.

Pomimo znacznych wysiłków, nie ma obecnie zaakceptowanych metod alternatywnych badania szkodliwego działania na rozrodczość, ale prawdopodobnie będą one przyjęte do r. 2018. Wykorzystanie metod obliczeniowych jest również ograniczone z powodu trudności w określeniu szkodliwego działania na rozrodczość oraz faktu, że połowę chemikaliów stanowią mieszaniny, chemikalia nieorganiczne, sole lub związki zawierające atomy metali.

Jedyną alternatywą jest rozszerzone badanie na jednym pokoleniu, do którego wytyczne są w trakcie opracowywania przez Organizację Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD). Takie podejście rozszerza czas obserwacji dla pierwszego pokolenia z dodatkowymi badaniami neurotoksyczności i immunotoksyczności, jeżeli są podyktowane wynikami badań.

My popieramy zastąpienie badania na dwóch pokoleniach metodą OECD, która wg nas mogłaby zredukować wykorzystanie zwierząt do tego badania o ok. 40-60% i ogólne wykorzystanie zwierząt do badań zgodnie z REACH o ok. 15%. Zalecamy ogłoszenie moratorium dotyczących badań szkodliwego działania na rozrodczość lub przynajmniej ograniczenie badań do czasu, aż będą gotowe wytyczne OECD i będą dostępne alternatywne strategie przesiewowe.

W chwili obecnej Komisja Europejska i przemysł kosmetyczny (COLIPA) przeznaczyły 50 mln EUR na badania i rozwój metod alternatywnych. Jedyną poważną inwestycją UE w badania szkodliwego działania na rozrodczość jest projekt ReProTect, który kończy się w tym roku i będzie dalej kontynuowany.

W dalszej perspektywie, przepisy dotyczące toksykologii muszą wkroczyć w XXI wiek – wiele dotychczasowych metod w większości nie było zmienianych od ponad 40 lat. Agencja ds. Ochrony Środowiska w USA rozumie tę potrzebę. W marcu bieżącego roku wprowadziła nową strategię wysokiej wydajności do badania toksyczności. Ma to na celu przejście do metod opartych o zidentyfikowane drogi toksyczności, komórki człowieka, gatunki bezkręgowców oraz insekty lub robaki i metody obliczeniowe. Zamiast narażania zwierząt na wysokie dawki i obserwowania wielu możliwych efektów, można sprawdzać czy wrażliwe procesy fizjologiczne nie uległy zakłóceniu.

Unijny REACH nie jest jedynym programem wymagającym badania chemikaliów. Na świecie - w Stanach Zjednoczonych, Japonii, Kanadzie również planowane są oceny szkodliwości chemikaliów. REACH jest jednak pierwszym programem obowiązującym prawnie. Biorąc pod uwagę ekspansję UE, wzrost kosztów i wykorzystania zwierząt był nieunikniony i powinien być ujawniony w odpowiednim czasie, zaraz po zakończeniu rejestracji wstępnej. My przedstawiamy, może o 2-3 lata wcześniej, wyzwania, które są przed nami. Uzbrojeni w tę wiedzę o niedociągnięciach obecnego podejścia, autorzy przepisów i przemysł powinni współpracować przy znajdowaniu takich rozwiązań, które z jednej strony będą chronić bezpieczeństwo konsumentów, a jednocześnie wykorzystywać jak najmniejszą liczbę zwierząt do badań.

**Thomas Hartung** pracuje w Department of Environmental Health Sciences na Uniwersytecie Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland 21205, USA i jest profesorem farmakologii i toksykologii na Uniwersytecie w Konstanz w Niemczech.

**Costanza Rovida** jest chemikiem pracującym jako prywatny konsultant, w Varese, Italy.  
e-mail: thartung@jhsph.edu