



Strategi for (Q)SAR samarbejdet mellem Miljøstyrelsen og DTU Fødevareinstituttet 2013-2015

Visioner

- **Myndigheder:** Den danske styrkeposition inden for udvikling og myndighedsmæssig anvendelse af (Q)SAR værktøjer bliver fastholdt og udbygget. Den udvidede (Q)SAR database bliver alment kendt (nationalt og internationalt) som et af de mest omfattende frit tilgængelige (Q)SAR værktøjer inden for myndighedsmæssig kemikalievurdering. Den bliver en integreret del af myndighedernes arbejde med at rejse mistanke om farlige effekter af kemikalier og regulering af disse kemikalier medfører øget beskyttelse for mennesker og miljø. Endvidere bliver myndighedernes ressourceeffektivitet forbedret ved at målrette aktiviteter mod kemikalier, som (Q)SAR modellerne forudsiger har farlige egenskaber.
- **Industri:** Den udvidede (Q)SAR database bliver inddraget af industrien i forsknings- og udviklingsrelaterede aktiviteter, hvor den bliver et vigtigt redskab ved udviklingen af nye kemiske stoffer og produkter og ved substitutionsovervejelser for eksisterende kemiske stoffer med farlige egenskaber. Herved bliver (Q)SAR databasen også et anvendt redskab til screening af nye utestede kemikalier i forbindelse med ”grøn omstilling”, hvor nuværende produkter skal afløses af alternative produkttyper med mere miljø- og/eller ressourcevenlige egenskaber. En sådan brug vil nemlig kunne lede til at brug eller produktion af visse stoffer tidligt opgives, mens den for andre stoffer vil betyde, at man kan reducere og målrette den nødvendige testning med forsøgsdyr, hvilket både sparer tid og ressourcer samtidig med, at 3 R principperne¹ for dyrevelfærd tilgodeses på en mere optimal måde.
- **Offentligheden:** Den udvidede (Q)SAR database bliver anvendt af NGO’er i arbejdet med at identificere mulige problemstoffer. Dette arbejde kan anvendes til at skabe samfundsdebat samt til at påvirke virksomheder og myndigheder. Databasen bliver endvidere anvendt på universiteter til relevante forskningsprojekter og i undervisning af studerende inden for relevante fagområder.

Formål med samarbejdet

Formålet med samarbejdet er at fremskaffe informationer om kemikalier med manglende eller utilstrækkelige testdata, som kan anvendes af Miljøstyrelsen til reguleringsaktiviteter og derved øge beskyttelsen af mennesker og miljø. Informationerne kan også anvendes af Industrien til selvregulering. Samarbejdet skal medføre bedst mulige betingelser for henholdsvis (Q)SAR brugere i Miljøstyrelsen og (Q)SAR udviklere på DTU Fødevareinstituttet.

¹ 3 R står for Refinement, Reduction and Replacement af dyreforsøg

For (Q)SAR brugerne i Miljøstyrelsen og på DTU Fødevareinstituttet betyder dette, at der er adgang til brugervenlige, relativt letforståelige, relevante, effektive og velfungerende (Q)SAR redskaber, som kan anvendes i myndighedsarbejdet til at identificere og rejse mistanke mod potentielle problemstoffer. Der er endvidere direkte adgang til bistand og rådgivning fra (Q)SAR eksperter, hvilket sikrer, at Miljøstyrelsen kan levere velunderbyggede (Q)SAR vurderinger af kemikalier på et højt fagligt niveau, herunder i forbindelse med *ad hoc* spørgsmål, der opstår ved EU og internationale forhandlinger.

For (Q)SAR udviklerne betyder den tætte kontakt til myndighederne, at der er løbende tilbagemeldinger i forhold til den aktuelle brug af de udviklede redskaber. Herved sikres det, at udviklingsrelaterede aktiviteter (f.eks. udvikling af nye (Q)SAR modeller) er tilpasset brugernes behov og bliver relevante og anvendelige i myndighedssammenhænge.

Nøglestrategier

Miljø og sundhed

Det centrale element i (Q)SAR samarbejdet er at bidrage til en øget beskyttelse for mennesker og miljø ved at identificere mulige problemstoffer blandt de tusindvis af kemikalier, der findes i vores omgivelser. Disse mulige problemstoffer kan efterfølgende blive undersøgt nærmere og eventuelt blive strengere reguleret eller helt udfaset. Følgende fire overskrifter er udvalgt som hovedpunkter for (Q)SAR samarbejdet i 2013-15 under miljø og sundhed:

a) Udvikling og offentliggørelse af myndighedsrelevante (Q)SAR redskaber

For at kunne anvende (Q)SAR estimater til myndighedsopgaver er det en forudsætning, at de anvendte modeller er af høj faglig kvalitet, og at de giver pålidelige estimater. Det vigtigste enkeltelement i (Q)SAR samarbejdet er den danske (Q)SAR database, som oprindeligt er udviklet af Miljøstyrelsen og DTU i fællesskab og sidenhen videreudviklet af DTU Fødevareinstituttet i tæt samarbejde og med finansiel støtte fra Miljøstyrelsen. Da den eksisterende database, som blev offentliggjort i 2004, efterhånden er blevet forældet, er det en nøglestrategi at sikre, at denne database bliver opdateret, udvidet og forbedret. Dette arbejde er igangsat under regeringens Kemikaliehandlingsplan fra 2010-13. Projektet er opdelt i mindre delprojekter, hvor resultaterne løbende bliver tilgængelige for Miljøstyrelsen. Resultaterne bliver dog først tilgængelige for offentligheden ved publicering af en web-baseret (Q)SAR database, som forventes færdig ultimo 2014. Den nye (Q)SAR database bliver mere tidssvarende og mere relevant i forhold til myndighedsopgaver og industriens selvsvurdering af kemikalier. Desuden vil det nye modelkoncept i databasen give mere troværdige og præcise forudsigelser, dække et betydeligt større antal kemikalier og få en forbedret brugerflade. Databasen skal udvikles således, at der er størst mulig gennemsigtighed i forhold til forudsætninger for modelestimaternes anvendelse og modellernes validering. Endeligt er det vigtigt at sikre, at databasen er intuitivt opbygget med en høj brugervenlighed, og at den nødvendige dokumentation, i forhold til at vurdere modellernes validitet og modelestimaternes pålidelighed, er let tilgængeligt og af høj kvalitet.

b) Vurdering af kemikalier og identifikation af mulige problemstoffer

Formålet med at udvikle (Q)SAR redskaber er at kunne bruge disse redskaber til at forbedre kemikalievurderingsarbejdet og derved opnå et højere beskyttelsesniveau for mennesker og miljø. For kemikalier med manglende eller utilstrækkelige testdata anvendes (Q)SAR modellerne til at identificere mulige problemstoffer, der findes i vores omgivelser. For kemikalier med testdata

anvendes (Q)SAR modellerne til at belyse mekanismerelaterede områder eller som et supplement til testdata, som ofte ikke er entydige med hensyn til fravær/tilstedeværelse af en uønsket effekt. I modsætning til mange andre offentligt tilgængelige (Q)SAR redskaber, der er offentliggjort som modeller, er den danske (Q)SAR database baseret på modelforudsigelser for tusindvis af stoffer, som er lagt i en søgbar database med avancerede søgemuligheder. Dette muliggør, at der kan laves hurtige søgninger på et stort antal stoffer, og at der med det samme genereres en hel profil for hvert stof. Herved kan man i den danske (Q)SAR database lave screeninger af et stort antal stoffer, hvilket er meget brugbart i myndighedernes arbejde med at identificere mulige problemstoffer, bl.a. i det løbende evalueringsarbejde med stoffer under REACH i forbindelse med kontrol af registreringsoplysningerne.

c) Sikre en fornuftig anvendelse af (Q)SAR redskaber

I tillæg til, at (Q)SAR redskaber kan anvendes til at identificere mulige problemstoffer, kan (Q)SAR estimater også under nogle lovgivninger (eksempelvis REACH) anvendes af industrien til at erstatte egentlige dyreforsøg under forudsætning af, at visse betingelser er opfyldt. Det er yderst vigtigt at sikre, at denne anvendelse ikke medfører et reduceret beskyttelsesniveau for mennesker og miljø. Derfor skal der deltages aktivt i aktiviteter som adresserer anvendelse af (Q)SAR redskaber herunder udvikling af nye og opdatering af eksisterende vejledninger samt i policy diskussioner ved fortolkning af lovgivnings- og vejledningstekster. Derudover forventes det også, at medarbejderne, som udvikler og bruger (Q)SAR modellerne på DTU Fødevareinstituttet i Miljøstyrelsen, vil være aktive i forbindelse med udarbejdelse af fremtidige arbejdsgange og evalueringsprincipper vedrørende brug af kombinationer af forskellige (Q)SAR modelforudsigelser og anden relevant viden (f.eks. eksisterende testdata samt information vedrørende brug, forekomst og udslip) til kemikalievurdering i myndighedssammenhænge.

d) Sikre en bred implementering af (Q)SAR redskaber blandt (Q)SAR brugere

De udviklede (Q)SAR redskaber skal implementeres så bredt som muligt blandt eksterne (Q)SAR brugere (andre myndigheder, grønne organisationer, industrien, konsulentvirksomheder og på højere læreanstalter) og internt i Miljøstyrelsen, hvor redskaberne kan anvendes i forbindelse med kemikalievurderings- og sikkerhedsarbejdet. Jo større udbredelse disse redskaber opnår, desto større potentiale vil der være for, at de kan medvirke til at forbedre beskyttelsesniveauet for mennesker og miljø. Der bør derfor afholdes workshops, gives præsentationer ved relevante lejligheder og undervises på eksempelvis universiteter og overfor konsulentvirksomheder etc. Endvidere skal der planlægges specifikke kommunikationsaktiviteter (eksempelvis udarbejdelse af informationsfolder, nyhed til internet etc.) ved publiceringen af den opdaterede og udvidede danske (Q)SAR database. Endeligt er det vigtigt, at Miljøstyrelsen og DTU Fødevareinstituttet arbejder på at integrere anvendelsen af (Q)SAR i andre projekter, hvor dette kunne være relevant (eksempelvis forbrugerprojekter, miljørapporter mv.).

Grøn omstilling

Ifølge Regeringsgrundlaget skal der fastlægges et ”Program for udvikling af renere teknologi til fremme af substitution af farlige stoffer i produkter”. Dette program skal underbygge regeringens målsætning om at sikre danskerne mod farlige stoffer i vandet, luften og jorden, såvel som i maden og i kroppen. Det skal også underbygge regeringens ambition om, at Danmark skal i front, som udvikler af grønne løsninger.

Et af de helt store dilemmaer ved substitution af enkeltstoffer og udvikling af renere teknologier er, at man ofte substituerer velkendte ”problemkemikalier” med nyere utestede alternativer. Disse alternativer kan i nogle tilfælde have problematiske effekter, uden at dette er kendt, fordi det tager mange år at fremskaffe alle de relevante testdata.

Frit tilgængelige (Q)SAR modeller/databaser kan hurtigt og gratis give vigtige informationer om disse utestede alternativer på et meget tidligt stadie og derved være medvirkende til at reducere antallet af nye problemstoffer, der kommer på markedet. Desuden kan sådanne modelforudsigelser være medvirkende til, at virksomhederne undgår at bruge ressourcer på udviklingsarbejde af nye stoffer og produkttyper, hvor det senere viser sig, at de enten ikke kan markedsføres på grund af uønskede effekter over for mennesker og/eller miljøet, eller at de får uønskede effekter, som der skal gribes ind overfor. Proaktiv anvendelse af (Q)SAR redskaber kan derfor virke forebyggende i kemikaliesikkerhedsarbejdet og være med at fremme den grønne omstilling.

I Danmark er de fleste kemikalievirksomheder downstreambrugere, som arbejder med produktformulering. Substitution af farlige stoffer er generelt mere simpelt for disse virksomheder i forhold til virksomheder, der arbejder med udvikling af nye kemiske stoffer. Anvendelsen af (Q)SAR redskaber kan være en medvirkende faktor til at give danske virksomheder en konkurrencefordel, eksempelvis for virksomheder, der ønsker at markedsføre sig med en grøn profil, eller for virksomheder, der ønsker at være på forkant med myndighedernes regulering af problematiske stoffer.

For at have den ønskede effekt, er det en forudsætning, at (Q)SAR redskaberne bliver brugt af de virksomheder, der arbejder med substitution og udvikling af renere teknologi. Derfor bør de udviklede (Q)SAR redskaber indgå i de projektpakker under ”renere teknologi”, hvor det er relevant i forhold til kemikaliesubstitution. Det er ligeledes en målsætning, at (Q)SAR værktøjerne aktivt promoveres, og at medarbejdere og de to institutioner indgår i samarbejder med forskere, institutioner og virksomheder, som udvikler værktøjer til udvikling af nye produkter og processer.

Forskning og udvikling

Den videnskabelige udvikling inden for toksikologi og økotoxikologi medfører, at myndighederne med jævne mellemrum flytter fokus til nye typer af effekter eller egenskaber. Da sådanne nyopdagede typer af effekter ofte ikke er dækket af standardiserede testmetoder, vil det kun være få kemikalier, der er testede for disse effekter (eksempelvis visse typer af hormonforstyrrende effekter).

Når et vist antal af stoffer er testet i standardiserede tests kan man udvikle (Q)SAR modeller, hvorved det bliver muligt at screene ikke-testede kemikalier for den specifikke type af effekt. Udvikling af nye (Q)SAR modeller kan også adressere andet end toksikologiske/økotoxikologiske effekter som eksempelvis metabolisering af stoffer. Endvidere medfører teknologiudviklingen og den løbende generering af nye testdata, at der opstår muligheder for at revidere og udvide eksisterende modeller eller udvikle nye modeller eller modelleringskoncepter. Dette kan eksempelvis medføre mere troværdige og præcise estimater, end de nuværende modeller kan. Endeligt giver QSAR modellering forøget mulighed for, at man kan forske i andre afledte typer af sammenhænge såsom eksempelvis korrelationer mellem forskellige effekttyper. Dette kan give anledning til opstilling af nye årsags-virkningshypoteser og dermed bidrage til mekanismeafklarende forskning.

(Q)SAR udviklerne bør anvende forsknings- og udviklingsmæssige ressourcer til at udvikle nye (Q)SAR modeller og / eller modelkoncepter, som er relevante i forhold til myndighedernes, industriens, forskernes og NGO'ernes vurdering af kemikalier.

Endeligt er det vigtigt, at (Q)SAR udviklerne følger den videnskabelige udvikling, deltager i internationale forskningsaktiviteter herunder projekter og holder sig ajour med fagområdet generelt for at kunne give den bedst mulige faglige rådgivning til (Q)SAR brugerne.

Toksikologi i det 21. århundrede

Fremskridt inden for molekylærbiologi og toksikologi baner fremover vejen for store forbedringer i farevurdering af de mange kemikalier, der findes i vores omgivelser. På længere sigt vil farevurdering af kemikalier bevæge sig mere over imod reagensglasbaserede (*in vitro*) undersøgelser vedrørende kemikaliers virkningsmekanismer. Det forventes også, at (Q)SAR redskaber får en stigende anvendelse i den sammenhæng. Processen er allerede i gang bl.a. i forbindelse med udviklingen af AOP's ("Adverse Outcome Pathways"²) under OECDs Kemikalieprogram og i forbindelse med alle de internationale aktiviteter, der er knyttet hertil (herunder forskningsaktiviteter i EU hos ECVAM, på JRC og tilsvarende institutioner i forskellige OECD lande). Her anvendes (Q)SAR bl.a. i forbindelse med at forstå og kortlægge sammenhængen mellem kemiske strukturer, mekanistiske interaktioner og toksiske effekter, hvilket dels giver en dybere mekanistisk baseret forståelse men samtidig også ofte mulighed for at forudsige toksikologiske egenskaber af kemikalier.

Andre relevante koncepter vedrørende myndighedsmæssig anvendelse af (Q)SAR på den længere bane (dvs. efter REACH) bør også overvejes, f.eks.:

- Kan en fremtidig regulering/vejledning indeholde målrettede testnings- og informationsstrategier, som er bundet op på positive (Q)SAR estimerer?
- Kan (Q)SAR redskaber anvendes mere proaktivt til at drive udviklingen fra myndighedsregulering til industriens selvregulering?

Selvom en radikal forøget anvendelse af disse koncepter formentlig ligger noget ude i fremtiden, bør (Q)SAR udviklerne følge de igangværende diskussioner og aktiviteter, således at vi også fra dansk side fortsat bidrager til denne internationale udvikling, som forventes at komme til kraftigt at påvirke regeldannelse og praksis for kemikalievurdering i fremtiden.

² AOP er et forholdsvist nyt begreb som er opstået i forbindelse med diskussionerne om Toksikologien i det 21. Århundrede (initieret i 2007 af U.S. National Research Council rapporten "Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy"). Begrebet anvendes ofte nogenlunde synonymt med MoA ("Mode of Action"), men indbefatter nogle gange også visse ADME forhold (optagelse, omsætning, fordeling og udskillelse).